

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2026-075>

Возможность применения тактики “watch and wait” в терапии пациентов с немелкоклеточным раком легкого (обзорная статья)

Е. Х. Сейнароева

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Ева Хасановна Сейнароева seynaroeva_e_kh@student.sechenov.ru

Резюме

Цель: Анализ мировых научных публикаций, посвященных методу “watch and wait” и перспективе его применения в группе пациентов с местнораспространенной формой НМРЛ.

Материал и методы: Произведен поиск литературы с использованием медицинских баз данных: PubMed, Web of Science, РИНЦ, Scopus. Включение публикаций осуществлялось исходя из следующих критериев: рандомизированные и когортные исследования, систематические обзоры и мета-анализы.

Выводы: Тактика “watch and wait” является перспективной опцией в терапии пациентов с НМРЛ и требует более глубокого изучения. Необходимо проведение проспективных исследований для определения ключевых параметров (критерии отбора пациентов, режимы наблюдения). Кроме того, требуется разработка эффективных методов оценки патоморфологического ответа.

Ключевые слова: рак легкого, “watch and wait”, «наблюдение и ожидание», безоперационная стратегия, неoadъювантная терапия, патоморфологический ответ

Для цитирования: Е. Х. Сейнароева. Возможность применения тактики “watch and wait” в терапии пациентов с немелкоклеточным раком легкого (обзорная статья). Злокачественные опухоли 2026;16(1):98–107. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2026-075>

The possibility of using “watch and wait” approach in the treatment of patients with non-small cell lung cancer (literature review)

Е. Н. Seynaroeva

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Eva Hasanovna Seynaroeva seynaroeva_e_kh@student.sechenov.ru

Abstract

Aim: to analyze global scientific publications dedicated to the “watch and wait” strategy and the prospects for its application in a group of patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).

Material and Methods: a literature search was conducted using medical databases: PubMed, Web of Science, RSCI (Russian Science Citation Index), and Scopus. Publications were selected based on the following criteria: randomized and cohort studies, systematic reviews, and meta-analyses.

Conclusion: the “watch and wait” strategy is a promising option in the therapy of patients with NSCLC and requires more in-depth study. The conduct of prospective studies is necessary to determine key parameters (patient selection criteria, follow-up regimens). Furthermore, the development of effective methods for assessing the degree of pathological response is required.

Keywords: lung cancer, “watch and wait”, wait-and-see strategy, non-surgical strategy, neoadjuvant therapy, pathological response

For citation: E. N. Seynaroeva. The possibility of using “watch and wait” approach in the treatment of patients with non-small cell lung cancer (literature review). Zlokachestvennye opuholi = Malignant Tumors 2026;16(1):98–107 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2026-075>

ВВЕДЕНИЕ

Рак легкого — наиболее распространенная злокачественная опухоль, занимающая лидирующие позиции в смертности от онкологических заболеваний в мире [1]. В связи с особенностями клинического течения, рак легкого диагностируется преимущественно на местнораспространенной и диссеминированной стадиях. В настоящей работе акцентируется внимание на плоскоклеточном НМРЛ, характеризующимся большей агрессивностью и тенденцией к центральному росту и, как следствие, необходимостью проведения расширенных объемов хирургического вмешательства.

Бурное развитие лекарственной терапии открыло новые горизонты в лечении НМРЛ. Клинические испытания (NADIM, CheckMate 816 и Keynote-671), посвященные неоадьювантной химиоиммунотерапии НМРЛ, продемонстрировали эффективность данной комбинации, увеличив ключевые показатели: выживаемость без прогрессирования (PFS), общую выживаемость (OS), большой (mPR) и полный (pCR) патоморфологические ответы [2–4].

Несмотря на успехи лекарственной терапии, хирургия не теряет своей актуальности, оставаясь ключевым этапом в лечении больных с местнораспространенными формами НМРЛ. Хотя существует общая тенденция к минимизации объема хирургических вмешательств, пневмонэктомия остается методом выбора в определенных клинических ситуациях (распространение опухолевой инфильтрации на междолевую борозду или структуры корня легкого, а также при невозможности выполнения бронхо- и ангиопластического этапа) [5]. Внедрение в хирургическую практику малоинвазивных технологий несомненно улучшило

реабилитацию таких пациентов, однако пневмонэктомии все еще сопряжены с высоким риском послеоперационных осложнений и снижением качества жизни [6]. При этом причина смерти данной категории пациентов в большей степени обусловлена неонкологическими осложнениями, а не прогрессированием опухолевого процесса [7].

Исходя из вышеизложенного, внимание научного сообщества направлено на поиск эффективных комбинаций лекарственного лечения, позволяющих выполнить органосохраняющую операцию, а в некоторых случаях и вовсе избежать оперативного вмешательства. Одной из подобных стратегий выступает концепция «наблюдение и ожидание» (watch and wait).

Стратегия “watch and wait” была впервые предложена доктором Habr-Gama и ее командой в 2004 году [8]. Они использовали выжидательную тактику при местнораспространенном раке прямой кишки у пациентов, достигших полного клинического ответа (cCR), определяемого как отсутствие клинически обнаруживаемой остаточной опухоли после неоадьювантной химиолучевой терапии. Результаты исследований, проведенных этой группой [8,9], показали, что выживаемость без прогрессирования (DFS) в группе пациентов, достигших полного клинического ответа (cCR) и проходящих регулярное наблюдение после неоадьювантного лечения, сопоставима с аналогичным показателем прооперированных пациентов (рис. 1).

Метод активной выжидательной тактики включен в протоколы лечения рака ниже- и среднеампулярного отделов прямой кишки. Возможность применения данной тактики изучается у пациентов с НМРЛ в тех случаях, когда стандарт лечения предполагает выполнение травматичного вмешательства в объеме пневмонэктомии.

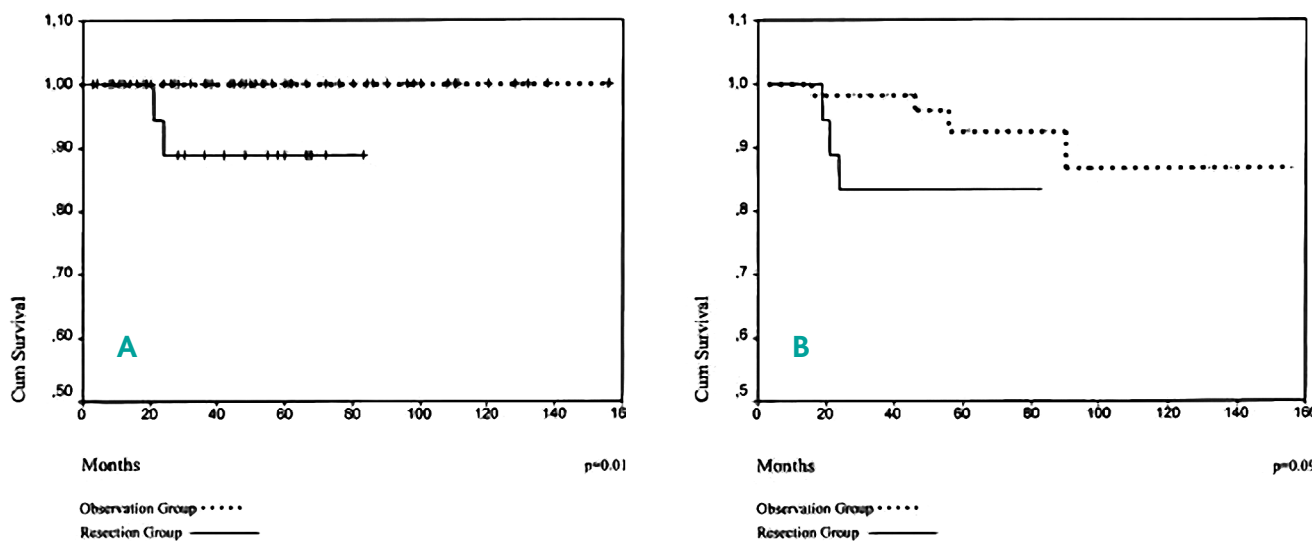


Рисунок 1. А — общая выживаемость. В — выживаемость без прогрессирования.

Пунктирная линия — группа наблюдения. Сплошная линия — группа хирургии.

Figure 1. A—Overall survival. B—Disease-free survival.

The dotted line is the observation group. The solid line is the surgery group.

ПРОБЛЕМА ПРИМЕНЕНИЯ СТРАТЕГИИ "WATCH AND WAIT" В ГРУППЕ БОЛЬНЫХ С НМРЛ

Дефицит доказательной базы по стратегии "watch and wait" при НМРЛ остается основным препятствием для разработки алгоритмов ведения пациентов. Таким образом, имеется потребность в расширении теоретической и практической базы данного метода. Однако отсутствие стратегии в отечественных и зарубежных клинических рекомендациях по лечению НМРЛ создает этические препятствия для проведения проспективных исследований. Вероятно, на данный момент исследования возможны лишь в рамках клинических испытаний или ретроспективных работ.

Необходимо разработать критерии отбора пациентов для тактики «наблюдения и ожидания», определить методы регистрации патоморфологического ответа, а также установить оптимальные сроки регресса опухоли и режимы последующего наблюдения. Систематизация вышеперечисленных данных позволит создать безопасную основу для интеграции метода "watch and wait" в клиническую практику.

ДЛЯ КОГО АКТУАЛЕН МЕТОД "WATCH AND WAIT"?

Достижение большого патоморфологического ответа ($\leq 10\%$ жизнеспособных опухолевых клеток) (mPR) и pCR после неoadъювантной терапии является суррогатным маркером общей (OS) и безрецидивной (RFS) выживаемости [10], а также влияет на выбор постнеoadъювантного этапа лечения.

В исследовании PRADO [11] анализировали роль хирургического вмешательства у пациентов с меланомой III стадии после неoadъювантной ИТ в зависимости от патоморфологического ответа. Так, пациенты со значительным патологическим ответом (mPR) после неoadъювантной комбинации ниволумаба и ипилимумаба не проходили операцию и адъювантную терапию, а пациенты с частичным патологическим ответом (pPR) или его отсутствием (pNR), подвергались хирургии и адъювантной системной терапии. Авторы продемонстрировали, что хирургическое вмешательство не повлияло на результаты выживаемости пациентов с mPR, перенесших операцию, по сравнению с не оперированными пациентами, при этом показатели безрецидивной выживаемости (RFS) составили 96% и 93% соответственно, а выживаемости без отдаленных метастазов (DMFS) — 98% в обеих группах (рис. 2). Таким образом, достижение полного или выраженного патоморфоза в ряде случаев позволяет деэскалировать лечение без увеличения риска рецидива.

Применение иммунотерапии в разы увеличило шансы на достижение полного и большого патоморфоза опухоли. Так, в исследовании Checkmate 816 [12] частота pCR в группе ИХТ составила 30,5% (43/141) против 3,2% (4/126)

в группе ХТ. Частота mPR также была выше в исследовательской группе и составила 36,9% (66/179) в сравнении с 8,9% (16/179) в группе ХТ.

Согласно международным рекомендациям, PD-L1 экспрессия является ключевым биомаркером, роль которого учитывается при назначении иммунотерапии. Высокая экспрессия лиганда коррелирует с увеличением частоты pCR и mPR после химиоиммунотерпии. Так, в мета-анализе Zhang Z и соавт. [13] оценивалась эффективность иммунотерапии в зависимости от уровня экспрессии PD-L1 ($< 1\%$, $1-49\%$, $\geq 50\%$) среди пациентов с НМРЛ. Было продемонстрировано увеличение pCR, mPR и EFS во всех подгруппах с наилучшими результатами в подгруппе PD-L1 $\geq 50\%$. В другом мета-анализе Meng Y и соавт. [14] описали дополнительные предикторы достижения mPR и pCR. Помимо положительной экспрессии PD-L1, к важным факторам относились плоскоклеточный НМРЛ, длительный стаж курения, возраст < 65 лет и мужской пол.

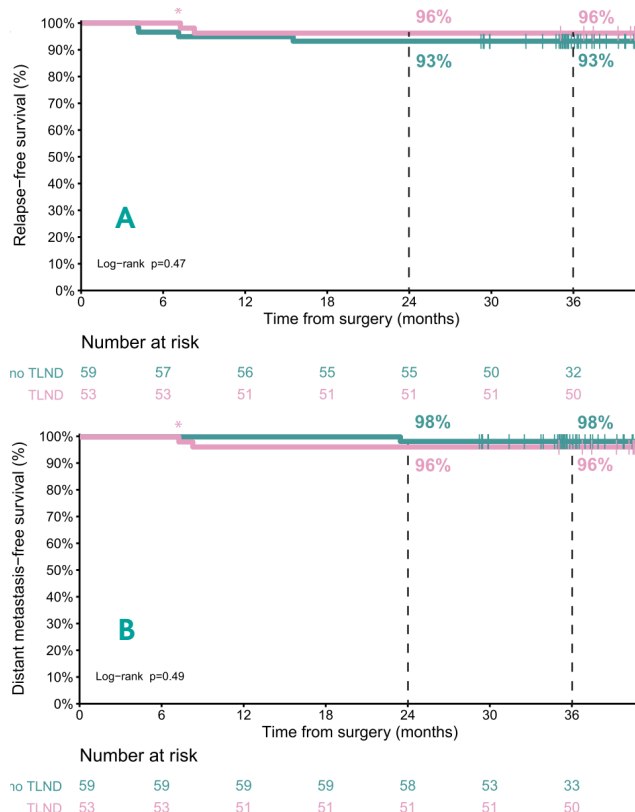


Рисунок 2. Анализ выживаемости по Каплану-Мейеру пациентов с МПР, перенесших или не перенесших ТЛНД.

А — безрецидивная выживаемость (БРВ); В — выживаемость без отдаленных метастазов (ВБОМ) пациентов с МПР, перенесших последующую ТЛНД (n = 53, розовая линия) или не перенесших ее (n = 59, бирюзовая линия)

Figure 2. Kaplan-Meier survival analyses of patients with MPR undergoing TLND or not.

A—RFS; B—DMFS of patients with MPR who underwent subsequent TLND (n = 53, pink line) or not (n = 59, turquoise line)

Важно отметить, что иммунотерапия менее эффективна для пациентов с EGFR-мутацией и ALK транслокацией [15].

Резюмируя вышеизложенное, можно составить портрет пациента-претендента на стратегию "watch and wait": мужской пол, местнораспространенный плоскоклеточный рак легкого с высокой экспрессией PD-L1 (TPS \geq 50%) и длительным стажем курения, с полным или выраженным патоморфозом, а также отсутствием EGFR-мутации и ALK транслокации [16].

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ПАТОМОРФОЗА ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ

Оценка степени патоморфоза занимает ключевое место в тактике "watch and wait". Повышение точности методов оценки степени патоморфоза позволит скорректировать дальнейший план лечения, при необходимости дополнив его операцией, а при достижении полного ответа выделить группу больных для «наблюдения и ожидания».

Оценка ответа опухоли на лекарственное лечение традиционно проводится путем патологоанатомического исследования операционного материала, что, по понятным причинам, не соответствует «безоперационной» стратегии. В связи с этим внимание уделяется неинвазивным и малоинвазивным процедурам, обладающим наибольшей информативностью и способным в комбинации увеличить диагностическую ценность.

Для оценки патоморфоза первичного очага используется комплекс методов, включающих лучевую диагностику (КТ, МРТ, ПЭТ-КТ) и различные инвазивные методы (трансбронхиальную, трансторакальную и криобиопсию). Перспективным направлением также является жидкостная биопсия, основанная на выявлении циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК) в кровотоке.

Компьютерная томография (КТ)

Общепризнано, что рентгенографическая оценка эффекта иммунотерапии на основе критериев RECIST [17] не является точной. Патоморфологический полный ответ (pCR) после неоадъювантной иммунотерапии часто не коррелирует с данными визуализации, поскольку агенты, нацеленные на ось PD-1/PD-L1, имеют специфические модели ответа по сравнению с обычной химиотерапией: задержка клинического эффекта [18], псевдопрогрессия [19] и гиперпрогрессирование [20], что, безусловно, затрудняет интерпретацию результатов. Учитывая перечисленные особенности действия ингибиторов контрольных точек иммунитета, роль данных КТ как предикторов клинического ответа представляется недостаточно информативной.

Указанные трудности побудили научное сообщество к созданию специальных критериев оценки ответа (iRECIST), адаптированных для оценки эффективности

иммунотерапии. В публикации Nelles C и соавт. [21] провели сравнение эффективности критериев RECIST и iRECIST у пациентов с НМРЛ и меланомой, получавших иммунотерапию. Обращает на себя внимание тот факт, что 33,6% пациентов (48/143), расцененных по RECIST 1.1 как имеющие прогрессирование, не подтвердили прогрессирование по критериям iRECIST. Статья подтверждает, что iRECIST более точен в оценке ответа на терапию ИКТ, так как учитывает специфические паттерны ответа, характерные для иммунотерапии.

Позитронно-эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ-КТ)

Оценка ответа на лечение может осуществляться с помощью ПЭТ-КТ и соответствующих критериев PERCIST. Изменение метаболической активности опухолевых клеток выражается динамикой SUV (стандартизованная единица уровня поглощения РФП) и предшествует уменьшению размера опухоли в ответ на проводимое лечение.

Установлена взаимосвязь SUV с экспрессией PD-L1 и CD8-инфильтрирующими опухоль лимфоцитами [22]. В связи с этим, ПЭТ-КТ может отразить некоторые характеристики иммунной микросреды опухоли и предсказать ответ на иммунотерапию.

Chen ZY и соавт. в ретроспективном исследовании [23] оценивали предиктивную роль ПЭТ-КТ в оценке mPR. Анализ показал, что снижение SUVmax более чем на 60% коррелирует с достижением mPR после неоадъювантной иммунотерапии.

В мета-анализе [24], включающем 414 пациентов с НМРЛ, было установлено, что критерии PERCIST превосходят критерии RECIST по чувствительности и точности при оценке ответа на неоадъювантную химиоиммунотерапию.

С другой стороны, ограниченная доступность и высокая стоимость метода сдерживают его применение для оценки патоморфологического ответа в рутинной практике. Кроме того, противоопухолевая активность иммунотерапии связана с активацией Т-клеток, нейтрофилов и макрофагов, поэтому вторичные воспалительные изменения могут стать причиной ложноположительных данных, что затрудняет объективную интерпретацию полученных результатов [25].

Трансбронхиальная биопсия легкого (ТББЛ)

Трансбронхиальная биопсия легкого является методом выбора для биопсии центрально расположенных опухолей легкого. Недостатком данного метода является ограниченная диагностическая эффективность (43–86%), что зачастую связано с небольшим размером образца (2–5 мм²) и артефактами раздавливания [26]. По сравнению с традиционной трансбронхиальной биопсией криобиопсия легкого позволяет получить больший объем материала при уменьшении искусственных повреждений [27].

Трансторакальная пункционная биопсия легкого (ТТПБ)

Трансторакальная биопсия является высокочувствительным диагностическим методом [28]. В то же время осложнения при ТТПБ встречаются чаще, чем при бронхоскопии [29].

Идентификация степени патоморфоза подразумевает взятие материала из разных участков опухоли для большей достоверности, а следовательно, инвазивные методы (трансбронхиальная и трансторакальная биопсии) сопряжены с высоким риском осложнений (кровотечение, пневмоторакс).

Таким образом, рутинное применение ТББЛ или ТТПБ в качестве методов оценки патоморфологического ответа не представляется возможным ввиду потенциальных осложнений. Вместе с тем, при доступной локализации опухоли и надлежащей квалификации врача-диагноста может достигаться оптимальный профиль безопасности процедуры.

Исследование циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК)

Выявление циркулирующей опухолевой ДНК после радикального лечения пациентов с НМРЛ является актуальным и активно изучаемым направлением в онкологии. В ряде крупных исследований было показано, что наличие цоДНК в плазме крови пациентов после операции является негативным прогностическим фактором и ассоциировалось с повышенным риском рецидива [30,31]. Значения цоДНК способны изменяться в ответ на проводимое лечение и в перспективе могут использоваться для прогнозирования риска рецидива после радикального лечения и персонализировать тактику лечения.

Особое внимание следует уделить корреляции клиренса цоДНК и полного патоморфологического ответа (pCR). Анализы CheckMate 816 и CheckMate 77T показали, что, хотя клиренс цоДНК коррелировал с более высокой частотой pCR, до 50% пациентов с клиренсом цоДНК не достигли pCR [32,33]. Подобные результаты обусловлены влиянием ряда клинико-морфологических параметров на уровень цоДНК: распространенность опухолевого процесса, морфологический тип опухоли, индекс пролиферации ki-67, наличие лимфоваскулярной инвазии и др. [34,35]. Следовательно, метод исследования опухолевой ДНК информативен в отношении определенной группы больных и не является универсальным [36], вместе с тем, жидкостная биопсия представляет собой удобный способ диагностики с минимальным риском осложнений.

На сегодняшний день отсутствуют рекомендации по ведению пациентов с положительным результатом цоДНК при отсутствии рентгенологических признаков рецидива, равно как и не определены оптимальные сроки проведения анализа. Вследствие этого, применение цоДНК для рутин-

ной оценки патоморфологического регресса опухоли на данный момент остается дискуссионным.

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ПАТОМОРФОЗА В ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ

Для определения статуса лимфатических узлов используется широкий спектр методов. Применяются как инвазивные (EBUS-TBNA, EUS-B-FNA, медиастиноскопия, видеоторакоскопия), так и неинвазивные манипуляции (КТ, ПЭТ-КТ).

Последние данные подтверждают эффективность и безопасность эндобронхиального УЗ-исследования с трансбронхиальной биопсией (EBUS-TBNA) и эндоскопического УЗ-исследования (EUS) с тонкоигольной биопсией (FNA) при оценке статуса лимфатических узлов легких [37,38]. Согласно последним данным, эффективность и безопасность трансбронхиальной (EBUS-TBNA) и транспищеводной (EUS-FNA) биопсий под ультразвуковым контролем подтверждены при оценке состояния лимфатических узлов легких. EUS-B-FNA обеспечивает доступ к нижним медиастинальным и параэзофагеальным лимфатическим узлам, которые недоступны для EBUS-TBNA [39]. Благодаря взаимодополняющим возможностям методов EBUS и EUS, их можно комбинировать в рамках одной процедуры, что увеличивает эффективность диагностики [40].

КТ и ПЭТ-КТ

Сравнивая эффективность методов визуализации, установлено, что ПЭТ-КТ превосходит по чувствительности и специфичности КТ при оценке статуса лимфатических узлов [41].

Kremer R и др. в своем исследовании [42] изучали роль ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ в оценке реакции на индукционную терапию средостенных лимфатических узлов. Было проанализировано 45 пациентов с НМРЛ и статусом поражения лимфоузлов N2. Авторы обнаружили, что медиана SUVmax в медиастинальных лимфоузлах после лечения была статистически значимо ниже у пациентов с терапевтическим ответом, чем у не реагирующих на терапию. Это позволило им предположить возможность отказа от инвазивной верификации лимфоузлов при отрицательных результатах по данным ПЭТ-КТ. Тем не менее, инвазивная диагностика по-прежнему рекомендуется для подтверждения поражения медиастинальных лимфатических узлов.

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ПАТОМОРФОЗА

Применительно к тактике W&W при раке прямой кишки, оценка патоморфоза после неoadъювантной химиолучевой терапии проводится с помощью трансанальной много-

точной полнослойной пункционной биопсии (ТМФР) [43]. Этот метод позволяет получить относительно точную оценку эффекта от неoadъювантного лечения и отличается доступностью большого количества исследуемого материала без выполнения полноценной резекции органа. Данный диагностический подход может быть адаптирован для оценки опухолей легкого. В частности, целесообразно рассмотреть применение многоточечного забора биоматериала при проведении трансбронхиальной или трансторакальной биопсий. Однако такие процедуры сопряжены с высоким риском осложнений и не подходят для рутинного применения.

Необходимость принятия клинически важных решений требует с особой ответственностью подходить к интерпретации результатов диагностики. Таким образом, прогнозирование степени патоморфоза при НМРЛ, несмотря на обилие доступных методов, остается главным вопросом W&W стратегии. Целесообразно персонализировать подходы, комбинируя инвазивные и неинвазивные методы, учитывая локализацию новообразования и особенности конкретного пациента.

СРОКИ ОЦЕНКИ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОГО ОТВЕТА

Не менее важным вопросом "watch and wait" стратегии является определение интервала между завершением неoadъювантного лечения и оценкой патоморфологического ответа. При этом важно сохранить баланс между реализацией максимального эффекта иммунотерапии и риском прогрессирования.

В исследовании Gu и соавторов [44] ретроспективно оценивалось влияние интервала между неoadъювантным лечением и операцией ("TTS" — time to surgery) на достижение mPR и pCR. Пациенты были разделены на 2 группы по временным интервалам (≤ 30 дней и > 30 дней соответственно). Авторы продемонстрировали, что промежуток времени между завершением неoadъювантной терапии и операцией статистически не влияет на достижение mPR и pCR. Кривая безрецидивной выживаемости была лучше в подгруппе с более коротким интервалом (≤ 30 дней), медиана DFS составила 952 дня и 590 дней соответственно. При этом, статистически значимой разницы в кривых OS между двумя группами ($p = 0,66$) выявлено не было.

В другом ретроспективном исследовании [45] пациенты были разделены на три группы: группа «ранней» хирургии (TTS ≤ 28 дней), группа «стандартной» хирургии (TTS 29–42 дня) и группа «отсроченной» хирургии (TTS ≥ 43 дней). Процент пациентов, достигших pCR, составил 27%, 31% и 42% соответственно, а MPR 58%, 50% и 47%. Так, несколько большая доля пациентов достигла pCR в группе отсроченной хирургии. Частота объективного ответа (ORR) статистически не различалась между тремя группами (56%, 69% и 51%).

Несмотря на статистически незначимую разницу, тенденция к достижению pCR отмечается в группе с интервалом ≥ 43 дней. Следовательно, оценивать степень патоморфоза следует начиная с 6 недели после завершения последнего курса химиоиммунотерапии.

ОПТИМАЛЬНЫЕ СРОКИ НАБЛЮДЕНИЯ

Частота и длительность наблюдения должны соответствовать максимальному риску рецидива. Частота рецидивов у пациентов с pCR по данным различных источников варьирует в диапазоне 21,1–51,6% [46,47]. При этом вероятность развития рецидива НМРЛ наиболее высока в течение первых 2 лет после завершения лечения. В связи с этим, пациенты, достигшие pCR, требуют наблюдения в целях своевременного выявления рецидива. С другой стороны, в ряде исследований [48,49] авторы установили, что «интенсивное» наблюдение не повлияло на результаты общей выживаемости. Согласно руководству Американского общества клинической онкологии (ASCO) [50], пациентам следует проводить контрольные исследования для выявления рецидива каждые 6 месяцев в течение 2 лет, в последующем — ежегодно.

Согласно клиническим рекомендациям RUSSCO, при раке прямой кишки в рамках стратегии "watch and wait" контрольные обследования проводятся не реже 4 раз в год в течение не менее 3 лет после завершения ХЛТ [51].

Таким образом, в настоящее время не разработаны режимы наблюдения после химиоиммунотерапии, а также остается неясным, способствует ли раннее выявление рецидива улучшению отдаленных результатов.

ОПЦИИ ПРИ ПРОГРЕССИРОВАНИИ

Комплексная оценка эффективности тактики "watch and wait" требует анализа результатов в группе пациентов, ограниченных только неoadъювантным этапом. Учет данных этой группы позволяет избежать необоснованного оптимизма в оценке долгосрочных прогнозов и понимания рисков, сопряженных с отказом от операции. На ASCO 2025 [52] были представлены данные о пациентах, не дошедших до операции после неoadъювантной химиоиммунотерапии. Так, из 330 пациентов с НМРЛ около 13% выбыли из протокола радикального лечения из-за токсичности терапии или перехода болезни в неоперабельную форму. Годовая выживаемость в этой группе составила 73,7%. При этом наиболее неудовлетворительные результаты наблюдались при прогрессировании заболевания в процессе неoadъювантной терапии, что подчеркивает критическую значимость мониторинга на «входном» этапе и необходимость учета рисков прогрессирования при выборе выжидательной тактики.

Достижение pCR является благоприятным фактором прогноза, однако это не исключает прогрессирования опухолевого процесса. Так, в ряде исследований было показано, что риск рецидива среди пациентов с НМРЛ, достигших pCR после неoadъювантного лечения и операции, составляет 21,1–51,6% [53,54].

Опции терапии при системном прогрессировании НМРЛ, в отличие от локального, более стандартизованы и включают химиотерапию, иммунотерапию или их комбинации. Выбор локального метода лечения (операция, стереотаксическая лучевая терапия (SBRT) или ХЛТ) при местном рецидиве более неоднозначный и требует персонализированного подхода.

Проспективное когортное исследование 2022 года [55] оценивало эффект SBRT в комбинации с ИКТ у пациентов с олигопрогрессированием. Результаты исследования продемонстрировали улучшение местного контроля и выживаемости без прогрессирования (PFS), особенно у пациентов с высокой экспрессией PD-L1 и более длительной продолжительностью иммунотерапии. Также была увеличена частота абскопальных эффектов.

Немногочисленные исследования, посвященные «спасательным» резекциям при рецидиве НМРЛ, показали эффек-

тивность оперативного вмешательства в отношении пациентов после лучевой терапии, улучшив локальный контроль и общую выживаемость. При грамотном отборе пациентов «спасательные» резекции легких могут быть выполнены с приемлемыми онкологическими результатами [56].

Таким образом, тактика лечения при прогрессировании определяется индивидуально, учитывая состояние пациента, характер прогрессирования и эффект от проведенного ранее лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стратегия "watch and wait" является перспективной опцией в лечении пациентов с НМРЛ, позволяет достичь контроля над онкологическим заболеванием, сохранив дыхательные резервы и оптимальное качество жизни больных. Совершенствование неoadъювантной терапии и методов диагностики клинического и патоморфологического ответов позволит интегрировать данный подход в клиническую практику. Для валидации эффективности и безопасности стратегии активного наблюдения требуются дальнейшие исследования.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bray F., Laversanne M., Sung H., et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024;74(3):229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
2. Forde P.M., Spicer J., Lu S., et al. CheckMate 816 Investigators. Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer. *N Engl J Med* 2022;386(21):1973–1985. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2202170>
3. 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. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30453-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30453-8)
4. Wakelee H., Liberman M., Kato T., et al. KEYNOTE-671 investigators. Perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2023 Aug 10;389(6):491–503. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2302983>
5. Кононец П.В. Торакоскопическая пневмонэктомия при раке. *Клин. и эксперимент. хир. Журн. им. акад. Б. В. Петровского* 2017;2:6–12.
Kononets P.V. Thoracoscopic pneumonectomy for lung cancer. *Clin. Experiment. Surg. Petrovsky J*. 2017;2:6–12 (In Russ.)
6. Пикин О.В., Рябов А.Б., Трахтенберг А.Х., и др. Анализ послеоперационных осложнений по системе ТММ у больных немелкоклеточным раком легкого после пневмонэктомии за 5-летний период. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова* 2016;1:23–27. <https://doi.org/10.17116/hirurgia20161223-27>
Pikin O.V., Ryabov A.B., Trakhtenberg A.Kh., et al. Analysis of postoperative interventions using the TMM system in patients with non-small cell lung cancer after pneumonectomy over a 5-year period. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2016;(1):23–27 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/hirurgia20161223-27>
7. Jones G.D., Caso R., Tan K.S., et al. Propensity-matched analysis demonstrates long-term risk of respiratory and cardiac mortality after pneumonectomy compared with lobectomy for lung cancer. *Ann Surg* 2022;275(4):793–799. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000004065>
8. Habr-Gama A., Perez R.O., Nadalin W., et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg* 2004;240(4):711–7; discussion 717–8. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000141194.27992.32>
9. Habr-Gama A., de Souza P.M., Ribeiro U.Jr., et al. Low rectal cancer: impact of radiation and chemotherapy on surgical treatment. *Dis Colon Rectum* 1998;41(9):1087–96. <https://doi.org/10.1007/BF02239429>

10. Marinelli D., Nuccio A., Di Federico A., et al. Improved event-free survival after complete or major pathologic response in patients with resectable nscLc treated with neoadjuvant chemoimmunotherapy regardless of adjuvant treatment: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *J Thorac Oncol* 2025;20(3):285–295. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2024.09.1443>
11. Reijers I.L.M., Menzies A.M., Lopez-Yurda M., et al. Impact of personalized response-directed surgery and adjuvant therapy on survival after neoadjuvant immunotherapy in stage III melanoma: Comparison of 3-year data from PRADO and OpACIN-neo. *Eur J Cancer* 2025;214:115141. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2024.115141>
12. Forde P.M., Spicer J., Lu S., et al. CheckMate 816 Investigators. Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer. *N Engl J Med* 2022;386(21):1973–1985. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2202170>
13. Zhang Z., Lin Y., Chen S. Efficacy of neoadjuvant, adjuvant, and perioperative immunotherapy in non-small cell lung cancer across different PD-L1 expression levels: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol* 2025;16:1569864. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1569864>
14. Meng Y., Han H., Zhu S., et al. Identifying patients who benefit more from perioperative immunotherapy combinations for resectable non-small cell lung cancer based on clinical and molecular characteristics: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Transl Oncol* 2025;27(4):1516–1528. <https://doi.org/10.1007/s12094-024-03712-0>
15. Calles A., Riess J.W., Brahmer J.R. Checkpoint blockade in lung cancer with driver mutation: choose the road wisely. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2020;40:372–384. https://doi.org/10.1200/EDBK_280795
16. Bylicki O., Paleiron N., Margery J., et al. Targeting the PD-1/PD-L1 immune checkpoint in EGFR-mutated or ALK-translocated non-small-cell lung cancer. *Target Oncol* 2017;12(5):563–569. <https://doi.org/10.1007/s11523-017-0510-9>
17. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228–47. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>
18. Chen D.S., Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature* 2017;541(7637):321–330. <https://doi.org/10.1038/nature21349>
19. Chiou V.L., Burotto M. Pseudoprogression and immune-related response in solid tumors. *J Clin Oncol* 2015;33(31):3541–3. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.6870>
20. Ferrara R., Mezquita L., Texier M., et al. Hyperprogressive disease in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with PD-1/PD-L1 inhibitors or with single-agent chemotherapy. *JAMA Oncol* 2018;4(11):1543–1552. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.3676>
21. Nelles C., Gräf M., Bernard P., et al. Real-world response assessment of immune checkpoint inhibition: comparing iRECIST and RECIST 1.1 in melanoma and non-small cell lung cancer patients. *Eur Radiol* 2025;35(4):2084–2093. <https://doi.org/10.1007/s00330-024-11060-4>
22. Lopci E., Toschi L., Grizzi F., et al. Correlation of metabolic information on FDG-PET with tissue expression of immune markers in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) who are candidates for upfront surgery. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43(11):1954–61. <https://doi.org/10.1007/s00259-016-3425-2>
23. Chen Z.Y., Fu R., Tan X.Y., et al. Dynamic 18 F-FDG PET/CT can predict the major pathological response to neoadjuvant immunotherapy in non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer* 2022;13(17):2524–2531. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.14562>
24. Zhang C., Liu J., Tong J., et al. 18F-FDG-PET evaluation of pathological tumour response to neoadjuvant therapy in patients with NSCLC. *Nucl Med Commun* 2013;34(1):71–7. <https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e3283599999>
25. Castello A., Rossi S., Lopci E. 18F-FDG PET/CT in restaging and evaluation of response to therapy in lung cancer: state of the art. *Curr Radiopharm* 2020;13(3):228–237. <https://doi.org/10.2174/1874471013666191230144821>
26. Orr L., Krochmal R., Sonti R., et al. Comparison of the GenCut core biopsy system to transbronchial biopsy forceps for flexible bronchoscopic lung biopsy. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2022;29(2):140–145. <https://doi.org/10.1097/LBR.0000000000000803>
27. Sethi J., Ali M.S., Mohananeey D., et al. Are transbronchial cryobiopsies ready for prime time?: a systematic review and meta-analysis. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2019;26(1):22–32. <https://doi.org/10.1097/LBR.0000000000000519>
28. Sano M., Oki M. Transthoracic lung biopsy: diagnostic accuracy and complications. *Transl Cancer Res* 2023;12(2):233–235. <https://doi.org/10.21037/tcr-22-2703>
29. Sasani M.R., Paknahad M. Complications of CT-guided percutaneous lung biopsy: a 1-year single-center experience in Iran. *Med J Islam Repub Iran* 2025;39:102. <https://doi.org/10.47176/mjiri.39.102>
30. Bartolomucci A., Nobrega M., Ferrier T., et al. Circulating tumor DNA to monitor treatment response in solid tumors and advance precision oncology. *NPJ Precis Oncol* 2025;9(1):84. <https://doi.org/10.1038/s41698-025-00876-y>
31. Pellini B., Chaudhuri A.A. Circulating tumor DNA minimal residual disease detection of non-small-cell lung cancer treated with curative intent. *J Clin Oncol* 2022;40(6):567–575. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01929>

32. Cascone T., Awad M.M., Spicer J.D., et al. CheckMate 77T investigators. Perioperative nivolumab in resectable lung cancer. *N Engl J Med* 2024;390(19):1756–1769. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2311926>
33. Forde P.M., Spicer J., Lu S. Provencio, M., et al. CheckMate 816 Investigators. Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer. *N Engl J Med* 2022;386(21):1973–1985. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2202170>
34. Chen K., Zhao H., Shi Y., et al. Perioperative dynamic changes in circulating tumor DNA in patients with lung cancer (DYNAMIC). *Clin Cancer Res* 2019;25(23):7058–7067. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-1213>
35. Abbosh C., Frankell A., Garnett A., et al. Phylogenetic tracking and minimal residual disease detection using ctDNA in early-stage NSCLC: A lung TRACERx study. *AACR Annual Meeting 2020*;80 (16_Supplement):CT023-CT023. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2020-CT023>
36. Reck M., Gale D., Harpole D, et al. LBA59 Associations of ctDNA clearance and pathological response with neoadjuvant treatment in patients with resectable NSCLC from the phase III AEGEAN trial. *Ann Oncol* 2023;34:S1300. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.055>
37. Liu T., Zhang W., Liu C., et al. Efficacy of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of mediastinal and hilar lesions. *Curr Med Imaging* 2024;20. <https://doi.org/10.2174/1573405620666230428121243>
38. Chrysikos S., Karampitsakos T., Zervas E., et al. Thoracic endosonography (EBUS/EUS-b) in the diagnosis of different intrathoracic diseases: A 4-year experience at a single-centre in Greece. *Int J Clin Pract* 2021;75(3):e13684. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13684>
39. Hong G., Oki M. Transesophageal endoscopic ultrasound with bronchoscope-guided fine-needle aspiration for diagnostic and staging purposes: a narrative review. *J Thorac Dis* 2023;15(9):5088–5098. <https://doi.org/10.21037/jtd-23-681>
40. Vilmann P., Clementsen P.F., Colella S., et al. Combined endobronchial and esophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline, in cooperation with the European Respiratory Society (ERS) and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *Endoscopy* 2015;47(6):545–59. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1392040>. Erratum in: *Endoscopy* 2015;47(6):c1. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1392453>
41. Erasmus L.T., Strange T.A., Agrawal R., et al. Lung cancer staging: imaging and potential pitfalls. *Diagnostics (Basel)* 2023;13(21):3359. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13213359>
42. Kremer R., Peysakhovich Y., Dan L.F., et al. FDG PET/CT for assessing the resectability of NSCLC patients with N2 disease after neoadjuvant therapy. *Ann Nucl Med* 2016;30(2):114–21. <https://doi.org/10.1007/s12149-015-1038-7>
43. Liu X., Duan B., Liu R., et al. Enhancing clinical complete response assessment in rectal cancer: integrating transanal multipoint full-layer puncture biopsy criteria: a systematic review. *Front Oncol* 2024;14:1428583. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1428583>
44. Gu C., Teng X., Sun X., et al. Impact of treatment interval between neoadjuvant immunochemotherapy and surgery in lung squamous cell carcinoma. *BMC Cancer* 2024;24(1):585. <https://doi.org/10.1186/s12885-024-12333-3>
45. Chen J., Deng H., He J., et al. Impact of the interval between neoadjuvant immunochemotherapy and surgery on surgical-pathological outcomes in non-small cell lung cancer. *Front Oncol* 2022;12:909726. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.909726>
46. Lococo F., Sassorossi C., Nachira D., et al. Prognostic factors and long-term survival in locally advanced NSCLC with pathological complete response after surgical resection following neoadjuvant therapy. *Cancers (Basel)* 2020;12(12):3572. <https://doi.org/10.3390/cancers12123572>
47. İşgörücü Ö., Citak N. Survival analysis of pathological complete response of locally advanced lung cancer after neoadjuvant treatment. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2021;69(7):1086–1095. <https://doi.org/10.1007/s11748-020-01584-z>
48. McMurry T.L., Stukenborg G.J., Kessler L.G., et al. More frequent surveillance following lung cancer resection is not associated with improved survival: a nationally representative cohort study. *Ann Surg* 2018;268(4):632–639. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002955>
49. Bodor J.N., Feliciano J.L., Edelman M.J. Outcomes of patients with disease recurrence after treatment for locally advanced non-small cell lung cancer detected by routine follow-up CT scans versus a symptom driven evaluation. *Lung Cancer* 2019;135:16–20. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.07.009>. Erratum in: *Lung Cancer* 2019;136:157. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.08.015>
50. Schneider B.J., Ismaila N., Aerts J., et al. Lung cancer surveillance after definitive curative-intent therapy: ASCO guideline. *J Clin Oncol* 2020;38(7):753–766. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02748>
51. Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С. и соавт. Рак ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 1.1. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):310–372. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.1-14>.

- Fedyanin M.Yu., Gladkov O.A., Gordeev S.S., et al. Cancer of the colon, rectosigmoid junction and rectum. *Klinicheskiye rekomendatsii RUSSCO, chast' 1.1. Zlokachestvennyye opukholi = Clinical guidelines RUSSCO, part 1.1. Malignant tumors* 2025;15(3s2):310–372 (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.1-14>
52. Bar J., Maiocco G.D., Parikh K., et al. Real world characteristics of stages II-III NSCLC patients (pts) who initiate neoadjuvant chemo-immunotherapy (NACT-I) and do not undergo surgical resection. *Clin Oncol* 2025;43(8019):16_suppl. https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.8019
53. Lococo F., Sassorossi C., Nachira D., et al. Prognostic factors and long-term survival in locally advanced NSCLC with pathological complete response after surgical resection following neoadjuvant therapy. *Cancers (Basel)* 2020;12(12):3572. <https://doi.org/10.3390/cancers12123572>
54. Kayawake H., Okumura N., Yamanashi K., et al. Non-small cell lung cancer with pathological complete response: predictive factors and surgical outcomes. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2019;67(9):773–781. <https://doi.org/10.1007/s11748-019-01076-9>
55. Chicas-Sett R., Zafra J., Rodriguez-Abreu D., et al. Combination of SABR with Anti-PD-1 in oligoprogressive non-small cell lung cancer and melanoma: results of a prospective multicenter observational study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2022;114(4):655–665. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2022.05.013>
56. Schreiner W., Dudek W., Lettmaier S., et al. Should salvage surgery be considered for local recurrence after definitive chemoradiation in locally advanced non-small cell lung cancer? *J Cardiothorac Surg* 2016;11:9. <https://doi.org/10.1186/s13019-016-0396-0>

ВКЛАД АВТОРА

Автор одобрил финальную версию статьи перед публикацией, выразил согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

ORCID АВТОРА

Ева Хасановна Сейнароева

<https://orcid.org/0009-0008-6581-6541>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Статья поступила в редакцию журнала 17.02.2026, прошла рецензирование 26.02.2026, принята к печати 20.03.2026

AUTHORS CONTRIBUTION

The author approved the final version of the article before publication and agreed to be responsible for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ORCID OF AN AUTHOR

Eva Hasanovna Seynaroeva

<https://orcid.org/0009-0008-6581-6541>

Conflict of interest. The author declares that there are no possible conflicts of interest.

Funding. The article was prepared without sponsorship.

Received 17 February 2026.

Reviewed 26 February 2026.

Accepted for publication 20 March 2026