



**Malignant Tumors**  
**ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ**  
**ОПУХОЛИ**

Козлов Н.А., Петрова А.Д., Рогожин Д.В., Артемьева А.С.,  
Кононец П.В., Лактионов К.К.

**Морфологическая оценка  
лечебного патоморфоза  
первичного рака легкого после  
неoadъювантной терапии**

- Практическое  
руководство

Практическое руководство. Морфологическая оценка лечебного патоморфоза первичного рака легкого после неoadъювантной терапии. Злокачественные опухоли 2025;16e-???

**АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ:**

**Козлов Николай Александрович**, к. м. н., врач-патологоанатом патологоанатомического отделения, доцент кафедры последипломного образования врачей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

**Петрова Арина Дмитриевна**, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

**Рогожин Дмитрий Викторович**, д. м. н., заведующий патологоанатомическим отделением ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, заведующий кафедрой патологической анатомии и клинической патологической анатомии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет)

**Артемьева Анна Сергеевна**, к. м. н., заведующая патологоанатомическим отделением, доцент отдела учебно-методической работы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

**Кононец Павел Вячеславович**, д. м. н., заведующий отделением торакальной онкологии, директор НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

**Лактионов Константин Константинович**, д. м. н., член-корреспондент РАН, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

В практическом руководстве приводится подробное описание макроскопического и микроскопического этапов оценки выраженности лечебного патоморфоза (морфологического регресса) немелкоклеточного рака легкого, которое основано на Рекомендациях IASLC 2020 г., собственном опыте авторов и результатах, опубликованных другими исследователями. Руководство предназначено в первую очередь для практикующих врачей-патологоанатомов, регулярно работающих с операционным материалом немелкоклеточного рака лёгкого. Руководство также может представлять интерес для врачей-онкологов, врачей-специалистов, занимающихся диагностикой и ведением пациентов с НМРЛ, клинических и экспериментальных исследователей, занимающихся изучением данной тематики.

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15e-15>

При цитировании или перепечатке материалов издания ссылка на источник обязательна.

**Для цитирования:** Козлов Н.А., Петрова А.Д., Рогожин Д.В. и соавт. Морфологическая оценка лечебного патоморфоза первичного рака легкого после неoadъювантной терапии. Практическое руководство. Злокачественные опухоли 2025;16e. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-16e-15>



Официальное издание  
Российского общества  
клинической онкологии (RUSSCO)

ISSN 2224-5057 (Print)  
ISSN 2587-6813 (Online)

Malignant Tumors

# **ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ**

Козлов Н.А., Петрова А.Д., Рогожин Д.В., Артемьева А.С.,  
Кононец П.В., Лактионов К.К.

## **Морфологическая оценка лечебного патоморфоза первичного рака легкого после неoadъювантной терапии**

- Практическое  
руководство

Москва • 2025

## СОДЕРЖАНИЕ

Введение .....	5
Основные принципы лечения резектабельного немелкоклеточного рака легкого .....	7
Особенности клинического течения и эволюция системной терапии немелкоклеточного рака легкого .....	9
Клиническая значимость лечебного патоморфоза немелкоклеточного рака легкого .....	12
Эволюция подходов оценки лечебного патоморфоза немелкоклеточного рака легкого .....	14
Макроскопический этап оценки лечебного патоморфоза немелкоклеточного рака легкого .....	22
Микроскопический этап оценки лечебного патоморфоза немелкоклеточного рака легкого .....	30
Заключение .....	41
Список использованной литературы .....	42

## ВВЕДЕНИЕ

На протяжении последних двух десятилетий были достигнуты значительные успехи в диагностике и лечении злокачественных новообразований различных локализаций. Исследования молекулярно-генетических особенностей патогенеза опухолевых процессов позволили более углубленно взглянуть на динамику развития злокачественных новообразований, понять особенности функционирования внутриклеточных регуляторных каскадов, а также открыли возможности фармакологического воздействия на основные обменные процессы опухолевой клетки, приводящие к ее гибели. Прекрасным примером, иллюстрирующим эффективную взаимосвязь выявленных патогенетических мутационных событий, аномально активированных тирозинкиназных рецепторов и их селективных ингибиторов, является немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ). Так, если до 2000 года выбор схем лечения НМРЛ ограничивался стандартной химиотерапией (ХТ) на основе препаратов платины, в том числе в сочетании с лучевой терапией, то в начале XXI века парадигма системного лечения НМРЛ претерпела значительные изменения. Еще в первой декаде 2000 годов принципиально поменялось не только понимание молекулярного патогенеза НМРЛ, но и схема диагностики, а гистологическая классификация начала постепенно становиться клинически релевантной. Так, в 2000–2004 гг. в ряде исследований были продемонстрированы не только значимый терапевтический эффект при использовании комбинации бевацизумаба с препаратами платины у пациентов с НМРЛ, но и отмечено, что наилучший терапевтический ответ на сочетание препаратов платины с пеметрекседом был у пациентов с аденокарциномой и крупноклеточным раком легкого. Полученные данные положили начало формированию клинически значимой гистологической классификации рака легкого и отказу от малоинформативного термина «немелкоклеточный рак без дополнительного уточнения (БДУ)». Открытие патологически активированных тирозинкиназных доменов мембранного рецептора, кодируемого геном EGFR, привело к росту исследований соответствующих тирозинкиназных ингибиторов (ТКИ). Так, в 2004 г. была показана высокая эффективность ТКИ у молодых и некурящих пациентов, лиц женского пола и представителей азиатских этнических групп, чьи опухоли несли мутации в гене EGFR. Результаты этих исследований позволили рассматривать драйверные мутации в гене EGFR в образцах НМРЛ в качестве новой терапевтической мишени для терапии ТКИ (Gefitinib, Erlotinib,

Afatinib). Последующим открытием явилось выявление в клетках НМРЛ перестроек генов ALK и ROS1 с последующей демонстрацией клинически значимого эффекта в результате применения анти-ALK-тирозинкиназных ингибиторов Crizotinib, Alectinib. В последующие годы диагностический спектр драйверных аномалий и соответствующих таргетных препаратов продолжил стремительно расширяться, пополнившись за счет мутаций генов RET (Selpercatinib, Pralsetinib), BRAF (Dabrafenib, Trametinib), NTRK (Larotrectinib, Entrectinib), KRAS G12C (Sotorasib, Adagrasib), METex14 (Tepotinib, Capmatinib), NRG1 (Zenocutuzumab) [1–5]. Второй в новом тысячелетии значимой вехой в системной терапии НМРЛ явилось успешное применение анти-PD-1/PD-L1-ингибиторов, эффективность которых напрямую ассоциирована с уровнем экспрессии PD-L1 в клетках НМРЛ. [2,6]. И, наконец, третьим заметным успехом лекарственной терапии НМРЛ явилось применение конъюгатов моноклональных антител с цитотоксическими агентами у предлеченных пациентов с мутацией HER2 ex20ins (Trastuzumab deruxtecan) [6,7]. В таблице 1 перечислены основные биомаркеры лекарственной чувствительности немелкоклеточного рака легкого и соответствующие таргетные препараты.

**Таблица 1. Взаимосвязь лекарственной терапии немелкоклеточного рака легкого с выживаемостью пациентов**

Тестируемый биомаркер	Вид лекарственного лечения	Медиана общей выживаемости
–	Стандартная химиотерапия	8–10 мес
EGFR (1 пок.)	Эрлотиниб, Гефитиниб	21–35 мес
EGFR (2 пок.)	Афатиниб	31–34 мес
EGFR (3 пок.)	Осимертиниб	> 40 мес
METex14	Кризотиниб, Карматиниб, Тептиниб	17–20 мес
ALK	Кризотиниб, Церитиниб, Алектиниб, Бригатиниб, Лорлатиниб	> 51 мес
ROS1	Кризотиниб, Энтректиниб	51 мес
BRAFV600E	Дабрафениб + Траметиниб	17 мес
(N) TRK	Ларотрентиниб, Энтректиниб	40 мес
RET	Сельперкатиниб, Пралсетиниб	(незрелые данные)
PD1/PD-L1	Ниволумаб, Атезолизумаб, Пембролизумаб	26 мес

## ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ РЕЗЕКТАБЕЛЬНОГО НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Случаи НМРЛ, соответствующие 0-IIIА клиническим стадиям, принято относить к резектабельному опухолевому процессу [8]. Условно операбельными также признаются пациенты с IIIB стадией (Т3N2), когда метастатическое поражение лимфатических узлов верифицировано морфологически или с помощью ПЭТ/КТ-исследования, а также при возможности R0-резекции. Среди всех методов лечения резектабельного НМРЛ ведущее положение занимает хирургический. Доля резектабельного НМРЛ составляет 10–20% от общего числа пациентов. Общая 5-летняя выживаемость при этом составляет 20–25%. Оперативное вмешательство может быть выполнено в объеме лоб-, билоб-эктомии, сегментэктомии или пневмонэктомии с ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекцией. В частности, лечение пациента с 0 и IA стадиями НМРЛ ограничивается только хирургическим этапом, тогда как при IB стадии высокого риска (низкая дифференцировка опухоли, инвазия плевры, сосудистая инвазия, NX-статус, возраст до 75 лет) хирургическое лечение может быть дополнено адъювантной химиотерапией (АХТ), а при выявлении в опухоли мутаций в генах EGFR или ALK — адъювантной таргетной терапии (АТТ). Проведение адъювантной лучевой терапии (ЛТ) при I стадии после нерадикальной операции (R1) не показано, т. к. она не улучшает отдаленные результаты, в этой клинической ситуации необходимо проведение адъювантной ХТ.

При II стадии хирургическое лечение сопровождается проведением платиносодержащей АХТ или АТТ (при наличии альтераций в генах EGFR или ALK). В отсутствие драйверных мутаций по завершении 1–4 курсов АХТ пациентам назначается адъювантная иммунотерапия (АИТ): пембролизумаб — при PD-L1 TPS 1–49%, атезолизумаб — при PD-L1 TPS  $\geq$  50%. Проведение ЛТ рекомендуется только при нерадикальной операции (R+) и невозможности выполнения повторной радикальной операции, так как это уменьшает риск рецидива.

Лечение пациентов с IIIА-IIIВ (N0-N2) стадиями принято начинать с неоадъювантной химиотерапии (НАХТ) стандартными препаратами платины или неоадъювантной иммунохимиотерапии (НАИХТ), объединяющей стандартную

ХТ с пембролизумабом или дурвалумабом. Перед назначением иммунотерапии (ИТ) в неоадъювантном режиме необходимо убедиться в отсутствии драйверных мутаций в опухоли, наличие которых ассоциировано с крайне низкой эффективностью ИТ. После оперативного лечения этой группе пациентов в адъювантном режиме может быть назначена ХТ, а при наличии альтераций в генах EGFR или ALK — адъювантная таргетная терапия. В отсутствие драйверных мутаций при наличии признаков прогрессирования НМРЛ во время проведения АХТ или после завершения 1–4 курсов АХТ назначается АИТ: пембролизумаб — при PD-L1 TPS 1–49%, атезолизумаб — при PD-L1 TPS  $\geq$  50%. Лучевая терапия не влияет на общую выживаемость пациентов с III стадией. Относительными показаниями для назначения послеоперационной ЛТ могут служить интраоперационно выявленное многоуровневое поражение лимфатических узлов, поражение бифуркационных лимфатических узлов при раке верхней доли, экстранодальная инвазия при N2, поражение самого высокого удаленного лимфатического узла, неадекватная лимфаденэктомия [9]. Основные методы лечения НМРЛ перечислены в таблице 2.

**Таблица 2. Основные методы лечения резектабельного рака легкого**

TNM-стадия	Хирургическое лечение	• Неоадъювантная химиотерапия • Неоадъювантная иммунотерапия	• Адъювантная химиотерапия • Адъювантная таргетная терапия • Адъювантная иммунотерапия	Лучевая терапия
0	+	–	–	–
IA-IB	+	–	+*	–
IIA-IIIB	+	–	+	R1
IIIA-IIIB (N0-N2)	+	+	+	±

\* — только для НМРЛ с драйверными мутациями EGFR.

## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ЭВОЛЮЦИЯ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Известно, что 5-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) пациентов со II–III стадиями НМРЛ после хирургического лечения составляет 40%, однако при рецидивировании опухолевого процесса она снижается до 2–13%. Принимая во внимание тот факт, что назначение АХТ лишь на 5,4% увеличивает 5-летнюю общую выживаемость (ОВ) больных НМРЛ в сравнении только с хирургическим лечением, становится очевидной необходимость поиска более эффективных способов терапии этой группы пациентов. Кроме того, независимо от АХТ, через 5 лет после оперативного лечения доля пациентов с прогрессированием заболевания/летальным исходом остается высокой, составляя при IB стадии 45%, а при III стадии — 76%. Необходимо отметить, что возможности АТТ и АИТ были расширены за счет использования осимертиниба при EGFR+ НМРЛ (IB–III стадии), атезолизумаба после платиновой ХТ (II–III стадии) и пембролизумаба после платиновой ХТ (IB–IIIA стадии). При этом, в настоящее время отсутствуют клинические исследования, показавшие эффективность неоадъювантной таргетной терапии. Ранее также было показано, что сочетание иммунотерапии с таргетной терапией не обладает заметным клиническим эффектом при лечении НМРЛ, что объясняется неэффективностью ингибиторов иммунных контрольных точек при наличии в опухоли драйверных мутаций генов EGFR, ALK, BRAF, ROS1, MET и т. д. [10,11]. Говоря о современных подходах в системной терапии НМРЛ, нельзя не отметить комбинированное использование в неоадъювантном режиме стандартных химиотерапевтических режимов с иммунотерапевтическими препаратами — неоадъювантную иммунохимиотерапию. Согласно результатам проведенных исследований, клиническая эффективность и частота морфологического регресса опухоли, демонстрируемая НАИХТ, превосходит таковые для НАХТ или НАИТ по-отдельности [12–17]. Показатели выраженности лечебного патоморфоза, частота R0-резекций и выживаемость больных по результатам вышеупомянутых РКИ приведены в таблицах 3, 4.

Среди причин более высокой эффективности НАИХТ следует отметить не только комбинированное воздействие на опухолевые клетки цитотоксического (ХТ) и иммуно-опосредованного (ИТ) механизмов противоопухолевой активности, но и более высокую эффективность самой ИТ, проводимой в неоадьювантном режиме. В последнем случае преимущества НАИТ основаны на использовании первичной опухоли в качестве богатого источника неоантигенов для Т-клеток и стимуляции раннего иммунного надзора (что практически недоступно в адьювантном режиме терапии), лучшей переносимости в сравнении с адьювантной терапией, лучшим контроле микрометастазов, большей частоте R0-резекций, а также возможности быстрой оценки эффекта проведенной терапии за счет выраженности морфологического регресса опухолевой ткани. Несмотря на показанную в различных РКИ высокую эффективность НАИХТ, ряд авторов сходятся во мнении, что отсутствие эффекта от НАИХТ указывает на необходимость тестирования в НМРЛ драйверных мутаций, уровня PD-L1 и ко-мутаций, определяющих чувствительность или резистентность к проводимой терапии [10,11].

**Таблица 3. Взаимосвязь показателей лечебного патоморфоза немелкоклеточного рака легкого и вида неоадьювантной терапии**

Вид системной терапии	Частота встречаемости выраженного лечебного патоморфоза, средн. ( $\leq 10\%$ , MPR)	Частота встречаемости полного лечебного патоморфоза, средн. (CPR)
Неоадьювантная химиотерапия	15%*	4%* (0–16%)
Неоадьювантная иммунотерапия	26% (7–45%)	20% (17–25%)
Неоадьювантная иммунохимиотерапия	70% (57–83%)	24%

\* Исторический контроль показателя лечебного патоморфоза.

**Таблица 4. Результаты рандомизированных клинических исследований эффективности неоадъювантной иммунохимиотерапии при лечении немелкоклеточного рака легкого [12–17]**

Клиническое исследование (группы сравнения)	Число прооперированных пациентов	В исследуемой / контрольной группах			
		Выраженный патоморфоз	Полный патоморфоз	Доля R0-резекций	2-летняя БСВ*
<b>AEGEAN</b> (неоадъювантный дурвалумаб + ХТ против ХТ, адъювантный дурвалумаб + ХТ против ХТ)	600	33,3% / 12,3%	17,2% / 4,3%	94,0% / 91,0%	63% / 52%
<b>CheckMate 816 (2022)</b> (неоадъювантный ниволумаб + ХТ против плацебо + ХТ, ± адъювантная ХТ)	284	36,9% / 8,9%	24,0% / 2,2%	83,2% / 77,8%	63% / 45%
<b>CheckMate 816 (2025)</b> (неоадъювантный ниволумаб + ипилимумаб против ХТ, ± адъювантная ХТ)	165	28% / 14%	20% / 4%	80,0% / 71,0%	60% / 48%
<b>Neostar</b> (ниволумаб + ипилимумаб + ХТ против ниволумаб + ХТ)	42	50% / 32%	18% / 18%	95,0% / 90,0%	77% / 73%
<b>KEYNOTE671</b> (неоадъювантный пембролизумаб + ХТ против ХТ, адъювантный пембролизумаб против плацебо)	642	30% / 11%	18% / 4%	92,0% / 84,2%	62% / 40%
<b>Neotorch</b> (неоадъювантный торипалимаб + ХТ против ХТ, адъювантный торипалимаб + ХТ против ХТ)	314	48% / 8%	24% / 1%	95,8% / 92,6%	64% / 38%

\* БСВ — бессобытийная выживаемость.

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ЛЕЧЕБНОГО ПАТОМОРФОЗА НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

В сложившейся за последние десятилетия мировой практике ведущими конечными точками рандомизированных клинических исследований (РКИ), позволяющими оценить эффективность проводимой терапии и прогноз заболевания, являются показатели выживаемости: общая выживаемость (ОВ), безрецидивная выживаемость (БРВ), бессобытийная выживаемость (БСВ) и т. д. Несмотря на приоритетную значимость и высокую точность показателей выживаемости в оценке лечебного эффекта, их врожденной (и непреодолимой) слабостью является необходимость многолетнего прослеживания пациентов, которое в отдельных РКИ достигало 10 и более лет. При этом, в РКИ, которые включали пациентов только с нерезектабельным опухолевым процессом, единственной альтернативой оценке ОВ, БРВ или БСВ могут служить методы лучевого контроля степени опухолевого регресса (критерии RECIST). В свою очередь, для клинических исследований, включающих пациентов с потенциально резектабельными новообразованиями, применение более быстрых, но не менее точных способов оценки эффекта лечения и прогноза приобретает несравненно большее значение.

В связи с вышеупомянутым использованием лучевой диагностики в оценке эффекта НАТ на этом следует остановиться более подробно. Несмотря на то, что активно применяемая в практической онкологии и клинических исследованиях позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), хорошо себя зарекомендовала как диагностический метод, ее точность при оценке НМРЛ носит ограниченный характер. Так, ПЭТ-КТ демонстрирует результаты, плохо коррелирующие с показателями морфологического регресса опухоли, а также часто регистрирует признаки псевдопрогрессирования. Последнее, в частности, может проявляться в виде феномена «иммунной вспышки» в первичной опухоли или регионарных лимфатических узлах, у пациентов с НМРЛ, подвергшихся НАИТ. Среди основных причин расхождения в оценке лечебного эффекта между лучевыми и морфологическими методами следует отметить изменчивость размеров первичной опухоли как

в большую, так и в меньшую сторону (что может быть не связано напрямую с долей остаточной жизнеспособной карциномы), неспособность ПЭТ-КТ дифференцировать остаточную жизнеспособную инвазивную опухоль с реактивной стромой, с активным воспалительным процессом («иммунная вспышка») и неинвазивным компонентом НМРЛ [11,18].

Несмотря на то, что в последнее время для оценки эффективности лечения были предложены альтернативные маркеры, ни один из них не обладал необходимым уровнем точности и универсальности. В частности, предложенный для оценки эффекта лечения НМРЛ уровень экспрессии PD-L1 в ткани опухоли отличается значительная вариабельность как в пределах одного опухолевого очага, так и по мере прогрессирования заболевания (пространственная и временная гетерогенность экспрессии). Возможным аналогом экспрессии PD-L1 в опухоли могла бы служить мутационная нагрузка НМРЛ (Tumor mutation burden, TMB), но целесообразность ее оценки ограничивается как пригодностью исключительно для НАИТ, так и необходимостью использования специализированного дорогостоящего оборудования. Тем не менее, в РКИ Checkmate816 в качестве альтернативного маркера эффективности проводимой терапии успешно использовалась оценка уровня циркулирующей опухолевой дезоксирибонуклеиновой кислоты (цодНК) [11,14,18].

В целом, если оценка традиционной конечной точки в РКИ или реальной практике невозможна, она может быть заменена на суррогатную конечную точку. Несмотря на существование нескольких определений суррогатных конечных точек, можно остановиться на определении, предложенном R.L. Prentice еще в 1989 г.: а) проводимое неоадъювантное лечение напрямую ассоциировано с суррогатной конечной точкой; б) суррогатная конечная точка должна быть ассоциирована с исходом заболевания; в) суррогатная конечная точка должна объяснять все эффекты влияния на исход болезни [19].

Принимая во внимание вышеизложенное, клинически значимым и эффективным методом, позволяющим в кратчайшие сроки после операции оценить эффект лечения и прогноз, является оценка морфологического регресса опухоли (лечебного патоморфоза опухоли).

## ЭВОЛЮЦИЯ ПОДХОДОВ К ОЦЕНКЕ ЛЕЧЕБНОГО ПАТОМОРФОЗА НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Принято считать, что процесс изучения взаимосвязи выраженности лечебного патоморфоза НМРЛ с течением и прогнозом заболевания начался в 1997 г., когда K. Junker с соавт. опубликовали в англоязычной печати результаты собственных исследований когорты пациентов с легочной аденокарциномой и плоскоклеточным раком, перенесших неоадьювантную химиолучевую терапию (НАХЛТ) [20]. Несмотря на то, что в публикации не было предоставлено детального описания использованной методики вырезки и микроскопического подсчета доли остаточной опухоли, авторами были сделаны два значимых вывода: во-первых, выраженность морфологического регресса НМРЛ после НАХЛТ была напрямую ассоциирована с прогнозом заболевания; во-вторых, наилучшие показатели выживаемости были отмечены у пациентов с долей остаточного НМРЛ, не превышавшей 10% от ложа опухоли. Спустя 15 лет группа исследователей во главе с A. Pataer [21] опубликовала результаты собственного анализа взаимосвязи выраженности лечебного патоморфоза НМРЛ с прогнозом заболевания. В данной работе также была подтверждена независимая от гистологического типа НМРЛ клиническая значимость доли остаточной опухоли  $\leq 10\%$ , ассоциированная с более высокими показателями выживаемости (см. таблицы 5, 6). Описывая методику исследования, авторы указали, что в ходе макроскопической оценки первичного очага НМРЛ объем вырезки был эквивалентен 1 кусочку (фрагменту) ткани на 1 см протяженности ложа первичной опухоли, а расчет доли остаточной жизнеспособной опухоли, некроза и стромы ложа строился на вычислении среднего арифметического показателя для каждого из них (доли остаточной опухоли (%)) в каждом микропрепарате опухолевого ложа суммировались, после чего общая сумма была разделена на число микропрепаратов, содержащих ложе опухоли).

В 2014 г. Hellmann с соавт. [22], анализируя результаты исследований, посвященных оценке морфологического регресса НМРЛ после неоадьювантной терапии (НАТ), впервые предлагает ввести в клиническую практику новое понятие «выраженный морфологический регресс (major pathologic response,

**Таблица 5. Распределение долей жизнеспособной опухоли при посттерапевтическом и спонтанном снижении клеточности рака [21]**

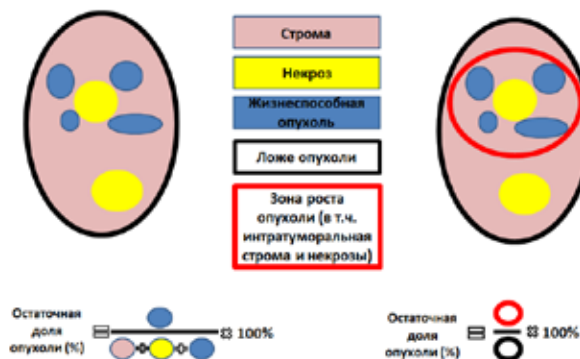
	Группа «НАХТ + хирургическое лечение» (n = 192)	Контрольная группа «только хирургическое лечение» (n = 166)
<b>Доля опухолевых клеток</b>	Аденокарцинома — 46% Плоскоклеточный рак — 30% Иные типы — 24%	Аденокарцинома — 65% Плоскоклеточный рак — 33% Иные типы — 2%
0–10%	19%	0%
11–30%	10%	4%
31–50%	18%	16%
51–70%	29%	38%
71–100%	24%	42%

**Таблица 6. Взаимосвязь выживаемости пациентов с НМРЛ, перенесших НАХТ, с долей остаточной жизнеспособной опухоли [21]**

Доля остаточной опухоли	Относительный риск смерти (95% ДИ)
0–10%	1,00
11–30%	2,51 (0,91–6,96)
31–50%	3,39 (1,40–8,22)
51–70%	4,57 (1,98–10,52)
71–100%	4,78 (2,06–11,11)

MPR)» для обозначения случаев НМРЛ с долей остаточной опухоли  $\leq 10\%$ , значимо ассоциированных с лучшей выживаемостью. Принимая во внимание низкую частоту встречаемости полного лечебного патоморфоза НМРЛ (4% случаев), внедрение в практическое использование понятия *выраженного морфологического регресса* в качестве критерия эффективности неoadъювантного лечения позволило даже на сравнительно небольших когортах пациентов, включенных в РКИ, быстро и точно оценивать результативность проведенной системной терапии.

Активное изучение клинической эффективности ингибиторов иммунных контрольных точек в РКИ и их последующее внедрение в практику натолкнуло Cottrell с соавт. [23] на пересмотр концепции оценки морфологического регресса опухоли таким образом, чтобы она учитывала влияние иммунотерапии. Предложенный метод получил название *количественных критериев иммуно-ассоциированного морфологического ответа* (Quantitative immune-related pathologic response criteria, irPRC). Особенностью вырезки операционного материала при данной методике является исследование среза наибольшей площади ложа остаточной опухоли (центральная пластина) в сочетании с дополнительным кусочком ткани с каждого сантиметра длины ложа опухоли. Авторы также отмечают, что если при вырезке возникает подозрение на выраженный или полный лечебный патоморфоз, то ложе опухоли должно быть исследовано полностью. Принципиальным отличием подсчета доли остаточной опухоли при «иммуно-ассоциированном» подходе в отличие от ранее описанных методик является то, что в методике Cottrell с соавт. внутриопухолевая строма включена в категорию «остаточная опухоль» (рис. 1). Авторами также была подтверждена прогностическая значимость порогового значения выраженного морфологического регресса (BMP), составляющая  $\leq 10\%$ .



**Рисунок 1.** Особенности методик оценки доли остаточной опухоли согласно Рекомендациям IASLC (2020) (слева) и Количественных критериев иммуно-ассоциированного морфологического ответа (irPRC) (справа).

**Таблица 7. Сравнительный анализ проявлений лечебного патоморфоза после НАХТ и НАИТ со спонтанными изменениями рака легкого**

	Без лечения (n = 10)	НАХТ (n = 10)	НАИТ (n = 10)	p
Доля клеток опухоли	67,7%	42,4%	37,5%	< 0,05
Фиброз	26,6%	46,6%	52,3%	< 0,05
Некроз	5,6%	11%	10%	
Воспалительная инфильтрация*	1,46	1,54	1,87	
Лимфоидные фолликулы*	0,8	1	1	
Сосудистая инвазия*	0,23	0,16	0,33	
Скопления гистиоцитов*	0,12	0,94	1,17	
Кристаллы холестерина*	0,13	0,92	1,04	< 0,05
Гигантоклеточная реакция*	0,4	0,8	0,7	
Неоангиогенез*	0	0	0	

\* Бальная система оценки (0–3 балла).

Учитывая склонность НМРЛ как и любой злокачественной опухоли к спонтанному некрозу, а также желая оценить вариабельность морфологических проявлений патоморфоза в зависимости от вида неoadъювантного лечения, группа исследователей во главе с А. Weissferdt [24] провели сравнительный анализ небольшой серии НМРЛ без системного лечения (n = 10), НМРЛ после НАХТ (n = 10) и НМРЛ после НАИТ (n = 10). Авторы отметили, что доля жизнеспособной опухоли была достоверно выше в группе без НАТ; выраженность фиброзных изменений в ложе опухоли было максимальной в группе НАИТ, скопления кристаллов холестерина — в группах НАИТ и НАХТ (табл. 7). При этом, достоверных различий в типе и выраженности морфологических изменений в зависимости от вида НАТ отмечено не было. Аналогично исследованию Pataer с соавт. [21], в группе без НАТ ни в одном случае доля сохранной опухоли не достигала 10% порога, соответствующего ВМР.

В последующем, 10% порог остаточной опухоли был включен в Протоколы оценки посттерапевтических изменений НМРЛ, предложенные Royal College of Pathologists, а также другими профессиональными сообществами [25,26].

Опираясь на результаты ранее проведенных исследований, в 2020 г. экспертами Международной ассоциации по изучению рака лёгкого (IASLC) были опубликованы *Мультидисциплинарные рекомендации по морфологической оценке удаленных препаратов рака легкого после неоадьювантной терапии*. Основными целями данной публикации явились не только обобщение накопленного опыта оценки посттерапевтических изменений НМРЛ, но и первая серьезная попытка унифицировать имеющиеся методики вырезки и микроскопического подсчета доли остаточной опухоли [27]. Составителями Рекомендаций был предложен дифференцированный подход к вырезке операционного материала НМРЛ после НАТ в зависимости от максимального размера ложа опухоли: при максимальном размере ложа до 3 см включительно оно должно быть исследовано полностью; при размере ложа более 3 см рекомендовано исследовать центральную пластину ложа, соответствующую его наибольшей площади. При последующем гистологическом исследовании препаратов выполняется расчет среднего арифметического значения доли сохранной инвазивной карциномы, очагов некроза и опухолевой стромы. Полученная сумма этих трех компонентов остаточного НМРЛ должна составлять 100%. При этом, из расчета должен быть исключен компонент *carcinoma in situ* независимо от гистологического типа опухоли.

Несмотря на то, что Рекомендации IASLC в первую очередь были созданы для оценки резектабельного НМРЛ в рамках рандомизированных клинических исследований, они в равной степени могут быть применены и в практической онкоморфологии.

Спустя три года после выхода Рекомендаций экспертный совет IASLC опубликовал результаты исследования воспроизводимости предложенной методики среди прошедших предварительный тренинг 11 врачей, которым было представлено 772 гистоскана ложа первичной опухоли 84 пациентов [28]. Авторы отметили, что уровень конкордантности в оценке ВМР составил 81%, при этом наилучшие показатели конкордантности наблюдались при крайних значениях доли остаточного НМРЛ (0%, ≤ 10%, > 95%). Также в большинстве случаев было отмечено совпадение результатов доли остаточной опухоли при расчете среднего взвешенного и среднего арифметического значений показателя.

В сравнении с относительно щадящими экономическими ресурсами патолого-анатомических отделений методом исследования, предложенного IASLC, другие исследователи выступают за применение «золотого стандарта» вырезки НМРЛ, подразумевающего проведения во всех случаях тотальной вырезки ложа остаточной опухоли независимо от ее размеров [29].

Принимая во внимание тот факт, что наличие внутри любой злокачественной опухоли клеток субклонов с различной лекарственной чувствительностью определяет неоднородное распределение жизнеспособных клеток в объеме опухолевого узла, применяемая методика вырезки начинает иметь ведущую роль в оценке эффекта проведенного лечения (достижение выраженного морфологического регресса).

В попытке ответить на данный вопрос можно привести результаты нескольких исследований. Так, выступая с критикой Рекомендаций IASLC относительно вырезки опухолевого ложа более 3 см, Saqi с соавт. [30] в качестве альтернативного подхода предложили вырезать не менее 50% объема крупных очагов (более 3 см) остаточного НМРЛ. Несмотря на то, что предложенный подход априори будет более точным в сравнении с Рекомендациями IASLC, мы считаем необходимо отметить, что формально ни одна из этих методик не прошла клиническую валидацию и не показала эффективность, сходную с ранее упомянутой вырезкой по «золотому стандарту». Любопытные результаты были показаны в работе Weissferdt с соавт. [31] при оценке лечебного патоморфоза в 31 случае НМРЛ после НАИ (X) T с размерами остаточной первичной опухоли более 3 см. Вырезка остаточной опухоли проводилась тотально (7–169 срезов, медиана — 23) и сравнивалась с методикой Pataer (4–10 срезов, медиана — 5) [21], расчет доли остаточной опухоли выполнялся в виде среднего арифметического. В ходе симуляционного исследования было показано, что в сравнении с тотальной вырезкой методика Pataer показала незначительные отклонения в группах с крайними величинами остаточной опухоли (< 10% и > 80%), тогда как при выявлении случаев выраженного или полного регресса опухоли достижение уровня 90%-ной точности методика Pataer продемонстрировала лишь в 13% и 19% случаев соответственно. По результатам математического моделирования было сделано заключение, что достижение 90%-ного уровня точности выявления выраженного и полного лечебного патоморфоза возможно при исследовании не менее 21 среза ложа остаточной опухоли.

Говоря о практических аспектах оценки лечебного патоморфоза НМРЛ, необходимо остановиться на двух немаловажных вопросах, обсуждение которых активно продолжается и в настоящее время. Первый вопрос затрагивает необходимость использования различных пороговых значений ВМР для плоскоклеточного рака и аденокарциномы, второй — посвящен поиску порогового значения ВМР в лимфатических узлах. Несмотря на первоначальное утверждение, сделанное Junker [20], Pataer [21] и другими исследователями, об универсальном статусе порогового значения  $ВМР \leq 10\%$  для любого гисто-

логического типа НМРЛ, в дальнейшем ряд авторов на достаточно репрезентативных выборках продемонстрировали иные результаты. Так, если во всех приведенных работах 10% порог ВМР сохранил свою прогностическую значимость для плоскоклеточного рака, то уровень ВМР легочной аденокарциномы был заметно выше, достигая 59–65% [32–34]. Тем не менее, в одной из последних работ Pataer с соавт. [35] на наиболее крупной на сегодняшний день выборке прогностическая значимость 10% порогового значения ВМР вновь была подтверждена как для плоскоклеточного рака, так и для аденокарциномы (табл. 8). Несмотря на приведенные выше показатели патоморфоза различных вариантов НМРЛ, следует отметить, что они были получены при анализе выживаемости пациентов, получавших исключительно неоадъювантную химиотерапию. При этом, имеющиеся на сегодняшний день данные об эффективности НАИХТ лишь постепенно накапливаются, тогда как сведения о эффективности неоадъювантной таргетной терапии (EGFRmut/ALKmut аденокарциномы) носят крайне разрозненный характер и малопригодны для анализа.

В более ранних работах была показана прямая взаимосвязь между снижением TNM-стадии за счет лечебного патоморфоза регионарных метастазов (ypN2 → ypN1 → ypN0) и улучшением выживаемости больных [21,22]. В связи с тем, что анализ взаимосвязи доли остаточной опухоли в регионарных метастазах с выживаемостью после НАТ не был должным образом изучен, это позволило ряду исследователей более детально сфокусироваться на этом аспекте оценки лечебного патоморфоза НМРЛ. Одними из первых оценкой порогового значения ВМР в лимфатических узлах (ЛУ) занялась группа Pataer. На небольшой выборке клинических наблюдений авторами было показано, что прогностически значимым пороговым значением ВМР в ЛУ явилась доля

**Таблица 8. Вариабельность порогового значения выраженного морфологического регресса в зависимости от гистологического типа немелкоклеточного рака**

Источник	n	Вся когорта	Плоскоклеточный рак	Аденокарцинома
Qu Y., 2019 [33]	272	10%	10%	65%
Zens P., 2021 [34]	117	10%	10%	65%
Liu X., 2021 [32]	316	10%	10%	59%
Pataer A., 2022 [35]	339	10%	10%	10%

остаточной опухоли, равная 70% [36]. В дальнейшем другими исследователями на более репрезентативных выборках было продемонстрировано, что прогностически значимая доля остаточной опухоли в ЛУ равна таковой в первичной опухоли и находится в диапазоне 8–10% [32,37]. Кроме того, в одном из последних анализов данных РКИ Checkmate 816 была показана позитивная взаимосвязь снижения N-статуса НМРЛ после НАТ (ypN1/2 → ypN0) с улучшением выживаемости (табл. 9). Так, показатели 2-летней бессобытийной выживаемости пациентов с полным лечебным патоморфозом первичной опухоли и регионарных метастазов, полным патоморфозом либо первичной опухоли, либо регионарных метастазов и отсутствием полного патоморфоза первичной опухоли и регионарных метастазов достоверно различались, составив 92%, 76% и 49% соответственно [38].

Необходимо отметить, что в настоящее время в международных экспертных сообществах отсутствует единое мнение о концепции микрометастазов и изолированных опухолевых клеток в лимфатических узлах при НМРЛ, независимо от наличия или отсутствия неоадъювантной терапии.

**Таблица 9. Вариабельность порогового значения выраженного морфологического регресса в лимфатических узлах**

Источник	Число случаев с ypN+	Вид терапии	Виды НМРЛ исследуемой группы	Пороговое значение остаточной опухоли в лимфоузлах
Pataer A., 2021 [36]	75	НАХТ	Аденокарцинома — 65% Плоскоклеточный рак — 30% Иное — 5%	70%
Liu X., 2021 [32]	208	НАХТ	Плоскоклеточный рак — н/д* Аденокарцинома — н/д	10%
Deusch J. S., 2024 [38]	142	НАИХТ	Плоскоклеточный рак — н/д Неплоскоклеточный рак — н/д	0%
Xu Y., 2025 [37]	143	НАИХТ	Аденокарцинома — 20% Плоскоклеточный рак — 78% Аденосквамозный рак — 2%	≤ 10%

\* н/д — нет данных.

## МАКРОСКОПИЧЕСКИЙ ЭТАП ОЦЕНКИ ЛЕЧЕБНОГО ПАТОМОРФОЗА НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Макроскопическое исследование препаратов сегментэктомии, лоб-, билоб- и пневмонэктомии может быть выполнено как в нативном виде, так и после фиксации в 10% растворе нейтрального забуференного формалина. Проведение фиксации макропрепарата в растворе формалина перед вырезкой может занимать 6–48 ч, что определяется размерами фиксируемого фрагмента и остается на выбор врача, проводящего исследование [39]. Несмотря на то, что общие размеры опухолевого узла после фиксации могут незначительно уменьшаться, доля остаточной жизнеспособной опухоли в любом случае останется неизменной [27]. Принимая во внимание склонность легочной ткани к коллабированию, возможное наличие кист в опухоли, а также во избежание появления артефактов<sup>1</sup> при вырезке сырого материала, мы рекомендуем проводить фиксацию макропрепарата в течение одной ночи. Фиксация препаратов лоб-, билоб- и пневмонэктомии в обязательном порядке включает в себя наполнение фрагмента органа с помощью шприца раствором формалина через просвет крупных бронхов или сосудов с последующим погружением макропрепарата в емкость с формалином (рис. 2) [26]. Данная процедура требует того, чтобы культя бронха и сосуды ворот доли (легкого) были ушиты аппаратным швом. В редких случаях, когда удаленный макропрепарат доставлен из операционного блока с неушитой хирургическим степлером культей бронха, перед введением формалина необходимо наложить на край культи бронха (вблизи линии резекции бронха) хирургический зажим для герметизации просвета.

---

<sup>1</sup> Среди основных артефактов, возникающих при вырезке нефиксированных препаратов легкого, следует отметить следующие: а) множественные мелкие кровоизлияния, частично скрывающие диагностически значимые находки в микропрепаратах; б) коллабирование стелющегося компонента аденокарциномы (in situ) в ее периферических участках, что приводит к имитации солидного компонента инвазивной опухоли.



**Рисунок 2.** Инъекция раствора формалина в просвет доступного бронха для более качественной фиксации макропрепарата

Достаточный объем вводимого формалина определяется в каждом случае индивидуально. Необходимо отметить, что первостепенной задачей фиксации любого макропрепарата является не сама по себе тотальная фиксация всего объема ткани органа, а приоритетная фиксация опухолевого узла и связанных с ним анатомических структур, имеющих значение для TNM-стадирования. Косвенным признаком, говорящим о достаточном заполнении бронхиального дерева удаленной доли (легкого) формалином, является исчезновение сморщенных участков плевры — по мере введения формалина поверхность плевры начинает постепенно разглаживаться. При этом добиваться полного разглаживания всей поверхности плевры необязательно.

При глубоком расположении опухолевого узла и больших размерах удаленной доли легкого для более эффективной фиксации можно дополнительно инъецировать малые порции формалина в различные участки перитуморальной паренхимы легкого. При наличии полости распада в опухоли возможно инъецирование формалина непосредственно в нее.

Препараты сегментэктомий, ввиду малых размеров, зачастую не требуют внутренней фиксации и могут быть сразу погружены в раствор формалина.

По окончании формалиновой фиксации в макроскопическом исследовании операционного материала можно выделить несколько важных этапов [27,40]:

## 1. Определение местоположения ложа опухоли

Определить расположение ложа остаточной опухоли можно с помощью пальпаторной оценки макропрепарата, либо по участку втяжения плевры, либо используя результаты предоперационных лучевых исследований или хирургическую маркировку (лигатура). Корреляция с данными лучевых исследований может быть особенно важна в случае выраженного или полного регресса небольшой опухоли центральной локализации. Так, ложе небольших центральных карцином может иметь вид едва заметного рубца на слизистой оболочке бронха или очага фиброза в стенке бронха. Крупный опухолевый узел рекомендуется разрезать по двум наибольшим размерам, что необходимо для дальнейшего картирования центрального среза.

## 2. Измерить опухолевое ложе, оценить его взаимосвязь с ближайшими анатомическими структурами

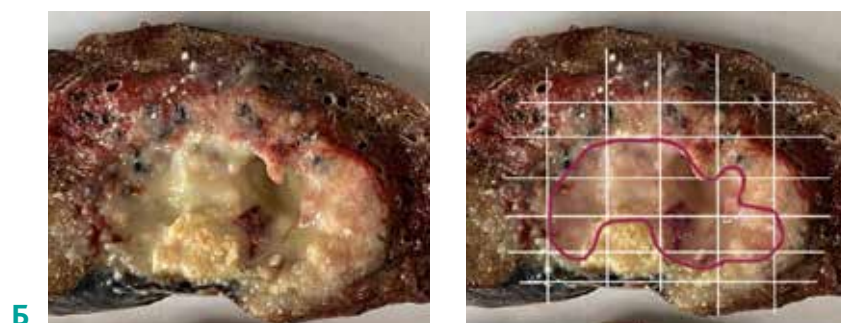
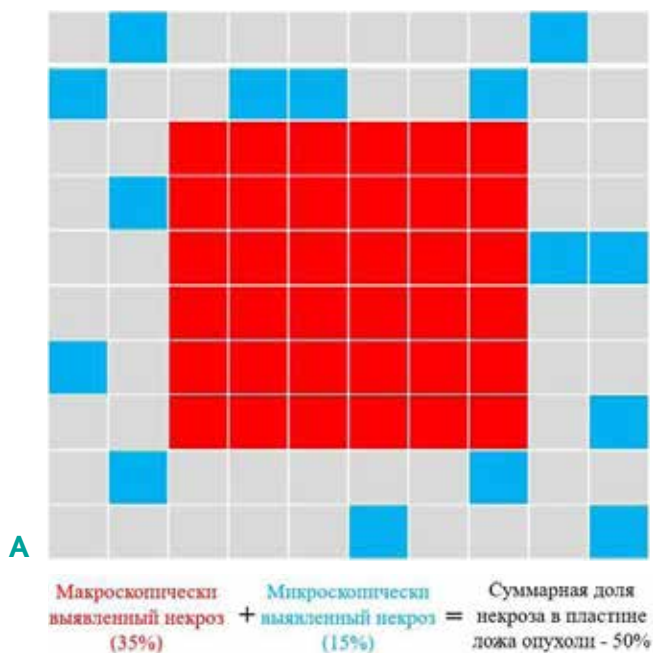
После обнаружения ложа остаточной опухоли проводится измерение его трех размеров и последующая вырезка (см. ниже). Также в протоколе макроскопического описания необходимо отразить следующие клинко-морфологические параметры, взяв на гистологическое исследование не менее одного кусочка ткани исследуемого препарата (объем вырезки определяет врач-патологоанатом в конкретной клинической ситуации):

- взаимосвязь ложа опухоли со смежными анатомическими структурами для TNM-стадирования (висцеральная плевро, грудная стенка, перикард, крупные нервы, позвонки и др.),
- расстояние (см или мм) до ближайших краев резекции по бронху (1 кусочек), сосудам ворот доли легкого (1 кусочек), легочной паренхиме (1 кусочек<sup>1</sup>), тканям грудной стенки (1 кусочек).

Вырезка ушитых хирургическим степлером краев резекции может быть выполнена двумя путями в зависимости от конкретной клинко-анатомической

---

<sup>1</sup> Необходимость оценки паренхиматозного края резекции может возникать при исследовании препаратов сегментэктомии или при близком расположении ложа опухоли к десерозированному участку паренхимы легкого.



**Рисунок 3.** Сопоставление доли очагов некроза (полостей распада), оцененных на макроскопическом и микроскопическом этапах.

А — Схематичное представление картирования узла с полостью распада.

Б — Пример картирования узла с полостью распада. Полость (выделена красным цветом) занимает до 45% объема узла, эту долю необходимо учитывать при микроскопической оценке доли жизнеспособной опухоли

ситуации. В частности, необходимо сделать бреющий срез проксимальнее наложенного аппаратного шва минимально выступающей над ним стенки бронха — в этом случае край резекции будет выглядеть как мелкая стружка деформированной стенки бронха. Такой вариант вырезки края резекции является правильным, но несет риск наличия гистологических артефактов от деформации ткани, способных имитировать опухолевые структуры. При отсутствии технической возможности взять стружку со стенки бронха проксимальнее линии резекции допустимо взять край резекции с минимальным отступом *дистальнее* от наложенного аппаратного шва и положить полученный кусочек стенки бронха в кассету поверхностью, свободной от крепок. В этом случае край резекции будет выглядеть как полнослойный срез стенки бронха с сохраненными от деформации гистологическими структурами. Однако следует помнить, что по формальным соображениям этот вариант вырезки края резекции является логически неверным, т. к. не соответствует истинному краю резекции.

Помимо оценки краев резекции по стенкам бронхов или крупных сосудов, при исследовании макропрепарата с центрально расположенным НМРЛ необходимо обращать внимание на состояние перибронхиальной жировой ткани при близком расположении опухоли к ней. Так, в случае неестественной ригидности перибронхиальной жировой клетчатки рекомендуется провести ее окрашивание гистологическим красителем для оценки циркулярного края резекции.

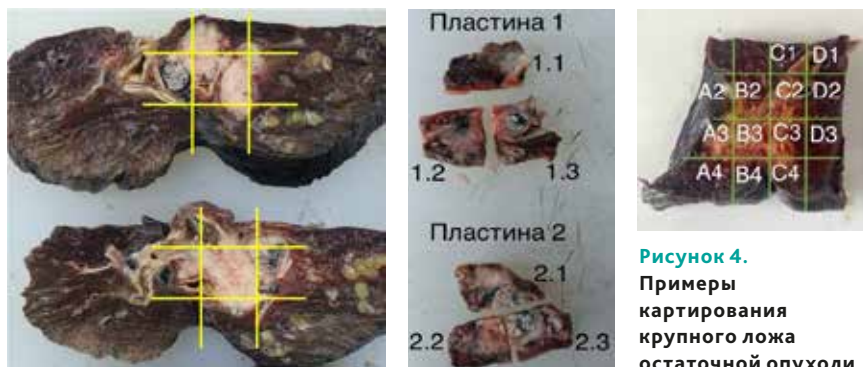
### **3. Оценка доли (%) очагов некроза, полостей распада в ложе опухоли**

При обнаружении в ложе опухоли очагов некроза, полостей распада и/или кист с кровью следует визуально оценить и указать в описании их долю (%). При окончательном расчете доли некроза необходимо сопоставить данные макро- и микроскопического исследований. На рисунке 3 приведена возможная схема суммарной оценки доли некроза в вырезанной пластине опухолевого ложа.

### **4. Картирование ложа опухоли**

Картирование репрезентативной пластины (пластин) ложа НМРЛ необходимо для микроскопической коррекции наибольшего размера остаточной инвазивной опухоли (урТ), очаг которой может быть расположен в разных фрагментах

ложа после вырезки. Картирование и маркировка тканевых блоков могут быть выполнены любым предпочтительным для врача-патологоанатома способом (фотография, рисунок, описание в протоколе). Все фрагменты картированной пластины легочной ткани с ложем опухоли должны быть взяты на гистологическое исследование (рис. 4).



**Рисунок 4.**  
Примеры  
картирования  
крупного ложа  
остаточной опухоли

## 5. Вырезка ложа опухоли

Проведенные исследования показали, что максимальные показатели точности оценки доли остаточной опухоли, некроза и стромы возможны только при использовании метода тотальной вырезки ложа опухоли (т. н. метод «золотого стандарта»), независимо от его размеров. Однако в ряде случаев данный метод сопряжен с неоправданно большим количеством исследуемых кусочков ткани.

Согласно Рекомендациям IASLC, в том случае если ложе опухоли не превышает 3 см в наибольшем измерении, оно должно быть исследовано полностью. В том случае если ложе опухоли имеет размеры более 3 см, необходимо разрезать его на серию параллельных пластин с шагом в 3–5 мм, после чего на исследование взять не менее одной репрезентативной пластины. При выявлении в разных пластинах ложа участков выраженной неоднородности объема некроза (кист) необходимо взять дополнительную пластину (пластины) для нивелирования этих расхождений. В связи с тем, что очаги фиброза и параканкротная пневмония при вырезке могут быть неотличимы от ложа опухоли, рекомендуется вырезать ложе опухоли вместе с окружающей паренхимой на

расстоянии не менее 1 см от видимой границы опухоли. При исследовании крупных очагов опухоли с массивной кавитацией, мы считаем целесообразным брать на исследование не менее 50% объема очага первичной опухоли. Сходную позицию занимают Saqi с соавт., которые занимались оценкой лечебного патоморфоза НМРЛ с ложе первичной опухоли более 3 см [30]. Ориентируясь на результаты оценки лечебного патоморфоза после вырезки по «золотому стандарту», Weissferdt с соавт. в своем сравнительном исследовании с помощью математического моделирования показали, что полный и выраженный лечебный патоморфоз НМРЛ могут быть определены с 90%-ной точностью при исследовании не менее 20 фрагментов ложа остаточной опухоли [31]. При этом, авторы всех существующих методик едины в одном мнении: при подозрении на выраженный или полный патоморфоз опухолевое ложе должно быть исследовано полностью [21,27,30,31].

В свою очередь, при очень больших размерах ложа остаточной опухоли, что крайне редко сочетается с полным и выраженным регрессом, допустимо ограничить вырезку репрезентативной пластиной и фрагментами опухоли с анатомическими структурами, необходимыми для TNM-стадирования (с висцеральной плеврой, перикардом, крупными нервами и др.).

## 6. Иные изменения в ткани легкого

При необходимости на гистологическое исследование могут быть взяты кусочки легочной ткани с иными патологическими изменениями (эмфизематозные участки, абсцесс, узелки и др.).

## 7. Вырезка лимфатических узлов

Лимфатические узлы, расположенные в корне доли (легкого) и присланные хирургом отдельно, следует разрезать по длине и полностью брать на гистологическое исследование. При этом, из лимфатического узла с массивным метастазом достаточно взять один репрезентативный срез. В случае врастания опухоли в лимфатические узлы корня доли легкого не следует пытаться их выделить, в подобном случае необходимо проводить вырезку первичной опухоли со спаянными лимфатическими узлами единым блоком (рис. 5).



**Рисунок 5.** Центральный рак легкого, распространяющийся сквозь стенку бронха в ближайший лимфатический узел ворот доли.

# МИКРОСКОПИЧЕСКИЙ ЭТАП ОЦЕНКИ ЛЕЧЕБНОГО ПАТОМОРФОЗА НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Основные этапы микроскопического описания НМРЛ с отражением морфологического регресса и TNM-стадированием могут быть представлены следующим образом [26,27,40–43]:

## **1. Уточнение гистологического типа остаточной инвазивной опухоли**

В разделе микроскопического описания протокола вырезки гистологический тип остаточной инвазивной карциномы должен быть указан по возможности максимально точно в соответствии с номенклатурой Классификации ВОЗ (2021) [43,44].

## **2. Подсчет доли остаточной жизнеспособной опухоли, стромы и очагов некроза в ложе первичной опухоли**

Ложе первичной опухоли в целом, и в каждом микропрепарате в частности следует рассматривать как совокупность трех компонентов (жизнеспособные клетки опухоли + очаги некроза + строма), сумма которых составляет 100% площади опухолевого ложа. Долевое соотношение этих трех компонентов подлежит микроскопической оценке.

В понятие «строма ложа опухоли» входят участки гиалинизированной соединительной ткани, рубцовая ткань, миксоидный матрикс, лимфоплазмочитарные, гистиоцитарные и полиморфноклеточные инфильтраты, скопления ксантомных клеток и кристаллов холестерина. В аденокарциномах с обильным слизиобразованием рекомендуется скопления слизи с опухолевыми клетками относить к жизнеспособной опухоли, тогда как озера слизи без опухолевых клеток — к строме. В ряде случаев из-за выраженных реактивных изменений

точно определить границы опухолевого ложа затруднительно. В таких случаях необходимо обращать внимание на то, что в реактивно измененной паренхиме легкого сохраняется типичное альвеолярное строение органа, тогда как в опухолевом ложе оно полностью отсутствует. В сложных случаях для уточнения доли остаточной карциномы допустимо применение иммуногистохимического исследования с одним или несколькими маркерами в зависимости от той или иной ситуации (панцитокератин, кератин 7, кератин 5/6 и др.).

Учитывая тот факт, что *Рекомендации IASLC* были созданы в первую очередь для оценки лечебного патоморфоза в рандомизированных клинических исследованиях, в рутинной практике отсутствует объективная необходимость оценки доли очагов некроза и стромы, а примененная методика может быть ограничена только подсчетом доли жизнеспособной инвазивной опухоли. Кроме того, среди всех трех компонентов ложа НМРЛ лишь доля инвазивного рака коррелирует с показателями безрецидивной и общей выживаемости. При этом, сохраненные опухолевые клетки прединвазивного компонента (in situ) НМРЛ в расчете доли (%) жизнеспособных клеток не следует учитывать.

При значительном объеме остаточной инвазивной опухоли в микропрепарате ее долю достаточно оценивать с шагом в 10%; при выраженной регрессии опухолевой ткани и вероятности достижения 10% порога выраженного морфологического регресса процент остаточной опухоли должен быть указан максимально точно.

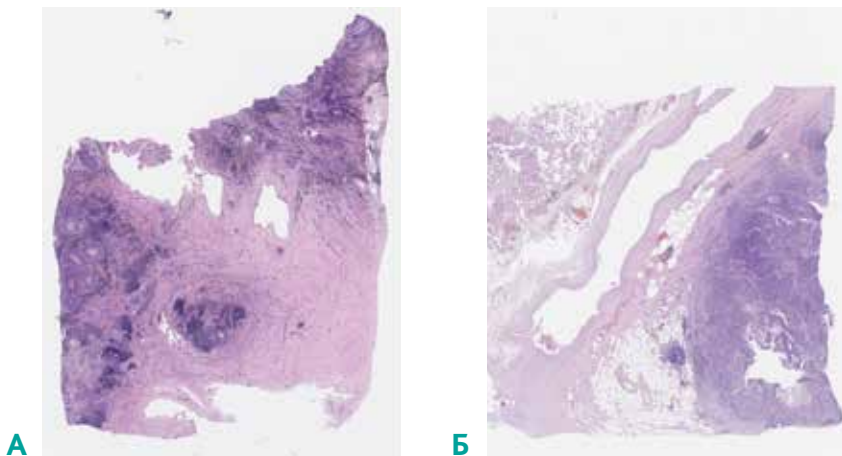
Финальная оценка доли (%) остаточной опухоли основана на вычислении среднего арифметического значения, полученного при просмотре всех микропрепаратов, содержащих ложе первичной опухоли.

Необходимо отметить, что вычисление среднего арифметического значения не учитывает заметные колебания в разных фрагментах ткани как площади опухолевого ложа, так и доли остаточного рака. В связи с этим, всегда сохраняется риск завышения или занижения доли остаточной опухоли, особенно если расчетный показатель близок к пороговому значению выраженного морфологического регресса, составляющего  $\leq 10\%$  остаточной карциномы (рис. 6). Для устранения подобных колебаний доли остаточной опухоли и повышения точности ее оценки взамен среднему арифметическому значению Saqi с соавт. была предложена модифицированная методика расчета среднего взвешенного значения доли (%) остаточного НМРЛ, учитывающего площадь (кв. мм) опухолевого ложа в каждом микропрепарате [30]. Сравнительный анализ точности среднего арифметического и среднего взвешенного показателей при расчете доли остаточной опухоли, проведенный Dasic с соавт., показал, что: а) в большей

части случаев не было выявлено значимых различий в полученных результатах, б) при приближении среднего арифметического значения остаточной опухоли к порогу выраженного патоморфоза рекомендуется использовать расчет среднего взвешенного показателя [28].

Как было отмечено выше, в настоящее время нет убедительных оснований для введения различных пороговых значений ВМР отдельно для аденокарциномы, плоскоклеточного рака, железисто-плоскоклеточного рака и иных гистологических типов НМРЛ [32,33,35].

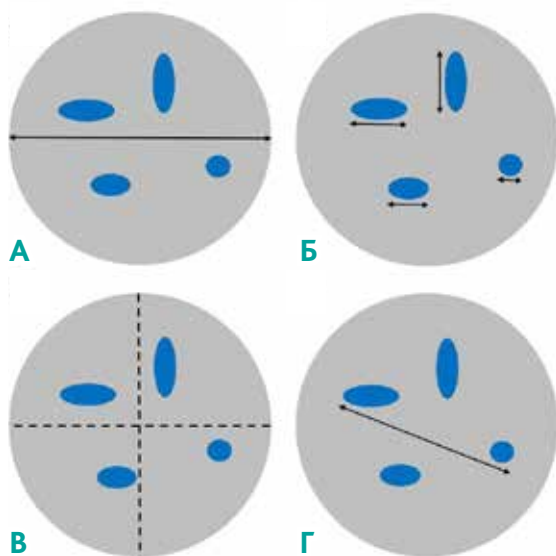
Гистологическая градация степени злокачественности остаточной аденокарциномы после НАТ не проводится [27].



**Рисунок 6.** Два фрагмента опухолевого ложа от одного клинического случая. Размеры опухолевого ложа заметно отличаются в двух микропрепаратах, при этом доля жизнеспособной карциномы в большем фрагменте (рисунок 6А — 5%) значительно меньше таковой в меньшем фрагменте (6Б — 65%), вследствие чего среднее арифметическое значение может быть завышено. Гематоксилин-эозин, x5

### 3. Определение наибольшего размера остаточной инвазивной опухоли (урТ)

В соответствии с требованиями TNM-классификации при микроскопической оценке ложа первичной опухоли должен быть скорректирован наибольший размер остаточного инвазивного рака (параметр урТ). В большинстве случаев остаточная опухоль представлена единым очагом и подсчет ее наибольшего размера по гистологическим препаратам не составляет труда. Размер достаточно крупной опухоли может быть рассчитан на основании проведенного при вырезке картирования. Реже остаточная карцинома может быть представлена несколькими дискретными очагами роста, разделенным широкими прослойками стромы. В подобных ситуациях оценка наибольшего размера остаточного НМРЛ



**Рисунок 7. Методики оценки размеров остаточного инвазивного неметастатического рака (серым цветом обозначено ложе опухоли, синим цветом — остаточный инвазивный рак).**

А — измерение размеров ложа остаточной опухоли, характерное для лучевых исследований и макроскопического этапа исследования операционного материала. Б — суммирование наибольших размеров всех очагов остаточного рака для оценки урТ. В — расчет урТ (мм) путем вычисления площади, занимаемой остаточным раком относительно площади всего ложа (в приведенном примере остаточный рак занимает 7%). Г — расчет урТ путем измерения расстояния между наиболее отдаленными точками инвазивного рака

может представлять определенные трудности. В настоящее время существует несколько способов, позволяющих оценить наибольший размер остаточной опухоли в случае ее мультифокального роста (рис. 7). Первый способ вычисления урТ (мм) основан на суммировании наибольших размеров всех дискретных очагов карциномы, находящихся в опухолевом ложе. Второй способ расчета урТ (мм) основан на умножении доли (%) остаточного НМРЛ в опухолевом ложе на длину этого ложа (мм). Третий способ расчета урТ (мм) основан на измерении расстояния между наиболее отдаленными точками дискретных очагов инвазивного рака. Необходимо отметить, что в настоящее время ни один из описанных способов оценки размеров дискретных очагов остаточного НМРЛ не был клинически валидирован [45]. Учитывая вышеизложенное, применение того или иного способа оценки размеров остаточной карциномы будет зависеть от конкретной клинической ситуации и оставаться на выборе врача, проводящего исследование.

#### **4. Наличие сосудистой инвазии**

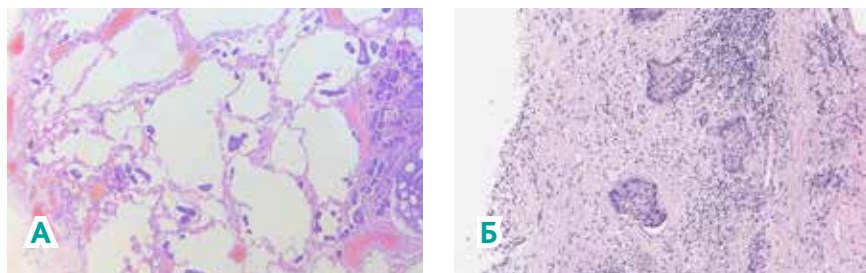
Сосудистая инвазия НМРЛ является независимым неблагоприятным прогностическим фактором. Наличие или отсутствие сосудистой инвазии должно быть отражено в микроскопическом описании операционного материала НМРЛ без какой-либо полуколичественной субкатегоризации (рис. 8).

Независимая прогностическая значимость перинеуральной инвазии для НМРЛ не нашла своего подтверждения, в связи с чем указывать ее наличие/отсутствие в микроскопическом описании не целесообразно.

#### **5. Распространение по воздухоносным путям (РПВП)**

Распространение комплексов и мелких кластеров НМРЛ по воздухоносным путям является независимым неблагоприятным прогностическим фактором [46]. Наличие или отсутствие распространения карциномы по воздухоносным путям должно быть отражено в микроскопическом описании операционного материала НМРЛ. Этот морфологический параметр является одним из самых новых среди независимых факторов прогноза рака легкого. РПВП встречается при всех гистологических вариантах рака легкого. Согласно модифицированному определению: РПВП представляет собой наличие опухолевых клеток за пределами границ основной опухоли в воздушных пространствах окружающей

паренхимы легкого; РПВП может быть представлено как микропапиллярными и солидными структурами, так и одиночными клетками карциномы; клетки карциномы должны располагаться не менее чем через одно воздушное пространство (альвеолу) от основной опухоли; клетки карциномы должны занимать не менее двух воздушных пространств; артефакты, имитирующие РПВП, должны быть исключены<sup>1</sup> (рис. 8).



**Рисунок 8. А** — Микропапиллярные комплексы инвазивной аденокарциномы распространяются по воздухоносным путям в направлении плевры (левая часть снимка) на протяжении 2,5 мм от основной опухоли (правая часть снимка). Гематоксилин-эозин,  $\times 50$ . **Б** — Сосудистая инвазия. Гематоксилин-эозин,  $\times 100$

## 6. Инвазия смежных анатомических структур

Необходимо отразить в микроскопическом описании наличие или отсутствие инвазии (pT4) в карину, стенку трахеи, париетальный перикард, грудную стенку, плевру средостения, жировую клетчатку средостения, пищевод, позвонок, возвратный гортанный нерв, диафрагмальный нерв, диафрагму, аорту, центральную легочную артерию или вену, эпикард.

<sup>1</sup> Признаки фрагментации опухоли ножом микротомы; деформированные по краям опухолевые комплексы, свободно лежащие в просвете воздухоносных путей; оторванные от альвеолярных перегородок линейные кластеры клеток с реактивной атипией; скопления альвеолярных макрофагов; наличие частичек респираторного эпителия в воздушных пространствах; наличие клеток рака на слишком большом расстоянии от основной опухоли (механическая контаминация гистологического препарата при вырезке или нарезке парафинового блока).

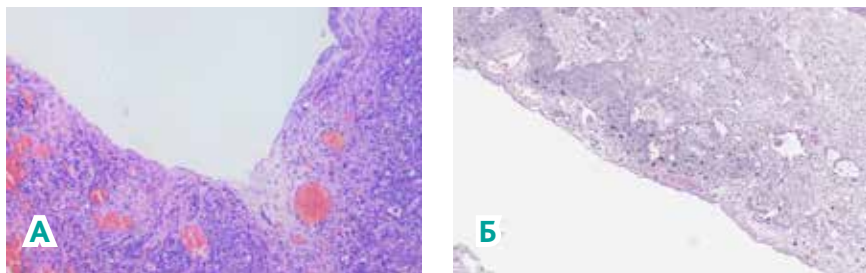
## 7. Внутриорганные метастазы

Необходимо отразить в микроскопическом описании наличие или отсутствие внутриорганных метастазов в легком: в той же доле (pT3), в другой ипсилатеральной доле (pT4), в контрлатеральной доле (pM1a), в перикарде (pM1a), в плевре (pM1a). Также необходимо отметить, что дифференцирование внутриорганных метастазов и синхронных первичных опухолей легкого часто основано на субъективном мнении патологоанатома и требует рассмотрения на мультидисциплинарной комиссии.

## 8. Опухолевая инвазия плевры

Необходимо отразить в микроскопическом описании наличие или отсутствие инвазии плевры первичной опухолью с соответствующей детализацией: PL0 — инвазия плевры отсутствует, PL1 — инвазия наружного слоя висцеральной плевры без распространения на поверхность, PL2 — инвазия наружного слоя висцеральной плевры с распространением на поверхность; PL3 — инвазия париетальной плевры (рис. 9).

Вовлечение плевры в опухолевое ложе без непосредственно роста жизнеспособной карциномы следует расценивать как PL0.



**Рисунок 9.** А — Инвазия периферической аденокарциномой наружного слоя висцеральной плевры без выхода на поверхность (PL1). Гематоксилин-эозин, x100. Б — Вовлечение плевры в опухолевое ложе без роста жизнеспособной карциномы, (PL0). Гематоксилин-эозин, x100

## **9. Наличие ателектаза/обструктивного пневмонита, достигающего области ворот доли**

Наличие/отсутствие указанных изменений в пораженной доле легкого влияет на урТ-параметр. В спорных случаях для оценки ателектаза могут быть использованы данные предоперационной компьютерной томографии.

## **10. Морфологическая оценка регионарных метастазов и иных вторичных очагов опухолевого роста**

Оценка посттерапевтических изменений в регионарных лимфатических узлах выполняется аналогично первичному очагу — процентное соотношение жизнеспособной опухоли, некроза, стромы с расчетом среднего арифметического показателя. При подозрении на достижение порогового значения лечебного патоморфоза рекомендуется проводить расчет среднего взвешенного показателя. В микроскопическом описании должны быть отражены следующие параметры (в том числе для отдельно маркированных хирургом групп лимфоузлов):

- число исследованных лимфатических узлов;
- число лимфатических узлов с жизнеспособными метастазами;
- наличие экстранодальной инвазии метастатической опухоли;
- число лимфатических узлов с полным лечебным патоморфозом метастазов.

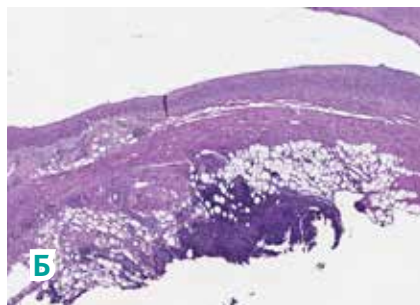
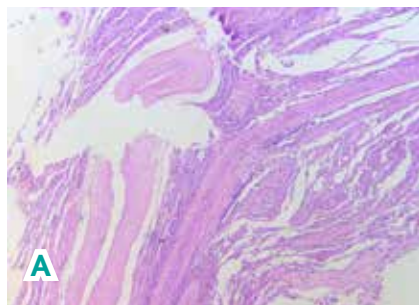
При этом, клиническая значимость морфологического регресса регионарных метастазов в настоящее время активно изучается. Так, исследователи прилагают усилия для определения порогового значения выраженного морфологического регресса, которое в различных выборках варьировало от 8% до 70% [32,36,37]. При этом, авторы вышеупомянутых работ сошлись во мнении, что выраженный морфологический ответ в первичном очаге и в лимфатических узлах представляют собой независимые факторы благоприятного прогноза. В настоящее время взаимосвязь с прогнозом заболевания является общепризнанной только для выраженного или полного морфологического регресса первичной опухоли.

Тем не менее, с позиции рутинной практики при оценке морфологического регресса опухоли считаем целесообразным суммировать все обнаруженные в макропрепарате очаги остаточного жизнеспособного НМРЛ для констатации

выраженного или невыраженного лечебного патоморфоза. В свою очередь, в зависимости от региональных и институциональных особенностей в своем заключении врач-патологоанатом может дать более детальную характеристику выраженности патоморфоза в первичной опухоли и регионарных лимфатических узлах, в том числе для проведения клиничко-радиологических корреляций.

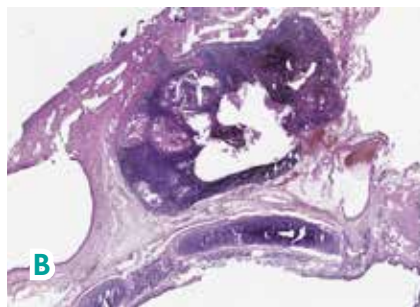
## 11. Наличие опухоли по линиям резекции макропрепарата

В соответствие с требованиями TNM-классификации и IASLC состояние краев резекции должно быть отражено в протоколе микроскопического описания операционного материала [47–49]. Согласно IASLC в настоящее время понятие «край резекции» значительно расширилось и включает: край резекции стенки бронха, край резекции стенки сосуда, циркулярный край резекции жировой



**Рисунок 10.** Край резекции удаленной доли легкого.

**А** – Паренхиматозный край резекции с артефактами деформации в области шва хирургического степлера. Гематоксилин-эозин, х50. **Б** – Сосудистый край резекции с фокусом роста плоскоклеточного рака. Гематоксилин-эозин, х20. **В** – Бронхиальный край резекции с метастазом аденокарциномы в лимфатическом узле. Гематоксилин-эозин, х10.



клетчатки ворот удаленной доли (легкого), край резекции мягких тканей грудной стенки и/или ребер, край резекции жировой клетчатки вокруг лимфоузла с экстранодальной инвазией метастатической опухоли, в т. ч. отдельно доставленных и маркированных хирургом лимфатических узлов.

Уровень детализации описания краев резекции может варьировать. Так, в своем заключении врач-патологоанатом может использовать как качественную оценку статуса краев резекции в соответствие с номенклатурой TNM-классификации, так и указывать измеренное при микроскопии расстояние (мм) от ближайшего очага опухолевого роста до маркированного края резекции без упоминания R-статуса. В качестве маркировки края резекции может быть использована не только гистологическая краска, но и линия диатермокоагуции (рис. 10).

В соответствии с TNM-классификацией и рекомендациями IASLC принято выделять следующие категории для отражения статуса краев резекции: R0 — отсутствие признаков инвазивного рака по линии резекции; R1 — микроскопически выявленный очаг инвазивного рака по линии резекции; R2 — макроскопически выявленный очаг инвазивного рака по линии резекции; RX — оценка краев резекции не может быть выполнена; R (un) — неопределенный статус краев резекции<sup>1</sup>.

При исследовании краев резекции в качестве ближайшего очага опухолевого роста могут быть использованы первичная опухоль, регионарный метастаз, очаг периневральной инвазии, опухолевый эмбол в просвете сосуда. Наличие опухоли в перибронхиальной жировой ткани или в периваскулярной фиброзно-жировой ткани следует рассматривать как вовлечение бронхиального или сосудистого края резекции соответственно.

## 12. Морфологическое стадирование опухолевого процесса

Стадирование НМРЛ после НАТ по системе TNM [8] выполняется аналогично таковому без неоадьювантного лечения. Для TNM-стадирования должны быть

---

<sup>1</sup> Данная категория в большей степени носит клинический характер и применяется при удалении и исследовании менее 3 станций лимфоузлов уровня N1 и/или менее 3 станций лимфоузлов уровня N2, либо при выявлении метастаза в наивысшем средостенном лимфоузле, либо при обнаружении очагов *carcinoma in situ* по линии резекции, либо при неадекватной лимфодиссекции, либо при цитологическом выявлении опухолевых клеток в плевральной жидкости.

учтены только те участки ложа первичной опухоли и лимфатических узлов, которые содержат жизнеспособные клетки рака. Так, отсутствие инвазивного НМРЛ при наличии *carcinoma in situ* или полное отсутствие НМРЛ соответствует урTis или урT0, соответственно; тотальная гибель клеток опухоли в регионарных метастазах означает конверсию N+ в N0. Детальная информация по стадированию НМРЛ приедена в таблице 10.

**Таблица 10. Классификация немелкоклеточного рака легкого по системе TNM 8-го издания (2017)**

Стадия	T	N	M
Окультная	Tx	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IA1	T1mi T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a-c T2a-b T3	N1 N0	M0
IIIA	T1a-c T2a-b T3 T4	N2 N1 N0-N1	M0
IIIB	T1a-c T2a-b T3-T4	N3 N2	M0
IIIC	T3-T4	N3	M0
IV	Любое T	Любое N	M1
IVA	Любое T	Любое N	M1a M1b
IVB	Любое T	Любое N	M1c

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на наличие подробных рекомендаций, все еще остаются вопросы, требующие более подробного изучения. Это особенно важно ввиду появления новых препаратов для НАТ и необходимости более быстрой оценки их эффективности. Детальная проработка уже существующих рекомендаций также позволит достичь наиболее стандартизированного подхода к морфологической диагностике операционного материала НМРЛ после НАТ.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Blair H.A. Zenocutuzumab: First Approval. *Drugs* 2025;85(4):591–597. <https://doi.org/10.1007/s40265-025-02155-3>
2. Inamura K., Takeuchi K., Togashi Y., et al. EML4-ALK fusion is linked to histological characteristics in a subset of lung cancers. *J Thorac Oncol* 2008;3(1):13–7. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31815e8b60>
3. Rosell R., Moran T., Queralt C., Spanish Lung Cancer Group, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med* 2009;361(10):958–67. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904554>
4. Sholl L.M., Cooper W.A., Kerr K.M., et al. The IASLC Atlas of Molecular Testing for Targeting Therapy in Lung Cancer. *IASLC* 2023;1–220
5. Soda M., Choi Y.L., Enomoto M., et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007;448(7153):561–6. <https://doi.org/10.1038/nature05945>
6. De Jager V.D., Timens W., Bayle A., et al. Future perspective for the application of predictive biomarker testing in advanced stage non-small cell lung cancer. *Lancet Reg Health Eur* 2024;38:100839. <https://doi.org/10.1016/j.lanep.2024.100839>
7. Gálffy G., Morócz É., Korompay R., et al. Targeted therapeutic options in early and metastatic NSCLC—overview. *Pathol Oncol Res* 2024;30:1611715. <https://doi.org/10.3389/pore.2024.1611715>
8. Brierley J.D., Gospodarowicz M.K., Wittekind C. *TNM Classification of malignant tumours. Eighth edition* 2019.
9. Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Бредер В.В., и соавт. Немелкоклеточный рак легкого. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.1. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2):65–105. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-04>
10. Lee J.M., McNamee C.J., Toloza E., et al. Neoadjuvant Targeted Therapy in Resectable NSCLC: Current and Future Perspectives. *J Thorac Oncol* 2023;18(11):1458–1477. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2023.07.006>
11. Stefani D., Plönes T., Viehof J., et al. Lung Cancer Surgery after Neoadjuvant Immunotherapy. *Cancers (Basel)* 2021;13(16):4033. <https://doi.org/10.3390/cancers13164033>
12. Awad M.M., Forde P.M., Girard N., et al. Neoadjuvant Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2025;43(12):1453–1462. <https://doi.org/10.1200/JCO-24-02239>

13. 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. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02189-0>
14. Forde P.M., Spicer J., Lu S., CheckMate 816 Investigators, et al. Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer. *N Engl J Med* 2022;386(21):1973–1985. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2202170>
15. Heymach J.V., Harpole D., Mitsudomi T., AEGEAN Investigators, et al. Perioperative durvalumab for resectable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2023;389(18):1672–1684. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2304875>
16. Lu S., Zhang W., Wu L., et al. Perioperative toripalimab plus chemotherapy for patients with resectable non-small cell lung cancer: The Neotorch Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2024;331(3):201–211. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.24735>
17. Wakelee H., Liberman M., Kato T., KEYNOTE-671 Investigators, et al. Perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2023;389(6):491–503. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2302983>
18. Hines J.B., Cameron R.B., Esposito A., et al. Evaluation of major pathologic response and pathologic complete response as surrogate end points for survival in randomized controlled trials of neoadjuvant immune checkpoint blockade in resectable in NSCLC. *J Thorac Oncol* 2024;19(7):1108–1116. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2024.03.010>
19. Prentice R.L. Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria. *Stat Med* 1989;8(4):431–40. <https://doi.org/10.1002/sim.4780080407>
20. Junker K., Thomas M., Schulmann K., et al. Tumour regression in non-small-cell lung cancer following neoadjuvant therapy. Histological assessment. *J Cancer Res Clin Oncol* 1997;123(9):469–77. <https://doi.org/10.1007/BF01192200>
21. Pataer A., Kalhor N., Correa A.M., et al. Anderson Lung Cancer Collaborative Research Group. Histopathologic response criteria predict survival of patients with resected lung cancer after neoadjuvant chemotherapy. *J Thorac Oncol* 2012;7(5):825–32. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e318247504a>
22. Hellmann M.D., Chaft J.E., William W.N. Jr, University of Texas MD Anderson Lung Cancer Collaborative Group, 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. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70334-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70334-6)
23. Cottrell T.R., Thompson E.D., Forde P.M., 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):1853–1860. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy218>

24. Weissferdt A., Sepesi B., Pataer A., et al. Pathologic assessment following neoadjuvant immunotherapy or chemotherapy demonstrates similar patterns in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* 2018;29:viii(680)
25. Mulholland K.M. Lung. In: Allen D.C., Cameron R.I. (eds.) *Histopathology reports*. Springer 2013;391–402
26. Nicholson AG, Kerr K, Gosney J. Dataset for lung cancer histopathology reports. The Royal College of Pathologists 2016;1–44
27. Travis W.D., Dacic S., Wistuba I., et al. IASLC Multidisciplinary Recommendations for Pathologic Assessment of Lung Cancer Resection Specimens After Neoadjuvant Therapy. *J Thorac Oncol* 2020;15(5):709–740. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.01.005>
28. Dacic S., Travis W., Redman M., IASLC Pathology Committee, 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. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2023.07.017>
29. Oramas D.M., Moran C.A. Major pathologic response in patients treated for non-small cell carcinoma of the lung: is there a magic number in the histologic sections to be evaluated? *Adv Anat Pathol* 2021;28(2):67–71. <https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000292>
30. Saqi A., Leslie K.O., Moreira A.L., et al. Assessing pathologic response in resected lung cancers: current standards, proposal for a novel pathologic response calculator tool, and challenges in practice. *JTO Clin Res Rep* 2022;3(5):100310. <https://doi.org/10.1016/j.jtocrr.2022.100310>
31. Weissferdt A., Leung C.H., Lin H., et al. Pathologic processing of lung cancer resection specimens after neoadjuvant therapy. *Mod Pathol* 2024;37(1):100353. <https://doi.org/10.1016/j.modpat.2023.100353>
32. Liu X., Sun W., Wu J., et al. Major pathologic response assessment and clinical significance of metastatic lymph nodes after neoadjuvant therapy for non-small cell lung cancer. *Mod Pathol* 2021;34(11):1990–1998. <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00871-1>
33. Qu Y., Emoto K., Eguchi T., 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):482–493. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.11.017>
34. Zens P., Bello C., Scherz A., et al. A prognostic score for non-small cell lung cancer resected after neoadjuvant therapy in comparison with the tumor-node-metastases classification and major pathological response. *Mod Pathol* 2021;34(7):1333–1344. <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00777-y>
35. Pataer A., Weissferdt A., Correa A.M., 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. <https://doi.org/10.1016/j.jtocrr.2022.100420>

36. Pataer A., Weissferdt A., Vaporciyan A.A., et al. Evaluation of pathologic response in lymph nodes of patients with lung cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. *J Thorac Oncol* 2021;16(8):1289–1297. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.03.029>
37. Xu Y., Ma D., Qin Y., Liu H. Prognostic significance of pathological response and lymph node status in neoadjuvant immunotherapy for potentially resectable non-small cell lung cancer. *Ann Med* 2025;57(1):2453825. <https://doi.org/10.1080/07853890.2025.2453825>
38. Deutsch J.S., Cimino-Mathews A., Thompson E., et al. Association between pathologic response and survival after neoadjuvant therapy in lung cancer. *Nat Med* 2024;30(1):218–228. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02660-6>
39. Lindeman N.I., Cagle P.T., Beasley M.B., et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol* 2013;8(7):823–59. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e318290868f>
40. Петрова А.Д., Козлов Н.А., Рогожин Д.В. Морфологическое исследование операционного материала первичного рака легкого после неoadьювантной терапии: рекомендации и обзор литературы. *Архив патологии* 2025;87(4):40–46. <https://doi.org/10.17116/patol20258704140>
41. Houda I., Dickhoff C., Uylde Groot C.A., et al. Challenges and controversies in resectable non-small cell lung cancer: a clinician's perspective. *Lancet Reg Health Eur* 2024;38:100841. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2024.100841>
42. Lung Cancer Histopathology Reporting Guide. International Collaboration on Cancer Reporting Limited (ICCR) 2023;1–23
43. Travis W.D., Brambilla E., Noguchi M., et al. IASLC/ATS/ERS international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011;6(2):244–85. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e318206a221>
44. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Thoracic Tumours., editor. Epithelial tumours. In: Thoracic Tumours WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 5. Lyon: IARC; 2021
45. Travis W.D., Asamura H., Bankier A.A., International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee and Advisory Board Members, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for coding t categories for subsolid nodules and assessment of tumor size in part-solid tumors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2016;11(8):1204–1223. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.03.025>
46. Li Y., Adusumilli P.S., Chou T.Y., et al. Pro: “Is spread through air spaces an in vivo phenomenon or an inducible artifact?”. *J Thorac Oncol* 2024;19(5):677–697. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2024.03.001>

47. Edwards J.G., Chansky K., Van Schil P., International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Board Members, and Participating Institutions, et al. The IASLC lung cancer staging project: analysis of resection margin status and proposals for residual tumor descriptors for non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2020;15(3):344–359. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.10.019>
48. Hoffmann H., Nicholson A.G., Detterbeck F.C., Members of the R-Subcommittee, the IASLC Staging and Prognostic Factors Committee, and the Advisory Boards, et al. The International Association for the study of lung cancer lung cancer staging project: application and interpretation of the residual tumor classification for lung cancer—results from an international survey among pathologists and thoracic surgeons. *J Thorac Oncol* 2025;20(5):597–613. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2024.12.007>
49. Rami-Porta R., Wittekind C., Goldstraw P. Complete resection in lung cancer surgery: from definition to validation and beyond. *J Thorac Oncol* 2020;15(12):1815–1818. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.09.006>.



[malignanttumors.org](http://malignanttumors.org)

