

Perioperacinis rezektabilaus nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymas: nuo klinikinių tyrimų įrodymų iki pritaikymo klinikinėje praktikoje

PERIOPERATIVE TREATMENT OF RESECTABLE NON-SMALL CELL LUNG CANCER: FROM CLINICAL TRIAL EVIDENCE TO IMPLEMENTATION IN CLINICAL PRACTICE

VYTAUTAS ANKUDAVIČIUS
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Pastaraisiais metais rezektabilaus nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymo galimybės reikšmingai pasikeitė – į gydymo algoritmus įtraukta neoadjuvantinė ir perioperacinė chemoimunoterapija. Klinikinių tyrimų rezultatai parodė bendrojo išgyvenamumo ir išgyvenamumo be reiškinų rodiklių pagerėjimą, aukštą radikalių rezekcijų dažnį bei galimybę dažniau atlikti plaučių audinį tausojančias operacijas, kai po neoadjuvantinio gydymo sumažėja naviko ir limfmazgių pažeidimo mastas. Vis dėlto realiosios klinikinės praktikos duomenys atskleidžia svarbius šio gydymo taikymo iššūkius: nepakankamą priešoperacinį molekulinį žymenų ir programuotos ląstelių žūties ligando 1 (PD-L1) raiškos navikiniame audinyje ištyrimą, ne visada laiku histologiškai patvirtinamą diagnozę ir pavėluotą daugiadalykės gydytojų specialistų komandos įsitraukimą. **Reikšminiai žodžiai:** perioperacinis plaučių vėžio gydymas, imunoterapija, chemoimunoterapija, rezektabilus NSLPV, neoadjuvantinis gydymas, chirurginis gydymas.

Summary. In recent years, treatment options for resectable non-small cell lung cancer have changed substantially, with neoadjuvant and perioperative chemoimmunotherapy being incorporated into treatment algorithms. Clinical trial results have shown improvements in overall survival and event-free survival, high rates of complete (R0) resection, and a greater likelihood of lung-sparing surgery when neoadjuvant treatment reduces tumour burden and nodal involvement. However, real-world data have revealed important challenges in implementing these treatment strategies, including insufficient preoperative testing for molecular biomarkers and programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression in tumour tissue, delays in obtaining histological confirmation of the diagnosis, and late involvement of the multidisciplinary team.

Keywords: perioperative lung cancer treatment, immunotherapy, chemoimmunotherapy, resectable NSCLC, neoadjuvant treatment, surgery.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1973>

ĮVADAS

Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys (NSLPV) dažnai diagnozuojamas lokaliai pažengusios arba metastazavusios ligos stadijoje. Europos populiacijos vėžio registrų duomenimis, daugiau kaip pusė plaučių vėžio atvejų diagnozuojami IV stadijos, o I–II stadijos liga nustatoma mažiau nei penktadaliui pacientų [1]. Plaučių vėžio gydymo strategiją labiausiai lemia ligos stadija, tačiau tobulėjant kompleksinio gydymo galimybėms, vis dažniau galima taikyti radikalių gydymą esant lokaliai pažengusiai ligai. Per pastarąjį dešimtmetį atsiradę nauji sisteminio gydymo metodai, tokie kaip imunoterapija ir taikinių terapija, pakeitė požiūrį į rezektabilaus ir potencialiai rezektabilaus NSLPV gydymo galimybes. Pastaraisiais metais sisteminis gydymas vis dažniau integruojamas į chirurginio

gydymo strategiją, ypač lokaliai pažengusios ligos atvejais [2].

NUO ADJUVANTINĖS CHEMOTERAPIJOS IKI PERIOPERACINIO PLAUČIŲ VĖŽIO GYDymo

Tarptautinė adjuvantinio plaučių vėžio tyrimo grupė (angl. *International Adjuvant Lung Cancer Trial*, IALT) 2004 m. paskelbė, kad adjuvantinė platinos pagrindu grįsta chemoterapija po radikalių chirurginės rezekcijos pagerino penkerių metų bendrąjį išgyvenamumą nuo 40,4 proc. iki 44,5 proc. (absoliutus pagerėjimas – 4,1 procentinio punkto; RS – 0,86; 95 proc. PI – 0,76–0,98; $p < 0,03$) [3]. Adjuvantinio gydymo cisplatina sergant plaučių vėžiu vertinimo (angl. *Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation*, LACE) grupės atlikta metaanalizė parodė, kad skiriant adjuvantinę chemoterapiją, abso-

liutus penkerių metų bendrojo išgyvenamumo (BI) rodiklis pagerėjo tik 5,4 proc. (rizikos santykis (RS) – 0,89; 95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) – 0,82–0,96), palyginus pacientus, kuriems taikyta tik stebėsena [4]. Tokia gydymo strategija ilgą laiką buvo pagrindinis sisteminio gydymo standartas II–III stadijos NSLPV sergantiems pacientams po chirurginės rezekcijos, tačiau ligos atkryčio rizika vis dėlto išliko ganėtinai didelė. Penkerių metų išgyvenamumas po radikalaus chirurginio gydymo II stadijos liga sergantiems pacientams siekė apie 36–46 proc., o ligos atkryčio dažnis viršijo 50 proc. [5]. Dėl šios priežasties išliko poreikis toliau ieškoti naujų sisteminio gydymo strategijų, galinčių pagerinti pacientų išgyvenamumo rodiklius.

Per pastarąjį dešimtmetį požiūris į ankstyvos ir lokaliai pažengusios stadijos (II–III) NSLPV gydymą pasikeitė. Imunoterapija, kuri iki tol daugiausiai buvo taikoma metastazavusiai ligai gydyti, pradėta derinti su chirurginiu gydymu. Imunoterapijos skyrimas kartu su neoadjuvantine chemoterapija prieš chirurginį gydymą reikšmingai padidino patologinio atsako dažnį ir pagerino ligos kontrolę [2, 5]. Neoadjuvantinė imunoterapija skiriama prieš naviko chirurginį gydymą, todėl imuninei sistemai gali būti pateikiamas didesnis naviko antigenų kiekis. Taip gali būti suformuotas didesnis priešnavikinis citotoksinių T limfocitų atsakas, palyginti su atvejais, kai navikas jau būna pašalintas chirurginiu būdu [5]. Šis atsakas gali būti nukreiptas ne tik prieš pirminį naviką, metastazes limfmazgiuose, bet ir prieš mikrometastazes. Manoma, kad neoadjuvantinė arba perioperacinė chemoimunoterapija dažnai sukelia ryškesnį patologinį atsaką nei vien adjuvantinė imunoterapija [5]. Adjuvantinė imunoterapija, tęsiama po chirurginio gydymo, padeda palaikyti jau aktyvuotą priešnavikinį imuninį atsaką ir eliminuoti mikrometastazes, kurios galėtų lemti tolesnį ligos atsinaujinimą [2, 5]. Šis gydymo modelis, jungiantis neoadjuvantinę chemoimunoterapiją ir adjuvantinę imunoterapiją, laikomas vienu reikšmingiausių NSLPV gydymo pokyčių onkologijoje per pastarąjį dešimtmetį [2].

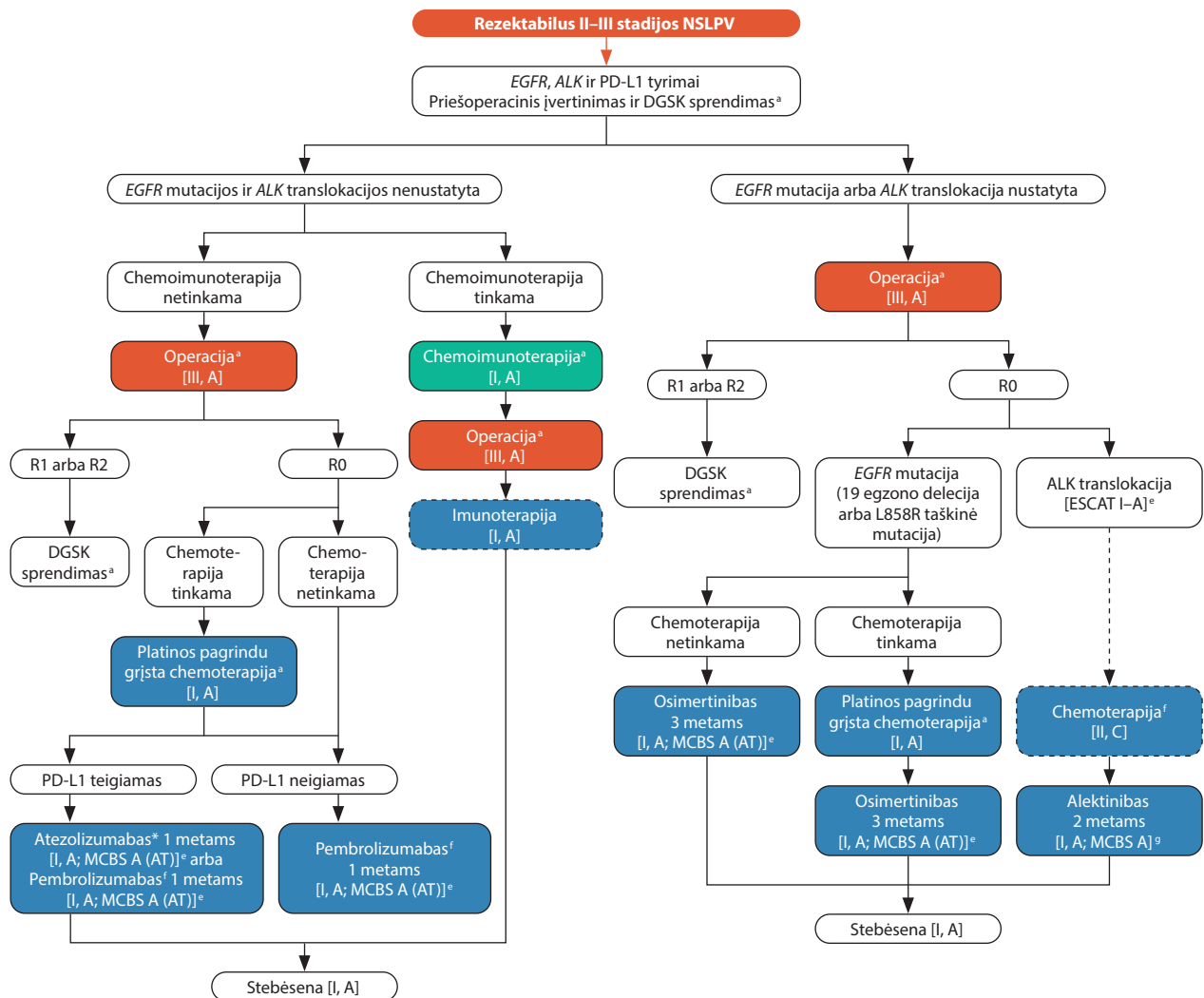
TARPTAUTINIŲ DRAUGIJŲ REKOMENDACIJOS GYDANT REZEKTABILŲ NSLPV

Remiantis III fazės atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų rezultatais, Europos medicininės onkologijos draugija (angl. *European Society for Medical Oncology*, ESMO) ir Nacionalinis visapusiškos vėžio priežiūros tinklas (angl. *National Comprehensive Cancer Network*, NCCN) perioperacinės chemoimunoterapijos derinius (pembrolizumabas, durvalumabas arba nivolumabas su platinos pagrindo chemoterapija) įtraukė į rekomenduojamus rezektabilaus NSLPV gydymo algoritmus [6, 7].

Perioperacinės chemoimunoterapijos rezultatai pacientų išgyvenamumo rodikliams išanalizuoti III

fazės klinikiniuose tyrimuose – KEYNOTE-671, AEGEAN ir CheckMate 77T. Visuose minėtuose tyrimuose perioperacinės chemoimunoterapijos skyrimas statistiškai reikšmingai pagerino išgyvenamumą be reiškinų (angl. *event-free survival*, EFS, liet. IBR) ir padidino visiško patologinio atsako (PPA) dažnį [8–10]. KEYNOTE-671 tyrime 24 mėn. IBR siekė 62,4 proc. pembrolizumabo grupėje ir 40,6 proc. kontrolinėje grupėje, o PPA dažnis atitinkamai buvo 18,1 ir 4,0 proc. [8]. AEGEAN klinikiniame tyrime PPA dažnis durvalumabo grupėje buvo didesnis nei placebo grupėje atitinkamai – 17,2 ir 4,3 proc., o IBR taip pat reikšmingai pagerėjo (RS – 0,68, 95 proc. PI – 0,53–0,88; $p = 0,004$) [9]. CheckMate 77T tyrime 18 mėn. IBR siekė 70,2 proc. nivolumabo grupėje ir 50,0 proc. kontrolinėje grupėje, o PPA dažnis atitinkamai buvo 25,3 ir 4,7 proc. [10]. Tarptautinės gairės perioperacinę chemoimunoterapiją rekomenduoja kaip standartinį gydymo režimą rezektabiliam NSLPV gydyti, ypač tais atvejais, kai navikas didesnis nei 4 cm arba nustatytos metastazės regioniniuose limfmazgiuose, nepriklausomai nuo programuotos ląstelių žūties baltymo ligando 1 (angl. *programmed death-ligand 1*, PD-L1) raiškos, nesant epidermio augimo veiksnio receptoriaus (angl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR) geno mutacijos ar anaplastinės limfomos kinazės (angl. *anaplastic lymphoma kinase*, ALK) translokacijos [6, 7]. Prieš pasirenkant gydymo strategiją, svarbu atlikti molekulinį ištyrimą (EGFR, ALK) ir įvertinti PD-L1 raišką navikiniame audinyje, nes šių žymenų aptikimas lemia gydymo algoritmo pasirinkimą. Nustačius kliniškai reikšmingus genetinius pokyčius – EGFR geno mutaciją arba ALK translokaciją – gydymo taktika skiriasi – taikyti perioperacinės chemoimunoterapijos nerekomenduojama. Tokiems pacientams (IB–IIIB stadija) po radikalaus chirurginės rezekcijos galima skirti adjuvantinį gydymą pagal ESMO algoritmą (1 pav.) [6, 7].

2026 m. taip pat atnaujintos Lietuvos plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijos, kurios atspindi naujausius tarptautinių gairių ir klinikinių tyrimų duomenis [11]. Aštuntą kartą atnaujintose rekomendacijose pabrėžiama daugiadalykės gydytojų specialistų komandos (DGSK) svarba, vertinant paciento klinikinius, morfologinius ir molekulinis duomenis bei nustatant ligos stadiją pagal devintąją TNM (angl. *Tumor, Node, Metastasis*, liet. navikas, limfmazgiai, metastazės) klasifikaciją. Taip pat atnaujinti neoadjuvantinio gydymo patologinio atsako vertinimo kriterijai bei taikinių ir imunoterapijos gydymo algoritmai [11]. Lietuvos plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijos savo turiniu iš esmės atitinka šiuolaikinę tarptautinę plaučių vėžio gydymo praktiką, įskaitant ir perioperacinę chemoimunoterapiją rezektabiliam NSLPV gydyti.



1 pav. Europos medicininės onkologijos draugijos rezektabilaus NSLPV gydymo algoritmas [6]

a – DGSK dalyvauja krūtinės chirurgas, onkologas, pulmonologas, radiologas, patologas ir kitų sričių specialistai; b – chirurginis gydymas – visiška naviko rezekcija ir sisteminė limfadenektomija; c – chemotimunoterapijos režimai: nivolumabas + platinos pagrindu grįsta chemoterapija; pembrolizumabas + platinos pagrindu grįsta chemoterapija; durvalumabas + platinos pagrindu grįsta chemoterapija; d – nesant radikalios rezekcijos, sprendžiama dėl papildomo gydymo (radioterapijos, sisteminio gydymo); e – ESCAT (angl. *ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets*) – taikinių klinikinio veiksmingumo vertinimo skalė; f – chemoterapijos režimai parenkami pagal bendrąsias gydymo rekomendacijas; g – įrodymų lygmuo (I, II) ir rekomendacijos stiprumas (A, B, C); klinikinė nauda (MCBS A) vertinama pagal ESMO klinikinės naudos vertinimo skalę (angl. *Magnitude of Clinical Benefit Scale*).

ALK – anaplastinės limfomos kinazė; DGSK – daugiadalykė gydytojų specialistų komanda; EGFR – epidermio augimo veiksnio receptoriaus (angl. *epidermal growth factor receptor*); ESCAT – ESMO taikinių klinikinio veiksmingumo vertinimo skalė (angl. *ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets*); MCBS – ESMO klinikinės naudos vertinimo skalė (angl. *Magnitude of Clinical Benefit Scale*); NSLPV – nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys; PD-L1 – programuotos ląstelių žūties baltymo ligandas 1; R0 – mikroskopiškai radikali rezekcija; R1 – mikroskopiškai neradikali rezekcija; R2 – makroskopiškai neradikali rezekcija; LT – laukinis tipas (angl. *wild type*).

PAGRINDINIAI KEYNOTE-671 TYRIMO REZULTATAI

KEYNOTE-671 – III fazės, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo 797 pacientai, sergantys rezektabiliu II–IIIB (N2) stadijos NSLPV pagal 8-ąją TNM klasifikaciją [8]. Pacientai atsitiktinai suskirstyti į dvi grupes. Abiejose grupėse buvo skirti keturi neoadjuvantinės platinos pagrindu grįstos chemoterapijos kursai, po kurių atlikta chirurginė rezekcija. Pembrolizumabo grupėje pembrolizumabas buvo skiriamas kartu su neoadju-

vantine chemoterapija ir tęsiamas po operacijos iki 13 adjuvantinės monoterapijos ciklą, o kontrolinėje grupėje pembrolizumabą pakeitė placebo. 2023 m. atlikta pirmoji tyrimo duomenų analizė, kuri parodė reikšmingą IBR ir PPA naudą: 24 mėn. IBR pembrolizumabo grupėje siekė 62,4 proc., palyginti su 40,6 proc. placebo grupėje (RS = 0,58; 95 proc. PI = 0,46–0,72; $p < 0,001$), o PPA dažnis atitinkamai buvo 18,1 ir 4,0 proc. [8]. 2024 m. paskelbta antroji tarpinė KEYNOTE-671 duomenų analizė, kurioje išliko IBR nauda (2 pav., A) ir nustatytas statistškai reikšmingas bendrojo išgyvenamumo (BI) pagerėjimas – mirties

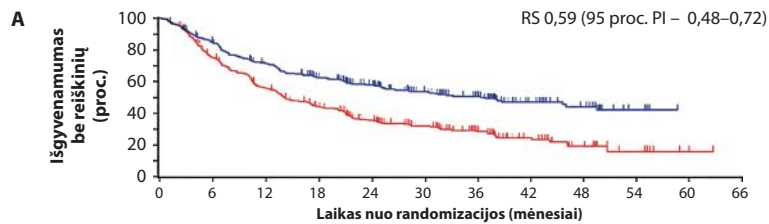
Farmakoterapija

rizika pembrolizumabo grupėje buvo 28 proc. mažesnė nei kontrolinėje grupėje (RS – 0,72; 95 proc. PI – 0,56–0,93; $p = 0,0052$) (2 pav., B) [12]. 2025 m. paskelbti dar brandesni penkerių metų stebėsenos duomenys – šis pranašumas išliko: mirties rizika pembrolizumabo grupėje buvo 26 proc. mažesnė nei kontrolinėje grupėje (RS – 0,74; 95 proc. PI – 0,59–0,92) [13].

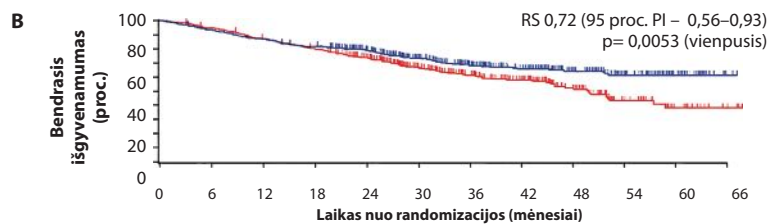
KEYNOTE-671 klinikinio tyrimo duomenų analizė parodė, kad IBR nauda išliko ir pacientams, kuriems po neoadjuvantinio gydymo nebuvo pasiektas PPA – šioje grupėje IBR RS siekė 0,69 (95 proc. PI – 0,55–0,85). CheckMate 816 tyrime PPA nepasiekusių pacientų IBR RS buvo 0,84 (95 proc. PI – 0,61–1,17) [8, 14]. Šie žvalgomųjų analizių duomenys leidžia manyti, kad adjuvantinė imunoterapija gali turėti papildomos naudos pacientams, kuriems neoadjuvantinio gydymo laikotarpiu netgi nebuvo pasiektas PPA, tačiau siekiant tikslesnio įvertinimo būtina atlikti papildomus klinikinius tyrimus [2].

Didžiąją KEYNOTE-671 tyrimo populiacijos dalį sudarė III stadijos pacientai (apie 70 proc. visos tyrimo imties), tačiau atskira II stadijos pogrupio analizė, apėmusi 239 pacientus (apie 30 proc. visos tyrimo imties), parodė reikšmingą IBR pagerėjimą perioperacinio pembrolizumabo grupėje (RS – 0,50; 95 proc. PI – 0,34–0,74). Pembrolizumabo grupėje taip pat pastebėti geresni didžiojo patologinio atsako (DPA) ir PPA rezultatai – atitinkamai 36,4 proc. ir 24,6 proc., palyginti su 10,7 proc. ir 3,3 proc. kontrolinėje grupėje. Mikroskopiškai radikalus naviko pašalinimo (R0) dažnis pembrolizumabo grupėje siekė 94,9 proc., o kontrolinėje grupėje – 86,4 proc. BI rezultatai buvo palankesni pembrolizumabo grupėje, tačiau statistinio reikšmingumo nepasiekė (RS – 0,69; 95 proc. PI – 0,43–1,11) [15]. Stebint tiriamuosius vidutiniškai 36,6 mėn., su gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos (NR) pasireiškė 96,7 proc. pacientų pembrolizumabo grupėje ir 95,0 proc. kontrolinėje grupėje, o 3–5 laipsnio NR nustatytos atitinkamai 44,9 proc. ir 37,8 proc. pacientų. Dažniausi NR abiejose grupėse: pykinimas, anemija ir neutropenija. Su imunine sistema susijusios NR pasireiškė 38,1 proc. pembrolizumabo grupės pacientų, palyginti su 12,3 proc. kontrolinėje grupėje, o sunkios 3–5 laipsnio su imunine sistema susijusios NR nustatytos atitinkamai 6,1 proc. ir 1,5 proc. pacientų [12].

Kituose perioperacinės chemoimunoterapijos klinikiniuose tyrimuose – AEGEAN ir CheckMate 77T – taip pat nustatytas statistiškai reikšmingas IBR pagerėjimas, skiriant durvalumą arba nivolumabą,



Pacientų skaičius rizikoje (cenzūruotų pacientų skaičius)										
Pembrolizumabo grupė	397 (0)	339 (8)	282 (13)	250 (18)	196 (54)	142 (95)	102 (129)	62 (164)	37 (167)	10 (213)
Placebo grupė	400 (0)	308 (13)	232 (16)	189 (22)	128 (50)	87 (81)	66 (97)	34 (123)	18 (135)	6 (146)



Pacientų skaičius rizikoje (cenzūruotų pacientų skaičius)										
Pembrolizumabo grupė	397 (0)	371 (1)	347 (1)	327 (4)	277 (38)	205 (95)	148 (145)	108 (182)	69 (218)	32 (255)
Placebo grupė	400 (0)	379 (2)	347 (4)	319 (5)	256 (45)	176 (106)	125 (147)	77 (190)	39 (219)	20 (236)

2 pav. Išgyvenamumo be reiškiųjų ir bendrojo išgyvenamumo Kaplano-Mejerio kreivės KEYNOTE-671 tyrime [12]

A – išgyvenamumas be reiškiųjų; B – bendrasis išgyvenamumas; p – statistinio reikšmingumo lygmuo; PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis.

tačiau jų bendrojo išgyvenamumo duomenys kol kas nėra tokie brandūs kaip KEYNOTE-671 tyrime [2, 5]. Šiuo metu KEYNOTE-671 išlieka vienu svarbiausių perioperacinės chemoimunoterapijos klinikinių tyrimų, patekusių ilgalaikius bendrojo išgyvenamumo duomenis [13].

Chirurginiai iššūkiai ir laimėjimai po imunoterapijos

Imunoterapijos sukeltas lokalus uždegiminis atsakas ir fibrozė naviko bei pažeistų limfmazgių srityse gali apsunkinti rezekciją. Neoadjuvantinės arba perioperacinės chemoimunoterapijos taikymas prieš planuojamą chirurginį gydymą kėlė teorinių abejonių dėl galimo neigiamo poveikio operacijos saugumui, radikalumui ir komplikacijų rizikai [5]. Klinikinių tyrimų rezultatai buvo palankūs ir nelėmė blogesnių chirurginio gydymo galimybių. KEYNOTE-671 tyrime R0 rezekcijos dažnis pembrolizumabo grupėje buvo didesnis, palyginti su kontroline grupe, atitinkamai – 92 proc. ir 84 proc. [16]. Panašūs chirurginiai rezultatai nustatyti ir kituose neoadjuvantinės bei perioperacinės chemoimunoterapijos klinikiniuose tyrimuose: CheckMate 816 tyrime R0 rezekcijos buvo dažnesnės neoadjuvantinės chemoimunoterapijos grupėje nei skiriant tik chemoterapiją (83,2 ir 77,8 proc.), taip pat chemoimunoterapijos grupėje operacijos buvo labiau tausojančios – atitinkamai dažniau atliktos lobektomijos (77,2 ir 60,7 proc.) ir rečiau pulmonektomijos (16,8 ir 25,2 proc.), ir rečiau prireikė perėjimo į atvirą operaciją imuno-

terapijos grupėje (11,4 ir 15,6 proc.) [14]; AEGEAN tyrime R0 rezekcijų dažnis buvo pakankamai aukštas abiejose grupėse: 94,7 proc. durvalumabo ir 91,3 proc. kontrolinėje grupėje [9]. Nors chirurginė rezekcija po neoadjuvantinės chemoimunoterapijos kai kuriais atvejais gali būti techniškai sudėtingesnė, tačiau turimi tyrimų duomenys nerodo blogesnių chirurginio gydymo rezultatų [5].

Realiosios klinikinės praktikos duomenys papildoma klinikinių tyrimų rezultatus ir rodo, kad neoadjuvantinė chemoimunoterapija nėra susijusi su blogesnėmis ankstyvosiomis chirurginėmis baigtimis. Jungtinių Amerikos Valstijų (JAV) Nacionalinės vėžio duomenų bazės analizėje, apėmusioje 3956 pacientus, pulmonektomijos po neoadjuvantinės chemoimunoterapijos buvo atliekamos rečiau nei tik po chemoterapijos, atitinkamai – 6,2 ir 10,0 proc. ($p = 0,001$) [17]. Pooperacinis 90 d. mirtingumas chemoimunoterapijos grupėje buvo mažesnis nei 1 proc., o limfmazgių stadijos sumažėjimas nustatytas 43,9 proc. pacientų [17].

REALIOSIOS KLINIKINĖS PRAKTIKOS DUOMENYS IR KLINIKINĖ PATIRTIS

Klinikinių tyrimų rezultatai dažniausiai gaunami griežtai kontroliuojamomis sąlygomis ir atrinktose pacientų populiacijose, todėl jų perkėlimas į kasdienę klinikinę praktiką ne visada būna toks pat sklandus ir greitas. Realiosios klinikinės praktikos duomenys gali atskleisti kitokius gydymo taikymo rezultatus netgi esant tarptautinėms rekomendacijoms. JAV elektroninių sveikatos įrašų duomenų bazės analizėje nustatyta, kad iš 2023 m. operuotų pacientų neoadjuvantinę chemoimunoterapiją gavo tik 13,8 proc., o adjuvantinę imunoterapiją – 22,6 proc. pacientų. Be to, neoadjuvantinio gydymo grupėje nustatytas nepakankamas molekulinį žymenų (ALK, EGFR) ir PD-L1 raiškos ištyrimas – šie tyrimai buvo atlikti maždaug pusei pacientų [18]. Panašias problemas atskleidė septynių Lenkijos krūtinės chirurgijos centrų analizė, apėmusi 459 pacientus: tik apie pusę pacientų klinikinių atvejų buvo aptarti DGSK prieš chirurginį gydymą, o PD-L1 raiškos ir naujos kartos sekoskaitos tyrimai daugeliu atvejų buvo atliekami tik iš pooperacinės medžiagos. Be to, priklausomai nuo ligos stadijos, 12–33 proc. pacientų prieš chirurginį gydymą plaučių vėžio diagnozė nebuvo patvirtinta histologiškai [19].

Realiosios klinikinės praktikos duomenys rodo, kad viena pagrindinių perioperacinio gydymo taikymo kliūčių yra nepakankamai gerai organizuotas diagnostikos ir gydymo taktikos parinkimo procesas iki operacijos. Todėl histologinis diagnozės patvirtinimas, molekulinį žymenų tyrimai, tikslus ligos stadijos nustatymas ir klinikinio atvejo aptarimas DGSK turėtų būti atlikti dar prieš planuojamą chirurginį gydymą [11, 18, 19].

APIBENDRINIMAS IR IŠVADOS

Perioperacinė chemoimunoterapija reikšmingai paveikė rezektability NSLPV gydymo strategiją. III fazės klinikinių tyrimų, ypač brandžių KEYNOTE-671 duomenų, rezultatai parodė ilgalaikę šio gydymo naudą ir lėmė jo įtraukimą į tarptautines bei Lietuvos gydymo rekomendacijas [8–10, 12, 13]. Vis dėlto, realiosios klinikinės praktikos duomenys rodo, kad vien gydymo rekomendacijų nepakanka – jų įgyvendinimą riboja nepakankamas priešoperacinis ištyrimas, neatliekami arba nepakankamai atliekami molekuliniai tyrimai ir pavėluotas klinikinių atvejų aptarimas DGSK [6, 7, 11]. Šiuo metu vienos svarbiausių siekiamybių yra:

1. Ankstyvas DGSK sprendimas: rezektability II–III stadijos NSLPV gydymo taktika turėtų būti aptariama DGSK dar prieš chirurginį gydymą, įvertinus ligos stadiją, rezektability ir paciento tinkamumą multimodaliam gydymui.
2. Tinkama pacientų atranka: prieš pasirenkant perioperacinę chemoimunoterapiją būtinas histologinis diagnozės patvirtinimas, išsamus ligos stadijos nustatymas bei gydymui reikšmingų biožymenų, pirmiausia EGFR, ALK ir PD-L1, įvertinimas. Tai leidžia išvengti imunoterapijos skyrimo pacientams, kuriems tinkamesnė taikinių terapija, ir parinkti optimalų gydymo algoritmą.
3. Gydymo tęstinumas ir pakartotinis vertinimas: perioperacinis gydymas turi būti planuojamas kaip vientisa gydymo strategija, užtikrinant, kad operacija būtų atlikta laiku, po jos būtų įvertinta paciento būklė ir patologinis atsakas, o pasirinktas gydymo režimas būtų tęsiamas, jei jis toleruojamas ir nėra kontraindikacijų.

LT-KEY-00598

LITERATŪRA

1. Sant M, Daidone C, Innos K, Marcos-Gragera R, Vanschoenbeek K, Rodriguez Barranco M, et al. Patterns of care and survival for lung cancer: results of the European population-based high-resolution study. *Front Epidemiol.* 2023;3:1109853.
2. Evison M, Ahmed T, Chitnis M, Ward R, Netto D, Cove-Smith L, et al. Multimodality curative-intent treatment in NSCLC: an unprecedented era of change 2017–2025. *Thorax.* 2026;81(7):707–17.
3. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2004;350(4):351–60.
4. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 2008;26(21):3552–9.
5. Wilson TW, Donington JS. The paradigm shift in clinical stage II non-small-cell lung cancer management: a comprehensive review of optimal surgical and systemic approaches. *Cancers (Basel).* 2026;18(11):1680.
6. Zer A, Ahn MJ, Barlesi F, Bubendorf L, De Ruyscher D, Garrido P, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2025;36(11):1245–62.
7. Riely GJ, Wood DE, Aisner DL, Loo BW Jr, Axtell AL, Bauman

- JR, et al. NCCN guidelines insights: non-small cell lung cancer, version 7.2025. *J Natl Compr Canc Netw*. 2025;23(9):354–62.
8. Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, Lee SH, Gao S, et al. Perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2023;389(6):491–503.
 9. Heymach JV, Harpole D, Mitsudomi T, Taube JM, Galffy G, Hochmair M, et al. Perioperative durvalumab for resectable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2023;389(18):1672–84.
 10. Cascone T, Awad MM, Spicer JD, He J, Lu S, Sepesi B, et al. Perioperative nivolumab in resectable lung cancer. *N Engl J Med*. 2024;390(19):1756–69.
 11. Žemaitis M, Ankudavičius V, Bajoriūnas V, Basevičius A, Česas A, Dobrovolskienė L, ir kt. Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. 8-asis atnaujintas ir papildytas leid. Kaunas: UAB „Medicinos spaudos namai“; 2026.
 12. Spicer JD, Garassino MC, Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, et al. Neoadjuvant pembrolizumab plus chemotherapy followed by adjuvant pembrolizumab compared with neoadjuvant chemotherapy alone in patients with early-stage non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-671): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2024;404(10459):1240–52.
 13. Wakelee H, Spicer J, Gao S, Liberman M, Tsuboi M, Kato T, et al. LBA67 Perioperative pembrolizumab in early-stage non-small-cell lung cancer (NSCLC): 5-year follow-up from KEYNOTE-671. *Ann Oncol*. 2025;36(2):S1607–8.
 14. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, et al. Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(21):1973–85.
 15. Tsuboi M, Wakelee H, Garassino MC, Gao S, Luft A, Chen KN, et al. A subgroup analysis of perioperative pembrolizumab in clinical stage II non-small-cell lung cancer from the randomized KEYNOTE-671 study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2026;68(3):ezag028.
 16. Liberman M, Jones DR, Wakelee H, Gao S, Halmos B, Nadal E, et al. Clinical characteristics and surgical outcomes of patients receiving perioperative pembrolizumab in KEYNOTE-671. *Ann Thorac Surg*. 2026;121(2):281–9.
 17. Caturegli G, Kaminski MF, Canavan M, Ayode OF, Resio BJ, Boffa DJ. Real-world perioperative outcomes of neoadjuvant chemoimmunotherapy in non-small cell lung cancer. *JTCVS Open*. 2025;28:554–64.
 18. Desai A, Schwed K, Kalesinskas L, Yuan Q, Bryan J, Keane C, et al. Clinical outcomes of perioperative immunotherapy in resectable non-small cell lung cancer. *JAMA Netw Open*. 2025;8(6):e2517953.
 19. Marjanski T, Knetki-Wroblewska M, Kuncman L, Chmielewska I, Szyłberg L, Niedzielska J, et al. State of the art of perioperative assessment in early non-small-cell lung cancer in Poland in the emerging era of perioperative protocols. *Ther Adv Med Oncol*. 2026;18:17588359251413971.