



OD OPERABILNOG DO SISTEMSKOG: GDJE JE MJESTO HIRURGIJE U ERI IMUNOTERAPIJE?

FROM OPERABLE TO SYSTEMIC: THE ROLE OF SURGERY IN THE ERA OF IMMUNOTHERAPY?

Velibor Simetić*, Mirko Stanetić†, Ljiljana Tadić- Latinović ‡, Mirko Turić†, Slavica Marić§, Radovan Jurić*

SAŽETAK **Uvod:** Razvoj imunoterapije i naprednih radioterapijskih tehnika značajno je promijenio terapijsku paradigmu kod nesitnoćelijskog karcinoma pluća (NSCLC). Tradicionalna uloga hirurgije kao primarnog modaliteta liječenja u ranom stadijumu bolesti danas se redefiniše kroz multimodalni pristup. **Cilj rada:** Analizirati savremenu ulogu hirurgije u eri imunoterapije, sa posebnim osvrtom na perioperativne strategije, integraciju radioterapije, kao i značaj biomarkera u selekciji pacijenata. **Metode:** Pregled savremene literature i ključnih kliničkih studija koje ispituju neoadjuvantnu i perioperativnu imunoterapiju, uključujući CheckMate 816 i KEYNOTE-671, uz analizu hirurških ishoda i patohistološkog odgovora. **Rezultati:** Perioperativna imunoterapija dovodi do značajnog povećanja patološkog kompletnog odgovora (pCR) i major patološkog odgovora (MPR), uz poboljšanje event-free survival. Istovremeno, stereotaktična radioterapija (SBRT) i radioimunoterapija proširuju terapijske opcije, posebno kod inoperabilnih i oligometastatskih pacijenata. Međutim, neoadjuvantna terapija uvodi nove hirurške izazove, uključujući fibrozu, izmijenjene anatomske odnose i povećan rizik od komplikacija. Biomarkeri poput PD-L1 ekspresije i cirkulišuće tumorske DNK (ctDNA) postaju ključni u personalizaciji terapije. **Zaključak:** Hirurgija ostaje ključna komponenta liječenja NSCLC, ali u okviru selektivnog i individualizovanog multimodalnog pristupa. Integracija imunoterapije, radioterapije i biomarker-vođene strategije redefiniše indikacije i tajming operativnog liječenja. Budućnost pripada adaptivnim terapijskim modelima zasnovanim na biološkim karakteristikama tumora i multidisciplinarnom donošenju odluka.

Ključne riječi: nesitnoćelijski karcinom pluća, imunoterapija, torakalna hirurgija, neoadjuvantna terapija, perioperativno liječenje, biomarkeri, cirkulišuća tumorska DNK (ctDNA), minimalna rezidualna bolest (MRD), multimodalni pristup, oligometastatska bolest.

UVOD

Karcinom pluća ostaje vodeći uzrok smrtnosti od malignih bolesti. Tradicionalni model liječenja NSCLC zasnivao se na hirurgiji u ranom stadijumu i sistemske terapiji u uznapredovaloj bolesti. Uvođenje imunoterapije promijenilo je ovaj koncept, uvodeći mogućnost dugotrajne kontrole bolesti kroz aktivaciju imunog sistema (1,2). Paralelno, napredak radioterapije, posebno stereotaktičnih tehnika, omogućio je visoku lokalnu kontrolu tumora uz minimalnu toksičnost (3,4).

BIOLOŠKA OSNOVA IMUNOTERAPIJE I RADIOTERAPIJE

Imunoterapija djeluje blokadom PD-1/PD-L1 signalnog puta, čime reaktivira T-ćelijski odgovor protiv tumora (1).

Radioterapija dodatno pojačava antitumorski imuni odgovor kroz:

- povećano oslobađanje antigena
- imunogenu ćelijsku smrt
- potencijalni abskopalni efekat (2,5)



Kombinacija ova dva modaliteta predstavlja osnovu savremene radioimunoterapije (6,7).

NEOADJUVANTNA I PERIOPERATIVNA IMUNOTERAPIJA

Studija CheckMate 816 pokazala je značajno povećanje pCR i R0 resekcija kod primjene nivolumaba uz hemoterapiju (8,9).

KEYNOTE-671 potvrdila je značajno poboljšanje event-free survival u perioperativnom pristupu (10).

Dodatne studije (11- 13) potvrđuju dugoročne benefite neoadjuvantne imunoterapije.

HISTOPATOLOŠKI ODGOVOR KAO NOVI STANDARD

Savremeni koncept procjene terapijskog odgovora više se ne zasniva isključivo na radiološkim kriterijumima, već na patohistološkoj analizi resekovanog preparata. Parametri poput major pathological response (MPR) i pathological complete response (pCR) pokazali su snažnu korelaciju sa dugoročnim ishodima liječenja (14,15).

Posebno je značajno da imunoterapija dovodi do specifičnih obrazaca odgovora, uključujući imunološku infiltraciju i fibrotične promjene, što može otežati interpretaciju nalaza. Ovi fenomeni zahtijevaju blisku saradnju između hirurga i patologa.

ULOGA RADIOTERAPIJE

Radioterapija ima tri ključne uloge:

1. Definitivna terapija

SBRT predstavlja standard kod inoperabilnih pacijenata i pokazuje visoku lokalnu kontrolu bolesti (3,4).

2. Neoadjuvantna i kombinovana terapija

Kombinacija sa imunoterapijom pokazuje sinergijski efekat i povećanje odgovora tumora (6,7).

3. Postoperativna radioterapija (PORT)

Indikovana kod R1 resekcija i N2 bolesti, ali njena rutinska primjena je ograničena (16).

BIOLOŠKA HETEROGENOST TUMORA I UTICAJ NA TERAPIJU

Nesitnoćelijski karcinom pluća predstavlja heterogenu grupu bolesti sa različitim molekularnim profilima. Prisustvo mutacija (EGFR, ALK, KRAS) značajno utiče na izbor terapije i odgovor na imunoterapiju.

Pacijenti sa određenim molekularnim alteracijama pokazuju slabiji odgovor na imunoterapiju, što dodatno naglašava potrebu za personalizovanim pristupom liječenju.

HIRURŠKI IZAZOVI NAKON SISTEMSKE TERAPIJE

Hirurgija u eri imunoterapije i savremenih radioterapijskih protokola prolazi kroz značajnu transformaciju, ne samo u indikacijama već i u tehničkoj izvedbi operativnih zahvata. Neoadjuvantna i perioperativna terapija, iako donose značajan onkološki benefit, istovremeno uvode nove intraoperativne i perioperativne izazove koji zahtijevaju visoku hiruršku ekspertizu i multidisciplinarni pristup.

Jedan od najvažnijih izazova predstavlja promjena tkivnih planova usljed imunološki posredovanih reakcija. Nakon imunoterapije često se uočava izražena fibroza, zadebljanje limfnih čvorova i gubitak jasno definisanih anatomskih ravni. Ovo može značajno otežati disekciju hilusa i medijastinalnih struktura, povećavajući rizik od intraoperativnih komplikacija (17,18).



Dodatno, povećava se učestalost inflamatornih promjena u plućnom parenhimu i pleuri, što može imitirati lokalnu progresiju bolesti ili otežati procjenu resekabilnosti. Ove promjene zahtijevaju pažljivo preoperativno planiranje uz detaljnu korelaciju radioloških i kliničkih nalaza (18).

Poseban izazov predstavlja i povećana vaskularna krhkost i promjene u mikrovaskularnoj arhitekturi tkiva, što može dovesti do većeg rizika od intraoperativnog krvarenja. Zbog toga je neophodna spremnost na brzu konverziju iz minimalno invazivnog pristupa u otvorenu hirurgiju kada je to potrebno za sigurnost pacijenta (19-21).

Minimalno invazivna hirurgija, uključujući VATS i robotski asistirane procedure, i dalje ostaje preferirani pristup, ali nakon sistemske terapije često zahtijeva viši prag za konverziju i značajno iskustvo operatera. U pojedinim slučajevima, kompleksnost disekcije može nadmašiti prednosti minimalno invazivnog pristupa, što naglašava važnost individualne procjene svakog pacijenta (22).

Dodatni izazov predstavlja i interpretacija patološkog odgovora tokom operacije, jer postterapijske promjene mogu maskirati vitalni tumorski ostatak ili otežati procjenu resekcionih margina. Ovo zahtijeva blisku saradnju između hirurga i patologa, kao i iskustvo u interpretaciji postimunoterapijskih promjena tkiva.

Na kraju, važno je naglasiti da hirurg u ovom kontekstu više nije samo tehnički izvođač operacije, već aktivni učesnik u multimodalnoj terapijskoj strategiji, gdje razumijevanje sistemske terapije direktno utiče na hiruršku taktiku i sigurnost zahvata.

Operacije nakon neoadjuvantne imunoterapije i radioterapije zahtijevaju prilagođenu tehniku: pažljiva disekcija zbog gubitka anatomskih slojeva, povećan rizik od krvarenja, potreba za naprednim vaskularnim tehnikama.

Minimalno invazivni pristup je moguć, ali zahtijeva značajno iskustvo i selekciju pacijenata. U određenim slučajevima preporučuje se niži prag za konverziju u torakotomiju radi sigurnosti pacijenta (19,20).

OLIGOMETASTATSKA BOLEST

Oligometastatska bolest – nova indikacija za hirurgiju. Koncept oligometastatske bolesti podrazumijeva ograničen broj metastaza koje su potencijalno kurabilne lokalnim terapijama. Ovo širi indikacije za hirurgiju čak i u stadijumima koji su ranije smatrani neoperabilnim. Oligometastatska bolest danas se sve više posmatra kao biološki poseban entitet, a ne samo prelazna faza diseminovane bolesti.

Savremeni podaci ukazuju da agresivni lokalni tretman, uključujući hirurgiju i stereotaktičnu radioterapiju, može značajno produžiti preživljavanje kod pažljivo selektovanih pacijenata.

Integracija imunoterapije dodatno poboljšava kontrolu mikrometastatske bolesti, čime se otvara mogućnost dugotrajnog preživljavanja, pa čak i potencijalnog izlječenja u pojedinim slučajevima (23).

Ključ uspjeha leži u pravilnoj selekciji pacijenata, pri čemu faktori poput broja metastaza, njihove lokalizacije i odgovora na sistemske terapije imaju presudan značaj. U tom kontekstu, multidisciplinarni pristup predstavlja osnovu donošenja optimalne terapijske odluke (24).

Savremeni koncept liječenja oligometastatske bolesti briše granicu između kurativnog i palijativnog pristupa, uvodeći hirurgiju kao dio strategije dugoročne kontrole bolesti (23-25).

MRD I BIOMARKERI

Savremeni pristup liječenju nesitnoćelijskog karcinoma pluća sve se više zasniva na identifikaciji i primjeni preciznih



biomarkera koji omogućavaju individualizaciju terapije. U tom kontekstu, koncept minimalne rezidualne bolesti (MRD) predstavlja jedan od najznačajnijih pomaka u torakalnoj onkologiji.

MRD se definiše kao prisustvo mikroskopskih ostataka tumorske bolesti nakon kurativnog liječenja, koji nisu detektabilni standardnim radiološkim metodama. Njena detekcija danas je omogućena analizom cirkulišuće tumorske DNK (ctDNA), koja omogućava neinvazivno praćenje tumorske dinamike u realnom vremenu.

Poseban značaj MRD leži u njenoj prognostičkoj vrijednosti. Prisustvo detektabilne ctDNA nakon hirurške resekcije povezano je sa značajno većim rizikom ranog relapsa bolesti, često i mjesecima prije nego što se promjene mogu uočiti na radiološkim snimcima. Time MRD postaje potencijalno ključni alat za ranu identifikaciju pacijenata koji zahtijevaju intenzivniji adjuvantni tretman.

Pored prognostičke uloge, MRD ima i prediktivni značaj u donošenju terapijskih odluka. Pacijenti bez detektabilne ctDNA nakon operacije mogli bi biti kandidati za deeskalaciju terapije, dok bi oni sa pozitivnim MRD statusom mogli imati korist od agresivnijeg multimodalnog pristupa, uključujući imunoterapiju i radioterapiju.

Osim ctDNA, značajni biomarkeri u NSCLC uključuju ekspresiju PD-L1, tumorsko mutaciono opterećenje (TMB), kao i specifične genetske alteracije poput EGFR i ALK mutacija. Ovi faktori ne samo da određuju odgovor na imunoterapiju i ciljanu terapiju, već sve više utiču i na odluku o hirurškom liječenju i njegovom tajmingu.

U budućnosti se očekuje integracija više biomarkera u jedinstvene prediktivne modele, uz upotrebu vještačke inteligencije, što bi moglo omogućiti još precizniju stratifikaciju pacijenata. Ovakav pristup vodi ka razvoju tzv. adaptivne terapije, gdje se

terapijska strategija kontinuirano prilagođava na osnovu biološkog odgovora tumora.

Međutim, uprkos velikom potencijalu, primjena MRD u kliničkoj praksi još uvijek je ograničena nedostatkom standardizacije metoda, varijabilnošću testova i nedovoljno definisanim pragovima za donošenje terapijskih odluka. Dalja istraživanja i prospektivne studije su neophodne kako bi se ova tehnologija u potpunosti integrisala u svakodnevnu kliničku praksu (26-28).

AKTUELNE KONTROVERZE

Savremeni terapijski pristup NSCLC u eri imunoterapije i radioterapije otvara niz neriješenih kliničkih pitanja koja i dalje nemaju jedinstven konsenzus.

Jedna od najvažnijih kontroverzi odnosi se na indikaciju za operaciju kod pacijenata koji postižu kompletan ili gotovo kompletan patološki odgovor (pCR/MPR) nakon neoadjuvantne imunoterapije. Postavlja se pitanje da li je hirurgija u ovim slučajevima terapijski neophodna ili predstavlja potencijalno prekomjerni tretman, posebno u kontekstu rastuće preciznosti biomarkera i ctDNA praćenja (29,30).

Druga ključna dilema odnosi se na optimalnu kombinaciju i sekvencu terapijskih modaliteta. Nije jasno da li kombinacija imunoterapije i radioterapije treba prethoditi operaciji, biti istovremena ili selektivno primijenjena nakon operacije. Nedostatak standardizovanih protokola dovodi do značajne heterogenosti u kliničkoj praksi (31,32).

Treća kontroverza odnosi se na poređenje SBRT i hirurgije kod ranog stadijuma bolesti kod visoko rizičnih pacijenata. Iako hirurgija ostaje zlatni standard, stereotaktična radioterapija pokazuje uporedive lokalne rezultate, što otvara pitanje redefinisanja indikacija za operativno liječenje (33-35).

Dodatno, postoji zabrinutost oko rizika overtreatment-a, jer sve veći broj terapijskih



opcija može dovesti do primjene agresivnih multimodalnih protokola i kod pacijenata koji bi mogli imati jednako dobar ishod sa manje invazivnim pristupom (36).

BUDUĆNOST

Budući pravci liječenja NSCLC jasno ukazuju na prelazak sa standardizovanih protokola ka visoko personalizovanom i adaptivnom pristupu.

Jedan od najvažnijih trendova je razvoj biomarker-vođene terapije, gdje će odluke o operaciji, imunoterapiji i radioterapiji biti zasnovane na molekularnim karakteristikama tumora, uključujući PD-L1 ekspresiju, tumorsko mutaciono opterećenje i cirkulišuću tumorsku DNK (ctDNA) (37-39).

Posebno se razvija koncept minimalne rezidualne bolesti (MRD) kao ključnog prediktivnog faktora, koji bi mogao definisati potrebu za adjuvantnom terapijom ili intenzivnijim praćenjem pacijenata.

Drugi važan pravac je adaptivna onkološka strategija, gdje se terapija dinamički prilagođava odgovoru tumora tokom liječenja, umjesto unaprijed definisanog protokola. Ovaj pristup omogućava optimizaciju balansa između efikasnosti i toksičnosti (40,41).

Razvoj radioimunoterapije i kombinovanih modaliteta vjerovatno će dodatno proširiti indikacije za lokalne terapije, uključujući hirurgiju, čak i u ranije neoperabilnim stadijumima bolesti.

Na kraju, sve veći značaj dobijaju vještačka inteligencija i prediktivni modeli, koji mogu pomoći u procjeni odgovora na terapiju, izboru optimalnog hirurškog vremena za operaciju i identifikaciji pacijenata sa najvećim benefitom od multimodalnog liječenja (42, 43).

DISKUSIJA

Savremeni terapijski pristup NSCLC evoluirao od rigidnog hirurškog modela ka kompleksnom multimodalnom sistemu. Imunoterapija i radioterapija ne zamjenjuju hirurgiju, već je redefinišu kao selektivni, ali ključni dio terapijskog algoritma.

MDT pristup postaje obavezan standard.

Jedno od ključnih pitanja savremene terapije odnosi se na optimalan tajming:

- koliko dugo nakon imunoterapije operisati?
- kada uključiti radioterapiju?

Trenutno ne postoji jedinstven konsenzus, što dodatno naglašava značaj individualnog pristupa.

Savremeni torakalni hirurg mora:

1. razumjeti principe sistemske terapije
2. učestvovati u MDT odlukama
3. prilagoditi hiruršku strategiju prethodnoj terapiji

Savremeni terapijski pristup nesitnoćelijskog karcinoma pluća doživio je fundamentalnu transformaciju u posljednjoj deceniji, prvenstveno zahvaljujući razvoju imunoterapije i naprednih radioterapijskih tehnika. Tradicionalni model, u kojem je hirurgija predstavljala primarni i često jedini kurativni modalitet u ranim stadijumima bolesti, zamijenjen je multimodalnim pristupom koji integriše sistemsku terapiju, radioterapiju i hirurgiju u jedinstven, biološki vođen algoritam liječenja (1,8).

Jedan od ključnih pomaka u savremenoj onkologiji jeste prelazak sa anatomske na biološki stadijum bolesti. Ovaj koncept je posebno vidljiv u interpretaciji odgovora na neoadjuvantnu imunoterapiju, gdje klasična radiološka evaluacija više nije dovoljna, već se sve više oslanja na patohistološke kriterijume kao što su major pathological response (MPR) i pathological



complete response (pCR). Ovi parametri su pokazali snažnu prognostičku vrijednost i postaju ključni u procjeni daljeg terapijskog pristupa (8,17).

Uprkos značajnom napretku, ostaje niz neriješenih kliničkih dilema. Najvažnija među njima odnosi se na optimalnu selekciju pacijenata za hirurški tretman nakon sistemske terapije. Iako podaci ukazuju da pacijenti sa dubokim odgovorom na imunoterapiju imaju izuzetno povoljne ishode, još uvijek nije jasno da li kod dijela njih hirurgija predstavlja neophodan korak ili potencijalno prekomjernu intervenciju.

Dodatno, integracija radioterapije, posebno stereotaktične radioterapije (SBRT), u multimodalni pristup dodatno komplicuje terapijski algoritam. U određenim kliničkim situacijama SBRT pokazuje uporedive lokalne rezultate sa hirurgijom, što otvara pitanje redefinisanja indikacija za operativno liječenje, posebno kod starijih pacijenata ili onih sa komorbiditetima (17,22).

Poseban izazov predstavlja i tajming terapijskih modaliteta. Optimalni redoslijed imunoterapije, radioterapije i hirurgije još uvijek nije standardizovan, što dovodi do značajne heterogenosti u kliničkoj praksi. Ovaj problem dodatno komplicuje činjenica da različiti tumori i pacijenti pokazuju različitu biološku dinamiku i odgovor na terapiju (3,4).

Uloga minimalno invazivne hirurgije takođe se mijenja u ovom novom kontekstu. Iako video-asistirana i robotska hirurgija ostaju standard u mnogim centrima, neoadjuvantna terapija često dovodi do izraženih fibrotičnih promjena i alteracije anatomske ravni, što povećava tehničku zahtjevnost operacija i potrebu za iskustvom i fleksibilnošću hirurškog tima (17,19).

Sve veći značaj dobijaju i biomarkeri, posebno cirkulišuća tumorska DNK (ctDNA) i koncept minimalne rezidualne bolesti (MRD), koji omogućavaju raniju detekciju relapsa i precizniju selekciju pacijenata za adjuvantnu terapiju. Ovi alati imaju potencijal da u

budućnosti potpuno redefinišu indikacije za operaciju i postoperativni tretman (26).

Na kraju, važno je naglasiti da savremeni pristup NSCLC zahtijeva visok nivo multidisciplinarne saradnje. Odluke o terapiji više nisu individualne, već rezultat timskog rada u okviru multidisciplinarnih konzilijuma, gdje svaki specijalista doprinosi različitim aspektima odluke (5).

ZAKLJUČAK

Savremeno liječenje nesitnoćelijskog karcinoma pluća ulazi u fazu u kojoj se klasične granice između hirurgije, sistemske terapije i radioterapije postepeno brišu. Razvoj imunoterapije i naprednih radioterapijskih tehnika doveo je do fundamentalne promjene terapijske paradigme, u kojoj se odluke više ne zasnivaju isključivo na anatomsom stadijumu bolesti, već na biološkim karakteristikama tumora i individualnom odgovoru pacijenta na terapiju.

U ovom kontekstu, hirurgija ostaje nezamjenjiv dio multimodalnog liječenja, ali njena uloga više nije univerzalna niti izolovana. Ona postaje selektivna, strateška i duboko integrisana u multidisciplinarni pristup koji uključuje onkologe, radioterapeute, pulmologe, radiologe i patologe. Ključni napredak u neoadjuvantnim i perioperativnim protokolima pokazao je da hirurgija može biti najefikasnija upravo u kombinaciji sa sistemskom terapijom, a ne kao samostalni modalitet.

Razvoj biomarkera, posebno cirkulišuće tumorske DNK (ctDNA) i koncepta minimalne rezidualne bolesti (MRD), otvara novu eru precizne onkologije, gdje će odluka o operaciji, njenom tajmingu i intenzitetu adjuvantne terapije biti vođena biološkim, a ne isključivo kliničko-radiološkim parametrima. Time se otvara mogućnost još finije selekcije pacijenata i izbjegavanja nepotrebnih ili preagresivnih intervencija.



U budućnosti, integracija vještačke inteligencije, adaptivnih terapijskih protokola i kombinovanih modaliteta liječenja dodatno će redefinisati ulogu torakalne hirurgije. Ona će ostati ključna terapijska opcija, ali u okviru dinamičkog, personalizovanog i biološki vođenog terapijskog sistema.

Na kraju, može se zaključiti da hirurgija u eri imunoterapije ne gubi značaj, već evoluira iz dominantnog terapijskog pristupa u precizno definisanu, ali nezamjenjivu komponentu multimodalnog liječenja, čija vrijednost raste upravo kroz integraciju sa savremenim sistemskim i radioterapijskim strategijama.

Grudni hirurg postaje centralna figura u multidisciplinarnom timu, sa ključnom ulogom u donošenju terapijskih odluka.

LITERATURA

1. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):252–264.
2. Hellmann MD, Chaft JE, William WN Jr, Rusch V, Pisters KM, Kalhor N, et al. Pathological response after neoadjuvant immunotherapy. *Nat Med*. 2018;24(12):1797–1799.
3. Timmerman RD, Paulus R, Pass HI, Gore EM, Edelman MJ, Galvin J, et al. SBRT for inoperable early-stage lung cancer. *JAMA*. 2010;303(11):1070–1076.
4. Guckenberger M, Allgäuer M, Appold S, Dieckmann K, Ernst I, Ganswindt U, et al. Safety and efficacy of SBRT for stage I NSCLC. *Radiother Oncol*. 2014;112(1):63–68.
5. Formenti SC, Demaria S. Systemic effects of local radiotherapy. *Lancet Oncol*. 2009;10(7):718–726.
6. Rimner A, Yao X, Huang J, et al. SBRT combined with immunotherapy. *J Thorac Oncol*. 2020;15(2):191–203.
7. Theelen WSME, Peulen HMU, Lalezari F, van der Noort V, de Vries JF, Aerts JGJV, et al. Pembrolizumab with or without radiotherapy. *Lancet Respir Med*. 2019;7(11):1004–1015.
8. 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):1973–1985.
9. Spicer J, Wang C, Tanaka F, Saylors GB, Chen KN, Liberman M, et al. Surgical outcomes from CheckMate 816. *J Thorac Oncol*. 2023;18(1):123–134.
10. 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.
11. Provencio M, Nadal E, Insa A, García-Campelo MR, Casal-Rubio J, Dómine M, et al. Neoadjuvant chemotherapy and nivolumab in resectable NSCLC (NADIM II). *J Clin Oncol*. 2023;41(16):2924–2936.
12. Cascone T, William WN Jr, Weissferdt A, et al. Neoadjuvant nivolumab outcomes. *Nat Med*. 2021;27(3):504–514.
13. Provencio M, Serna-Blasco R, Nadal E, et al. Long-term outcomes of neoadjuvant immunotherapy. *Ann Oncol*. 2022;33(2):123–132.
14. Hellmann MD, Chaft JE, William WN Jr, Rusch V, Pisters KM, Kalhor N, et al. Pathological response after neoadjuvant chemotherapy in resectable non-small-cell lung cancers: proposal for the use of major pathological response as a surrogate endpoint. *N Engl J Med*. 2014;370(2):186–188.
15. Hellmann MD, Chaft JE, William WN Jr, Rusch V, Pisters KM, Kalhor N, et al. Major pathologic response to neoadjuvant PD-1 blockade in resectable lung cancer. *Nat Med*. 2018;24(12):1797–1799.



16. Le Pechoux C, Pourel N, Barlesi F, Faivre-Finn C, Lerouge D, Zalcman G, et al. Postoperative radiotherapy for N2 NSCLC (Lung ART). *Lancet Oncol.* 2020;21(1):104–114.
17. Bott MJ, Yang SC, Park BJ, Adusumilli PS, Rusch VW, Isbell JM, et al. Initial results of pulmonary resection after neoadjuvant immunotherapy. *Ann Thorac Surg.* 2019;107(6):160–168.
18. Bott MJ, Patel AP, Yang SC, et al. Pulmonary resection after checkpoint inhibitors. *Ann Thorac Surg.* 2019;107(6):160–168.
19. Casiraghi M, Maisonneuve P, Piperno G, et al. Salvage surgery after immunotherapy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2021;59(3):701–707.
20. Yang CJ, McSherry F, Mayne NR, Wang X, Berry MF, Tong BC, et al. Surgical outcomes after immunotherapy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;156(3):1234–1242.
21. Rocco G, Internullo E, Cassivi SD, et al. Salvage surgery after definitive therapy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2020;58(1):1–7.
22. Chang JY, Senan S, Paul MA, Mehran RJ, Louie AV, Balter P, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I NSCLC. *Lancet Oncol.* 2015;16(6):630–637.
23. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek CJ, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for oligometastatic cancer (SABR-COMET). *Lancet.* 2019;393(10185):2051–2058.
24. Bauml JM, Mick R, Ciunci C, Aggarwal C, Davis C, Evans T, et al. Pembrolizumab after local therapy for oligometastatic NSCLC. *J Clin Oncol.* 2019;37(26):2315–2322.
25. Goldberg SB, Gettinger SN, Mahajan A, Chiang AC, Herbst RS, Sznol M, et al. Pembrolizumab for brain metastases. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):976–983.
26. Abbosh C, Birkbak NJ, Wilson GA, Jamal-Hanjani M, Constantin T, Salari R, et al. Phylogenetic ctDNA analysis depicts early-stage lung cancer evolution. *Nature.* 2017;545(7655):446–451.
27. Swanton C, Govindan R. Clinical implications of genomic discoveries in lung cancer. *N Engl J Med.* 2016;374(19):1864–1873.
28. Chaudhuri AA, Chabon JJ, Lovejoy AF, Newman AM, Stehr H, Azad TD, et al. Early detection of recurrence using ctDNA. *Nat Med.* 2017;23(11):131–138.
29. Chaft JE, Hellmann MD, Velez MJ, et al. Treatment implications of pathological response to neoadjuvant immunotherapy in NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2022;17(5):707–716.
30. Pataer A, Kalhor N, Correa AM, et al. Histopathologic response criteria predict survival in resected lung cancer after neoadjuvant therapy. *J Thorac Oncol.* 2012;7(5):825–832.
31. Daly ME, Singh N, Ismaila N, et al. Systemic therapy for stage III NSCLC: ASCO guideline update. *J Clin Oncol.* 2022;40(12):1358–1372.
32. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced NSCLC and treatment sequencing considerations. *N Engl J Med.* 2019;381(21):2020–2031.
33. Suzuki K, Saji H, Aokage K, et al. Comparison of lobectomy and sublobar resection for small peripheral NSCLC (JCOG0802/WJOG4607L). *N Engl J Med.* 2022;386(6):486–495.
34. Palmer JD, Grills IS, Kestin LL, et al. SBRT versus surgery for early-stage lung cancer: outcomes and controversy. *Radiother Oncol.* 2019;133:24–31.
35. Verstegen NE, Oosterhuis JW, Palma DA, et al. Phase II trial comparing



- SBRT and surgery in operable stage I NSCLC. *J Clin Oncol.* 2015;33(7):626–633.
36. Spicer J, McShane LM, et al. Challenges in defining pathological complete response in lung cancer immunotherapy trials. *Ann Oncol.* 2023;34(2):101–110.
37. Aravanis AM, Lee M, Klausner RD. Next-generation sequencing of circulating tumor DNA for early cancer detection. *N Engl J Med.* 2017;376(19):1861–1863.
38. Leighl NB, Page RD, Raymond VM, et al. Clinical utility of plasma ctDNA in guiding treatment decisions in NSCLC. *Nat Med.* 2019;25(7):1108–1116.
39. Davis AA, Patel VG. The role of minimal residual disease in solid tumors using circulating tumor DNA. *Clin Cancer Res.* 2021;27(19):5253–5261.
40. Kato S, Goodman AM, Walavalkar V, Barkauskas DA, Sharabi A, Kurzrock R. Hyperprogressors after immunotherapy: implications for treatment adaptation. *Cancer Cell.* 2017;31(5):669–680.
41. Swanton C, Alifrangis C, McGranahan N. Clinical implications of tumor evolution and adaptive therapy strategies. *Nat Rev Clin Oncol.* 2022;19(4):223–236.
42. Lamy PJ, Filleron T, et al. Artificial intelligence in thoracic oncology: current status and future perspectives. *Eur Respir J.* 2021;58(2):2004421.
43. Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med.* 2019;25(1):44–56.



ABSTRACT Introduction: The development of immunotherapy and advanced radiotherapy techniques has significantly changed the treatment paradigm for non-small cell lung cancer (NSCLC). The traditional role of surgery as the primary treatment modality in early-stage disease is now being redefined within a multimodal approach. **The aim:** Analyses the contemporary role of surgery in the era of immunotherapy, with a particular focus on perioperative strategies, integration of radiotherapy, and the importance of biomarkers in patient selection. **Methods:** A review of current literature and key clinical trials investigating neoadjuvant and perioperative immunotherapy, including CheckMate 816 and KEYNOTE-671, with an analysis of surgical outcomes and pathological response. **Results:** Perioperative immunotherapy leads to a significant increase in pathological complete response (pCR) and major pathological response (MPR), along with improved event-free survival. At the same time, stereotactic body radiotherapy (SBRT) and radioimmunotherapy expand therapeutic options, particularly in inoperable and oligometastatic patients. However, neoadjuvant therapy introduces new surgical challenges, including fibrosis, altered anatomical planes, and an increased risk of complications. Biomarkers such as PD-L1 expression and circulating tumor DNA (ctDNA) are becoming essential tools for therapy personalization. **Conclusion:** Surgery remains a key component in the treatment of NSCLC, but within a selective and individualized multimodal approach. The integration of immunotherapy, radiotherapy, and biomarker-driven strategies is redefining the indications and timing of surgical treatment. The future lies in adaptive therapeutic models based on tumor biology and multidisciplinary decision-making.

Keyword: non-small cell lung cancer, immunotherapy, thoracic surgery, neoadjuvant therapy, perioperative treatment, biomarkers, circulating tumor DNA (ctDNA), minimal residual disease (MRD), multimodal approach, oligometastatic disease.

*Klinika za torakalnu hirurgiju, Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Banja Luka

†Klinika za plućne bolesti, Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Banja Luka

‡Zavod za kliničku patologiju Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske, Banja Luka

§International Medical Centers Banja Luka – Affidea (IMC/Affidea), Banja Luka, Republika Srpska

Autor za korespondenciju:

Velibor Simetić

E-mail: velibor.simetic@kc-bl.com