

**Trabajo de Final de Grado de Medicina  
Universidad de Valladolid  
Facultad de Medicina  
2023/2024**



# **TRATAMIENTO NEOADYUVANTE CON INMUNOTERAPIA EN EL CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO**

**Autor: Alejandra Jalón Minguela**

**Tutores: Rafael Castro López y Patricia Diazhandino García**

**ALEJANDRA JALON MINGUELA**

# INDICE

RESUMEN:.....	2
1. INTRODUCCIÓN.....	5
1.1. Epidemiología .....	5
1.2. Clasificación del cáncer de pulmón .....	5
1.2.1. Cáncer de pulmón microcítico o de células pequeñas .....	6
1.2.2. Cáncer de pulmón no microcítico .....	6
1.3. Diagnóstico y estadificación .....	7
1.3.1. Pruebas de imagen .....	7
1.3.2. Pruebas diagnósticas para obtención de material citohistológico .....	8
1.3.3. Estadificación.....	8
1.4. Tratamiento.....	8
1.4.1. Tratamiento quirúrgico .....	8
1.4.2. Tratamiento con quimioterapia.....	9
1.4.3. Tratamiento con Radioterapia .....	9
1.4.4. Tratamiento con inmunoterapia.....	10
2. METODOLOGÍA.....	11
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN. Tratamiento neoadyuvante: Nuevo interés a partir de la combinación quimio-inmunoterapia .....	12
4. CONCLUSIONES .....	19
5. BIBLIOGRAFÍA .....	20
6. ANEXOS .....	22

## RESUMEN:

**Introducción:** el cáncer de pulmón supone la primera causa de mortalidad por tumores malignos tanto en hombres como en mujeres en países desarrollados. El CPNM representa casi el 80% de los cánceres de pulmón.

Presenta diferentes factores de riesgo, siendo el principal el hábito tabáquico, así como la exposición a diferentes sustancias como el asbesto o el radón. Por último, existen también factores genéticos que se han relacionado con el cáncer de pulmón.

Para el diagnóstico se emplean diferentes técnicas de imagen como la Rx, el TAC o la RMN, así como pruebas para la obtención de material citohistológico. Mediante estas pruebas se establece el estadiaje, esencial para el tratamiento y el pronóstico de los pacientes.

El tratamiento se basa en la cirugía en estadios precoces para conseguir la exéresis del tumor y en quimioterapia y/o radioterapia que puede administrarse de forma neoadyuvante, adyuvante o paliativa en estadios muy avanzados. En los últimos años ha cobrado mayor importancia el tratamiento con inmunoterapia que es eficaz sobre todo en pacientes que presentan mutaciones en ciertos oncogenes que pueden utilizarse como diana terapéutica.

**Material y métodos:** Se utilizaron como bases de datos PubMed y Medline. Se establecieron como criterios de búsqueda estudios sobre el tratamiento neoadyuvante con quimio-inmunoterapia en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, en estadios II-III, y que estuvieran publicados en los últimos 2 años. Se seleccionaron 9 ensayos clínicos en fases II o III y 12 artículos que comparan el tratamiento neoadyuvante con quimioterapia con la combinación de quimioterapia con inmunoterapia de forma neoadyuvante.

**Resultados y discusión:** En esta revisión bibliográfica hemos analizado los resultados de 8 ensayos clínicos: Aegean, Checkmate 77t, Checkmate 816, Keynote 671, NADIM II, Neotorch, RATIONALE 315 Y TD-FOREKNOW. Estos ensayos analizan los resultados obtenidos al tratar pacientes con CPNM con quimio-inmunoterapia neoadyuvante y comparándolos con pacientes tratados únicamente con quimioterapia neoadyuvante. Para ello se compararon diferentes variables como la respuesta patológica mayor, la respuesta patológica completa, la tasa de supervivencia libre de enfermedad y los resultados obtenidos tras la cirugía representados como resección con márgenes libres (R0).

Se observa una mayor supervivencia global en los pacientes tratados con quimio-inmunoterapia frente a los tratados con quimioterapia exclusivamente (HR 0.65; IC del 95%, 0,54-0,79), así como una mayor supervivencia libre de enfermedad (HR, 0,59; IC del 95%, 0,52-0,67). Se analizó la respuesta patológica mayor y la respuesta patológica completa, observándose mejores resultados en los pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante con quimio-inmunoterapia frente a los pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante con quimioterapia (RR en RPM: 3,42; IC del 95%, 2,83-4,15 y RR en RPC: 5,52; IC del 95%, 4,25-7,15). Para pacientes con niveles de PD-L1 tumoral inferiores al 1%, hubo un beneficio significativo en la supervivencia libre de eventos en el grupo tratado con quimio-inmunoterapia neoadyuvante en comparación con los que recibieron quimioterapia (HR, 0.74; IC del 95%, 0.62-0.89).

Los pacientes tratados con quimio-inmunoterapia neoadyuvante se sometieron a cirugía posterior al tratamiento en un mayor porcentaje que aquellos que recibieron únicamente quimioterapia. En los pacientes sometidos a cirugía y tratados con quimio-inmunoterapia neoadyuvante se obtuvo un mayor número de resecciones quirúrgicas con márgenes libres (R0).

Por último, se observó que los efectos secundarios al tratamiento no fueron mayores en los pacientes tratados con quimio-inmunoterapia que en aquellos que recibieron la terapia estándar con quimioterapia únicamente.

**Conclusión:** Los resultados obtenidos en los 8 ensayos clínicos analizados con un total de 3387 pacientes demuestran una superioridad del tratamiento neoadyuvante con quimio-inmunoterapia frente al tratamiento neoadyuvante con quimioterapia exclusivamente.

Tras los ensayos clínicos con quimio-inmunoterapia neoadyuvante, se observó una mayor supervivencia global en los pacientes tratados con quimio-inmunoterapia frente a los tratados con quimioterapia exclusivamente, así como una mayor supervivencia libre de enfermedad.

Se analizó también la respuesta patológica mayor y la respuesta patológica completa, observándose que la respuesta patológica completa aumenta con dicha combinación de fármacos hasta cifras cercanas al 20-25% de los pacientes, lo que supone una mejoría en la supervivencia, permitiendo incluso plantear esta estrategia a pacientes con enfermedad en estadios IIIB.

Para pacientes con niveles de PD-L1 tumoral inferiores al 1%, hubo un beneficio significativo en la supervivencia libre de eventos en el grupo tratado con quimio-inmunoterapia neoadyuvante en comparación con los que recibieron quimioterapia.

En la cirugía posterior al tratamiento neoadyuvante se observa que un mayor número de pacientes tratados con quimio-inmunoterapia fueron candidatos a resección quirúrgica en comparación con los pacientes tratados con quimioterapia. Además, se obtuvo un mayor número de resecciones con márgenes limpios (R0) en los pacientes tratados con quimio-inmunoterapia que en los pacientes tratados con quimioterapia exclusivamente.

# 1. INTRODUCCIÓN

El objetivo de este TFG es realizar una revisión bibliográfica sobre los resultados obtenidos en los diferentes estudios publicados hasta la fecha de la inmunoterapia neoadyuvante en el CPNM y de los avances obtenidos gracias al uso de estos nuevos fármacos. Es un tema actual de gran relevancia ya que se han obtenido muy buenos resultados en dichos estudios y suponen un gran avance al lograr una remisión de la enfermedad y conseguir un aumento de la supervivencia de estos pacientes.

## 1.1. Epidemiología

El cáncer de pulmón constituye el segundo cáncer más frecuente, siendo el más frecuente en hombres el cáncer de próstata y en mujeres el cáncer de mama. En cuanto a la mortalidad, el cáncer de pulmón representa la primera causa de muerte por tumores malignos en países desarrollados en ambos sexos.

Al año se estima que se diagnostican en España unos 30.000 casos nuevos y presenta una mortalidad del 24,4% por cada 100.000 habitantes (Datos de 2020).

Como factores de riesgo cabe destacar el tabaco como principal factor de riesgo en el desarrollo de cáncer de pulmón, ya que su combustión emite un humo que contiene una gran cantidad compuestos carcinógenos que alteran las células pulmonares y provocan metaplasia que puede evolucionar a neoplasia.

Otros factores de riesgo carcinogénico incluyen la exposición a diferentes sustancias como el asbesto o el radón. Por otro lado, se conoce la existencia de factores genéticos y metabólicos relacionados con cierta susceptibilidad genética.

Ciertas mutaciones están relacionadas con el CPNM siendo las más frecuente aquellas que afectan a EGFR o KRAS, así como translocaciones en ALK o ROS1.

A pesar de los avances que se han producido tanto en el diagnóstico como en el tratamiento, el cáncer de pulmón presenta una tasa de supervivencia muy baja, oscilando, en estadios iniciales entre un 20% y un 50% y una supervivencia a los 5 años de aproximadamente el 18%, si incluimos estadios avanzados.

## 1.2. Clasificación del cáncer de pulmón

Desde un punto de vista histológico, el cáncer de pulmón puede dividirse principalmente en dos grandes grupos:

### 1.2.1. Cáncer de pulmón microcítico o de células pequeñas

Constituyen entre un 10% y 20% de los casos de cáncer de pulmón. Este tipo se caracteriza por un comportamiento muy agresivo, por lo que es muy frecuente la presencia de metástasis al diagnóstico. Está fuertemente relacionado con el consumo de tabaco.

El pronóstico es desfavorable, ya que presenta una supervivencia a los 2 años menor del 10%.

Normalmente este tipo de tumor se origina en la vía aérea central, más frecuentemente en la capa submucosa y se compone de células tumorales de pequeño tamaño, de bordes mal definidos y citoplasma escaso.

Presenta una elevada tasa de mitosis, numerosas células apoptóticas y zonas de necrosis tumoral. Según la OMS este tipo de tumor puede dividirse a su vez en dos subtipos: microcítico puro y microcítico combinado con componentes no microcíticos.

### 1.2.2. Cáncer de pulmón no microcítico

Representa aproximadamente el 80% de los cánceres de pulmón. A su vez se puede dividir en 3 grupos:

- *Adenocarcinoma*: dentro de los CPNM es el tipo más frecuente. Histológicamente se trata de una masa formada por células con gran diferenciación glandular, que frecuentemente producen mucina y se localizan más frecuentemente a nivel periférico. A la hora del diagnóstico este tipo de tumores presenta con gran frecuencia positividad para marcadores inmunohistoquímicos como Napsin A o TTF-1.
- *Carcinoma escamoso*: es el segundo más frecuente después del adenocarcinoma. Este tipo de tumor presenta una mayor asociación con el consumo de tabaco, aunque su incidencia parece estar en descenso. Suelen presentar una localización más central, cerca de vías aéreas de mayor calibre. Histológicamente se caracteriza por presentar queratinización, puentes intercelulares y perlas córneas. Presenta positividad para ciertos marcadores como p40 y p63.
- *Carcinoma de células grandes*: representan menos del 3% de las neoplasias pulmonares. Este tipo de tumor se caracteriza por presentar células de gran tamaño, con un marcado pleomorfismo celular, muy indiferenciadas, por lo que

no presentan marcadores específicos. Suelen localizarse en la periferia y presentan focos de necrosis.

Podemos encontrar también otro tipo de neoplasias pulmonares en frecuencias muy escasas, normalmente <1%, como los tumores neuroendocrinos no de células pequeñas, mesenquimales o incluso melanomas.

### 1.3. Diagnóstico y estadificación

La clínica más frecuente se caracteriza por síntomas como tos de larga evolución acompañada o no de expectoración, hemoptisis, dolor en el tórax, disnea, pérdida de peso, astenia...

Ante una sospecha clínica deben realizarse las siguientes pruebas para poder establecer el diagnóstico.

#### 1.3.1. Pruebas de imagen

- Radiografía de tórax: la radiografía simple tanto anteroposterior como lateral suele ser la primera prueba que realizar ante la sospecha de una afectación de origen pulmonar. Puede presentarse como un nódulo pulmonar solitario, como una masa pulmonar, en forma de atelectasia o como un infiltrado pulmonar. Como inconvenientes cabe destacar que lesiones menores a 2 cm o en ciertas localizaciones pueden pasar desapercibidas.
- Tomografía computarizada (TC): es el *Gold standard* a la hora de establecer el diagnóstico por imagen. Permite evaluar la presencia de metástasis tanto viscerales como ganglionares, así como detectar lesiones de menor tamaño.
- PET-TC: se trata de una prueba de gran utilidad ya que permite detectar aquellas células tumorales metabólicamente activas incluso cuando no son detectables en otras pruebas de imagen. Presenta además mayor sensibilidad frente al TC en la estadificación tumoral y en la detección de metástasis a distancia.
- Resonancia magnética: permite localizar la lesión y establecer el diagnóstico, además de medir el tamaño de la lesión y establecer la presencia de metástasis, especialmente a nivel del sistema nervioso central, suprarrenal y hepático.
- Gammagrafía ósea: Para el diagnóstico de metástasis óseas.



### 1.3.2. Pruebas diagnósticas para obtención de material citohistológico

- Broncoscopia: es la prueba de elección a la hora de confirmar el diagnóstico. Esta prueba permite visualizar la vía aérea, así como obtener muestras provenientes del área lesionada mediante biopsia o lavado bronco alveolar.
- EBUS: ha desplazado a la mediastinoscopia ya que permite estudiar el mediastino sin necesidad de intervención quirúrgica.
- Punción aspiración con aguja fina (PAAF): permite realizar una citología del aérea a estudiar mediante una aguja guiada por imagen (TC, Rx...) que atraviesa la pared torácica hasta los pulmones donde se toma una muestra del tejido a estudiar.
- Aspirado bronco alveolar (BAL): gran utilidad para realizar estudios inmunohistoquímicos.
- Quirúrgicas: Mediastinoscopia, videotoroscopia, biopsia de las metástasis...

### 1.3.3. Estadificación

Una vez establecido el diagnóstico es necesaria la estadificación de la enfermedad. Para ello se utilizan pruebas de imagen e histológicas, y se clasifican en función de la clasificación TNM, que desglosamos en las tablas A1, A2 y A3 de los anexos.

La clasificación TNM se utiliza además para clasificar a los pacientes en función del estadio evolutivo, que es a su vez necesario para la elección del tratamiento y para determinar el pronóstico de la enfermedad.

Los estadios del CPNM aparecen reflejados en la tabla A4 de los anexos.

## 1.4. Tratamiento

El tratamiento del CPNM se divide en función de la estrategia adoptada por el equipo terapéutico multidisciplinar. Podemos dividirlo en tratamiento quirúrgico y tratamiento médico. Y este a su vez se diferencia en función del principio utilizado en quimioterapia, radioterapia e inmunoterapia.

### 1.4.1. Tratamiento quirúrgico

La cirugía como tratamiento curativo solo se contempla en el CPNM para aquellos pacientes que se encuentren en estadios localizados, concretamente en aquellos pacientes en estadio I o II.

El tratamiento quirúrgico consiste en la exéresis de la lesión intentando dejar los márgenes libres de enfermedad además de un correcto vaciamiento linfático.

Las técnicas quirúrgicas las más empleadas son:

- Resección en cuña
- Resección segmentaria
- Lobectomía
- Neumonectomía

#### 1.4.2. Tratamiento con quimioterapia

Se basa en la administración de platinos, (Cisplatino o Carboplatino), combinados con Paclitaxel, Gemcitabina, Docetaxel o Vinorelbina.

Es uno de los estándares en pacientes con enfermedad avanzada (estadio IV) y puede utilizarse en combinación con la cirugía en estadios II y III.

La quimioterapia se denomina de diferentes modos en función del momento y de la intención con la que se administre:

- Neoadyuvante: en este caso la quimioterapia se administra antes de la cirugía para intentar reducir el tamaño de la lesión y facilitar así su posterior resección. Esto se aplica más frecuentemente en estadios II y IIIA. El empleo de tratamiento neoadyuvante ha demostrado una mejora en el pronóstico de los pacientes.
- Adyuvante: consiste en la adición de quimioterapia una vez realizada la cirugía y poder eliminar cualquier resto existente de enfermedad residual.
- Paliativa: Tratamiento empleado en caso de que el paciente presente una enfermedad incurable, dirigido al control de los síntomas provocados por el tumor, así como para prolongar el tiempo libre de progresión tumoral y la supervivencia global del paciente.
- Concomitante: Tratamiento empleado simultáneamente con la Radioterapia con intención radical.

#### 1.4.3. Tratamiento con Radioterapia

La radioterapia es de gran utilidad en pacientes con CPNM en estadios iniciales, pero en los que la cirugía está contraindicada. La dosis que debe utilizarse en este caso ronda los 60-70 Gy, o superior en caso de administrarse en forma de radioterapia estereotáctica conformacional (SBRT).

A su vez, la RT puede utilizarse en combinación con la quimioterapia como tratamiento radical fundamentalmente en pacientes en estadio III no resecable.

La radioterapia puede dividirse en radioterapia externa y braquiterapia o radioterapia interna.

La radioterapia con haces externos es la más utilizada en el tratamiento del CPNM, tanto del tumor primario como sus posibles metástasis.

Antes de aplicar la RT, los radio-físicos deben establecer una serie de medidas para optimizar la dosis de radiación. Esta planificación se conoce como simulación y de cara a proponer el tratamiento más óptimo posible se emplean pruebas de imagen como RMN o TC.

Gracias a esta simulación, se dirige la cantidad necesaria al tumor y se intenta que llegue la mínima cantidad posible de radiación a órganos vecinos no afectados, protegiéndolos así de los efectos indeseados de la radiación.

La braquiterapia consiste en la aplicación directa de radiación sobre el tumor. Esta suele ser utilizada de forma paliativa en tumores presentes en la vía aérea de forma que se reduzcan los síntomas compresivos. Su uso es marginal en el cáncer de pulmón.

#### 1.4.4. Tratamiento con inmunoterapia

Es un tratamiento de gran importancia, sobre todo en pacientes con CPNM y que además presentan mutaciones en ciertos oncogenes que pueden utilizarse como diana terapéutica. Los nuevos ensayos clínicos muestran un aumento en la supervivencia y una mejora en la calidad de vida de los pacientes.

En la actualidad existen dos dianas principales en el tratamiento con inmunoterapia:

##### 1.4.4.1. PD-1 y PD-L1

PD-1 es una proteína presente en la superficie de los linfocitos T y que regula la respuesta del sistema inmunitario evitando así que los linfocitos T ataquen a otras células del cuerpo. PD-L1 es una proteína presente en ciertas células cancerosas que al unirse a PD-1 evita que los linfocitos T destruyan las células cancerosas. Al utilizar estas proteínas como diana terapéutica y bloquearlas mediante inhibidores se permite que los linfocitos T ataquen a las células cancerosas y las destruyan.

Como ejemplo de estos fármacos encontramos el Nivolumab o el Pembrolizumab, inhibidores de PD-1 y el Atezolizumab y el Durvalumab, inhibidores de PD-L1

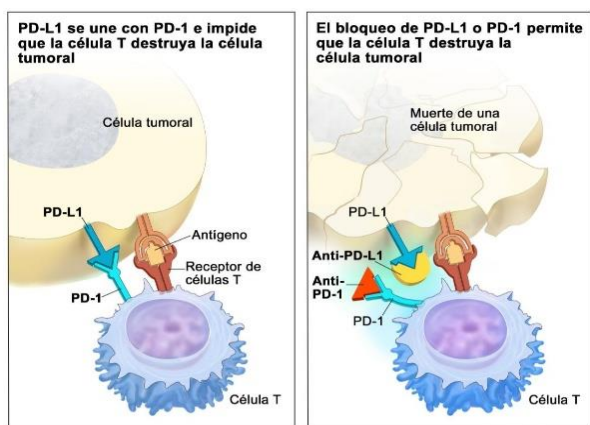


Ilustración 1-1 Actuación de los fármacos inhibidores de PD-L1

#### 1.4.4.2. CTLA-4

El CTLA-4 constituye una proteína de superficie que se localiza en los linfocitos T y se encarga de mantener un adecuado control en la respuesta inmunitaria. Esta proteína se une a B7, proteína presente en las células tumorales, impidiendo así que los linfocitos T ataquen y destruyan las células cancerosas. Al inhibir CTLA-4, no se produce dicha unión por lo que los linfocitos T pueden destruir las células tumorales.

Como ejemplo de estos fármacos cabe destacar el Ipilimumab y el Tremelimumab.

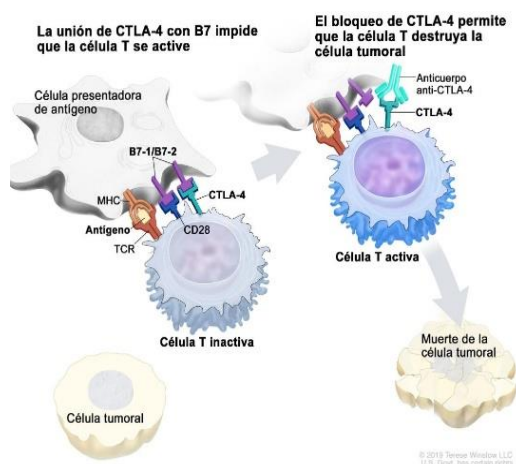


Ilustración 1-2 Actuación de los fármacos bloqueantes de CTLA-4

## 2. METODOLOGÍA

Para realizar esta revisión bibliográfica hemos utilizado bases de datos como PubMed y Medline. Se establecieron como criterios de búsqueda estudios sobre el tratamiento neoadyuvante con quimio-inmunoterapia en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, en estadios II-III. Se seleccionaron los artículos publicados a partir de 2022

hasta el día de hoy. En una primera búsqueda se obtuvieron 53 resultados, de los cuales nos quedamos con 8 ensayos clínicos en fases II o III y 12 artículos que mencionaban dichos ensayos y que comparan el tratamiento neoadyuvante con quimioterapia con la combinación de quimioterapia con inmunoterapia de forma neoadyuvante.

### **3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN. Tratamiento neoadyuvante:**

#### **Nuevo interés a partir de la combinación quimio- inmunoterapia**

La terapia neoadyuvante consiste en el tratamiento oncológico administrado previo a la cirugía basado normalmente en quimioterapia o radioterapia. Entre las ventajas que ofrece este tipo de tratamiento se incluyen un tratamiento precoz de las metástasis, la reducción de la masa tumoral primaria antes de que el paciente se someta a la cirugía, así como la conversión de tumores irresecables debido a su tamaño en tumores resecables <sup>(1)</sup>.

En el tratamiento neoadyuvante se utilizan los términos de remisión patológica mayor y respuesta patológica completa para valorar la eficacia de dicho tratamiento por su fuerte correlación con la supervivencia global<sup>(2)</sup>.

Durante décadas, en el cáncer de pulmón se ha empleado la quimioterapia neoadyuvante como tratamiento previo a la cirugía en aquellos pacientes con neoplasias potencialmente resecables en estadios IIIA dado el impacto en la supervivencia global demostrado en este subgrupo (determinado fundamentalmente por los criterios de respuesta patológica), con un impacto a 5 años de beneficio en supervivencia semejante al obtenido con quimioterapia en contexto adyuvante. Esto era relevante para este subgrupo de pacientes de mal pronóstico pese a ser operados. La principal limitación de esta estrategia es el bajo porcentaje de pacientes que obtienen respuesta patológica de calidad (entorno a un 5-10%)<sup>(3)</sup>.

En los últimos años ha cobrado mayor interés la neoadyuvancia, sobre todo tras los ensayos clínicos con quimio-inmunoterapia neoadyuvante, en los que el indicador respuesta patológica completa se incrementa con dicha combinación de fármacos hasta cifras cercanas al 20-25% de los pacientes<sup>(4,5)</sup>, lo que supone una mejoría en la supervivencia, permitiendo incluso plantear esta estrategia a pacientes con enfermedad en estadios IIIB.

A continuación, se explican los estudios más relevantes presentados al respecto con quimio-inmunoterapia neoadyuvante:

- NADIM I y NADIM II
- CheckMate 816
- Keynote 671
- AEGEAN

En el CPNM se administra tratamiento neoadyuvante en aquellos estadios en los cuales la cirugía no puede plantearse como primera opción y en aquellos casos en los que el paciente pueda beneficiarse de un tratamiento neoadyuvante antes de la cirugía.

En el caso del cáncer de pulmón no microcítico, la neoadyuvancia se administra en estadios más avanzados, como en el estadio II o el IIIA, incluso algunos casos en estadios IIIB.

Sin embargo, el uso de neoadyuvancia se decidirá siempre por un equipo médico especializado teniendo siempre en cuenta el tipo de tumor y las características del paciente.

En los últimos años se han obtenido múltiples avances en cuanto al tratamiento con inmunoterapia por lo que procedemos a analizar los estudios realizados que comparan el tratamiento neoadyuvante con quimioterapia con el tratamiento neoadyuvante con inmunoterapia sola o combinada con quimioterapia.

Analizamos los resultados obtenidos en los ensayos NADIM I<sup>(6)</sup> y NADIM II<sup>(7,8)</sup>. La gran diferencia entre ambos estudios reside en la dosis administrada de quimio-inmunoterapia, siendo mayor en el ensayo NADIM que en el ensayo NADIM II.

El ensayo NADIM I<sup>(6)</sup> se basa en un estudio en fase III cuyo objetivo es evaluar la viabilidad, seguridad y eficacia del tratamiento neoadyuvante con Nivolumab, Paclitaxel y Carboplatino en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico en estadio IIIA resecables localmente avanzados, seguidos de tratamiento adyuvante durante un año. Se observó que, de 46 pacientes tratados con terapia neoadyuvante en España, 41 fueron sometidos a cirugía posterior y de esos 41 pacientes, 34 pacientes mostraron una respuesta patológica mayor y 25 pacientes mostraron una respuesta patológica completa.

Por otro lado, NADIM II<sup>(7,8)</sup> es un estudio en fase II aleatorizado en el que participaron pacientes con cáncer de pulmón no microcítico en estadio IIIA o IIIB, con dos ramas de tratamiento: un grupo control que recibió tratamiento neoadyuvante con quimioterapia

exclusivamente basada en Paclitaxel y carboplatino, y un grupo experimental tratado con Nivolumab, Paclitaxel y carboplatino como tratamiento neoadyuvante.

Participaron un total de 86 pacientes, de los cuales 57 se incluyeron en el grupo experimental y recibieron quimio-inmunoterapia neoadyuvante. De esos 57 pacientes, el 37% presentaron una respuesta patológica completa, mientras que en el grupo control tan solo el 7% la presentó. <sup>(7,8)</sup>

La existencia de ganglios linfáticos mediastínicos ipsilaterales y/o subcarinales afectados (N2) solía ser un criterio de exclusión para el tratamiento quirúrgico. En el ensayo NADIM II se observó que, de los pacientes con enfermedad N2 y sometidos a tratamiento neoadyuvante con inmunoterapia y quimioterapia, el 93% pudieron someterse posteriormente a una cirugía de resección tumoral, mientras que de aquellos tratados exclusivamente con quimioterapia, solo el 69% fueron sometidos posteriormente a cirugía. <sup>(7,8)</sup>

En el ensayo NADIM II, el tratamiento neoadyuvante con Nivolumab y quimioterapia no presentó mayor riesgo de complicaciones ni de efectos adversos en comparación con la quimioterapia sola.

En el ensayo CheckMate 816<sup>(9,10)</sup>, se realizó un estudio en pacientes con CPNM y se observó que el tratamiento con Nivolumab combinado con quimioterapia de forma neoadyuvante implicó una mejoría importante de la supervivencia libre de enfermedad en comparación con el tratamiento con quimioterapia en solitario. Se observó que los pacientes en estadio IIIA que fueron tratados con Nivolumab y quimioterapia presentaron una respuesta tumoral completa en el 24% de los casos frente al 2,2% en aquellos pacientes tratados exclusivamente con quimioterapia (OR= 13,94, IC al 99% de 3,49-55,75;  $p < 0,001$ ) <sup>(9,10)</sup>.

El tratamiento neoadyuvante con quimio-inmunoterapia también redujo el riesgo de progresión, de recurrencia e incluso de muerte. Se observó un aumento de la supervivencia libre de enfermedad que fue de 31,6 meses en los pacientes que recibieron Nivolumab más quimioterapia y de 20,8 meses en pacientes tratados con quimioterapia sola. <sup>(9,10)</sup>

Por otro lado, en este estudio se constató que el régimen combinado de quimio-inmunoterapia no aumentó ni el número ni la gravedad de los efectos secundarios en comparación con la quimioterapia.

Un subestudio de investigación traslacional dentro del ensayo Checkmate 816 utilizó el ADN tumoral circulante (ctDNA) como marcador de respuesta al tratamiento, mostrando

este un descenso mayor en pacientes que recibieron quimio-inmunoterapia que en aquellos tratados exclusivamente con quimioterapia.

En el ensayo NADIM II también se ha recogido información de ctDNA, estando pendiente de comunicarse sus resultados.<sup>(7,8)</sup>

Una vez finalizado el tratamiento, se observó que los pacientes tratados con Nivolumab y quimioterapia se beneficiaron de una cirugía menos invasiva y con un tiempo quirúrgico menor, lo cual implica menor riesgo de complicaciones intraoperatorias, así como una mejor recuperación tras la cirugía.

Por otro lado, el ensayo Keynote 671<sup>(8,11)</sup> es un ensayo clínico en fase III aleatorizado y doble ciego llevado a cabo en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico en estadio IIIA o IIIB. El objetivo del estudio es evaluar la eficacia del tratamiento neoadyuvante con Pembrolizumab (Anticuerpo monoclonal anti PD1) y quimioterapia seguido de resección quirúrgica y Pembrolizumab adyuvante comparándolo con placebo y quimioterapia seguida de resección quirúrgica y placebo en régimen adyuvante.

Para ello se incluyeron 797 pacientes que fueron divididos aleatoriamente en dos grupos. 396 pacientes recibieron el fármaco a estudio y 400 recibieron el placebo.

Tras completar el tratamiento y después de una media de seguimiento de 25 meses, los pacientes que recibieron Pembrolizumab presentaron una tasa de supervivencia libre de enfermedad del 62,4% frente al 40,6% del grupo que recibió placebo. (HR=0,58 con un IC del 95% de 0,46-0,72;  $p < 0,00001$ ).<sup>(8,11)</sup>

Dado que el objetivo del tratamiento neoadyuvante es permitir al paciente llegar a recibir tratamiento quirúrgico, es importante analizar en este tipo de ensayos el porcentaje de pacientes que tras recibir el fármaco pudieron someterse a cirugía. En el caso de los pacientes que recibieron Pembrolizumab más quimioterapia neoadyuvante el 80,6% pudo someterse a una cirugía frente al 75,5% de los pacientes que recibieron el placebo.<sup>(8,11)</sup> En los pacientes operados y que fueron tratados con Pembrolizumab y quimioterapia se obtuvo una resección completa del tumor en el 92% frente al 84% de los pacientes a los que recibieron placebo y que se sometieron posteriormente a cirugía.  
<sup>(8,11)</sup>

Por otro lado, la respuesta patológica completa fue del 18,1% en los pacientes que recibieron el fármaco a estudio mientras que en los pacientes que recibieron placebo fue del 4,0%.<sup>(8,11)</sup>



Respecto a la supervivencia global no se encontraron resultados estadísticamente significativos entre ambos grupos debido a inmadurez de los datos en el momento de reportar los resultados, aunque se aprecia una tendencia favorable para la supervivencia en la rama experimental.

En cuanto a los efectos adversos debidos al tratamiento, el 44,9% de los pacientes que recibieron Pembrolizumab y el 37,3% de los pacientes a los que se les administró placebo presentaron efectos adversos de grado 3 mientras que un 1,0% y un 0,8% respectivamente presentaron efectos adversos de grado 5. <sup>(8,11)</sup>

En el ensayo AEGEAN<sup>(8,12)</sup> publicado en noviembre de 2023 en la revista New England Journal of Medicine participaron 802 pacientes diagnosticados de CPNM en estadios IIA a IIIB, que fueron divididos en dos grupos. El grupo control (400 pacientes), que recibieron placebo (quimioterapia neoadyuvante exclusivamente) y el grupo experimental (402 pacientes) tratados en 4 ciclos con Durvalumab y quimioterapia de forma adyuvante durante 3 semanas y sometidos posteriormente a cirugía. Tras la cirugía los pacientes del grupo experimental recibieron adyuvancia por un periodo de 12 ciclos cada 4 semanas con Durvalumab.

Dentro del grupo experimental, se contemplaron tres escenarios: nula repuesta en aquellos pacientes que no pudieron ser sometidos a cirugía, respuesta patológica completa si tras la cirugía se observó ausencia de células tumorales en la resección; y respuesta patológica mayor en aquellos pacientes en los que tras la cirugía se observaron menos de un 10% de células tumorales en el tumor primario.

El 77,6% de los pacientes del grupo experimental fueron sometidos a cirugía tras el tratamiento neoadyuvante frente a un 76,7 % de los pacientes del grupo control. <sup>(8,12)</sup>

De los pacientes tratados con Durvalumab el 73,4% presentaron una supervivencia libre de enfermedad a los 12 meses frente al 64,5% en el grupo placebo, así como un 63,3% presentaron una supervivencia libre de enfermedad a los 24 meses frente al grupo placebo que presento una supervivencia libre de enfermedad a los 24 meses del 52,4%. <sup>(8,12)</sup>

Se observó a su vez una respuesta patológica completa en el 17,2% de los pacientes tratados con Durvalumab mientras que de los pacientes que recibieron placebo solo se observó una respuesta patológica completa en el 4,3% de los pacientes. <sup>(8,12)</sup>

Por tanto, podemos concluir que los resultados obtenidos en aquellos pacientes tratados con Durvalumab fueron significativamente mejores que en los pacientes tratados con placebo.

En cuanto a los efectos adversos, el 96,5% de los pacientes del grupo experimental y el 94,7% de los que recibieron placebo presentaron efectos adversos de cualquier tipo. Los efectos adversos relacionados directamente con el tratamiento o con el placebo se observaron en el 86,8% de los pacientes del grupo experimental y en el 80,7% de los pacientes del grupo control. <sup>(8,12)</sup>

Podemos concluir que los resultados obtenidos en el tratamiento neoadyuvante basado en Durvalumab y quimioterapia en cuanto a respuesta patológica completa libre de enfermedad fueron un 13% mayores que en aquellos tratados exclusivamente con quimioterapia. <sup>(8,12)</sup>

Finalmente, hay que mencionar la existencia de 4 ensayos clínicos nuevos que aún no han sido publicados, pero sí que se han presentado en congresos de oncología.

El ensayo CheckMate 77T<sup>(13)</sup> que consiste en un ensayo en fase III doble ciego y aleatorizado. Participaron 461 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico en estadios IIA-IIIB N2, y fueron divididos en dos grupos: el grupo control con 232 pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante con quimioterapia y el grupo experimental que constaba de 229 pacientes y que fueron tratados con Nivolumab más quimioterapia de forma neoadyuvante.

El ensayo Neotorch<sup>(14)</sup> es un ensayo clínico en fase III doble ciego y aleatorizado en el que participaron 404 pacientes con CPNM en estadios II-III resecable. Estos pacientes fueron divididos en 2 grupos; el grupo control con 202 pacientes que recibieron únicamente quimioterapia neoadyuvante y el grupo experimental en el que se incluyeron 202 pacientes que fueron tratados con Toripalimab más quimioterapia neoadyuvante.

El ensayo TD-FOREKNOW<sup>(15)</sup> (fase II) incluyó a 88 pacientes con CPNM en estadio IIIA-IIIB resecable. De los 88 pacientes participantes, 45 recibieron quimioterapia neoadyuvante de forma exclusiva mientras que 43 pacientes fueron tratados con Camrelizumab más quimioterapia de manera neoadyuvante.

Por último, el ensayo RATIONALE 315<sup>(16)</sup> es un ensayo clínico en fase III doble ciego y aleatorizado en el que participaron 453 pacientes con CPNM en estadio II-IIIA resecable. 227 pacientes recibieron tratamiento con quimioterapia neoadyuvante mientras que 226 pacientes recibieron Tislelizumab más quimioterapia en régimen neoadyuvante.

En estos ensayos clínicos, los pacientes recibieron quimioterapia o quimio-inmunoterapia neoadyuvante y posteriormente fueron sometidos a cirugía. Además, recibieron posteriormente el mismo tratamiento de forma adyuvante tras la cirugía.

Los resultados obtenidos muestran una mayor tasa de supervivencia libre de enfermedad y un mayor número de resecciones con márgenes limpios en los pacientes tratados con quimio-inmunoterapia neoadyuvante frente a aquellos tratados con quimioterapia neoadyuvante exclusivamente, aunque los resultados definitivos no han sido publicados aún.

Los resultados obtenidos en los 8 ensayos clínicos analizados con un total de 3.387 pacientes demuestran una superioridad del tratamiento neoadyuvante con quimio-inmunoterapia frente al tratamiento neoadyuvante con quimioterapia exclusivamente.

Se observa una mayor supervivencia global en los pacientes tratados con quimio-inmunoterapia frente al grupo de pacientes que recibieron quimioterapia exclusivamente (HR 0.65; IC del 95%, 0,54-0,79), así como una mayor supervivencia libre de enfermedad (HR, 0,59; IC del 95%, 0,52-0,67) que puede observarse en las tablas A2 y A3 en los anexos. Además, se analizó la respuesta patológica mayor y la respuesta patológica completa, observándose mejores resultados en los pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante con quimio-inmunoterapia frente a los pacientes tratados de forma neoadyuvante con quimioterapia (RR en RPM: 3,42; IC del 95%, 2,83-4,15 y RR en RPC: 5,52; IC del 95%, 4,25-7,15) <sup>(17)</sup>. Estos datos quedan reflejados en las tablas A8 y A9 y en la Grafica 1 de los anexos.

Para pacientes con niveles de PD-L1 tumoral inferiores al 1%, hubo un beneficio significativo en la supervivencia libre de eventos en el grupo tratado con quimio-inmunoterapia neoadyuvante en comparación con los que recibieron quimioterapia (HR, 0.74; IC del 95%, 0.62-0.89) <sup>(17)</sup>.

Por último, en cuanto a la cirugía posterior al tratamiento neoadyuvante podemos observar que un mayor número de pacientes tratados con quimio-inmunoterapia fueron candidatos a resección quirúrgica en comparación con los pacientes que fueron tratados con quimioterapia. (RR 1.05; IC del 95%,1,02-1,09).<sup>(17)</sup>

Además, se obtuvo un mayor número de resecciones con márgenes limpios (R0) en los pacientes tratados con quimio-inmunoterapia que en aquellos tratados con quimioterapia exclusivamente. (RR 1.05; IC del 95%,1,02-1,08).<sup>(17)</sup> Los resultados obtenidos en relación con la cirugía se exponen en las tablas A10 y A11, así como en la grafica 2 de los anexos.

## 4. CONCLUSIONES

En esta revisión hemos podido observar una diferencia estadísticamente significativa a favor del tratamiento con quimio-inmunoterapia frente al tratamiento con quimioterapia.

Se observó una mayor supervivencia global así como una mayor supervivencia libre de enfermedad en los pacientes tratados con quimio-inmunoterapia neoadyuvante que en aquellos tratados con quimioterapia exclusivamente.

Tras los ensayos clínicos con quimio-inmunoterapia neoadyuvante, se observó que la respuesta patológica mayor y principalmente la respuesta patológica completa aumentaron con dicha combinación de fármacos hasta cifras cercanas al 20-25% de los pacientes, lo que supone una mejoría en la supervivencia, permitiendo incluso plantear esta estrategia a pacientes con enfermedad en estadios IIIB.

Para pacientes con niveles de PD-L1 tumoral inferiores al 1%, hubo un beneficio significativo en la supervivencia libre de eventos en el grupo tratado con quimio-inmunoterapia neoadyuvante en comparación con los que recibieron quimioterapia.

Tras el tratamiento neoadyuvante con quimio-inmunoterapia, un mayor número de pacientes fueron sometidos posteriormente a cirugía y se lograron un mayor número de resecciones con márgenes libres (R0) que en los pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante sola.

Estos resultados suponen un gran avance en el tratamiento del CPNM en estadio II-III y arrojan unos resultados muy prometedores en cuanto a la esperanza de vida de los pacientes.

Finalmente, y para concluir esta revisión me gustaría hacer mención a los posibles avances que se esperan en un futuro próximo, principalmente con el desarrollo de nuevos estudios que comparen los diferentes fármacos empleados en la terapia neoadyuvante con quimio-inmunoterapia con el objetivo de observar la superioridad de unos frente a otros en el tratamiento neoadyuvante del CPNM.

## 5. BIBLIOGRAFÍA

1. Bott MJ, Cools-Lartigue J, Tan KS, Dycoco J, Bains MS, Downey RJ, et al. Safety and Feasibility of Lung Resection After Immunotherapy for Metastatic or Unresectable Tumors. *Ann Thorac Surg.* julio de 2018;106(1):178-83.
2. Uprety D, Mandrekar SJ, Wigle D, Roden AC, Adjei AA. Neoadjuvant Immunotherapy for NSCLC: Current Concepts and Future Approaches. *J Thorac Oncol.* agosto de 2020;15(8):1281-97.
3. Jiang J, Wang Y, Gao Y, Sugimura H, Minervini F, Uchino J, et al. Neoadjuvant immunotherapy or chemoimmunotherapy in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Transl Lung Cancer Res.* febrero de 2022;11(2):277-94.
4. Marinelli D, Gallina FT, Pannunzio S, Di Civita MA, Torchia A, Giusti R, et al. Surgical and survival outcomes with perioperative or neoadjuvant immune-checkpoint inhibitors combined with platinum-based chemotherapy in resectable NSCLC: A systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol.* diciembre de 2023;192:104190.
5. Takada K, Takamori S, Brunetti L, Crucitti P, Cortellini A. Impact of Neoadjuvant Immune Checkpoint Inhibitors on Surgery and Perioperative Complications in Patients With Non-small-cell Lung Cancer: A Systematic Review. *Clin Lung Cancer.* noviembre de 2023;24(7):581-590.e5.
6. Zhang C, Hong HZ, Wu YL, Zhong WZ. Short-term outcome of neoadjuvant immunotherapy and chemotherapy in non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *JTCVS Open.* diciembre de 2021;8:588-607.
7. Provencio M, Nadal E, González-Larriba JL, Martínez-Martí A, Bernabé R, Bosch-Barrera J, et al. Perioperative Nivolumab and Chemotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 10 de agosto de 2023;389(6):504-13.
8. Yu A, Fu F, Li X, Wu M, Yu M, Zhang W. Perioperative immunotherapy for stage II-III non-small cell lung cancer: a meta-analysis base on randomized controlled trials. *Front Oncol.* 22 de febrero de 2024;14:1351359.
9. 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.* 26 de mayo de 2022;386(21):1973-85.
10. Zhou Y, Li A, Yu H, Wang Y, Zhang X, Qiu H, et al. Neoadjuvant-Adjuvant vs Neoadjuvant-Only PD-1 and PD-L1 Inhibitors for Patients With Resectable NSCLC: An Indirect Meta-Analysis. *JAMA Netw Open.* 7 de marzo de 2024;7(3):e241285.
11. 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.* 10 de agosto de 2023;389(6):491-503.
12. Heymach JV, Harpole D, Mitsudomi T, Taube JM, Gaffy G, Hochmair M, et al. Perioperative Durvalumab for Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2 de noviembre de 2023;389(18):1672-84.
13. Cascone T, Awad MM, Spicer JD, He J, Lu S, Sepesi B, et al. LBA1 CheckMate 77T: Phase III study comparing neoadjuvant nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) vs neoadjuvant placebo plus chemo followed by surgery and adjuvant NIVO or placebo for previously untreated, resectable stage II-IIIb NSCLC. *Ann Oncol.* octubre de 2023;34:S1295.
14. Lu S, Wu L, Zhang W, Zhang P, Wang W, Fang W, et al. Perioperative toripalimab + platinum-doublet chemotherapy vs chemotherapy in resectable stage II/III non-small cell lung cancer (NSCLC): Interim event-free survival (EFS) analysis of the phase III NEOTORCH study.
15. Lei J, Zhao J, Gong L, Ni Y, Zhou Y, Tian F, et al. Neoadjuvant Camrelizumab Plus Platinum-Based Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Chinese Patients With Resectable Stage IIIA or IIIB (T3N2) Non-Small Cell Lung Cancer: The TD-FOREKNOW Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 1 de octubre de 2023;9(10):1348.

16. Yue D, Wang W, Liu H, Chen Q, Chen C, Zhang J, et al. LBA58 Pathological response to neoadjuvant tislelizumab (TIS) plus platinum-doublet (PtDb) chemotherapy (CT) in resectable stage II-IIIa NSCLC patients (pts) in the phase III (Ph3) RATIONALE-315 trial. *Ann Oncol.* octubre de 2023;34:S1299.
17. Sorin M, Prosty C, Ghaleb L, Nie K, Katergi K, Shahzad MH, et al. Neoadjuvant Chemoimmunotherapy for NSCLC: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Oncol* [Internet]. 21 de marzo de 2024 [citado 20 de abril de 2024]; Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2816789>

## 6. ANEXOS

Tabla A1: Clasificación del tumor primario.

T	Tumor primario
<b>Tx</b>	Tumor primario que no puede ser evaluado con pruebas de imagen
<b>T0</b>	No hay evidencia de tumor primario
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ
<b>T1</b>	Tumor menor o igual a 3 cm en su diámetro mayor rodeado por pulmón o pleura visceral sin evidencia mediante broncoscopia de invasión proximal del bronquio lobar
<b>T1a (mi)</b>	Adenocarcinoma mínimamente invasivo
<b>T1a</b>	Tumor menor o igual a 1 cm en su diámetro mayor
<b>T1b</b>	Tumor mayor de 1 cm pero menor o igual a 2 en su diámetro mayor
<b>T1c</b>	Tumor mayor de 2 cm pero menor o igual a 3 cm en su diámetro mayor
<b>T2</b>	Tumor mayor de 3 cm pero menor o igual a 5 cm o tumor con alguno de los siguientes criterios: - Afecta bronquio principal independientemente de la distancia desde carina pero sin afectación carinal - Invade pleura visceral. - Asociado a atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hiliar, afectando a parte o todo el pulmón.
<b>T2a</b>	Tumor mayor de 3 cm pero menor o igual a 4 cm en su diámetro mayor
<b>T2b</b>	Tumor mayor de 4 cm pero menor o igual a 5 cm en su diámetro mayor
<b>T3</b>	Tumor de mayor 5 cm pero menor o igual a 7 cm en su diámetro mayor o con nódulos tumorales en el mismo lóbulo que el tumor primario o que invade directamente alguna de las siguientes estructuras: pared torácica (incluyendo pleura parietal y tumores del <del>ulcus</del> <del>ulcus</del> superior), nervio frénico, pericardio parietal.
<b>T4</b>	Tumor mayor 7 cm en su diámetro mayor o asociado a nódulos tumorales en distinto lóbulo ipsilateral al del tumor primario o invade alguna de las siguientes estructuras: diafragma, mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpo vertebral y carina.

Tabla A2: Afectación de ganglios linfáticos.

N	Afectación de ganglios linfáticos regionales
<b>Nx</b>	No se puede valorar la afectación de los ganglios linfáticos
<b>N0</b>	No existe afectación de los ganglios linfáticos
<b>N1</b>	Metástasis en ganglios linfáticos <del>peribronquiales</del> <del>peribronquiales</del> y/o hilares e intrapulmonares ipsilaterales. Incluyendo afectación por extensión directa.
<b>N2</b>	Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos ipsilaterales y/o subcarinales.
<b>N3</b>	Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos contralaterales, hilares contralaterales, escalénicos o supraclaviculares ipsilaterales o contralaterales.

Tabla A3: Metástasis a distancia.

M	Metástasis a distancia
<b>M0</b>	No existen metástasis a distancia
<b>M1</b>	Presencia de metástasis a distancia
<b>M1a</b>	Nódulos tumorales presentes en lóbulo contralateral; tumor con nódulos pleurales o pericárdicos o derrame pleural o pericárdico malignos
<b>M1b</b>	Metástasis única extratorácica
<b>M1c</b>	Metástasis múltiples extratorácicas en uno o varios órganos

Tabla A4: Estadios del CPNM en función de la clasificación TNM.

<b>Estadios</b>			
<i>Oculto</i>	T <sub>x</sub>	N0	M0
<i>Estadio 0</i>	T <sub>is</sub>	N0	M0
<i>Estadio IA1</i>	T1a (mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
<i>Estadio IA2</i>	T1b	N0	M0
<i>Estadio IA3</i>	T1c	N0	M0
<i>Estadio IB</i>	T2a	N0	M0
<i>Estadio IIA</i>	T1 a-c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
<i>Estadio IIIA</i>	T1a-c	N2	M0
	T2 a-b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N 0-1	M0
<i>Estadio IIIB</i>	T1 a-c	N3	M0
	T2 a-b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T2	N2	M0
<i>Estadio IIIC</i>	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
<i>Estadio IV A</i>	Cualquier T	Cualquier N	M1a-b
<i>Estadio IV B</i>	Cualquier T	Cualquier N	M1c



Tabla A5: Tabla comparativa de los estudios analizados:

Ensayo	Fase del estudio	VARIABLES principales de estudio	Tratamiento que comparar	Pacientes con quimio-inmunoterapia	Pacientes con Quimioterapia
NADIM II	Fase II	RPC	Nivolumab + Quimioterapia Vs Quimioterapia sola	57	29
CheckMate 816	Fase III	SLE y RPC	Nivolumab + Quimioterapia Vs Quimioterapia sola	179	179
Keynote 671	Fase III	SLE y RPM	Pembrolizumab + Quimioterapia Vs Quimioterapia sola	397	400
Aegean	Fase III	SLE y RPC	Durvalimab + Quimioterapia vs Quimioterapia sola	366	374
TD-FOREKNOW	Fase II	SLE y SG	Camrelizumab + Quimioterapia Vs Quimioterapia sola	43	45
CheckMate 77t	Fase III	SLE y RPC	Nivolumab + Quimioterapia Vs Quimioterapia sola	229	232
Neotorch	Fase III	SG, SLE y RPC	Toripalimab + Quimioterapia Vs Quimioterapia sola	202	202
Rationale 315	Fase III	RPM y RPC	Tislelizumab + Quimioterapia Vs Quimioterapia sola	216	227

SLE: supervivencia libre de enfermedad; SG: supervivencia global; RPC: respuesta patológica completa; RPM: respuesta patológica mayor

Tabla A6: Tabla comparativa de la Supervivencia global en pacientes tratados con quimio-inmunoterapia frente a los pacientes tratados con quimioterapia:

Ensayo	Pacientes con Quimio-inmunoterapia	Pacientes con Quimioterapia	HR supervivencia global
CheckMate 816	179	179	0,57 (0,38-0,87)
Keynote 671	397	400	0,72 (0,56-0,93)
NADIM II	57	29	0,43 (0,19-0,98)
Neotorch	202	202	0,62 (0,38-1,00)

Tabla A7: Tabla comparativa de la supervivencia libre de enfermedad en pacientes tratados con quimio-inmunoterapia frente a los pacientes tratados con quimioterapia:

Ensayo	Pacientes con quimio-inmunoterapia	Pacientes Quimioterapia	HR SLE
Checkmate 816	179	179	0,68 (0,49-0,93)
Keynote 671	397	400	0,59 (0,48-0,72)
Aegean	366	374	0,68 (0,53-0,88)
NADIM II	57	29	0,47 (0,25-0,88)
TD-FOREKNOW	43	45	0,52 (0,21-1,29)
Neotech	202	202	0,4 (0,27-0,57)
Checkmate 77t	229	232	0,59 (0,44-0,79)

Tabla A8: Tabla comparativa de la respuesta patológica mayor en pacientes tratados con quimio-inmunoterapia frente a los pacientes tratados con quimioterapia:

Ensayo	Pacientes con quimio-inmunoterapia y RPM	Pacientes con quimio-inmunoterapia	Pacientes con quimioterapia y RPM	Pacientes con quimioterapia	RR RPM
Checkmate 816	66	179	16	179	4,12 (2,49-6,84)
Keynote 671	120	397	44	400	2,75 (2,00-3,77)
Aegean	122	366	46	374	2,71 (1,99-3,68)
NADIM II	30	57	4	29	3,82 (1,49-9,79)
TD-FOREKNOW	28	43	7	45	4,00 (1,94-8,24)
Neotech	98	202	17	202	5,76 (3,58-9,28)
RATIONALE 315	127	226	34	227	3,75 (2,70-5,22)
Checkmate 77t	81	229	28	232	2,93 (1,99-4,32)
Total (IC 95%)	672	1703	196	1690	3,42 (2,83-4,15)

Tabla A9: Tabla comparativa de la respuesta patológica completa en pacientes tratados con quimio-inmunoterapia frente a los pacientes tratados con quimioterapia:

Ensayo	Pacientes con quimio-inmunoterapia y RPC	Pacientes totales con quimio-inmunoterapia	Pacientes con quimioterapia y RPC	Pacientes con quimioterapia	RR RPC
Chekmate 816	43	179	4	179	10,75 (3,94-29,32)
Keynote 671	72	397	16	400	4,53 (2,69-7,65)
Aegean	63	366	16	374	4,02 (2,37-6,83)
NADIM II	21	57	2	29	5,34 (1,34- 21,23)
TD-FOREKNOW	14	43	4	47	3,50 (1,24-9,85)
Neotorch	50	202	2	202	25,00 (6,17-101,36)
RATIONALE 315	92	226	13	227	7,11 (4,10-12,33)
Checkmate 77t	58	229	11	232	5,34 (2,98-9,91)
Total (IC 95%)	413	1703	68	1690	5,52 (4,25-7,15)

Gráfico 1. Representación grafica de la Tabla A9

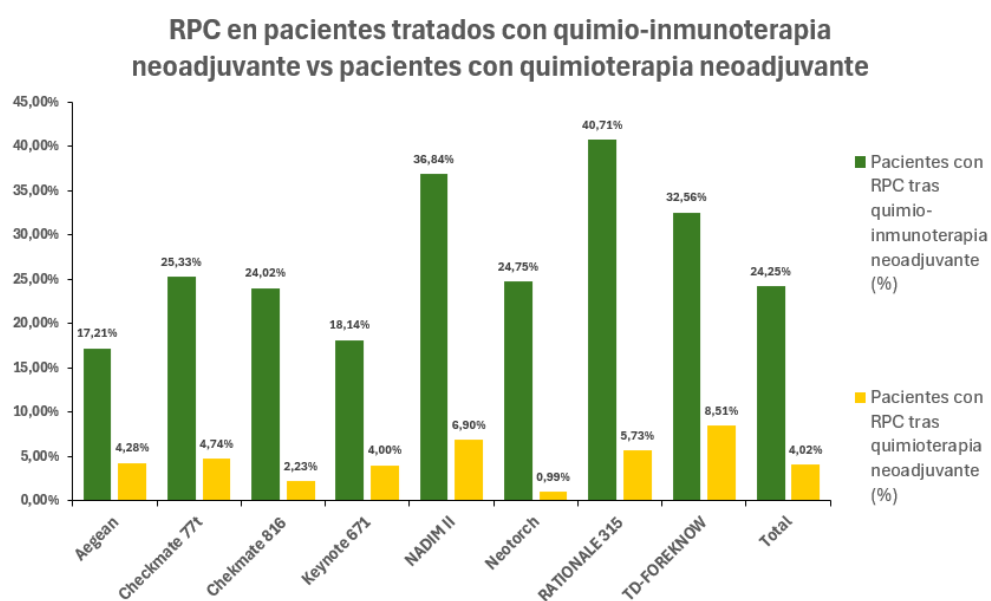


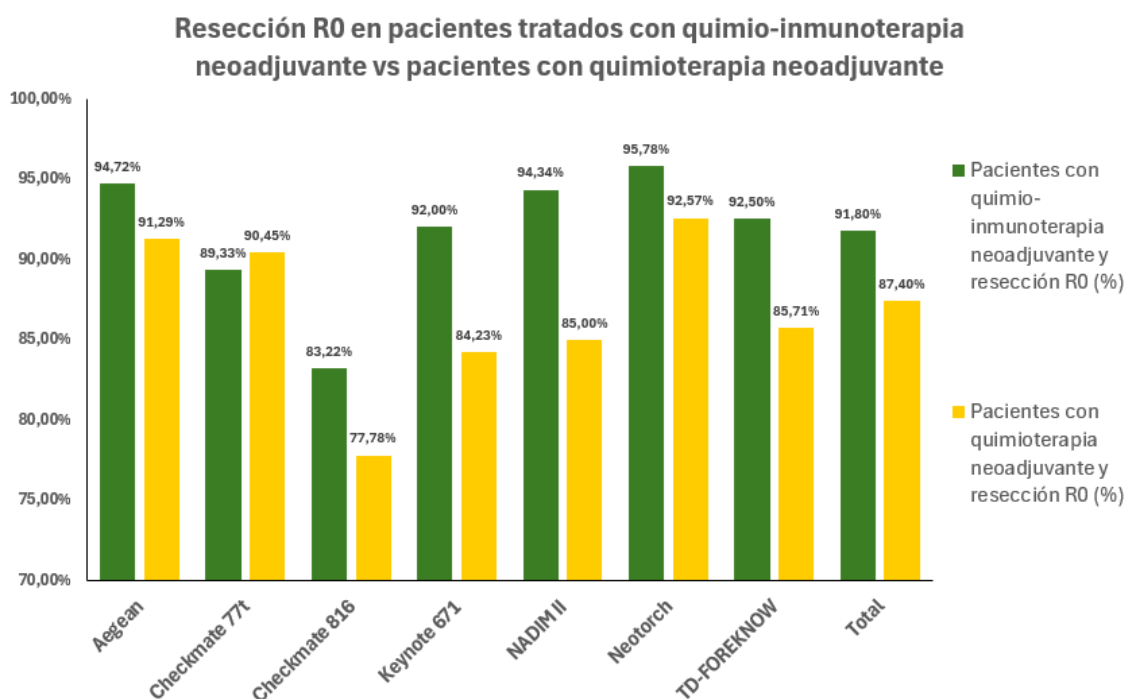
Tabla A10: tabla comparativa de los pacientes sometidos a cirugía posterior al tratamiento neoadyuvante con quimio-inmunoterapia frente a los pacientes tratados con quimioterapia

Ensayo	Pacientes con quimio-inmunoterapia sometidos a cirugía	Pacientes con quimio-inmunoterapia	Pacientes con quimioterapia sometidos a cirugía	Pacientes con quimioterapia	RR resección quirúrgica posterior
Checkmate 816	149	179	135	179	1,10 (0,99-1,23)
Keynote 671	325	397	317	400	1,03 (0,96-1,11)
Neotorch	166	202	148	202	1,12 (1,01-1,25)
Aegean	284	366	287	374	1,01 (0,93-1,09)
NADIM II	53	57	20	29	1,35 (1,05-1,74)
Checkmate 77t	178	229	178	232	1,01 (0,92-1,12)
TD-FOREKNOW	40	47	42	47	0,95 (0,82-1,11)
RATIONALE 315	190	226	173	227	1,10 (1,01-1,21)
<b>Total</b>	<b>1385</b>	<b>1703</b>	<b>1300</b>	<b>1690</b>	<b>1,05</b> <b>(1,02-1,09)</b>

Tabla A11: tabla comparativa de los pacientes que tras tratamiento neoadyuvante con quimio-inmunoterapia o con quimioterapia, fueron sometidos a cirugía y que obtuvieron márgenes limpios (R0)

Ensayo	Pacientes con quimio-inmunoterapia y resección R0	Pacientes con quimio-inmunoterapia sometidos a cirugía	Pacientes con quimioterapia y resección R0	Pacientes con quimioterapia sometidos a cirugía	RR resección R0
Checkmate 816	124	149	105	135	1,07 (0,95-1,20)
Keynote 671	299	325	267	317	1,09 (1,03-1,16)
Neotorch	159	166	137	148	1,03 (0,98-1,09)
Aegean	269	284	262	287	1,04 (0,99-1,09)
NADIM II	50	53	17	20	1,11 (0,91-1,35)
Checkmate 77t	159	178	161	178	0,99 (0,92-1,06)
TD-FOREKNOW	37	40	36	42	1,08 (0,93-1,26)
Total	1097	1195	985	1127	1,05 (1,02-1,08)

Gráfico 2: Representación gráfica de la tabla A11.



# TRATAMIENTO NEOADYUVANTE CON INMUNOTERAPIA EN EL CPNM



Autor: Alejandra Jalón Minguela

Tutores: Rafael Castro López y Patricia Diazhandino García



## INTRODUCCIÓN

El CPNM representa el 80% de los cánceres de pulmón. Se divide a su vez en tres tipos: Adenocarcinoma, carcinoma escamoso y carcinoma de células grandes. Para su diagnóstico y estadificación se emplean pruebas de imagen (Rx, TAC...) y pruebas para obtener muestras citohistológicas (Broncoscopia, EBUS...). El tratamiento actual se basa en la cirugía y/o quimioterapia o radioterapia administrada de forma neoadyuvante, adyuvante, paliativa o concomitante administrando ambas simultáneamente.

## OBJETIVOS

El objetivo de este TFG es realizar una revisión bibliográfica sobre los avances y resultados obtenidos en los diferentes estudios publicados hasta la fecha de la inmunoterapia neoadyuvante en el CPNM valorando diferentes parámetros como la Respuesta patológica completa y los resultados en la cirugía posterior al tratamiento neoadyuvante.

## METODOLOGÍA



Revisión bibliográfica



Bases de datos: PubMed y medline



CPNM estadios II y III tratamiento neoadyuvante con inmunoterapia



Artículos de 2022 a día de hoy

Primera búsqueda: 53 resultados

Análisis de 9 ensayos clínicos en fases II o III y 12 artículos

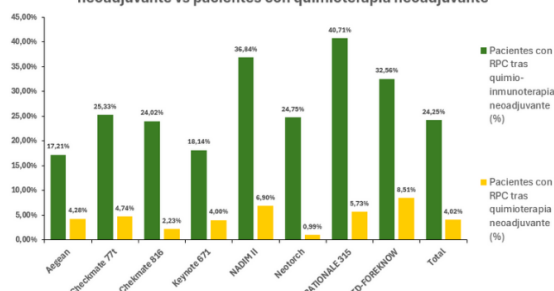
## REVISIÓN

En esta revisión bibliográfica hemos analizado los resultados de 8 ensayos clínicos: Aegean, Checkmate 77t, Checkmate 816, Keynote 671, NADIM II, Neotorch, RATIONALE 315 Y TD-FOREKNOW.

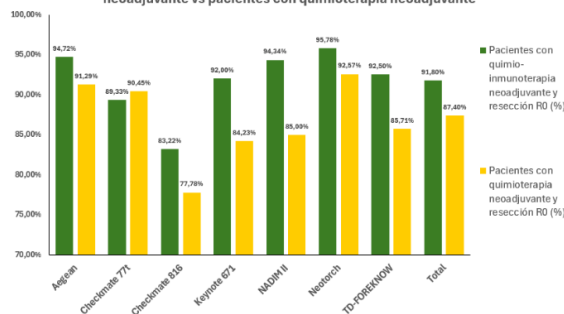
Estos ensayos analizan los resultados obtenidos al tratar pacientes con CPNM con quimio-inmunoterapia neoadyuvante y comparándolos con pacientes tratados únicamente con quimioterapia neoadyuvante.

Para ello se compararon diferentes variables como la respuesta patológica mayor, la respuesta patológica completa, la tasa de supervivencia libre de enfermedad y los resultados obtenidos tras la cirugía representados como resección con márgenes libres (R0).

RPC en pacientes tratados con quimio-inmunoterapia neoadyuvante vs pacientes con quimioterapia neoadyuvante



Resección R0 en pacientes tratados con quimio-inmunoterapia neoadyuvante vs pacientes con quimioterapia neoadyuvante



Tras los ensayos clínicos con quimio-inmunoterapia neoadyuvante, se observó que la respuesta patológica mayor y la respuesta patológica completa aumentaron en los pacientes tratados con quimio-inmunoterapia frente a los tratados con quimioterapia neoadyuvante. (RR en RPM: 3,42; IC del 95%, 2,83-4,15 y RR en RPC: 5,52; IC del 95%, 4,25-7,15).

Los pacientes tratados con quimio-inmunoterapia neoadyuvante se sometieron a cirugía posterior al tratamiento en un mayor porcentaje que aquellos que recibieron únicamente quimioterapia. (RR 1,05; IC del 95%, 1,02-1,09). En los pacientes sometidos a cirugía y tratados con quimio-inmunoterapia neoadyuvante se obtuvo un mayor número de resecciones quirúrgicas con márgenes libres (R0). (RR 1,05; IC del 95%, 1,02-1,08)

## CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en los 8 ensayos clínicos analizados con un total de 3387 pacientes demuestran una superioridad del tratamiento neoadyuvante con quimio-inmunoterapia frente al tratamiento neoadyuvante con quimioterapia exclusivamente.

- Se observa una mayor supervivencia global en los pacientes tratados con quimio-inmunoterapia frente a los tratados con quimioterapia exclusivamente, así como una mayor supervivencia libre de enfermedad
- Se analizó la respuesta patológica mayor y la respuesta patológica completa, observándose mejores resultados en los pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante con quimio-inmunoterapia frente a los pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante con quimioterapia.
- Para pacientes con niveles de PD-L1 tumoral inferiores al 1%, hubo un beneficio significativo en la supervivencia libre de eventos en el grupo tratado con quimio-inmunoterapia neoadyuvante en comparación con los que recibieron quimioterapia.
- En la cirugía posterior al tratamiento neoadyuvante se observa que un mayor número de pacientes tratados con quimio-inmunoterapia fueron candidatos a resección quirúrgica en comparación con los pacientes tratados con quimioterapia. Además, se obtuvo un mayor número de resecciones con márgenes limpios (R0) en los pacientes tratados con quimio-inmunoterapia que en los pacientes tratados con quimioterapia exclusivamente.

BIBLIOGRAFÍA



Scan me!