



Quimioterapia más inmunoterapia como tratamiento neoadyuvante en el cáncer de pulmón de células no pequeñas CPCNP: caso clínico de un superviviente con enfermedad limítrofe para resecabilidad al diagnóstico

Chemotherapy plus immuno therapy as neoadjuvant treatment in non-small cell lung cancer NSCLC: case report of a long-term survivor with borderline disease for resectability at diagnosis.

» Aylén Vanessa Ospina Serrano MD. ^{1,2}

» Virginia Calvo de Juan MD. PhD. ²

» Mariano Provencio Pulla MD. PhD. ^{1,2}



¹ Instituto de Investigación Sanitaria Puerta de Hierro - Segovia de Arana.

² Servicio Oncología Médica, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España.

Recibido el 19 de mayo de 2023; aceptado el 21 de febrero de 2024

<https://doi.org/10.51643/22562915.516>

Resumen

El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) representa la principal causa de mortalidad asociada al cáncer a nivel mundial. La base de tratamiento curativo es la resección quirúrgica completa, sin embargo, aproximadamente el 70 % de los pacientes debutan con enfermedad avanzada o localmente avanzada irresecable. Históricamente, el manejo estándar en la etapa temprana ha sido la administración de 3 a 4 ciclos de un doblete de quimioterapia basado en platino pre o post quirúrgicamente. Con este tratamiento se ha demostrado un beneficio de aproximadamente un 5 % en la supervivencia a cinco años. Recientemente, dados los resultados positivos en el contexto metastásico, se ha estudiado la utilidad del esquema de inmunoterapia con inhibidores del punto de chequeo inmunológico más quimioterapia (IQ_t), como tratamiento neoadyuvante del CPCNP potencialmente resecable. Esto ha llevado a obtener evidencia científica que apoya que este tratamiento aumenta significativamente las tasas de respuesta y la supervivencia, lo cual ha permitido la

* **Autor para correspondencia:** Vanessa Ospina. Médica especialista en Medicina Interna y Oncología Clínica. Instituto de Investigación Sanitaria Puerta de Hierro - Segovia de Arana. Servicio Oncología Médica, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España.

Correo electrónico: avospina@hotmail.com

<https://doi.org/10.51643/22562915.516>

Sociedad Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

aprobación de esta indicación por las agencias regulatorias de medicamentos y la inclusión en guías de manejo. **Caso clínico:** se describe un caso clínico de largo seguimiento, como ejemplo ilustrativo del abordaje de un paciente con CPCNP con un tumor con criterios limítrofes de reseccabilidad, que presentó muy buena respuesta al tratamiento con el nuevo esquema de IQt neoadyuvante; además, resalta la importancia del abordaje y valoración de los pacientes con CPCNP localmente avanzado en el marco de un equipo multidisciplinar oncológico. **Conclusión:** esta aproximación terapéutica presenta un perfil de seguridad predecible y manejable que no genera retrasos en el tratamiento quirúrgico y muestra un impacto positivo en la supervivencia global.

Palabras clave: cáncer de pulmón temprano; quimioterapia; cirugía oncológica; inmunoterapia; inhibidores de punto de chequeo inmunológico.

Abstract

Non-small cell lung cancer (NSCLC) is the leading cause of cancer-related mortality worldwide. The mainstay of curative treatment is complete surgical resection; however, approximately 70% of the patients have advanced or locally advanced unresectable disease at the time of diagnosis. Historically, the standard of care in the early setting has been the administration of 3 to 4 cycles of cisplatin-based chemotherapy before or after surgery. This approach has demonstrated a 5-year survival benefit of approximately 5%. More recently, given the positive results in the metastatic setting, the utility of the immunotherapy regimen of checkpoint inhibitors plus chemotherapy (IQt) as neoadjuvant treatment of potentially resectable NSCLC has been investigated. Scientific evidence has shown that this intervention significantly increases response rates and survival, which has supported the approval of this indication by regulatory agencies and its inclusion in treatment guidelines. **Clinical case:** A clinical case with a long follow-up is described below as an illustrative example of the approach of a patient with NSCLC with a tumor with borderline criteria for resectability who showed a very good response to treatment with the new neoadjuvant IQt regimen and also highlights the importance of approaching and evaluating patients with locally advanced NSCLC in the context of a multidisciplinary oncology team. **Conclusion:** this therapeutic approach presents a predictable and manageable safety profile that does not generate delays in surgical treatment and has a positive impact on overall survival.

Keywords: early lung cancer; chemotherapy; oncological surgery; immunotherapy; checkpoint inhibitors.

Introducción

El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) constituye la principal causa de mortalidad específica por cáncer a nivel mundial. En el 2020 causó aproximadamente 1.8 millones de muertes globalmente. En los Estados Unidos se presentan más de 230.000 nuevos casos y

130.000 muertes al año.^{1,2} Durante los últimos años la supervivencia ha mejorado debido a los avances en la detección y el tratamiento con nuevos agentes, como la terapia dirigida y la inmunoterapia con inhibidores del punto de chequeo inmunológico.^{3,4}

La base de tratamiento curativo del CPCNP es

la resección oncológica, sin embargo, con frecuencia no es posible porque aproximadamente el 70 % de los pacientes presenta al diagnóstico enfermedad avanzada o localmente avanzada con criterios de irresecabilidad y solo son candidatos a intervenciones con intención paliativa.^{2,3}

En general, los casos de CPCNP susceptibles de tratamiento quirúrgico son los que presentan estadios I y II, así como algunos estadios III/localmente avanzados según el sistema de estadiificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC), versión 8ª. Este último grupo es muy heterogéneo, globalmente se subclasifica en IIIA, IIIB y IIIC, considerando los IIIA y algunos IIIB (T3N2) potencialmente resecables y los IIIC, irresecables. El estadio localmente avanzado del CPCNP por sus características de compromiso anatómico local y regional, se beneficia de una intervención multimodal que incluye cirugía, quimioterapia y radioterapia, según la etapa clínica específica. En los estadios III, históricamente ha sido motivo de controversia definir los criterios de resecabilidad en forma precisa; se han considerado parámetros como la presencia de afectación de los ganglios mediastínicos como un factor determinante.^{4,5}

Con respecto al pronóstico de la enfermedad temprana, se ha descrito que aproximadamente el 25 % de los pacientes con estadio IB, del 35 al 50 % con estadio II y casi el 70 % de los estadios III presentan recurrencia y mueren a causa de la neoplasia después del manejo quirúrgico. Por esta razón, se recomienda la administración de tratamiento sistémico adyuvante a los pacientes con mayor riesgo de recidiva.⁶

Históricamente, el estándar de manejo ha sido la administración de 3 a 4 ciclos de un doblete de quimioterapia basada en platino en el contexto neoadyuvante o adyuvante, sin disponer de evidencia científica derivada de ensayos aleatorizados prospectivos para definir cuál estrategia es mejor. Con este tratamiento se ha obtenido un beneficio de aproximadamente un

5 % en la supervivencia a los cinco años, sin mayores cambios en este tipo de abordaje durante mucho tiempo.^{6,8}

Durante los últimos años debido al aumento significativo de la supervivencia como resultado de la incorporación de la inmunoterapia con inhibidores del punto de chequeo inmunológico al tratamiento del CPCNP avanzado, se ha estudiado también esta alternativa en los casos de enfermedad temprana. Actualmente se dispone de evidencia científica que apoya que la adición de la inmunoterapia con inhibidores del punto de chequeo inmunológico (anti PD1 y anti PDL1) a la quimioterapia estándar aumenta las tasas de respuesta y aumenta la supervivencia, lo cual ha permitido la aprobación de esta aproximación terapéutica por agencias regulatorias de medicamentos como la Food and Drugs Administration (FDA) y la recomendación en guías internacionales como las del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) y las del National Institute for Health and Care Excellence (NICE).^{7,9-17}

A continuación, se describe el caso clínico de un paciente con CPCNP cuya enfermedad presentaba criterios de resecabilidad limítrofe, por esto generaba controversia acerca de la posibilidad de resección completa. Fue tratado con quimioterapia más inmunoterapia IQT en el escenario neoadyuvante dentro del ensayo clínico NADIM, y completa cinco años de seguimiento como un ejemplo ilustrativo de la eficacia del tratamiento. Adicionalmente refuerza la importancia de la participación conjunta del equipo multidisciplinar oncológico, para la toma de decisiones terapéuticas en los pacientes con CPCNP localmente avanzado.

Presentación del caso

Hombre de 61 años con profesión trabajador social a quien en imágenes de seguimiento realizadas en julio de 2017 por tumor carcinoide gástrico tratado con gastrectomía parcial y pan-

createctomía en el 2005, específicamente en una resonancia magnética de abdomen superior, se evidenció una masa parahiliar pulmonar derecha sospechosa. Presentaba antecedentes de cardiopatía isquémica e infarto agudo de miocardio manejado con stent en arteria descendente anterior en el 2001; asintomático desde el punto de vista cardiovascular, en seguimiento por cardiología y en tratamiento con ácido acetilsalicílico, enalapril y atorvastatina. Adicionalmente, síndrome ansioso-depresivo e historia de fumador de un paquete de cigarrillos al día desde los 14 hasta los 61 años, con índice paquete año (IPA) de 47.

Fue valorado por neumología y se complementó el estudio con una tomografía axial computarizada (TAC) de tórax el 28/07/2017 en la cual se evidenció una masa pulmonar hiliar inferior derecha que obliteraba el bronquio lobar inferior con un colapso del segmento 7, originando broncopatía distal (flecha roja). Longitud aproximada de 5 cm transversal x 2.4 cm anteroposterior; se extiende a la pared de aurícula izquierda a través de la vena pulmonar inferior (flecha verde). Presentaba mínimo derrame pleural ipsilateral, que por su tamaño se decidió mantener en observación. Adicionalmente, en la tomografía con emisión de positrones (PET SCAN) del 14/08/2017, se evidenció una masa hiliar derecha con captación patológica (SUV máximo 20,4). Extensión de la captación hacia mediastino contactando con la aurícula izquierda. Adenopatía hiliar derecha de 14 mm con captación (SUV máximo 12,5) sospechosa. Adenopatías paratraqueales bajas derechas y subcarinal, sin captación patológica. Las imágenes basales de estadificación se presentan en la Figura 1.

Figura 1.
Imágenes basales de estadificación



A) TAC de tórax del 28/08/2017: masa pulmonar hiliar inferior derecha que oblitera el bronquio lobar inferior con un colapso del segmento 7, originando broncopatía distal (flecha roja). Longitud aproximada de 5 cm transversal x 2.4 cm anteroposterior; se extiende a la pared de aurícula izquierda a través de la vena pulmonar inferior (flecha verde).



B. PET SCAN del 14/08/2017: masa pulmonar hiliar inferior derecha que oblitera el bronquio lobar inferior, con un colapso del segmento 7 originando broncopatía distal. La masa, de aproximadamente 5 cm transversal x 2.4 cm AP, se extiende a la pared de aurícula izquierda a través de la vena pulmonar inferior, extendiendo su contenido a dicha cavidad.

Se realizó broncoscopia con toma de biopsias el 8/08/2017 en la que se documentó estenosis completa del bronquio del lóbulo inferior derecho, condicionada por compresión extrínseca neoplásica. El reporte de anatomía patológica confirmó carcinoma escamoso con inmunohistoquímica positiva para CK40 (citokeratina 40) y negativa para 1 TTF1 (Thyroid Transcription Factor 1). En la biopsia por aspiración (BAG) de adenopatía subcarinal se observó ausencia de celularidad neoplásica. Adicionalmente, se realizó estudio con punción por aspiración con aguja fina (PAAF) del ganglio linfático subcarinal, que también fue negativa para células tumorales malignas.

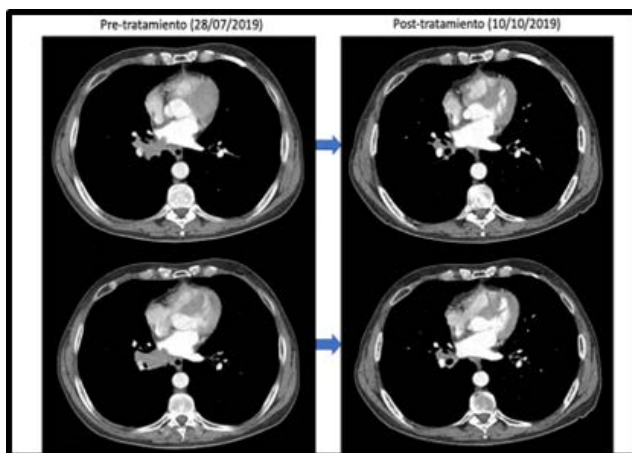
El paciente fue remitido a valoración por oncología médica, consulta en la cual se encontró al examen físico en muy buenas condiciones generales, sin síntomas respiratorios. Se decidió complementar los estudios con ecocardiograma transtorácico, y pruebas sanguíneas basales de función global orgánica, así como hemograma, electrolitos, pruebas de función respiratoria y serología para virus de hepatitis B, C y VIH. En el ecocardiograma realizado el 17 de agosto de 2017 se evidenció ausencia de derrame pericárdico, aquinesia apical y de la parte apical de segmentos anterior y septal inferior con buena contractibilidad de los demás segmentos y contractilidad global conservada con una Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI) calculada de 55.6 %, aurícula izquierda levemente dilatada. Todas las pruebas bioquímicas, estudios serológicos virales y el hemograma fueron normales. La evaluación de la función respiratoria mostró adecuada reserva, presentando volumen espiratorio forzado en 1 segundo FEV1/ Capacidad vital forzada FVC: 79, FEV1: 85 %, FVC: 110 % y dilución de monóxido de carbono DLCO: 91 %.

Se evaluó el caso en el comité semanal multidisciplinar de tumores torácicos y se consideró que el paciente presentaba un CPCNP tipo carcinoma escamoso T4cN1Mo (estadio IIIA-TNM 8ª

edición) potencialmente resecable, por lo cual se inició tratamiento neoadyuvante dentro del ensayo clínico NADIM con paclitaxel (200 mg/m²), carboplatino (área bajo la curva AUC 6; 6 mg/mL por minuto) más nivolumab (360 mg) el día 1 en ciclos de 21 días por 3 ciclos, antes de la resección quirúrgica.

El paciente recibió el primer ciclo el 30 de agosto de 2017 y completó el tercer ciclo el 09/10/2017, con adecuada tolerancia, sin toxicidad ni retrasos. En la TAC de tórax control del 10/10/2017 se evidenció respuesta parcial con disminución del 30 % en la suma de los diámetros de la lesión primaria, con un tamaño de la masa infrahiliar derecha con extensión a aurícula de 3 cm (previo 5 cm) y presencia de adenopatía hiliar derecha de 1.3 cm (previo 1.5 cm) (Figura 2).

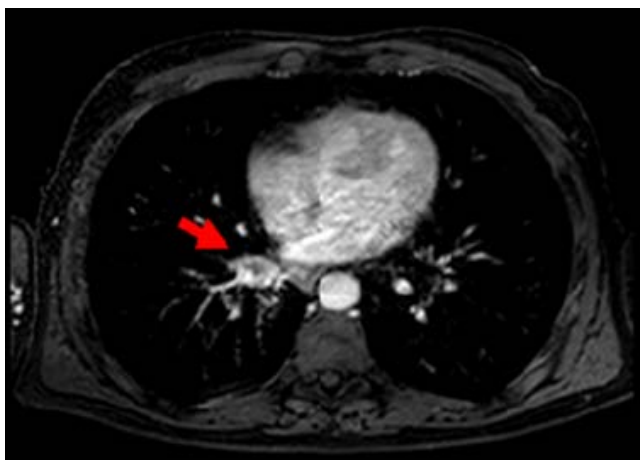
Figura 2. Seguimiento de respuesta en TAC de tórax post-tratamiento neoadyuvante



En el estudio de resonancia magnética cardíaca post neoadyuvancia del 31/10/2017 se observó que persistía en la región infrahiliar derecha una zona de contornos mal definidos no medible, que en el estudio angiográfico obliteraba la vena pulmonar inferior derecha. En las secuencias de función cardíaca, se evidenció que la pared de la aurícula izquierda tenía un movimiento libre sin signos infiltración tumoral (Figura 3).

Figura 3.

Resonancia magnética cardíaca posterior al tratamiento neoadyuvante



Resonancia magnética cardíaca del 10/10/2017: persiste en la región infrahiliar derecha una zona de contornos mal definidos no medible, que en el estudio angiográfico ocluye la vena pulmonar inferior derecha. En las secuencias de función cardíaca, se evidenció que la pared de la aurícula izquierda tenía un movimiento libre sin signos de infiltración tumoral.

Con estos resultados se revisó nuevamente el caso en el comité semanal multidisciplinar de tumores torácicos y se decidió ofrecer tratamiento quirúrgico dada la buena respuesta al tratamiento sistémico.

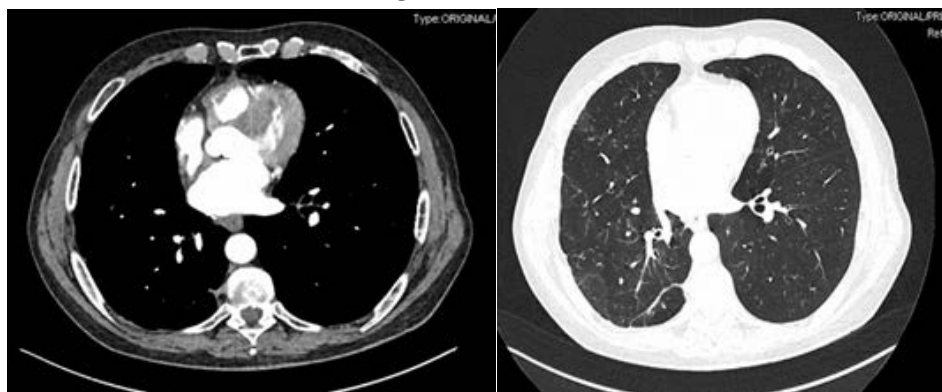
Se realizó al paciente lobectomía inferior derecha el 11/12/2017. En el reporte de anatomía

patológica se informó ausencia morfológica de neoplasia, extensa reacción linfoplasmocitaria peritumoral y fibrosis atribuibles al tratamiento de inducción. Margen quirúrgico bronquial libre de infiltración tumoral. Estadío TNM8: ypTo No.

El 8 de enero de 2018 fue valorado por oncología médica con TAC de tórax del 5/01/2018, que mostró alteraciones postquirúrgicas parenquimatosas en lóbulo medio y en región basal del lóbulo superior derecho junto a pequeñas colecciones pleurales basales sin lesiones neoplásicas. Se continuó el tratamiento dentro del estudio clínico NADIM con la fase adyuvante, que incluía nivolumab 240 mg C/2 semanas por cuatro meses, seguido de nivolumab 480 mg C/4 semanas por ocho meses. El paciente terminó este tratamiento el 10/12/2018 con adecuada tolerancia, sin toxicidad inmunorelacionada. En el TAC de tórax de fin de tratamiento en diciembre de 2018, sin evidencia de lesiones neoplásicas. Se inició seguimiento clínico y con imágenes en forma trimestral hasta cumplir dos años y luego semestral. Durante estos años el paciente ha permanecido clínicamente estable, asintomático, refiriendo que tiene una vida normal. Asistió al último control por oncología médica el 19 de febrero de 2024, con TAC de tórax del 14/02/2024 sin datos de recidiva neoplásica (Figura 4). Se indicó nuevo control clínico, paraclínico y de imágenes en octubre de 2024.

Figura 4.

TAC de tórax a los 74 meses de seguimiento



TAC de tórax del 14/02/2024: sin hallazgos de recidiva neoplásica. Estabilidad de afectación bronquial/peribronquial de predominio en pulmón derecho concordante con bronquiolitis. Sin cambios significativos con el estudio previo.

Discusión

En Colombia, según los últimos datos de la cuenta de alto costo el cáncer de pulmón es el séptimo más frecuente. Se notificaron 1243 casos nuevos y 1412 muertes durante el año 2022. Esto significa que representa dos casos nuevos y tres fallecimientos por 100.000 habitantes. El 75 % de los casos se diagnostican en estado avanzado/estadio IV, seguido del estadio III (16 %) y existe marcada heterogeneidad en el acceso al sistema de salud, según el régimen de salud de los pacientes, siendo mayor la mortalidad, el diagnóstico de estadios avanzados y localmente avanzados y el tiempo para acceso al tratamiento en el régimen subsidiado.¹⁸ Ante estos datos, es altamente importante intervenir a los pacientes con CPCNP en estadios tempranos para poder ofrecer intervenciones con intención curativa e impacto en la supervivencia.

El estadio III del cáncer de pulmón de célula no pequeña CPCNP ha representado un reto terapéutico oncológico durante muchos años. Dada la heterogeneidad de la enfermedad y la dificultad para su clasificación, ha sido muy complejo unificar los criterios de su tratamiento y los resultados clínicos no han sido los mejores.

Históricamente el cáncer de pulmón en estadio III se ha definido como enfermedad locoregionalmente avanzada, debido a la extensión del tumor primario a estructuras extrapulmonares (T3 o T4) o a la afectación de los ganglios linfáticos mediastínicos (N2 o N3), sin evidencia de metástasis a distancia (M0). La clasificación de la enfermedad TNM ha variado durante los últimos años. En la octava edición, siendo la última disponible, se introdujeron modificaciones que incluyen que entre los cánceres de pulmón en estadio III también se consideran los tumores de más de 5 cm de tamaño con afectación ganglionar hilar, intrapulmonar o peribronquial (T3N1) o tumores de más de 7 cm (T4), indepen-

dientemente de la afectación ganglionar. Adicionalmente, se desarrolló una nueva categoría, estadio IIIC, para aquellos con enfermedad T3/T4, N3, mientras que aquellos con estos tumores que tienen afectación mediastínica ipsilateral N2 se estadian actualmente como IIIB, a diferencia del estadio IIIA que se manejaba en la séptima edición.⁵

En comparación con la rápida evolución en el tratamiento del CPCNP metastásico, los avances en el tratamiento de la etapa inicial del CPCNP han sido más lentos y el estándar terapéutico durante las últimas dos décadas se había mantenido en la administración de 3 a 4 ciclos de un doblete de quimioterapia basada en platino pre o postquirúrgicamente, según el estadio tumoral.⁸

En el pasado, los estudios de quimioterapia citotóxica neoadyuvante no tuvieron suficiente poder estadístico, ya que se cerraron cuando los estudios con quimioterapia adyuvante demostraron más rápidamente una ventaja de supervivencia. Sin embargo, durante los últimos años, dado el éxito de un enfoque terapéutico basado en biomarcadores en los casos de CPCNP avanzado y reconociendo la necesidad de mejorar los resultados de supervivencia de la enfermedad en etapa temprana, se han generado nuevas estrategias de abordaje para la enfermedad en estado inicial, que incluyen la adición de la inmunoterapia al esquema convencional de quimioterapia basada en platinos.^{7,9-17}

Se han desarrollado varios ensayos fase II de tratamiento neoadyuvante con agentes inhibidores del punto de chequeo inmunológico anti PDL1 como agente único o en combinación con agentes anti CTLA4. Estos han demostrado que el tratamiento no causa demoras para el desarrollo de la cirugía y respuesta patológica completa (PCR) hasta en 16 % de los casos con agente único y 29 % con doblete de inmunoterapia. La combinación de inmunoterapia con tres

ciclos de nivolumab y una dosis única de ipilimumab en el ensayo NEOSTAR, mostró un aumento de la respuesta patológica mayor MPR y PCR, en comparación con nivolumab monoagente (38 % frente a 24 % y 29 % vs. 9 %, respectivamente). Sin embargo, también se documentó mayor toxicidad, reportando más de 33 % de efectos adversos inmunorelacionados grado 3.¹⁰

Varias combinaciones de ICI con quimioterapia han sido exploradas para mejorar los resultados del tratamiento neoadyuvante, sobre la base de la justificación biológica de que la lisis tumoral inducida por la quimioterapia, mejora la liberación de antígeno tumoral y la respuesta inmune, y por consiguiente aumenta el beneficio de la respuesta tumoral, independientemente de la expresión del PD-L1.^{19,20}

El estudio NADIM, un ensayo de fase II de un solo brazo, exploró el uso de tres ciclos de nivolumab más carboplatino y paclitaxel, seguido de resección quirúrgica y un año de nivolumab adyuvante. De los pacientes con CPCNP en estadio IIIA, 54 % tenía enfermedad múltiple N2. Cuarenta y uno (89 %) de 46 pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente, todos con resección Ro y en ningún caso se observó progresión de la enfermedad durante el tratamiento. El 83 % de los pacientes sometidos a cirugía lograron MPR, y el 63 % PCR. En particular, las respuestas patológicas excedieron las tasas de respuestas radiológicas según criterios RECIST 1.1. La supervivencia libre de progresión (PFS) a los 24 meses, como desenlace principal del estudio, fue del 77.1 % (IC del 95 %, 59.9 a 87.7). Este estudio también ha permitido replantear criterios de resecabilidad tales como la presencia de afectación de los ganglios mediastínicos en más de una estación, gracias a la buena respuesta tumoral con el tratamiento neoadyuvante que ha aumentado las tasas de resecabilidad.¹³ Entre los datos de seguimiento de este estudio con una mediana de 26.1 meses, se reportó una

tasa de supervivencia libre de progresión del 66.6 % con nivolumab más quimioterapia frente a 42.3 % con quimioterapia ([CRI]= 0.48; p= 0.025).²¹ La adición de nivolumab neoadyuvante a la quimioterapia también mejoró significativamente la tasa de supervivencia global frente a la quimioterapia tanto a los doce meses (98.2 % frente a 82.1 %; p= 0.007) como a los 24 meses (84.7 % frente a 63.4 %; p= 0.014). La tasa de supervivencia global a tres años se ha reportado como del 81.9 % en la población por intención de tratamiento ITT y 91.0 % en la población por protocolo PPP.^{22,23}

Derivado de la evidencia disponible en estudios fase II, se desarrolló el ensayo aleatorizado abierto de fase 3 CheckMate 816 para definir el impacto de la combinación de inmunoterapia más quimioterapia, en el manejo del CPCNP operable. Los objetivos primarios fueron la respuesta patológica completa (PCR) y supervivencia libre de eventos (EFS). La supervivencia global fue un objetivo secundario. Se evaluó la seguridad en todos los pacientes tratados. Se incluyeron 358 pacientes desde estadio IB (tumor mayor o igual a 4 cm) hasta IIIA, sin mutación de EGFR o de ALK. Los individuos fueron asignados aleatoriamente para recibir nivolumab más quimioterapia con doblete de platino basada en histología vs. solo quimioterapia, durante tres ciclos, seguidos por cirugía. Se observó que la quimioinmunoterapia aumentó el porcentaje de pacientes que se sometieron a cirugía definitiva desde 75 % a 83 %, así como también mejoró la tasa de PCR del 2 % al 24 % (p< 0.0001) y la MPR (37 % frente a 9 %, independientemente del estadio clínico, niveles de PD-L1 o carga tumoral mutacional (TMB). La mediana de supervivencia libre de eventos EFS fue de 31.6 vs. 20.8 meses, con un HR de 0.63 (IC del 95 %, 0.43 a 0.91; p= 0.005) a favor del brazo experimental. Para la supervivencia global (OS) los resultados fueron inmaduros en el primer análisis intermedio (OS media no alcanzada en ambos grupos

de tratamiento.^{14,15} Recientemente después de completar tres años de seguimiento, los análisis exploratorios mostraron que las tasas de EFS fueron superiores con nivolumab más quimioterapia frente a quimioterapia, tanto entre los pacientes tratados con cirugía mínimamente invasiva (67 % frente a 53 %) como entre los que recibieron toracotomía o cirugía de conversión (61 % frente a 51 %). Las mejoras en la tasa de EFS a tres años con nivolumab más quimioterapia frente a quimioterapia, no dependieron de la extensión de la resección (con tasas del 64 % frente al 49 % para lobectomía y del 67 % frente al 48 % para neumonectomía) y fueron evidentes en pacientes con resección completa (Ro) (con tasas del 64 % frente al 51 %). Entre los pacientes sometidos a cirugía, las tasas de recurrencia fueron del 28 % en los que recibieron nivolumab más quimioterapia y del 42 % en los que recibieron quimioterapia sola. Estos resultados se han considerado de alta relevancia por asumir que la EFS es un subrogado de la supervivencia global.²⁴

Las reacciones adversas más comunes reportadas (incidencia ≥ 20 %) con el tratamiento de quimioterapia más inmunoterapia en el CheckMate 816 fueron náuseas, estreñimiento, fatiga, disminución del apetito y erupción cutánea. La adición de nivolumab a la quimioterapia no resultó en retrasos o cancelaciones más frecuentes de la cirugía. La duración media de las estancias hospitalarias después de la cirugía definitiva y las tasas de reacciones adversas identificadas como complicaciones quirúrgicas fueron similares para los pacientes de ambos brazos del ensayo.^{14,15}

Por estos resultados, la combinación de doblete de quimioterapia basada en platino y nivolumab fue aprobada en marzo de 2022 por la FDA para el tratamiento neoadyuvante de los pacientes con CPCNP reseccable en marzo de 2022.¹⁶ Igualmente ha sido recomendada en guías inter-

nacionales como las del National Institute for Health and Care Excellence NICE en marzo de 2023.¹⁷ Durante el último año también se han obtenido resultados de otros ensayos clínicos evaluando la IQT neoadyuvante y perioperatoria como el KEYNOTE 671, el AEGEAN y el NEOTORHC, utilizando agentes como durvalumab, pembrolizumab y toripalimab respectivamente, que han replicado el beneficio en supervivencia de este esquema de tratamiento.²⁵⁻²⁷

Dados estos nuevos datos el pembrolizumab también recibió aprobación de la FDA como tratamiento neoadyuvante en combinación con dupleta de quimioterapia y adyuvante como monoagente, para los pacientes con CPCNP (tumores mayores o igual a 4 cm o con ganglios positivos) en octubre de 2023.²⁸

El paciente del caso expuesto representa un ejemplo de los beneficios del tratamiento con quimioterapia más inmunoterapia en el contexto neoadyuvante reportados en los recientes ensayos clínicos. De la misma forma, argumenta la utilidad de la revisión de los casos de los pacientes en forma recurrente en un comité multidisciplinar de tumores torácicos para la toma de decisiones. Si el caso de este paciente no hubiera sido discutido recurrentemente en el equipo multidisciplinar, hubiera podido ser desestimado del tratamiento quirúrgico por el compromiso T4 de la masa primaria que presentaba. Esto resalta la importancia de promover este tipo de abordaje para los pacientes con CPCNP localmente avanzado, donde los criterios de reseccabilidad e intervención han sido históricamente heterogéneos y con la información obtenida últimamente en los ensayos clínicos recientes pueden ser replanteados. Adicionalmente el paciente del caso ha presentado una larga supervivencia sin efectos secundarios inmuno relacionados agudos ni tardíos, lo cual también apoya la seguridad de la administración de la inmunoterapia en este escenario.

Conclusión

La posibilidad de ofrecer la combinación de inmunoterapia con inhibidores del punto de chequeo inmunológico más doblete de quimioterapia basada en platino es una nueva opción de tratamiento neoadyuvante para los pacientes con CPCNP. Esta aproximación terapéutica presenta un perfil de seguridad predecible y manejable que no genera retrasos en el tratamiento quirúrgico y presenta un impacto positivo en la supervivencia global y por esto ha planteado el cambio en el estándar del tratamiento de los pacientes con estadio localmente avanzado del CPCNP.

La adecuada selección de los pacientes candidatos a este tratamiento debe realizarse en una valoración multidisciplinaria que incluya a los especialistas en oncología clínica, radioterapia oncológica y cirugía de tórax, teniendo en cuenta las características del paciente, que incluyen su función respiratoria, el estado funcional, los antecedentes médicos, las terapias concomitantes, las comorbilidades y la posibilidad de cumplimiento con el seguimiento y cuidado de los eventos adversos.

Aspectos éticos

Se obtuvo consentimiento informado del paciente de acuerdo a los requerimientos del comité de ética en investigación del Hospital Universitario Puerta de Hierro, para autorizar la publicación de este reporte de caso.

Fuente de financiación

Recursos propios de los autores.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no hay relaciones de

interés comercial o personal en el marco de la investigación que condujo a la producción del manuscrito.

Colaboraciones

Todos los autores contribuyeron en la búsqueda, redacción y realización, así como en las correcciones del artículo.

Biografía de autores

Aylen Vanessa Ospina Serrano MD, Especialista en Medicina Interna y Oncología Clínica. Doctorando en Medicina, Universidad Autónoma de Madrid. Investigadora Instituto de Investigación Sanitaria Puerta de Hierro - Segovia de Arana. Servicio Oncología médica, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España.

Virginia Calvo De Juan MD PhD. Especialista en Oncología Médica. Facultativo Especialista Adjunto de Servicio Oncología Médica, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España. Profesora Asociada de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid. Coinvestigadora estudio NADIM.

Mariano Provencio-Pulla MD PhD. Especialista en Oncología Médica. Jefe de Servicio Oncología Médica, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España. Director Científico del Instituto de Investigación Sanitaria Puerta de Hierro - Segovia de Arana. Catedrático de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid. Investigador principal estudio NADIM.

Referencias

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Can-

- cer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. [Internet]. 2021 May 4; 71(3):209–49. Disponible en: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*. [Internet]. 2021 Jan 12; 71(1):7–33. Disponible en: <https://doi.org/10.3322/caac.21654>
 3. Howlader N, Forjaz G, Mooradian MJ, et al. (2020). The Effect of Advances in Lung-Cancer Treatment on Population Mortality. [Internet]. *The New England journal of medicine*, 383(7):640–649. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916623>
 4. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. [Internet]. *Journal of Thoracic Oncology*. 2011 Feb; 6(2):244–85. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e318206a221>
 5. American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual, 8th ed, Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al (Eds), Springer, Chicago 2017
 6. Pisters KM, Evans WK, Azzoli CG, et al. Cancer Care Ontario, & American Society of Clinical Oncology. Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation therapy for stages I-IIIa resectable non-small-cell lung cancer guideline. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. [Internet]. 2007 25(34), 5506–5518. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.1226>
 7. NCCN Guidelines Version 2.2024 Non-Small Cell Lung Cancer Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures. [Internet]. 2024. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
 8. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. LACE Collaborative Group. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. [Internet]. 2008 26(21), 3552–3559. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.9030>
 9. Saw SPL, Ong BH, Chua KLM, Takano A, Tan DSW. Revisiting neoadjuvant therapy in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol*. [Internet]. 2021 Nov; 22(11):e501–16. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00383-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00383-1)
 10. Cascone T, Hamdi H, Zhang F, Poteete A, Li L, Hudgens CW, et al. Abstract 1719: Superior efficacy of neoadjuvant compared to adjuvant immune checkpoint blockade in non-small cell lung cancer. *Cancer Res*. 2018 Jul 1; 78(13_Supplement):1719–1719.
 11. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. [Internet]. *New England Journal of Medicine*. 2022 May 26; 386(21):1973-85. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2202170>
 12. Liu J, Blake SJ, Yong MCR, Harjunpää H, Ngiow SF, Takeda K, et al. Improved Efficacy of Neoadjuvant Compared to Adjuvant Immunotherapy to Eradicate Metastatic Disease. [Internet]. *Cancer Discov*. 2016 Dec 1; 6(12):1382-99. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-0577>
 13. Provencio M, Nadal E, Insa A, et al. Neoadjuvant chemotherapy and nivolumab in resectable non-small-cell lung cancer (NADIM): an open-label, multicenter single-arm, phase 2 trial. [Internet]. *Lancet Oncol*. 2020; 21:1413-1422. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30453-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30453-8)
 14. Forde PM, Spicer J, Lu S, et al. Nivolumab (NIVO) 1 platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs chemo as neoadjuvant treatment

- (tx) for resectable (IB-III A) non-small cell lung cancer (NSCLC) in the phase 3 CheckMate 816 trial. [Internet]. *Cancer Res.* 2021; 81(13 Suppl):CT003 (suppl; abstr CT003). Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2021-CT003>
15. Spicer J, et al. Surgical outcomes from the phase 3 CheckMate 816 trial: Nivolumab (NIVO) 1 platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs chemo alone as neoadjuvant treatment for patients with resectable non-small cell lung cancer (NSCLC). [Internet]. *J Clin Oncol.* 2021; 39:15s (suppl; abstr 8503). Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.8503
 16. FDA approves neoadjuvant nivolumab and platinum-doublet chemotherapy for early-stage non-small cell lung cancer. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-neoadjuvant-nivolumab-and-platinum-doublet-chemotherapy-early-stage-non-small-cell-lung>.
 17. Nivolumab with chemotherapy for neoadjuvant treatment of resectable non-small-cell lung cancer. Technology appraisal guidance Published: 22 March 2023. NICE National Institute for Health and Care Excellence Guidance. [Internet]. (Cited April 30, 2023). Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/ta876.
 18. Libro Cuenta Alto Costo Colombia 2022. Situación del cáncer. [Internet]. 2022. Disponible en: <https://cuentadealtocosto.org/publicaciones/situacion-del-cancer-en-la-poblacion-adulta-atendida-en-el-sgsss-de-colombia-2022/>
 19. Forde PM, Chaft JE, Smith KN, Anagnostou V, Cottrell TR, Hellmann MD, et al. Neoadjuvant PD-1 Blockade in Resectable Lung Cancer. *New England Journal of Medicine.* [Internet]. 2018 May 24; 378(21):1976–86. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716078>
 20. Reuss JE, Anagnostou V, Cottrell TR, Smith KN, Verde F, Zahurak M, et al. Neoadjuvant nivolumab plus ipilimumab in resectable non-small cell lung cancer. *J Immunother Cancer.* [Internet]. 2020 Sep 13; 8(2):e001282. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001282>
 21. Provencio M, Serna R, Nadal E, et al: Progression free survival and overall survival in NADIM II study. 2022 World Conference on Lung Cancer. [Internet]. Abstract PLo3.12. Presented August 8, 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2022.07.014>
 22. Provencio M, Serna-Blasco R, Nadal E, et al. Overall Survival and Biomarker Analysis of Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Operable Stage IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer (NADIM phase II trial). *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* [Internet]. 2022 40(25), 2924–2933. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02660>
 23. 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.* [Internet]. 2023 Aug 10; 389(6):504-513. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2215530>
 24. Girard N, et al. Neoadjuvant nivolumab (N) + platinum-doublet chemotherapy (C) for resectable NSCLC: 3-y update from CheckMate 816. *European Lung Cancer Congress 2023*, Abstract 840
 25. Heymach JV., Harpole D, Mitsudomi T, Taube JM, Galffy G, Hochmair M, et al. Abstract CT005: AEGEAN: A phase 3 trial of neoadjuvant durvalumab + chemotherapy followed by adjuvant durvalumab in patients with resectable NSCLC. *Cancer Res.* [Internet]. 2023 May 29; 83(8_Supplement):CT005–CT005. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2023-CT005>
 26. Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, Lee SH, Gao S, et al. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine.*