



Utilidad diagnóstica y pronóstica de la clasificación molecular en gliomas de alto grado

Molecular classification's diagnostic and prognostic utility in high-grade gliomas.

» León Darío Ortiz Gómez MD. MSc. PhD.^{1,2}

» Sara Vélez Gómez.²

» Juliana María Martínez Garro MSc.³

» Ronald Guillermo Peláez Sánchez MSc. PhD.³



¹ Instituto de Cancerología, Clínica Las Américas-AUNA, Medellín, Colombia.

² Grupo de Investigación en Ciencias de la Vida y la Salud, Escuela de Graduados, Universidad CES, Medellín, Colombia.

³ Grupo de Investigación Biología CES, Facultad de Ciencias y Biotecnología, Universidad CES, Medellín, Colombia.

Recibido el 2 de noviembre de 2023; aceptado el 9 de enero de 2024

<https://doi.org/10.51643/22562915.677>

Resumen

De acuerdo con la 5ª edición (2021) de la Clasificación de los Tumores Primarios del Sistema Nervioso Central de la Organización Mundial de la Salud, para categorizar de manera adecuada estas neoplasias, es necesario evaluar tanto las características histológicas como las moleculares. **Casos clínicos:** se implementó un estudio descriptivo para una serie de cuatro casos con diagnóstico histológico de glioma de alto grado, en quienes se realizó secuenciación de próxima generación, lo que llevó a una comparación entre las metodologías, y a resaltar la importancia del uso de la biología molecular para la clasificación de estas neoplasias. Se generó una modificación en la clasificación taxonómica inicial realizada por histopatología, dando como resultado un cambio no solo en el diagnóstico sino también en el pronóstico. **Conclusión:** la nueva clasificación molecular de los gliomas de alto grado precisa el diagnóstico y el pronóstico de los pacientes.

Palabras clave: neoplasias del sistema nervioso central; histología; patología; molecular; análisis mutacional de ADN.

* **Autor para correspondencia:** León Ortiz. Médico Neurólogo-Oncólogo, Magíster en Epidemiología, Magíster en Bioética, PhD Ciencias de la Salud, Farmacogenómica. Grupo de Investigación en Ciencias de la Vida y la Salud, Escuela de Graduados, Universidad CES, Medellín, Colombia. Instituto de Cancerología, Clínica Las Américas-AUNA, Medellín, Colombia.

Correo electrónico: leonortizgomez@gmail.com

<https://doi.org/10.51643/22562915.677>

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/>

Abstract

According to the 5th edition (2021) of the World Health Organization Classification of Primary Tumors of the Central Nervous System, to adequately categorize these neoplasms, it is necessary to evaluate both histological and molecular characteristics. **Clinical cases:** a descriptive study was implemented for a series of 4 cases with histological diagnosis of high-grade glioma, in whom next-generation sequencing was performed, which led to a comparison between methodologies and highlighting the importance of the use of biology molecular basis for the classification of these neoplasms. A modification was generated in the initial taxonomic classification carried out by histopathology, resulting in a change not only in the diagnosis but also in the prognosis. **Conclusion:** the new molecular classification of high-grade gliomas specifies the diagnosis and prognosis of patients.

Keywords: central nervous system neoplasms; histology; pathology; molecular; DNA mutational analysis.

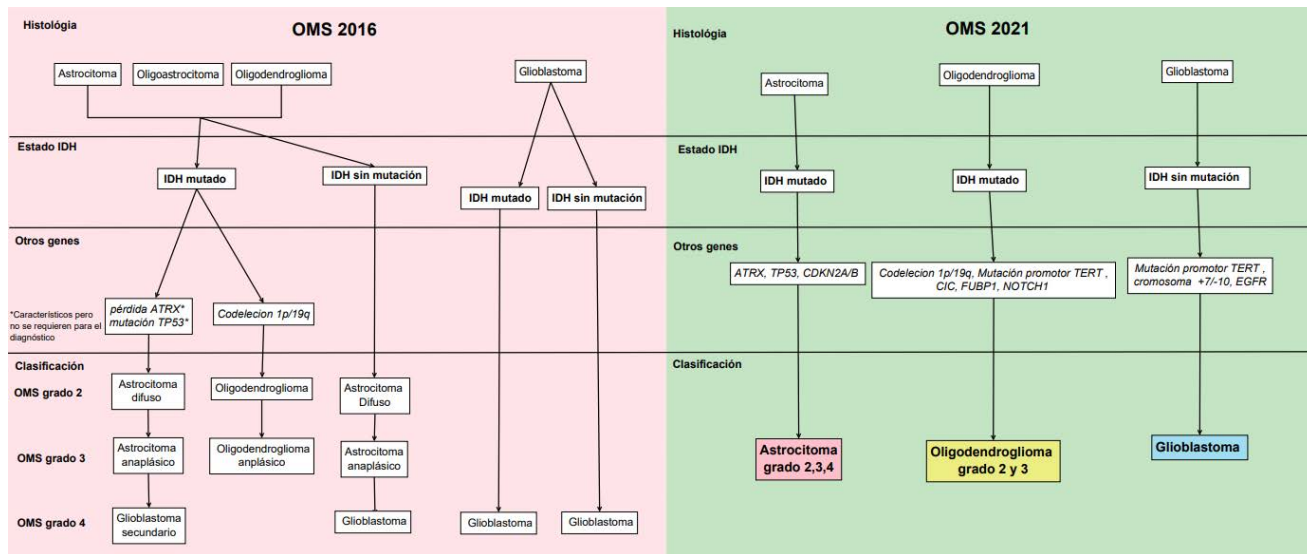
Introducción

Los gliomas son las neoplasias intraaxiales más comunes y representan alrededor del 25 % de todos los tumores primarios¹ y el 77 % de todos los tumores primarios malignos del sistema nervioso central (SNC).² La incidencia de cáncer de cerebro y SNC en Colombia osciló entre 3.5-4.2/100.000 habitantes, según datos obtenidos entre los años 2003-2016. Mientras que la mortalidad osciló entre 2.1-2.5/100.000 habitantes, entre los años 1997-2020 (<https://infocancer.co/>).³ Se han descrito diferentes factores para evaluar la supervivencia de los pacientes con gliomas, entre ellos la edad, el estado funcional, el tamaño tumoral, el grado de resección y el tipo celular, entre otros.⁴

La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del año 2016 marcó un hito en la caracterización de los gliomas, ya que indicó la necesidad de involucrar el perfil genético para obtener una correcta identificación del tumor. La quinta edición de la clasificación del 2021 propuesta por la OMS, reafirmó la importancia de la biología molecular con la incorporación de nuevos genes y alteraciones epigenéticas en el diagnóstico de los tumores primarios del SNC, e introduce algoritmos que facilitan el diagnóstico, agregando nuevas clasificaciones, pero también excluyendo algunos estilos taxonómicos, como los oligoastrocitomas (Figura 1).⁵

Figura 1.

Paralelo entre la clasificación de la OMS 2016 y 2021, a) algoritmo de clasificación de la OMS para el año 2016 tomado y modificado de Louis y cols., 2016;6 b) algoritmo de clasificación de la OMS para el año 2021 tomado y modificado de Louis y cols., 20217.



La nueva metodología propuesta en 2021 incorpora la búsqueda de un grupo de marcadores genéticos a través de técnicas como la secuenciación de nueva generación (NGS), para identificar taxonómicamente y subclasificar cada uno de los grupos histológicos que pertenecen a los gliomas difusos del adulto, como las mutaciones del promotor de TERT y del gen EGFR; la trisomía del cromosoma 7 y la monosomía del 10 para los glioblastomas (GB); las mutaciones de IDH1/2, ATRX, TP53 y CDKN2A/B para astrocitomas que ahora se denominan astrocitomas mutados para IDH y sin codeleción 1p/19q y que va del grado 2 al 4. La mutación del promotor de TERT y mutaciones en los genes CIC, FUBP1 y NOTCH1 para oligodendrogliomas ahora denominados oligodendroglioma mutado para IDH, con codeleción 1p/19q, que puede ser grado 2 y 3. Según esta nueva clasificación se podrían reordenar como gliomas de alto grado el GB sin mutación de IDH, el astrocitoma grado 3 y 4 mutado para IDH, sin codeleción 1p/19q y el oligodendroglioma grado 3 mutado para IDH y con codeleción 1p/19q.⁷ Teniendo en cuenta las modificaciones propuestas en la nueva clasificac-

ción de la OMS, se plantea la posibilidad de que existan diferencias entre el diagnóstico previo basado en hematoxilina-eosina, inmunohistoquímica (IHQ) e hibridación fluorescente in situ (FISH) para codeleción 1p/19q y el diagnóstico apoyado en el análisis genómico.

Presentación de casos

De la historia clínica se extrajeron los datos sociodemográficos y los datos clínicos de los pacientes (Tabla 1). El seguimiento a la cohorte se realizó en un periodo de dos años; se utilizaron los bloques de parafina de 31 pacientes para realizar la extracción de ADN, la secuenciación y el perfilamiento genético a través de FoundationOne®CDx (F1CDx).⁸ Se dispuso de los resultados entregados por esta plataforma para cada paciente, así como se utilizó el algoritmo de diagnóstico propuesto por la quinta edición de la clasificación de la OMS del 2021, lo que generó una reclasificación molecular de cada tumor (Tabla 1). Solo 4 de los 31 pacientes se reclasificaron.

Tabla 1.

Comparación entre el diagnóstico inicial y el diagnóstico molecular usando F1CDx

	Diagnóstico inicial			Diagnóstico después del perfilamiento genómico		Sobrevida		
	Edad (años)/ Sexo	Clasificación OMS 2016	Codeleción 1p/19q (FISH)	Mutaciones relacionadas a la enfermedad	Clasificación OMS 2021	primera recaída (meses)	segunda recaída (meses)	sobrevida global (meses)
1	60 / M	Oligoastrocitoma anaplásico	-	-IDH1 R132H CDH1 R335* -TP53 R175H	A ^{mut-IDH, no codel-1p/19q, G3-4}	10.1	13.3	45
2	49 / F	Glioblastoma	-	-IDH1 R132H -TP53 Y236C	A ^{mut-IDH, no codel-1p/19q, G3-4}	23.1	26.6	34
3	49 / M	Glioblastoma	-	-DH1 R132H -ATRX E453fs*15 -KEL R428C -TP53 V157F	A ^{mut-IDH, no codel-1p/19q, G3-4}	18.4	28.8	vivo
4	51 / F	Astrocitoma Anaplásico	1p/19q+	-IDH1 R132H -SOX2 amplificación equivocada -CIC W269 -TERT promotor -146C>T	O ^{mut-IDH, codel-1p/19q, G3}	52.6	64.4	vivo

Caso 1

60 años, masculino, cuadro de dos meses de evolución reciente de cefaleas que aumentaban con la valsalva y con obscuraciones visuales, evidenciándose papilitis y hemianopsia homónima derecha. En la resonancia magnética (RM) cerebral se evidenció una lesión ocupante de espacio (LOE) occipital izquierda; se llevó a cirugía con una resección aproximada del 70 %. La patología reportó un oligoastrocitoma anaplásico, con mutación para IDH1 por inmunohistoquími-

ca (IHQ) y metilación del promotor MGMT por PCR. No se buscó codeleción 1p/19q. A las tres semanas se inició y recibió radioterapia (RT) hasta 60 Gys con temozolomida (TMZ) adyuvante por cinco ciclos. Se documentó deterioro clínico y progresión imagenológica a los 10.1 meses y se inició TMZ a dosis metronómicas, con bevacizumab; tuvo una nueva progresión a los 13.3 meses y falleció a los 45 meses de la cirugía inicial. Basados en F-1 CDx se reclasificó como Amut-IDH, no codel-1p/19q, G3-4.

Caso 2

49 años, femenina, cuadro de cefaleas que aumentaban con la valsalva; con cambios afectivo-comportamentales. Se documentó un minimental de 20/35 y déficit motor y sensitivo izquierdos. En RM cerebral se evidenció una LOE frontoparietal derecha. Se llevó a cirugía lográndose una resección aproximada del 80 %. La patología reportó un GB secundario IDH mutado por IHQ con metilación del promotor MGMT por PCR y no se hizo FISH buscando codeleción 1p/19q. A las cuatro semanas recibió RT 60 Gys con TMZ concomitante, seguido de doce ciclos de TMZ adyuvante. La primera recaída fue a los 23.1 meses. Se inició temozolomida metronómica con bevacizumab, de la cual recibe dos ciclos, y tuvo una nueva progresión a los 26.6 meses. Falleció a los 34 meses de la cirugía inicial. Basados en F-1 CDx se reclasificó como Amut-IDH, G3-4.

Caso 3

49 años, masculino, presentó una crisis de inicio focal con conciencia preservada de tipo motor con patrón jacksoniano derecho y disfasia. Al EF con un minimental de 30/35 y déficit motor y sensitivo derechos. En la RM cerebral se evidenció una LOE parietal izquierda. Se llevó a cirugía lográndose una resección aproximada del 20 %. La patología reportó un GB. A las cuatro semanas inició RT 60 Gys con TMZ concomitante, seguido de seis ciclos de TMZ adyuvante. La primera recaída fue a los 18.4 meses. Se inició temozolomida metronómica de la cual recibió seis ciclos y la segunda recaída fue a los 28.8 meses. Estaba con vida a los 24 meses de la cirugía inicial. Basados en F-1 CDx se reclasificó como Amut-IDH, no codel-1p/19q, G3-4.

Caso 4

51 años, femenina, consultó por cefaleas y crisis de inicio desconocido de tipo motor tóni-

co-clónica. Al EF con un minimental de 30/35. En la RM cerebral se evidenció una LOE temporal derecha. Se llevó a cirugía lográndose una resección aproximada del 60 %. La patología reportó un astrocitoma anaplásico, IDH mutado por IHQ, con codeleción 1p/19q por FISH. No se hizo PCR buscando metilación del promotor de la MGMT. A las cinco semanas inició quimiorradiación recibiendo RT 60 Gys con TMZ concomitante, seguido de ocho ciclos de TMZ adyuvante. La primera recaída fue a los 52.6 meses y se inició temozolomida metronómica, de la cual recibió diez ciclos concomitantes con bevacizumab. La segunda recaída fue a los 64.4 meses y continuaba con vida a los 24 meses de la cirugía inicial. Basados en F-1 CDx se reclasificó como Omut-IDH, codel-1p/19q, G3.

Discusión

La quinta edición de la clasificación de tumores del SNC de la OMS, publicada en el 2021, introduce cambios que promueven el uso del diagnóstico molecular como herramienta complementaria para la clasificación taxonómica. Los cambios en el diagnóstico de los pacientes con gliomas de alto grado, de la 4ª edición de la OMS del 2016 a la 5ª edición del 2021, tienen implicaciones pronósticas. Ejemplo de ello son: en el caso 1 con un oligoastrocitoma, término ya no utilizado debido a que la nueva clasificación de los tumores de SNC, 5ª edición 2021, no considera los tumores mixtos compuestos por astrocitos y oligodendrocitos. En este caso es evidente que era un tumor derivado solo de los astrocitos (astrocitoma), como se comprobó al efectuar el perfilamiento genómico. Ello explica por qué el desenlace se aproxima más a los observados en los astrocitomas que en los oligodendrogliomas, ya que este paciente tuvo una primera recaída a los 10.1 meses posterior a la cirugía inicial y después de recibir dosis metronómica de TMZ tuvo una segunda recaída a los 13.3 meses y una supervivencia global de 45 meses.

El caso 2 tenía un diagnóstico histológico de GB, pero posterior al perfilamiento genético y al aplicar el algoritmo de clasificación de la OMS 2021, se reclasificó como astrocitoma grado 4, el cual es considerado como un tumor menos severo comparado con los GB. Este paciente tuvo la primera recaída a los 23.1 meses y la segunda a los 26.6 meses, con un tiempo de sobrevida global de 34 meses, el cual es un desenlace más largo de lo esperado para un GB.

El tercer caso fue clasificado inicialmente como un GB, pero posterior al perfilamiento genético se reclasificó como un astrocitoma grado 4, con una primera recaída a los 18.4 meses y una segunda a los 28.8 meses, estando con vida a los 24 meses de la cirugía inicial, lo que indica que no tenía un tumor tan severo como son los GB.

El caso 4 tenía un diagnóstico inicial de un astrocitoma, pero después de realizar el perfilamiento molecular fue reclasificado como un oligodendroglioma, mutado para IDH y con codeleción 1p/19q, el cual cuenta con expectativas de vida más largas que los astrocitomas. No se modificó el tratamiento para ninguno de los casos.

La incorporación de la biología molecular al diagnóstico histológico de los gliomas de alto grado brinda ventajas a los pacientes y crea nuevas áreas como la histogenética. Esta combina la histopatología y el diagnóstico molecular con el objetivo de generar resultados más precisos, como los obtenidos con la nueva versión de la clasificación de los tumores del SNC.⁹ Teniendo en cuenta el nuevo algoritmo propuesto por la OMS, en este estudio el mayor cambio alcanzado fue en aquellos pacientes que previamente tenían un diagnóstico histológico de GB y fueron reclasificados como astrocitoma mutado para IDH, sin codeleción 1p/19q, lo que era de esperarse, ya que los GB no pueden tener el gen IDH1/2 mutado como lo indica la nueva guía.² Las implicaciones de una nueva reclasificación para el paciente son de gran importancia, ya

que dependiendo del tipo histológico del tumor se pueden generar variaciones en desenlaces de sobrevida.

En su reciente publicación, Merenzon y cols. afirman que las mutaciones en los genes ATRX/p53 y la codeleción 1p/19q son eventos moleculares mutuamente excluyentes, como fue evidenciado en uno de los pacientes, en los que su diagnóstico cambió a astrocitoma y que carecen de la codeleción, lo que hace que cada una de las variaciones genéticas se convierta en una parte fundamental para la identificación de oligodendrogliomas y astrocitomas.¹⁰

Para la correcta clasificación de un oligodendroglioma, es necesario identificar la codeleción 1p/19q y mutaciones en TERT, CIC y NOTCH1.¹¹ Desde la introducción de las técnicas de secuenciación como complemento al FISH, es posible identificar con mayor certeza la codeleción 1p/19q, lo que permite tener mayores argumentos pronósticos y seleccionar un tratamiento adecuado.¹² La variante 1p/19q que se encuentra en la mayoría de los oligodendrogliomas permite clasificar este tumor y, es de resaltar, que la pérdida parcial de los cromosomas 1 y 19 tiene un impacto sobre la sobrevida global.¹³

La nueva clasificación de la OMS supone una confirmación importante sobre la necesidad inherente de implementar la biología molecular en el diagnóstico de este tipo de neoplasias, dado que ayuda a minimizar las ambigüedades de la histopatología contribuyendo a tener un diagnóstico correcto para el paciente, lo que se ve reflejado en el pronóstico y tratamiento. En Colombia estas pruebas están aprobadas por el Plan de Beneficios en Salud (PBS), incentivando a que el número de laboratorios crezcan en capacidad técnico-científica para brindar un diagnóstico oportuno y acertado de la mano de la nueva clasificación, lo que conlleva a mejorar la calidad de vida del paciente y su familia.

Conclusión

La última clasificación de la OMS del año 2021 ha generado un aporte en el diagnóstico taxonómico y clínico de los gliomas de alto grado, lo que se ve reflejado en un diagnóstico y pronóstico más preciso.

Aspectos éticos

Los datos demográficos y clínicos presentados en este artículo se obtuvieron bajo consentimiento informado, el cual se realizó de acuerdo con las directrices de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por los comités de ética de la Universidad CES (sesión 122 del 5 de agosto de 2018) y el Instituto del Cáncer de las Américas-Clínica AUNA.

Fuente de Financiación

Estudio financiado por el Instituto de Cancerología de la Clínica las Américas-AUNA.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Colaboraciones

Todos los autores contribuyeron en la escritura del manuscrito o la revisión crítica de su contenido intelectual. Adicionalmente León Darío Ortiz colaboró con la concepción del estudio, Sara Vélez con la interpretación de los resultados y Ronald Peláez con la adquisición e interpretación de los resultados.

Referencias

1. Low JT, Ostrom QT, Cioffi G, Neff C, Waite KA, Kruchko C, et al. Primary brain and other central nervous system tumors in the United States (2014-2018): A summary of the CBTRUS statistical report for clinicians [Internet]. *Neuro-Oncol Pract.* 2022;9(3):165-82. Disponible en <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz150>
2. Palacios Paredes LF, Silva C, García Matamoros EK. Gliomas de Alto Grado del Adulto: Biología Molecular (Parte I): Revisión Narrativa [Internet]. *Oncol Ecuad.* 2020;30(3):249-79. Disponible en <https://doi.org/10.33821/494>
3. Gómez Vega JC, Ocampo Navia MI, De Vries E, Feo Lee O. Sobrevida de los tumores cerebrales primarios en Colombia [Internet]. *Univ Médica.* 2020;61(3). Disponible en: <https://revistas.javeriana.edu.co/index.php/vnimedica/article/view/27985>
4. Valera-Melé M, Mateo Sierra O, Sola Vendrell E, Guzmán de Villoria L. JA, Carvajal Díaz L, Gil de Sagredo del Corral ÓL, et al. Evaluación del impacto del cambio diagnóstico de los gliomas aplicando la nueva clasificación de la OMS de 2016 sobre una serie de casos [Internet]. *Neurocirugía.* 2019;30(1):19-27. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.neucie.2018.09.003>
5. Komori T. Grading of adult diffuse gliomas according to the 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System [Internet]. *Lab Invest.* 2022;102(2):126-33. Disponible en <https://doi.org/10.1038/s41374-021-00667-6>.
6. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary [Internet]. *Acta Neuropathol (Berl).* 2016;131(6):803-20. Disponible en <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>.

7. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary [Internet]. *Neuro-Oncol.* 2021;23(8):1231-51. Disponible en <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>.
8. Milbury CA, Creeden J, Yip WK, Smith DL, Patani V, Maxwell K, et al. Clinical and analytical validation of FoundationOne®CDx, a comprehensive genomic profiling assay for solid tumors. Vousden G, editor [Internet]. *PLOS ONE.* 2022;17(3): e0264138. Disponible en <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264138>.
9. WHO, editor. Central nervous system tumours. 5th edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2021. 568 p. (World Health Organization Classification of tumours) ISBN-13978-92-832-4508-7.
10. Merenzon MA, Gómez Escalante JI, Prost D, Seoane E, Mazzón A, Rojas Bilbao É. Algoritmo para el diagnóstico integrado de los gliomas 2021. Nuestra experiencia [Internet]. *Medicina (B Aires).* 2022;82(3):370-375. PMID: 35639057.
11. Sharaf R, Pavlick DC, Frampton GM, Cooper M, Jenkins J, Danziger N, et al. FoundationOne CDx testing accurately determines whole arm 1p19q codeletion status in gliomas [Internet]. *Neuro-Oncol Adv.* 2021;3(1):vdab017. Disponible en <https://doi.org/10.1093/nojnl/vdab017>.
12. Omuro A. Glioblastoma and Other Malignant Gliomas: A Clinical Review [Internet]. *JAMA.* 2013;310(17):1842. Disponible en <https://doi.org/10.1001/jama.2013.280319>.
13. Whitfield BT, Huse JT. Classification of adult-type diffuse gliomas: Impact of the World Health Organization 2021 update [Internet]. *Brain Pathol.* 2022;32(4). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bpa.13062>
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-IIIA) 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 PL03.12. 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*. [Internet]. 2023 Aug 10; 389(6):491–503. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2302983>
 27. 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. *Journal of Clinical Oncology*. [Internet]. 2023 Jun 1; 41(16_suppl):8501–8501. Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.8501
 28. FDA approves neoadjuvant/ adjuvant pembrolizumab for resectable non-small cell lung cancer. Disponible en: [da.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-neoadjuvant-adjuvant-pembrolizumab-resectable-non-small-cell-lung-cancer#:~:text=On%20October%2016%2C%202023%2C%20the,non-small%20cell%20lung%20cancer](https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-neoadjuvant-adjuvant-pembrolizumab-resectable-non-small-cell-lung-cancer#:~:text=On%20October%2016%2C%202023%2C%20the,non-small%20cell%20lung%20cancer)