



FACULTADE DE MEDICINA  
E ODONTOLOXÍA

Traballo de  
fin de grao

**Patróns de progresión no cancro de pulmón non microcítico (CPNM) localizado.**

**Patrones de progresión en cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localizado.**

**Progression patterns in localized non-small cell lung cancer (NSCLC).**

**Autora:** Marta Rodríguez

Mahía

**Titor:** Máximo Francisco

Fraga Rodríguez

**Cotitora:** Sofía Silva Díaz

**Departamento:** Psiquiatría,

Radioloxía, Medicina

Preventiva, Enfermería y

Medicina.

Santiago de Compostela, Xuño 2025

Traballo de Fin de Grao presentado na Facultade de Medicina e Odontoloxía da Universidade de Santiago de Compostela para a obtención do Grao en Medicina.

## **RESUMEN**

**INTRODUCCIÓN:** En el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado resecable el estándar de tratamiento era la cirugía seguida de quimioterapia adyuvante. Desde el 2023, dados los resultados del estudio Checkmate 816 se ha establecido como nuevo estándar la quimioterapia e inmunoterapia neoadyuvante seguida de cirugía, al demostrar una mayor supervivencia y tasa de respuesta patológica. Sin embargo, hasta un 50% de los pacientes presentan progresión locorregional o metastásica. Englobada en esta última, la progresión oligometastásica presenta una diseminación limitada en número y localización, y se asocia a una mayor supervivencia en comparación con la progresión sistémica.

**OBJETIVOS:** Este trabajo tiene la finalidad de comparar la supervivencia libre de progresión e identificar posibles diferencias en los patrones de progresión en pacientes con CPNM, distribuidos en dos grupos según el tratamiento recibido: uno con quimioterapia sola y otro con quimio-inmunoterapia. Para ello, se analizó una cohorte de pacientes tratados en el Complejo hospitalario universitario de A Coruña (CHUAC) entre los años 2018 a 2023.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y unicéntrico. Se incluyeron 61 pacientes con CPNM resecable en estadios localizados o localmente avanzados, distribuidos en dos cohortes de tratamiento. La base de datos se realizó incluyendo variables demográficas y clínicas, los datos se obtuvieron del sistema IANUS y fueron analizados mediante SPSS®.

**RESULTADOS:** El grupo tratado con quimio-inmunoterapia presentó una mayor tasa de respuesta patológica completa (58,3% frente a 5,6%) y una menor tasa de progresión (26.7% vs. 60.9%;  $p=0.021$ ), evidenciándose diferencias en los patrones de progresión entre ambos grupos ( $p=0.019$ ). La mediana de la supervivencia libre de progresión fue superior en el grupo tratado con quimio-inmunoterapia (45 vs. 19 meses), aunque sin alcanzar significación estadística.

**CONCLUSIONES:** En pacientes con CPNM resecable en estadios localizados o localmente avanzados; la quimio-inmunoterapia neoadyuvante se asocia una mayor tasa de respuesta patológica completa, menor tasa de progresión y tendencia a la progresión oligometastásica. Así como una tendencia hacia una mayor supervivencia libre de progresión, también observada en aquellos con progresión más limitada, aunque sin alcanzar significación estadística.

**PALABRAS CLAVE:** cáncer de pulmón no microcítico, inmunoterapia, progresión oligometastásica

## **RESUMO**

**INTRODUCCIÓN:** No cancro de pulmón non microcítico (CPNM) localmente avanzado resecable o estándar de tratamento era a cirurxía seguida de quimioterapia adyuvante. Dende o 2023, dados os resultados do estudo Checkmate 816 estableceuse como estándar a quimioterapia e inmunoterapia neoadyuvante seguida de cirurxía, ao demostrar unha maior supervivencia e taxa de resposta patolóxica. Porén, ata un 50% dos pacientes presentan progresión locorrexional ou metastásica. Englobada nesta última, a progresión oligometastásica presenta unha diseminación limitada en número e localización, e está asociada a unha maior supervivencia en comparación ca progresión sistémica.

**OBXETIVOS:** Este traballo ten como finalidade comparar a supervivencia libre de progresión e identificar posibles diferenzas nos patróns de progresión en pacientes con CPNM, distribuídos en dous grupos segundo o tratamento recibido: un con quimioterapia soa e o outro con quimio-inmunoterapia. Analizouse unha cohorte de pacientes tratados no Complexo hospitalario universitario da Coruña (CHUAC) entre os anos 2018 e 2023.

**MATERIAL E MÉTODOS:** Realizouse un estudo observacional, retrospectivo, descriptivo e unicéntrico. Incluíronse 61 pacientes con CPNM resecable en estadios localizados ou localmente avanzados, distribuídos en dúas cohortes de tratamento. A base de datos realizouse incluíndo variables demográficas e clínicas, os datos obtivéronse do sistema IANUS e foron analizados mediante SPSS®.

**RESULTADOS:** O grupo tratado con quimio-inmunoterapia presentou unha maior taxa de resposta patolóxica completa (58,3% fronte a 5,6%) y una menor taxa de progresión (26.7% vs. 60.9%;  $p=0.021$ ), con diferenzas nos patróns de progresión entre ambos grupos ( $p=0.019$ ). A mediana da supervivencia libre de progresión foi superior no grupo tratado con quimio-inmunoterapia (45 vs. 19 meses), aínda que sen alcanzar significación estadística.

**CONCLUSIÓNS:** En pacientes con CPNM resecable, a quimio-inmunoterapia neoadyuvante asóciase a unha maior taxa de resposta patolóxica completa, menor taxa de progresión e tendencia á progresión oligometastásica. Así como unha tendencia a unha maior supervivencia libre de progresión, tamén observada naqueles con progresión máis limitada, aínda que sen alcanzar significación estadística.

**PALABRAS CHAVE:** cancro de pulmón non microcítico, inmunoterapia, progresión oligometastásica

## **ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** In resectable locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), the standard treatment used to be surgery followed by adjuvant chemotherapy. Since 2023, based on the results of the Checkmate 816 trial, the new standard of care has become neoadjuvant chemotherapy plus immunotherapy followed by surgery, as it demonstrated improved survival and pathological response rates. However, up to 50% of patients experience locoregional or metastatic progression. Specifically within metastatic disease, oligometastatic progression — characterized by limited number and location of metastases — is associated with better survival compared to systemic progression.

**OBJECTIVES:** This study aims to compare progression-free survival and identify potential differences in progression patterns in patients with NSCLC, divided into two treatment groups: one receiving chemotherapy alone and the other chemotherapy plus immunotherapy. A cohort of patients treated at the Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC) between 2018 and 2023 was analyzed.

**MATERIALS AND METHODS:** A single-center, retrospective, observational, and descriptive study was conducted. A total of 61 patients with resectable NSCLC in localized or locally advanced stages were included, distributed into two treatment groups. A database was constructed including demographic and clinical variables; data were obtained from the IANUS system and analyzed using SPSS®.

**RESULTS:** The group treated with chemotherapy plus immunotherapy showed a higher rate of complete pathological response (58.3% vs. 5.6%) and a lower rate of progression (26.7% vs. 60.9%;  $p = 0.021$ ), with significant differences in progression patterns between the two groups ( $p = 0.019$ ). Median progression-free survival was longer in the chemotherapy plus immunotherapy group (45 vs. 19 months), without achieving statistical significance.

**CONCLUSIONS:** In patients with resectable NSCLC, neoadjuvant chemoimmunotherapy is associated with a higher complete pathological response rates, lower progression rates, and a tendency toward oligometastatic progression. There was also an observed tendency toward longer progression-free survival, which was similarly observed in patients with more limited progression, although statistical significance was not achieved.

**KEYWORDS:** non-small cell lung cancer, immunotherapy, oligometastatic progression

## **ÍNDICE**

1.	<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>6</b>
1.1	Epidemiología del cáncer de pulmón.....	6
1.2	Tratamiento de la enfermedad localizada y localmente avanzada.....	10
1.3	Tipos de progresión e implicaciones en supervivencia.....	13
2.	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>15</b>
3.	<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>16</b>
3.1	Diseño del estudio.....	16
3.2	Datos recogidos.....	16
3.3	Análisis de datos.....	17
3.4	Aspectos éticos y legales.....	17
3.5	Memoria económica y financiación.....	17
4.	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>18</b>
5.	<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>23</b>
6.	<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>25</b>
7.	<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>26</b>
8.	<b>ANEXOS</b> .....	<b>30</b>

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PULMÓN

Las neoplasias pulmonares son un relevante problema sanitario con un incremento progresivo del número de casos en los últimos años en España, donde se estiman 34.506 nuevos diagnósticos para el 2025. Ocupa así el tercer puesto en incidencia, situándose tras el cáncer colorrectal; el cáncer de próstata en hombres y el cáncer de mama en mujeres. Sin embargo, su prevalencia a los cinco años es relativamente baja (41.143 pacientes en 2020) dada su alta mortalidad. Constituye el 18.8% de los fallecimientos por cáncer a nivel mundial, figurando como primera causa de mortalidad por cáncer en hombres y segunda en mujeres tras el cáncer de mama. En España mantiene el mismo patrón epidemiológico, causando 22.827 fallecimientos en el 2023 [1,18].

Cabe destacar el incremento en número de casos en mujeres (en el 2024 hasta un 12.3% más respecto al 2023), lo que se relaciona con el aumento en el consumo de tabaco en ellas a partir de los años 70. De forma paralela, se aprecia un descenso en la incidencia de cáncer de pulmón en hombres, atribuido a la reducción del hábito tabáquico [18, 1]. Está ampliamente estudiada la relación entre el humo del tabaco y el desarrollo de neoplasias de pulmón, siendo directamente proporcional la cantidad de cigarrillos consumidos al día y de los años de consumo, así como el uso de cigarrillos sin filtro o el grado de inhalación [10].

El subtipo histológico más común es el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), representando hasta el 85% del total [2]; el 25% restante lo compone el carcinoma microcítico o de células pequeñas (CPM). Dentro del CPNM, las variantes histológicas más frecuentes son el adenocarcinoma, el carcinoma escamoso y el carcinoma de células grandes [8].

Los síntomas asociados a la enfermedad son inespecíficos, lo que conlleva un diagnóstico tardío, exceptuando aquellos relacionados con el crecimiento local de la enfermedad, como tos persistente, disnea o hemoptisis. En consecuencia, hasta un 70% de los pacientes presentan enfermedad avanzada al diagnóstico.

Para establecer un diagnóstico preciso es indispensable realizar una historia clínica detallada y obtener una muestra tisular del tumor mediante biopsia para su estudio anatomopatológico y molecular. En primer lugar, se debe realizar una valoración del estado clínico del paciente, que incluya la evaluación de su actividad diaria y capacidad de autocuidado mediante escalas objetivas (por ejemplo, el PS o performance status), asimismo, se recoge su historia oncológica personal y familiar. Posteriormente se realiza la biopsia, cuyo método varía según la localización y accesibilidad de la lesión. Así, en lesiones endobronquiales o peribronquiales se emplea la broncoscopia con aguja transbronquial; mientras que en caso de que la lesión se ubique en la periferia pulmonar se prefiere la biopsia transtorácica guiada por tomografía computarizada; y, en situaciones seleccionadas, se opta por la biopsia quirúrgica [3,17].

Finalmente, con la muestra obtenida se realiza el análisis histopatológico que permite confirmar la naturaleza tumoral y establecer el subtipo histológico correspondiente. Adicionalmente, en determinados casos también se realiza un estudio molecular, que consiste en la caracterización de alteraciones genéticas y proteicas del tumor para identificar dianas terapéuticas específicas. Este está indicado en aquellos pacientes con adenocarcinoma o carcinoma escamoso que nunca fueron fumadores o que presentan un consumo mínimo de tabaco (índice de paquetes/año

reducido). Asimismo, se evalúa sistemáticamente en todos los pacientes la expresión de PD-L1, ya que funciona como predictor de la respuesta tumoral a la inmunoterapia [3,11].

Para su correcta estadificación, se debe realizar una tomografía computarizada (TC) toraco-abdomino-pélvica incluyendo la región supraclavicular, ya que cuenta con una sensibilidad y especificidad para la identificación de metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos del 55% y 81% respectivamente. En los casos en que el paciente sea candidato a un tratamiento radical está indicada la realización una tomografía por emisión de positrones (PET-TC) dado que posee una mayor sensibilidad y especificidad frente a la TC (del 77% y 86% respectivamente) aunque con una tasa de falsos positivos que oscila entre el 10% al 30% [3]. Por ello, se aconseja la confirmación histológica del hallazgo de adenopatías hiliares o mediastínicas, con toma de biopsia mediante aspiración con aguja fina guiada por ecografía o por ecoendoscopia (EBUS/EUS). Esta estadificación mediastínica invasiva también se recomienda en pacientes con PET-TC sin hallazgos patológicos a nivel mediastínico, pero con tumores de localización central, mayores de 3 cm o con ganglios linfáticos mediastínicos agrandados (mayores de 1.5 cm) [2]. La búsqueda de metástasis cerebrales mediante resonancia magnética (RM) puede ser útil en pacientes que opten a tratamiento curativo, siendo obligada en caso de presentar sintomatología neurológica. Como alternativa, en la mayoría de los casos se puede realizar una TC craneal [12, 17].

A partir de toda la información obtenida, se procede a estadificar el tumor. Actualmente está en vigor la 8ª edición de la clasificación TNM, propuesta en el 2017 por la American Joint Committee on Cancer (AJCC). Esta evalúa tres componentes fundamentales: el tamaño y extensión del tumor primario (T); el grado de afectación de los ganglios linfáticos regionales (N); y la presencia o ausencia de afectación metastásica, así como su extensión [2,9].

**Tabla 1:** descriptores para la T, N y M en la 8ª edición TNM del Cáncer de pulmón [9]

<b>T: Tumor primario</b>	
<b>Tx</b>	El tumor primario no puede ser evaluado, o tumor evidenciado por la presencia de células malignas en esputo o lavados bronquiales pero no evidenciado en pruebas imagen o broncoscopia
<b>T0</b>	Sin evidencia de tumor primario
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ
<b>T1</b>	Tumor < o igual a 3 cm en su diámetro mayor, rodeado por pulmón o pleura visceral, sin evidencia mediante broncoscopia de invasión más proximal que el bronquio lobar
<b>T1a (mi)</b>	Adenocarcinoma mínimamente invasivo
<b>T1a</b>	Tumor < o igual a 1 cm en su diámetro mayor
<b>T1b</b>	Tumor > 1 cm pero < o igual a 2 cm en su diámetro mayor
<b>T1c</b>	Tumor > 2 cm pero < o igual a 3 cm en su diámetro mayor
<b>T2</b>	Tumor >3 cm pero < o igual a 5 cm. O tumor con alguno de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Afecta a bronquio principal, pero sin llegar a invadir carina</li> <li>• Invade pleura visceral</li> <li>• Asociado a atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hilar, afectando a parte o todo el pulmón</li> </ul>
<b>T2a</b>	Tumor >3 cm pero < o igual a 4 cm en su diámetro mayor
<b>T2b</b>	Tumor > 4 cm pero < o igual a 5cm en su diámetro mayor
<b>T3</b>	Tumor de > de 5 cm pero < o igual a 7 cm en su diámetro mayor. O con nódulos tumorales en el mismo lóbulo que el tumor primario, o invasión directa de: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pared torácica (incluyendo pleura parietal y tumores del ulcus superior)</li> <li>- Nervio frénico</li> <li>- Pericardio parietal</li> </ul>
<b>T4</b>	Tumor de >7 cm en su diámetro mayor. O bien asociado a nódulos tumorales en distinto lóbulo ipsilateral al del tumor primario, o con invasión de alguna de las siguientes estructuras: diafragma, mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpo vertebral y carina traqueal.

N: afectación de ganglios linfáticos regionales	
Nx	No se puede evaluar la afectación de los ganglios linfáticos regionales
N0	No existe afectación de ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en ganglios linfáticos peribronquiales y/o hiliares e intrapulmonares ipsilaterales. Incluyendo afectación por extensión directa
N2	Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos ipsilaterales y/o subcarinales
N3	Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos contralaterales, hiliares contralaterales, escalénicos o supraclaviculares ipsilaterales o contralaterales.

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

A partir de ello, se establecen diferentes estadios, que luego tendrán importancia a la hora de determinar el tratamiento más adecuado.

**Tabla 2:** clasificación por estadios en base al TNM 8º edición: guías SEOM [2].

**Table 1** TNM classification 8th edition

Stage	T	N	M
Occult	TX	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a(mi)/T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a-T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a-T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0/N1	M0
IIIB	T1a-T2b	N3	M0
	T3/T4	N2	M0
IIIC	T3/T4	N3	M0
IVA	Any T	Any N	M1a/M1b
IVB	Any T	Any N	M1c

## 1.2. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD LOCALIZADA Y LOCALMENTE AVANZADA

Únicamente el 30% de los CPNM se diagnostican en etapas precoces, que incluyen aquellos desde estadios I a III. En estos casos, el primer paso para guiar el tratamiento es una valoración multidisciplinar de la resecabilidad del tumor, un proceso recomendado en varias guías de manejo oncológico, incluyendo la de la Sociedad Europea de Oncología médica (SEOM), por demostrar una mejor utilización de todas las modalidades de tratamiento. Dicha valoración se realiza por un comité compuesto por especialistas en: anatomía patológica, radiología, medicina nuclear, cuidados paliativos, neumología, cirugía torácica, oncología radioterápica y oncología médica. Igualmente, cabe destacar su importancia durante todo el proceso de tratamiento, requiriéndose también una revaloración multidisciplinar tras la finalización del tratamiento para valorar la respuesta tumoral y definir el tratamiento quirúrgico posterior o la indicación de tratamientos adyuvantes [3].

Tras esta valoración, se clasifica en: resecable, potencialmente resecable, o irresecable. En particular, los tumores considerados resecables, son generalmente estadios I y II en los que el tumor está confinado al pulmón o con afectación limitada de adenopatías intrapulmonares o hiliares [12]. Se consideran potencialmente resecables aquellos estadios III con afectación de ganglios linfáticos mediastínicos ipsilaterales o subcarinales (N2); tumores T4 sin afectación ganglionar (excluida mediante métodos invasivos) siempre que la resección quirúrgica completa sea factible; y tras la terapia de inducción, cuando se ha logrado una reducción del estadio ganglionar y es posible evitar una neumonectomía.

Finalmente, se clasifican como tumores no resecables aquellos en los que incluso tras terapia de inducción, una resección completa no sería posible, dado que presentan extensión local avanzada que invade estructuras vitales o presencia de metástasis a distancia [12].

Hasta el año 2023, el estándar de tratamiento para los CPNM localizados o localmente avanzados resecables era la cirugía seguida de quimioterapia adyuvante basada en platino, a partir de los resultados del metaanálisis del Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE). Sin embargo, este esquema tan solo aportaba un incremento del 5% en la supervivencia global. Como alternativa, podía considerarse la administración de quimioterapia neoadyuvante, que se asocia a un incremento absoluto en la supervivencia a 5 años de aproximadamente el 5-10% [2,12].

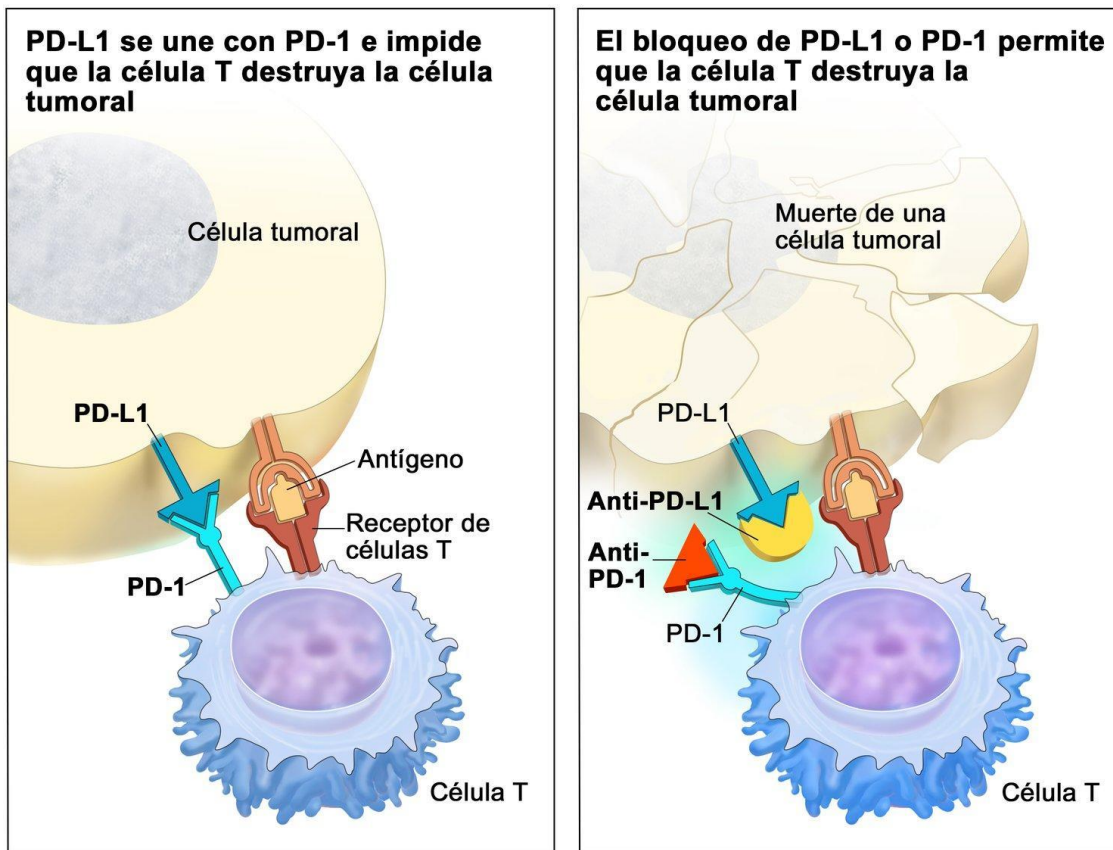
Sin embargo, en los últimos años, el panorama de tratamiento del CPNM en etapas precoces ha experimentado un gran cambio con la irrupción de la inmunoterapia, la cual potencia o restablece la capacidad del sistema inmune para reconocer y eliminar células tumorales.

El sistema inmunológico posee la capacidad de reconocer y eliminar células tumorales antes de que se establezcan como tumores clínicamente detectables. Sin embargo, algunos tumores evaden esta respuesta mediante la secreción de citoquinas inmunosupresoras, reducción de la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), y la modulación de la citotoxicidad de los linfocitos T. Para llevar a cabo este último mecanismo, las células tumorales expresan puntos de control inmunitario, los cuales, en condiciones fisiológicas conforman una serie de interacciones receptor-ligando entre linfocitos T y células sanas que desencadena señales inhibitorias que conducen a la inactivación del linfocito T, conformando así un

mecanismo esencial en la autotolerancia y la regulación del sistema inmune. De esta forma, al expresar estos puntos de control las células tumorales explotan este mecanismo, conllevando la inhibición de la respuesta inmune antitumoral.

La inmunoterapia se plantea como una estrategia para restablecer una respuesta inmune celular efectiva. Entre los enfoques terapéuticos destacan los anticuerpos que bloquean componentes clave de los puntos de control inmunitarios expresados por las células tumorales; como el receptor de muerte celular programada (PD-1), expresado en linfocitos T, y su ligando PD-L1, presente en las células tumorales [13,19].

**Figura 1:** interacción entre la célula tumoral y el linfocito T. Mecanismo de la inmunoterapia con anticuerpos contra el punto de control inmunitario [14]



Entre sus principales ventajas destaca la capacidad de generar memoria en el sistema inmunológico, lo que podría traducir beneficios en supervivencia a largo plazo. Además, presenta una mayor especificidad frente a las células neoplásicas, reduciendo así la toxicidad respecto a tratamientos sistémicos. Aun así, como efecto secundario pueden producir fenómenos autoinflamatorios [13,19].

Partiendo de los buenos resultados de la inmunoterapia en la enfermedad irreseccable, se comienza a investigar su posible uso como tratamiento para el CPNM en etapas precoces.

En el estudio Checkmate 816 se evaluaron pacientes con CPNM estadios IB a IIIA, comparando el tratamiento neoadyuvante basado únicamente en quimioterapia con platino frente a su uso en combinación con Nivolumab (anticuerpo anti PD-1). En la cohorte que recibió la terapia combinada se observó un incremento en la tasa de respuesta completa patológica (RCp) de un 2.2 a un 24%, y en la tasa de respuesta patológica mayor de un 9% a un 37%. Asimismo, se evidenció un aumento en el porcentaje de pacientes candidatos a cirugía radical del 75 al 83%. Esto se traduce en un incremento en la supervivencia libre de eventos a los 3 años de 43.8 meses de mediana frente a 18.4 meses en pacientes que recibieron únicamente quimioterapia. Esto se mantuvo tanto en los que se realizó una lobectomía como en aquellos que requirieron una neumonectomía. Asimismo, se objetivó una mayor supervivencia global (SG) con un Hazard ratio (HR) de 0.71, lo que implica una reducción del 29% en el riesgo de muerte (HR [98.36% CI], 0.71 [0.47–1.07]; P = 0.0451) [3,15].

Este estudio ha consolidado la combinación de quimioterapia e inmunoterapia en neoadyuvancia como el estándar terapéutico actual para el tratamiento del CPNM localmente avanzado reseccable, demostrando un impacto significativo tanto en supervivencia como en respuesta patológica tumoral, junto con un perfil de seguridad aceptable. Esta estrategia debe ofrecerse a todo paciente con CPNM localmente avanzado reseccable, excepto en aquellos con contraindicaciones absolutas para la inmunoterapia [3].

Otros estudios realizados en tumores reseccables muestran resultados concordantes, con una mayor tasa de RCp en el brazo tratado con inmunoterapia. En el caso del estudio NADIM 2 en el que se comparó el esquema de tratamiento propuesto en el CheckMate 816 en estadios más avanzados, IIA y IIIB, registrándose RCp en el 37% de la cohorte experimental en comparación con el 7% del grupo de control [20]. Por otra parte, en el estudio AEGEAN, se evaluó un abordaje neoadyuvante con Durvalumab (anticuerpo anti PD-L1) asociado a quimioterapia, seguido de Durvalumab en monoterapia tras la intervención quirúrgica, frente al tratamiento únicamente con quimioterapia neoadyuvante, evidenciándose una RCp del 4.3%, frente al 17% de aquellos pacientes a tratamiento combinado [21].

### 1.3 TIPOS DE PROGRESIÓN E IMPLICACIONES EN SUPERVIVENCIA

Sin embargo, a pesar de las mejoras en el tratamiento, hasta un 50% de los pacientes progresan [15]. La progresión de la enfermedad, detectada mediante técnicas de imagen, se define según los criterios Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1, como un incremento de más del 20% en la suma de los diámetros de las lesiones medibles, con un aumento absoluto de al menos 5mm; o bien la aparición de una nueva lesión [16].

Existen distintos tipos de progresión, en función del número de órganos afectados y del número de lesiones en cada órgano: la recurrencia a nivel del tumor primario o en los ganglios hiliares, mediastinales, subcarinales o supraclaviculares se engloba dentro del concepto de progresión locorregional; mientras que la diseminación a otros órganos o tejidos distantes a través de la sangre o el sistema linfático corresponde con la progresión metastásica [6].

Dentro de la progresión metastásica, se distinguen dos subtipos fundamentales. La progresión oligometastásica es un estadio intermedio de potencial maligno, en el que las células tumorales todavía no tienen la capacidad para crecer en múltiples sitios, y que por tanto puede beneficiarse de un tratamiento agresivo con intención radical. A medida que el tumor alcanza su máximo potencial metastásico y es capaz de diseminarse a sitios más distantes, se considera progresión sistémica [6].

Hay mucha variabilidad en la definición de progresión oligometastásica según diversos autores, lo que dificulta la homogeneización en la inclusión de pacientes en los estudios. El consenso más aceptado en la actualidad es el publicado por el grupo de cáncer de pulmón de la organización europea para investigación y tratamiento del cáncer (EORT-LCG) en el año 2019. Define la oligoprogresión como un máximo de cinco lesiones en hasta tres órganos diferentes. Las metástasis serosas difusas a nivel de pericardio, meninges, pleura o mesenterio; así como las de médula ósea son excluyentes para esta definición. Además, se incluyen como metastásicos los nódulos dentro del mismo lóbulo o pulmón, que no son consideradas como tal dentro de la clasificación TNM [6].

El tipo de progresión tiene implicaciones en la supervivencia de los pacientes y esto ha sido analizado en diferentes estudios [6]. En un estudio del 2021 se incluían pacientes con CPNM en estadio IV que inicialmente respondieron a inmunoterapia con una supervivencia libre de progresión mayor a tres meses, en los que posteriormente se identificó progresión de la enfermedad mediante técnicas de imagen. De ellos, un 55.3% desarrolló oligoprogresión frente a un 44.7% que desarrolló progresión sistémica. La supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) fueron superiores en los pacientes con oligoprogresión en comparación con aquellos que presentaron progresión sistémica (en este caso definida como más de 3 lesiones en más de 3 sitios) [7].

En otro estudio en el que se incluyeron pacientes con tumores localmente avanzados irresecables, se compararon los patrones de recurrencia y la supervivencia libre de progresión entre el grupo de pacientes tratados con quimio-radioterapia estándar y aquellos en los que se añadió inmunoterapia de consolidación con Durvalumab. En este último grupo se observó una reducción de la recurrencia metastásica como forma inicial de progresión. Además, los pacientes con alto riesgo de progresión locorregional, aquellos con expresión PD-L1 menor al 1% y subtipo histológico escamoso, presentaron una mejora significativa en la SLP y un

porcentaje menor de recurrencia metastásica en el grupo tratado con inmunoterapia, aunque la tasa de progresión locorregional permaneció elevada [4].

Por tanto, contamos con evidencia que sugiere que la oligoprogresión se asocia con una mayor SLP y SG en comparación con la progresión metastásica sistémica y, además, la adición de la inmunoterapia al tratamiento con quimioterapia se asocia asimismo a una mayor tasa de respuesta patológica completa, y SLP más prolongadas. Sin embargo, la relación entre la adición de inmunoterapia en estadios tempranos y los patrones de progresión no ha sido plenamente estudiada.

## 2. OBJETIVOS:

Con este estudio planteamos los siguientes objetivos primarios y secundarios:

- **Objetivo primario**: comparar la SLP (definida con el intervalo de tiempo desde el inicio de tratamiento hasta la progresión de enfermedad definida por criterios radiológicos The Response Evaluation Criteria in Solid Tumors RECIST 1.1 o hasta la muerte – el evento que ocurra primero) de dos cohortes de pacientes diagnosticados de un CPNM resecable en la Unidad de Tumores Torácicos del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC): aquellos tratados con quimioterapia frente aquellos tratados con quimioterapia e inmunoterapia.
- **Objetivos secundarios**: Identificar posibles diferencias en los patrones de progresión entre ambos grupos.

### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

#### 3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y unicéntrico, seleccionando dos cohortes de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico en estadios localizados o locamente avanzados; aquellos que recibieron tratamiento neoadyuvante con quimioterapia frente a los que recibieron quimio-inmunoterapia, entre los años 2018 y 2023 en la Unidad de Tumores Torácicos del Complejo Hospitalario de A Coruña (CHUAC).

#### 3.2 DATOS RECOGIDOS

La base de datos se realizó con datos extraídos del programa informático IANUS del Servicio Galego de Saúde, previa pseudoanonimización de los mismos con el fin de asegurar la confidencialidad de los pacientes. Para el acceso y tratamiento de los datos de salud para este proyecto de investigación se ha seguido lo establecido en la Instrucción 2/2020 relativa al protocolo para el tratamiento de datos de salud en estudios de investigación biomédica. Se recogieron las siguientes variables:

##### **Variables sociodemográficas:**

- Edad y sexo.
- Estadio funcional en el momento del diagnóstico, expresado con escala ECOG.
- Hábito tabáquico: fumador, exfumador, nunca fumador.
- Índice paquete-año (IPA).

##### **Variables clínico-histológicas del tumor:**

- Estadiaje y categoría de la N al diagnóstico según los criterios de la octava edición de la clasificación TNM de cáncer de pulmón no microcítico de la AJCC.
- Subtipo histológico: adenocarcinoma, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, no especificado.
- Resultado positivo o negativo de PD-L1.

##### **Variables relacionadas con el tratamiento:**

- Tipo de tratamiento neoadyuvante recibido: quimioterapia o quimio-inmunoterapia; finalización o no del tratamiento neoadyuvante.
- Realización o no de intervención quirúrgica y tipo (lobectomía, neumonectomía).

##### **Variables relacionadas con la evolución clínica y tumoral:**

- Tipo de respuesta patológica
- Progresión de la enfermedad y tipo de progresión (metastásica, oligometastásica, locorregional)

- Supervivencia global, supervivencia libre de progresión.

### 3.3 ANÁLISIS DE DATOS

El conjunto de variables se integró en una base de datos anonimizada del programa Microsoft Office Excel® y el análisis de datos se realizó mediante el programa estadístico SPSS®.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo, las variables cuantitativas fueron expresadas con variables de tendencia central y de dispersión (media, mediana, desviación estándar). Las variables cualitativas se expresaron como un número de casos y porcentaje. Para evaluar las asociaciones entre variables cualitativas se empleó la prueba de chi-cuadrado de Pearson, así como en ciertos casos correcciones específicas (prueba exacta de Fisher) debido a que ciertas variables no cumplían los supuestos de la validez de la prueba de chi-cuadrado (más del 20% de las casillas con recuentos esperados inferiores a 5, recuento mínimo esperado en una casilla menor a uno). El análisis de la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión se llevó a cabo utilizando el método de Kaplan-Meier, para valorar la significación estadística de las diferencias entre las curvas se empleó la prueba de Log-Rank. Se consideró un valor de significación de  $p < 0.05$ .

### 3.4 ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

El desarrollo del proyecto se ha realizado respetando las Normas de Buena Práctica Clínica, los principios éticos fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki y el Convenio de Oviedo, así como los requisitos establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación. Los investigadores participantes en este estudio se han comprometido a que todo dato clínico recogido de los sujetos a estudio sea separado de sus datos de identificación personal, asegurando el anonimato de dichos pacientes; respetando la Ley de Protección de Datos y garantía de los derechos digitales (Ley Orgánica LO 3/2018, de 05 de diciembre de 2018) bajo la regulación del Reglamento General de Protección de Datos (Reg. UE 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016), la Ley 41/2002, de 14 de noviembre (básica reguladora de la autonomía del paciente y de sus derechos y obligaciones en materia de información y 7 documentación clínica), así como la Ley 3/2001, de 28 de mayo, (reguladora del consentimiento informado y de la historia clínica de los pacientes), la Ley 3/2005, de 7 de marzo, de modificación de la Ley 3/2001, el Decreto 29/2009 de 5 de febrero, por el que se regula el acceso a la historia clínica electrónica, y el Decreto 164/2013, de 24 de octubre, de modificación del Decreto 29/2009. Para el acceso y tratamiento de los datos de salud para este proyecto de investigación se ha seguido lo establecido en la Instrucción 2/2020 relativa al protocolo para el tratamiento de datos de salud en estudios de investigación biomédica.

Este trabajo de investigación cuenta con un informe favorable del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos en Galicia (Ceim-G), con el código de registro 2025/014 (Anexo II).

### 3.5 MEMORIA ECONÓMICA Y FINANCIACIÓN

Este estudio no cuenta con ningún tipo de financiación externa ni los investigadores recibieron retribuciones específicas por su participación.

## 4. RESULTADOS

Se incluyeron un total de 61 pacientes con CPNM, de los cuales 46 (75.41%) recibieron tratamiento con quimioterapia (QT) y 15 (24.59%) recibieron quimioterapia en combinación con inmunoterapia (QTIO). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las características basales de los pacientes, con una edad mediana de 64 años (41-80), y un 72.1% de hombres frente a 27.9% de mujeres.

El 54.1% eran exfumadores, frente a un 37.7% de fumadores, con una mediana de 43.27 paquetes-año. La mayoría presentaban un buen estado funcional, con un ECOG 0 (59%) y ECOG 1 (37.7%)

**Tabla 3:** características de los pacientes

		Total	QT	QTIO	P valor
<b>Edad</b>	Mediana	64 [41-80]	68 [41-80]	61[41-76]	
<b>Sexo</b>	Mujer/Varón	17/44	13/33	4/11	0.905 <sup>a</sup>
<b>ECOG-PS</b>	0/1/2	36/23/2	27/17/2	9/6/0	0.315 <sup>a</sup>
<b>Tabaquismo</b>	Ex-F/F/NF	33/23/5	23/18/5	10/5/0	0.711 <sup>a, c</sup>
<b>IPA</b>	Mediana	42 [0-120]	41 [0-120]	45 [15-90]	
<b>Histología</b>	Adeno/CE/CG/NOS	29/3/27/2	20/22/2/2	9/5/1/0	0.580 <sup>a, c</sup>
<b>Categoría N</b>	N0/1/2/3/4	28/11/19/1/2	21/8/14/1/2	7/3/5/0/0	0.902 <sup>a, c</sup>
<b>Estadio</b>	IB/IIA/IIB/IIIA/IIIB/IIIC	3/4/13/29/11/1	2/1/10/26/6/1	1/3/3/3/5/0	0.39 <sup>a,*, c</sup>
<b>Cirugía</b>	Si/No	52/9	38/8	14/1	0.309 <sup>a</sup>
<b>Tipo cx</b>	Lobect/Neumonect.	47/5	33/5	14/0	0.153 <sup>a</sup>
<b>QTcompl</b>	Si/No	36/25	23/23	13/2	0.012 <sup>*</sup>
<b>RCp</b>	Si/No	9/39	2/34	7/5	
<b>PD</b>	Si/No	32/29	28/18	4/11	0.021 <sup>*</sup>
<b>Tipo PD</b>	LR/Mtx/Oligo	9/15/8	8/15/5	1/0/3	0.019
<b>Muerte</b>	Si/No	18/43	17/29	1/14	0.026 <sup>a, *</sup>

Abreviaciones: Ex F, exfumador; F, fumador; NF, nunca fumador; Adeno, adenocarcinoma; CE, carcinoma escamoso; CG, carcinoma de células grandes; NOS, no especificado; Lobect, lobectomía; Neumonect, neumonectomía; IPA, índice paquete año; cx, cirugía; QTcompl, quimioterapia completa; PD, enfermedad progresiva.

\*. El estadístico de chi-cuadrado es significativo en el nivel ,05.

a. Más del 20 % de las casillas de esta subtabla habían previsto recuentos de casillas menores que 5. Los resultados del chi-cuadrado podrían no ser válidos.

c. El recuento de casilla mínimo previsto en esta subtabla es menor que uno. Los resultados del chi-cuadrado podrían no ser válidos.

En cuanto a la distribución según estadios, el análisis univariado sugiere una posible diferencia entre los grupos ( $p=0.039$ ), lo que podría indicar que distribución no es homogénea entre QT y QTIO. En la cohorte QT predomina el estadio IIIA (56,5%); mientras que la cohorte QTIO muestra más variabilidad con un 33.3% de estadio IIIB, seguido de los estadios IIIA, IIB, IIA cada uno con una frecuencia del 20%. Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

En relación con la histología tumoral, el subtipo más frecuente tanto a nivel global como en ambos grupos fue el adenocarcinoma (60% en QTIO y 43.5% en QT), seguido del escamoso (33.3% en QTIO y 47.8% en QT), y célula grande (6.7% en QTIO y 4.3% en QT). El resultado de PD-L1 fue positivo en 44 pacientes (72.1%).

Globalmente, el 59% de los pacientes completó el tratamiento, con una mayor proporción en la cohorte QTIO (86.7%) frente a QT (50%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.012$ ). Se realizó cirugía en 52 pacientes (85.2%), sin observarse diferencias significativas entre los grupos ni en cuanto a la realización o no de la intervención ( $p=0.309$ ) ni en el tipo de intervención ( $p=0.153$ ); en su mayoría se realizó una lobectomía [47 pacientes, 90.4%; 33 en QT (86.8%) y 14 en QTIO (100%)], y en cinco pacientes de la cohorte QT (13.2%) se llevó a cabo neumonectomía.

La proporción de pacientes con respuesta patológica completa ( $ypT0ypN0$ ) fue mayor en la cohorte QTIO (7 pacientes; 58,3%) en contraste con la cohorte QT (2 pacientes; 5,6%). Debido a que se trata de una tabla 2x2 con al menos una casilla con un recuento esperado inferior a 5, se aplicó la corrección de continuidad al estadístico chi-cuadrado, obteniéndose un valor de  $\chi^2 = 13,174$  con una significación de  $p < 0,001$ . Además, la prueba exacta de Fisher también mostró una alta significación estadística ( $p < 0,001$ ) reforzando la solidez de la asociación.

**Tabla 4.** Tipo de respuesta patológica en cada grupo de tratamiento.

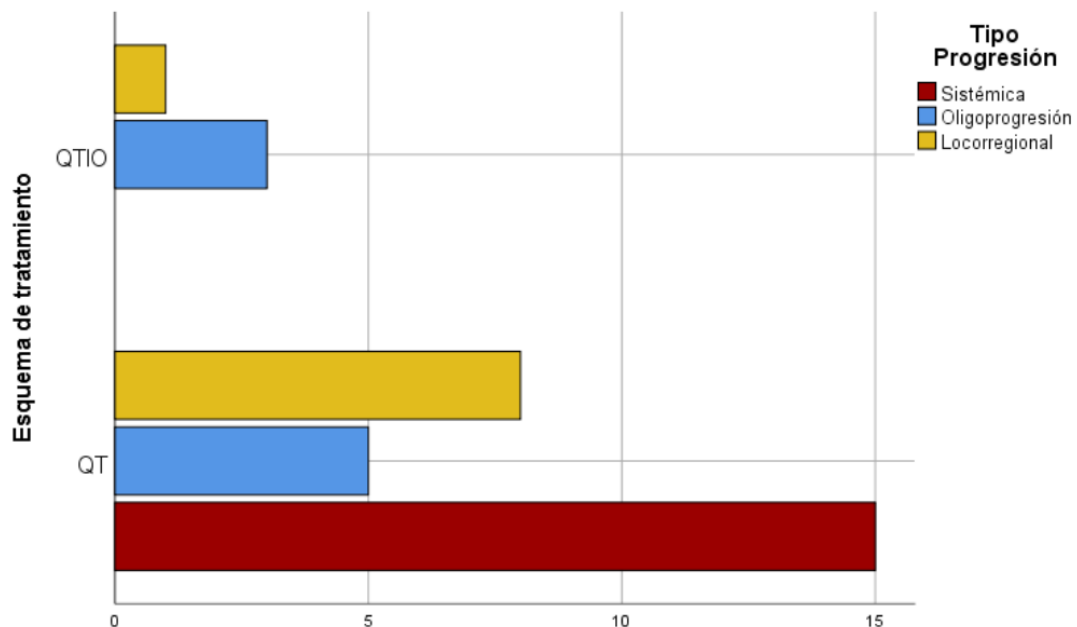
	QT	QTIO	Total
RCp ( $ypT0ypN0$ )	2 (5.6%)	7 (58.3%)	9 (18.8%)
Otra respuesta	34 (94.4%)	5 (41.7%)	39 (81,3%)
Total	36	12	48

La progresión de la enfermedad se registró en un total de 32 pacientes (52.5%); 28 en la cohorte QT (60,9%) y 4 (26,7%) en la cohorte QTIO. Se observó una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de progresión entre ambas cohortes ( $\chi^2= 5.306$ ,  $p=0.021$ ). En cuanto al tipo de progresión, globalmente el 46,9% presentó progresión metastásica, el 28,1% progresión locorregional y el 25% progresión oligometastásica. En la cohorte QT, 15 pacientes presentaron progresión metastásica (53.6%), 8 locorregional (28,6%) y 5 oligometastásica (17,9%); mientras que en la cohorte QTIO no se identificó progresión metastásica, un paciente (25%) presentó progresión locorregional y 3 pacientes progresión oligometastásica (75%). Esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p = 0,019$ ; calculada mediante la prueba exacta de Fisher).

**Tabla 5.** Recuento del tipo de progresión total y en cada esquema de tratamiento.

Tipo de progresión	QT	QTIO	Total
Locorregional	8 (28.6%)	1 (25%)	9 (28.1%)
Metastásica	15 (53.6%)	0	15 (46.9%)
Oligometastásica	5 (17.9%)	3 (75%)	8 (25%)

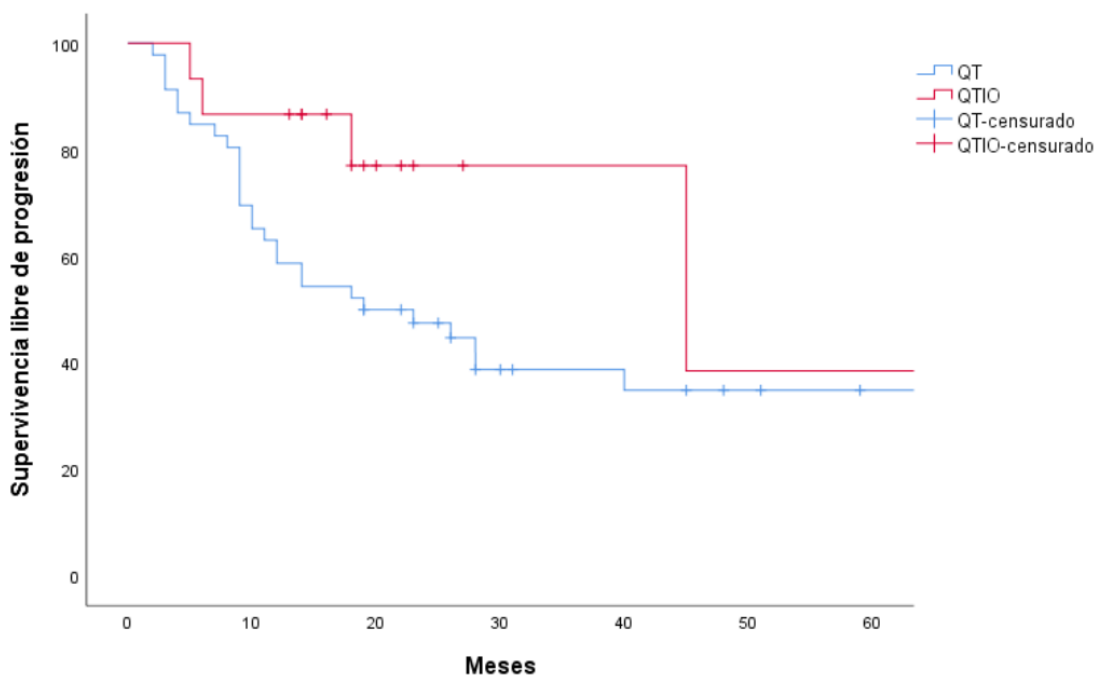
**Grafica 1.** Distribución del tipo de progresión según el tipo de tratamiento recibido (QT vs QTIO)



Al finalizar el periodo de seguimiento, el número total de pacientes fallecidos fue de 18 (29%).

En la cohorte QT se objetivó una mediana de SLP de 19 meses [IC al 95%: 4.54-33.46], frente a 45 meses [IC al 95%: 6.687-83.313] en la cohorte de QTIO. Se realizó la prueba de Log Rank para comparar las distribuciones de supervivencia entre los dos tratamientos, con un valor de  $p=0.102$ , por tanto, la diferencia observada no es estadísticamente significativa.

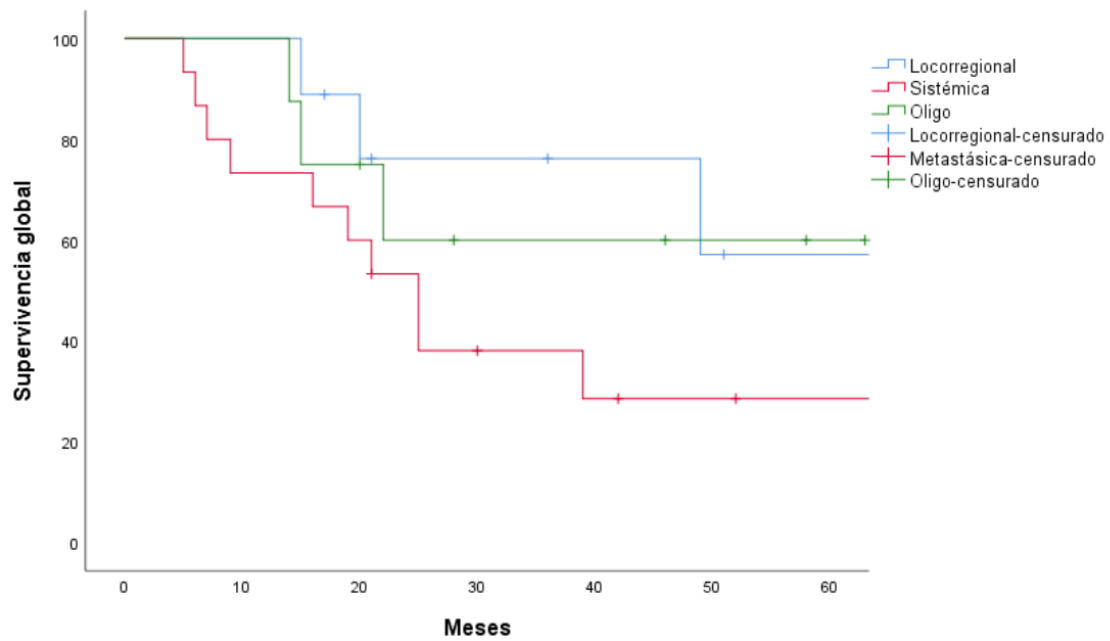
**Grafica 2.** Supervivencia libre de progresión en cada grupo de tratamiento



En el total de la muestra, no se alcanzó la mediana de supervivencia para el tiempo de seguimiento (66 meses), ya que no se produjeron el 50% de eventos necesarios.

En los pacientes con progresión tumoral, la SG mediana fue de 39 meses [IC al 95%: 11.692-66.30]. La mediana de supervivencia en los grupos de progresión locorregional y oligoprogresión no se alcanzó, y en el grupo de progresión metastásica la SG mediana fue de 25 meses [IC al 95%: 18.05-31.95]. Sin embargo, estos datos no fueron estadísticamente significativos.

**Grafica 3.** Supervivencia global en los distintos tipos de progresión



## 5. DISCUSIÓN

La evidencia sugiere que la incorporación de la inmunoterapia en el tratamiento neoadyuvante para el CPNM reseccable podría modificar el curso de la enfermedad al aumentar la tasa de respuesta patológica y reducir la progresión tumoral, favoreciendo además un patrón de progresión oligometastásico asociado a mejores pronósticos. No obstante, dicha evidencia proviene de estudios realizados en contextos controlados e ideales. Con el fin de evaluar cómo se traducen estos beneficios en la práctica clínica, hemos llevado a cabo un estudio retrospectivo en una cohorte de pacientes con CPNM tratados en el Hospital Universitario de A Coruña.

Los resultados obtenidos ponen de manifiesto diferencias entre la cohorte tratada exclusivamente con quimioterapia (QT) y aquella que recibió quimio-inmunoterapia (QTIO). En particular, se observó una tasa de RCp significativamente superior en la cohorte QTIO (58,3% frente a 5,6%), este hallazgo es estadísticamente muy significativo ( $p < 0.001$ ). Estos resultados son consistentes con estudios previos como Checkmate 816, AEGEAN y NADIM 2, donde la introducción de la inmunoterapia se asoció a una reducción del volumen tumoral previo a la cirugía. [15, 3]

Por otro lado, la tasa de progresión fue mayor en la cohorte tratada únicamente con QT, con una diferencia estadísticamente significativa (60.9% en QT vs 26.7% en QTIO;  $p=0.021$ ). Asimismo, se observaron diferencias significativas en el perfil de progresión entre ambos grupos ( $p=0.019$ ). A nivel global, el patrón de progresión mayoritario fue el metastásico (46.9% del total de pacientes con progresión), el cual se presentó exclusivamente en el grupo QT (53.6%). En contraste, en la cohorte QTIO predominó la progresión oligometastásica (75%), aunque también se registró un caso de progresión locorregional. Estos hallazgos refuerzan la hipótesis de que la combinación con inmunoterapia no solo se asocia a una menor tasa de progresión, sino también a un patrón de diseminación menos agresivo, el cual, como se ha señalado previamente se asocia en diversos estudios a mejores pronósticos en términos de supervivencia [7]

En cuanto a la SLP y la SG se observaron tendencias favorables en el grupo QTIO, con una mediana de SLP de 45 meses [IC al 95%: 6.687-83.313] frente a 19 meses [IC al 95%: 4.54-33.46] en el grupo QT; así como una mortalidad notablemente menor (37% vs 6.7%). Sin embargo, la amplitud en los intervalos refleja una elevada incertidumbre en la estimación. Además, estas diferencias no alcanzaron significación estadística en el análisis de supervivencia mediante la prueba de Log Rank ni para la SLP ( $p=0.102$ ) ni para la SG ( $p = 0.131$ ). Esto podría atribuirse al tamaño muestral reducido, particularmente en el grupo QTIO, o al reducido periodo de seguimiento, que pueden condicionar el poder estadístico del análisis.

A pesar de que las diferencias en supervivencia global según el tipo de progresión no alcanzaron significación estadística, cabe destacar que si se observa una tendencia en las medias de SG que coincida con lo descrito en estudios previos: una mayor supervivencia en los pacientes con progresión locorregional, seguida de aquellos con progresión oligometastásica, y finalmente los que presentaron progresión metastásica extensa. Esta gradación en las medias de supervivencia sugiere que un menor volumen de enfermedad metastásica podría estar asociado a un mejor pronóstico.

El propio diseño observacional y retrospectivo del estudio implica ciertas limitaciones metodológicas que deben considerarse a la hora de interpretar los resultados. Entre ellas, la

posible presencia de sesgos tanto en la selección de pacientes como en la asignación a los grupos de tratamiento. Si bien no se encontraron diferencias significativas en las características basales generales, se identificó cierta variabilidad en la distribución del estadio clínico, aunque sin considerarse estadísticamente significativa por no cumplirse los supuestos necesarios para la validez de la prueba de chi- cuadrado. Asimismo, se hallaron diferencias significativas en la proporción de pacientes que completaron el tratamiento, siendo mayor en la cohorte QTIO. Este hallazgo podría actuar como un sesgo de confusión, ya que la finalización del tratamiento podría estar asociada a mejores resultados clínicos independientemente del tipo de intervención. Por otro lado, el tamaño reducido de la muestra, especialmente en la cohorte QTIO, junto con la limitada duración del seguimiento, pueden haber limitado la potencia estadística para detectar diferencias significativas en supervivencia. A pesar de los resultados prometedores en cuanto a la respuesta patológica, y la tendencia hacia un patrón de progresión menos agresivo.

## 6. CONCLUSIONES

1. El cáncer de pulmón no microcítico requiere un manejo multidisciplinar; en pacientes con enfermedad localmente avanzada resecable el estándar terapéutico es la combinación de quimioterapia e inmunoterapia en neoadyuvancia seguida de cirugía, establecido tras los resultados del estudio Checkmate 816.
2. Al igual que en ensayos previos, nuestro trabajo evidencia una tasa de RCp significativamente superior en la cohorte tratada con quimio-inmunoterapia, con una diferencia estadísticamente muy significativa ( $p < 0.001$ ); que conlleva una reducción importante de la carga tumoral previa a la cirugía.
3. Los resultados de nuestro estudio sugieren que la inmunoterapia reduce la capacidad de diseminación y tasa de progresión tumoral, favoreciendo un patrón de progresión oligometastásico. Este comportamiento tiene importancia terapéutica ya que este patrón de progresión puede beneficiarse de un tratamiento agresivo con intención curativa.
4. A pesar de no alcanzar significación estadística, se observó una tendencia hacia una mayor SLP y SG con quimio-inmunoterapia, en línea con estudios previos con un mayor tamaño muestral, que sí han evidenciado diferencias significativas en supervivencia.
5. La baja tasa de mortalidad en el grupo tratado con quimio-inmunoterapia sugiere un impacto positivo en la supervivencia global. No obstante, no se ha alcanzado la mediana de SG por lo que convendría ser evaluado en estudios con un tiempo de seguimiento más prolongado.
6. Se observó una tendencia a mayor supervivencia en pacientes con progresión locorregional u oligometastásica frente a la progresión metastásica, aunque sin significación estadística. Dado que no se alcanzó la mediana de supervivencia en los dos primeros grupos, este resultado debería ser confirmado en estudios con un mayor tamaño muestral y tiempo de seguimiento.
7. Si bien el estudio se ve condicionado por su diseño, tamaño muestral y tiempo de seguimiento; sus resultados concuerdan con la evidencia actual y respaldan la necesidad de estudios con mayor potencia estadística para confirmar el impacto de la quimio-inmunoterapia y analizar mejor las diferencias en la supervivencia según el patrón de progresión.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. SEOM. Las cifras del cáncer en España 2025 [Internet] Seom.org. [citado el 30 de abril de 2025]. Disponible en: [https://seom.org/images/LAS\\_CIFRAS\\_DMC2025.pdf](https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DMC2025.pdf)
2. Majem M, Juan O, Insa A, Reguart N, Trigo JM, Carcereny E, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). Clin Transl Oncol [Internet]. 2019;21(1):3–17. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12094-018-1978-1>
3. Ospina AV, Bolufer Nadal S, Campo-Cañaveral de la Cruz JL, González Larriba JL, Macía Vidueira I, Massutí Sureda B, et al. Multidisciplinary approach for locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): 2023 expert consensus of the Spanish Lung Cancer Group GECP. Clin Transl Oncol [Internet]. 2024;26(7):1647–63. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12094-024-03382-y>
4. Kishi N, Matsuo Y, Shintani T, Ogura M, Mitsuyoshi T, Araki N, et al. Recurrence patterns and progression-free survival after chemoradiotherapy with or without consolidation durvalumab for stage III non-small cell lung cancer. J Radiat Res [Internet]. 2023;64(1):142–53. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/jrr/rrac057>
5. Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE, Vicente D, Planchard D, Paz-Ares L, et al. Five-year survival outcomes from the PACIFIC trial: Durvalumab after 4chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol [Internet]. 2022;40(12):1301–11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.21.01308>
6. Blumenthaler AN, Antonoff MB. Classifying oligometastatic non-small cell lung cancer. Cancers (Basel) [Internet]. 2021;13(19):4822. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/cancers13194822>
7. Xu Y, Li H, Fan Y. Progression patterns, treatment, and prognosis beyond resistance of responders to immunotherapy in advanced non-small cell lung cancer. Front Oncol [Internet]. 2021;11:642883. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2021.642883>
8. Tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (PDQ®) [Internet]. Cancer.gov. 2025 [citado el 30 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/pulmon/pro/tratamiento-pulmon-celulas-no-pequenas-pdq>
9. Ejemplar dedicado a: Documento de consenso Neumosur sobre el diagnóstico, estadificación y tratamiento del cáncer de pulmón), págs. N° Extra. 2017;29:63–5
10. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. Clin Chest Med [Internet]. 2011;32(4):605–44. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2011.09.001>
11. Isla D, Lozano MD, Paz-Ares L, Salas C, de Castro J, Conde E, et al. Nueva actualización de las recomendaciones para la determinación de biomarcadores predictivos en el carcinoma de pulmón no célula pequeña: Consenso Nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y de la Sociedad Española de Oncología Médica. Rev Esp Patol [Internet]. 2023;56(2):97–112. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.patol.2023.02.002>

12. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2017;28(suppl\_4):iv1–21. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdx222>
13. Lahiri A, Maji A, Potdar PD, Singh N, Parikh P, Bisht B, et al. Lung cancer immunotherapy: progress, pitfalls, and promises. *Mol Cancer* [Internet]. 2023;22(1):40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12943-023-01740-y>
14. Inhibidores de puntos de control inmunitario [Internet]. *Cancer.gov*. 2019 [citado el 30 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/inmunoterapia/inhibidores-de-puntos-de-control>
15. 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* [Internet]. 2022;386(21):1973–85. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2202170>
16. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* [Internet]. 2009;45(2):228–47. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>
17. Daly ME, Singh N, Ismaila N, Antonoff MB, Arenberg DA, Bradley J, et al. Management of stage III non-small-cell lung cancer: ASCO guideline. *J Clin Oncol* [Internet]. 2022;40(12):1356–84. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.21.02528>
18. REDECAN. Estimaciones de la incidencia del cáncer en España, 2025 [Internet]. 2025 [citado el 30 de abril de 2025]. Disponible en: <https://redecan.org/storage/documentation/442e1d1a-4040-4674-81cf-5e6a67af6458.pdf>
19. Lazzari C, Spagnolo CC, Ciappina G, Di Pietro M, Squeri A, Passalacqua MI, et al. Immunotherapy in early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC): Current evidence and perspectives. *Curr Oncol* [Internet]. 2023;30(4):3684–96. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/curroncol30040280>
20. Provencio M, Serna-Blasco R, Nadal E, Insa A, García-Campelo MR, Casal Rubio J, 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). *J Clin Oncol* [Internet]. 2022;40(25):2924–33. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.21.02660>
21. Heymach JV, Mitsudomi T, Harpole D, Aperghis M, Jones S, Mann H, et al. Design and rationale for a phase III, double-blind, placebo-controlled study of neoadjuvant durvalumab + chemotherapy followed by adjuvant durvalumab for the treatment of patients with resectable stages II and III non-small-cell lung cancer: The AEGEAN trial. *Clin Lung Cancer* [Internet]. 2022;23(3):e247–51. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clc.2021.09.010>
22. Lu S, Zhang W, Wu L, Wang W, Zhang P, Neotorch Investigators, et al. Perioperative toripalimab plus chemotherapy for patients with resectable non-small cell lung cancer: The neotorch randomized clinical trial: The neotorch randomized clinical trial. *JAMA* [Internet]. 2024;331(3):201–11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2023.24735>

## 8. ANEXOS

### 8.1 ANEXO I: CONSENTIMIENTO INFORMADO ENTREGADO A LOS PARTICIPANTES DEL ESTUDIO.

#### HOJA DE INFORMACIÓN AL/LA PARTICIPANTE ADULTO/A

**TÍTULO DEL ESTUDIO: Estudio de tratamiento perioperatorio del cáncer de pulmón no microcítico localizado y localmente avanzado.**

INVESTIGADOR: Sofía Silva Díaz

CENTRO: Hospital Universitario de A Coruña

Este documento tiene por objeto ofrecerle información sobre un **estudio de investigación** en el que se le invita a participar. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de

Si decide participar en el mismo, debe recibir información personalizada del investigador, **leer antes este documento** y hacer todas las preguntas que precise para comprender los detalles sobre el mismo. Si así lo desea puede llevar el documento, consultarlo con otras personas y tomar el tiempo necesario para decidir si participa o no.

La participación en este estudio es completamente **voluntaria**. Ud. puede decidir no participar o, se acepta hacerlo, cambiar de parecer retirando el consentimiento en cualquier momento sin dar explicaciones. Le aseguramos que esta decisión no afectará a la relación con los profesionales sanitarios que le atienden ni a la asistencia sanitaria a la que Ud. tiene derecho.

#### **¿Cuál es la finalidad del estudio?**

Obtener datos de pacientes diagnosticados de un cáncer de pulmón de célula no pequeña que reciben tratamiento en estadios iniciales de la enfermedad.

#### **¿Por qué me ofrecen participar a mí?**

Ud. es invitado a participar porque está diagnosticado de un cáncer de pulmón de célula no pequeña en estadios iniciales y recibe o ha recibido tratamiento para ello.

#### **¿En que consiste mi participación?**

Con su participación usted autoriza a los investigadores a acceder a su historia clínica para obtener los datos necesarios para la investigación. No se contactará con el participante con posterioridad para conseguir nuevos datos.

#### **¿Qué molestias o inconvenientes tiene mi participación?**

Su participación no implica molestias adicionales a las de la práctica asistencial habitual. No le afectará a su salud ni al tratamiento que esté recibiendo.

#### **¿Obtendré algún beneficio por participar?**

No se espera que Ud. obtenga beneficio directo por participar en el estudio. La investigación pretende descubrir aspectos desconocidos o poco claros sobre el tratamiento del cáncer no microcítico de pulmón localizado. Esta información podrá ser de utilidad en un futuro para otras personas.

### **¿Recibiré la información que se obtenga del estudio?**

Si Ud. lo desea, se le facilitará un resumen de los resultados del estudio.

### **¿Se publicarán los resultados de este estudio?**

Los resultados de este estudio serán remitidos a publicaciones científicas para su difusión, pero no se transmitirá ningún dato que permita la identificación de los participantes.

### **Información referente a sus datos:**

La obtención, tratamiento, conservación, comunicación y cesión de sus datos se hará conforme a lo dispuesto en el Reglamento General de Protección de Datos (Reglamento UE 2016-679 del Parlamento europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016) y la normativa española sobre protección de datos de carácter personal vigente.

La institución en la que se desarrolla esta investigación es la responsable del tratamiento de sus datos, pudiendo contactar con el Delegado/a de Protección de Datos a través de los siguientes medios: correo electrónico: [sofia.silva.diaz@sergas.es](mailto:sofia.silva.diaz@sergas.es) /Tfno 981178000.

Los datos necesarios para llevar a cabo este estudio serán recogidos y conservados de modo **Seudonimizados (Codificados)**, la seudonimización es el tratamiento de datos personales de manera tal que no pueden atribuirse a un/a interesado/a sin que se use información adicional. En este estudio solamente el equipo investigador conocerá el código que permitirá saber su identidad.

La normativa que regula el tratamiento de datos de personas, le otorga el derecho a acceder a sus datos, oponerse, corregirlos, cancelarlos, limitar su tratamiento, restringir o solicitar la supresión de los mismos. También puede solicitar una copia de éstos o que ésta sea remitida a un tercero (derecho de portabilidad).

Para ejercer estos derechos puede Ud. dirigirse al Delegado/a de Protección de Datos del centro a través de los medios de contacto antes indicados o al investigador/a principal de este estudio en el correo electrónico: [sofia.silva.diaz@sergas.es](mailto:sofia.silva.diaz@sergas.es) /Tfno 981178000.

Así mismo, Ud. tiene derecho a interponer una reclamación ante la Agencia Española de Protección de datos cuando considere que alguno de sus derechos no haya sido respetado.

Únicamente el equipo investigador y las autoridades sanitarias, que tienen el deber de guardar la confidencialidad, tendrán acceso a todos los datos recogidos por el estudio. Se podrá transmitir a terceros información que no pueda ser identificada. En el caso de que alguna información se transmita a otros países, se realizará con un nivel de protección de datos equivalente, como mínimo, al establecido por la normativa española y europea.

Al finalizar el estudio, o el plazo legal establecido, los datos recogidos serán eliminados o guardados anónimos para su uso en futuras investigaciones según lo que Ud. escoja en la hoja de firma del consentimiento.

### **¿Existen intereses económicos en este estudio?**

Esta investigación no es promovida por ninguna empresa u organización.

El investigador no recibirá retribución específica por la dedicación al estudio.

Ud. no será retribuido por participar. Es posible que de los resultados del estudio se deriven productos comerciales o patentes; en este caso, Ud. no participará de los beneficios económicos originados.

### **¿Cómo contactar con el equipo investigador de este estudio?**

Ud. puede contactar con Sofía Silva Díaz en el teléfono +34 98117800 y/o el correo electrónico [sofia.silva.diaz@sergas.es](mailto:sofia.silva.diaz@sergas.es)

**Muchas gracias por su colaboración**

**DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO PARA LA PARTICIPACIÓN EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN**

TÍTULO del estudio:.....

Yo,.....  
.....

- Léí la hoja de información al participante del estudio arriba mencionado que se me entregó, pude conversar con: ..... y hacer todas las preguntas sobre el estudio.
- Comprendo que mi participación es voluntaria, y que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.
- Accedo a que se utilicen mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información al participante.
- Presto libremente mi conformidad para participar en este estudio.

Al terminar este estudio acepto que mis datos sean:

- Eliminados
- Conservados anonimizados para usos futuros en otras investigaciones

Fdo.: El/la participante,

Fdo.: El/la investigador/a que solicita el consentimiento

Nombre y Apellidos:

Nombre y Apellidos:

Fecha:

Fecha:

**DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO ANTE TESTIGOS PARA LA PARTICIPACIÓN EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN** (para los casos en que el participante no pueda leer/escribir)

*El testigo imparcial ha de identificarse y ser una persona ajena al equipo investigador.*

TÍTULO del estudio:.....

Yo,....., como testigo imparcial, afirmo que en mi presencia:

- Se le leyó a..... la hoja de información al participante del estudio arriba mencionado que se le entregó, y pudo hacer todas las preguntas sobre el estudio.
- Comprendió que su participación es voluntaria, y que puede retirarse del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.
- Accede a que se utilicen sus datos en las condiciones detalladas en la hoja de información al participante.
- Presta libremente su conformidad para participar en este estudio.

Al terminar este estudio acepta que sus datos sean:

- Eliminados
- Conservados anonimizados para usos futuros en otras investigaciones

Fdo.: El/la testigo,

Fdo.: El/la investigador/a que solicita el consentimiento

Nombre y apellidos:

Nombre y Apellidos:

Fecha:

Fecha:

**DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO PARA REPRESENTANTE LEGAL PARA LA PARTICIPACIÓN EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN**

TÍTULO del estudio: \_\_\_\_\_

Yo, \_\_\_\_\_, representante legal de  
\_\_\_\_\_

- Leí la hoja de información al participante del estudio arriba mencionado que se me entregó, pude conversar con ..... y hacer todas las preguntas sobre el estudio.
- Comprendo que su participación es voluntaria, y que puede retirarse del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.
- Accedo a que se utilicen sus datos en las condiciones detalladas en la hoja de información al participante.
- Presto libremente mi conformidad para que participe en este estudio.

Al terminar este estudio acepto que sus datos sean:

- Eliminados
- Conservados anonimizados para usos futuros en otras investigaciones

Fdo.: El/la representante legal,

Fdo.: El/la investigador/a que solicita el consentimiento

Nombre e apellidos:

Nombre e apellidos:

Fecha:

Fecha:

**8.2 ANEXO II: DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DE GALICIA (CEIm-G)**



## DICTAMEN DEL Comité de ética de la investigación con medicamentos de Galicia (CEIm-G)

Laura Romero Sánchez, Secretaria del Comité de ética de la investigación con medicamentos de Galicia (CEIm-G)

### CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 30/01/25 el estudio:

**Título:** Estudio de tratamiento perioperatorio del cáncer de pulmón no microcítico localizado y localmente avanzado

**Promotor:** *Sofía Silva Díaz*

**Tipo de estudio:** EOM retrospectivo

**Version:** Versión 1.1, 09-01/2025

**Centros:** C.H. Universitario de A Coruña

**Investigadores:** *Sofía Silva Díaz*

**Código del Promotor:** EARLY-LUNG

**Código de Registro:** 2025/014

Y, tomando en consideración las siguientes cuestiones:

- La pertinencia del estudio, teniendo en cuenta el conocimiento disponible, así como los requisitos legales aplicables.
- La idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio, justificación de los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, así como los beneficios esperados.
- Los principios éticos de la Declaración de Helsinki vigente.
- Los Procedimientos Normalizados de Trabajo del CEIm-G de Galicia

Emite un **INFORME FAVORABLE condicionado** para la realización del estudio, realizando las siguientes modificaciones:

-En el CV de la investigadora principal se debe actualizar el nombre de la entidad empleadora actual ya que consta C.H.U. Juan Canalejo.

-Protocolo: Se recomienda incluir en el protocolo una mayor definición de las variables que se van a recoger relacionadas con la quimioterapia. Modificar la fecha de nacimiento por año nacimiento o edad.

-En el documento de consentimiento informado modificar: En apartado de finalidad del estudio, se debe explicar cuál es la finalidad del estudio de forma comprensible para los participantes y no solo indicar que se van a obtener datos, por favor concretar. En el apartado de tratamiento de datos: Incluir el correo electrónico del delegado de protección de datos dpd@sergas.es, ya que figura el de la investigadora. Queda pendiente remitir la documentación con los cambios incorporados (documento en limpio y con control de cambios) para su archivo en el comité y para la emisión de un dictamen definitivo.





## Y HACE CONSTAR QUE:

1. El comité cumple los requisitos legales vigentes aplicables a los Comités de ética de investigación.
2. El comité tanto en su composición como en sus PNTs cumple las Normas de Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95).
3. La composición actual del comité es:

Susana María Romero Yuste (Presidenta). Médico Especialista en Reumatología.  
Diego Santos García (Vicepresidente). Médico Especialista en Neurología.  
Laura Romero Sánchez (Secretaria). Médico Especialista en Alergología.  
Martina Lema Oreiro (Vicesecretaria). Farmacéutica de Hospital.  
Rosendo Bugarín González. Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.  
Nuria Carballeda Feijóo. Miembro lego. Representante de los intereses de los pacientes.  
Juana M<sup>a</sup> Cruz del Río. Trabajadora Social.  
Orlando Peñas-Veracruz González. Asesor jurídico.  
José Álvaro Fernández Rial. Médico Especialista en Medicina Interna.  
José Luis Fernández Trisac. Médico Especialista en Pediatría.  
M<sup>a</sup> José Ferreira Díaz. Diplomada Universitaria de Enfermería.  
Agustín Pía Morandeira. Farmacéutico de Atención Primaria  
Jorge Prado Casal. Licenciado en CC. Físicas. Experto en Protección de Datos.  
Carmen Rodríguez-Tenreiro Sánchez. Licenciada en Farmacia.  
Rafael Carlos Vidal Pérez. Médico Especialista en Cardiología.  
M<sup>a</sup> Asunción Verdejo González. Médico Especialista en Farmacología Clínica.  
Paula M<sup>a</sup> López Vázquez. Médico Especialista en Farmacología Clínica.  
Concepción Vilas Fernández. Trabajadora Social.

Firmado digitalmente en Santiago de Compostela,

