

Traballo de
fin de grao

Papel da inmunoterapia como complemento da cirurxía en carcinoma non microcítico de pulmón en estadios iniciais: unha revisión sistemática.

Papel de la inmunoterapia como complemento de la cirugía en carcinoma no microcítico de pulmón en estadios iniciais: una revisión sistemática.

Role of immunotherapy as complement to surgery in early stage non-small cell lung cancer: a systematic review.

Autor: Pedro Areal Antolin

Titor: Rafael Varela Ponte

Cotitora: María Carmen Areses Manrique

Departamento: Departamento de
Psiquiatría, Radioloxía, Salud Pública,
Enfermería y Medicina

Xuño de 2024

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	6
2. INTRODUCCIÓN	9
2.1. CARCINOMA DE PULMON NO MICROCÍTICO	9
2.1.1. Diagnóstico y clasificación histológica.....	9
2.1.2. Estadificación y valoración preoperatoria.....	10
2.1.3. Tratamiento del carcinoma de pulmón no microcítico en estadios iniciales (estadios I, II y III resecable).....	12
2.2. INMUNOTERAPIA CON INHIBIDORES DE CHECKPOINT	14
3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	17
4. MATERIALES Y MÉTODOS	18
4.1. ESQUEMA PICO	18
4.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	18
4.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	18
4.4. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	19
4.5. SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....	19
5. RESULTADOS.....	21
5.1. TIPO DE ESTUDIOS INCLUIDOS	23
5.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES INCLUIDOS.....	23
5.3. TRATAMIENTOS ADMINISTRADOS	25
5.3.1. Tratamiento neoadyuvante	25
5.3.2. Cirugía	26
5.3.3. Tratamiento adyuvante.....	27
5.3.4. Quimioterapia administrada.....	27
5.4. RESPUESTA PATOLÓGICA	27
5.5. SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTOS	28
5.6. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD	29
5.7. SUPERVIVENCIA GLOBAL	30
5.8. EFECTOS ADVERSOS.....	30
5.9. RESULTADOS POR SUBGRUPOS	32
6. DISCUSIÓN.....	34

7. CONCLUSIONES	39
8. BIBLIOGRAFÍA.....	40

ABREVIATURAS

AIS: adenocarcinoma in situ.

ASCO: *American Society of Clinical Oncology.*

Cont: grupo control.

ctDNA: ADN tumoral circulante.

DFS: *disease-free survival*, supervivencia libre de enfermedad.

DLCO: difusión pulmonar de monóxido de carbono.

EBUS/EUS: ultrasonografía endobronquial/ ultrasonografía endoscópica.

EFS: *event-free survival*, supervivencia libre de eventos.

EMA: *European Medicines Agency.*

ESMO: *European Society for Medical Oncology.*

Exp: grupo experimental.

FDA: *Food and Drug Administration.*

FEV1: volumen en espiración forzada en el primer segundo.

HR: *Hazard Ratio.*

IC: intervalo de confianza.

ICIs: *immune checkpoint inhibitors*, inhibidores de puntos de control inmune.

ITKs: inhibidores de tirosin kinasas.

MIA: adenocarcinoma mínimamente invasivo.

MPR: *major pathologic response*, respuesta patológica mayor.

NSCLC: *non-small cell lung cancer*, carcinoma pulmonar no microcítico.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OR: *Odds Ratio.*

OS: *overall survival*, supervivencia global.

pCR: *pathologic complete response*, respuesta patológica completa.

PET: tomografía por emisión de positrones.

PICO: *patients, intervention, comparison, outcome.*

PRISMA: *preferred reported items for systematic reviews and meta-analysis.*

QT: quimioterapia.

RR: riesgo relativo.

SBRT: *stereotactic body radiotherapy*, radioterapia estereotáctica.

SCLC: *small cell lung cancer*, carcinoma pulmonar microcítico.

TC: tomografía computerizada.

TMB: *tumour mutational burden*, carga mutacional tumoral.

TNM: tumor, nódulo(s), metástasis.

Tto: tratamiento.

VAM: mediastinoscopia asistida por vídeo.

VATS: toracoscopia asistida por vídeo.

VO2: consumo de oxígeno.

1. RESUMEN

Introducción: A pesar de que en un porcentaje importante de los casos el carcinoma no microcítico de pulmón (NSCLC) es resecable al diagnóstico, gran parte de ellos recidivan tras la cirugía, empeorando la supervivencia. La inmunoterapia con inhibidores de *checkpoint* puede mejorar el pronóstico en estos pacientes, como ya lo hace en aquellos con enfermedad metastásica.

Objetivos: resumir la evidencia disponible sobre el uso de inmunoterapia en NSCLC resecable en adyuvancia, neoadyuvancia o tratamiento perioperatorio.

Métodos: se realizaron sucesivas búsquedas en PubMed para la identificación de ensayos clínicos controlados y aleatorizados que cumplieran con los criterios de inclusión previamente especificados.

Resultados: se identificaron 8 estudios que cumplían los criterios preestablecidos, de los cuales 2 evaluaban la inmunoterapia en adyuvancia, 5 en esquema perioperatorio y uno en neoadyuvancia. El tratamiento con inmunoterapia supuso en los estudios en neoadyuvancia o tratamiento perioperatorio una mejoría en la tasa de respuesta patológica completa (pCR) y en la supervivencia libre de eventos (EFS), mientras que en los ensayos en adyuvancia implicó una mejora en la supervivencia libre de enfermedad (DFS).

Conclusiones: el uso de inmunoterapia con inhibidores de *checkpoint* mejora el pronóstico de los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico resecable, lo cual debe trasladarse a la práctica clínica habitual. No obstante, se requieren más estudios que determinen la pauta de tratamiento y duración más adecuada, así como una mejor selección de qué pacientes se benefician más del tratamiento.

Palabras clave: carcinoma de pulmón no microcítico, inhibidores de *checkpoint* inmune, inmunoterapia, estadio inicial, resecable, adyuvancia, neoadyuvancia, tratamiento perioperatorio.

RESUMO

Introdución: A pesar de que nunha porcentaxe importante dos casos o carcinoma non microcítico de pulmón (NSCLC) é reseccable ao diagnóstico, gran parte deles recidivan tras a cirurxía, empeorando a supervivencia. A inmunoterapia con inhibidores de *checkpoint* pode mellorar o pronóstico nestes pacientes, como xa o fai naqueles con enfermidade metastásica.

Obxectivos: resumir a evidencia dispoñible sobre o uso de inmunoterapia en NSCLC reseccable en adxuvancia, neoadxuvancia ou tratamento perioperatorio.

Métodos: realizáronse sucesivas procuras en PubMed para a identificación de ensaios clínicos controlados e aleatorizados que cumprisen cos criterios de inclusión previamente especificados.

Resultados: identificáronse 8 estudos que cumprían os criterios preestablecidos, dos cales 2 avaliaban a inmunoterapia en adxuvancia, 5 en esquema perioperatorio e un en neoadxuvancia. O tratamento con inmunoterapia supuxo nos estudos en neoadxuvancia ou tratamento perioperatorio unha melloría na taxa de resposta patolóxica completa (pCR) e na supervivencia libre de eventos (EFS), mentres que nos ensaios en adxuvancia implicou unha mellora na supervivencia libre de enfermidade (DFS).

Conclusións: o uso de inmunoterapia con inhibidores de *checkpoint* mellora o pronóstico dos pacientes con cancro de pulmón non microcítico reseccable, o cal debe trasladarse á práctica clínica habitual. Con todo, requírense máis estudos que determinen a pauta de tratamento e duración máis adecuada, así como unha mellor selección dos pacientes que máis se poden beneficiar do tratamento.

Palabras chave: carcinoma de pulmón non microcítico, inhibidores de *checkpoint* inmune, inmunoterapia, estadio inicial, reseccable, adxuvancia, neoadxuvancia, tratamento perioperatorio.

ABSTRACT

Introduction: Although a significant percentage of non-small cell lung carcinoma (NSCLC) cases are resectable at diagnosis, many of them suffer recurrence after surgery, worsening survival. Immunotherapy with checkpoint inhibitors may improve the prognosis of these patients, as it already does in those with metastatic disease.

Objectives: to summarize the available evidence on the use of immunotherapy in resectable NSCLC in adjuvant, neoadjuvant or perioperative settings.

Methods: Successive searches were made in PubMed to identify randomized controlled clinical trials that met the previously specified inclusion criteria.

Results: 8 studies were identified that met the pre-established criteria, of which 2 evaluated immunotherapy in adjuvant setting, 5 in perioperative scheme and one as neoadjuvant treatment. In neoadjuvant or perioperative studies, immunotherapy led to an improvement in the pathologic complete response rate (pCR) and event-free survival (EFS), while in the adjuvant trials it led to an improvement in disease-free survival (DFS).

Conclusions: the use of immunotherapy with checkpoint inhibitors improves the prognosis of patients with resectable non-small cell lung cancer, which should be translated into routine clinical practice. However, further studies are required to determine the most appropriate treatment regime and its duration, as well as a better selection of which patients benefit most from this treatment.

Key words: non-small cell lung carcinoma, immune checkpoint inhibitors, immunotherapy, early stage, resectable, adjuvant, neoadjuvant, perioperative treatment.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. CARCINOMA DE PULMON NO MICROCÍTICO

El cáncer de pulmón es la neoplasia maligna con mayor incidencia y mortalidad a nivel mundial, siendo responsable del 12,4% de los diagnósticos y el 18,7% de las muertes por cáncer en el mundo (1). En España, supone el tercer cáncer más frecuente, tras el colorrectal y el de mama, y es, con diferencia, el más mortal. Se estima que en 2024 se diagnosticarán en nuestro país 32 768 nuevos casos, siendo el 68,6% en hombres y el 31,4% en mujeres. En 2022, el cáncer de pulmón supuso 22 727 muertes en España. (2)

Esta enfermedad es, por tanto, un problema de salud pública importante cuyo adecuado manejo diagnóstico y terapéutico es prioritario.

2.1.1. Diagnóstico y clasificación histológica

La sospecha clínica de un carcinoma pulmonar se fundamenta en un hallazgo radiológico sugestivo, bien como hallazgo casual o bien en el contexto de un cuadro clínico y un perfil de riesgo compatible. La prueba fundamental para la caracterización de un nódulo o masa pulmonar, así como para su estadificación locorregional, es la tomografía computerizada (TC) torácica. (3)

Salvo en casos excepcionales en los que el riesgo de complicaciones en la toma de muestras es inaceptable, se requiere un diagnóstico anatomopatológico previo a cualquier actitud terapéutica. El método preferido para la toma de biopsias es la broncoscopia, si bien otras opciones son la punción guiada por TC (en lesiones periféricas no accesibles con broncoscopia) o la ultrasonografía endobronquial (EBUS) o ultrasonografía endoscópica (EUS), en caso de afectación mediastínica. (4)

Una vez obtenida la confirmación de malignidad, se recomienda la caracterización del subtipo histológico, siendo la clasificación usada habitualmente la de la OMS, cuya última versión es de 2021 (5). Los carcinomas pulmonares se subdividen en dos grandes grupos:

El carcinoma de pulmón de célula pequeña (SCLC), tumor de estirpe neuroendocrina, supone aproximadamente un 15% del total de las neoplasias malignas de pulmón (6) y, por sus características diferenciales (especialmente, su gran agresividad y ausencia de dianas terapéuticas específicas), tiene un manejo específico que no será objeto de análisis en esta revisión. (7)

Por el contrario, el carcinoma pulmonar no microcítico (NSCLC) agrupa más del 80% de los casos y se subdivide a su vez en tres grupos principales (3,4,6):

- **Adenocarcinoma:** es actualmente el subtipo más frecuente, con una tendencia ascendente. Es el más frecuente en mujeres y en no fumadores. Se clasifica a su vez en distintos tipos según el grado de invasión y el patrón de crecimiento, con implicaciones pronósticas por sus diferencias

en el riesgo de diseminación. En concreto, el adenocarcinoma in situ (AIS, lesión preinvasiva), el adenocarcinoma mínimamente invasivo (MIA, aquel cuyo componente invasivo es menor a 5 mm) y aquellos tumores menores de 3 cm con patrón de crecimiento lepidico tienen un riesgo de diseminación ganglionar muy bajo y, por tanto, podrían beneficiarse de tratamientos menos agresivos. En aproximadamente un tercio de los casos presentan alteraciones moleculares en distintos protooncogenes para los que se dispone de dianas terapéuticas específicas, como EGFR, ALK, ROS1, BRAF, RET, NTRK o MET. La mutación más frecuentemente identificada es, sin embargo, en KRAS (30-40% de los casos), para la cual se están desarrollando terapias (8,9).

- **Carcinoma escamoso o epidermoide:** se asocia más al tabaquismo. Se caracteriza por mutaciones en genes supresores tumorales como KKN2A o TP53 que le confiere inestabilidad genética, siendo infrecuentes en este caso las alteraciones moleculares con dianas específicas.
- **Carcinoma de célula grande:** aquellos que carecen de características histológicas e inmunohistoquímicas de los dos tipos anteriores.

En la práctica clínica es imprescindible la distinción entre carcinoma escamoso y carcinoma no escamoso, por sus implicaciones diagnóstico-terapéuticas, pues la determinación de alteraciones moleculares se recomienda para los tumores no escamosos, reservándose en los escamosos para casos atípicos (menores de 50 años o pacientes con poca carga tabáquica acumulada). (10)

Junto con la determinación de dianas terapéuticas, en aquellos tumores en enfermedad metastásica también es obligatoria la determinación de PD-L1 por el tumor, por su importancia a la hora de determinar el papel de la inmunoterapia con anticuerpos inhibidores de *checkpoint* inmune (ICIs) en el tratamiento sistémico. (11)

2.1.2. Estadificación y valoración preoperatoria

La correcta estadificación del NSCLC es prioritaria para establecer el pronóstico y guiar el manejo terapéutico, siendo el sistema más utilizado el TNM, del cual se ha publicado recientemente la propuesta para la novena edición (12). Dado que la implementación de esta última versión aún no se ha generalizado y los artículos analizados en esta revisión no la utilizan, para este trabajo se hará referencia a la octava edición (13). Dicha clasificación se resume en la **tabla 1**.

Las pruebas iniciales en la estadificación del cáncer de pulmón son la TC de tórax y abdomen superior y el PET-TC. Para el componente T, el PET-TC mejora la diferenciación de la lesión tumoral de la atelectasia asociada y tiene un valor predictivo negativo del 100% para descartar derrame pleural maligno. En la valoración de la afectación ganglionar es donde el PET aporta más beneficios, aumentando mucho la precisión diagnóstica. (3)

La presencia de afectación ganglionar mediastínica (N2) debe ser confirmada histopatológicamente mediante métodos invasivos. Se debe realizar estadificación invasiva en los siguientes casos (4):

- Presencia de adenopatías patológicas en TC o PET-TC.

- Sospecha de afectación N1.
- Tumores centrales (en los dos tercios interiores del pulmón).
- Tumores mayores de 3cm, particularmente adenocarcinomas hipercaptantes en PET.

La prueba de elección en estos casos, por su rentabilidad y menor invasividad, es el EBUS/EUS. Se deben evaluar como mínimo las estaciones paratraqueales bajas (4L y 4R) y subcarinal (estación 7), con toma de muestra de los ganglios captantes en PET y del mayor ganglio identificado con tamaño >5mm. En caso de que persista la sospecha de afectación con EBUS/EUS negativa o bien los resultados de la misma sean no valorables, se requieren métodos quirúrgicos, siendo la técnica más extendida la mediastinoscopia asistida por vídeo (VAM). Para la valoración de la ventana aorto-pulmonar (estaciones 5 y 6), cuya afectación es frecuente en tumores del lóbulo superior izquierdo, pueden ser necesarios otros abordajes como la mediastinoscopia cervical extendida, la mediastinotomía o la toracoscopia asistida por video (VATS). (14)

Se recomienda la realización de resonancia magnética cerebral para descartar metástasis a nivel del sistema nervioso central a todos los pacientes candidatos a tratamiento con intención curativa, si bien con distinto nivel de evidencia en función del estadio. (4)

Tabla 1: Clasificación TNM (octava edición) simplificada. Adaptado de Goldstraw et al. 2016. (13)

T: tumor primario		
Tx	Tumor no valorable.	
T0	No evidencia de tumor.	
Tis	Carcinoma in situ.	
T1	Tumor ≤ 3cm rodeado por parénquima pulmonar o pleura visceral sin extensión proximal al bronquio lobar.	
T2	Tumor >3 y ≤5 cm o con cualquiera de estas características: <ul style="list-style-type: none"> - Invasión del bronquio principal sin afectar a la carina. - Invasión de pleura visceral. - Asocia atelectasia o neumonitis obstructiva con extensión a la región hilar. 	
	T2a	>3cm y ≤ 4 cm.
	T2b	>4cm y ≤5cm.
T3	Tumor >5 cm y ≤7 cm o con cualquiera de las siguientes características: <ul style="list-style-type: none"> - Nódulo(s) satélite en el mismo lóbulo. - Invasión de: pared torácica (pleura parietal y tumores del sulcus superior), nervio frénico, pericardio parietal. 	
T4	Tumor >7cm o con cualquiera de las siguientes características: <ul style="list-style-type: none"> - Nódulo(s) satélite en distinto lóbulo del pulmón ipsilateral. - Invasión de: diafragma, mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea (incluyendo carina), nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpo vertebral. 	
N: afectación ganglionar regional		
Nx	Ganglios no valorables.	
N0	No evidencia de afectación ganglionar.	
N1	Afectación de ganglios peribronquiales, intrapulmonares o hiliares ipsilaterales.	
N2	Afectación de ganglios mediastínicos o subcarinales ipsilaterales.	

N3	Afectación de ganglios hiliares o mediastínicos contralaterales o escalénicos o supraclaviculares ipsilaterales o contralaterales.
M: metástasis a distancia	
M0	No evidencia de metástasis a distancia.
M1	Evidencia de metástasis a distancia (incluye nódulos en pulmón contralateral o pleura y pericardio y derrame pleural maligno).
E: Estadio	
IA	T1N0
IB	T2a N0
IIA	T2b N0
IIB	T3N0M0, T1-2N1
IIIA	T3N1, T4N0-1, T1-2N2
IIIB	T3-4N2, T1-2N3
IIIC	T3-4N3
IV	M1 (con cualquier T y cualquier N)

Una vez realizada la estadificación clínica, en aquellos pacientes en los que se plantea la resección quirúrgica, es necesario la valoración de la operabilidad. Esto es especialmente importante teniendo en cuenta que el tabaquismo, principal factor de riesgo para el cáncer de pulmón, se asocia a comorbilidades cardiovasculares y pulmonares que pueden complicar la cirugía o verse agravadas por la misma.

Es necesaria inicialmente una evaluación del riesgo cardíaco, con optimización de la cardiopatía si la hubiese. Una vez la valoración cardíaca es favorable, se deben determinar la FEV1 y la DLCO. Si ambos son superiores al 80% del valor teórico, se puede realizar resección hasta neumonectomía. En caso contrario, se debe de calcular el consumo de oxígeno (VO₂) pico. Si este es superior al 75% o $> 20 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, se puede realizar lobectomía o neumonectomía, mientras que si es menor del 35% o $< 10 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, no se recomienda. Para valores intermedios de VO₂ es necesario estimar la FEV1 y DLCO post-resección. Si ambos son superiores al 30% la resección calculada es posible, mientras que si alguno es menor se estima el VO₂ pico post-resección, pudiéndose llevar a cabo la resección si este es mayor del 35% del teórico o $> 10 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$. (4)

2.1.3. Tratamiento del carcinoma no microcítico de pulmón en estadios iniciales (estadios I, II y III resecable)

Para los estadios I y II, el tratamiento de elección es la resección quirúrgica en todo aquel paciente operable. La técnica preferida es la lobectomía, aunque se acepta la segmentectomía en adenocarcinomas cT1a con variantes histológicas de buen pronóstico. (4)

Se recomienda la realización de linfadenectomía sistemática, si bien en aquellos tumores en estadio I no parece influir en la supervivencia (4). Para considerar una resección como completa, se requiere, además de un margen microscópico negativo, la evaluación de al menos 6 ganglios,

siendo 3 de ellos mediastínicos y al menos uno subcarinal, sin afectación metastásica del ganglio más craneal reseado. (3)

Tanto el abordaje toracoscópico (VATS) como la toracotomía abierta cumplen criterios oncológicos de seguridad, recomendándose la VATS siempre que sea posible por su menor morbimortalidad y estancia hospitalaria asociadas. (3)

En aquellos pacientes inoperables o que rechacen la cirugía, se recomienda la administración de radioterapia estereotáctica (SBRT). (4)

La evidencia en forma de ensayos clínicos comparando la cirugía con la radioterapia en pacientes operables es escasa. Parece que en tumores en estadio I, la SBRT puede tener resultados similares a los de la resección (4). En un metaanálisis que incluía 29 511 pacientes (provenientes, no obstante, en su mayoría de estudios observacionales), si bien la cirugía se demostró superior, en el caso de los tumores T1N0 no hubo diferencias significativas ni en la supervivencia global ni en la supervivencia cáncer-específica (15).

En el caso de los pacientes con tumores en estadio III, el tratamiento más adecuado es, todavía en la actualidad, poco claro, principalmente por la gran heterogeneidad. Para la cirugía, el beneficio es poco acusado frente al tratamiento con quimiorradioterapia con intención radical (4,16) y no hay unos criterios de reseabilidad universalmente aceptados, aunque se aceptan las siguientes premisas (3,4,16):

- La resección completa debe ser técnicamente factible.
- La categoría T4, tanto por tamaño como por invasión, no debe de constituir una contraindicación para la cirugía sin haber sido valorado primero por parte el equipo quirúrgico (incluyendo distintos especialistas como neurocirujanos en caso de afectación vertebral, por ejemplo).
- La afectación N3 contraindica formalmente la cirugía.
- En caso de afectación N2, para considerarse reseable debe de haber afectación de una única estación, con adenopatía únicas y con previa respuesta a la neoadyuvancia.
- En casos en los que con la terapia de inducción se haya conseguido un *downstaging*, se debe de reevaluar la indicación quirúrgica.

En cualquier caso, el tratamiento en este estadio debe de ser multimodal, decidido de forma multidisciplinar.

Pese al diagnóstico en estadios precoces y el adecuado tratamiento quirúrgico, el pronóstico de estos pacientes es susceptible de mejora. Se considera que el 30-55% de los pacientes recidivan de su enfermedad, siendo la mayoría de estas recidivas en forma de metástasis a distancia que implican incurabilidad (16,17). En un estudio retrospectivo que incluía 1294 pacientes en estadios I-II y 346 en estadio III, las tasas de recidiva fueron del 20% en estadios I-II y del 52% en aquellos en estadio III, siendo más frecuentes en los dos primeros años y en más del 70% en forma de metástasis a distancia. (18)

Las cifras de mortalidad en estos estadios son también importantes, siendo la supervivencia a 5 años del 50-60% en estadio II y menor del 40% en estadio III. (13)

Por todo esto, se antoja necesaria la administración de terapias complementarias que mejoren estas cifras de recurrencia y mortalidad. En pacientes con estadio II se recomienda la administración de 3 a 4 ciclos quimioterapia basada un agente de platino en combinación con otro compuesto (4). Los compuestos con más experiencia en combinación con el cisplatino son la vinorelbina y los taxanos, aunque también existe experiencia con la gemcitabina, el etopósido o, para tumores no escamosos, el pemetrexed (19).

La administración de quimioterapia, tanto en adyuvancia como en neoadyuvancia, demostró en sendos metaanálisis una mejoría muy modesta pero sólida de la supervivencia, con cifras a 5 años en torno a un 5% mejores para ambos abordajes (20,21). Si bien no se ha demostrado la superioridad de la neoadyuvancia o la adyuvancia, se recomienda esta última por su mayor experiencia de uso. (4)

En estadio III, como ya se ha comentado, el tratamiento debe ser multimodal. En aquellos casos que no hayan recibido tratamiento neoadyuvante (por ejemplo, estadios III patológicos, en los que la estadificación real se conoce durante o tras la cirugía) se recomienda la administración de quimioterapia adyuvante de forma análoga al estadio II. (16)

En los casos de estadio III clínico resecable o potencialmente resecable, el abordaje más recomendado es la administración de quimioterapia neoadyuvante, pudiendo estar acompañada de radioterapia de inducción en los tumores del sulcus superior (tumor de Pancoast). (16)

Por el gran riesgo de recidiva (y de desarrollo de nuevos tumores primarios metacrónicos), se recomienda un seguimiento del paciente tras la resección, con realización de TC con contraste que incluya las glándulas suprarrenales cada 6 meses durante los dos primeros años, para posteriormente realizar TC torácico de baja radiación anualmente. (22)

Dada la modesta mejora de la supervivencia atribuible a la quimioterapia, es de un interés crítico la búsqueda de nuevas terapias que permitan optimizar el pronóstico en estos estadios. Tanto la inmunoterapia con inhibidores de checkpoint como las terapias dirigidas con inhibidores de tirosin kinasas (ITKs) forman parte del arsenal terapéutico en el estadio metastásico (10,11). Por ello, en los últimos años se están realizando diversos ensayos clínicos que evalúan estas terapias en estadios más precoces (23).

2.2. INMUNOTERAPIA CON INHIBIDORES DE *CHECKPOINT*

La relación entre el sistema inmune y las enfermedades neoplásicas ha sido evidente desde hace muchos años, observándose, por ejemplo, la asociación de ciertas inmunodeficiencias con determinadas neoplasias. En el siglo XX, Thomas y Burnet propusieron la teoría de la vigilancia inmunológica del cáncer, de forma que el sistema inmune reconocería antígenos tumorales y generaría una respuesta frente a los mismos (24). Así, una característica de las células tumorales

sería el ser resistente a dichos mecanismos de vigilancia inmune y, de hecho, la evasión de la destrucción inmune constituye uno de los *hallmarks* del cáncer (25).

El concepto de inmunoterapia hace referencia, por tanto, a la estimulación de la actividad antitumoral del sistema inmune. Las células que tienen un mayor protagonismo en esta vigilancia inmunológica son los linfocitos T, especialmente los linfocitos T citotóxicos CD8+, los cuales reconocen los antígenos tumorales e inducen su destrucción por distintos mecanismos (24,26). La forma más extendida de inmunoterapia antitumoral en tumores de órgano sólido es mediante anticuerpos que actúan en vías de señalización de estas células favoreciendo su actividad, los cuales se conocen como inhibidores de *checkpoint* inmunes (ICIs).

Los dos sistemas de regulación inmune más utilizadas como diana de estos anticuerpos son:

- **CTLA4:** proteína de membrana de la superfamilia de las inmunoglobulinas que se expresa en las células T. Antagoniza la unión de CD28 (otro receptor de membrana del linfocito) con los ligandos de la familia de B7, expresados en la superficie de las células presentadoras de antígenos. Esta unión es fundamental en la sinapsis inmunológica pues genera señales de activación del linfocito T. La unión de CTLA4 con B7, en cambio, además de interferir con CD28, activa una cascada de fosfatasa que inactivan al linfocito. (24)
- **Eje PD-1/PD-L1:** PD-1 es también una glucoproteína de membrana de la superfamilia de las inmunoglobulinas que se expresa en células T activadas cuya unión con sus ligandos (PD-L1 principalmente) produce la inactivación y/o muerte por apoptosis del linfocito. En muchas neoplasias se produce una sobreexpresión de PD-L1 por parte de las células tumorales que implica una mayor inactivación linfocitaria. (24)

El bloqueo de estas vías de señalización inmune, por tanto, favorece la acción antitumoral de los linfocitos. La inmunoterapia con anticuerpos anti-CTLA4 y anti PD-(L)1 se usa en el tratamiento de múltiples cánceres (melanoma, pulmón, riñón, cabeza y cuello, gastrointestinales...) y la lista de indicaciones no deja de aumentar, así como el desarrollo de nuevas moléculas contra estas u otras dianas. (24,25,27)

Para el uso de anticuerpos inhibidores del eje PD-1/PD-L1 en cáncer de pulmón resulta útil la determinación inmunohistoquímica de PD-L1 por parte del tumor, pues esta se correlaciona con una mayor probabilidad de respuesta. Así, para cada compuesto y para cada indicación existe un límite determinado del porcentaje de expresión para su uso tanto en monoterapia como en combinación con quimioterapia (11).

Los ICIs con indicación en carcinoma pulmonar no microcítico son los siguientes: ipilimumab, tremelimumab (ambos anti-CTLA4); nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab (anti-PD-1); atezolizumab y durvalumab (anti-PD-L1). Todos tienen recomendación en enfermedad metastásica en distintas combinaciones, con o sin quimioterapia acompañante en función del estado basal del paciente y el porcentaje de expresión de PD-L1(11). Además, durvalumab está recomendado en estadio localmente avanzado irreseccable tras quimiorradioterapia de inducción (28).

Dado que estos anticuerpos interfieren con mecanismos de tolerancia inmunitaria frente a autoantígenos, el perfil de toxicidad consiste mayoritariamente en fenómenos de tipo autoinmune que, aunque suelen ser leves, pueden llegar a ser fatales (en hasta un 1,3% de los casos) (29). Los anticuerpos contra CTLA-4 tienen una mayor toxicidad, siendo los efectos adversos graves más frecuentes de tipo gastrointestinal (diarrea o colitis) o neurológico; mientras que los anti-PD-(L)1 tienen un perfil de toxicidad más favorable, siendo más frecuentes las endocrinopatías, la hepatitis o la neumonitis (24,29).

El manejo de estos efectos adversos requiere muchas veces la suspensión del tratamiento (de forma definitiva en casos graves), la administración de glucocorticoides u otras terapias inmunosupresoras y, en los casos de afectación de glándulas endocrinas, puede requerir tratamiento hormonal sustitutivo. (29)

Teniendo en cuenta este perfil de toxicidad, aquellos pacientes con enfermedades autoinmunes tienen un mayor riesgo de estos efectos adversos y de exacerbación de su enfermedad de base. Por ello, estas enfermedades suponen un motivo de exclusión en los ensayos clínicos y, pese a que no constituyen una contraindicación absoluta, su uso en estos pacientes debe de ser cuidadoso y siempre tras una valoración pormenorizada del riesgo/beneficio. (29)

3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

El cáncer de pulmón es la neoplasia maligna con mayor incidencia y mortalidad a nivel global (1). El carcinoma de pulmón no microcítico (NSCLC) es el tipo histológico más frecuente, correspondiendo con más del 80% de los casos (6).

Un porcentaje importante (en torno al 25%) de pacientes con NSCLC son diagnosticados en estadios no avanzados (21), en los cuales la cirugía supone el tratamiento potencialmente curativo de primera elección. Pese a ello, las tasas de recidiva en estos casos son de entre el 30% y el 55%, dependiendo del estadio (17). La quimioterapia con compuestos de platino, bien adyuvante, bien neoadyuvante, forma parte del tratamiento estándar en los estadios II-III, mejorando la supervivencia de forma muy modesta (aumentándola en torno al 5% a los 5 años) (20,21).

Resulta, por tanto, de importancia capital la búsqueda de nuevas estrategias de tratamiento que mejoren el pronóstico de estos pacientes. Las terapias dirigidas y la inmunoterapia con inhibidores de *checkpoint* (ICIs) han cambiado notablemente el paradigma de tratamiento en la enfermedad metastásica. En los últimos años se han publicado diversos ensayos clínicos que señalan que el uso de inmunoterapia en estadios iniciales mejora sensiblemente el pronóstico de estos pacientes.

Los objetivos de esta revisión son, por tanto:

OBJETIVO PRINCIPAL: resumir la evidencia disponible sobre el uso de inmunoterapia con inhibidores de checkpoint en adyuvancia, neoadyuvancia o tratamiento perioperatorio en pacientes con carcinoma de pulmón no microcítico.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Conocer la eficacia del tratamiento, medida con variables de resultado oncológico primarias o subrogadas.
- Conocer los efectos adversos más frecuentes.
- Definir subgrupos de pacientes que más se pueden beneficiar de estas terapias.
- Detectar limitaciones de dicha evidencia.
- Identificar posibles nuevas líneas de investigación.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

Para la realización de esta revisión sistemática, se siguió la metodología PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis). (30)

4.1. ESQUEMA PICO

La pregunta de investigación se formuló mediante el siguiente esquema:

- **Patients:** Pacientes con NSCLC resecable o potencialmente resecable (estadios I-III)
- **Intervention:** inmunoterapia con anticuerpos inhibidores de checkpoint en adyuvancia, neoadyuvancia o tratamiento perioperatorio (adyuvante + neoadyuvante), sola o en combinación con quimioterapia.
- **Comparison:** tratamiento estándar (quimioterapia basada en compuestos de platino).
- **Outcomes:** respuesta a tratamiento oncológico mediante variables primarias o subrogadas.

4.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- **Tipo de estudio:** ensayos clínicos aleatorizados y controlados. Los ensayos clínicos aleatorizados y controlados son la mayor fuente de evidencia en oncología. Además, dado que la inmunoterapia no tiene indicación en adyuvancia/neoadyuvancia o la ha adquirido muy recientemente, la probabilidad de encontrar estudios observacionales de calidad que cumplan estas características es muy baja.
- **Año de publicación:** estudios publicados desde 2018.
- **Idioma:** inglés o español.
- **Población:** pacientes con carcinoma de pulmón de célula no pequeña confirmado histológicamente, en estadios I-III (clínico o patológico) candidatos a cirugía (tumores resecables o potencialmente resecables en pacientes operables).
- **Intervención:** inmunoterapia con anticuerpos inhibidores de *checkpoint* (anti PD(L)-1 o anti-CTLA4), sola o combinada con quimioterapia convencional, en régimen de adyuvancia, neoadyuvancia o tratamiento perioperatorio (neoadyuvancia + adyuvancia), que no hayan recibido otros tratamientos previamente.
- **Control:** tratamiento estándar (quimioterapia basada en platino).

4.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Estudios distintos del ensayo clínico aleatorizado y controlado (ensayos clínicos no controlados, estudios observacionales, revisiones o metaanálisis).
- Artículos con fecha de publicación anterior a 2018, o con idioma distinto del inglés o el español.
- Ensayos que comparen distintas modalidades de inmunoterapia entre sí o que combinen inmunoterapia con tratamientos distintos de la quimioterapia basada en agentes de platino.

- Ensayos que incluyan pacientes con enfermedad metastásica o con tumores irresecables o recidivados.
- Estudios con pacientes con cáncer no confirmado histológicamente, con carcinoma de célula pequeña o con otros cánceres distintos del carcinoma de pulmón no microcítico.

4.4. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Para la contextualización del tema a revisar, se utilizaron términos de búsqueda simple y se consultaron las guías y publicaciones de distintas sociedades científicas. En la elaboración de la revisión sistemática, se hicieron búsquedas sucesivas en la base de datos MEDLINE (a través del buscador Pubmed) desde octubre de 2023 hasta abril de 2024. Dada la gran cantidad de evidencia disponible sobre cáncer de pulmón y lo específico del tema a revisar, y con el objetivo de realizar una búsqueda lo más sensible y específica posible, se empleó una serie de términos tanto de texto libre como Mesh, combinados mediante operadores booleanos.

La estrategia de búsqueda en Pubmed fue la siguiente:

(("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]) OR (NSCLC[Title/Abstract]) OR ("lung cancer"[Title/Abstract]) OR ("non-small cell lung cancer"[Title/Abstract]))

AND

(("Neoadjuvant Therapy"[Mesh]) OR ("Chemotherapy, Adjuvant"[Mesh]) OR (perioperative[Title/Abstract]) OR ("early stage"[Title/Abstract]) OR (resectable[Title/Abstract]) OR (neoadjuvan[Title/Abstract]) OR (adjuvan*[Title/Abstract]) OR (peri-operative[Title/Abstract]) OR (neo-adj*[Title/Abstract]))*

AND

(("Immune Checkpoint Inhibitors"[Mesh]) OR (immunotherap[Title/Abstract]) OR (ICI[Title/Abstract]) OR (ICIs[Title/Abstract]) OR (nivolumab[Title/Abstract]) OR (atezolizumab[Title/Abstract]) OR (pembrolizumab[Title/Abstract]) OR (durvalumab[Title/Abstract]) OR (ipilimumab[Title/Abstract]) OR (tremelimumab [Title/Abstract]) OR (cemiplimab[Title/Abstract]) OR ("immune checkpoint inhibit*" [Title/Abstract]))*

A los resultados obtenidos en la búsqueda se les aplicaron filtros por año de publicación (desde 2018), idioma (inglés o español) y tipo de estudio (ensayo clínico). Así mismo, se buscaron las publicaciones de los congresos de la ESMO y ASCO y se revisó la bibliografía de los artículos incluidos para buscar ensayos que cumplieran los criterios de inclusión y que no hubieran sido identificados en la búsqueda inicial.

4.5. SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Los artículos obtenidos en la búsqueda fueron sometidos a un cribado inicial mediante la valoración de título y abstract. Aquellos estudios que superaron el cribado fueron sometidos a una lectura

completa para evaluar su elegibilidad para esta revisión. Para ello se valoró el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión descritos previamente y la calidad del ensayo y el riesgo de sesgo.

La elegibilidad de los estudios fue evaluada de forma independiente por dos revisores y, en caso de dudas, se debatió su inclusión hasta llegar a consenso.

De los ensayos clínicos incluidos en la revisión se extrajo la siguiente información:

- Características de la muestra: edad, sexo, hábito tabáquico, estadio tumoral y características histológicas (subtipo histológico, expresión de PDL-1, determinación de alteraciones moleculares).
- Tipo de intervención y grupo control: fármaco, dosis, número de ciclos, porcentaje de cumplimiento.
- En los estudios en neoadyuvancia y tratamiento perioperatorio, resultados de la cirugía (porcentaje de cirugías, tipo de intervención, tasa de resección completa).
- Objetivos principales y secundarios: supervivencia libre de eventos (EFS), supervivencia libre de enfermedad (DFS), supervivencia global (OS), respuesta patológica completa (pCR), respuesta patológica mayor (MPR).
- Resultados, tanto en la población intención de tratar como en subgrupos específicos (hábito tabáquico, expresión de PD-L1, subtipo histológico, estadio tumoral, alteraciones moleculares).
- Efectos adversos más frecuentes.

5. RESULTADOS

Siguiendo la estrategia de búsqueda detallada anteriormente, se identificaron un total de 8 estudios que cumplían los criterios de inclusión y exclusión establecidos. El proceso de selección se resume en el diagrama de flujo (**figura 1**).

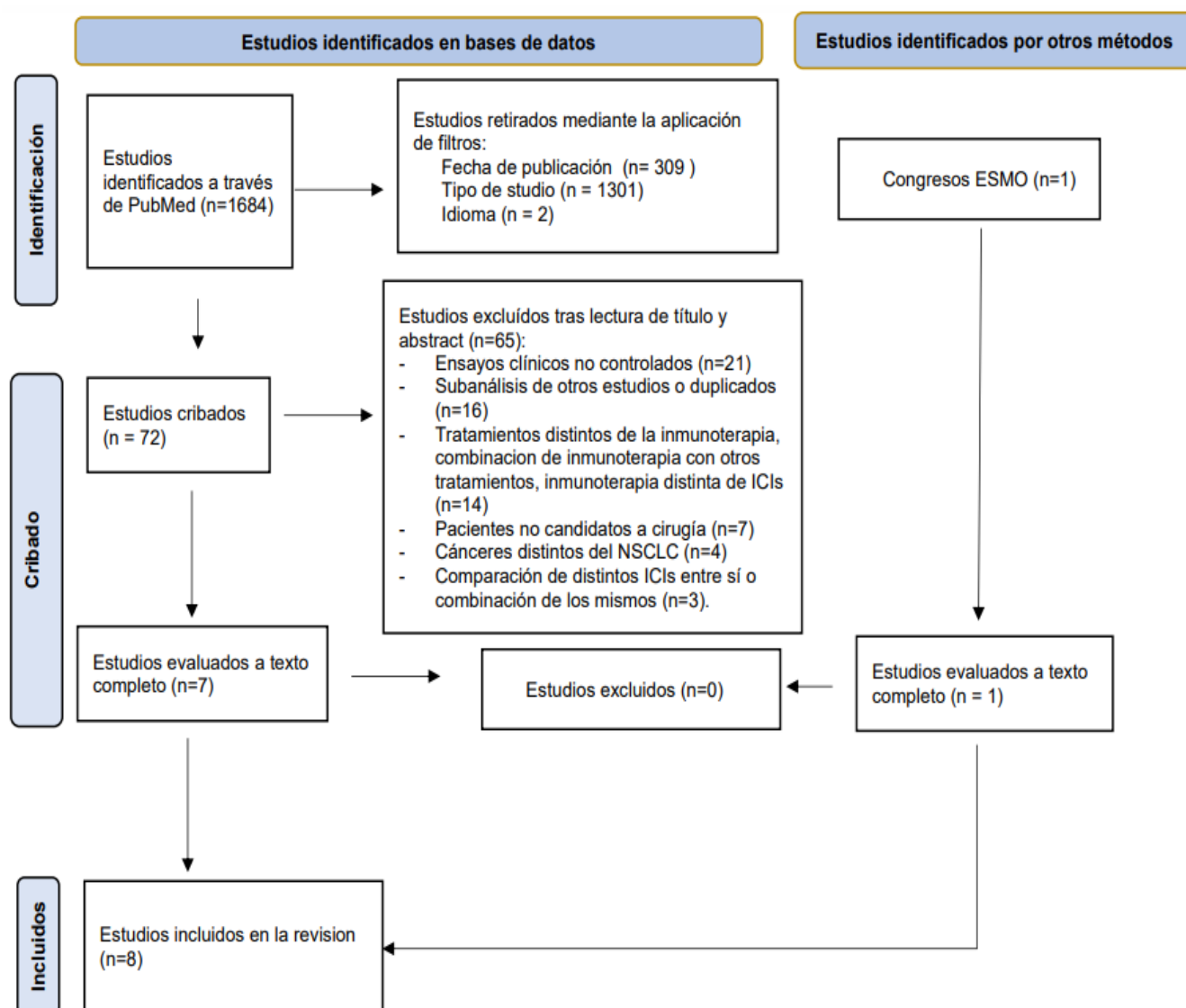


Figura 1: Diagrama de flujo PRISMA. Adaptado de Page MJ, et al. (30)

Las principales características de los estudios incluidos se resumen en la **tabla 2**. Los motivos de exclusión más frecuentes fueron el tratarse de ensayos clínicos no controlados, subanálisis de los ensayos incluidos y estudios que evaluaban otros tratamientos.

Tabla 2: Estudios incluidos en la revisión

Estudio, año	Diseño	Intervención	Control	Objetivos primarios	Resultados para los objetivos primarios
IMpower010, 2021 (31)	Fase III, abierto N:1005. Seguimiento medio: 32,2 meses. Estadio: IB-III A*	Atezolizumab adyuvante (x16) tras QT	Tratamiento de soporte tras QT	Supervivencia libre de enfermedad (DFS) en: - E II-III A PD-L1 ≥1% - E II-III A - Conjunto de la muestra	Resultados estadísticamente significativos para E II-III A, con (HR 0,66; 0,50–0,88; p=0,0039); o sin PD-L1 (HR 0,79; 0,64–0,96; p=0,020), pero no significativos en el conjunto de la muestra (HR 0,81; 0,67–0,99; p=0,040)
PEARLS/KEYNOTE-091, 2022 (32)	Fase III, triple ciego N: 1177 Seguimiento medio: 35.6 meses Estadio: IB-III A*	Pembrolizumab adyuvante (x18)	Placebo	DFS en: - Conjunto de la muestra - PD-L1 ≥50%	Resultados estadísticamente significativos en el conjunto de la muestra (HR 0,76; 0,63–0,91, p=0,0014), pero paradójicamente no significativos en PD-L1 ≥50% (HR 0,82; 0,57–1,18; p=0,14)
CheckMate 816, 2022 (33)	Fase III, abierto N: 358 Seguimiento medio: 41.4 meses Estadio: IB-III A	QT+ nivolumab neoadyuvante (x3)	QT neoadyuvante (x3)	Respuesta patológica completa (pCR). Supervivencia libre de eventos (EFS)	Resultados estadísticamente significativos para EFS (HR 0,63; IC 97,38%: 0,43-0,91; p=0,005) y pCR (24 % vs 2,2%, OR 13,94; IC 99%: 3,49-55,75; P<0.001)
KEYNOTE-671, 2023 (34)	Fase III, doble ciego N: 797 Seguimiento medio: 25.2 meses Estadio:IIA-III B	QT + pembrolizumab neoadyuvante (x4) + pembrolizumab adyuvante (x13)	QT neoadyuvante + placebo (x4) + placebo adyuvante (x13)	EFS, Supervivencia media (OS)	Beneficio estadísticamente significativo para EFS (HR 0,58; 0,46-0,72; p<0,001). No se alcanzó significación estadística para OS debido a inmadurez de los datos.
NADIM II, 2023 (35)	Fase II, abierto N: 86 Seguimiento medio: 26.1 meses Estadio: IIIA-III B	QT + nivolumab neoadyuvante (x3) + nivolumab adyuvante (x6)	QT neoadyuvante (x3)	pCR	Beneficio estadísticamente significativo (37% vs 7%, RR 5,34; 1,34-21,23; p=0.02)
AEGEAN, 2023 (36)	Fase III, doble ciego N: 740 Seguimiento medio: 11.7 meses Estadio: IIA-III B	QT+durvalumab neoadyuvante (x4) + durvalumab adyuvante (x12)	QT + placebo neoadyuvante(x4) + placebo adyuvante (x12)	pCR, EFS	Beneficio estadísticamente significativo para EFS (HR 0,68; 0,53-0,88; P=0,004) y pCR (17,2 vs 4.3%, diferencia 13,0%; 8,7–17,6; p <0,001)
Checkmate-77T, 2023 (37)	Fase III, doble ciego N: 461 Seguimiento medio: 25.4 meses Estadio: IIA-III B	QT + nivolumab neoadyuvante (x4) + nivolumab adyuvante (x13)	QT+ placebo neoadyuvante	EFS	Beneficio significativo (HR 0,58; IC 97,36%: 0,42-0,81, p=0,00025)

Neotorch, 2024 (38)	Fase III doble ciego N: 404 Seguimiento medio: 18,3 meses Estadio: II-IIIB	QT + toripalimab neoadyuvante (x3) + QT adyuvante (x1) + toripalimab adyuvante (x13)	QT+ placebo neoadyuvante (x3) + QT adyuvante (x1) + placebo (x13)	EFS, Respuesta patológica mayor (MPR)	Beneficio significativo para EFS (HR=0,40, 0,277-0,565), p<0,001. MPR favorable al grupo experimental (Diferencia 40.2% (32.2-48.1), p< 0,001)
----------------------------	---	--	---	---------------------------------------	--

(*): Estadificación según la séptima edición del TNM (39). DFS: supervivencia libre de enfermedad, E: estadio, EFS: supervivencia libre de enfermedad, HR: Hazard ratio, MPR: respuesta patológica mayor, pCR: respuesta patológica completa, QT: quimioterapia. Salvo que se especifique lo contrario, los intervalos de confianza (IC) son al 95%

5.1. TIPO DE ESTUDIOS INCLUIDOS

Se incluyeron 8 ensayos clínicos, de los cuales 2 utilizan inmunoterapia adyuvante, 1 en neoadyuvancia, y los otros 5 utilizaron un esquema perioperatorio (combinando neoadyuvancia con adyuvancia).

7 de los estudios son ensayos clínicos de fase III, de los cuales 2 de ellos son abiertos, 4 realizaron enmascaramiento a doble ciego y uno de ellos a triple ciego. Solo uno de los ensayos es de fase II abierto.

A excepción de uno de los estudios, que corresponde a una presentación en un congreso, el resto de ensayos están publicados en revistas médicas revisadas por pares de alto factor de impacto.

En cuanto al fármaco evaluado, fueron objeto de estudio nivolumab (en 3 de los estudios), pembrolizumab (en 2), atezolizumab, durvalumab y toripalimab. Los cuatro primeros tienen aprobación para cáncer de pulmón en distintas indicaciones, mientras que el toripalimab es un fármaco experimental desarrollado en China que ha sido aprobado recientemente por la FDA para el tratamiento del carcinoma de nasofaringe (40).

5.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES INCLUIDOS

Los ensayos incluidos contaron con un total de 5 032 pacientes. La edad media de los pacientes osciló en todos los estudios entre los 62 y los 65 años, siendo la proporción de mujeres en torno al 25-39%, salvo en el estudio Neotorch (38) en el cual el 92% de la muestra eran hombres. Esto se debe a que este último estudio se realizó en población asiática y que, como se indica más adelante, se excluyó a aquellos pacientes con mutación en EGFR, la cual es especialmente frecuente en mujeres asiáticas.

En cuanto al hábito tabáquico, el porcentaje de nunca fumadores fue en todos los estudios de un 10-15%, salvo en el IMPOWER010 (31) en el cual la proporción fue algo mayor (22%).

La proporción de tumores escamosos frente a los no escamosos fue muy variable de un estudio a otro, siendo en cuatro de ellos la proporción de no escamosos superior al 55%, mientras que en los estudios AEGEAN (36), CheckMate 816 (33) y CheckMate 77T(37) estuvieron prácticamente igualados y, en el estudio Neotorch (38), la proporción de escamosos fue del 77%.

En cuanto a las alteraciones moleculares, los estudios CheckMate 816 (33), Nadim II (35), AEGEAN (36), Neotorch (38) y CheckMate 77T (37) excluyeron a los pacientes con positividad para estas mutaciones, si bien los criterios para su determinación difirieron.

En los estudios PEARLS/KEYNOTE (32), Keynote-671 (34) y IMpower010 (31) no se excluyó a los pacientes con mutación conocida. En los dos primeros su determinación fue a criterio del investigador y en el tercero se determinó en los casos de carcinoma no escamoso. En cualquier caso, en la amplia mayoría de los pacientes el estatus de EGFR y ALK era o desconocido o negativo, siendo los positivos menos del 15% en todos los estudios.

Todos los estudios hicieron la determinación de PD-L1 de forma sistemática y, salvo el NADIM II (35), realizaron la aleatorización estratificada en función de dicha expresión. Los datos de expresión de PD-L1 se resumen en la **tabla 3**.

Tabla 3: Expresión de PD-L1

Estudio		PDL-1 <1 %	PDL-1 ≥ 1%	PDL-1 1-49%	PDL-1 ≥50%	Indeterminado
IMpower010(31)	Exp	41%	56%	30,1%*	26,01%*	3%
	Cont	47%	51%	25,9%*	25,9%*	2%
PEARLS/KEYNOTE(32)	Exp	39%	60%	32%	28%	
	Cont	40%	60%	32%	28%	
CheckMate 816(33)	Exp	43,6 %	49,7 %	28,5%	21,2%	6,7%
	Cont	43%	49,7%	26,3%	23,5%	7,3%
KEYNOTE 671(34)	Exp	34,8%	65,3%	32%	33,3	
	Cont	37,7%	62,3%	28,8%	33,5	
NADIM II(36)	Exp	35,1%	52,6%	21,1%	31,6%	12,3%
	Cont	27,6%	51,7%			20,7%
AEGEAN(37)	Exp	33,3%	66,7%	36,9%	29,8%	
	Cont	33,4%	66,6%	38%	28,6%	
CheckMate 77T(37)	Exp	41%	56%	36%	20%	4%
	Cont	40%	55%	33%	22%	5%
Neotorch(38)	Exp	25,3%	65,9%	34,2%	31,7%	8,9%
	Cont	26,7%	65,4%	33,7%	31,7%	7,9%

Cont: grupo control Exp: grupo experimental. *Incluye solo pacientes con estadio II-III

Respecto al estadio tumoral, en tres de los estudios incluidos los pacientes fueron clasificados según la séptima edición del TNM (39), de forma que en ellos se incluían pacientes con estadio IB con tumores mayores de 4 cm que, según la octava edición, serían clasificados como IIA. De la misma forma, estos tres estudios también incluyen pacientes con tumores T3N2 que con la octava

edición del TNM(13) se clasificarían como IIIB. En todos los estudios se excluyó a pacientes con tumores N3.

Por tanto, los estudios incluyeron pacientes con estadios IIA-IIIB. En los estudios en adyuvancia, el porcentaje de pacientes con estadio III supuso menos del 42%. En aquellos en neoadyuvancia y tratamiento perioperatorio los tumores en estadio III supusieron más del 60% (NADIM II (35) y Neotorch (38) solo incluyeron pacientes en este estadio).

Cinco de los estudios detallaron la estadificación ganglionar, la cual se resume en la **tabla 4**.

Tabla 4: Estadificación ganglionar

Estudio	PEARLS-KEYNOTE (32)		KEYNOTE-671(34)		NADIM II (35)		AEGEAN(36)		Neotorch(38)	
	Exp	Cont	Exp	Cont	Exp	Cont	Exp	Cont	Exp	Cont
N0	39%	44%	37,3%	35,3%	11%	31%	30,1%	27,3%	8,4%	8,9%
N1	39%	38%	20,4%	17,8%	18%	14%	20,5%	23,3%	22,8%	19,3%
N2	21%	18%	42,3%	46,8%	72%	55%	49,5%	49,5%	68,3%	71,8%
N2s							38,5%	35,3%		
N2m					39%	38%	9,3%	10,7%		

Cont: grupo control, Exp: grupo experimental, N2s: N2 único N2m: N2 múltiple

En todos los estudios se incluyeron a pacientes con ECOG de 0 o 1. Otros criterios de exclusión comunes fueron la historia de otra neoplasia maligna reciente, antecedente de tratamiento con inhibidores de *checkpoint*, infección por VHB, VHC o VIH, o enfermedades autoinmunes, aunque sí se permitió la inclusión de pacientes con hipotiroidismo autoinmune, la DM tipo 1 o vitíligo.

5.3. TRATAMIENTOS ADMINISTRADOS

En todos los estudios la inmunoterapia se administró en ciclos de 21 días. Las dosis administradas fueron de 360 mg en el caso del nivolumab, 200 mg de pembrolizumab, 1200 mg para atezolizumab, 1500 mg de durvalumab y 240 mg de toripalimab.

5.3.1. Tratamiento neoadyuvante

La pauta de tratamiento fue similar en todos los casos, administrándose 3 o 4 ciclos de inmunoterapia con quimioterapia concomitante (quimioterapia sola en los grupos control).

Como vemos en la **tabla 5**, el grado de compleción del esquema neoadyuvante previsto fue muy alto en todos los estudios y no varió sensiblemente de un grupo al otro.

La principal causa de discontinuación del tratamiento neoadyuvante fue la toxicidad en todos los estudios, tanto en los grupos experimentales como en los grupos control. No obstante, el porcentaje de pacientes en los que la causa de discontinuación fue la progresión tumoral fue mayor en el grupo control de los estudios CheckMate 816 (33), AEGEAN (36) y KEYNOTE-671 (34), mientras que en el ensayo NADIM II (35) no hubo ninguna discontinuación por este motivo y en el CheckMate 77T (37) fue igual en ambos grupos.

Tabla 5: Grado de completación del tratamiento neoadyuvante

Estudio	Experimental (inmunoterapia y QT)	Control (QT sola)
CheckMate 816(33)	93,8%	84,7%
KEYNOTE-671(34)	74,5%	74,4%
NADIM II(35)	93,6%	96,6%
AEGEAN(36)	84,7%	87,2%
Checkmate 77T(37)	85%	89%
Neotorch(38)	90% (ambos grupos)	

QT: quimioterapia

5.3.2. Cirugía

El tiempo desde el fin del tratamiento neoadyuvante hasta la cirugía osciló entre 3 y 8 semanas. Como se muestra en la **tabla 6**, la administración de inmunoterapia se correlacionó con un mayor porcentaje de cirugías y una mayor tasa de éxito de la misma, con mayores tasas de resección completa y una mayor proporción de pacientes sometidos a lobectomía en comparación con aquellos sometidos a neumonectomía.

Tabla 6: Resultados de la cirugía

Estudio	Realización de cirugía		Grado de R0		Lobectomía		Neumonectomía	
	Exp	Cont	Exp	Cont	Exp	Contr	Exp	Cont
CheckMate 816 (33)	83,2%	75,4%	83,2%	77,8%	77,2%	60,7%	16,8%	25,2%
KEYNOTE-671(34)	82,1%	79,4%	92%	84,2%	78,8%	75,1%	11,4%	12,3%
NADIM-II (35)	93%	69%	94%	85%	54,7%	75%	11%	10%
AEGEAN (36)	77,6%	76,7%	94,7%	91,3%	65%	59,1%	7,4%	7,8%
CheckMate 77T (37)	78%	77%	89%	90%	80%	72%	9%	14%
Neotorch (38)	82,2%	73,3%	95,8%	92%				

Cont: grupo control, Exp: grupo experimental

Además, los estudios CheckMate-816 (33) y AEGEAN (36) reportaron una mayor tasa de abordajes mínimamente invasivos frente a la toracotomía abierta.

5.3.3. Tratamiento adyuvante

En los dos estudios en adyuvancia, la inmunoterapia se administró de forma secuencial a la quimioterapia adyuvante (no de forma concomitante), con la diferencia de que en el estudio IMpower010 (31) la administración de quimioterapia fue dentro del protocolo del ensayo clínico, mientras que en el PEARLS/KEYNOTE (32) se realizó a criterio del investigador.

La duración del tratamiento fue de en torno a un año. En ambos estudios, el porcentaje de pacientes que completó el tratamiento adyuvante o seguimiento fue de entre el 50% y el 75%. y fue mayor en los grupos control (si bien la razón principal para el abandono fue la toxicidad en el grupo experimental y la recaída tumoral en el grupo control).

En los estudios en régimen perioperatorio, el tratamiento adyuvante consistió en inmunoterapia sin quimioterapia acompañante, salvo en el ensayo Neotorch (38) en el cual se administró un ciclo de quimioterapia coincidente con el primer ciclo de inmunoterapia. En este estudio se denominó adyuvancia al primer ciclo de QT+ toripalimab/placebo y para los siguientes ciclos se utilizó el término “tratamiento de mantenimiento”. Para evitar confusiones, se usará el termino adyuvancia aún para hablar de este estudio.

En estos estudios es difícil valorar el grado de compleción de la terapia adyuvante, pues muchos de ellos son análisis interinos de ensayos en marcha en los cuales todavía hay pacientes a tratamiento. En cualquier caso, se interrumpió el tratamiento entre el 20% y el 35% de los pacientes, siendo una vez más la causa de abandono más frecuente la toxicidad en los grupos experimentales y la recidiva tumoral en los grupos control.

5.3.4. Quimioterapia administrada

El esquema de quimioterapia administrado fue en todos los casos una combinación de un agente basado en el platino con vinorelbina, docetaxel, paclitaxel, gemcitabina o, únicamente en los tumores no escamosos, pemetrexed.

El agente de platino usado fue cisplatino en el IMpower010 (31) y carboplatino en el NADIM II (35), mientras que en el resto se usaron ambos.

5.4. RESPUESTA PATOLÓGICA

Todos los estudios en régimen de neoadyuvancia evaluaron la respuesta patológica al tratamiento, si bien en los estudios KEYNOTE-671 (34) y CheckMate 77T (37) esta formaba parte de los objetivos secundarios.

Para evaluar la respuesta patológica se determinó la respuesta patológica completa (pCR, definida como la ausencia completa de células tumorales en el tejido pulmonar y ganglios resecaados) y la respuesta patológica mayor (MPR, entendida como $\leq 10\%$ de células tumorales viables).

Como vemos en la **tabla 7**, la administración de inmunoterapia significó cifras de pCR de 17,2-37% y MPR de 30-53%, frente a un 1-7% y 8,4-14% en la quimioterapia sola, respectivamente. Si reparamos en los estudios que expresaron la Odds Ratio o el riesgo relativo, vemos que la fuerza de asociación es mayor para la respuesta patológica completa que para la MPR.

Tabla 7: Respuesta patológica

Estudio	Respuesta patológica completa (pCR)			Respuesta patológica mayor (MPR)		
	Exp	Cont	Intervalo de confianza	Exp	Cont	Intervalo de confianza
CheckMate 816 (33)	24%	2,2%	OR 13,94 (3,49-55,75)	36,9%	8,9%	OR 5,70 (3,16-10,9)
KEYNOTE-671 (34)	18,1%	4%	Diferencia 14,2% (10,1-18,7), p<0,0001	30,2%	11%	Diferencia 19,2% (13,9 - 24,7), p<0,0001
NADIM II (35)	37%	7%	RR 5,34 (1,34-21,23), p=0,02	53%	14%	RR 3,82 (1,49-9,79)
AEGEAN (36)	17,2%	4,3%	Diferencia 13% (8,7-17,6), p<0,001	33,3%	12,3%	Diferencia 21% (15,1-26,9), p<0,01
Checkmate 77T (37)	25,3%	4,7%	OR 6,64 (3,4-12,97)	35,4%	12,1%	OR 4,01 (2,48-64,9)
Neotorch (38)	24,8%	1%	Diferencia 23.7% (17.6-29.8), p < 0,001	48,5%	8,4%	Diferencia 40.2% (32.2-48.1), p< 0,001

Cont: grupo control Exp: grupo experimental. OR: Odds Ratio. RR: riesgo relativo. Salvo que se especifique lo contrario, los intervalos de confianza son al 95%.

5.5. SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTOS

Salvo NADIM II (35), los estudios con tratamiento neoadyuvante incluyeron la supervivencia libre de eventos (EFS) en sus objetivos primarios. Esta fue definida en todos los estudios como el tiempo hasta la progresión que impidiera la cirugía, la recidiva o el fallecimiento por cualquier causa. En el estudio NADIM II (35) se incluyó entre los objetivos secundarios la supervivencia libre de progresión (PFS), parámetro asimilable a la EFS. Los resultados de dichas variables se representan en la **tabla 8**.

Tabla 8: Supervivencia libre de eventos (EFS)

Estudio	Media (meses)		12 meses	24 meses	Hazard ratio
CheckMate 818 (33)	Exp	31,6 (30,2-NR)	76,1%	63,8%	0,63 [IC 99,67% (0,43-0,91)] p=0,005
	Cont	20,8 (14-26,7)	63,4%	45,3%	
KEYNOTE-671 (34)	Exp	NR (34,1-NR)		62,4%	0,58 (0,46-0,72) p<0,001
	Cont	17 (14,3-22)		40,60%	
NADIM II (35)	Exp			67,2%	0,47 (0,25-0,88)
	Cont			40,9%	
AEGEAN (36)	Exp		73,4%	63,3%	0,68 (0,53-0,88), p=0,004
	Cont		64,5%	52,4%	
CheckMate 77T (37)	Exp	NR (28,9-NR)	73%		0,58 [IC 97,36% (0,42-0,81)], p=0,00025
	Cont	18,4 (13,6-28,2)	59%		

Neotorch (38)	Exp	NR (24,4-NR)	84,4%	64,7%	0,40 (0,28- 0,57), p< 0,001
	Cont	15,1 (10,6-21,9)	57%	38,7%	

Cont: grupo control, Exp: grupo experimental. NR: not reached (no alcanzado) Salvo que se especifique lo contrario, los intervalos de confianza son al 95%. En el caso de NADIM-II se calculó la supervivencia libre de progresión (PFS).

Como vemos, la utilización de inmunoterapia, bien de forma neoadyuvante o en régimen perioperatorio, mejora significativamente la supervivencia libre de eventos, con cifras a 12 y 24 meses más de un 10% mayores en la mayor parte de los casos.

Salvo el estudio AEGEAN (36) (en el cual no se analizó), todos los estudios reportaron mejores cifras de EFS en los pacientes en los que se consiguió una respuesta patológica completa, aunque el beneficio de la inmunoterapia se mantiene en aquellos que no la tuvieron.

5.6. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

Los dos estudios en adyuvancia tenían como *endpoint* primario la supervivencia libre de enfermedad (DFS), definida como el tiempo hasta la recurrencia o muerte por cualquier causa. En ambos casos, este *endpoint* estaba subdividido en distintos subgrupos de la muestra. Los resultados de DFS se muestran en la **tabla 9**.

Tabla 9: Supervivencia libre de enfermedad (DFS)

Estudio	Grupo		Media(meses)	24 meses	36 meses	Hazard ratio
IMpower010 (31)	Estadios II-IIIa con PD-L1 >1%	Exp	NR (36,1-NR)	74,6%	60%	0,66 (0,5-0,88) p=0,0039
		Cont	35,3 (29-NR)	61%	48,2%	
	Estadios II-IIIa	Exp	42,3 (36-NR)	70,2%	55,7%	0,79 (0,64-0,96) p=0,02
		Cont	35,3 (30,4-46,4)	61,6%	49,4%	
	Global muestra	Exp	NR (36,1-NR)	71,4%	57,9%	0,81 (0,67-0,99) p=0,04
		Cont	37,2 (31,6- NR)	63,6%	52,6%	
PEARLS-KEYNOTE (32)	Global muestra	Exp	53,6 (39,2-NR)	67%	58%	0,76 (0,63-0,91) p=0,0014
		Cont	42 (31,3-NR)	59%	50%	
	PDL-1>50%	Exp	NR (44,5-NR)	68%	59%	0,82 (0,57-1,18) p=0,14
		Cont	NR (35,8-NR)	67%	50%	

Cont: grupo control, Exp: grupo experimental. NR: not reached (no alcanzado) Salvo que se especifique lo contrario, los intervalos de confianza son al 95%.

Como se observa, la administración de inmunoterapia se correlacionó con mejores cifras de DFS en ambos estudios. En IMpower010 (31), en el global de la muestra no se alcanzó el nivel de significación estadística preestablecido. De forma paradójica, en el estudio PEARLS-KEYNOTE (32) no se alcanzó la significación estadística en los pacientes con PD-L1 >50%.

En cualquier caso y, descartando estas excepciones, vemos que la DFS a dos y tres años es de en torno a un 10% mayor en aquellos pacientes tratados con inmunoterapia.

5.7. SUPERVIVENCIA GLOBAL

Todos los estudios incluidos en esta revisión incluyeron la supervivencia global (OS) entre sus objetivos, si bien sólo en el estudio KEYNOTE-671 (34) formó parte de los objetivos primarios.

No obstante, ni el estudio AEGEAN (36) ni CheckMate 77T (37) publicaron datos de supervivencia global en los análisis interinos analizados por inmadurez de los datos. En el resto de estudios los datos mostraron en general un beneficio de supervivencia con el tratamiento con inmunoterapia, si bien en la mayoría de los casos no se cruzó el horizonte de significación estadística previamente estipulado. Los datos de supervivencia global se recogen en la **tabla 10**.

Tabla 10: Supervivencia global

Estudio		A 24 meses		Hazard ratio (HR)
IMpower010 (31)	Estadios II-IIIa con PD-L1 >1%			0,77 (0,51–1,17)
	Estadios II-IIIa			0,99 (0,73–1,33)
	Global muestra			1,07 (0,80–1,42)
PEARLS-KEYNOTE (32)		Exp	89%	0,87 (0,67-1,15) p=0,17
		Cont	88%	
CheckMate 816 (33)		Exp	82,7%	0,57 (99,67% IC, 0,30–1,07) P=0,008
		Cont	70,6%	
KEYNOTE-671 (34)		Exp	80,9%	0,73 (0,54-0,99)
		Cont	77,6%	
NADIM II (35)		Exp	85%	0,43 (0,19-0,98)
		Cont	63,6%	
Neotorch (38)				0,62 (0,38-1) p=0,05

Cont: grupo control, Exp: grupo experimental. Salvo que se especifique lo contrario, los intervalos de confianza son al 95%.

5.8. EFECTOS ADVERSOS

En los ensayos en neoadyuvancia y tratamiento perioperatorio, en los cuales el esquema fue de quimio-inmunoterapia, la toxicidad fue similar en los grupos experimental y control (**tabla 11**). Esto es debido a que la quimioterapia (administrada en ambos grupos) fue la responsable de la mayor parte de la carga de efectos adversos, siendo los más frecuentes clásicamente asociados a este tratamiento (citopenias, vómitos, alopecia...).

Tabla 11: Efectos adversos en los ensayos en neoadyuvancia y tratamiento perioperatorio

Estudio	CheckMate 816 (33)		Keynote-671 (34)		NADIM II (35)		AEGEAN (36)		CheckMate 77T (37)		Neotorch (38)	
	Exp	Cont	Exp	Cont	Exp	Cont	Exp	Cont	Exp	Cont	Exp	Cont
Efectos adversos relacionados con el tratamiento												
Grado ≥ 3	33,5%	36,9%	44,9%	37,3%	27%	10%	32,4%	32,9%	32%	25%	63,4%	54%
Abandono de tto	10,2%	9,7%	12,9%	5,3%	7%	3,4%	12%	6%	19%	7%	9,4%	7,4%
Efectos adversos de tipo inmune												
Total	19,9%	1,2%	25,8%	10%			23,7%	9,3%			42%	22,8%
Grado ≥ 3	3,4%	0,6%	5,8%	1,5%			4,2%	2,5%			11,9%	3%

Cont: grupo control, Exp: grupo experimental, Tto: tratamiento

El perfil de toxicidad fue diferente en los estudios en adyuvancia, en los cuales no se administró quimioterapia concomitante. Dado que en estos estudios el grupo control no recibió tratamiento activo, la toxicidad fue significativamente mayor en los pacientes tratados con inmunoterapia (tabla 12).

Tabla 12: Efectos adversos en los ensayos en adyuvancia

Estudio	Impower010 (31)		PEARLS-KEYNOTE (32)	
	Experimental	Control	Experimental	Control
Efectos adversos relacionados con el tratamiento				
Grado ≥ 3	11%		15%	4%
Abandono de tto	18%		17%	3%
Efectos adversos de tipo inmune				
Total	52%	10%	39%	13%
Grado ≥ 3	8%	<1%	8%	2%

Tto: tratamiento

Los efectos secundarios más característicos de la inmunoterapia son aquellos de base inmune, de forma que estos fueron más frecuentes en los grupos experimentales en todos los estudios. La inmensa mayoría de ellos fueron leves, siendo frecuentes (con incidencias mayores al 5% en la mayor parte de los estudios) el exantema y prurito, el hipotiroidismo e hipertiroidismo, la elevación de transaminasas o la neumonitis (que en algunos casos fue grave). Otros más raros fueron insuficiencia suprarrenal, diabetes mellitus, hipofisitis, colitis o miocarditis.

La frecuencia de efectos adversos letales fue menor al 3% en todos los grupos de tratamiento, siendo los más frecuentes en los pacientes tratados con inmunoterapia la neumonitis y la miocarditis.

5.9. RESULTADOS POR SUBGRUPOS

Los ensayos incluidos mostraron beneficio del tratamiento con inmunoterapia en la mayoría de subgrupos analizados, si bien sus análisis deben ser interpretados con cautela pues en muchos casos son grupos pequeños por lo que la significación estadística se diluye.

Los estudios IMpower010 (31), PEARLS-KEYNOTE (32), KEYNOTE-671 (34), AEGEAN (36) y CheckMate 77T (37) mostraron un mayor beneficio para los pacientes fumadores. En el ensayo NADIM-II (35) se beneficiaron más los nunca fumadores o exfumadores, y en CheckMate 816 (33) hubo un mayor impacto en la EFS en nunca fumadores, mientras que para la tasa de pCR fue mayor en fumadores o exfumadores.

El impacto del tipo histológico varió de un estudio a otro, siendo mayor en no escamosos en los estudios PEARLS-KEYNOTE (32), CheckMate 816 (33) y NADIM II (35); beneficiándose más los escamosos en CheckMate 77T (37) y siendo similar en Impower010 (31), AEGEAN (36) y KEYNOTE-671 (34).

En cuanto al estadio tumoral, los ensayos en adyuvancia beneficiaron más a los pacientes con estadio II frente a aquellos en estadio III. En los estudios en neoadyuvancia o perioperatorios el impacto del tratamiento fue en general mayor para la EFS en estadio III, mientras que para la consecución de pCR fue mayor en estadio II.

El efecto según el nivel de afectación ganglionar fue tremendamente variable entre los estudios, sin identificarse un patrón claro.

La influencia de la presencia de alteraciones en EGFR o ALK en los ensayos que incluyeron pacientes de este tipo es difícil de valorar, pues en dichos ensayos la mayoría de pacientes tenían un estatus mutacional desconocido y el porcentaje de pacientes con dichas alteraciones fue muy bajo. Así, en los estudios Impower010 (31) y AEGEAN (36) si se asociaron con una peor respuesta a inmunoterapia, no siendo así en KEYNOTE-671 (34) y PEARLS-KEYNOTE (32).

En todos los estudios la expresión de PD-L1 se correlacionó con un mayor beneficio del tratamiento con inmunoterapia de forma directamente proporcional. No obstante, como vemos en la **tabla 13**, la mayoría de los estudios muestran un beneficio del tratamiento con inmunoterapia incluso en aquellos pacientes con PD-L1 <1%, que, si bien en la mayoría de casos pierde la significación estadística, vemos que en algunos se mantiene para la pCR.

Tabla 13: Resultados en función de la expresión de PD-L1

HR DFS	PD-L1 <1%	PD-L1 ≥1%	PD-L1 1-49%	PD-L1 ≥50%
Impower010 (31)	0,97 (0,72-1,31)	0,66 (0,49-0,87)	0,87 (0,60-1,26)	0,43 (0,27-0,68)
PEARLS-KEYNOTE (32)	0,78 (0,58-1,03)		0,67 (0,48-0,92)	0,82 (0,57-1,18)
HR EFS	PD-L1 <1%	PD-L1 ≥1%	PD-L1 1-49%	PD-L1 ≥50%
CheckMate 816 (33)	0,85 (0,54-1,32)	0,41 (0,24-0,70)	0,58 (0,30-1,12)	0,24 (0,10-0,61)
KEYNOTE-671 (34)	0,77 (0,55-1,07)	0,47 (0,36-0,63)	0,51 (0,34-0,75)	0,42 (0,28-0,65)

NADIM II (35)	0,85 (0,3-2,42)	0,22 (0,08-0,58)		
AEGEAN (36)	0,76 (0,49-1,17)		0,70 (0,46-1,05)	0,60 (0,35-1,01)
CheckMate 77T (37)	0,73 (0,47-1,15)	0,52 (0,25-0,78)	0,76 (0,46-1,25)	0,26 (0,12-0,55)
Neotorch (38)	0,65 (0,33-1,23)		0,31 (0,17-0,54)	0,31 (0,15-0,60)
Diferencia (%) de pCR	PD-L1 <1%	PD-L1 ≥1%	PD-L1 1-49%	PD-L1 ≥50%
CheckMate 816 (33)	14,1 (4,8-24)	30,3 (19,9-40,7)	23,5 (11,4-36,8)	40 (21,7-55,9)
NADIM-II (35)	15 (-0,6-30,6)	46,7 (24,8-68,5)		
AEGEAN (36)	5,8 (-0,2-12,7)		11,4 (4,5-19,1)	22,9 (13,7-32,5)
Checkmate-77T(37)	8,6 (0,4-17,3)	30,5 (21,2- 37,4)	22,6 (11,7-33,3)	45,3 (28,1-59,8)

EFS: supervivencia libre de eventos. HR: Hazard Ratio. pCR: respuesta patológica completa. Salvo que se especifique lo contrario, los intervalos de confianza son al 95%.

6. DISCUSIÓN

Los resultados de la revisión realizada, anteriormente expuestos, muestran un claro beneficio de la inmunoterapia con inhibidores de *checkpoint* inmune en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico con enfermedad resecable. En virtud de los resultados de los estudios IMpower010 (31), PEARLS-KEYNOTE (32) y CheckMate 816 (33), la EMA ha dado aprobación para el uso de atezolizumab y pembrolizumab (en adyuvancia) y nivolumab (en neoadyuvancia) en este grupo de pacientes (41–43).

De los 8 estudios analizados, 6 de ellos incluían tratamiento neoadyuvante en combinación con quimioterapia, complementándose en 5 de ellos con inmunoterapia adyuvante en monoterapia (tratamiento perioperatorio). El tratamiento neoadyuvante supuso unas tasas de respuesta patológica completa del 17,2-37% frente al 1-7% en pacientes tratados únicamente con quimioterapia. Además, los pacientes tratados con inmunoterapia recibieron cirugía en mayor proporción, con mejores tasas de R0 y de abordajes mínimamente invasivos y con menor porcentaje de neumonectomías. El beneficio de la inmunoterapia se tradujo igualmente en la supervivencia libre de eventos (EFS), con mejorías a 1 o 2 años de más de un 10%.

No existe evidencia suficiente para establecer la superioridad del tratamiento perioperatorio frente al tratamiento neoadyuvante únicamente, pues el diseño de los estudios que utilizaron tratamiento perioperatorio no permite evaluar la eficacia del componente neoadyuvante y adyuvante por separado. Probablemente existan subgrupos de pacientes con menos riesgo de recidiva en los cuales la adyuvancia se pueda obviar. En este contexto, hay dos parámetros que tienen potencial para discernir qué pacientes tienen mayor riesgo de recidiva: no alcanzar respuesta patológica completa (no-pCR) y el ADN tumoral circulante (ctDNA). (44)

Como se ha expuesto, salvo en el estudio AEGEAN (36), que no aportó datos al respecto, la obtención de pCR se asoció a una excelente EFS, mientras que aquellos pacientes que no tuvieron una respuesta patológica completa se beneficiaron igualmente del tratamiento con inmunoterapia, por lo que estos pacientes probablemente se beneficien más del tratamiento adyuvante de mantenimiento.

En los ensayos CheckMate 816 (33) y NADIM II (35) se determinó el ctDNA antes y después del tratamiento neoadyuvante y, en ambos, la negativización del mismo fue mayor en los pacientes tratados con inmunoterapia. Además, en CheckMate 816 (33) se reportaron mejores cifras de EFS en los pacientes que negativizaron el ctDNA, independientemente de si recibieron nivolumab o no. El ctDNA, es, por tanto, un parámetro que puede ayudar a identificar pacientes con mayor riesgo de recidiva. (45)

En dos de los estudios analizados se utilizaba inmunoterapia adyuvante en monoterapia. Mientras que en el estudio IMpower010 (31) todos los pacientes recibieron quimioterapia adyuvante previamente como parte del ensayo clínico, en PEARLS-KEYNOTE (32) la quimioterapia adyuvante, aunque recomendada, fue opcional y a criterio del investigador.

En ambos estudios el objetivo primario fue la supervivencia libre de enfermedad (DFS) en distintos grupos en función de la expresión de PD-L1. La administración de inmunoterapia implicó mejores cifras de DFS en todos los grupos (un incremento de más de un 5% a 3 años), si bien en el IMPower010 (31), no se alcanzó el objetivo de significación estadística al incluir a aquellos pacientes en estadio IB (IIA según la octava edición del TNM). En el PEARLS-KEYNOTE (32), de forma paradójica, no se obtuvo significación estadística al analizar los pacientes con PD-L1 > 50%, hecho que fue debido a unos resultados por encima de los esperados en los pacientes tratados con placebo en este grupo, lo cual fue atribuido al azar.

Del total de estudios analizados, seis de ellos mostraron datos de supervivencia global (OS), habiendo en general un beneficio del tratamiento con inmunoterapia que, no obstante, en la mayor parte de los casos no alcanzó significación estadística. Esto se debe a la inmadurez de los datos, pues se trata de análisis interinos con seguimientos cortos en los que la supervivencia es aún alta. En cualquier caso, las variables subrogadas analizadas (pCR, EFS, DFS) tienen potencial para predecir la supervivencia global (46–48).

Pese a que la evidencia es más sólida para el tratamiento perioperatorio (con 5 de los 8 estudios analizados, por solo dos de adyuvancia y uno de neoadyuvancia), resulta complicado demostrar la superioridad de una u otra estrategia de tratamiento, pues el diseño de los estudios y las características de los pacientes varían. En lo que se refiere a la utilización de quimioterapia clásica, no se ha demostrado superioridad de la adyuvancia o la neoadyuvancia, siendo el beneficio en la supervivencia global en ambos casos de en torno a un 5% (20,21), pero esto no necesariamente implica que sean equivalentes cuando se añade la inmunoterapia.

La neoadyuvancia tiene como teóricas ventajas el hecho de que, al administrarse con el tumor y sistema linfático intactos, la respuesta inmune generada sea más potente y por tanto tenga mayor capacidad de eliminar micrometástasis ocultas. Además, tiene la capacidad de reducir (cuando no eliminar) el tamaño tumoral, de forma que mejora la resecabilidad del tumor primario y facilita la cirugía. Además, la administración concomitante de quimioterapia (la cual solo se produjo en el tratamiento neoadyuvante) tiene potencialmente efecto sinérgico con la inmunoterapia, aumentando la exposición a antígenos tumorales e interfiriendo en los mecanismos de resistencia a inmunoterapia. La mayor desventaja posiblemente asociada a la neoadyuvancia es el retraso o cancelación de la cirugía debido a la progresión tumoral o a los efectos adversos de la terapia. (26,49)

Por otro lado, la adyuvancia tiene como beneficios teóricos el no interferir con la cirugía y la posibilidad de conocer la estadificación patológica, más precisa que la clínica. Sin embargo, tiene como inconveniente el hecho de que las complicaciones o secuelas de la cirugía pueden dejar al paciente en condiciones subóptimas para recibir el tratamiento. (26)

Si bien el efecto del tratamiento en cada estadio difiere en los distintos estudios, lo cierto es que en adyuvancia incluyeron mayoritariamente a pacientes en estadio II, mientras que en los ensayos en neoadyuvancia/tratamiento perioperatorio incluyeron mayoritariamente pacientes en estadio III. Es posible que los pacientes en estadio III se beneficien más de una estrategia neoadyuvante que ayude

a obtener una resección completa. Sin embargo, el estadio III comprende un grupo heterogéneo de pacientes en los cuales el tratamiento más adecuado es poco claro, habiendo pocas diferencias entre la cirugía y la quimiorradioterapia concomitante (4).

Recientemente, el estudio PACIFIC (50) demostró que el tratamiento con durvalumab tras quimiorradioterapia en tumores con estadio III no resecables tenía un efecto positivo en la supervivencia libre de progresión (PFS), de forma que ha pasado al estándar de tratamiento en las últimas actualizaciones de las guías. (28)

Es probable, por tanto, que dentro del conjunto de pacientes en estadio III, y especialmente en aquellos con estadio IIIB, haya subgrupos que, pese a considerarse potencialmente resecables, se beneficien más del tratamiento con quimiorradioterapia e inmunoterapia de mantenimiento. (44)

En cuanto a los efectos adversos, los estudios que recibieron quimioinmunoterapia concomitante reportaron una toxicidad más elevada, siendo similar o ligeramente superior en los grupos experimentales frente a los controles. En ellos, la mayoría de los efectos adversos estaban relacionados con la quimioterapia (citopenias, alopecia, vómitos...). En los estudios en adyuvancia, en los cuales no se administró quimioterapia concomitante, la toxicidad fue menor y más relacionada con la inmunoterapia.

La incidencia de efectos adversos de tipo inmune asociados a la inmunoterapia fue del 19,9-52% y, si bien en su mayoría fueron leves (alteraciones tiroideas, rash y elevación de las transaminasas, entre las más frecuentes), la presencia de reacciones graves no es despreciable (3-12% de reacciones de grado 3 o más), llegando en algunos casos a ser letales, principalmente por neumonitis o miocarditis. No hay que olvidar, además, que muchos de estos efectos adversos requieren tratamiento con glucocorticoides y, en el caso de las alteraciones endocrinas, pueden requerir suplementación hormonal, aumentando la morbilidad.

Además, se intuye una cierta relación entre la dosis acumulada y la presencia de estos efectos adversos, pues el estudio CheckMate 816 (33), en el cual solo se administraron 3 ciclos, fue el que menos reacciones de este tipo mostró, mientras que, en los estudios en adyuvancia, con tratamientos más largos, fueron más frecuentes. Esto reafirma en la necesidad de seleccionar correctamente qué pacientes se benefician más del tratamiento, teniendo en cuenta que se está sometiendo a una toxicidad significativa a pacientes a priori curados.

Un parámetro fundamental a evaluar en pacientes candidatos a recibir inmunoterapia es la expresión de PD-L1 por parte del tumor. En este contexto, todos los estudios informaron de los resultados en los distintos grupos en función de su expresión y, salvo en NADIM II (35), la aleatorización fue estratificada en función de la misma.

Si bien la mayor expresión de PD-L1 se correlacionó en general con una mejor respuesta al tratamiento, no es menos cierto que el beneficio del mismo se observó en tumores con PD-L1 negativo (perdiendo, no obstante, la significación estadística en muchos casos). En dos metaanálisis que evaluaron la inmunoterapia en el contexto de tumores resecables no se encontraron diferencias significativas en el efecto del tratamiento en función de la expresión de PD-L1 para la respuesta

patológica completa, mientras que sí lo hicieron para la supervivencia libre de eventos (44,49). El beneficio de inmunoterapia anti PD(L)-1 independientemente de la expresión de PD-L1 también ha sido observado en enfermedad metastásica (51).

La expresión tumoral de PD-L1 es, por tanto, un predictor bueno pero imperfecto de respuesta a inmunoterapia. Se han propuesto otros marcadores predictivos que complementen al PD-L1, siendo uno de los más interesantes la carga mutacional del tumor (tumor mutational burden, TMB), cuya utilidad ha sido sugerida en estudios en enfermedad metastásica (52). En este sentido, uno de los ensayos incluidos en esta revisión (el estudio CheckMate 816 (33)) analizó dicha carga mutacional de forma que aquellos pacientes con mayor TMB obtuvieron mejores cifras de EFS y pCR.

Por otro lado, cabe plantearse que, de forma análoga a los pacientes con enfermedad metastásica, en los cuales forma parte del tratamiento estándar, en aquellos tumores con PD-L1 >50% se usen los anticuerpos anti PD-(L)-1 en monoterapia (11), prescindiendo de la quimioterapia. No obstante, la realización un ensayo clínico en el que se elimine un tratamiento con eficacia demostrada lleva consigo implicaciones éticas que dificultarían que pudiera llevarse a cabo.

Solo tres de los estudios analizados incluyeron a pacientes con mutaciones conocidas en EGFR o ALK (si bien su determinación no fue sistemática en la mayoría de los ensayos, limitándose generalmente a aquellos con histología no escamosa o a criterio del investigador). La razón para la exclusión de estos pacientes es doble:

En primer lugar, diferentes estudios en enfermedad metastásica sugieren un peor resultado de la inmunoterapia en pacientes con estas alteraciones, debido, probablemente, a la relación de estas alteraciones con pacientes no fumadores y tumores con menor carga mutacional y, por tanto, menos inmunogénicos. (53)

En segundo lugar, el uso de terapias dirigidas contra estos oncogenes mediante inhibidores de tirosin kinasas (ITKs) forma parte del estándar de tratamiento en enfermedad metastásica.(10) Recientemente se ha publicado evidencia de que estas terapias dirigidas pueden aportar beneficios en tumores resecables. La eficacia de la adyuvancia con inhibidores de tirosin kinasas (ITKs) frente a EGFR ha sido demostrada en ensayos clínicos (54,55), mientras que hay diversos estudios en marcha evaluando terapias dirigidas contra esta u otras alteraciones en neoadyuvancia (56) .

De todo esto se deduce que la determinación de alteraciones moleculares, la cual se hace de forma sistemática en tumores en estadio IV, debe de realizarse también en estadios iniciales o localmente avanzados. En este sentido, la última actualización de las guías ESMO para estos estadios (28) recoge la determinación de alteraciones de EGFR como obligatoria, mientras que las alteraciones en ALK y la expresión de PD-L1 en estadios resecables se indica como opcional. Es probable que en próximas actualizaciones ya se incluyan estas dos últimas como obligatorias.

No se incluyeron entre los objetivos de esta revisión la evaluación del tratamiento de combinación de dos agentes inmunoterápicos. En enfermedad metastásica, la combinación de inhibidores de PD-(L)1 con anticuerpos inhibidores de CTLA-4 es una de las opciones de tratamiento (11). En el contexto de enfermedad resecable, el estudio NEOSTAR (57) evaluó la combinación de nivolumab

con ipilimumab neoadyuvantes frente a nivolumab en monoterapia. La combinación mostró mejores cifras de pCR y MPR. Existen diversos ensayos clínicos en marcha que evalúan esta y otras cuestiones, como el rol de la radioterapia, cuyos resultados permitirán dilucidar dichos aspectos. (26)

En resumen, el tratamiento con inmunoterapia demostró ser eficaz en carcinoma no microcítico de pulmón en estadio resecable, con resultados consistentes entre los distintos ensayos clínicos analizados que traducen la necesidad de su incorporación a la práctica clínica. La calidad de la evidencia aportada por dichos ensayos es de las más altas, pues se trata de ensayos clínicos aleatorizados y controlados, siendo la mayoría de ellos enmascarados y multicéntricos, con pacientes de distintos países. Quedan, no obstante, numerosas cuestiones por dilucidar, como el esquema terapéutico más adecuado o el desarrollo de instrumentos que permitan seleccionar mejor a los pacientes que más se pueden beneficiar del tratamiento.

En cuanto a las limitaciones de la presente revisión, los criterios de búsqueda y selección de estudios fueron relativamente estrictos, limitándose a ensayos clínicos controlados que, pese a que son la más alta fuente de evidencia en oncología, sus resultados han de verse traducidos en la práctica clínica real. No obstante, dado que estos tratamientos sólo han recibido aprobación en algunos casos y muy recientemente, la probabilidad de encontrar estudios observacionales de calidad es relativamente baja. A medida que estas estrategias de tratamiento se vayan incorporando a la práctica habitual, se generará mayor evidencia sobre su efectividad en condiciones reales.

7. CONCLUSIONES

Los resultados de esta revisión ponen de manifiesto la eficacia del tratamiento con inhibidores de *checkpoint* inmune en pacientes con carcinoma de pulmón no microcítico reseccable. Su uso en neoadyuvancia o tratamiento perioperatorio en combinación con quimioterapia se correlacionó con mejores cifras de respuesta patológica completa y supervivencia libre de eventos, mientras que en adyuvancia implicó mayor supervivencia libre de enfermedad.

Aquellos estudios que dieron datos de supervivencia global mostraron en su mayoría un beneficio del tratamiento con inmunoterapia, si bien en muchos casos no fue estadísticamente significativo por tratarse de análisis interinos con intervalos cortos de seguimiento.

No existe suficiente evidencia para recomendar una estrategia de tratamiento u otra (adyuvancia frente a neoadyuvancia o tratamiento perioperatorio), ni parece clara la pauta y duración ideal del tratamiento.

La determinación de alteraciones moleculares y de la expresión de PD-L1, fundamentales en enfermedad metastásica, se antojan necesarias para la selección del tratamiento más apropiado en estos estadios. No obstante, son necesarios más estudios que estudien marcadores pronósticos o predictivos que permitan seleccionar mejor qué pacientes se benefician más de estos tratamientos, así como el desarrollo de nuevas terapias que permitan personalizar cada vez más el manejo de esta enfermedad.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today (version 1.1) [Internet]. Lyon, Francia: International Agency for Research on Cancer; 2024 [Citado 13 de abril de 2024]. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/today>.
2. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España. 2024 [Internet]. Madrid, España: Sociedad Española de Oncología Médica; 2024 [Citado 13 de abril de 2024]. Disponible en: https://seom.org/images/Informe_Cifras_Cancer_2024.pdf
3. Álvarez FV, Trueba IM, Sanchis JB, López-Rodó LM, Rodríguez Suárez PM, de Cos Escuin JS, et al. Recomendaciones SEPAR de diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas. Arch Bronconeumol. 2016; 52:2-62.
4. 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. 2017; 28:iv1-21.
5. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA, et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. J Thorac Oncol. 2022; 17(3):362-87.
6. Husain AN. Pulmón. En: Kumar V, Abbas AK, Aster JC, Turner JR, Perkins JA, editores. Robbins y Cotran Patología estructural y funcional [Internet]. 2021 [Citado 13 de abril de 2024]. p. 673-729. Disponible en: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9788491139119000156>.
7. Dingemans AMC, Früh M, Ardizzoni A, Besse B, Faivre-Finn C, Hendriks LE, et al. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021; 32(7):839-53.
8. de Langen AJ, Johnson ML, Mazieres J, Dingemans AMC, Mountzios G, Pless M, et al. Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRAS^{G12C} mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2023; 401(10378):733-46.
9. Jänne PA, Riley GJ, Gadgeel SM, Heist RS, Ou SHI, Pacheco JM, et al. Adagrasib in Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring a KRAS^{G12C} Mutation. N Engl J Med. 2022; 387(2):120-31.
10. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023; 34(4):339-57.

11. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, et al. Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023; 34(4):358-76.
12. Rami-Porta R, Nishimura KK, Giroux DJ, Detterbeck F, Cardillo G, Edwards JG, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groups in the Forthcoming (Ninth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2024; S1556-0864(24)00079-0.
13. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC lung cancer staging project: Proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM Classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2016; 11(1):39-51.
14. De leyn P, Dooms C, Kuzdzal J, Lardinois D, Passlick B, Rami-Porta R, et al. Revised ests guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014; 45(5):787-98.
15. Viani GA, Gouveia AG, Yan M, Matsuura FK, Moraes FY. Stereotactic body radiotherapy versus surgery for early-stage non-small cell lung cancer: an updated meta-analysis involving 29,511 patients included in comparative studies. *J Bras Pneumol.* 2022; 48(3): e20210390.
16. Daly ME, Singh N, Nofisat I, Antonoff MB, Arenberg DA, Bradley J, et al. Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2022; 40(12):1356-84.
17. Uramoto H, Tanaka F. Recurrence after surgery in patients with NSCLC. *Transl Lung Cancer Res.* 2014; 3(4):242-9.
18. Lou F, Sima CS, Rusch VW, Jones DR, Huang J. Differences in patterns of recurrence in early-stage versus locally advanced non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2014; 98(5):1755-61.
19. Chaft JE, Rimner A, Weder W, Azzoli CG, Kris MG, Cascone T. Evolution of systemic therapy for stages I–III non-metastatic non-small-cell lung cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021; 18(9):547-57.
20. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti G V., Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: A pooled analysis by the LACE collaborative group. *J Clin Oncol.* 2008; 26(21):3552-9.
21. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet.* 2014; 383(9928):1561-71.

22. Schneider BJ, Ismaila N, Aerts J, Chiles C, Daly ME, Frank, et al. Lung Cancer Surveillance After Definitive Curative-Intent Therapy: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2019; 38:753-66.
23. de Scordilli M, Michelotti A, Bertoli E, de Carlo E, del Conte A, Bearz A. Targeted Therapy and Immunotherapy in Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer: Current Evidence and Ongoing Trials. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(13):7222.
24. Waldman AD, Fritz JM, Lenardo MJ. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. *Nat Rev Immunol.* 2020; 20(11):651-68.
25. Ravi S, Alencar AM, Arakelyan J, Xu W, Stauber R, Wang CCI, et al. An Update to Hallmarks of Cancer. *Cureus.* 2022; 14(5):e24803.
26. Fukuda S, Suda K, Hamada A, Tsutani Y. Recent Advances in Perioperative Immunotherapies in Lung Cancer. *Biomolecules.* 2023;13(9):1377.
27. Wang D, Bauersachs J, Berliner D. Immune Checkpoint Inhibitor Associated Myocarditis and Cardiomyopathy: A Translational Review. *Biology (Basel).* 2023;12(3):47.
28. Remon J, Soria JC, Peters S. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. *Ann Oncol.* 2021; 32(12):1637-42.
29. Martins F, Sofiya L, Sykiotis GP, Lamine F, Maillard M, Fraga M, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019; 16(9):563-80.
30. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021; 372:n71.
31. Felip E, Altorki N, Zhou C, Csőszi T, Vynnychenko I, Goloborodko O, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2021; 398(10308):1344-57.
32. O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, Dafni U, Oselin K, Havel L, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022; 23(10):1274-86.
33. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2022; 386(21):1973-85.

34. Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, Lee SH, Gao S, et al. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Medicine*. 2023; 389(6):491-503.
35. 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*. 2023; 389(6):504-13.
36. Heymach J V., Harpole D, Mitsudomi T, Taube JM, Galffy G, Hochmair M, et al. Perioperative Durvalumab for Resectable Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2023; 389(18):1672-84.
37. Cascone T, Awad MM, Spicer JD, He J, Lu S, Sepesi B, et al. LBA1 CheckMate 77T: Phase III study comparing neoadjuvant nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) vs neoadjuvant placebo plus chemo followed by surgery and adjuvant NIVO or placebo for previously untreated, resectable stage II-IIIb NSCLC. *Ann Oncol*. 2023; 34:S1295.
38. Lu S, Zhang W, Wu L, Wang W, Zhang P, Fang W, et al. Perioperative Toripalimab Plus Chemotherapy for Patients with Resectable Non-Small Cell Lung Cancer: The Neotorch Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2024; 331(3):201-11.
39. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The New Lung Cancer Staging System. *Chest*. 2009; 136(1):260-71.
40. Keam SJ. Toripalimab: First Global Approval. *Drugs*. 2019; 79(5):573-8.
41. European Medicines Agency. Opdivo: EPAR – Product information. [Internet]. Amsterdam, Países Bajos: European Medicines Agency. 2015 [actualizado 2024, citado 7 de abril de 2024]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_en.pdf .
42. European Medicines Agency. Keytruda: EPAR – Product information. [Internet]. Amsterdam, Países Bajos: European Medicines Agency. 2015 [actualizado 2024, citado 7 de abril de 2024]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_en.pdf .
43. European Medicines Agency. Tecentriq: EPAR - Product information [Internet]. Amsterdam, Países Bajos: European Medicines Agency. 2017 [actualizado 2024, citado 7 de abril de 2024]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_en.pdf.
44. Nuccio A, Viscardi G, Salomone F, Servetto A, Venanzi FM, Riva ST, et al. Systematic review and meta-analysis of immune checkpoint inhibitors as single agent or in combination with chemotherapy in early-stage non-small cell lung cancer: Impact of clinicopathological factors and indirect comparison between treatment strategies. *Eur J Cancer*. 2023; 195:113404.

45. Gale D, Heider K, Ruiz-Valdepenas A, Hackinger S, Perry M, Marsico G, et al. Residual ctDNA after treatment predicts early relapse in patients with early-stage non-small cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2022; 33(5):500-10.
46. Waser NA, Adam A, Schweikert B, Vo L, McKenna M, Breckenridge M, et al. 1243P Pathologic response as early endpoint for survival following neoadjuvant therapy (NEO-AT) in resectable non-small cell lung cancer (rNSCLC): Systematic literature review and meta-analysis. *Ann Oncol.* 2020; 31:S806.
47. Ostoros G, Hettle R, Georgoulia N, Berktaş M, Chander P, Diaz Perez I, et al. Association between event-free survival and overall survival after neoadjuvant treatment for non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2023; 23(12):1305-13.
48. Fiteni F, Westeel V, Bonnetain F. Surrogate endpoints for overall survival in lung cancer trials: a review. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2017; 17(5):447-54.
49. Marinelli D, Gallina FT, Pannunzio S, Di Civita MA, Torchia A, Giusti R, et al. Surgical and survival outcomes with perioperative or neoadjuvant immune-checkpoint inhibitors combined with platinum-based chemotherapy in resectable NSCLC: A systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2023; 192:104190.
50. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017; 377(20):1919-29.
51. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J M.* 2015; 373(2):123-35.
52. Galvano A, Gristina V, Malapelle U, Pisapia P, Pepe F, Barraco N, et al. The prognostic impact of tumor mutational burden (TMB) in the first-line management of advanced non-oncogene addicted non-small-cell lung cancer (NSCLC): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *ESMO Open.* 2021; 6(3):100124.
53. Calles A, Riess JW, Brahmer JR. Checkpoint Blockade in Lung Cancer With Driver Mutation: Choose the Road Wisely. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2020; 40:372-84.
54. Tada H, Mitsudomi T, Misumi T, Sugio K, Tsuboi M, Okamoto I, et al. Randomized Phase III Study of Gefitinib Versus Cisplatin Plus Vinorelbine for Patients With Resected Stage II-III A Non–Small-Cell Lung Cancer With EGFR Mutation (IMPACT). *J Clin Oncol.* 2021; 40(3):231-41.
55. Wu YL, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M, et al. Osimertinib in Resected EGFR -Mutated Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Medicine.* 2020; 383(18):1711-23.

56. Lee JM, McNamee CJ, Toloza E, Negrao M V., Lin J, Shum E, et al. Neoadjuvant Targeted Therapy in Resectable NSCLC: Current and Future Perspectives. *J Thorac Oncol.* 2023; 18(11):1458-77.
57. Cascone T, William WN, Weissferdt A, Leung CH, Lin HY, Pataer A, et al. Neoadjuvant nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in operable non-small cell lung cancer: the phase 2 randomized NEOSTAR trial. *Nat Med.* 2021; 27(3):504-14.