

Algoritmo terapéutico del cáncer de pulmón con afectación ganglionar

Carlos Aguado de la Rosa

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Palabras clave:

Cáncer de pulmón.
Adyuvancia.
Perioperatorio.
Inmunoterapia.
Cirugía. Resecable.

Keywords:

Lung cancer.
Adjuvant.
Perioperative.
Immunotherapy.
Surgery. Resectable.

Resumen

Aproximadamente 30 % de pacientes con cáncer de pulmón presentan afectación ganglionar al diagnóstico. El tratamiento de estos pacientes se decide dentro del comité multidisciplinar. En algunos casos, la cirugía de entrada seguida de tratamiento adyuvante, sigue siendo la opción preferida. Sin embargo, el tratamiento perioperatorio está adquiriendo un papel cada vez más relevante en este escenario.

Varios estudios han demostrado el impacto en supervivencia de los esquemas de inmunoterapia combinados con quimioterapia en el contexto neoadyuvante. A su vez, las terapias dirigidas también se han instaurado como estándar en adyuvancia, y se está evaluando su papel en el contexto neoadyuvante. En la enfermedad irreseccable, el tratamiento de mantenimiento con inmunoterapia tras quimiorradioterapia (QTRT) radical, ha mejorado la supervivencia de estos pacientes, y se ha instaurado como el nuevo estándar.

Abstract

Approximately 30 % of patients with lung cancer present lymph node involvement at diagnosis. The treatment of these patients is decided by the multidisciplinary tumor board. In some cases, initial surgery followed by adjuvant treatment remains the preferred option. However, perioperative treatment is increasing in this scenario.

Several studies have shown the impact on survival of chemoimmunotherapy regimens in the neoadjuvant setting. In turn, targeted therapies have also been established as standard in adjuvant therapy, and their role in the neoadjuvant setting is being evaluated. In unresectable disease, maintenance treatment with immunotherapy after radical chemoradiotherapy has improved the survival of these patients, and has established itself as the new standard.

Conflicto de intereses: el autor declara no tener conflicto de intereses.

Aguado de la Rosa C. Algoritmo terapéutico del cáncer de pulmón con afectación ganglionar. Rev Cáncer 2023;37(3):148-154

DOI: 10.20960/revcancer.00038

Correspondencia:

Carlos Aguado de la Rosa. Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. C/ Doctor Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid
e-mail: carlos.aguado84@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Aproximadamente el 60-70 % de los casos de cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) son diagnosticados en etapas avanzadas con presencia de metástasis a distancia. Sin embargo, 30-40 % de casos son diagnosticados en estadios localizados (I, II) o localmente avanzados (estadios III). Además, la previsión es que en los próximos años el número de diagnósticos en enfermedad localizada siga en aumento, gracias a la implementación de programas de screening y detección precoz.

A pesar del diagnóstico temprano, el pronóstico de estos pacientes sigue siendo pobre, con cifras de supervivencia a 5 años que oscilan desde 90 % en estadios IA a 33 % en estadios IIIB, según la octava y última edición de la clasificación TNM (1).

CLASIFICACIÓN DE LA AFECTACIÓN GANGLIONAR

El estadiaje de la enfermedad dependerá de las regiones ganglionares afectas. De esta forma, estaremos ante una afectación N1 en aquellos casos con diseminación ganglionar peribronquial o perihiliar (regiones 10-11); o bien casos de afectación N2, cuando los ganglios afectados se localizan a nivel mediastínico paratraqueales o paraaórticos ipsilaterales al tumor primario y subcarinales. Por último, la afectación N3, cuando existe diseminación ganglionar a nivel contralateral al tumor primario, o bien afectación supraclavicular.

Por tanto, podemos encontrarnos diferentes situaciones con enfermedad ganglionar donde quedan incluidos los estadios II y III (Tabla I). Esta afectación ganglionar implica importantes diferencias pronósticas entre estadios, así como un manejo diferente de la enfermedad. Para ello, es necesario un estadiaje adecuado y un intento de confirmación de la afectación ganglionar.

Principalmente entre las pruebas de estadiaje no invasivas, encontramos la tomografía computarizada (TC) de tórax

y la tomografía por emisión de positrones (PET). La TC puede ofrecernos una alta sospecha de afectación ganglionar, tanto por tamaño o signos radiológicos de actividad tumoral. Sin embargo, la técnica que mejor permite discriminar la presencia o no de afectación ganglionar es el PET. Una imagen sospechosa en PET a nivel mediastínico, obliga a la realización de prueba histológica confirmatoria.

Existen situaciones de una alta probabilidad de falsos negativos en el PET y que, dada la alta probabilidad de afectación tumoral, se debe hacer una prueba de despistaje. Estos casos serían: tumores de localización central, mayores de 3 cm o donde la imagen ganglionar presente un tamaño sospechoso.

Existen otras técnicas invasivas que siempre deben realizarse de forma confirmatoria ante una sospecha de afectación ganglionar. La ecobroncoscopia (EBUS) suele ser la opción preferida en la estadificación del mediastino y de la enfermedad hilar. Se pueden utilizar tanto sondas lineales como radiales, que permiten explorar con ultrasonidos todo el árbol traqueobronquial y realizar estudio de adenopatías de aspecto sospechoso. Una técnica alternativa en casos de adenopatías periesofágicas o de gran tamaño es la ecoendoscopia (EUS).

Otra alternativa más tradicional es la mediastinoscopia. Todavía sigue siendo la opción preferida de entrada en algunos centros, dada su alta sensibilidad y posibilidad de toma de biopsia adecuada. Sin embargo, la logística para su realización, los riesgos quirúrgicos y la mejoría en las técnicas y formación del personal en las pruebas endoscópicas, han ido limitando su uso a situaciones concretas.

EL COMITÉ MULTIDISCIPLINAR

Como hemos comentado previamente, la estadificación y la decisión adecuada de manejo de estos pacientes debe tomarse dentro del comité multidisciplinar. Una vez confirmada la afectación ganglionar, el primer paso es definir la resecabilidad de la enfermedad.

Tabla I. Clasificación de estadios según afectación ganglionar según TNM

T	N1	N2	N3
T1	II B	III A	III B
T2	II B	III A	III B
T3	III A	III B	III C
T4	III A	III B	III C

Los criterios de reseccabilidad pueden variar según la experiencia del equipo de cirujanos. Para la valoración de reseccabilidad, se debe tener en cuenta tanto el tumor primario como la afectación ganglionar. Se consideran irresecables aquellos tumores T4 que invadan o afecten a estructuras cercanas como diafragma, mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio recurrente, esófago y carina. No supone una limitación de entrada a la cirugía un tumor T4 por tamaño o por nódulos separados en otro lóbulo.

Otra definición importante a la hora de decidir la mayor o menor probabilidad de rescate quirúrgico será la existencia de una afectación ganglionar multiestación (suele definirse por más de 2 regiones ganglionares afectas) y/o enfermedad *bulky* (afectación ganglionar voluminosa o en forma de conglomerados). Aunque debido a la mejoría de resultados de los esquemas de neoadyuvancia y las técnicas quirúrgicas, estos criterios de irresecabilidad absoluta se están modificando.

Los casos que todavía se consideran irresecables de entrada son N3 (afectación ganglionar contralateral o supraclaviculares), que se clasifican como estadios IIIB y IIIC.

Por otro lado, se encuentra la operabilidad del paciente. Esta vendrá definida principalmente por el tipo de cirugía pulmonar necesaria para alcanzar una resección completa (lobectomía, bilobectomía, segmentectomía, neumonectomía) y la capacidad pulmonar del paciente, así como las comorbilidades.

Una vez evaluados estos puntos, podemos encontrarnos con diferentes situaciones:

1. Casos sin afectación clínica del mediastino antes de la cirugía:
 - T1-3 N1 → Cirugía seguido de tratamiento adyuvante.
2. Casos con afectación de mediastino antes de la cirugía:
 - T1-3 N2 → Neoadyuvancia seguido de cirugía o quimiorradioterapia radical.
 - Tx N3 → Quimiorradioterapia radical.

ENFERMEDAD IRRESECABLE

Históricamente, el tratamiento estándar en enfermedad irresecable ha sido la quimioterapia concurrente con radioterapia (QTRT) seguido de observación, con unos resultados de supervivencia a 5 años del 15-30 % (2).

El estudio PACIFIC evaluaba el impacto de 12 meses de durvalumab (anti-PDL1) como mantenimiento tras QTRT concomitante. En el primer análisis, los resultados de SLP

y SG fueron favorables para el brazo de mantenimiento con durvalumab, suponiendo un cambio en el manejo de estos pacientes (3). En la última actualización a 5 años, el beneficio con la inmunoterapia es mantenido, con una SLP 33 % vs. 19 % y SG del 43 % vs. 33 % (4). Durvalumab mejoró de forma significativa los resultados independientemente de la expresión de PDL1. Sin embargo, un análisis exploratorio por subgrupos en función de PDL1 sugería una ausencia de beneficio en SG en los pacientes con expresión negativa, motivo por el cual la aprobación de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha quedado condicionada a la expresión positiva de PDL1 en el tumor.

En este contexto, se ha evaluado la adición de inmunoterapia durante la fase de inducción con QTRT. Sin embargo, los resultados de seguridad presentados hasta la fecha no han sido favorables.

ENFERMEDAD RESECABLE. TRATAMIENTO ADYUVANTE

El tratamiento quirúrgico de entrada sigue siendo el estándar en estadios tempranos, así como en algunos casos de enfermedad con estadio IIIA. Varios estudios randomizados han demostrado el beneficio en supervivencia con el tratamiento adyuvante basado en esquema de quimioterapia con platino (preferiblemente cisplatino). El estudio IALT demostró un incremento absoluto en supervivencia del 4 % a 5 años con la adición de 4 ciclos de quimioterapia adyuvante (5). El estudio ANITA, a su vez, consiguió confirmar este incremento en supervivencia del 8 % en pacientes que recibían quimioterapia adyuvante (6). A pesar de este avance, la mejora en supervivencia en estos pacientes ha seguido siendo limitada, con tasa de recaída o muerte desde 45 % en estadios IB a 75 % en estadios III. El metaanálisis (LACE), incluyendo hasta 4 000 pacientes de diferentes estudios de adyuvancia, mostraba un beneficio absoluto en supervivencia para pacientes con estadios IIA (tumores > 4 cm) a IIIB según la 8.ª edición de TNM, que recibían QT era del 5 % (frente a los que no la recibían) (7).

En un análisis retrospectivo llevado a cabo en diferentes países europeos, se pudo determinar que hasta 50 % de pacientes intervenidos, con indicación de adyuvancia, no recibían tratamiento QT por diferentes motivos. Entre los que lo recibían, un número elevado de pacientes no conseguían finalizar el número de ciclos de tratamiento preestablecido (8).

Por este motivo, los esquemas de platino en adyuvancia y neoadyuvancia se han establecido como el tratamiento estándar en enfermedad resecable durante más de 20 años. Sin embargo, en los últimos años se están llevando

a cabo diferentes estudios evaluando el papel de la inmunoterapia en contexto adyuvante.

El estudio IMPOWER 010, evaluaba el papel de atezolizumab adyuvante 1 año en pacientes con estadios IB-III A, con enfermedad completamente reseca da y tras haber recibido quimioterapia adyuvante basada en platino. El diseño del estudio establecía un análisis jerarquizado de evaluación de los diferentes objetivos. El estudio fue positivo con un beneficio en SLE a favor del brazo experimental en aquellos pacientes con expresión positiva de PDL1 y estadios II-III A, con 60 % vs. 48 % de pacientes libres de enfermedad a 3 años (HR 0,66, reducción riesgo de recidiva del 34 %). En el análisis de subgrupos también se observó que el grupo con mayor magnitud de beneficio fue el que presentaba expresión de PDL1 > 50 %, con 25 % de pacientes más que no presentaron recaída en el brazo de atezolizumab a 3 años (HR 0,43). Por este motivo, la aprobación de indicación de atezolizumab adyuvante en Europa ha quedado restringida a pacientes con estadios II-III A y expresión PDL1 > 50 % (9). A pesar de una tendencia a mayor supervivencia global con atezolizumab en población PDL1 > 1 %, los resultados no han demostrado un beneficio significativo hasta la fecha (10).

Por otro lado, el estudio PEARLS, presentaba un diseño similar al anterior. En este caso, se permitía la inclusión con los mismos estadios, independientemente de la expresión de PDL1, y que podían haber recibido quimioterapia adyuvante (a juicio del investigador). En este caso, los pacientes eran randomizados a recibir Pembrolizumab adyuvante durante 1 año frente a un brazo de placebo. El diseño del estudio contemplaba dos objetivos primarios: SLE independientemente de PDL1, y en población con PDL1 > 50 %. En este caso, se alcanzó uno de los objetivos primarios del estudio, con pembrolizumab demostrando aumento significativo de la SLE frente a placebo en todos los estadios, desde IB a III A, independientemente de la expresión de PDL1, con SG 54 m vs. 42 m (HR 0,76). En cambio, no se objetivaron diferencias significativas en el otro objetivo primario a favor del brazo experimental en la población PDL1 > 50 %. (11). Los resultados de supervivencia global son inmaduros hasta la fecha.

Otros estudios de adyuvancia similares se encuentran pendientes de resultados, tanto con durvalumab (CCTG BR.31), como nivolumab (ANVIL).

Las terapias dirigidas también han demostrado su papel en el contexto adyuvante. Estudios previos con TKI de 1G en adyuvancia, comparados con QT, consiguieron demostrar aumento en SLE, pero sin impacto en SG.

El estudio ADAURA incluía pacientes con enfermedad reseca da desde estadio IB-III A con mutación frecuente de EGFR (exón 19 y 21). Tras la cirugía, los pacientes podían

recibir QT posoperatoria a discreción del investigador. Los primeros resultados del objetivo primario SLE, demostraron una importante mejora significativa de esta entre los pacientes que recibieron osimertinib durante 3 años (vs. placebo), con una HR de 0,20 (12). La actualización de resultados a 3 años mostraba una SLE del 70 % con osimertinib vs. 29 % (con placebo), con HR 0,23 (13).

A su vez, el fármaco demostró reducción de riesgo de recaída a nivel cerebral (HR 0,24). Recientemente se han actualizado los resultados de SG del estudio, mostrando un aumento significativo con osimertinib, con un beneficio absoluto a 5 años del 10 % (HR 0,49) (14). En el análisis de subgrupos, el mayor beneficio se alcanzó en los pacientes con estadio III A (SG 5 años del 85 % vs. 67 %). El beneficio en SLE y SG se demostró tanto en pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante como los que no la recibieron.

Dado el beneficio de esta estrategia en paciente con enfermedad localizada, se está evaluando el tratamiento neoadyuvante con osimertinib en estadios II-III reseca bles (NeoADAURA).

A su vez, se está explorando el papel de los inhibidores de ALK en adyuvancia en pacientes con traslocación de ALK con estadios IB-III A completamente reseca dos.

ENFERMEDAD RESECA BLE. TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

De forma paralela a la adyuvancia, también se ha estudiado la quimioterapia neoadyuvante en enfermedad reseca ble. Los primeros estudios de neoadyuvancia se basaban en el racional de que, tras la resección quirúrgica, se limitaba la posible llegada del tratamiento adyuvante a la zona del tumor. Los primeros estudios de neoadyuvancia demostraron una mejora en la tasa de resección completa, así como mejora del control local y supervivencia (15). Entre otros potenciales beneficios del tratamiento preoperatorio están la posibilidad de evaluar la respuesta tumoral *in vivo*, reducir volumen y estadio tumoral previo a la cirugía, así como el tratamiento temprano de la enfermedad micrometastásica.

Hasta la fecha, no hay ningún estudio randomizado en cáncer de pulmón que haya demostrado beneficio de un tratamiento perioperatorio sobre otro. El fase III NATCH randomizó a más de 600 pacientes a diferentes brazos de solo cirugía, neoadyuvancia o adyuvancia. Las cifras de supervivencia a 5 años fueron de aproximadamente el 45 % en los 3 brazos del tratamiento, sin encontrar diferencias significativas en los resultados entre ambos brazos (16). El estudio reveló que un mayor número de pacientes conse-

guían completar el esquema de tratamiento neoadyuvante frente a los que recibían el tratamiento en adyuvancia.

Un metaanálisis, que incluía hasta 15 estudios randomizados, demostró un beneficio absoluto del 5 % del tratamiento neoadyuvante frente a observación. En este estudio, la supervivencia libre de recaída con la QT preoperatoria mejoraba del 30 al 36 % (17).

Como hemos visto previamente, la inmunoterapia con inhibidores de *checkpoint* inmune ha demostrado un claro beneficio en la enfermedad irreseccable, así como tras la enfermedad completamente reseccada. El racional de la inmunoterapia en el escenario neoadyuvante se basa en la hipótesis de que una mayor carga antigénica tumoral podría mejorar la presentación inicial a las células T. De esta forma, generar una expansión clonal de células T, prediciendo una mejora en supervivencia, tal y como se ha visto en otros tumores, como el melanoma. La activación temprana de las células T, puede ayudar a la eliminación de enfermedad micrometastásica tras la resección quirúrgica del tumor inicial, reduciendo la probabilidad de recidiva, más allá de reducir el tamaño inicial del tumor (18). Esta actividad antitumoral también podría darse por un mecanismo de limitar la diseminación tumoral a través de los ganglios linfáticos, que es donde se produce la presentación antigénica a las células T.

La primera evidencia del papel de la inmunoterapia neoadyuvante en cáncer de pulmón viene de un estudio piloto de 20 pacientes con estadios I-III reseccables, que recibieron 2 dosis de nivolumab neoadyuvante seguido de resección quirúrgica. Tan solo 2 pacientes presentaron respuesta parcial radiológica, pero la respuesta patológica mayor (menso del 10 % de tumor residual en la pieza quirúrgica) fue del 45 %. Además 2 pacientes presentaron una respuesta patológica completa (RPC) (19). En una actualización reciente de supervivencia de este estudio, las tasas a 5 años de supervivencia libre de recaída y de supervivencia global fueron del 60 y del 80 %, respectivamente (20). A destacar que casi el 90 % de los pacientes con una RPM seguían vivos y libres de enfermedad a 5 años. En estudio traslacional, una mayor carga mutacional en el tumor se correlacionó con mayor probabilidad de RPM, pero no con aumento de supervivencia. Entre los pacientes con RPM se pudo detectar una mayor población de células T específicas de tumor tanto a nivel de sangre periférica como en el lecho tumoral.

El estudio LCMC3 fue un estudio fase II de un solo brazo donde los pacientes recibían 2 dosis de atezolizumab neoadyuvante. El primer análisis incluyendo 150 pacientes con estadios IB-III B presentó una tasa de RPM del 20 %, con una supervivencia a 3 años del 80 % (21).

Otros estudios también han evaluado la combinación de doble inmunoterapia con antiPD1 + anti-CTLA4. El fase II

NEOSTAR randomizaba unos 45 pacientes con estadios IB-III A reseccables a recibir neoadyuvancia con nivolumab en monoterapia o en combinación con ipilimumab. La tasa de RPM con la monoterapia fue del 22 % y del 38 % con la combinación. El brazo de tratamiento combinado consiguió un mayor número de pacientes con respuesta patológica completa (22).

EL fase II NeoCOAST estudió la neoadyuvancia con durvalumab en monoterapia así como en combinación con oleclumab (fármaco anti-CD73) o monalizumab (anticuerpo antiNKG2A) en pacientes con estadios I-III A, mostrando unas tasas de respuesta de RPM de 11 %, 19 %, 30 % y RPC de 4 %, 9 % y 10 %, respectivamente. A nivel traslacional, se pudo observar que los brazos con tratamiento en combinación mostraban un mayor microambiente tumoral inflamado y mayor expresión de firma génica inflamatoria que el brazo en monoterapia (23).

Estos estudios iniciales han sentado las bases para evaluar la combinación de quimioterapia e inmunoterapia. La quimioterapia provoca muerte celular generando la liberación de neoantígenos tumorales que pueden generar una expansión de células T citotóxicas bajo la influencia de la inmunoterapia. Un primer estudio fase II evaluó la combinación de quimioterapia con Ipilimumab en estadios IB-III A (24). Se observó una mayor activación de linfocitos CD4 y CD8 en sangre y tumor, pero sin observar una mayor activación de células T citotóxicas tumorales.

Otro fase II, evaluó la combinación de quimioterapia con atezolizumab seguido de cirugía. De los 30 pacientes tratados, 55 % presentaron RPM y 33 % una RPC. La mayoría de pacientes incluidos en este estudio eran III A, donde pudo observarse una alta respuesta y negativización de la enfermedad ganglionar (25).

El estudio fase II NADIM, coordinado por el Grupo Español de Cáncer de Pulmón evaluó quimioinmunoterapia neoadyuvante con carboplatino, paclitaxel y nivolumab seguido de nivolumab adyuvante tras cirugía en pacientes con estadios III A. Más de la mitad de los pacientes incluidos en el estudio presentaron estadios N2 multiestación (26). Los resultados mostraron una tasa de RPM del 83 %, con 60 % de pacientes con RPC. Casi 90 % de pacientes que alcanzaron RPC seguían vivos tras 3 años de seguimiento. En el estudio tampoco pudo encontrarse una clara correlación entre la expresión de PDL1 o TMB y una mayor tasa de respuesta. Posterior a este estudio, se ha llevado a cabo el fase II randomizado NADIM II, en pacientes con estadio III A, comparando la misma estrategia de quimioinmunoterapia frente a solo quimioterapia. Los pacientes que recibían la combinación presentaron una mayor RPC y RPM (36 % vs. 7 % y 54 % vs. 14 %, respectivamente). Los resultados publicados recientemente muestran una mejora significativa en la supervivencia libre de recaída

a 2 años: 67 % vs. 41 %; HR 0,47, así como resultados prometedores aunque todavía inmaduros en SG: 85 % vs. 64 %, HR 0,43) (27).

Estos estudios vienen a reforzar la evidencia demostrada y publicada recientemente en varios estudios fase III.

El estudio CM 816, evaluaba la combinación de nivolumab + QT en neoadyuvancia en estadios IB-IIIa resecables. Sus dos objetivos primarios, RCP y SLE se alcanzaron de forma significativa. Los pacientes que recibían la combinación de QT + Nivolumab presentaron RCP del 24 % vs. 2 % del brazo de QT. Por otro lado, la actualización de SLE a 3 años, mostraba casi 15 % de pacientes más libres de enfermedad que la rama de solo QT (57 % vs. 43 %, HR 0,68). En cuanto a SG, aunque los resultados no son estadísticamente significativos, sí que se aprecia una clara tendencia favorable y separación de curvas con el brazo experimental (SG a 3 años 78 % vs. 64 %, HR 0,62) (28). A pesar de que se incluyeron pacientes independientemente de la expresión de PDL1, el análisis de subgrupos demostró un mayor beneficio a mayor expresión de este. Un 60 % de pacientes reclutados fueron estadios IIIa, subgrupo en el que se observó un mayor beneficio del brazo experimental (29).

En este estudio, se evaluó solo el efecto del tratamiento preoperatorio. Pero otros estudios que incluyen tratamiento posoperatorio, ya han presentado resultados favorables.

El estudio Keynote 671 analiza el tratamiento perioperatorio con pembrolizumab en pacientes con estadios II y III resecables. El estudio aleatorizó 800 pacientes a recibir tratamiento neoadyuvante con la combinación de QT basada en platino + pembrolizumab seguido de tratamiento adyuvante con pembrolizumab durante 1 año, frente a QT + placebo. El estudio demostró mejoría significativa del objetivo primario del estudio (SLE), con 62 % vs. 40 % de pacientes libres de recaída a 2 años en el brazo experimental vs. brazo control, respectivamente, con HR 0,58. Aunque los resultados de SG no fueron significativos debido al corto seguimiento, se objetiva una tendencia inicial a favor del tratamiento con pembrolizumab (HR 0,73). En cuanto a tasa de respuestas patológicas mayores, el 30 % de los pacientes tratados con la combinación de Pembrolizumab presentaron RPM frente a 11 % del brazo control. En RP completa, estas fueron del 18 % vs. 4 %. Los pacientes que alcanzaron una RPM o RPC presentaron un mayor beneficio en SLE (30). Como era esperable, los pacientes con mayor expresión de PDL1 presentaron un mayor beneficio en SLE, aunque el beneficio también se daba en pacientes con expresión negativa.

El estudio AEGEAN, incluía población con estadio II y IIIB (N2) resecable, comparando la combinación de QT basada en platino y durvalumab seguido de durvalumab

poscirugía vs. QT neoadyuvante. Al igual que el estudio CM 861, los objetivos principales del estudio fueron RCP y SLE. Ambos fueron positivos con una RPC 17 % en brazo de durvalumab vs. 4 %, y los resultados de SLE a 2 años fueron del 63 % (vs. 52 %), con HR 0,68 (31).

Un ensayo similar es NeoTOARCH, evaluando en este caso el efecto de toripalimab en estadios II-III resecables. A diferencia de los ensayos anteriores, un 4º ciclo de QT +/- toripalimab se administraba tras la cirugía. Los resultados a nivel de RPC fueron del 28 % (vs. 1 % en solo QT). La SLE a 2 años fue 65 % vs. 38 % para el brazo de combinación, respectivamente.

Se desconoce el beneficio real de añadir tratamiento adyuvante de inmunoterapia tras una neoadyuvancia con QT-IT, ya que no se disponen de resultados de estudios randomizados

CONCLUSIONES

El cáncer de pulmón con afectación ganglionar es una enfermedad heterogénea, que abarca diferentes situaciones. En todas ellas el manejo multimodal es necesario, lo que resalta la importancia del comité multidisciplinar. En algunos casos, la cirugía de entrada seguido de tratamiento adyuvante sigue siendo el estándar; mientras que otras situaciones obligan a un tratamiento sistémico previo a la cirugía. En casos de enfermedad no resecable, la combinación de QTRT sigue siendo la mejor opción. Al igual que en la enfermedad metastásica, la irrupción de las terapias dirigidas y la inmunoterapia en este contexto de enfermedad localizada está mejorando la supervivencia de estos pacientes, y ya son parte de la práctica clínica habitual. Estos avances sumados a la optimización e implementación del *screening* precoz, abren una nueva era en esta patología.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, 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. DOI: 10.1016/j.jtho.2015.09.000
2. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(13):2181-90. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.2543
3. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med* 2018;379(24):2342-50. DOI: 10.1056/NEJMoa1809697
4. Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE, Vicente D, Planchard D, Paz-Ares L, et al. Five-Year Survival Outcomes from the PACIFIC Trial: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell

- Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2022;40(12):1301-11. DOI: 10.1200/JCO2101308
5. Dunant A, Pignon JP, Le Chevalier T. Adjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer: contribution of the International Adjuvant Lung Trial. *Clin Cancer Res* 2005;11(13 Pt 2):5017s-5021s. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-9006
 6. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, González-Larriba JL, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7(9):719-27. DOI: 10.1016/S1470-2045(06)70804-X
 7. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. LACE Collaborative Group. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008;26(21):3552-9. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.9030
 8. Chouaid C, Danson S, Andreas S, Siakpere O, Benjamin L, Ehness R, et al. Adjuvant treatment patterns and outcomes in patients with stage IB-IIIa non-small cell lung cancer in France, Germany, and the United Kingdom based on the LuCaBIS burden of illness study. *Lung Cancer* 2018;124:310-6. DOI: 10.1016/j.lungcan.2018.07.042
 9. Felip E, Altorki N, Zhou C, Csácsi 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02098-5
 10. Wakelee H, Altorki N, Felip E, Bennett E, Gitlitz BJ, Zhou C. PL03.09 IMpower010. Overall Survival Interim Analysis of a Phase III Study of Atezolizumab vs Best Supportive Care in Resected NSCLC. *J Thorac Oncol* 2022;17(9):S2. DOI: 10.1016/j.jtho.2022.07.013
 11. 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00518-6
 12. 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 Med* 2020;383(18):1711-23. DOI: 10.1056/NEJMoa2027071
 13. Herbst RS, Wu YL, John T, Grohe C, Majem M, Wang J, et al. Adjuvant Osimertinib for Resected EGFR-Mutated Stage IB-IIIa Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Results From the Phase III Randomized ADAURA Trial. *J Clin Oncol* 2023;41(10):1830-40. DOI: 10.1200/JCO22.02186
 14. Tsuboi M, Herbst RS, John T, Kato T, Majem M, Grohé C, et al. Overall Survival with Osimertinib in Resected EGFR-Mutated NSCLC. *N Engl J Med* 2023;389(2):137-47. DOI: 10.1056/NEJMoa2304594
 15. Einhorn LH. Neoadjuvant therapy of stage III non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1988;46(3):362-5. DOI: 10.1016/s0003-4975(10)65950-4
 16. Felip E, Rosell R, Maestre JA, Rodríguez-Paniagua JM, Morán T, Astudillo J, et al. Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(19):3138-45. DOI: 10.1200/JCO.2009.276204
 17. 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62159-5
 18. Topalian SL, Taube JM, Pardoll DM. Neoadjuvant checkpoint blockade for cancer immunotherapy. *Science* 2020;367(6477):eaax0182. DOI: 10.1126/science.aax0182
 19. Forde PM, Chaft JE, Smith KN, Anagnostou V, Cottrell TR, Hellmann MD, et al. Neoadjuvant PD-1 Blockade in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;378(21):1976-86. DOI: 10.1056/NEJMoa1716078
 20. Rosner S, Reuss JE, Zahurak M, Zhang J, Zeng Z, Taube J, et al. Five-Year Clinical Outcomes after Neoadjuvant Nivolumab in Resectable Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res* 2023;29(4):705-10. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-2994
 21. Chaft JE, Oezkan F, Kris MG, Bunn PA, Wistuba II, Kwiatkowski DJ, et al. Neoadjuvant atezolizumab for resectable non-small cell lung cancer: an open-label, single-arm phase II trial. *Nat Med* 2022;28(10):2155-61. DOI: 10.1038/s41591-022-01962-5
 22. Cascone T, William WN Jr, 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. DOI: 10.1038/s41591-020-01224-2
 23. Spicer J, Cascone T, Kar G, Zheng Y, Blando J, Tan TH, et al. Platform study of neoadjuvant durvalumab (D) alone or combined with novel agents in patients (pts) with resectable, early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC): Pharmacodynamic correlates and circulating tumor DNA (ctDNA) dynamics in the NeoCOAST study. *Ann Oncol* 2022;33(suppl_7):S427-S437.
 24. Yi JS, Ready N, Healy P, Dumbauld C, Osborne R, Berry M, et al. Immune Activation in Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy Plus Ipilimumab. *Clin Cancer Res* 2017;23(24):7474-82. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2005
 25. Shu CA, Gainor JF, Awad MM, Chiuhan C, Grigg CM, Pabani A, et al. Neoadjuvant atezolizumab and chemotherapy in patients with resectable non-small-cell lung cancer: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(6):786-95. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30140-6
 26. Provencio M, Nadal E, Insa A, García-Campelo MR, Casal-Rubio J, Dómine M, et al. Neoadjuvant chemotherapy and nivolumab in resectable non-small-cell lung cancer (NADIM): an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(11):1413-22. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30453-8
 27. 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. DOI: 10.1056/NEJMoa2215530
 28. Girard N, Spicer J, Provencio M, Lu S, Wang C, Awad M, et al. Neoadjuvant nivolumab (N) + platinum-doublet chemotherapy (C) for resectable NSCLC: 3-y update from CheckMate 816. *J Thorac Oncol* 2023;18(4 Suppl): S89-S90.
 29. 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. DOI: 10.1056/NEJMoa2202170
 30. Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, Lee SH, Gao S, et al. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2023;389(6):491-503. DOI: 10.1056/NEJMoa2302983
 31. Heymach JV, Harpole D, Mitsudomi T, Taube JM, Galffy G, Hochmair M, et al. AEGEAN: A phase 3 trial of neoadjuvant durvalumab + chemotherapy followed by adjuvant durvalumab in patients with resectable NSCLC. *Cancer Res* 2023;83(8_Supplement):CT005.