



ARTÍCULO ESPECIAL

Inhibidores del punto de control inmune en cáncer pulmonar de células no pequeñas en etapa temprana: ¿Nuevo estándar de tratamiento?

Immune checkpoint inhibitors in early-stage non-small cell lung cancer: New standard of care?

Martín Vidal C.^a, Suraj Samtani^b✉

^a Facultad de Medicina, Universidad Finis Terrae. Santiago, Chile.

^b Centro del Cáncer. Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 13 12 2023

Aceptado: 26 02 2024

Key words:

Non-Small Cell Lung Cancer; Immunotherapy; Immune checkpoint inhibitor.

Palabras clave:

Cáncer Pulmonar de Células No Pequeñas; Inmunoterapia; Inhibidor del punto de control inmune.

RESUMEN

El cáncer de pulmón es el primer cáncer en incidencia y en mortalidad a nivel mundial. El tipo histológico más frecuente es el cáncer pulmonar de células no pequeñas (CPCNP). En etapa temprana, la resección es el tratamiento curativo estándar, pero la recaída es alta, lo que se podría explicar por enfermedad micrometastásica. La quimioterapia adyuvante y neoadyuvante tienen un escaso beneficio en supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, por lo que se han estudiado nuevas estrategias. Los inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI) actúan aumentando la vigilancia del sistema inmune. Se utilizan hace años en CPCNP etapa avanzada, sin embargo, nuevos esquemas en etapa temprana, ya sea en adyuvancia, neoadyuvancia o ambas, han demostrado un importante beneficio en los desenlaces estudiados. Esta revisión tiene por objetivo describir la racionalidad biológica de los ICI en CPCNP en etapa temprana y discutir sobre los ensayos y desenlaces.

ABSTRACT

Worldwide, lung cancer is the first cancer in incidence and mortality. The most common histological type is non-small cell lung cancer (NSCLC). At an early stage, resection is the standard curative treatment, but relapse is high, which could be explained by micrometastatic disease. Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy have little benefit in disease-free survival and overall survival, which is why new strategies have been studied. Immune checkpoint inhibitors (ICI) act by increasing the surveillance of the immune system. They have been used for years in advanced stage NSCLC, however, new schemes in earlier stages, be it as adjuvant therapy, neoadjuvant therapy or both, have demonstrated an important benefit in the endpoints studied. This review aims to describe the biologic rationale of ICIs in early-stage NSCLC and discuss the selected trials and endpoints.

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: ssamtani@clinicalascondes.cl

<https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2024.03.005>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2024 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es el primer cáncer en incidencia y en mortalidad a nivel mundial según GLOBOCAN al año 2022, dando cuenta del 12,4% de nuevos casos de cáncer y del 18,7% de las muertes por cáncer en el mundo, es decir, más de 1,8 millones de muertes¹. En Chile, el cáncer pulmonar es un problema de salud pública² y, según GLOBOCAN, es la primera causa de muerte por cáncer en el país³. Las medidas enfocadas en la prevención y el tamizaje han permitido disminuir la incidencia y mortalidad por cáncer en algunas regiones y lograr un diagnóstico más precoz⁴. El tipo histológico más frecuente es el cáncer pulmonar de células no pequeñas (CPCNP), dando cuenta del 80% de los casos⁵. Entre un 25-30% son candidatos a resección quirúrgica con intención curativa⁶, cifra que va en aumento gracias a los programas de tamizaje⁷. En estos pacientes, la aproximación quirúrgica es el tratamiento con intención curativa estándar. Sin embargo, la recurrencia es alta, siendo entre un 30-55% dependiendo de la etapa al diagnóstico. Esto se debe en parte a la enfermedad micrometastásica, no evaluable en imágenes⁸. Tanto la quimioterapia (QT) adyuvante como la neoadyuvante (QT NA) tienen por finalidad controlar la enfermedad micrometastásica, mejorar la sobrevida libre de enfermedad (SLE), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la recurrencia de la enfermedad o muerte, y la sobrevida global (SG), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte. Sin embargo, el beneficio de ambas estrategias es limitado, con un beneficio en SG de 5% a 5 años^{9,10}. La reciente introducción de inhibidores de punto de control inmunitario (ICI) en CPCNP en etapa temprana ha mostrado beneficio en los distintos esquemas estudiados en ensayos fase III y algunos ya cuentan con aprobación de las agencias regulatorias. El objetivo de esta revisión es describir la racionalidad biológica de utilizar inmunoterapia, en particular ICI, en CPCNP etapa temprana y discutir sobre los distintos esquemas, ensayos y desenlaces seleccionados.

QUIMIOTERAPIA EN CPCNP ETAPA TEMPRANA

La QT adyuvante, consistente en 4 ciclos de QT con dos agentes, basada principalmente en cisplatino. Se ha estudiado en pacientes en etapa I-III reseccables y, en comparación con placebo, ha demostrado un beneficio en SLE de 5,8% a 5 años (HR 0,84 [0,78-0,91; p<0,001]) y una SG de 5,4% a 5 años (HR 0,89 [0,82-0,96; p=0,005]). Los eventos adversos (EA) grado 3-4 (graves y con riesgo para la vida, respectivamente) fueron frecuentes, presentes en el 66% de los pacientes, lo que impidió completar los ciclos de QT en el 34%. El EA grado 3-4 más frecuente fue la neutropenia (37%). Un 9% de los pacientes no pudo completar los ciclos debido a progresión de enfermedad⁹.

La QT NA, consistente en 4 ciclos de QT con dos agentes, basada principalmente en cisplatino, se ha estudiado en pacientes en etapa I-III reseccables y ha demostrado un beneficio en SG similar a los esquemas de adyuvancia, de 5% a 5 años. Estudios aleatorizados no han demostrado un beneficio categórico de la QT NA vs QT

adyuvante. Esto se puede explicar dado la heterogeneidad de la población incluida en los diversos estudios (tipo de esquema de QT, duración de tratamiento y selección de pacientes)¹⁰. Gilligan et al. evaluó la tasa de respuesta objetiva (ORR, por sus siglas en inglés), definida como la proporción de pacientes que alcanzan respuesta parcial o completa en imágenes, y su correlación con la SG en 519 pacientes con CPCNP¹¹. La ORR fue de 49%, sin embargo, no demostró beneficio en SG a 5 años (44% en la rama de QT NA y 45% en la rama de cirugía exclusiva). El beneficio de la QT NA recae en que puede contribuir a reducir el volumen de enfermedad, optimizando un mayor control de la enfermedad, con una mejor adherencia a los ciclos de tratamiento, sin tener, sin embargo, una correlación con una mayor SG. El riesgo de progresión durante la QT NA se presenta hasta en un 36%, por lo que se debe asumir el riesgo de que la enfermedad progrese y se vuelva irreseccable y/o metastásica¹². El beneficio en SG de ambos esquemas es insuficiente para una enfermedad de tan alta incidencia y mortalidad, por lo que se han buscado nuevas estrategias que aumenten la sobrevida en etapa temprana.

RACIONALIDAD PARA ICI EN CPCNP

El reconocimiento y destrucción de células neoplásicas por parte del sistema inmune implica la identificación de antígenos tumorales por una célula presentadora de antígenos, que los presenta a través de su complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) a un receptor de célula T (TCR) de un linfocito T *náive*. Este es cebado y activado como linfocito T citotóxico, pasa a la circulación, reconoce y contacta a la célula tumoral por medio de su TCR al MHC tumoral y la destruye. Sin embargo, este proceso puede ser inhibido tanto por el organismo de forma fisiológica como por la célula tumoral, mediante la interacción de proteínas de puntos de control inmune en la fase de cebado, como ocurre entre el antígeno-4 asociado al linfocito T citotóxico (CTLA-4) expresado en el linfocito T, que se une a CD80/86, expresado en la célula presentadora de antígeno. Esto también ocurre en la fase efectora, entre la molécula de muerte programada 1 (PD-1) expresada en la superficie del linfocito T, y los ligandos de PD-1 (PD-L1 y PD-L2) expresados en la superficie de células tumorales y de linfocitos. Los anticuerpos anti PD-1, anti PD-L1 y anti CTLA-4 son los inhibidores del control inmune más utilizados en oncología y en el manejo del CPCNP¹³⁻¹⁵.

El primer ensayo clínico fase III que mostró beneficio con ICI en CPCNP fue en etapa metastásica, donde el anti PD-1 nivolumab, utilizado en CPCNP escamoso en segunda línea, mostró una mejor SG (HR 0,59) y tasa de respuesta (20%) en comparación con docetaxel¹⁶. Ese mismo año se publicó el CheckMate 057¹⁷, que mostró beneficio en CPCNP no escamoso en segunda línea. La *Food and Drug Administration* de los EE.UU. (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA) aprobaron su uso en ambos subtipos. Posteriormente, el anti PD-1 pembrolizumab y el anti PD-L1 atezolizumab obtuvieron la aprobación en el mismo escenario^{18,19}.

En paralelo, se iniciaron múltiples ensayos en CPCNP metastásico con ICI en primera línea, en monoterapia, asociado con QT o con otro ICI. La magnitud del beneficio dependía principalmente de la ausencia de mutaciones conductoras y de la expresión de PD-L1. En el ensayo KEYNOTE-189²⁰, realizado en CPCNP no escamoso metastásico sin alteración de los genes *EGFR* ni *ALK*, la combinación de pembrolizumab más QT basada en platino presentó una SG media de 22 meses vs 10 meses con QT más placebo. Independiente de la expresión de PD-L1, la asociación con pembrolizumab siempre tuvo un beneficio en SG, aunque la magnitud del beneficio fue mayor en los pacientes con tumores que expresaban PD-L1.

Posteriormente, se estudió en el contexto de un cáncer localmente avanzado irresecable, donde los pacientes recibieron un esquema de quimio-radioterapia y posteriormente mantención con el anti PD-1 durvalumab o placebo. La rama experimental tuvo una SG media de 47 meses vs 29 meses. Un análisis post-hoc mostró ausencia de beneficio en SG en pacientes con expresión de PD-L1 <1%²¹. Estos datos demuestran un beneficio de tratamiento con ICI en CPCNP en etapa irresecable y metastásica, de acuerdo con biomarcadores específicos que lo posicionan como un estándar de tratamiento en la actualidad.

ICI CON INTENCIÓN ADYUVANTE

Ante los resultados positivos con ICI en CPCNP etapa irresecable y metastásica, se estudió su eficacia en etapa temprana en pacientes post operados.

En el ensayo fase III IMpower 010^{22,23}, 1 005 pacientes con CPCNP en etapa IB-IIIa (*American Joint Committee on Cancer* versión

7 [AJCCv7]) resecaados y tratados con QT adyuvante, se aleatorizaron a recibir atezolizumab por 1 año o cuidados estándar. El desenlace primario fue SLE. El uso de ICI demostró un beneficio para el grupo II-IIIa con PD-L1 >1% (HR 0,66 [0,50-0,88; p=0,0039]), con lo que obtuvo la aprobación de la FDA. Sin embargo, este beneficio fue arrastrado por el subgrupo con PD-L1 >50%, por lo que la EMA aprobó su uso en PD-L1 >50%. Una actualización de este ensayo mostró un beneficio en la SG en el subgrupo II-IIIa con PD-L1 >50%. Los EA grado 3-4 se presentaron en un 22% en la rama experimental y el 18% requirió discontinuar el ICI.

El ensayo fase III PEARLS²⁴ tuvo un diseño similar al IMpower 010, aunque la QT adyuvante fue opcional. Se aleatorizaron 1955 pacientes a pembrolizumab vs placebo. Los desenlaces primarios fueron SLE en el grupo por intención de tratar (ITT) y SLE en el subgrupo PD-L1 con *Tumor Proportion Score* (TPS), un puntaje de expresión de PD-L1, >50%. En el ITT, la SLE media fue de 53 meses vs 42 meses en el control (HR 0,76). Sin embargo, el subgrupo PD-L1 >50% no tuvo un beneficio en SLE y al analizar los subgrupos pareciera que el beneficio en el ITT fue arrastrado por el subgrupo PD-L1 1-49%. Este resultado pone en duda el valor predictivo del PD-L1, aunque podría estar explicado por heterogeneidad en la población estudiada, quiénes recibieron QT adyuvante y la presencia de mutaciones conductoras entre ambas ramas²⁵⁻²⁷. La rama de ICI obtuvo un beneficio en SLE en la población ITT (HR 0,76 [0,63-0,91; p = 0,0014]), por lo que obtuvo la aprobación de la FDA y EMA, independiente del PD-L1.

En la tabla 1 se resumen las características y resultados de los estudios que utilizaron ICI con intención adyuvante.

Tabla 1. Ensayos clínicos fase III que utilizaron inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI) con intención adyuvante en cáncer pulmonar de células no pequeñas (CPCNP) etapa temprana

Ensayo	Fármaco (duración)	Etapas	Pacientes	Tratamiento	Desenlace primario	DFS	EA	Aprobación
IMpower 010, Septiembre 2021	Atezolizumab (1 año)	IB-IIIa (AJCCv7) >4 cm	N: 1 005 PD-L1 ≥1%: 56% Cisplatino: 100%	Exp: Atezolizumab por 16 ciclos Ctrl: Pbo	SLE	PD-L1 ≥1%: HR 0,66	G3-4: 22% Descontinuación: 8%	FDA: II-IIIa PD-L1 TPS ≥1% EMA: II-IIIa PD-L1 TPS ≥50%
PEARLS, Septiembre 2022	Pembrolizumab (1 año)	IB-IIIa (AJCCv7) >4 cm	N: 1 955 PD-L1 ≥1%: 61% Cisplatino: 51%	Exp: Pembrolizumab por 18 ciclos Ctrl: Pbo	SLE	ITT: HR 0,76 PD-L1 ≥50%: NS	G3-4: 34% Descontinuación: 19%	FDA: IB-IIIa independiente de PD-L1 EMA: IB-IIIa independiente de PD-L1

AJCC: *American Joint Commission on Cancer*; CPCNP: cáncer pulmonar de células no pequeñas; Ctrl: control; EA: eventos adversos; EMA: *European Medicines Agency*; Exp: experimental; FDA: *Food and Drug Administration* (EEUU); TPS: *Tumor Proportion Score*.

ICI CON INTENCIÓN NEOADYUVANTE

Los ICI aumentan la vigilancia inmune, por lo que su actividad depende de la exposición a antígenos tumorales que tenga la célula presentadora de antígenos. La carga antigénica antes de la resección del tumor es mayor, por lo que podríamos esperar una mayor activación del sistema inmune, con una mayor erradicación de la enfermedad micrometastásica residual. La neoadyuvancia (NA) con ICI también permite evaluar la eficacia, tolerancia y respuesta patológica en ese paciente y tumor específico.

Modelos murinos han demostrado la superior eficacia del ICI en NA vs adyuvante. Esto se debería tanto a la cantidad de linfocitos T como a los niveles de interferón posterior al tratamiento con un anti PD-1, donde se evidencia un aumento en los linfocitos T CD8 dirigidos contra el tumor en sangre y tejidos, capaces de producir interferón gamma y factor de necrosis tumoral²⁸.

El primer ensayo fase III en mostrar un beneficio en utilizar ICI NA fue el CheckMate 816²⁹, que aleatorizó 505 pacientes con CPCNP etapa IB-IIIa (AJCC v7) a recibir 3 ciclos de nivolumab 360 mg más QT basada en platino vs QT más placebo cada 3 semanas por 3 ciclos y luego cirugía. Los desenlaces primarios fueron la supervivencia libre de eventos (SLEv), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión, recurrencia o muerte, y la respuesta patológica completa (RPC) definida como ausencia de células tumorales viables en el tumor primario y en los linfonodos resecados. La mediana de edad fue 64 años, 63% pacientes etapa IIIa, 89% con PD-L1 >1%. La SLEv media fue de 31 meses en el grupo experimental vs 20 meses en el grupo control (HR 0,63 [0,45-0,87; p=0,0052]). La RPC fue de 24% vs 2,2%. Se realizó cirugía en el 83% del grupo experimental vs 75% del control. La cancelación de cirugía por progresión de enfermedad fue de 6,7% en el grupo experimental vs 9,5% en el control. Todos los subgrupos de PD-L1 se beneficiaron del ICI NA, con una tendencia más evidente a mayor expresión del PD-L1. La SG no ha alcanzado la significancia estadística.

En la tabla 2 se resumen las características y resultados de los estudios que utilizaron ICI con intención neoadyuvante.

ICI CON INTENCIÓN PERIOPERATORIA

En los últimos años se han realizado múltiples ensayos para estudiar los posibles beneficios de utilizar ICI con intención perioperatoria, es decir, neoadyuvante y adyuvante.

En el ensayo fase II NADIM II^{30,31}, 86 pacientes con CPCNP etapa IIIa-IIIb resecable (AJCCv8) fueron aleatorizados a recibir NA con QT basada en carboplatino más nivolumab 360 mg o QT más placebo cada 3 semanas por 3 ciclos, seguido de cirugía y adyuvancia con nivolumab 480 mg cada 4 semanas por 6 ciclos o placebo. El desenlace primario fue RPC. La mediana de edad fue 65 años. La mediana de tamaño tumoral fue de 5 centímetros y el 72% de la rama experimental era N2 vs el 55% de la rama control. En la última actualización disponible (seguimiento medio de 21,9 meses), la RPC fue de 36,2% en la rama experimental vs 6,8% en la rama control. La supervivencia libre de progresión (SLP), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión de enfermedad o muerte, a 2 años fue de 63% vs 52%, diferencia no significativa. La SG a 2 años fue de 85,3% vs 64,8% en la rama control. Se presentaron EA grado 3-4 en el 22% en la rama experimental vs 10% en la control. Se realizó cirugía en el 93% de la rama experimental vs 69% en los controles. Interesante fue que ningún paciente de la rama experimental progresó durante la NA vs 13,7% en la rama control y que ningún paciente que tuvo RPC ha progresado o fallecido.

En el ensayo fase III KEYNOTE-671^{32,33}, 797 pacientes con CPCNP etapa IIA-IIIb (AJCCv8) fueron aleatorizados a QT basada en cisplatino con pembrolizumab 200 mg o QT más placebo cada 3 semanas por 4 ciclos, cirugía y adyuvancia con pembrolizumab o placebo cada 3 semanas por 13 ciclos. Los desenlaces primarios fueron SLEv y SG. La mediana de edad fue 63 años, 70% hombres, 42% fueron N2, PD-L1 >1% en 65% de la rama experimental vs 62% en la rama control. Un 82% de la rama experimental fue a cirugía vs 79% en la rama control. En la última actualización disponible (seguimiento medio de 36,6 meses), la SLEv media fue de 47,2 meses en la rama experimental y de 18,3 meses en la rama control (HR 0,59 [0,48-0,72]). Existe un beneficio estadísticamente significativo en la SG a favor de la rama experimental

Tabla 2. Ensayos fase III que utilizaron inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI) con intención neoadyuvante en cáncer pulmonar de células no pequeñas (CPCNP) etapa temprana.

Ensayo (fecha de publicación)	Fármaco (duración)	Etapa	Pacientes	Tratamiento	Desenlace primario	RPC	SLEv	Progresión durante neoadyuvancia
CheckMate 816 (Mayo 2022)	Nivolumab (9 semanas)	IB-IIIa (AJCCv7) >4 cms	N: 505 PD-L1 ≥1%: 49% Cisplatino: 74%	Exp: Nivolumab + QT basada en platino por 3 ciclos Ctrl: QT + Pbo	SLEv RPC	Exp: 24% Ctrl: 2,2%	SLEv 3a: HR 0,63	Exp: 6,7% Ctrl: 9,5%

AJCC: American Joint Commission on Cancer; CPCNP: cáncer pulmonar de células no pequeñas; Ctrl: control; EA: eventos adversos; SLEv: supervivencia libre de eventos; EMA: European Medicines Agency; Exp: experimental; FDA: Food and Drug Administration (EEUU); G: grado; HR: hazard ratio; ITT: intención de tratar; N: número; NS: No significativo; Pbo: placebo; RPC: respuesta patológica completa; QT: quimioterapia; TPS: Tumor Proportion Score.

(HR 0,72 [0,56-0,93; $p=0,00517$]), con una SG a 3 años de 71,3% en la rama experimental vs 64% en la control. Este es el primer ensayo fase III en demostrar un beneficio en SG al utilizar ICI con intención perioperatoria. La RPC fue de 18,1% en la rama experimental vs 4% en la control. EA grado >3 en 45,2% en la rama experimental (1% muertes) vs 37,8% en la rama control (0,8% muertes). La discontinuación por toxicidad fue de 20,2% en la rama experimental vs 9,3% en la control. Entre quienes no fueron operados, 3,8% fue debido a progresión de enfermedad en el grupo experimental vs 6,5% en el grupo control.

En el ensayo fase III AEGEAN³⁴, 802 pacientes con CPCNP etapa IIA-IIIB (AJCCv8), sin mutación de *EGFR* ni *ALK*, fueron aleatorizados a recibir NA con QT basada en platino más durvalumab 1500 mg o QT más placebo cada 3 semanas por 4 ciclos, cirugía y adyuvancia con durvalumab cada 4 semanas por 12 ciclos o placebo. Los desenlaces primarios fueron SLEv y RPC. La mediana de edad fue de 65 años, 71% hombres, 49% con N2, 66% con PD-L1 >1%. Setenta y tres por ciento recibió carboplatino y 27% recibió cisplatino. La SLEv fue estadísticamente superior en la rama experimental (HR de 0,68 [0,53-0,88, $p=0,004$]). La SLEv a 2 años fue 62% en la rama experimental vs 53% en la control. Al estratificar por expresión de PD-L1, el uso de durvalumab mostró una tendencia al beneficio, independiente de si expresaban o no PD-L1. La RPC también fue superior en la rama experimental, de 17,2% vs 4,3% en la control. En cada rama, aproximadamente un 80% de los pacientes fueron a cirugía. Los pacientes que no se realizaron o no completaron la cirugía por progresión de enfermedad fueron el 8,8% en la rama experimental vs 10,5% en la rama control. La frecuencia de EA grado 3-4 fue similar en cada rama (aproximadamente 42%) y los EA que llevaron a discontinuación de durvalumab fue de 12% vs 6% con placebo.

En los ensayos fase III CheckMate 77T³⁵ y Neotorch³⁶, se evaluó la eficacia de los esquemas con intención perioperatoria nivolumab y toripalimab (anti PD-1), respectivamente. En el CheckMate 77T, 461 pacientes con CPCNP etapa IIA-IIIB (AJCC v8) se aleatorizaron a NA con QT más nivolumab por 4 ciclos o QT más placebo, posteriormente cirugía y adyuvancia con nivolumab 1 año vs placebo. El desenlace primario fue SLEv, el cual fue positivo (HR 0,58 [0,42-0,81; $p=0,00025$]). La RPC fue de 25,3% en la rama experimental vs 4,7% en la control. El 78% de la rama experimental fue a cirugía vs el 77% en la rama control. Los EA grado 3-4 fueron 32% en la rama experimental vs 25% en la rama control. En el ensayo Neotorch, 404 pacientes con CPCNP etapa II-III resecable (AJCCv8) se aleatorizaron a NA con QT más toripalimab por 3 ciclos o QT más placebo, posteriormente cirugía y adyuvancia con toripalimab por 13 ciclos vs placebo. Los desenlaces primarios fueron SLEv y respuesta patológica mayor (RPM). La SLEv y RPM fueron superiores en la rama experimental, SLEv con un HR 0,40 [0,27-0,56] y MPR de 48% en la rama experimental vs 8% en la control. La RPC fue superior en la rama experimental con 24,8% vs 1%. Los

EA grado >3 se presentaron en 63% en la rama experimental vs 54% en la rama control, con una discontinuación de 9,4% en la rama experimental vs 7,4% en la rama control.

En la tabla 3 se resumen las características y resultados de los estudios que utilizaron ICI con intención perioperatoria.

DISCUSIÓN

Los recientes ensayos han demostrado un beneficio de los ICI en etapas tempranas de pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón. Se generan, sin embargo, diversas interrogantes para optimizar la selección de biomarcadores, esquema y duración de tratamiento.

El tiempo que demora un ensayo en demostrar el beneficio en SG suele ser mayor en ensayos con intención curativa que en intención paliativa. En los ensayos de ICI con intención perioperatoria presentados, solo el KEYNOTE 671 ha demostrado beneficio en SG. La mayoría de los ensayos han demostrado beneficios en SLEv y SLE, que si bien pueden reflejar una reducción en la posibilidad de progresión de enfermedad, recurrencia o muerte, no han demostrado ser subrogados de SG en pacientes con CPCNP en etapa temprana tratados con ICI. No obstante, los beneficios en estos desenlaces plantean la hipótesis de que se correlacionarán en el futuro con un beneficio en SG y que serán, por tanto, el nuevo estándar de atención.

Otra interrogante es qué esquema escoger: ¿ICI en neoadyuvancia, adyuvancia o perioperatorio? Al no existir ensayos prospectivos que comparen estas estrategias, cada caso debe ser discutido en un comité multidisciplinario, donde se consideren la voluntad del paciente, la toxicidad sistémica y el impacto económico. Si bien se deben privilegiar las estrategias con beneficio demostrado en SG, es decir, atezolizumab adyuvante en etapa II-IIIa (AJCCv7) PD-L1 >50%, pembrolizumab con intención perioperatoria en etapa IIA-IIIB (AJCCv8) y la QT NA y adyuvante, se deben tener en consideración las otras estrategias presentadas en esta revisión, debido a sus beneficios clínicos y patológicos.

Con respecto a la duración del tratamiento, no está claro quién se beneficia de un año de adyuvancia y, considerando el buen pronóstico de los pacientes que presentan RPC posterior a la NA, se podría plantear la posibilidad de desescalar y suspender el ICI adyuvante para disminuir toxicidad y costos. Sin embargo, se hace necesario analizar biomarcadores y realizar estudios prospectivos para validar el desescalar tratamiento en este grupo de pacientes.

En etapas avanzadas existe evidencia de la resistencia a los ICI de tumores con mutaciones conductoras. Por este motivo, la mayoría de los ensayos excluyó a quienes tuvieran una mutación en el gen de *EGFR* o rearrreglo del gen *ALK* y, por lo tanto, se estable-

Tabla 3. Ensayos que utilizaron inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI) con intención perioperatoria en cáncer pulmonar de células no pequeñas (CPCNP) etapa temprana.

Ensayo (fecha de publicación)	Fármaco (duración)	Etapa	Pacientes	Tratamiento (fase neoadyuvante)	Tratamiento (fase adyuvante)	Desenlace primario	RPC	SLEv	Progresión durante neoadyuvancia
Neotorch (Abstract Abril 2023)	Toripalimab (1 año)	II-III (AJCCv8)	N: 404 PD-L1 $\geq 1\%$: ND Cisplatino: ND	Exp: QT basada en platino + Toripalimab por 3 ciclos Ctrl: QT basada en platino + Pbo	Exp: Toripalimab por 13 ciclos Ctrl: Pbo	SLEv MPR	Exp: 24,8% Ctrl: 1%	HR 0,4	ND
KEYNOTE 671 (Agosto 2023)	Pembrolizumab (1 año)	IIA-IIIB (AJCCv8)	N: 797 PD-L1 $\geq 1\%$: 65,2% Cisplatino: 100%	Exp: QT basada en platino + Pembrolizumab por 4 ciclos Ctrl: QT + Pbo	Exp: Pembrolizumab por 13 ciclos Ctrl: Pbo	SLEv	Exp: 18,1% Ctrl: 4%	HR 0,59	Exp: 3,8% Ctrl: 6,5%
NADIM II (Agosto 2023)	Nivolumab (1 año)	IIIA-IIIB (AJCCv8)	N: 86 PD-L1 $\geq 1\%$: 52,3% Carboplatino: 100%	Exp: QT basada en carboplatino + Nivolumab por 3 ciclos Ctrl: QT + Pbo por 3 ciclos	Exp: Nivolumab por 6 ciclos Ctrl: Pbo	RPC	Exp: 36,2% Ctrl: 6,8%	PFS 2a: NS	Exp: 0% Ctrl: 13,7%
CheckMate 77T (Abstract Octubre 2023)	Nivolumab (1 año)	IIA-IIIB (AJCCv8)	N: 461 PD-L1 $\geq 1\%$: 52,3% Cisplatino: ND	Exp: QT basada en platino + Nivolumab Ctrl: QT + Pbo	Exp: Nivolumab por 12 ciclos Ctrl: Pbo	SLEv	Exp: 25,3% Ctrl: 4,7%	HR 0,58	ND
AEGEAN (Noviembre 2023)	Durvalumab (1 año)	IIA-IIIB (AJCCv8)	N: 802 PD-L1 $\geq 1\%$: 66,7% Carboplatino: 73,5%	Exp: QT basada en platino + Durvalumab por 4 ciclos Ctrl: QT + Pbo	Exp: Durvalumab por 12 ciclos Ctrl: Pbo	SLEv RPC	Exp: 17,2% Ctrl: 4,3%	HR 0,68	Exp: 8,8% Ctrl: 10,5%

AJCC: American Joint Commission on Cancer; CPCNP: cáncer pulmonar de células no pequeñas; Ctrl: control; EA: eventos adversos; SLEv: sobrevida libre de eventos; EMA: European Medicines Agency; Exp: experimental; FDA: Food and Drug Administration (EEUU); G: grado; HR: hazard ratio; ITT: intención de tratar; N: número; ND: no disponible; NS: No significativo; Pbo: placebo; RPC: respuesta patológica completa; QT: quimioterapia; TPS: Tumor Proportion Score.

ce la importancia del estudio molecular como una necesidad en CPCNP en etapa temprana previo al inicio de tratamiento. Análisis retrospectivos de CPCNP en etapa avanzada sugieren que algunas mutaciones en genes como *TP53* otorgarían mayor sensibilidad a los ICI, mientras que las mutaciones de los genes *KEAP1* y *STK11* otorgarían resistencia, por lo que es necesario evaluar el rol de estos biomarcadores en etapa temprana^{37,38}.

Los ICI han optimizado el manejo del CPCNP tanto en etapa avanzada como en etapa localizada. Con las nuevas estrategias terapéuticas mencionadas en esta revisión, las estrategias de tratamiento deben ser individualizadas para optimizar resultados en SG y perfil de seguridad, siendo de vital importancia la discusión en comités multidisciplinarios. Nuevas interrogantes con respecto a biomarcadores de resistencia y la optimización de la duración de tratamiento deben ser respondidas en ensayos prospectivos y/o en metaanálisis.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2024. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf>
2. Burotto M, Aren O, Renner A, Samtani S, Jimenez de la Jara J. Lung Cancer in Chile. *J Thorac Oncol.* 2019;14(9):1504-1509. doi: 10.1016/j.jtho.2019.02.024
3. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2024. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/152-chile-fact-sheet.pdf>
4. Howlader N, Forjaz G, Mooradian MJ, Meza R, Kong CY, Cronin KA, et al. The Effect of Advances in Lung-Cancer Treatment on Population Mortality. *N Engl J Med.* 2020;383(7):640-649. doi: 10.1056/NEJMoa1916623
5. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2023. Special Section Lung Cancer. Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2023/2023-cff-special-section-lung-cancer.pdf>
6. Le Chevalier T. Adjuvant chemotherapy for resectable non-small-cell lung cancer: where is it going? *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 7:vii196-8. doi: 10.1093/annonc/mdq376
7. National Lung Screening Trial Research Team; Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med.* 2011;365(5):395-409. doi: 10.1056/NEJMoa1102873
8. Uramoto H, Tanaka F. Recurrence after surgery in patients with NSCLC. *Transl Lung Cancer Res.* 2014;3(4):242-249. doi: 10.3978/j.issn.2218-6751.2013.12.05
9. 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):3552-3559. doi: 10.1200/JCO.2007.13.9030
10. 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):1561-1571. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62159-5
11. Gilligan D, Nicolson M, Smith I, Groen H, Dalesio O, et al. Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/NVALT 2/EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review. *Lancet.* 2007;369(9577):1929-1937. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60714-4
12. Dautzenberg B, Benichou J, Allard P, Lebeau B, Coetmeur D, Brechot JM, et al. Failure of the perioperative PCV neoadjuvant polychemotherapy in resectable bronchogenic non-small cell carcinoma. Results from a randomized phase II trial. *Cancer.* 1990;65(11):2435-2441. doi: 10.1002/1097-0142(19900601)65:11<2435::aid-cnrcr2820651105>3.0.co;2-213.
13. Mamdani H, Matosevic S, Khalid AB, Durm G, Jalal SI. Immunotherapy in Lung Cancer: Current Landscape and Future Directions. *Front Immunol.* 2022;13:823618. doi: 10.3389/fimmu.2022.823618
14. Lahiri A, Maji A, Potdar PD, Singh N, Parikh P, Bisht B, et al. Lung cancer immunotherapy: progress, pitfalls, and promises. *Mol Cancer.* 2023;22(1):40. doi: 10.1186/s12943-023-01740-y
15. Luo W, Wang Z, Zhang T, Yang L, Xian J, Li Y, et al. Immunotherapy in non-small cell lung cancer: rationale, recent advances and future perspectives. *Precis Clin Med.* 2021;4(4):258-270. doi: 10.1093/pcmedi/pbab027
16. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab vs Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(2):123-135. doi: 10.1056/NEJMoa1504627
17. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab vs Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(17):1627-1639. doi: 10.1056/NEJMoa1507643
18. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab vs docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10027):1540-1550. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7
19. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al.; OAK Study Group. Atezolizumab vs docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;389(10066):255-265. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32517-X Erratum in: *Lancet.* 2017;389(10077):e5.
20. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al.; KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(22):2078-2092. doi: 10.1056/NEJMoa1801005
21. 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):1301-1311. doi: 10.1200/JCO.21.01308. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2022;40(17):1965.
22. Felip E, Altorki N, Zhou C, Csösz T, Vynnychenko I, Goloborodko O, et al.; IMpower010 Investigators. 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):1344-1357. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02098-5 Erratum in: *Lancet.* 2021 Sep 22.
23. Felip E, Altorki N, Zhou C, Vallières E, Martínez-Martí A, Rittmeyer A, et al. Overall survival with adjuvant atezolizumab after chemotherapy in resected stage II-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase III trial. *Ann Oncol.* 2023;34(10):907-919. doi: 10.1016/j.annonc.2023.07.001
24. O'Brien M, Paz-Ares L, Marreard S, Dafni U, Oselin K, Havel L, et al.; EORTC-1416-LCG/ETOP-8-15 - PEARLS/KEYNOTE-091 Investigators. Pembrolizumab vs 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):1274-1286. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00518-6
25. Oselin K, Shim BY, Okada M, Bryl M, Bonanno L, Demirag G, et al. Pembrolizumab vs placebo for early-stage non-small-cell lung cancer after resection and adjuvant therapy: Subgroup analysis of patients who received adjuvant chemotherapy in the phase 3 PEARLS/KEYNOTE-091 study. *J Clin Oncol.* 2023;41(16_suppl):8520-8520. doi: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.8520
26. Sorscher S. Pembrolizumab as adjuvant therapy in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol.* 2022;23(12):e529. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00682-9
27. Uprety D. Pembrolizumab as adjuvant therapy in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol.* 2022;23(12):e527. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00636-2
28. Liu J, Blake SJ, Yong MC, Harjunpää H, Ngiow SF, Takeda K, et al. Improved Efficacy of Neoadjuvant Compared to Adjuvant Immunotherapy to Eradicate Metastatic Disease. *Cancer Discov.* 2016;6(12):1382-1399. doi: 10.1158/2159-8290.CD-16-0577

29. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, et al.; CheckMate 816 Investigators. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(21):1973-1985. doi: 10.1056/NEJMoa2202170
30. 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):504-513. doi: 10.1056/NEJMoa2215530
31. Provencio M, Serna R, Nadal E, Larriba JLG, Martínez-Martí A, Bernabé R, et al. PLO3.12 Progression Free Survival and Overall Survival in NADIM II Study. *J Thorac Oncol.* 2022;17(9):S2-S3. doi: 10.1016/j.jtho.2022.07.014
32. Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, Lee SH, Gao S, et al.; KEYNOTE-671 Investigators. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2023;389(6):491-503. doi: 10.1056/NEJMoa2302983
33. Wakelee HA, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, Lee SH, He J, et al. KEYNOTE-671: Randomized, double-blind, phase 3 study of pembrolizumab or placebo plus platinum-based chemotherapy followed by resection and pembrolizumab or placebo for early stage NSCLC. *J Clin Oncol.* 2023;41(17_suppl):LBA100-LBA100. doi: 10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA100
34. Heymach JV, Harpole D, Mitsudomi T, Taube JM, Galffy G, Hochmair M, et al.; AEGEAN Investigators. Perioperative Durvalumab for Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2023;389(18):1672-1684. doi: 10.1056/NEJMoa2304875
35. 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. doi: 10.1016/j.annonc.2023.10.050
36. Lu S, Wu L, Zhang W, Zhang P, Wang W, Fang W, et al. Perioperative toripalimab +platinum doublet chemotherapy vs chemotherapy in resectable stage II/III non-small cell lung cancer (NSCLC): Interim event-free survival (EFS) analysis of the phase III Neotorch study. *J Clin Oncol.* 2023;41(36_suppl):425126-425126. doi: 10.1200/JCO.2023.41.36_suppl.425126
37. Cordeiro de Lima VC, Corassa M, Saldanha E, Freitas H, Arrieta O, Rael L, et al. STK11 and KEAP1 mutations in non-small cell lung cancer patients: Descriptive analysis and prognostic value among Hispanics (STRIKE registry-CLICaP). *Lung Cancer.* 2022;170:114-121. doi: 10.1016/j.lungcan.2022.06.010
38. West HJ, McClelland M, Cappuzzo F, Reck M, Mok TS, Jotte RM, et al. Clinical efficacy of atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in KRAS-mutated non-small cell lung cancer with STK11, KEAP1, or TP53 mutations: subgroup results from the phase III IMpower150 trial. *J Immunother Cancer.* 2022;10(2):e003027. doi: 10.1136/jitc-2021-003027