

XVII SIMPOSIUM **BASES BIOLÓGICAS DEL CÁNCER E INNOVACIÓN TERAPÉUTICA**

MÁS DE 20 AÑOS A LA VANGUARDIA DE LA FORMACIÓN
EN LA BIOLOGÍA Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER

SALAMANCA, 22 Y 23 DE MAYO DE 2025

Neoadyuvancia en cáncer de pulmón El puzzle que estamos completando

Dr. Edel del Barco Morillo
Servicio de Oncología Médica
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca





Pieza 1 – El marco del puzzle. NO ES UNA MODA, ES UNA NECESIDAD

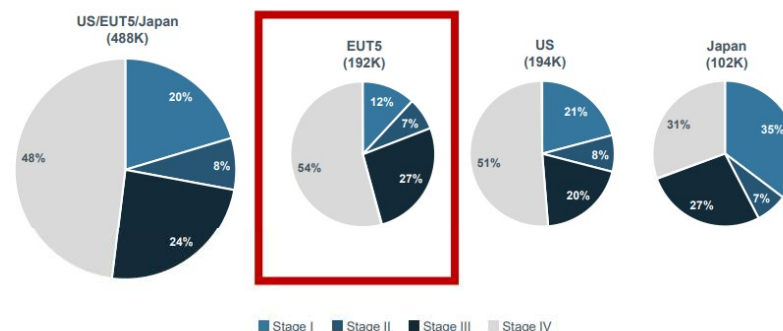
Sin saber dónde empieza la imagen, las piezas no tienen sentido.

*2,2 millones de casos anuales y una alta mortalidad son los bordes que **obliga a acelerar soluciones antes de la cirugía.***

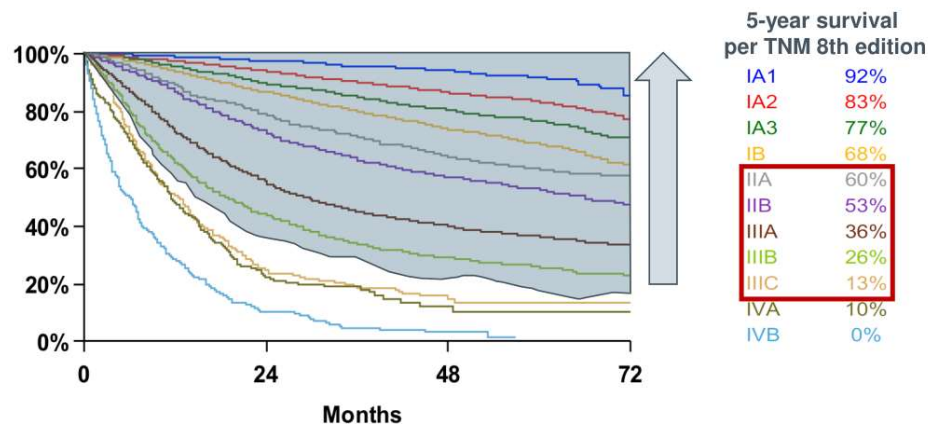
Epidemiología y necesidad

- 2,2 M casos y 1,8 M muertes (2023)
- Recidiva post-R0:
 - 25 % IB
 - 35-50 % II
 - >70 % III

Estimated incidence of NSCLC in 2019



Survival expectations for patients with early-stage NSCLC



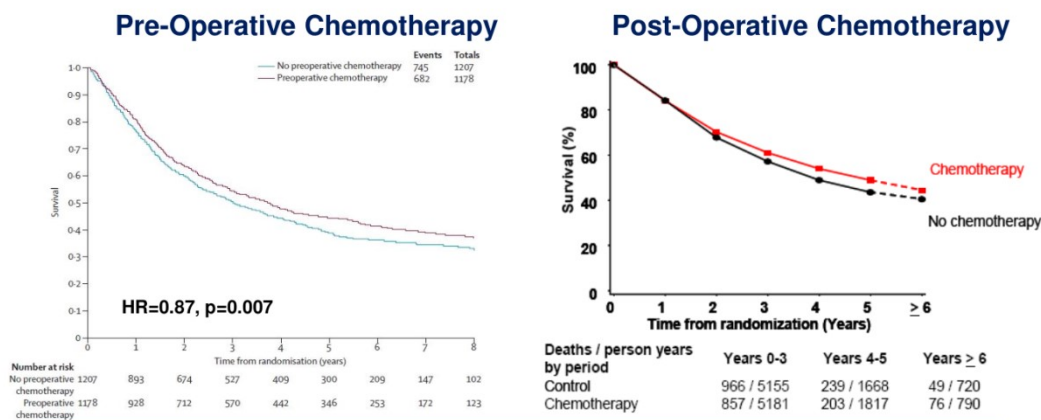


Pieza 2 – Las esquinas históricas: **cisplatino-doblete**
Poco sexy, pero sin esas esquinas el puzzle no se sostiene.

Quimioterapia adyuvante

- Ensayos ANITA y JBR-10 positivos
- Meta-análisis LACE:
 - Reducción de la mortalidad relativa un 11 % (HR 0,89)
 - Beneficio absoluto de supervivencia de 5% a cinco años
 - El impacto es estadísticamente significativo en est. II y IIIA, mientras que en IB solo se evidencia tendencia
 - Vinorelbina fue el citotóxico más estudiado, pero gemcitabina, docetaxel y pemetrexed ofrecen perfiles de toxicidad distintos; este último se prefiere hoy en histología no escamosa por menor neutropenia febril
 - Menos del 60 % completan tratamiento (ototoxicidad, nefrotoxicidad y náuseas refractarias del cisplatino)

Resectable Early Stage NSCLC



Refs: Douillard 2006; Winton 2005; Pignon 2008

	N	Absolute Δ5 yr OS	HR	P value
Neoadjuvant Trials	2385	5%	0.87 (95% CI 0.78-0.96)	0.007
Adjuvant Trials	8447	4%	0.86 (95% CI 0.81-0.92)	<0.0001

Butter et al. Lancet 2014

Pignon et al. J Clin Oncol 2008



Pieza 3 – La pieza fluorescente: inmunoterapia
Nivolumab, pembrolizumab, durvalumab... **encajan y brillan en la oscuridad.**
Las piezas que cambiaron el color del tablero.

Metastásico PD-L1 $\geq 50\%$

Pembrolizumab mono. **Estudio KEYNOTE-024.**

Reck M et al. NEJM 2016 / JCO 2021 (actualización 5 años)

Supervivencia global (OS) mediana: 26.3 meses (vs 13.4 meses con QT). **HR: 0.62**

Supervivencia a 5 años: 31.9% frente a solo 16.3% en el brazo de quimioterapia.

Metastásico PD-L1 $< 50\%$

Pembrolizumab + Quimioterapia (**KEYNOTE-189 / KEYNOTE-407**)

Resultados KEYNOTE-189 (Gandhi et al., *NEJM* 2018): adenocarcinoma.:

Mediana de OS: 22.0 vs 10.7 meses ($p < 0.001$). **HR OS: 0,56**

Beneficio consistente en todos los subgrupos de PD-L1, incluso $< 1\%$

Resultados KEYNOTE-407 (Paz-Ares et al., *NEJM* 2018–2020): carcinoma escamoso.

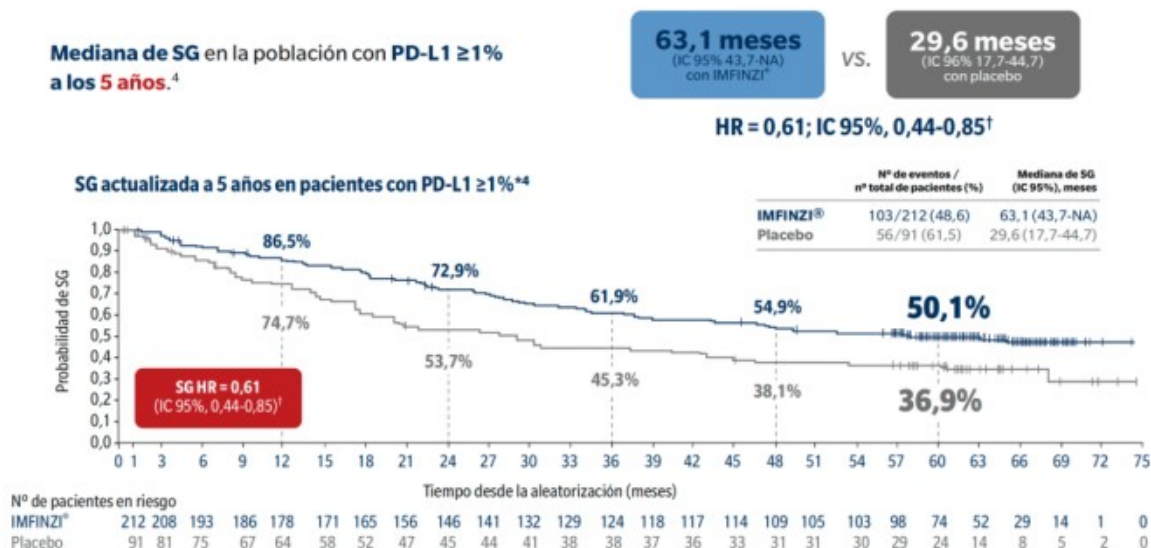
Mediana de OS: 17.1 vs 11.6 meses. **HR OS: 0,64**



Pieza 3 – La pieza fluorescente: inmunoterapia
 Nivolumab, pembrolizumab, durvalumab... encajan y brillan en la oscuridad.
 Las piezas que cambiaron el color del tablero.

Estadio III irresecable – PACIFIC

- Durvalumab 12 m post-CRT en PDL1 +
- **Supervivencia global a 60 meses 50 % vs 36% %**
- **ILP mediana 16.9 meses vs 5.6 meses**
- **ILP a 12 meses 55.9% vs 35.3%**



Antonia SJ et al., *NEJM* 2017, actualización *NEJM* 2018, *Lancet Oncol* 2022

Adyuvancia 2.0: inmunoterapia y terapias dirigidas en adyuvancia

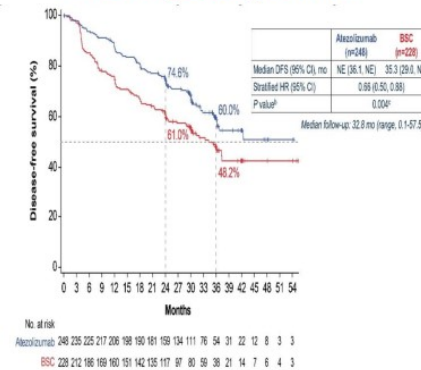
La “segunda ola”

IMpower010

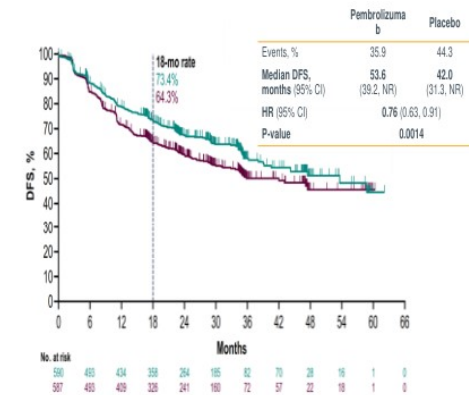
EARLS/KEYNOTE-091

Adjuvant Immunotherapy is effective

**Impower 01
PDL1+; Stage II-III**



Pearls Trial ITT



Felip et al. Lancet 2021; Wakelee HA, et al. *J Clin Oncol.* 2021;39(15 suppl):8500.
Paz-Ares L et al ESMO Virtual Plenary 2022; Obrien M et al. Lancet Oncol 2022

ADAURA cambió la historia natural del EGFR mutado
ALINA trasladó el concepto a ALK



Pieza 4 – La pieza fluorescente: inmunoterapia
Nivolumab, pembrolizumab, durvalumab... encajan y brillan en la oscuridad.
Las piezas que cambiaron el color del tablero.

Inicio de la era quimio-ICI **NEOADYUVANTE**

Ensayo	Año de presentación/publicación de los resultados clave*
NADIM I	2020 (publicación principal en <i>JTO</i> ; actualización OS 5 años 2024 – ASCO)
NADIM II	2023 (presentación inicial en ESMO 2023); actualización con OS/EFS 2024
CheckMate 816	2022 (<i>NEJM</i>); seguimiento a 48 meses presentado 2024
KEYNOTE-671	2023 (ASCO plenary y <i>NEJM</i> 2023)
AEGEAN	2023 (AACR & <i>NEJM</i> 2023)
CheckMate 77T	2024 (análisis interino presentado y publicado en <i>NEJM</i> mayo 2024)



Pieza 4 – La pieza fluorescente: inmunoterapia
Nivolumab, pembrolizumab, durvalumab... encajan y brillan en la oscuridad.
Las piezas que cambiaron el color del tablero.

Inicio de la era quimio-ICI NEOADYUVANTE

Ensayo	Diseño	Resultados destacados	Adyuvancia
NADIM I	IIIA N2, 3×Carbo/Tax + Nivo → cirugía + Nivo 1 año	OS 5a: 69%, PFS 65%, pCR elevada	Nivolumab 240 mg c/2s × 1 año
NADIM II	IIIA–IIIB, QT ± Nivo → cirugía	pCR: 37% vs 7%, EFS 24m: 67% vs 34%, OS HR: 0,43	Nivolumab 480 mg c/4s × 6 meses
CheckMate 816	IB–IIIA, 3×QT+Nivo vs QT	pCR: 24% vs 2%, OS HR: 0,70 a 48 meses	✗ Sin adyuvancia
KEYNOTE-671	II–IIIB resecable, Pembro perioperatorio	EFS HR: 0,58, OS HR: 0,72, pCR: 18%	Pembro 200 mg c/3s × 13 ciclos
AEGEAN	II–IIIB, Durvalumab perioperatorio	EFS HR: 0,68, pCR: 17%	Durvalumab 1 año
CheckMate 77T	II–IIIB, Nivo perioperatorio	EFS HR: 0,58, pCR: 25%	Nivolumab 1 año

La combinación de ICI + quimioterapia preoperatoria mejora pCR y mejora EFS, y ya es el estándar recomendado por NCCN 2025 y SEOM 2024 en estadios IB-IIIA



Pieza 5 – El cielo biológico

Priming inmunitario, antígenos diseminados y vasos aún abiertos: razones por las que la neoadyuvancia luce azul celeste en el horizonte terapéutico.

Fundamentos

Priming inmunitario con tumor in situ: el tumor intacto proporciona antígeno continuo que facilita la expansión de linfocitos T cuando se añade inmunoterapia.

Sin evolución clonal significativa

Al tratar temprano se reduce la aparición de subclones resistentes que podrían surgir tras la cirugía.

Mejor vascularización preoperatoria:

mayor entrega del fármaco que en el lecho post-quirúrgico cicatricial.

Sistema inmune íntegro

El paciente aún no ha sufrido el estrés y la inmunosupresión que provoca la operación mayor.

Tumor completo = repertorio antigénico amplio

La masa tumoral ofrece un espectro más grande de neoantígenos, favoreciendo una respuesta inmune policlonal y duradera.

La neoadyuvancia no solo persigue reducir el tumor sino **educar al sistema inmunitario** y mejorar las condiciones de la cirugía, equilibrando “menos” invasión quirúrgica con “más” control sistémico a largo plazo.



Ventajas clínicas y quirúrgicas

Ataque frontal a las micrometástasis

Mejor cumplimiento terapéutico

Down-staging

Puede reducir el tamaño tumoral o afectar ganglios, facilitando una cirugía menos extensa.

Mejora de la resecabilidad

Tumores limítrofes pueden volverse operables; se incrementa la tasa de resecciones completas.

Aumento de R0

Mayor probabilidad de márgenes quirúrgicos negativos, clave para evitar recaídas locales.

Evaluar la respuesta in vivo

Tras la resección se analiza la pieza quirúrgica y se determina el grado de regresión patológica (pCR/MPR), lo que aporta pronóstico y guía terapia posterior.

Estudio de la biología tumoral

La muestra post-tratamiento permite investigar mecanismos de sensibilidad o resistencia y efectos inmunes.





Principales preocupaciones

Riesgo de progresión tumoral

Mientras se completa la terapia sistémica (6-9 semanas), ~10-15 % de los pacientes pueden presentar crecimiento del tumor o aparición de metástasis que los haga irresecables.

Cirugía técnicamente más compleja

La respuesta inflamatoria y la fibrosis inducidas por la quimio-IO dificultan la disección y aumentan la duración de la intervención.

Mayor morbi-mortalidad perioperatoria

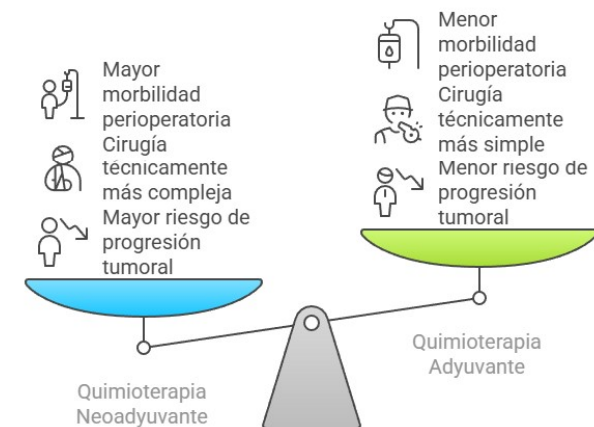
El estado general puede deteriorarse tras la inducción: pérdida de función pulmonar, neutropenia, toxicidad cardíaca o inmunológica que eleva complicaciones postoperatorias.

Supervivencia global equivalente

Los ensayos históricos con quimioterapia mostraron la misma OS adyuvante vs neoadyuvante; todavía se debate si añadir IO antes de operar cambiará esa ecuación.

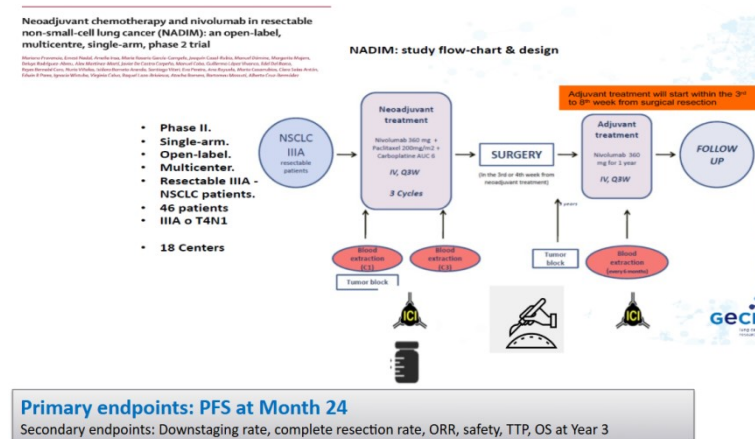
Impaciencia de pacientes y cirujanos

La espera hasta el quirófano genera ansiedad; existe temor a “perder la ventana” de resección curativa.



NADIM I

- IIIA N2; 3× carbo/tax+nivo → cirugía+nivo 1 a
- OS 5 a 69 %; PFS 65 %
- Refs: Provencio 2020; Provencio 2024



NADIM II

- IIIA-IIIB; quimio ± nivo. Provencio ESMO 2024
- **MPR (<10 % tumor viable)** 52,6 % 13,2 %
- **EFS a 24 m** 67 % 43 %
- **OS a 36 m** 81 % 56 %
- **Resección R0** 93 % 69 %
- **Eventos ≥G3 neoadyuvantes** 41 % 30 %
- **Complicaciones quirúrgicas ≥G3** 8 % 11 %

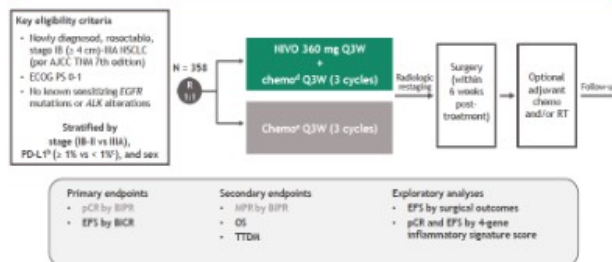
Aclaramiento de ctDNA tras neoadyuvancia se correlacionó con ausencia de recaídas.
Mayor probabilidad de pCR en PD-L1 ≥ 50 % (61 %) frente a < 1 % (15 %).

CheckMate 816

- Diseño IB-IIIA (3× **nivo** + QT vs QT)
 - pCR 24 % vs 2 %
 - OS a 4 años: **71%** con nivolumab + quimioterapia vs **58%** con quimioterapia sola.
- Refs: Forde 2024 update

CheckMate 816 – 3 year Update

CheckMate 816 study design^a



EFS with neoadjuvant NIVO + chemo vs chemo: 3-year update^a

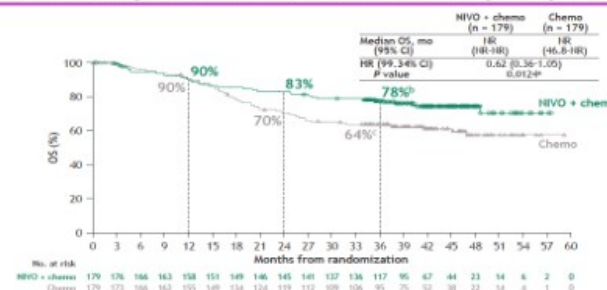


EFS^a subgroup analysis: 3-year update



Median follow-up: 32.9 (11–60) months.

OS with neoadjuvant NIVO + chemo vs chemo: 3-year update



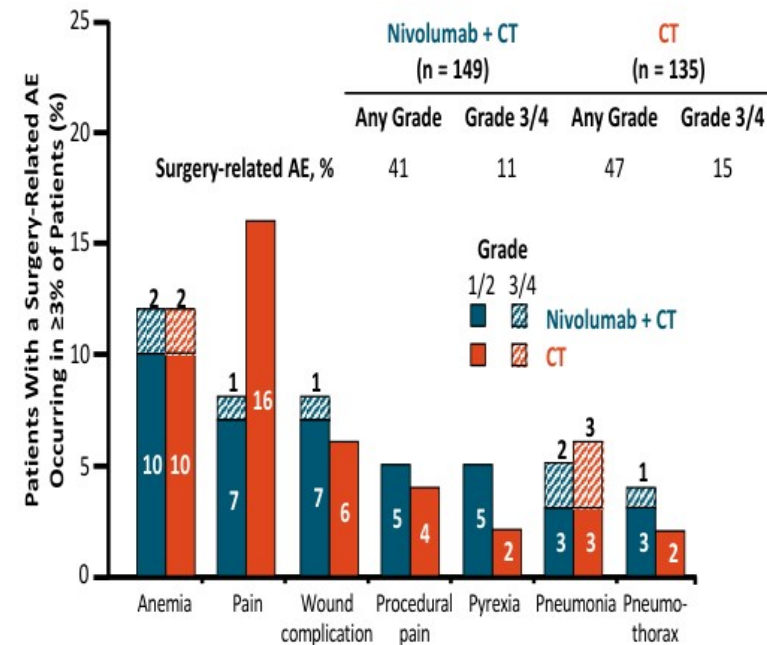
CheckMate 816: Impact of Neoadjuvant Immunotherapy on Surgery

Surgery-Related Parameter in All Randomized Patients	Nivolumab + CT (n = 179)	CT (n = 179)
Surgery received/cancelled, %	83/16	75/21
Median duration of surgery, min (IQR)	184 (130-252)*	217 (150-283)†
Surgery approach, %		
▪ Thoracotomy	59‡	63§
▪ Minimally invasive	30‡	22§
▪ Minimally invasive → open	11‡	16§
Type of surgery, %‡		
▪ Lobectomy	77‡	61§
▪ Pneumonectomy	17‡	25§
Complete resection (R0), %	83	78

*n = 122. †n = 121. ‡n = 149. §n = 135. *Calculated from patients who received definitive surgery. Patients may have had ≥1 surgery type. Patients who received other types of surgery (eg, sleeve lobectomy, bilobectomy) not shown.

- Neoadjuvant immunotherapy did not negatively affect surgery outcomes

Surgical AEs



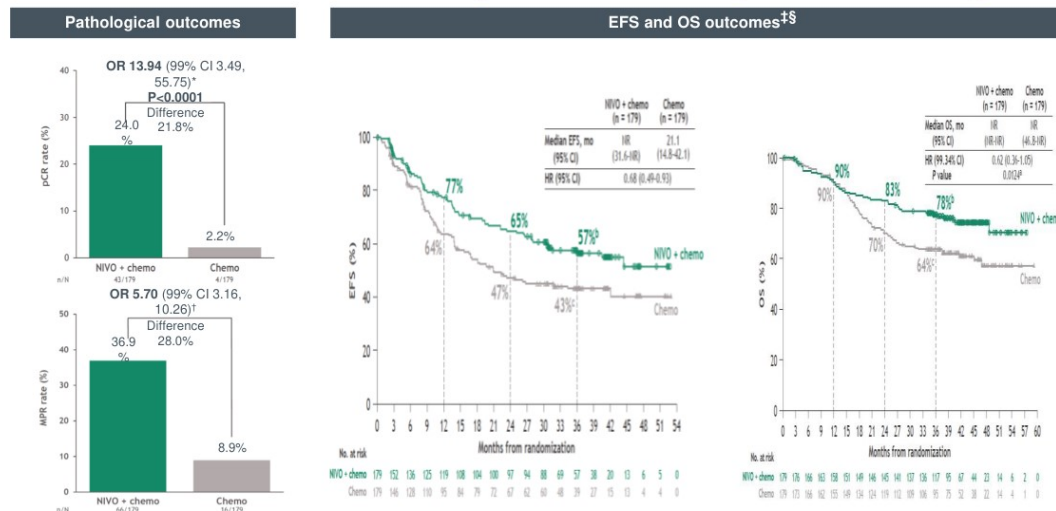
PD-L1:

El beneficio en EFS y OS se observó independientemente de la expresión de PD-L1.

ADN tumoral circulante (ctDNA):

La eliminación de ctDNA después de la neoadyuvancia se asoció con una mayor tasa de pCR y mejor OS.

CheckMate-816: efficacy results with 3 years follow-up



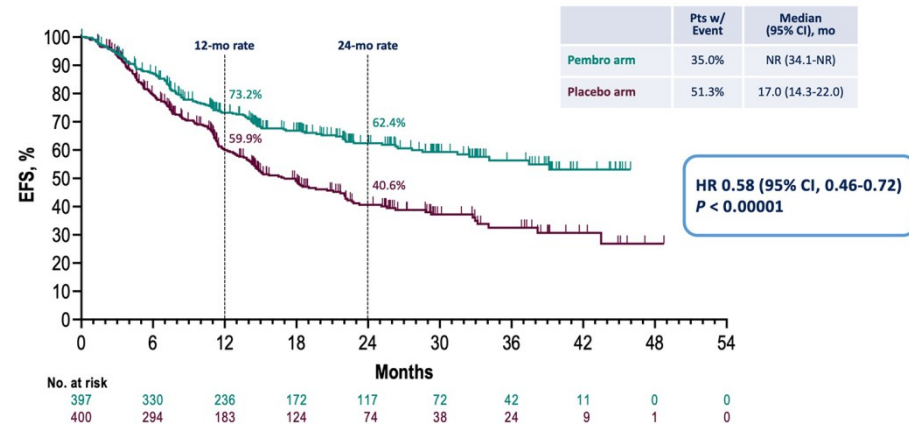
Respuesta patológica completa (pCR):

En pacientes con pCR, la tasa de OS a 4 años fue del **95%**.

En pacientes sin pCR, la tasa de OS a 4 años fue del **63%**

KEYNOTE-671

Supervivencia global (OS):



Tasa de OS a 36 meses:

71% en el grupo de pembrolizumab vs. 64% en el grupo de placebo. **(HR): 0,72**

Mediana de OS: no alcanzada en el grupo de pembrolizumab vs. 52,4 meses en el grupo de placebo.

Supervivencia libre de eventos (EFS):

Mediana de EFS: 47,2 vs. 18,3 meses en el grupo de placebo. **HR: 0,59**

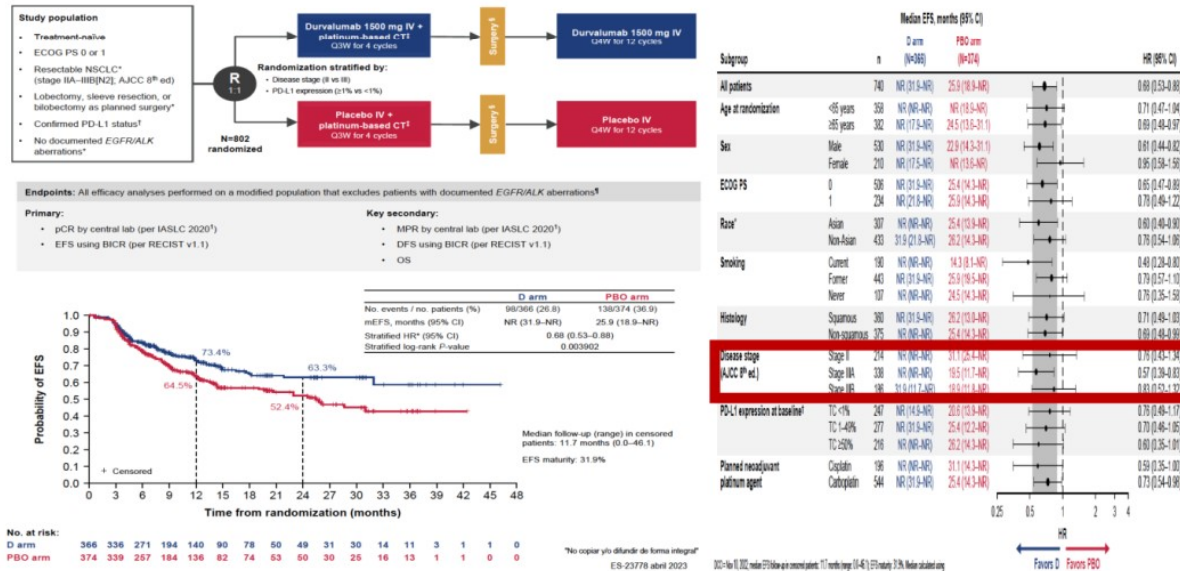
Respuesta patológica completa (pCR): 18,1% vs. 4,0% en el grupo de placebo

Respuesta patológica mayor (mPR): 30,2% en el grupo de pembrolizumab vs. 11,0%

AEGEAN y CheckMate 77T

- Durvalumab periop. EFS HR 0,68; pCR 17 %
- Nivolumab periop. EFS HR 0,58; pCR 25 %
- Refs: Heymach 2023; Cascone 2024

Aegean Trial: Durvalumab + Chemo v Chemo





Pieza 6 – Los chips de biomarcadores

PD-L1, ctDNA, pCR/MPR: mini-piezas tipo “LEGO nano” que parecen irrelevantes... hasta que la última une dos bloques gigantes.

Biomarcadores clave

Early stage IO trials
PD-L1 expression and outcome

Study	PD-L1 >50%	PD-L1 1-49%	PD-L1 <1%
Impower 010 HR for DFS	0.43	0.87	0.97
PEARLS HR for DFS	0.82	0.67	0.78
CM 816 HR for DFS	0.29	0.63	0.87
AEGEAN HR for DFS	0.60	0.70	0.76
Neotorch HR for DFS	0.31	0.31	0.59
CM 671 HR for EFS	0.42	0.51	0.77

Paz-Ares L et al ESMO Virtual Plenary 2022; Obrien M et al. Lancet Oncol 2022; Felip et al Lancet 2021; Forde P et al NEJM 2022; Heymach J et al. AACR 20223; Wakelee et al. NEJM 2023; Lu et al. ASCO 2023

En general, **PD-L1 alto se asocia con mejor respuesta a inmunoterapia** (HR más bajo).

Algunos ensayos muestran eficacia incluso en PD-L1 <1%.

La **variabilidad entre estudios** sugiere que **PD-L1 es un marcador útil pero no absoluto** para decidir inmunoterapia en enfermedad resecable.

Biomarcadores clave

¿Debe ofrecerse quimio-inmunoterapia **neoadyuvante** a los pacientes con PD-L1 < 1 %?

Estudio	Población PD-L1	HR EFS (ICI + QT vs QT)	Significativo
CheckMate 816 (nivo)	≥ 1 %	0,46	✓
	< 1 %	0,87	✗
KEYNOTE-671 (periop. pembro)	Global	0,59	✓
AEGEAN (durva) y 77T (nivo)	Análisis exploratorios	Tendencia favorable en PD-L1 < 1 %, mayor magnitud con PD-L1 alto	–

Conclusión de los datos:

El beneficio existe pero es menor y a veces no alcanza significación estadística en PD-L1 negativos.

Recomendaciones regulatorias y guías

EE. UU. (FDA): nivolumab + QT aprobado sin requisito de PD-L1; pembro/durva perioperatorios también sin restricción.

Europa (EMA): Aprobación condicionada por el PD-L1. Nivolumab neoadyuvante **solo** si PD-L1 ≥ 1
Durvalumab y pembrolizumab aún en evaluación.



Pieza 6 – Los chips de biomarcadores

PD-L1, ctDNA, pCR/MPR: mini-piezas tipo “LEGO nano” que parecen irrelevantes... hasta que la última une dos bloques gigantes.

Biomarcadores emergentes

pCR

Se correlaciona con supervivencia individual, pero se necesita más madurez para validarla como subrogado de OS.

ctDNA:

Su aclaramiento tras neoadyuvancia predice ausencia de recaída; podría guiar intensificación o desescalada.

Biomarcadores clave

NADIM II

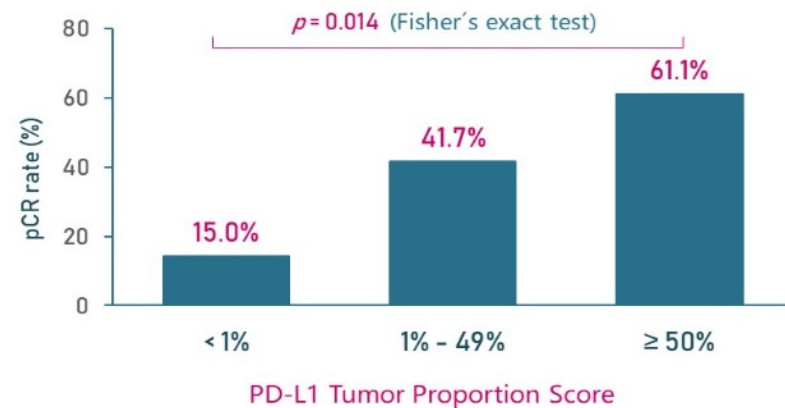
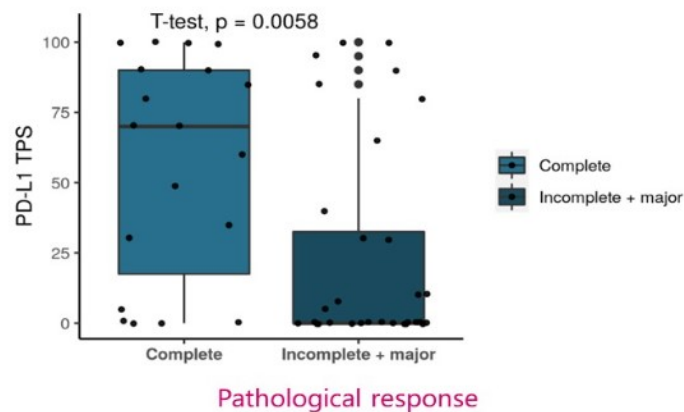
Secondary endpoints – Predictive biomarkers

Predictive biomarkers of response (pCR)^a to neoadjuvant NIVO + CT (ITT population)^b

NADIM II – Criterios secundarios: biomarcadores predictivos

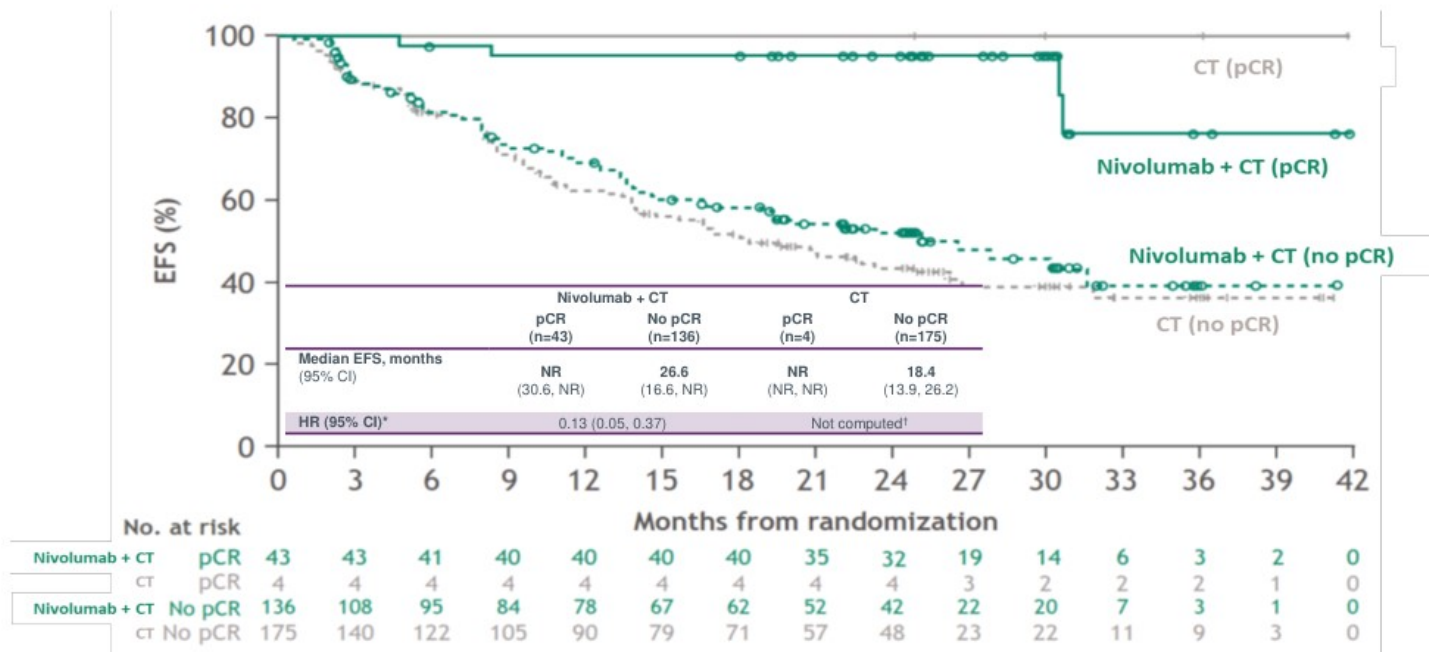
Biomarcadores predictivos de respuesta (pCR) a la neoadyuvancia con nivolumab + quimioterapia (población ITT)

- Los pacientes que alcanzaron respuesta patológica completa (pCR) mostraron una mayor expresión de PD-L1 que quienes no lo lograron.
- La tasa de pCR aumentó conforme crecía la categoría de PD-L1 TPS.



Biomarcadores clave

CheckMate-816: EFS by pCR status (exploratory analysis)



In the pooled patient population (nivolumab + CT and CT arms combined), EFS HR (95% CI) was 0.11 (0.04, 0.29) for patients with pCR vs those without pCR; †HR was not computed for the CT arm owing to only four patients having a pCR

¿Podrá pCR y la respuesta mayor (MPR, <10 % células viables) sustituir a OS en el futuro?

Riesgo de sobre-tratamiento:

si pCR se usa como único objetivo, podrían aprobarse combinaciones muy tóxicas sin beneficio real en supervivencia.

Necesidades estadísticas:

se necesitan ≥ 10 -12 ensayos fase III con madurez en OS para validar la ecuación $\Delta pCR \rightarrow \Delta OS$ (criterios Prentice).

El meta-análisis JNCI 2024, que integró 2721 pacientes de 14 estudios con inmunoterapia, mostró que, a nivel individual, alcanzar pCR reduce el riesgo de muerte un 43 % (HR 0,57).

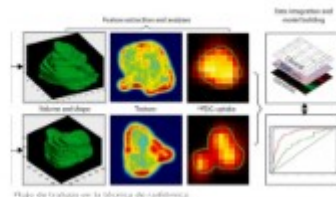
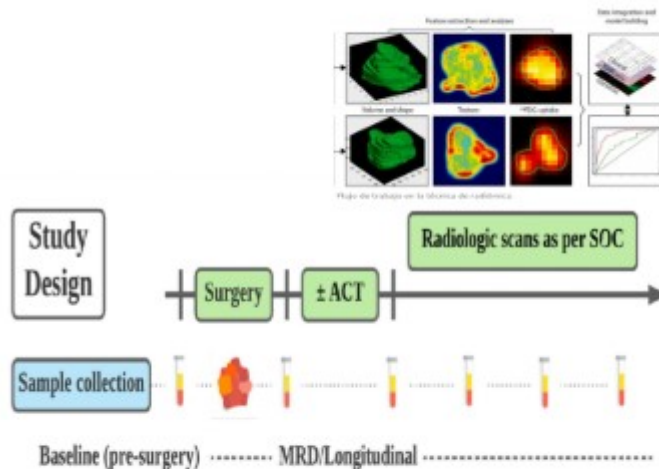
Sin embargo, al correlacionar la diferencia de pCR entre brazos con el HR de OS por ensayo, el coeficiente R^2 fue solo 0,35, *insuficiente para cumplir criterios de Prentice*.

Por ahora, las guías aconsejan no modificar tratamiento postoperatorio basándose solo en pCR, manteniendo ICI adyuvante o TKI según protocolo del ensayo.

Por ello la tendencia es usar EFS como endpoint primario y pCR/MPR como secundarioa de apoyo, cada vez más, ctDNA dinámico para capturar recaída mínima residual.

Biomarcadores clave

Circulating tumor DNA for monitoring minimal residual disease and early detection of recurrence in early-stage lung cancer



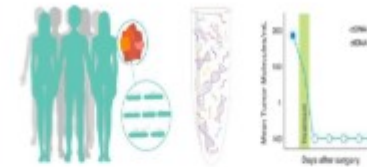
Study Cohort

Patient Characteristics (N=57)	% (%)
Median age – years (range)	60 (43-83)
Male	34 (60)
Non-smoker	21 (34)
Histology	
Adenocarcinoma	48 (84)
Squamous cell	4 (7)
Other*	5 (9)
EGFR mutated	27 (47)
Stage	
I	39 (68)
II	9 (16)
III	9 (16)
Adjuvant chemotherapy	13 (26)
Median follow-up – mths (range)	32.0 (5.8-72.1)
Relapsed	11 (19)

*Sarcomatoid carcinoma, LUSC, LUSC

Tumour-informed ctDNA assay

- Resected tumour & PBMC DNA exome sequenced
- Patient-specific multiplex-PCR assays (Signatera™ ctDNA assay) to track 16 clonal SNVs in plasma samples



- Plasma samples total (N=336)
 - Baseline: all (57/57) patients
 - MRD/Longitudinal: median 2 (1-4) per patient



ctDNA

NADIM_Niveles basales

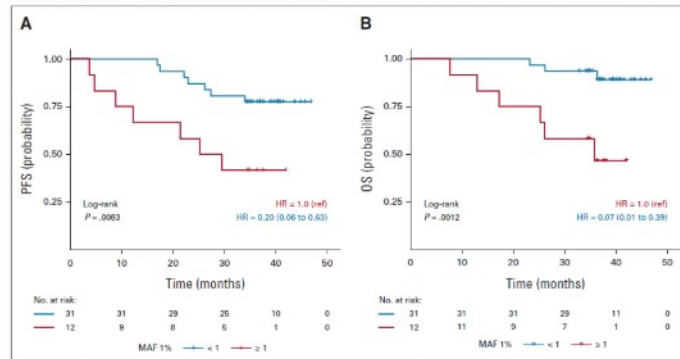
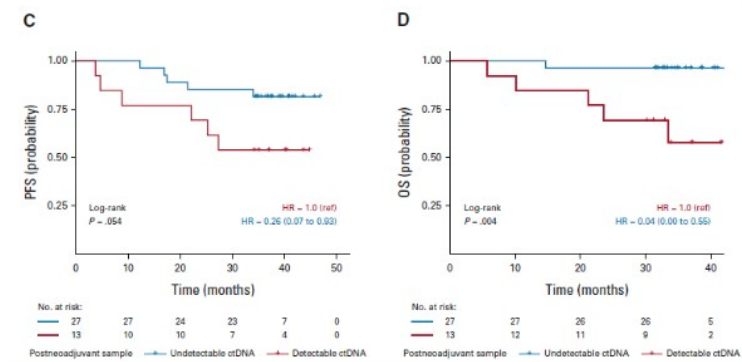


FIG 2. Kaplan-Meier curves for (A) PFS and (B) OS by ctDNA levels at baseline, using a cutoff of < 1% MAF. ctDNA, circulating tumor DNA; HR, hazard ratio; MAF, mutant allele fraction; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; ref, reference category.

ctDNA

NADIM_aclaramiento



La negativización de ctDNA predice ausencia de recaída

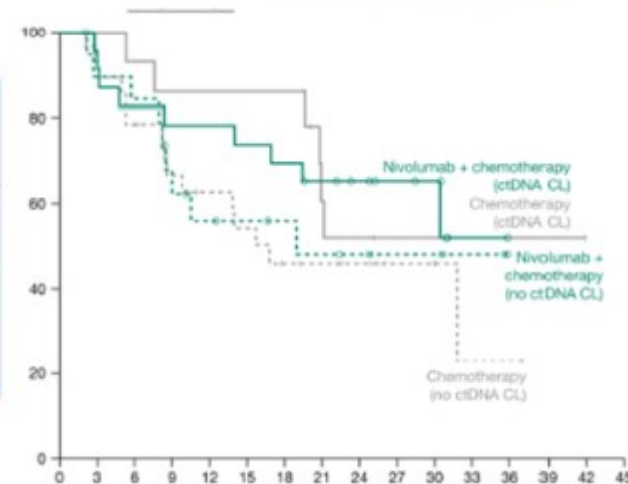
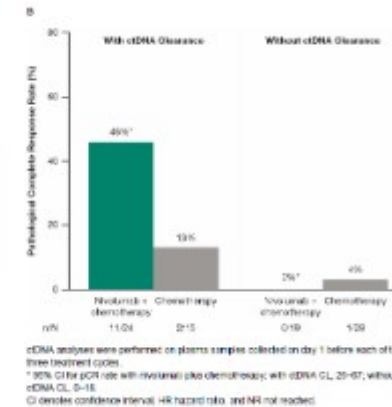
Biomarcadores clave

ctDNA_ 816

El porcentaje de pacientes con el aclaramiento de ctDNA fue > **mayor con nivolumab más QT (56 %)** que con QT (35 %)

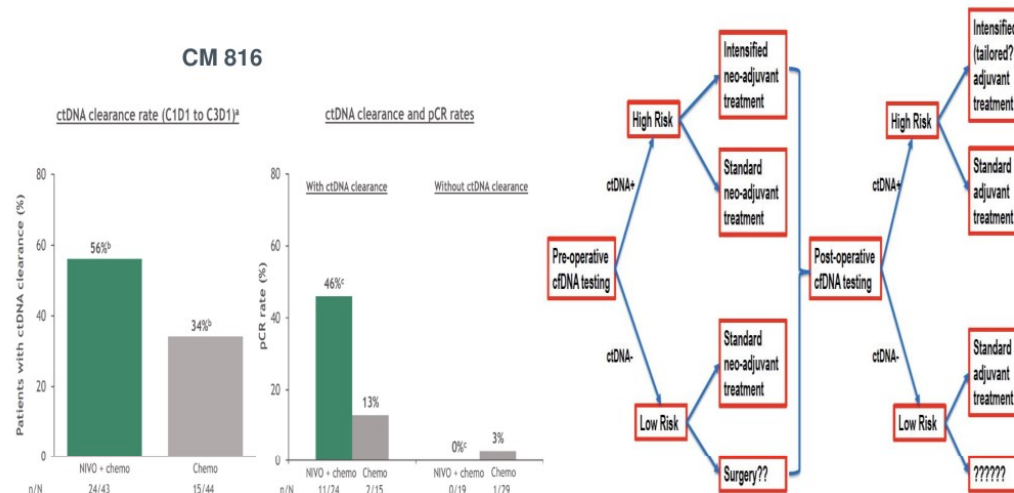
El **porcentaje de pacientes con una respuesta patológica completa fue mayor entre aquellos con aclaramiento** de ctDNA que entre aquellos sin aclaramiento de ctDNA en ambo sgrupos de tratamiento

La **supervivencia libre de eventos más larga en pacientes con aclaramiento de ctDNA** que en aquellos sin aclaramiento de ctDNA en nivolumab plus-grupo de quimioterapia (razón de riesgo para la enfermedadprogresión, recurrencia de la enfermedad o muerte, 0,60; IC del 95%, 0,20 a 1,82) y la quimioterapia-grupo solo (cociente de riesgos instantáneos, 0,63; IC del 95 %, 0,20a 2.01)



Biomarcadores clave

ctDNA and Outcome



Tasa de aclaramiento de ctDNA (clearance) entre el ciclo 1 día 1 (C1D1) y el ciclo 3 día 1 (C3D1):

Nivolumab + quimioterapia: 56% de los pacientes aclaran ctDNA.

Quimioterapia sola: solo 34% logran aclaramiento.

Tasa de respuesta patológica completa (pCR) según el aclaramiento de ctDNA:

Con **aclaramiento de ctDNA:**

NIVO + QT: pCR del 46%

QT sola: pCR del 13%

Sin aclaramiento de ctDNA:

NIVO + QT: pCR 0%

QT sola: pCR 3%

Podría convertirse en un biomarcador dinámico para **guiar decisiones individualizadas** en el manejo perioperatorio del CPNM resecable. Su implementación podría permitir **estrategias adaptativas:** intensificar el tratamiento en pacientes con ctDNA detectable y desescalarlo en quienes lo aclaran precozmente.



Pieza 7 – Los conectores quirúrgicos

Lobectomía mínimamente invasiva y tiempo-objetivo 4-8 semanas: si no encajan, el puzle se desarma. El cirujano es el maestro ensamblador.

  2023 World Conference on Lung Cancer SEPTEMBER 9-12, 2023 SINGAPORE 							
	N0	N1	N2 SINGLE (non-bulky, non-invasive)	N2 MULTI (non-bulky, non-invasive)	N2 BULKY [†]	N2 INVASIVE	N3
T1-2	NOT STAGE III DISEASE	NOT STAGE III DISEASE	POTENTIALLY RESECTABLE*	POTENTIALLY RESECTABLE*		UNRESECTABLE	UNRESECTABLE
T3 size / satellite / invasion	NOT STAGE III DISEASE	RESECTABLE	POTENTIALLY RESECTABLE*	POTENTIALLY RESECTABLE*	UNRESECTABLE	UNRESECTABLE	UNRESECTABLE
T4 size / satellite	RESECTABLE	RESECTABLE	POTENTIALLY RESECTABLE*	POTENTIALLY RESECTABLE*	UNRESECTABLE	UNRESECTABLE	UNRESECTABLE
T4 invasion	POTENTIALLY RESECTABLE [§]	POTENTIALLY RESECTABLE [§]	POTENTIALLY RESECTABLE** [§]	POTENTIALLY RESECTABLE** [§]	UNRESECTABLE	UNRESECTABLE	UNRESECTABLE

***Multiple station N2:** case-by-case discussion; the exact number of nodes/stations cannot be defined
[†]Bulky N2: lymph nodes with a short-axis diameter >2.5-3 cm; in specific situations of *highly selected patients*, including those patients in multidisciplinary trials with surgery as local therapy can be discussed
[§]Some T4 tumours by infiltration of major structures are potentially resectable – see Table 1

Marlana Brandão MD/PhD, Institut Jules Bordet, Belgium

11.
 

¿Cambia la ecuación neoadyuvancia + inmunoterapia según el estadio resecable?

Aspecto	Estadio II (IIA-IIIB)	Estadio III (IIIA-IIIB resecable)
Carga tumoral y riesgo basal	Micrometástasis moderado; ~35-50 % recidiva pese a cirugía + QT.	Alto riesgo sistémico y locorregional; >60-70 % recaen con cirugía ± QT.
Beneficio observado con quimio-ICI	<i>CheckMate 816</i> : HR EFS 0,72; pCR 18 %. <i>KEYNOTE-671</i> : subanálisis prelim. HR ≈ 0,7.	<i>CheckMate 816</i> : HR EFS 0,54; pCR 29 %. <i>KEYNOTE-671 & AEGEAN</i> : HR ~ 0,55-0,60; mayor Δ de curvas de OS.
Impacto clínico	Down-staging moderado; tasa de lobectomía ya alta de base. En PD-L1 <1 % la ganancia es pequeña y discutible.	Down-staging marcado (reduce neumonectomías), +15-20 % R0. Incluso con PD-L1 <1 % la HR de EFS suele <0,8.
Riesgos de diferir la cirugía	Pequeña probabilidad de progresión (~8-10 %); muchos pueden rescatarse con cirugía directa si se evita IO.	Progresión 12-18 %. Si falla la inducción, el plan B (PACIFIC) exige CRT; perder la ventana quirúrgica puede ser crítico.
Guías (NCCN/SEOM 2024-25)	Recomendado pero flexible ; se admite ir directo a cirugía y administrar adyuvante (QT ± ICI).	Fuerte recomendación de neoadyuvancia quimio-ICI en ausencia de drivers EGFR/ALK, salvo contraindicación formal.
Coste-efectividad	ICER más alto (mayor nº necesario a tratar para evitar recaída). Evitarlo en PD-L1 bajo o comorbilidad importante.	Relación coste/beneficio más favorable (mayor reducción absoluta de recaídas y neumonectomías).
Alternativa estándar	Cirugía → QT adyuvante (± ICI en PD-L1 ≥50 % o >4 cm).	CRT → durvalumab (PACIFIC) si no resecable; si resecable, quimio-ICI periop. es opción de mayor curación.

Estadio III resecable

La balanza se inclina claramente hacia quimio-inmunoterapia neoadyuvante (± perioperatoria): Mayor pCR/MPR, descenso tangible de neumonectomías, EFS/OS consistentemente superiores. El beneficio supera los riesgos en la mayoría de centros de alta experiencia.

Estadio II

El beneficio existe, pero es **menor y más heterogéneo**.

En tumores ≥4 cm o N1, PD-L1 ≥1 %, y pacientes jóvenes/buen PS, la neoadyuvancia es razonable.

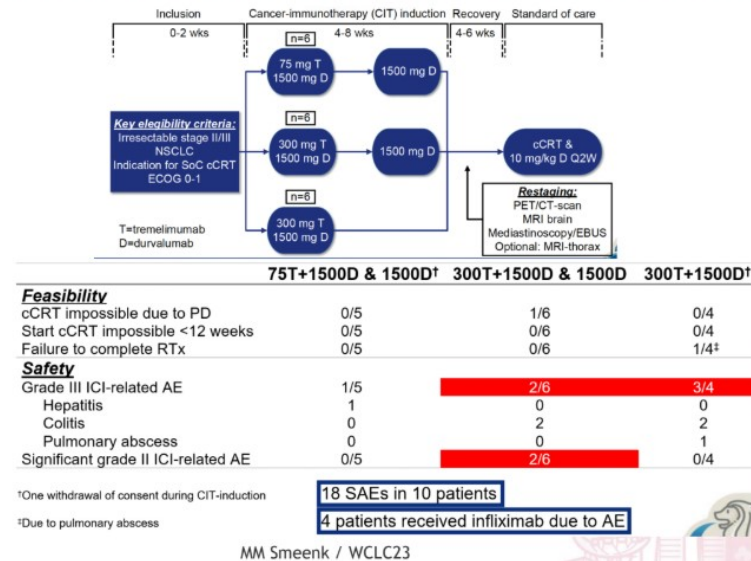
En PD-L1 <1 %, comorbilidad o preferencia por cirugía temprana, resulta aceptable operar primero y reservar la inmunoterapia para la fase adyuvante (IMpower010, KEYNOTE-091) o no utilizarla si se prioriza evitar toxicidad/coste.



Pieza 8 – El borde radioterápico opcional

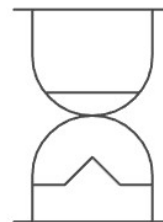
A veces sobra, a veces falta: RT low-dose como barniz inmunestimulante o PORT selectiva para márgenes rebeldes. Peligro de pegar con cola de contacto (neumonitis).

Tremelimumab-Durvalumab previos a QT-RT concomitante



Pieza 9 – El reloj de arena de la toxicidad

IRAEs, neutropenia, esofagitis: granos que caen y condicionan la velocidad de montaje.





Pieza 10 – El efecto “Eureka” futuro

Nuevas combinaciones, ADC + ICI, IA prediciendo forma de las piezas antes de abrir la caja... la parte del puzle aún sin estampar.

Nuevas combinaciones perioperatorias en desarrollo

El campo de la inmunoterapia neoadyuvante está evolucionando hacia estrategias más complejas, que combinan quimio-inmunoterapia con nuevos agentes:

Tiragolumab (anti-TIGIT) + quimio-IO → *Ensayo SKYSCRAPER-05*

Relatlimab (anti-LAG-3) + nivolumab

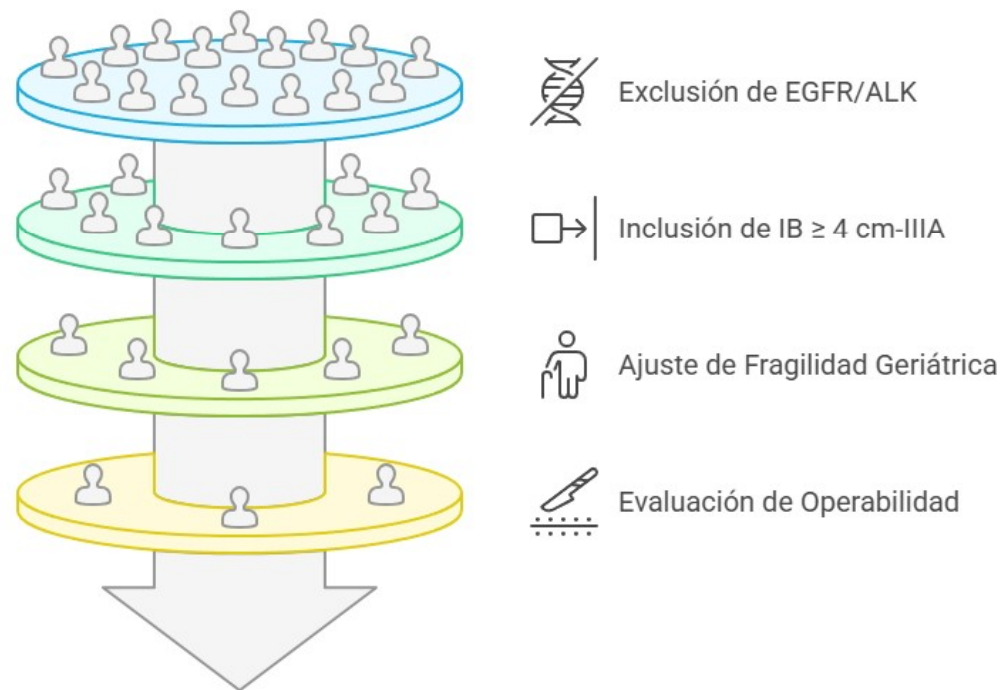
Anticuerpos conjugados (ADC) dirigidos a **TROP2** combinados con pembrolizumab



Pieza 11 – La lupa de la selección de pacientes

Sin una lupa, se mezclan piezas de distintos rompecabezas: excluir EGFR/ALK para ICI, incluir IB $\geq$ 4 cm-IIIa resecable, ajustar fragilidad geriátrica, operabilidad...

Preferencias, calidad de vida y adherencia. Cuando se enciende, muestra huecos que el clínico no veía.





Pieza 12 – El bolsillo del coste-eficacia

Cada pieza del puzle viene con etiqueta. Equilibrar brillo y presupuesto es arte: guías, farmacoeconomía y negociación.



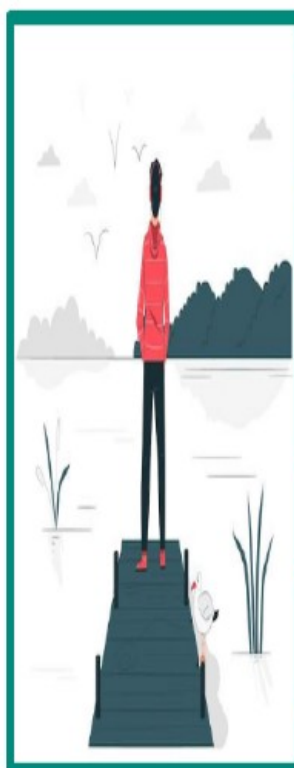


Pieza 13 – El toque holográfico: **terapias dirigidas**

Osimertinib y alectinib añaden profundidad 3D para EGFR y ALK, recordándonos que no todos los puzles se completan con la misma caja de colores.

EGFR mutant NSCLC

Other adjuvant and neo-adjuvant trials



NCT02193282 (ALCHEMIST): Erlotinib vs. Placebo x 2 years

NCT01996098 (ICTAN): Icotinib 6 or 12 mo. + CT vs. CT

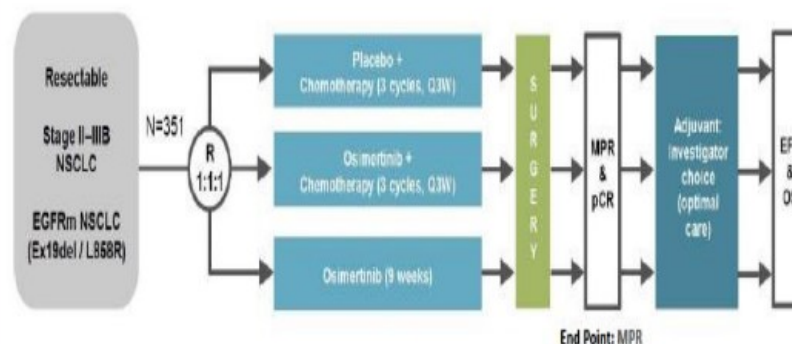
NCT04853342 (FORWARD): Furmonertinib vs. Placebo

NCT04687241: Almonertinib vs. Placebo

NCT04762459 (APEX): Almonertinib + CT vs. Almonertinib vs. CT

NCT03381066: Intercalating Gefitinib plus CT vs. CT

NeoADAURA (NCT04351555): Phase III, Randomized, Controlled, Multicenter Study of Neoadjuvant Osimertinib in EGFRm Resectable NSCLC



Stratification:

- Stage IIIb
- Non-Asian/Chinese/other Asian
- Ex19del/L858R

Double-blind treatment arms:

1. Placebo QD + investigator's choice of pemetrexed 500 mg/m² plus carboplatin AUC5 mg/ml/min or cisplatin 75 mg/m²
2. Osimertinib 80 mg QD + investigator's choice of pemetrexed 500 mg/m² plus carboplatin AUC5 mg/ml/min or cisplatin 75 mg/m²

Open-label (sponsor-blind) treatment arm:

3. Osimertinib 80 mg QD

Adjuvant therapy and follow-up:

- Patients will be followed up for OS until 5 years from surgery, with evaluation at 12 and 24 weeks post-surgery, then every 24 weeks, until disease recurrence or withdrawal of consent
- Osimertinib will be offered to all patients who complete surgery (+/- post-surgical chemotherapy) for up to 3 years or until disease recurrence

Estudios clave de neoadyuvancia con terapias dirigidas en cáncer de pulmón (actualizado 2025)

Ensayo (fase)	Alteración diana	Diseño y población	Principales resultados
EMERGING-CTONG 1103 (II)	EGFR ex19/21	72 pacientes IIIA-N2 randomizados a erlotinib 8 sem vs gem-cis -> cirugía + misma adyuvancia	pCR 9 % vs 0 %; PFS 21 m vs 11 m; R0 73 % vs 63 %; menor toxicidad con TKI
NeoADAURA (III)	EGFR	Tres brazos: osimertinib mono, osimertinib + QT o QT sola (IB-IIIB resecable). Lectura interina 2025	Objetivo primario $\geq$ MPR; informes preliminares indican MPR > 50 % en brazo combinado
Osimertinib ventana (II)	EGFR	27 pacientes I-IIIa tratados 8 sem con osimertinib	MPR 56 %; pCR 15 %; cirugías a tiempo sin complicaciones graves
NAUTIKA1 (II)	ALK, ROS1, RET, MET ex14, BRAF V600E	Estrategia perioperatoria "cesta" con alectinib , entrectinib , selpercatinib , tepotinib , dabrafenib / trametinib según mutación	Reclutamiento en marcha; primeras cohortes muestran MPR > 40 % en ALK y RET
Alectinib-Neo (I/II)	ALK	11 pacientes resecables: alectinib 6-8 sem -> cirugía	ORR 82 %; MPR 45 %; todas R0; sin retrasos quirúrgicos
KRYSTAL-17 / CodeBreak-Neo (Ib)	KRAS G12C	Ventana 4-6 sem con adagrasib o sotorasib	Reducción volumétrica mediana 45-50 %; MPR/pCR aún pendientes
BRAF & HER2 ventana (I/II)	BRAF V600E, HER2 mut	Trastuzumab-deruxtecán o dabrafenib / trametinib 4-6 sem	Seguridad confirmada; datos de eficacia inmaduros

NeoADAURA – Resultados principales

Fase III

Población: NSCLC estadio II–IIIB resecable, **EGFR mutado (ex19del o L858R)**

Brazo A: Osimertinib + quimioterapia (3 ciclos)

Brazo B: Quimioterapia sola

Brazo C: Osimertinib solo (sin QT, resultados no comparativos)

Resultados (presentación interina)

Variable	Osimertinib + QT	QT sola
Tasa de pCR	17%	4%
Tasa de MPR	34%	14%
Resección R0	>90% en ambos brazos	–
Seguridad	Comparable entre brazos	–
Evento quirúrgico	Sin retrasos significativos	–

- ✓ **Osimertinib + quimioterapia neoadyuvante** mejora significativamente los marcadores de respuesta patológica (pCR y MPR).
- ✓ La tolerabilidad fue adecuada y no comprometió la cirugía.
- ✓ Aún no hay datos maduros de EFS ni OS.
- ✓ El brazo de Osimertinib monoterapia no se compara formalmente, pero servirá como referencia futura en poblaciones no aptas para quimioterapia



Controversias abiertas

TKI solo vs TKI + quimioterapia (NeoADAURA resolverá si se gana algo con el platino)

Duración perioperatoria óptima (seis semanas vs tres meses preop.; dos o tres años adyuvante)

Combinación con inmunoterapia (eficacia incierta y posible toxicidad hepática/pulmonar)

Valor subrogado de MPR/pCR en tumores “driver”

Coste-efectividad de TKIs prolongados en adyuvancia





Pieza 14 – El soldador multidisciplinar

Oncología, cirugía, neumología, radioterapia, anatomía patológica: cinco dedos que sostienen la pieza central sin que se caiga la mesa.



Muchas gracias!

Área	Qué faltaría destacar brevemente	Motivo
IO solo (sin quimio)	Resultados de estudios <i>window</i> o fase II con atezo (LCMC3), nivo/ipilimumab (NEOSTAR) que logran MPR 18-30 % pero menor pCR.	Útil para pacientes que no toleran platino.
Algoritmo post-cirugía según respuesta	→ pCR/MPR: ¿desescalar adyuvancia? → residual ≥ 10 % + ctDNA positivo: intensificar (ensayos ALINA, MERMAID, KEYNOTE-671 análisis post-hoc).	Introduce la idea de “terapia adaptativa” basada en patología + MRD.
Calidad de vida/PROs	Datos preliminares de CheckMate 816 y AEGEAN: menor deterioro físico a 6 meses vs adyuvante; QT posoperatoria tiene peor PRO.	Añade enfoque centrado en paciente.
Logística real	– plazos ideales (imagen restadificadora, cirugía ≤ 42 días), – necesidad de banco de tejido/blood para biomarcadores, – coordinación radiólogo-cirujano para marcaje 3D de nódulos subcentimétricos.	Responde a dudas prácticas que suelen surgir en turno de preguntas.
Coste y acceso	Cifras de ICER publicadas (≈ 90 -120 k \$/QALY en IIIA; más alto en II). Opciones de financiación en España y UE.	Argumento de sostenibilidad.
Nuevos combos perioperatorios	Chemo-IO + tiragolumab (SKYSCRAPER-05), + relatlimab (nivolumab/LAG-3), ADC + pembro (TROP2).	Muestra hacia dónde evoluciona el campo.
Populaciones especiales	– Pacientes ≥ 75 a (sub-análisis KEYNOTE-671). – Enfermedad autoinmune controlada (datos retrospectivos).	Demuestra inclusión de grupos “reales”.
Valor de staging invasivo post-IO	Incidencia de “N2 fantasma” (fibrosis vs tumor viable) y necesidad de EBUS mediastinal antes de resección definitiva para evitar sorpresas patológicas.	Completa la parte quirúrgica.