

En pacientes con cáncer pulmonar no células pequeñas resecable, la neo adyuvancia con Nivolumab más quimioterapia aumenta la sobrevida libre de eventos comparada con quimioterapia sola.

Dr. Felipe Cayupi González.

Becado Enfermedades Respiratorias. Universidad de Chile. Instituto Nacional del Tórax.

Dr. Rodrigo Gil Dib

Profesor Asistente Universidad de Chile. Instituto Nacional del Tórax. Clínica Las Condes

Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer

Forde PM, Spicer J, Lu S, et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. N Engl J Med. 2022 May 26;386(21):1973-1985.

Pregunta: En pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas, resecable, en etapa Ib a IIIA, ¿existe un beneficio al agregar Nivolumab a la neoadyuvancia convencional?

Diseño: Estudio fase 3, aleatorizado, abierto, multicéntrico.

Contexto: Centros de 14 países, principalmente Norteamérica, Europa y Asia.

Pacientes:

NSCLC resecable en estadio Ib (>4 cm) a IIIA. (American Joint Committee on Cancer, 7th edition. Eastern Cooperative Oncology Group 0-1).

Sin terapia antineoplásica previa.

Enfermedad medible según criterios RECIST. (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1)

Estudio histológico previo para evaluar PD-L1. (Programmed death ligand 1)

Criterios de exclusión: Mutación EGFR y ALK presente, enfermedad localmente avanzada o metastásica, neuropatía periférica G2 o más, carcinomas neuroendocrinos, HIV, patología médica descompensada. Uso de corticoides sistémicos o inmunosupresión durante los primeros 14 días de la primera dosis.

Intervención

Nivolumab (360 mg) + quimioterapia (QMT) doble basada en platino, o QMT basada en platino sola, cada 3 semanas por 3 veces, previo a la cirugía definitiva.

Desenlaces primarios:

1. Sobrevida libre de eventos:

- Cualquier progresión de la enfermedad que impida la cirugía.
- Progresión o recurrencia de la enfermedad después de la cirugía.
- Progresión en ausencia de cirugía.
- Muerte por cualquier causa.

Evento evaluado por un revisor "ciego" al tratamiento que recibe cada paciente.

2. Respuesta patológica completa:

- Ausencia de células tumorales residuales viables en el tumor primario y linfonodos.
Evento evaluado por un revisor “ciego” al tratamiento que recibe cada paciente.

Desenlaces secundarios:

1. Respuesta patológica mayor (<10% células tumorales viables)
2. Tiempo hasta la muerte o metástasis distantes.
3. Supervivencia global.

Financiamiento: Financiado por Bristol Myers Squibb.

Resultados: Entre marzo 2017 y noviembre de 2019 se enrolaron 773 pacientes, 505 se aleatorizaron y 358 se asignaron a tratamiento, 179 a Nivolumab más QMT y 179 a QMT sola. Los dos grupos de pacientes eran bastante similares en sus características clínicas.

Desenlace principal	Quimioterapia n=179	Nivolumab más QMT n=179	
Sobrevivencia libre de eventos (progresión, recurrencia o muerte en meses)	20,8 (14 – 26,7)	31,6 (30,2 - no alcanzado)	HR = 0,63 (0,43 – 0,91) P = 0,005
Respuesta patológica completa (%)	2,2%	24%	OR = 13,94 (3,49 – 55,75) P < 0,001

Efectos adversos

Efectos adversos asociados al tratamiento. Número y (%)				
	Nivolumab más QMT		QMT sola	
	Cualquier gravedad	Grados 3 o 4	Cualquier gravedad	Grados 3 o 4
Todos	145 (82,4)	59 (33,5)	156 (88,6)	65 (36,9)
Hicieron que se suspendiera el tratamiento	18 (10,2)	10 (5,7)	17 (9,7)	6 (3,4)
Graves	21 (11,9)	15 (8,5)	18 (10,2)	14 (8,0)
Muerte	0	-	3 (1,7)	-

Conclusión:

En pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas, reseccable, en etapa Ib a IIIA, agregar Nivolumab a la neoadyuvancia con quimioterapia convencional aumenta la sobrevida libre de eventos y la respuesta histológica completa, sin aumentar la incidencia de eventos adversos ni impedir la realización de cirugía.

Comentario:

Estudio aleatorizado, controlado, multi nacional, no "ciego" aunque los desenlaces eran asignados por un investigador "ciego" al grupo que pertenecía el paciente en evaluación.

La magnitud y relevancia de los resultados hizo que la FDA aprobara este esquema de terapia.

La media de seguimiento de los pacientes es de solo 2,5 años, por lo que va a ser interesante conocer los resultados de un seguimiento más prolongado.