



Servicio Canario de la Salud

DIRECCIÓN

Eficacia y seguridad del tratamiento neoadyuvante con quimio/inmunoterapia en cáncer de pulmón no microcítico resecable

Informe preliminar de evaluación de tecnologías sanitarias

Informe rápido preliminar de evaluación de tecnologías sanitarias elaborado por el Servicio de Evaluación y Planificación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud (SESCS), a petición del Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil (CHUIMI).

En este informe se presenta la eficacia y la seguridad del tratamiento neoadyuvante con quimio/inmunoterapia en cáncer de pulmón no microcítico resecable.

Fecha inicial de solicitud del informe: 13 de marzo de 2024.

Fecha de solicitud de ampliación de información en el informe: 27 de marzo de 2024.

Fecha de la versión preliminar del informe: 15 de abril de 2024.

Responsable y personas de contacto: Lilisbeth Perestelo Pérez (Responsable del Servicio de Evaluación y Planificación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud).

Email de contacto: lperperr@gobiernodecanarias.org.

Autorías: Amado Rivero Santana, Lilisbeth Perestelo Pérez.

Documentalista: Estefanía Herrera Ramos.

1. Introducción

El cáncer de pulmón de células no pequeñas o cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) es el tipo más común de cáncer pulmonar. A diferencia del cáncer pulmonar de células pequeñas, el CPNM generalmente crece y se disemina más lentamente [1]. En aproximadamente el 25% de los pacientes que reciben un diagnóstico de CPNM el tumor es resecable [2]. Sin embargo, entre el 30-55% de los pacientes que se someten a cirugía curativa sufren recurrencia del tumor y finalmente mueren a causa de su enfermedad [3]. La quimioterapia neoadyuvante ha mostrado un beneficio pequeño frente a la cirugía sin tratamiento neoadyuvante, con una diferencia absoluta en supervivencia libre de recurrencia y supervivencia global a 5 años de 5-6 puntos porcentuales [4]. Además, pocos pacientes tienen una respuesta patológica completa (RPC, 0% de células tumorales viables residuales en el tumor primario y nódulos operados), que es un predictor temprano de supervivencia [5].

Los inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI) dirigidos al antígeno citotóxico de linfocitos T4 (CTLA-4) y al ligando-1 de muerte programada (PD-1/PD-L1) bloquean estas proteínas para permitir que las células T puedan destruir las células cancerosas [6]. La aplicación de estos agentes de forma neoadyuvante puede mejorar la actividad antitumoral tanto intratumoral como sistémica, mejorando la resecabilidad quirúrgica y disminuyendo el riesgo de recurrencia distal, con potenciales efectos beneficiosos sobre la supervivencia. Estudios no controlados han mostrado que los inhibidores del PD-1/PD-L1 se asocian con una mejor respuesta patológica, si bien las tasas de respuesta completa y mayor (<10% de células tumorales residuales) son extremadamente variables [7-9]. En marzo de 2022, la *Food and Drug Administration* (FDA) de EEUU aprobó el primer ICI (Nivolumab) indicado para el tratamiento neoadyuvante del CPNM resecable, en combinación con quimioterapia basada en platino [10], a partir de los resultados de un ensayo controlado aleatorizado internacional [11].

1.1. Justificación de la evaluación

Con fecha 13 de marzo de 2024, el Servicio de Evaluación y Planificación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud (SESCS) recibió por parte de la Gerencia del Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil (CHUIMI) una solicitud de evaluación y valoración de la eficacia y seguridad de la quimio-inmunoterapia (QIT) en el tratamiento neoadyuvante del CPNM resecable en fase precoz (estadios IA-IIA) y en

pacientes con estadios T1-3N0-1M1b-c por metástasis única a nivel cerebral o adrenal. Posteriormente, con fecha 27 de marzo de 2024, se realizó la misma solicitud, pero referida a pacientes en estadios IIB-IIIA. En este documento se ofrece una respuesta rápida a esta cuestión, a partir de la búsqueda preliminar de bibliografía realizada.

2. Pregunta de investigación

A partir de la solicitud recibida y el contexto clínico descrito, se ha planteado la siguiente pregunta de investigación: *¿Es efectiva y segura la QIT neoadyuvante en el tratamiento del CPNM resecable, en estadios: precoces (IA-IIA), localmente avanzados (II-B-IIIA) y en pacientes con T1-3N0-1M1b-c por metástasis única a nivel cerebral o adrenal?*

3. Objetivo del informe

Identificar, evaluar críticamente y sintetizar el conocimiento científico disponible sobre la efectividad y seguridad del tratamiento neoadyuvante con QIT en CPNM resecable, en estadio temprano (estadios IA-IIA), localmente avanzados (II-B-IIIA) y en pacientes con estadiaje T1-3N0-1M1b-c, por metástasis única a nivel cerebral o adrenal.

4. Metodología

Para abordar el objetivo del presente informe se realizó una revisión rápida de la literatura disponible sobre la efectividad y seguridad de tratamiento neoadyuvante con QIT en CPNM.

4.1. Criterios de selección de estudios

Se seleccionaron estudios originales que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

4.1.1. Diseño

Se incluyen revisiones sistemáticas (RS) con y sin meta-análisis (MA) y ensayos controlados aleatorizados (ECA). Se excluyeron revisiones no sistemáticas, estudios no aleatorizados o no controlados, estudios observacionales y estudios cualitativos.

4.1.2. Población diana

Se incluyen estudios en personas con CPNM resecable en estadios: 1) IA-IIIa y 2) T1-3N0-1M1b-c, por metástasis única a nivel cerebral o adrenal.

4.1.3. Intervención

Se incluyen estudios que evalúen el tratamiento neoadyuvante con QIT.

4.1.4. Comparador

Se incluyen estudios que comparen el tratamiento neoadyuvante con QIT frente a 1) quimioterapia neoadyuvante más placebo, 2) quimioterapia neoadyuvante sola, 3) no intervención neoadyuvante (solo cirugía).

4.1.5. Medidas de resultado

Se incluyen estudios que reporten datos sobre tasa de cirugía, respuesta patológica completa (RPC, 0% de células tumorales viables residuales en el tumor primario o ganglios analizados), tasa de resección R0 (no se encuentran células tumorales en el margen de corte), cualquier variable de supervivencia/mortalidad, recurrencia, calidad de vida relacionada con la salud y eventos adversos (EA).

4.2. Fuentes de información y estrategia de búsqueda

En la Tabla 1 se describen las bases de datos electrónicas consultadas hasta marzo de 2024 y en el Anexo 1 se describen las estrategias de búsqueda realizadas. También se consultó en el metabuscador Trip Database.

Tabla 1. Bases de datos consultadas

Base de datos	Plataforma de acceso	Periodo de búsqueda
EMBASE	Elsevier	Sin restricción hasta marzo 2024
International HTA database	INAHTA	Sin restricción hasta marzo 2024
ICTRP	WHO	Sin restricción hasta marzo 2024
ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; INAHTA: International Network of Agencies for Health Technology Assessment; WHO: World Health organization.		

4.3. Proceso de selección de estudios

La selección de los estudios se realizó a partir de los resúmenes recuperados en las bases de datos según los criterios de selección establecidos y previa valoración de la relevancia para este informe. A continuación, se recuperaron las publicaciones completas (incluyendo todas aquellas en las que su elegibilidad no se podía determinar por el resumen) y se volvió a comprobar la concordancia con los criterios de la revisión. Se consultó también <https://clinicaltrials.gov/> para identificar posibles estudios en marcha.

4.4. Evaluación crítica de los estudios incluidos

Las RS fueron evaluadas con el instrumento AMSTAR-2 [12] y el riesgo de sesgo de los ECA fue evaluado mediante la herramienta RoB-2 de la Colaboración Cochrane [13].

4.5. Extracción de datos y síntesis

La extracción de datos se llevó a cabo haciendo uso de una hoja de extracción en formato Excel que recogía datos relacionados con la identificación del artículo (autorías, fecha de publicación, país donde se realizó el estudio), el diseño y metodología (tipo de estudio, características de las intervenciones en comparación, características de la población) y con los resultados del estudio (medidas de efectividad y medidas de seguridad). Se llevó a cabo una síntesis narrativa de resultados.

5. Resultados preliminares

5.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica

El proceso de selección de estudios se muestra en la Figura 1.

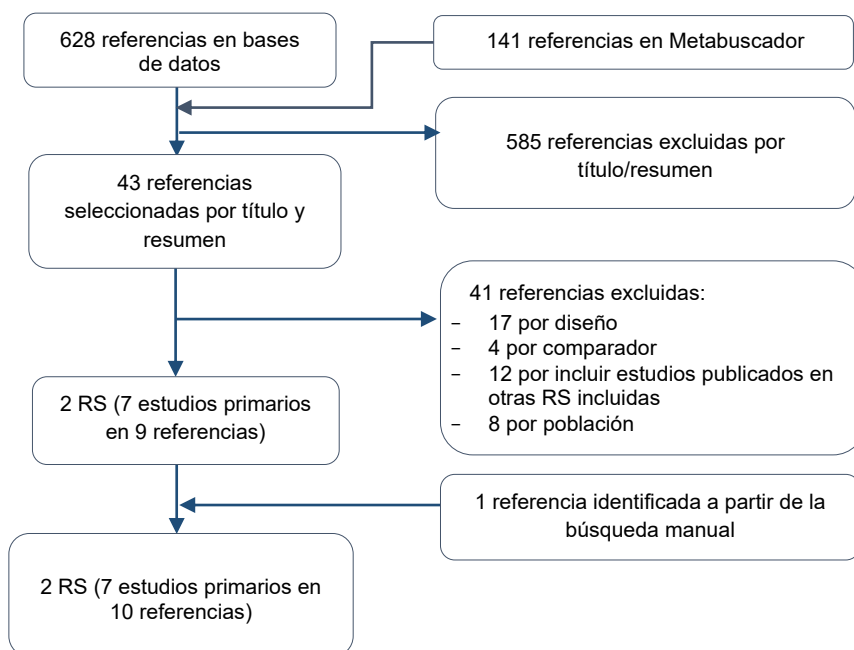


Figura 1. Proceso de selección de estudios (Diagrama de Flujo)

La búsqueda electrónica produjo 628 referencias en bases de datos (Tabla 2) y 141 en el metabuscador Trip Database. Se seleccionaron 43 artículos por título y resumen, para su lectura a texto completo. Finalmente se incluyeron 2 RS [14,15], que incluyeron 7 ECA [11,17-22]. No se identificó ningún otro ECA además de los comentados, pero manualmente se identificó un resumen a congreso [16] con los resultados a 3 años de uno de los ECA incluidos [11].

Tabla 2. Resultados de la búsqueda bibliográfica

Base de datos	Plataforma de acceso	Fecha inicial	Fecha acceso	Número de resultados
Embase/Medline	Elsevier	1974	27/03/2024	527
International HTA database	INAHTA	1996	27/03/2024	58
ICTRP	WHO	2004	27/03/2024	43
SUMA DE REFERENCIAS RECUPERADAS				628
ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; INAHTA: International Network of Agencies for Health Technology Assessment; WHO: World Health organization.				

5.2. Características de los estudios incluidos

La tabla 3 muestra las características de las dos RS incluidas. Incluyeron los mismos 6 ECA (todos los incluidos en Marinelli et al. [15]) y Guven et al. [14] incluyó un ECA adicional publicado como resumen a congreso [22].

La tabla 4 muestra las características de los 7 ECA. Dos de ellos aplicaron QIT exclusivamente neoadyuvante (uno de fase II [17] y otro de fase III [11,16]), mientras que el resto también aplicó dicho tratamiento después de la cirugía (todos de fase III menos Provencio et al. [18]). Los tamaños muestrales estuvieron entre 86 y 799. Solo un estudio incluyó pacientes en estadio I (IB [11,16]) y el resto incluyó estadio III o II-III. Tres estudios usaron Nivolumab como agente inmunoterapéutico [11,16,17,22], y el resto aplicaron Camrelizumab [17], Pembrolizumab [19] Durvalumab [20] y Toripalimab [21]. El seguimiento mediano estuvo entre 11.7 y 41.4 meses.

Tabla 3. Características de las RS incluidas

Primer autor (año)	Bases de datos consultadas	Fecha de búsqueda	Criterios de selección	Número total de estudios	Instrumento para la evaluación de la calidad	Medidas de resultado principales	Valoración de la confianza general en los resultados (AMSTAR-2)
Guven et al. (2023) [14]	PubMed, Web of Science, Scopus	05/12/2023	- ECA comparando QIT neoadyuvante frente a QT neoadyuvante. - CPNM resecable en estadios localizados. - Estudios en inglés. - Se reporta HR para SLE, o SG.	7	Cochrane Risk of Bias Assessment Tool	- RPC - Resección R0 - SLE - SG - EA	MEDIA
Marinelli et al. (2023) [15]	MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, Abstracts de diferentes asociaciones científicas.	11/06/2023	- ECA comparando QIT neoadyuvante (o perioperatoria) frente a QT neoadyuvante (o perioperatoria) - CPNM resecable - Sin restricción por idioma	6	Cochrane Risk of Bias Assessment Tool	- Tasa de cirugía - RPC - SLE - SG - EA	MEDIA
CPNM: Cáncer de pulmón no microcítico; EA: Eventos adversos; ECA: ensayo controlado aleatorizado; HR: Hazard ratio; QIT: Quimio-inmunoterapia; QT: Quimioterapia; RPC: Respuesta patológica completa; SLE: Supervivencia libre de eventos; SG: Supervivencia global.							

Tabla 4. Características de los ECA incluidos

Autor (año) Nombre ensayo País	Fase ensayo (n)	Estadios	Edad mediana % mujeres	Tipo de tumor	ECOG	PD-L1	Intervención	Control	Seguimiento mediano
Neoadyuvante									
Forde et al. (2022, 2023) [11,16] CheckMate 816 Internacional	III (358)	IB-III A (AJCC 7ª ed)	65 28.8%	CE: 50.8% CNE: 49.2%	0: 67.3% 1: 32.7%	<1: 43.3% ≥1 : 49.7% Desconocido: 7.0%	Nivolumab + QT (cisplatino o carboplatino)	QT	29.5 (2022) 41.4 (2023)
Lei et al. (2023) [17] TD-FOREKNOW China	II (88)	IIIA, IIIB (T3N2) (AJCC 8ª ed)	61 15.9%	CE: 67.0% ADC: 29.5% No especificado/ indiferenciado: 3.5%	0: 95.5% 1: 4.5%	<1: 17.0% ≥1 : 30.7% Desconocido: 52.3%	Camrelizumab + QT (nab-paclitaxel y cisplatino o carboplatino)	QT	14.1
Neoadyuvante + adyuvante									
Provencio et al. (2023) [18] NADIM II España	II (86)	IIIA, IIIB	65 (GI) 63 (GC) 39.5%	CE: 40.7% ADC: 41.9% CCG: 3.5% Otros: 3.5% No especificado/ indiferenciado: 10.5%	0: 54.6% 1: 45.4%	<1: 32.5% ≥1 : 52.3% Desconocido: 15.2%	Nivolumab + QT (paclitaxel + carboplatino)	QT	26.1
Wakelee et al. (2023) [19] KEYNOTE-661 Internacional	III (797)	II-III B (AJCC 8ª ed)	63 (GI) 64 (GC) 29.4%	CE: 43.2% CNE: 56.8%	0: 62.6% 1: 37.4%	<1: 36.3% ≥1 : 63.4%	Pembrolizumab + QT (cisplatino + pemetrexed o gemcitabine)	QT	36.6
Heymach et al. (2023) ¹ [20] AEGEAN	III (799)	II-III B (AJCC 8ª ed)	-	-	-	-	Durvalumab + QT (pemetrexed, paclitaxel o gemcitabine + cisplatino o carboplatino)	QT	11.7
Lu et al. (2023) [21] Neotorch China	III (404)	II-III ² (AJCC 8ª ed)	62 8.0%	CE: 77.7% CNE: 22.3%	0: 35.4% 1: 64.6%	<1: 26.0% ≥1 : 65.6% Desconocido: 8.4%	Toripalimab + QT (docetaxel, paclitaxel o pemetrexed + cisplatino o carboplatino)	QT	18.2

Autor (año) Nombre ensayo País	Fase ensayo (n)	Estadios	Edad mediana % mujeres	Tipo de tumor	ECOG	PD-L1	Intervención	Control	Seguimiento mediano
Cascone et al. (2023) ¹ [22] CheckMate 77T	III (461)	IIA-IIIB	-	-	-	-	Nivolumab + QT (pemetrexed, paclitaxel o docetaxel + cisplatino o carboplatino)	QT	25.4
¹ Resumen a congreso. ² El artículo analiza solo los pacientes en estadio III. ADC: Adenocarcinoma; AJCC: American Joint Committee on Cancer staging system; CE: Células escamosas; CNE: Células no escamosas; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group performance score (0-5); PD-L1: Programmed death-ligand 1; QBP: Quimioterapia basada en platino; QT: Quimioterapia; RPC: Respuesta patológica completa; SLE: Supervivencia libre de eventos.									

5.3. Calidad metodológica de los estudios incluidos

La valoración de la calidad metodológica de las RS incluidas, evaluadas mediante el instrumento AMSTAR-2 [11] se muestra en el Anexo 2. La valoración de la confianza en los resultados fue media para las dos RS [14,15]. Guven et al. (2023) [14] incluyó estudios solo en inglés y una búsqueda bibliográfica menos extensa, pero dada la coincidencia de estudios incluidos entre ambas, estas limitaciones no fueron relevantes para la identificación de estudios. No se describen los estudios excluidos ni se evaluó el sesgo de publicación.

La Figura 2 muestra un resumen gráfico de la valoración del riesgo de sesgo de los ECA incluidos, evaluada mediante la escala RoB-2 de la Colaboración Cochrane en Guven et al. (2023) [14]. Cuatro estudios fueron valorados como de bajo riesgo de sesgo, y en los tres restantes el riesgo fue calificado como incierto debido principalmente a incertidumbre sobre el proceso de aleatorización.

Study	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
CheckMate 816	!	+	+	+	+	!
NADIM II	+	+	+	+	+	+
KEYNOTE-671	+	+	+	+	+	+
TD-FOREKNOW	+	+	+	+	+	+
AEGEAN	!	+	+	!	+	!
Neotorch	!	+	+	+	+	!
CheckMate 77T	+	+	+	+	+	+

Low risk
 Some concerns
 High risk

D1 Randomisation process
 D2 Deviations from the intended interventions
 D3 Missing outcome data
 D4 Measurement of the outcome
 D5 Selection of the reported result

Figura 2. Riesgo de sesgo de los ECA incluidos

5.4. Eficacia y seguridad

5.4.1. Tasas de cirugía, RPC y resección R0

El MA de Marinelli et al. (2023) [15] con los 6 estudios incluidos (n = 2473) obtuvo una tasa de cirugía significativamente mayor en el grupo de QIT (82.6% vs. 78.4%; OR = 1.39, IC95%: 1.02, 1.91, p = 0.04; I² = 49%).

Los MA realizados por Guven et al. (2024) [14] con los 7 estudios incluidos (n = 2993) obtuvieron resultados consistentes y significativamente favorables a la QIT. La tasa acumulada de RPC fue de 21.8% vs. 3.8% (OR: 7.04, IC95%: 5.23, 9.47, p < 0.0001; I² = 36%) y la de resección R0 de 91.8% vs. 87.4% (OR = 1.63; IC95%: 1.24, 2.14, p < 0.001; I² = 0%).

Forde et al. (2022) [11,16] ofrecen los resultados de RPC separadamente para los estadios IB-II (26.2% vs. 4.8%; DR = 21.4, IC95%: 9.0, 33.6) y IIIA (23.0% vs. 0.9%; DR = 22.1, IC95%: 14.3, 30.7), siendo ambos efectos significativos e intensos (tabla 5). Tampoco hubo un efecto diferencial en la tasa de resección R0 (IB: 83.6% vs. 76.9%; IIIA: 83.0% vs 78.3%). Lei et al. (2023) [17], en el subgrupo de pacientes con estadio IIIA, también obtuvo un efecto significativo y fuerte sobre la RPC (30.0% vs. 8.3%; DR = 21.7, IC95%: 3.0, 41.1) (tabla 5).

El análisis de subgrupos realizado en el MA de Marinelli et al. (2023) [15] con 5 estudios, no hubo diferencias significativas de efecto sobre la RPC entre los estadios II y III.

5.4.2. Supervivencia

QIT solo neoadyuvante

La tabla 5 muestra los resultados de supervivencia de los dos estudios que solo aplicaron QIT neoadyuvante. En Forde et al. (2022) [11], con un seguimiento mínimo de 21 meses y una mediana de 29.5, la muestra global obtuvo un efecto significativo favorable a la intervención sobre la supervivencia libre de eventos (SLE) (medianas de 31.6 vs. 20.8 meses; HR = 0.63; IC95%: 0.45, 0.87). A nivel de subestadios, el efecto solo fue significativo en el estadio IIIA (31.6 vs. 15.7 meses; HR = 0.54, IC95%: 0.37, 0.80), mientras que en los estadios IB-II fue de 0.87 (IC95%: 0.48, 1.56). En el análisis intermedio de mortalidad, la HR para la muestra total fue de 0.57 y no cumplió el criterio de significación preespecificado (IC99.7%: 0.30, 1.07).

Otros análisis de subgrupos con diferencias relevantes (no se realizó contraste estadístico) en SLE, independientemente del estadio, fueron la raza y el tipo de QBP. En el primer caso, el efecto solo fue significativo en pacientes asiáticos (HR = 0.45, IC95%: 0.29, 0.71), que suponían el 53% de la muestra, y no lo fue en europeos (HR = 0.80, IC95%: 0.36, 1.77) ni norteamericanos (HR = 0.78, IC95%: 0.38, 1.62). En el caso de la quimioterapia, el efecto fue significativo e intenso con el uso de carboplatino (HR = 0.31, IC95%: 0.14, 0.67) y no alcanzó la significación en el caso del cisplatino (HR = 0.71 (0.49, 1.03).

El resumen a congreso de Forde et al. (2023) [16] ofrece datos con un seguimiento mediano de 41.4 meses. El efecto sobre la SLE siguió siendo significativo para la muestra total (HR = 0.68; IC95%: 0.49, 0.93). Las tasas de SLE fueron del 57% vs. 43% en intervención y control, respectivamente (tabla 5). No se ofrecen los resultados por subestadios.

Tabla 5. Resultados de los ECA con QIT solo neoadyuvante.

Autor (año) Nombre ensayo País Tamaño muestral	RPC	SLE (mediana meses) HR (IC95%)	SLE (tasas)	Efectos adversos
Forde et al. (2022, 2023) CheckMate 816 Internacional (n=358)	24.0% vs. 2.2% DR = 21.8 (15.2, 28.7)	29.5 meses (mediana) de seguimiento: 31.6 vs. 20.8 HR = 0.63 (0.45, 0.87) 41.4 meses (mediana) de seguimiento: HR= 0.68 (0.49, 0.93)	3 años: 57% vs. 43%	Por cualquier causa: 92.6% vs. 97.2% Relacionados con el tratamiento: Cualquiera: 82.4% vs. 81.6% Grado 3-4: 33.5% vs. 36.9% Graves: 11.9% vs. 10.2% Muerte: 0% vs. 1.7% Relacionados con la cirugía: Cualquiera: 41.6% vs. 46.7% Grado 3-4: 11.4% vs. 14.8%
Estadios IB-II	26.2% vs. 4.8% DR = 21.4 (9.0, 33.6)	mna vs. mna HR = 0.87 (0.48, 1.56)	-	-
Estadio IIIA	23.0% vs. 0.9% DR = 22.1 (14.3, 30.7)	31.6 vs. 15.7 meses HR = 0.54 (0.37, 0.80)	-	-
Lei et al. (2023) TD-FOREKNOW China (n=88)	32.6% vs. 8.9% OR = 4.9 (1.3, 22.4) p = 0.008	mna vs. mna HR = 0.52 (0.21, 1.29)	2 años: 76.9% vs. 67.6%	Relacionados con el tratamiento: Cualquiera: 95.3% vs. 88.9% Grado ≥3: 25.6% vs. 11.1% Relacionados con la cirugía: Cualquiera: 40.0% vs. 33.3% Muerte: 2.5% vs. 0%
Estadio IIIA (n=66)	30.0% vs. 8.3% DR = 21.7 (3.0, 41.1)	-	-	-
DR: Diferencia de riesgo; HR: Hazard ratio; mna: mediana no alcanzada; OR: Odds ratio; RPC: Respuesta patológica completa; SLE: Supervivencia libre de eventos.				

El ECA de Lei et al. (2023) [17] obtuvo un resultado sobre SLE favorable a la QIT pero que no fue significativo (HR = 0.52, IC95%: 0.21, 1.29), con una mediana de seguimiento de 14.1 meses. Las tasas de SLE a los 24 meses fueron de 76.9% vs. 69.6% en los grupos de intervención y control, respectivamente (no se realizaron contrastes estadísticos).

Todos los estudios (QIT neoadyuvante y perioperatoria)

El MA de Guven et al. (2024) [14] con los 7 estudios incluidos (n = 2993), obtuvo un efecto sobre la SLE significativamente favorable a la intervención (HR: 0.59, IC95%: 0.52, 0.66, $p < 0.0001$; $I^2 = 12\%$). El análisis de subgrupos fue significativo para la expresión de PD-L1 ($p < 0.0001$); aunque significativo en los tres subgrupos, fue progresivamente mayor cuanto mayor el nivel de PD-L1: $<1\%$ (HR = 0.75, IC95%: 0.62, 0.90), 1-49% (HR = 0.56, IC95%: 0.46, 0.70), $\geq 50\%$ (HR = 0.42, IC95%: 0.33, 0.54). No hubo diferencias entre los subestadios IB-II vs. III, ni en estatus ECOG, edad mayor o menor de 65 años, tipo de tumor (células escamosas vs. no escamosas), estatus de fumador o tipo de quimioterapia (carboplatino vs. cisplatino).

En el caso de la supervivencia global, el MA de 4 estudios (n = 1645) también resultó significativamente favorable a la intervención (HR: 0.67, 95% CI: 0.55, 0.82, $p < 0.0001$; $I^2 = 0\%$).

5.4.3. Seguridad

QIT solo neoadyuvante

La tabla 5 muestra los resultados de seguridad de los dos estudios que solo aplicaron QIT neoadyuvante. En Forde et al. (2022) [11], los resultados fueron similares entre grupos para todos los tipos de EA. En Lei et al. (2023) [17], el grupo de intervención mostró una mayor tasa de EA de grado 3 o mayor (25.6% vs. 11.1%).

Todos los estudios (QIT neoadyuvante y perioperatoria)

El MA de Guven et al. (2024) [14] con los 7 estudios incluidos (n = 2993), no obtuvo diferencias significativas en la tasa de EA de cualquier grado (96.2% vs. 95.8%; OR: 1.15, IC95%: 0.80, 1.67, $p = 0.45$; $I^2 = 29\%$), pero sí un peor resultado de la QIT en EA de grado 3 o superior (HR: 1.18, IC95%: 1.02, 1.36; $I^2 = 31\%$).

5.4.4. Estudios en marcha

No se han identificado estudios en marcha en <https://clinicaltrials.gov/> a partir de los términos “neoadjuvant chemoimmunotherapy” (intervención) y “non-small cell lung cancer” (población), con tumores resecables.

6. Conclusiones preliminares

No se identificó ningún estudio que evaluara la eficacia de la QIT neoadyuvante en estadios metastásicos del CPNM. En pacientes con estadios IB-III, la evidencia muestra una clara superioridad en la tasa de RPC y una mejora en la de resección R0. En cuanto a la supervivencia, los resultados globales muestran un efecto significativo de la intervención en SLE y supervivencia global, pero en el caso de la QIT exclusivamente neoadyuvante dicha evidencia proviene principalmente de un solo estudio (Forder et al., 2022) [11,16], con los resultados más recientes (mediana de seguimiento 41 meses) publicados como resumen a congreso [16]. Respecto a la seguridad, este último estudio no mostró diferencias en eventos adversos, aunque considerando todos los estudios la QIT podría incrementar ligeramente la tasa de eventos adversos de grado 3 o mayor.

Respecto a las solicitudes específicas que motivan este informe sobre los efectos de la intervención en los subestadios precoces (IA-IIA) y localmente avanzados (IIB-III A), la evidencia es muy limitada dado que en los estudios primarios no reportan los datos para cada uno de los subestadios específicos. El estudio de Forde et al. (2022) [11,16], aunque no obtuvo un efecto diferencial en RPC entre estadios IB-II frente a IIIA, sí observaron que el efecto sobre la SLE fue significativamente mayor en el estadio IIIA, mientras que no resultó significativo en los estadios IB-II en conjunto. Sin embargo, este último resultado está sujeto a incertidumbre por la menor potencia estadística del análisis, así como por la necesidad de un seguimiento mayor para identificar beneficios en los pacientes con estadios menos avanzados. A nivel de MA, no se observó un efecto significativamente diferencial sobre la RPC y la SLE entre los estadios II y III, pero esta evidencia se basa en los aun pocos estudios existentes (la mayoría con QIT perioperatoria) y no profundiza en los subestadios. Por tanto, la evidencia actual indica un beneficio clínico de la QIT neoadyuvante en estadios IB-III. Dentro de este rango, la certeza es mayor en el estadio III, pero no puede concluirse con firmeza que el efecto sea diferente en estadios más precoces.

7. Referencias bibliográficas

1. National Comprehensive Cancer Network. Guidelines for treatment of cancer by type: non-small cell lung cancer. Version 2.2022. 2022.
2. Alexander M, Kim SY, Cheng H. Update 2020: Management of Non-Small Cell Lung Cancer. *Lung*. 2020 Dec;198(6):897-907. doi: 10.1007/s00408-020-00407-5. Epub 2020 Nov 11.
3. Uramoto H, Tanaka F. Recurrence after surgery in patients with NSCLC. *Transl Lung Cancer Res* 2014; 3: 242-9.
4. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for nonsmall-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2014; 383: 1561-71.
5. Waser N, Adam A, Schweikert B, et al. Pathologic response as early endpoint for survival following neoadjuvant therapy (NEO-AT) in resectable non-small cell lung cancer (rNSCLC): systematic literature review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2020; 31: S806.
6. Topalian SL, Forde PM, Emens LA, Yarchoan M, Smith KN, Pardoll DM. Neoadjuvant immune checkpoint blockade: a window of opportunity to advance cancer immunotherapy. *Cancer Cell* 2023;41:1551–66.
<https://doi.org/10.1016/j.ccell.2023.07.011>.
7. Besse B, Adam J, Cozic N, Chaput-Gras N, Planchard D, Mezquita L, et al. 1215O - SC. Neoadjuvant atezolizumab (A) for resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): results from the phase II PRINCEPS trial. *Ann Oncol* 2020;31:S794–5.
<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.1417>.
8. Shu CA, Gainor JF, Awad MM, Chiuzan 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: 786–95. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30140-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30140-6).
9. Wislez M, Mazieres J, Lavole A, Zalcman G, Carre O, Egenod T, et al. Neoadjuvant durvalumab for resectable non-small-cell lung cancer (NSCLC): results from a multicenter study (IFCT-1601 IONESCO). *J Immunother Cancer* 2022;10:e005636.
<https://doi.org/10.1136/jitc-2022-005636>.
10. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-neoadjuvant-nivolumab-and-platinum-doublet-chemotherapy-early-stage-non-small-cell-lung#:~:text=On%20March%204%2C%202022%2C%20the%20Food%20and%20>

[Drug.FDA%20approval%20for%20neoadjuvant%20therapy%20for%20early-stage%20NSCLC](#). Consultado el 15 de marzo de 2024.

11. Forde, P.M., Spicer, J., Lu, S., et al., 26. CheckMate 816 Investigators. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N. Engl. J. Med* 2022;386 (21), 1973–1985. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2202170>.
12. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ Online*. 2017;358:j4008-j4008.
13. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 28 de agosto de 2019;l4898.
14. Guven DC, Sahin TK, Kilickap S. The Efficacy and Safety of Neoadjuvant Immunotherapy in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel)*. 2023 Dec 28;16(1):156. doi: 10.3390/cancers16010156.
15. Marinelli D, Gallina FT, Pannunzio S, et al. Surgical and survival outcomes with perioperative or neoadjuvant immune-checkpoint inhibitors combined with platinum-based chemotherapy in resectable NSCLC: A systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2023 Dec;192:104190. doi: 10.1016/j.critrevonc.2023.104190.
16. Forde PM, Spicer J, Girard N. Neoadjuvant nivolumab (N) + platinum-doublet chemotherapy (C) for resectable NSCLC: 3-y update from CheckMate 816. *Journal of Thoracic Oncology* 2023;18:4S: S89–S100.
17. Lei J, Zhao J, Gong L, et al. Neoadjuvant Camrelizumab Plus Platinum-Based Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Chinese Patients With Resectable Stage IIIA or IIIB (T3N2) Non-Small Cell Lung Cancer: The TD-FOREKNOW Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2023 Oct 1;9(10):1348-1355. doi: 10.1001/jamaoncol.2023.2751.
18. Provencio M, Nadal E, González-Larriba JL. Perioperative Nivolumab and Chemotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2023 Aug 10;389(6):504-513. doi: 10.1056/NEJMoa2215530.
19. Wakelee H, Liberman M, Kato, T et al. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med*. 2023, 389, 491–503.
20. Heymach JV, Harpole D, Mitsudomi T, et al. Abstract CT005: AEGEAN: A phase 3 trial of neoadjuvant durvalumab + chemotherapy followed by adjuvant durvalumab in patients with resectable NSCLC. *Cancer Res*. 2023, 83, CT005.

21. Lu S, Wu L, Zhang 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, 425126.
22. Cascone T, Awad MM, Spicer JD, 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.

8. Anexos

Anexo 1. Estrategia de búsqueda

Embase/MEDLINE		
No.	Query	Results
#1	'non small cell lung cancer'/exp OR 'bronchial non small cell cancer':ti,ab,kw OR 'bronchial non small cell carcinoma':ti,ab,kw OR 'carcinoma, non-small-cell lung':ti,ab,kw OR 'lung cancer, non small cell':ti,ab,kw OR 'lung non small cell cancer':ti,ab,kw OR 'lung non small cell carcinoma':ti,ab,kw OR 'non oat cell lung cancer':ti,ab,kw OR 'non small cell bronchial cancer':ti,ab,kw OR 'non small cell cancer, lung':ti,ab,kw OR 'non small cell lung cancer':ti,ab,kw OR 'non small cell lung carcinoma':ti,ab,kw OR 'non small cell pulmonary cancer':ti,ab,kw OR 'non small cell pulmonary carcinoma':ti,ab,kw OR 'non squamous nsccl':ti,ab,kw OR 'non-oat cell lung cancer':ti,ab,kw OR 'non-small-cell lung carcinoma':ti,ab,kw OR 'nonsmall cell carcinoma of the lung':ti,ab,kw OR 'nonsmall cell lung cancer':ti,ab,kw OR 'nonsmall cell lung carcinoma':ti,ab,kw OR 'pulmonary non small cell cancer':ti,ab,kw OR 'pulmonary non small cell carcinoma':ti,ab,kw	236653
#2	((('stage' OR nsccl' OR 'non small cell lung') NEAR/2 (early OR i OR ia OR ia1 OR ia2 OR ia3 OR ii OR ib OR iia OR iib OR iiaa)):ti,ab,kw) OR t1min0m0:ti,ab,kw OR t1an0m0:ti,ab,kw OR t1bn0m0:ti,ab,kw OR t1cn0m0:ti,ab,kw OR t2bn0m0:ti,ab,kw OR 't1a t2bn1m0':ti,ab,kw OR t3n0m10:ti,ab,kw OR t3n1m0:ti,ab,kw OR t4n0:ti,ab,kw OR n1m0:ti,ab,kw	437614
#3	resectable*:ti,ab,kw OR operable*:ti,ab,kw	43898
#4	#2 OR #3	474527
#5	#1 AND #4	29418
#6	'neoadjuvant therapy'/exp OR neoadjuvant*:ti,ab,kw OR 'precision adjuvant systemic':ti,ab,kw OR 'adjuvant targeted therapy':ti,ab,kw	110889
#7	#5 AND #6	2725
#8	'cancer immunotherapy'/mj	45117
#9	'cancer immunotherapy'/mj OR immunotherap*:ti,ab,kw OR nivolumab:ti,ab,kw OR opdivo:ti,ab,kw OR atezolizumab:ti,ab,kw OR pembrolizumab:ti,ab,kw OR sintilimab:ti,ab,kw OR ipilimumab:ti,ab,kw OR tiragolumab:ti,ab,kw OR lenvatinib:ti,ab,kw OR camrelizumab:ti,ab,kw OR durvalumab:ti,ab,kw OR toripalimab:ti,ab,kw OR lazertinib:ti,ab,kw OR osimertinib:ti,ab,kw OR amivantamab:ti,ab,kw OR rybrevant:ti,ab,kw OR 'sirolimus':ti,ab,kw OR erlotinib:ti,ab,kw OR afatinib:ti,ab,kw	318536
#10	'immune checkpoint inhibitor*:ti,ab,kw OR ici:ti,ab,kw OR (((('pd 1' OR 'pd l1') NEAR/2 inhibitor*)):ti,ab,kw)	62823
#11	#9 OR #10	345782
#12	'cancer chemotherapy'/mj	103394
#13	chemotherap*:ti,ab,kw OR paclitaxel:ti,ab,kw OR carboplatin*:ti,ab,kw OR platinum*:ti,ab,kw OR cisplatin*:ti,ab,kw OR chemoimmunotherapy:ti,ab,kw OR gemcitabine*:ti,ab,kw	950819
#14	#12 OR #13	985076
#15	#5 AND #7 AND #11 AND #14	776
#16	'conference abstract'/it OR 'animal cell'/de OR 'animal experiment'/de OR 'animal model'/de OR 'animal tissue'/de OR 'cancer model'/de OR 'human cell'/de OR 'in vitro study'/de OR 'in vivo study'/de OR 'mixed cell culture'/de OR 'mouse model'/de OR 'nonhuman'/de OR 'preclinical study'/de OR 'theoretical study'/de	14813647
#17	#15 NOT #16	351
#18	#1 AND #6 AND #11 AND #14	1091
#19	#18 NOT #16	527

INAHTA	
ALL (NSCLC OR "Non-small cell lung cancer") AND ((neoadjuvant* OR "precision adjuvant systemic" OR "adjuvant targeted therapy" OR "immunotherapy agent*" OR "adjuvant immunotherapy" OR nivolumab OR Opdivo OR atezolizumab OR pembrolizumab OR "immune checkpoint inhibitors" OR ICI OR Sintilimab OR Ipilimumab OR Tiragolumab OR Lenvatinib OR Camrelizumab OR Durvalumab OR Sirolimus OR Toripalimab OR Lazertinib OR osimertinib OR Amivantamab OR Rybrevant OR chemoimmunotherapy)))	58

ICTRP - international clinical trials registry platform search portal (estudios con resultados)	
neoadjuvant* OR "precision adjuvant systemic" OR "adjuvant targeted therapy" OR "immunotherapy agent*" OR "adjuvant immunotherapy" OR nivolumab OR Opdivo OR atezolizumab OR pembrolizumab OR "immune checkpoint inhibitors" OR ICI OR Sintilimab OR Ipilimumab OR Tiragolumab OR Lenvatinib OR Camrelizumab OR Durvalumab OR Sirolimus OR Toripalimab OR Lazertinib OR osimertinib OR Amivantamab OR Rybrevant OR chemoimmunotherapy	43

TRIP DATABASE	
((early-stage*" OR "stage* i" OR "stage ii" OR ia OR ia1 OR t1min0m0 OR t1an0m0 OR ia2 OR t1bn0m0 OR ia3 OR t1cn0m0 OR iia OR t2bn0m0 OR resectable* OR operable*) AND ((chemotherapy* OR paclitaxel OR carboplatin* OR platinum* OR cisplatin* OR chemoimmunotherapy) AND (neoadjuvant* OR "precision adjuvant systemic" OR "adjuvant targeted therapy" OR "immunotherapy agent*" OR "adjuvant immunotherapy" OR nivolumab OR opdivo OR atezolizumab OR pembrolizumab OR "immune checkpoint inhibitors" OR ici OR sintilimab OR ipilimumab OR tiragolumab OR lenvatinib OR camrelizumab OR durvalumab OR toripalimab OR lazertinib OR osimertinib OR amivantamab OR rybrevant OR "sirolimus") AND (nsccl OR "non-small cell lung cancer"))))	141

Anexo 2. Evaluación de la calidad metodológica de las RS incluidas

Dominio	Guven (2023)	Marinelli (2023)
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Sí	Sí
2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	Sí	Sí
3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	Sí	Sí
4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	Sí parcial	Sí
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	Sí	Sí
6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	No	No
7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	Sí	Sí
8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	Sí	Sí
9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	Sí	Sí
10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	No	No
11. Si se realizó un MA, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	Sí	Sí
12. Si se realizó un MA, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del MA u otra síntesis de evidencia?	Sí	Sí
13. ¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar/discutir los resultados de la revisión?	Sí	Sí
14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Sí	Sí
15. Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	No	No
16. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	Sí	Sí
CONFIANZA	MEDIA	MEDIA
MA = metanálisis; RS = revisión sistemática		