

## RESULTADOS QUIRÚRGICOS POST NEOADYUVANCIA CON INMUNOTERAPIA EN CÁNCER DE PULMÓN: CHECKMATE 816 EN SUBPOBLACIÓN ARGENTINA

ALEJANDRO DAMONTE<sup>1,2,3</sup>, JOAQUÍN GARCÍA MORATO<sup>1</sup>, SOLEDAD COURREGES<sup>4</sup>, AGUSTÍN OMATI PORTE<sup>1,3</sup>, ALDO PERFETTI<sup>5</sup>, PATRICIO LEVIT<sup>5</sup>, JOSÉ A. RODRIGUEZ ZAMBONI<sup>2</sup>

<sup>1</sup>División de Cirugía Torácica, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires, <sup>2</sup>Departamento de Cirugía General, Hospital Central de Emergencia y Alta Complejidad de Pilar, <sup>3</sup>Servicio de Cirugía Torácica, Sanatorio Anchorena, San Martín, <sup>4</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Sanatorio Anchorena, San Martín, <sup>5</sup>Servicio de Oncología, Unidad Tórax, Unión Personal, Buenos Aires, Argentina

**Dirección postal:** José A. Rodriguez Zamboni, Hospital Central de Emergencia y Alta Complejidad de Pilar, Av. 12 de Octubre S/N, 1629 Pilar, Buenos Aires, Argentina

**E-mail:** agustinzamboni@gmail.com

**Recibido:** 31-VII-2024

**Aceptado:** 12-IX-2024

### Resumen

**Introducción:** El estudio CheckMate 816, un ensayo global de fase III y aleatorizado, mostró que el tratamiento neoadyuvante con nivolumab más quimioterapia mejora significativamente la supervivencia libre de eventos y la tasa de respuesta patológica completa (RPC) en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) reseccable. Presentamos los resultados del CheckMate 816 en una subpoblación argentina para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento neoadyuvante.

**Materiales y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo observacional y descriptivo en un único centro de alto volumen en Argentina en el periodo de enero 2023 hasta marzo 2024. Los pacientes recibieron 360 mg de nivolumab más quimioterapia con doblete de platino cada tres semanas durante tres ciclos, antes de someterse a cirugía definitiva. Se compararon los resultados con el ensayo internacional y el subgrupo de población japonesa.

**Resultados:** Se reportó un total de nueve pacientes que recibieron neoadyuvancia de los cuales ocho fueron sometieron a cirugía definitiva. Todos alcanzaron una resección completa (R0) y en tres casos se logró una RPC. Actualmente todos se encuentran vivos y libres de enfermedad.

**Discusión:** Los resultados obtenidos en la subpoblación argentina fueron consistentes con los observados en la población global y en el subgrupo japonés. Una alta proporción de pacientes alcanzaron una RPC, indicador temprano de la eficacia terapéutica. El uso de neoadyuvancia con nivolumab más quimioterapia podría considerarse como una opción de tratamiento efectiva para pacientes argentinos con CPCNP reseccable.

**Palabras clave:** Checkmate 816, cáncer de pulmón de células no pequeñas, inmunoterapia, neoadyuvancia, nivolumab

### Abstract

**Surgical outcomes post neoadjuvant immunotherapy in lung cancer: CheckMate 816 in Argentine subpopulation.**

**Introduction:** The CheckMate 816 study, a global phase III randomized trial, demonstrated that neoadjuvant treatment with nivolumab plus chemotherapy significantly improves event-free survival in patients with resectable non-small cell lung cancer (NSCLC). Additionally, the treatment significantly increases the rate of complete pathological response. We present the results of CheckMate 816 in an Argentine subpopulation

to evaluate the efficacy and safety of the neoadjuvant treatment.

**Materials and methods:** A retrospective observational and descriptive study was conducted at a high-volume single center in Argentina from January 2023 to March 2024. Patients received 360 mg of nivolumab plus chemotherapy and a platinum doublet every three weeks for three cycles before undergoing definitive surgery. The results were compared with the international trial and the Japanese population subgroup.

**Results:** Nine patients received neoadjuvant therapy, of whom eight underwent definitive surgery. All patients achieved complete (R0) resection, and in three cases, a complete pathological response was observed. Currently, all are alive and disease-free.

**Discussion:** The results obtained in the Argentine subpopulation were consistent with those observed in the global population and the Japanese subgroup. A high proportion of patients achieved a complete pathological response, an early indicator of therapeutic efficacy. Neoadjuvant therapy with nivolumab plus chemotherapy could be considered an effective treatment option for Argentine patients with resectable NSCLC.

**Key words:** CheckMate 816, non-small cell lung cancer, immunotherapy, neoadjuvant, nivolumab

## PUNTOS CLAVE

- El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte relacionada con cáncer, con tasas de supervivencia a cinco años muy bajas. Solo el 20-25% de los casos de cáncer de pulmón de células no pequeñas son resecables, y la recurrencia es común tras la cirugía, afectando la supervivencia.
- Este artículo aporta evidencia sobre la eficacia y seguridad del tratamiento neoadyuvante con nivolumab más quimioterapia en pacientes argentinos con cáncer de pulmón de células no pequeñas resecables. Los resultados son consistentes con estudios internacionales, destacando la resecabilidad y en la respuesta patológica completa.

El cáncer de pulmón sigue siendo un grave desafío para el sistema de salud global, siendo la principal causa de mortalidad relacionada con el cáncer y mostrando una de las tasas de supervivencia a cinco años más bajas entre todos los tipos de cáncer<sup>1</sup>. Solo el 20-25% de los pacientes

con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) tienen una enfermedad resecable<sup>2</sup>, y aunque la resección quirúrgica es el tratamiento de elección, entre el 30% y el 55% de estos pacientes experimentan recurrencia y eventualmente fallecen a causa de la enfermedad<sup>3,4</sup>.

La supervivencia global está principalmente determinada por la estadificación tumoral. Se estima que las tasas de supervivencia a 5 años varían del 71% para la enfermedad en estadio IB al 36% para la enfermedad en estadio IIIA, según los criterios de estadificación patológica del Manual de Estadificación del Cáncer de la American Joint Committee on Cancer (AJCC)<sup>5</sup>.

Diversos estudios, en distintos modelos tumorales, han demostrado que la terapia neoadyuvante ofrece múltiples beneficios en pacientes cuyas enfermedades están en estadios que justifican su uso según las guías de práctica clínica en oncología de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN Guidelines)<sup>6</sup>. Entre estos beneficios se incluye el aumento de la probabilidad de alcanzar una respuesta patológica completa (RPC) mediante la reducción del volumen tumoral, lo cual podría ser un predictor temprano potencial de la supervivencia<sup>7-9</sup>.

El nivolumab es un anticuerpo humano anti-receptor de muerte programada 1 (PD-L1) que restaura la función de los linfocitos T antitumorales existentes<sup>10</sup>. Los regímenes neoadyuvantes basados en nivolumab han demostrado beneficios para tratar la enfermedad micrometastásica. Además, potencian la respuesta inmune antitumoral mientras el tumor y los antígenos tumorales aún están presentes en el sitio del tumor<sup>11-13</sup>.

El estudio CheckMate 816 es un ensayo de fase III global y aleatorizado que demostró que el tratamiento neoadyuvante con nivolumab más quimioterapia, en comparación con la quimioterapia sola, proporcionó mejoras estadísticamente significativas y clínicamente relevantes en la supervivencia libre de eventos y en la tasa de RPC en pacientes con CPCNP resecable. Además, mostró una mayor tasa de resecabilidad y una menor tasa de neumonectomía, sin un impacto significativo en la duración de la cirugía y sus complicaciones<sup>14</sup>.

Así mismo, los resultados del tratamiento neoadyuvante con nivolumab en la subpoblación japonesa respaldan su uso como una op-

ción de tratamiento efectiva para el CPCNP reseca- ble, de manera consistente con los hallazgos en la población global<sup>14,15</sup>.

Es importante evaluar la eficacia de las tera- pias para guiar las decisiones de tratamiento de- bido a posibles diferencias en los resultados. Por lo tanto, en este estudio, presentamos los resul- tados del CheckMate 816 en una subpoblación argentina para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento neoadyuvante con nivolumab más quimioterapia, comparando los resultados con la población general y la subpoblación japonesa.

### Materiales y métodos

#### Pacientes

El diseño del estudio y los criterios de elegibilidad para el CheckMate 816 han sido descritos previamente<sup>14</sup>. El estudio CheckMate 816 es un ensayo global de fase III, abierto y aleatorizado en adultos con CPCNP reseca- ble en estadio IB ( $\geq 4$  cm) a IIIA, según los criterios de estadifica- ción de la 7<sup>a</sup> edición del AJCC, y con un estado funcional según el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) de 0 o 1. Los pacientes no presentan mutaciones sensibilizantes conocidas del EGFR ni alteraciones en ALK, pero la inclusión es independiente del valor de PD-L1. En nuestra serie se incluyeron también pacientes con estadio IIIB resecables de inicio.

Este análisis de subgrupo incluyó pacientes de un cen- tro de alto volumen en Argentina en el período de enero 2023 hasta marzo 2024.

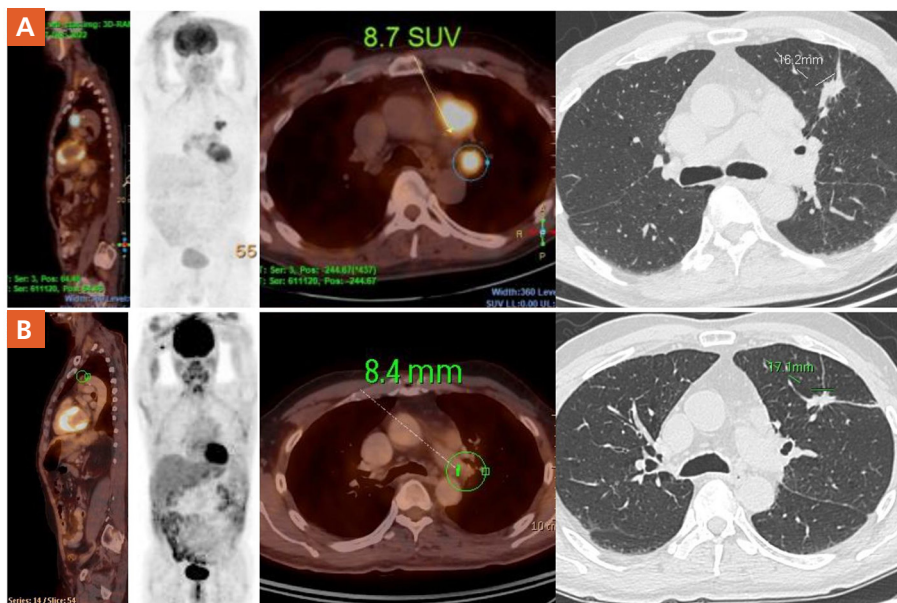
El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hos- pital Central de Emergencia y Alta Complejidad de Pilar. Se obtuvo el consentimiento escrito de los pacientes para utilizar los registros médicos y las imágenes en la publi- cación de este manuscrito.

#### Diseño del estudio

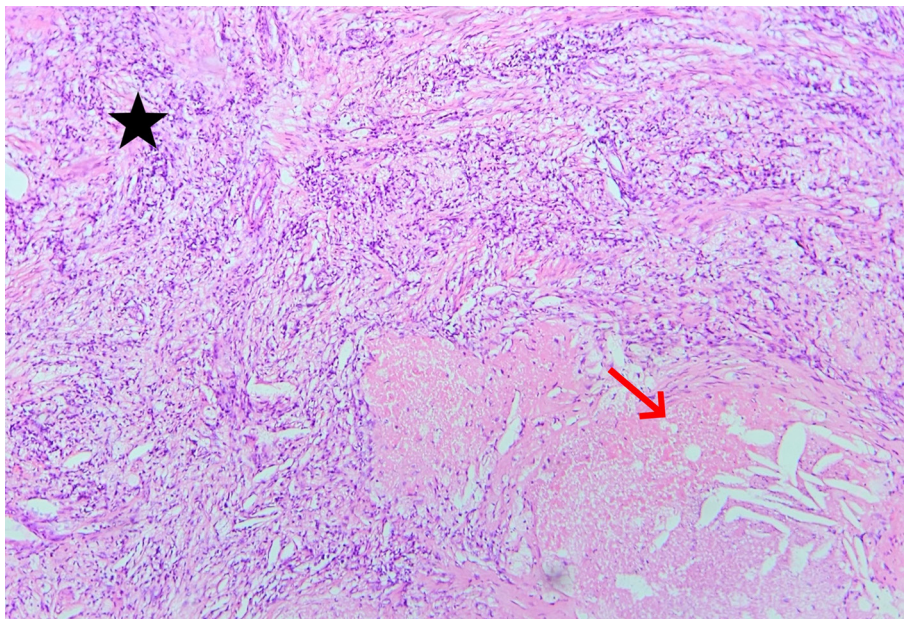
Se realizó un estudio retrospectivo observacional y descriptivo en un único centro de alto volumen en Argen- tina. Los pacientes recibieron 360 mg de nivolumab más quimioterapia con doblete de platino cada tres semanas durante tres ciclos, antes de someterse a cirugía definitiva dentro de las seis semanas posteriores a la finalización de la terapia neoadyuvante. Los regímenes de quimioterapia neoadyuvante incluyeron paclitaxel más carboplatino o pemetrexed más cisplatino. Se compararon las imágenes de PET-TC obtenidas antes de iniciar la neoadyuvancia con aquellas realizadas a los 6 meses (Fig. 1A y B).

En la evaluación anatomopatológica se utilizaron las recomendaciones de la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón<sup>16</sup>. Se evaluaron los cambios histológicos en el lecho tumoral, incluyendo las proporciones de necrosis, estroma (compuesto por fibrosis e infiltrado inflamatorio), y viabilidad tumoral (Fig. 2).

**Figura 1** | A: PET-TC pre terapia neoadyuvante identificando una masa pulmonar hipermetabólica de bordes espiculados, asociada a adenopatías hipermetabólicas en sector izquierdo del mediastino e hilio pulmonar homolateral. B: PET-TC 6 meses post terapia neoadyuvante que muestra disminución del tamaño y resolución metabólica de la opacidad nodular y de las adenopatías del mediastino



**Figura 2** | Imagen transversal de estroma tumoral compuesto por áreas de fibrosis y moderado infiltrado inflamatorio crónico (estrella), rodeando un área de necrosis focal asociada a cristales de colesterol (flecha). Tinción con hematoxilina y eosina, aumento  $\times 40$



Los pacientes fueron clasificados por edad, la expresión basal de PD-L1 del tumor, la estadificación tumoral (IB–II, IIIA o IIIB), y el género.

### Endpoints y evaluaciones

En este estudio se evaluaron la eficacia y los resultados quirúrgicos. El *endpoint* primario analizado fue la RPC, evaluada por un equipo de patólogos competentes, definida como 0% de células tumorales viables residuales en el tumor primario y ganglios linfáticos analizados. El *endpoint* secundario evaluado fue la respuesta patológica mayor ( $\leq 10\%$  de células tumorales viables residuales en el tumor primario y ganglios linfáticos muestreados).

Además, se analizó la extensión de la resección quirúrgica, tiempo quirúrgico, la edad, sexo, hábito tabáquico, estadificación prequirúrgica, compromiso ganglionar, subtipo histológico, técnica quirúrgica utilizada y complicaciones posoperatorias.

Se compararon los resultados con el ensayo internacional y el subgrupo de la población japonesa<sup>14,15</sup>, seleccionado esta última como serie comparativa por contar con el mayor número de pacientes reportados hasta la fecha.

### Análisis estadístico

El análisis de datos de nivolumab más quimioterapia en el subgrupo de pacientes argentinos fueron resumidos

utilizando estadísticas descriptivas. Las variables categóricas se expresaron como recuentos y porcentajes. Las variables continuas se expresaron como medias.

## Resultados

### Pacientes y tratamientos

Se informó un total de nueve pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón que recibieron tratamiento neoadyuvante con nivolumab más quimioterapia durante el período del estudio. De estos, cinco eran hombres. Ocho pacientes eran tabaquistas. El promedio del volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF-1) fue del 95%, con un rango entre el 60% y el 120%. Todos presentaron un estado funcional ECOG de cero. Las características más relevantes se presentan en la Tabla 1.

### Resultados quirúrgicos

Del total de pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante con nivolumab más quimioterapia ( $n=9$ ), ocho se sometieron a cirugía definitiva. Todas las cirugías fueron lobectomías ( $n=7$ ), excepto una neumonectomía derecha. De las siete lobectomías, tres se iniciaron mediante técnicas mínimamente invasivas. Una

de ellas se completó asistida por robot (RATS), mientras que dos fueron iniciadas asistidas por video (VATS) y se convirtieron de manera no reactiva. Se logró una resección completa (R0, sin tumor residual) en los ocho pacientes (Fig. 3). Así mismo, se observó una reducción de la estadiificación postoperatoria en todos los casos. Los resultados quirúrgicos se destacan en la Tabla 2.

**Eficacia**

Tres pacientes alcanzaron una RPC (0% de células tumorales viables). Cuatro fueron reclasificados

como estadio IB, y un caso como estadio IIIA. Ninguno de los pacientes presentó respuesta patológica parcial (<10% de células tumorales viables).

La media de duración de la estadía hospitalaria fue de cuatro días, con un rango de tres a cinco días.

Se comunicó un único caso de derrame pleural tardío a los 90 días como complicación postoperatoria, el cual se resolvió mediante drenaje pleural.

Hasta el momento, todos los pacientes se encuentran vivos y libres de enfermedad. Se reali-

**Tabla 1** | Características generales de pacientes argentinos con cáncer de pulmón de células no pequeñas reseccable tratados con nivolumab neoadyuvante más quimioterapia

	n = 9
Edad; mediana (rango)	65 (47-78)
PD-L1	
<1%	5
3%	3
98%	1
Histología	
Adenocarcinoma	8
Escamoso	1
Estadificación preoperatoria	
IIB	1
IIIA	4
IIIB	4
Tamaño tumoral (mm); mediana (rango)	52.6

TBQ: tabaquismo; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: anticuerpo humano anti-receptor de muerte programada; VEF1: volumen espiratorio forzado en un segundo

**Figura 3** | Pieza quirúrgica de lobectomía pulmonar evidenciando ausencia macroscópica de viabilidad tumoral



zaron controles a los tres y seis meses mediante tomografía computarizada de tórax, y en algunos casos, con PET scan al año. Todos los pacientes permanecen bajo vigilancia oncológica activa, sin necesidad de tratamiento adyuvante.

**Discusión**

Según nuestro conocimiento, el presente análisis es el primero en aportar resultados clínico-quirúrgicos con inmunoterapia neoadyuvante en pacientes argentinos con CPCNP reseccables. En general, los resultados obtenidos con nivolumab más quimioterapia en la subpoblación argentina fueron consistentes con los observados en la población global del estudio<sup>14</sup> y en el análisis del subgrupo de la población japonesa<sup>15</sup> (Tabla 3). Asimismo, las características basales de los pacientes argentinos fueron similares a las de la población global y japonesa.

El tratamiento con nivolumab más quimioterapia no resultó en una mayor incidencia ni en una mayor gravedad de eventos adversos; sólo

un caso en nuestro estudio presentó una complicación postoperatoria esperable en el contexto de la cirugía<sup>17</sup>. Esto fue concordante con lo publicado en informes previos<sup>18-20</sup>. En nuestro centro, observamos que los pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante con inmunoterapia mostraron una mayor reacción inflamatoria perivascular, lo que resultó en una mayor complejidad operatoria y dificultad adicional en la resección ganglionar en pacientes con N1. Sin embargo, no se observaron cambios significativos en la morbimortalidad ni en el tiempo quirúrgico.

Alrededor de la mitad de los pacientes en nuestro estudio presentaban enfermedad en estadio IIIA y IIIB, lo que constituye una población con pronóstico desfavorable. Los resultados obtenidos mostraron beneficios similares en los pacientes en relación con el estadio preoperatorio, logrando una remisión patológica completa en dos con estadio IIIA y uno con estadio IIB. Estudios previos han mostrado mayores beneficios

**Tabla 2** | Resultados quirúrgicos en pacientes argentinos con cáncer de pulmón de células no pequeñas reseccable tratados con nivolumab neoadyuvante más quimioterapia

	<b>n = 8</b>
Tiempo quirúrgico; min (rango)	144 (120-180)
Estadificación postoperatoria	
RPC	3
IB	4
IIIA	1
Estadía hospitalaria; mediana (rango)	4 (3-5)

R0: sin tumor residual; RPC: respuesta patológica completa

**Tabla 3** | Análisis y comparación de resultados de la población global y subgrupos de la población japonesa y argentina

	<b>CheckMate 816 n = 179</b>	<b>Población japonesa n = 33</b>	<b>Población argentina n = 9</b>
Cirugías; n (%)	149 (83)	31 (94)	8
Suspensión cirugías; n (%)	28 (16)	2 (6)	1
Resección quirúrgica (R0), n (%)	124 (83)	27 (87)	8
Neumonectomías; n (%)	25 (17%)	2 (6.5)	1
Tiempo quirúrgico; min (rango)	185 (133-260)	207 (170-262)	143 (120-180)
RPC; n (%)	43 (24)	10 (30)	3

R0: sin tumor residual; RPC: respuesta patológica completa

clínicos de la terapia sistémica perioperatoria en pacientes con enfermedad en estadio III que en aquellos con CPCNP resecables en estadio I o II<sup>14,21</sup>.

En la serie de pacientes de la población argentina con CPCNP resecables, tratados con inmunoterapia neoadyuvante de nivolumab más quimioterapia seguida de cirugía resectiva, participaron un total de 8 pacientes, lo que corresponde al 89%. En el análisis de la población global, este número fue de 149 (83%), y de 31 (94%) en el subgrupo japonés. El número total de pacientes de la población argentina, correspondiente a un único centro, mostró una cifra numéricamente inferior en comparación con la población global y el subgrupo japonés. Podría ser necesario un tamaño mayor de la muestra para demostrar los beneficios clínicos del nivolumab neoadyuvante.

En cuanto a la resección quirúrgica completa (R0), se logró en el 83% de los casos en la población global y en el 87% en la población japonesa. En el grupo de pacientes argentinos tratados con nivolumab más quimioterapia, todos alcanzaron una resección R0 y la mayoría, con la excepción de un caso, fueron sometidos a lobectomías. Sin embargo, estos hallazgos deben interpretarse con precaución debido al tamaño reducido de la muestra en los subgrupos.

Los resultados quirúrgicos obtenidos en el estudio de la población global fueron favorables con la combinación de nivolumab y quimioterapia en comparación con la quimioterapia sola, evidenciándose un tiempo quirúrgico estadísticamente más corto, menos cancelaciones de cirugía y una menor incidencia de neumonectomías<sup>14</sup>. Estos resultados podrían deberse a las diversas técnicas empleadas en los procedimientos y a la experiencia del cirujano. Sin embargo, consideramos que el tiempo quirúrgico no es una variable adecuada para reflejar la complejidad quirúrgica de estos pacientes, por lo que no se pueden establecer conclusiones definitivas al respecto.

La incidencia de neumonectomías mostró variaciones, con tasas del 17% en nuestra población, y del 6.5% y 12.5% para las poblaciones global y japonesa, respectivamente.

En nuestro estudio se obtuvo una diferencia significativa en el tiempo operatorio, nuestro

grupo mostró una duración 42 minutos más corta (rango 120-180 minutos) en comparación con la población global (rango 133-260 minutos), y 64 minutos más corta (rango 170-262 minutos) en comparación con el subgrupo japonés.

Nivolumab más quimioterapia podría haber contribuido al beneficio observado en los resultados quirúrgicos. Los resultados sugieren que esta combinación podría no afectar la factibilidad de la cirugía. Es notable que se observó un bajo porcentaje en la frecuencia de neumonectomías, un procedimiento asociado con resultados postoperatorios desfavorables<sup>22,23</sup>.

Varios estudios han descrito que la respuesta patológica se asocia con la supervivencia a nivel de paciente en diversos tipos de cáncer, incluido el CPCNP<sup>8,24-26</sup>. La asociación entre la respuesta patológica y el beneficio clínico es particularmente notable, sugiriendo que podría ser un indicador temprano de la eficacia terapéutica en el CPCNP resecables<sup>14</sup>.

En nuestro estudio, encontramos una asociación similar. La combinación de nivolumab y quimioterapia podría mejorar significativamente la tasa de RPC en la subpoblación argentina. Se obtuvo una proporción más alta de pacientes que alcanzaron una RPC (37.5%) en comparación con la población global (24%) y la población japonesa (30%).

En cuanto a los subgrupos de PD-L1, de los pacientes que alcanzaron una viabilidad tumoral del 0%, dos presentaban un nivel de PD-L1 inferior al 1%, mientras que el otro caso mostró un PD-L1 del 98%.

La relación entre la respuesta patológica y el beneficio en la supervivencia necesita una evaluación más exhaustiva en los ensayos clínicos en curso de terapia neoadyuvante en pacientes con CPCNP. Además, es crucial realizar una evaluación consistente de la respuesta patológica<sup>27-30</sup>. Por otro lado, este estudio presentó algunas limitaciones: el diseño retrospectivo no permitió la aleatorización de los pacientes, lo que podría haber introducido un sesgo de selección.

En conclusión, el tratamiento neoadyuvante con nivolumab más quimioterapia demostró una proporción similar en la RPC en la subpoblación argentina de pacientes con CPCNP resecable en comparación con el estudio CheckMate 816 y el subgrupo japonés. Asimismo, no afectó

la factibilidad de la cirugía ni la seguridad de los pacientes. Estos resultados iniciales respaldan el uso de neoadyuvancia con nivolumab más quimioterapia como una opción de tratamiento

efectiva para pacientes argentinos con CPCNP reseccable.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

1. Bade BC, Dela Cruz CS. Lung Cancer 2020: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med* 2020; 41: 1-24.
2. Datta D, Lahiri B. Preoperative evaluation of patients undergoing lung resection surgery. *Chest* 2003; 123:2096-103.
3. Uramoto H, Tanaka F. Recurrence after surgery in patients with NSCLC. *Transl Lung Cancer Res* 2014; 3: 242-9.
4. Taylor MD, Nagji AS, Bhamidipati CM, et al. Tumor recurrence after complete resection for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2012; 93: 1813-20; discussion 1820-1.
5. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 39-51.
6. Ganti AKP, Loo BW, Bassetti M, et al. Small cell lung cancer, version 2.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2021; 19: 1441-64.
7. Aguado C, Chara L, Antoñanzas M, et al. Neoadjuvant treatment in non-small cell lung cancer: New perspectives with the incorporation of immunotherapy. *World J Clin Oncol* 2022; 13: 314-22.
8. Rosner S, Liu C, Forde PM, Hu C. Association of pathologic complete response and long-term survival outcomes among patients treated with neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for NSCLC: A Meta-Analysis. *JTO Clin Res Rep* 2022; 3: 100384.
9. Hellmann MD, Chaft JE, William WN Jr, et al. Pathological response after neoadjuvant chemotherapy in resectable non-small-cell lung cancers: proposal for the use of major pathological response as a surrogate endpoint. *Lancet Oncol* 2014; 15: 42-50.
10. Wei SC, Duffy CR, Allison JP. Fundamental mechanisms of immune checkpoint blockade therapy. *Cancer Discov* 2018; 8: 1069-86.
11. Topalian SL, Taube JM, Pardoll DM. Neoadjuvant checkpoint blockade for cancer immunotherapy. *Science* 2020; 367: 0182.
12. Uprety D, Mandrekar SJ, Wigle D, Roden AC, Adjei AA. Neoadjuvant immunotherapy for NSCLC: current concepts and future approaches. *J Thorac Oncol* 2020; 15: 1281-97.
13. Liu J, Blake SJ, Yong MC, et al. Improved efficacy of neoadjuvant compared to adjuvant immunotherapy to eradicate metastatic disease. *Cancer Discov* 2016; 6: 1382-99.
14. Forde PM, Spicer J, Lu S, et al. Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer. *N Engl J Med* 2022; 386: 1973-85.
15. Mitsudomi T, Ito H, Okada M, et al. Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable non-small-cell lung cancer in Japanese patients from CheckMate 816. *Cancer Sci* 2024; 115: 540-54.
16. The IASLC atlas of molecular testing for targeting therapy in lung cancer. (n.d.). International association for the study of lung cancer. Retrieved July 26, 2024. En: <https://www.iaslc.org/research-education/publications-resources-guidelines/iaslc-atlas-molecular-testing-targeting>; consultado junio 2024.
17. Kouritas VK, Zissis C, Bellenis I. Variation of the postoperative fluid drainage according to the type of lobectomy. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013; 16: 437-40.
18. Provencio M, Nadal E, Insa A, et al. Neoadjuvant chemotherapy and nivolumab in resectable non-small-cell lung cancer (NADIM): an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21: 1413-22.
19. Paz-Ares LG, Ramalingam SS, Ciuleanu TE, et al. First-Line nivolumab plus ipilimumab in advanced NSCLC: 4-year outcomes from the randomized, open-label, phase 3 CheckMate 227 part 1 trial. *J Thorac Oncol* 2022; 17: 289-308.
20. Rizvi NA, Hellmann MD, Brahmer JR, et al. Nivolumab in combination with platinum-based doublet chemotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2969-79.
21. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al; LACE collaborative group. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE collaborative group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3552-9.
22. Thomas PA, Berbis J, Baste JM, et al. Pneumonec-



- tomy for lung cancer: contemporary national early morbidity and mortality outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 149: 73-82.
23. Lim E, Batchelor TJP, Dunning J, et al. Video-assisted thoracoscopic or open lobectomy in early-stage lung cancer. *NEJM Evid* 2022; 1:EVIDoa 2100016.
  24. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014; 384: 164-72.
  25. Mouillet G, Monnet E, Milleron B, et al. Pathologic complete response to preoperative chemotherapy predicts cure in early-stage non-small-cell lung cancer: combined analysis of two IFCT randomized trials. *J Thorac Oncol* 2012; 7: 841-9.
  26. Menzies AM, Amaria RN, Rozeman EA, et al. Pathological response and survival with neoadjuvant therapy in melanoma: a pooled analysis from the International Neoadjuvant Melanoma Consortium (INMC). *Nat Med* 2021; 27: 301-9.
  27. Cottrell TR, Thompson ED, Forde PM, et al. Pathologic features of response to neoadjuvant anti-PD-1 in resected non-small-cell lung carcinoma: a proposal for quantitative immune-related pathologic response criteria (irPRC). *Ann Oncol* 2018; 29: 1853-60.
  28. Pataer A, Kalhor N, Correa AM, et al. Histopathologic response criteria predict survival of patients with resected lung cancer after neoadjuvant chemotherapy. *J Thorac Oncol* 2012; 7: 825-32.
  29. Travis WD, Dacic S, Wistuba I, et al. IASLC multidisciplinary recommendations for pathologic assessment of lung cancer resection specimens after neoadjuvant therapy. *J Thorac Oncol* 2020; 15: 709-40.
  30. Stein JE, Lipson EJ, Cottrell TR et al. Pan-tumor pathologic scoring of response to PD-(L)1 blockade. *Clin Cancer Res* 2020; 26:545-51. muestra disminución del tamaño y resolución metabólica de la opacidad nodular y de las adenopatías del mediastino