

**SEGURIDAD Y VIABILIDAD DE LA LOBECTOMÍA
MÍNIMAMENTE INVASIVA DESPUÉS DE LA INMUNOTERAPIA
NEOADYUVANTE PARA EL CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS
NO PEQUEÑAS**



VOL 4 - N° 62

JOURNAL



OCTUBRE 2023

CONTENIDO

ABSTRACT

Introducción del tema a tratar en inglés y español

AUTOEVALUACIÓN

Cortas preguntas que determinan la asimilación del contenido

ARTÍCULO

Texto resumen del artículo original e interpretación realizada por el autor del equipo editorial MPG Journal sobre el artículo original

REFERENCIAS

Bibliografías consultadas para la confección de este artículo

EDITORIAL

AUTORES

Pablo Cordero

Felipe Alayza Avendaño

Residente de Cirugía Torácica, Hospital Universitario Puerta de Hierro.

ESPECIALIDADES

Cirugía Torácica

Medicina General

REVISTA ORIGINAL

Safety and feasibility of minimally invasive lobectomy after neoadjuvant immunotherapy for non-small cell lung cancer. Camille Mathey Andrews, Meghan McCarthy, Alexandra L. Potter, Jorind Beqari, Sean C. Wightman, Douglas Liou, Vignesh Raman, Chi-Fu Jeffrey Yang. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.

Volumen 166, numero 2, P347-355. Agosto 2023. DOI:
<https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2022.12.006>

<https://doi.org/10.5281/zenodo.10201321>

PALABRAS CLAVE

Inmunoterapia
Cirugía mínimamente invasiva
Neoadyuvancia
Cáncer de pulmón no de células pequeñas

KEY WORDS

Immunotherapy
Minimally invasive surgery
Neoadjuvant
Non-small cell lung cancer

JOURNAL

VOL 4 - N° 62



OCTUBRE 2023

ABSTRACT

En este artículo analizamos este estudio en el que se evaluó la viabilidad de la cirugía mínimamente invasiva (MIS) y los resultados perioperatorios después de la inmunoterapia neoadyuvante en el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) resecable. Se analizaron pacientes con CPCNP en estadios I a III que recibieron inmunoterapia con o sin quimioterapia, o quimioterapia sola antes de la lobectomía, utilizando datos de la Base de Datos Nacional de EEUU del Cáncer entre 2010 y 2018. El estudio concluye que la inmunoterapia neoadyuvante en el CPCNP resecable no se asocia con un mayor riesgo de cirugía abierta ni con resultados perioperatorios desfavorables.

In this article, we analyzed a study that assessed the feasibility of minimally invasive surgery (MIS) and perioperative outcomes after neoadjuvant immunotherapy in resectable non-small cell lung cancer (NSCLC). Patients with stage I to III NSCLC who received immunotherapy with or without chemotherapy, or chemotherapy alone prior to lobectomy, were analyzed using data from the US National Cancer Database between 2010 and 2018. The study concludes that neoadjuvant immunotherapy in resectable NSCLC is not associated with an increased risk of open surgery or unfavorable perioperative outcomes.

ARTÍCULO

En este estudio publicado por Camille Mathey Andrews, Meghan McCarthy, Alexandra L. Potter, et al, se analizaron de manera retrospectiva los datos de la base de datos nacional de EEUU del cáncer sobre pacientes con NSCLC en estadio I a III tratados con inmunoterapia con o sin quimioterapia o quimioterapia sola antes de la lobectomía entre 2010 y 2018, con el fin de evaluar la viabilidad de la cirugía mínimamente invasiva (MIS) y los resultados perioperatorios después de la inmunoterapia neoadyuvante.

La terapia de inducción, que incluye la quimioterapia preoperatoria, ha mostrado mejoras modestas en la supervivencia a 5 años en el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) en estadios IB a IIIA. Sin embargo, los ensayos clínicos recientes sugieren que la inmunoterapia combinada con quimioterapia puede tener beneficios significativos en pacientes con CPCNP resecable. Aunque inicialmente había preocupación por los posibles efectos adversos de la inmunoterapia preoperatoria en la complejidad quirúrgica y los resultados perioperatorios, estudios más recientes han mostrado resultados prometedores. En el ensayo clínico Checkmate 816, se observó que los pacientes tratados con inmunoterapia combinada y quimioterapia antes de la cirugía tuvieron tiempos quirúrgicos más cortos, menor necesidad de toracotomías, menor tasa de conversión a cirugía abierta y menos probabilidades de requerir una neumonectomía. Estos hallazgos sugieren que la inmunoterapia preoperatoria puede ser una estrategia beneficiosa en el tratamiento del CPCNP resecable, al mejorar los resultados quirúrgicos y potencialmente la supervivencia.

Para este estudio se evaluaron los resultados de la cirugía de lobectomía después de recibir quimioterapia neoadyuvante o inmunoterapia con o sin quimioterapia entre 2010 y 2018. Se realizaron varios análisis para examinar la viabilidad de la cirugía mínimamente invasiva, tanto por abordaje robótico como toracoscópico asistido por vídeo, después de la inmunoterapia neoadyuvante.

Se compararon las tasas de cirugía abierta y mínimamente invasiva después de la inmunoterapia neoadyuvante con las tasas después de la quimioterapia neoadyuvante sola. También se compararon los resultados perioperatorios, como la estadificación ganglionar, el margen positivo, el reingreso en menos de 30 días y la mortalidad de 30 a 90 días entre los grupos de tratamiento.

Además, se llevó a cabo un análisis adicional de subgrupos que incluyó únicamente a pacientes que recibieron inmunoterapia neoadyuvante. Se compararon los mismos parámetros perioperatorios mencionados previamente entre aquellos pacientes que se sometieron a una lobectomía abierta y aquellos que se sometieron a una lobectomía mínimamente invasiva.

Finalmente, se realizó un análisis de subgrupos que comparó las tasas de lobectomía abierta y mínimamente invasiva, así como los resultados perioperatorios, entre pacientes con CPCNP en estadio II tratados con inmunoterapia antes de la lobectomía y aquellos tratados con cirugía inicial.

Se evaluaron las características iniciales, los resultados patológicos y perioperatorios entre los grupos de pacientes utilizando pruebas estadísticas apropiadas, como la prueba de suma de rangos de Wilcoxon para variables continuas y la prueba de χ^2 de Pearson o la prueba exacta de Fisher para variables discretas. Se examinó la asociación entre la recepción de inmunoterapia neoadyuvante y la posterior lobectomía mínimamente invasiva mediante regresión logística multivariable.

En el modelo de regresión logística, se ajustaron las covariables que se consideraron clínicamente significativas de antemano, como la edad, el sexo, el índice de comorbilidad de Charlson, la estadificación clínica TNM, la ubicación del tumor, el tamaño, el grado e histología del tumor, el tipo de facilidad y el volumen de lobectomías realizadas en cada institución. También se estudió la asociación entre el tiempo desde la inmunoterapia neoadyuvante hasta la lobectomía y resultados como la positividad del margen quirúrgico, la conversión de mínimamente invasiva a cirugía abierta, el reingreso a los 30 días y la mortalidad a los 90 días.

JOURNAL

VOL 4 - N° 62



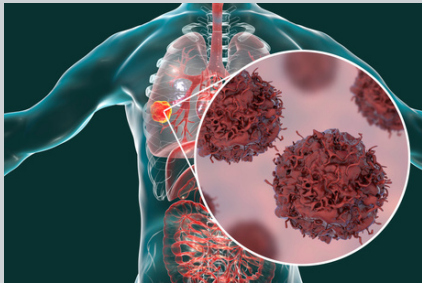
OCTUBRE 2023

ARTÍCULO

La mediana de la educación, los ingresos y la distancia de la residencia del paciente al hospital también se incluyeron como covariables en un intento de minimizar la confusión debido a factores relacionados con el nivel socioeconómico y el acceso a la atención.

En un subgrupo de pacientes que se sometieron únicamente a lobectomía mínimamente invasiva se utilizó el emparejamiento de puntuación de propensión, siguiendo la misma metodología descrita anteriormente, para examinar las tasas de conversión intraoperatoria y otros resultados perioperatorios entre aquellos que recibieron inmunoterapia neoadyuvante y aquellos que recibieron quimioterapia neoadyuvante sola.

Además, se compararon las tasas de cirugía abierta y los resultados perioperatorios entre grupos similares en cuanto a la puntuación de propensión en un subgrupo de pacientes con CPCNP en estadio II tratados con inmunoterapia seguida de lobectomía y aquellos tratados con cirugía inicial.



Inicialmente se identificaron 5,878 pacientes tratados con quimioterapia sola o inmunoterapia con o sin quimioterapia seguida de cirugía. La lobectomía fue la operación más común en ambos grupos (72% en quimioterapia sola y 76% en inmunoterapia), seguida de la neumonectomía (13% vs 10%) y la lobectomía extendida o bilobectomía (9% vs 8%).

Menos del 6% de los pacientes en ambos grupos recibieron resección sublobular, y no hubo diferencias significativas en la distribución de las operaciones entre los dos grupos de tratamiento. De los 4,229 pacientes que se sometieron a lobectomía y cumplieron los criterios de inclusión, el 95% recibió quimioterapia neoadyuvante sola y el 5% recibió inmunoterapia neoadyuvante. En el análisis ajustado multivariable, las probabilidades de someterse a una lobectomía mínimamente invasiva (MIS) fueron similares entre los pacientes que recibieron inmunoterapia neoadyuvante y aquellos que recibieron quimioterapia neoadyuvante sola.

Al comparar las características patológicas y los resultados perioperatorios de los pacientes que recibieron inmunoterapia y quimioterapia neoadyuvantes conjuntamente con los que recibieron quimioterapia sola seguidas de lobectomía, se observa que los pacientes tratados con inmunoterapia neoadyuvante tenían la misma probabilidad que los tratados con quimioterapia neoadyuvante sola de someterse a una lobectomía mínimamente invasiva. En cuanto a los resultados patológicos y perioperatorios, no se observaron diferencias significativas entre los grupos en la positividad del margen quirúrgico, la disminución del estadio ganglionar, la duración de la estancia hospitalaria, el reingreso a los 30 días o la mortalidad a los 30 o 90 días.

También se utilizó el emparejamiento de puntuación de propensión para crear 2 grupos bien emparejados de 84 pacientes que se sometieron a lobectomía mínimamente invasiva después de la inmunoterapia o después de la quimioterapia sola. Los pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante sola fueron significativamente más propensos que aquellos que recibieron inmunoterapia neoadyuvante a experimentar reducción del estadio ganglionar. Por lo demás, no hubo diferencias significativas entre los 2 grupos en cuanto a la positividad del margen quirúrgico, la duración de la estancia hospitalaria, el reingreso a los 30 días o la mortalidad a los 30 o 90 días. Tampoco hubo diferencia significativa en la tasa de conversión intraoperatoria a una operación abierta entre los dos grupos.

ARTÍCULO

En la comparación entre los pacientes que recibieron inmunoterapia neoadyuvante seguida de lobectomía mínimamente invasiva o lobectomía abierta, no se encontraron diferencias significativas en las características iniciales entre los dos grupos, excepto por el hecho de que los pacientes sometidos a lobectomía mínimamente invasiva tendían a ser ligeramente mayores que aquellos sometidos a lobectomía abierta (mediana de edad, 67 años frente a 61 años). No se observaron diferencias entre los dos grupos en términos de resultados perioperatorios a corto plazo o patológicos. Finalmente se realizó un examen de los pacientes que se sometieron a lobectomía después de recibir inmunoterapia neoadyuvante y aquellos que se sometieron a cirugía inicial para el CPCNP en estadio II. No se encontraron diferencias significativas en términos de la tasa de toracotomía ni en los resultados patológicos o perioperatorios entre estos dos grupos.

Como conclusión, en este análisis a nivel nacional en EEUU, se encontró que los pacientes con CPCNP en estadio I a III tratados con inmunoterapia neoadyuvante no tenían más probabilidades que los pacientes tratados solo con quimioterapia neoadyuvante de requerir una conversión de cirugía mínimamente invasiva a cirugía abierta. No se observaron diferencias significativas en la positividad de los márgenes quirúrgicos, la migración del estadio ganglionar, la duración de la estancia hospitalaria, el reingreso a los 30 días o la mortalidad a los 30 o 90 días. En un subgrupo de pacientes que recibieron exclusivamente inmunoterapia neoadyuvante, no se encontraron diferencias significativas en los resultados perioperatorios entre los grupos que se sometieron a lobectomía abierta y lobectomía mínimamente invasiva. Además, entre los pacientes con CPCNP en estadio II tratados con inmunoterapia neoadyuvante o cirugía inicial, no se encontraron diferencias en los resultados perioperatorios ni en la tasa de lobectomía mínimamente invasiva.

El estudio analizado tiene la suficiente calidad como para trasladar sus conclusiones a la práctica clínica y a la toma de decisiones sobre el manejo quirúrgico de los pacientes con CPCNP sometidos previamente a una inmunoterapia neoadyuvante.

Este análisis ha obtenido resultados similares a los expuestos por el estudio CheckMate 816, un ensayo clínico de fase III que comparó la quimioterapia doble con platino neoadyuvante con la quimioterapia neoadyuvante con nivolumab para el CPCNP en estadio IB a IIIA de la séptima edición del AJCC. Los resultados sí parecen discrepar con respecto a series de casos anteriores que habían planteado preocupaciones de que la inmunoterapia neoadyuvante puede aumentar la complejidad de las operaciones posteriores, lo que en última instancia requiere que se realicen más operaciones a través de un enfoque abierto y más conversiones intraoperatorias. Entre estas series de casos destacan las publicadas por Chaf et al, y Bott et al, que fueron de los primeros en observar que los pacientes tratados con inmunoterapia neoadyuvante pueden desarrollar adherencias densas secundarias a fibrosis intratorácica, lo que complica la futura resección anatómica. Sin embargo, habría que señalar que todos estos estudios previos evaluaron cohortes de pacientes relativamente pequeñas.

Este estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, su naturaleza retrospectiva implica el riesgo de factores de confusión no medidos por las covariables incluidas en los análisis ajustados y emparejados por puntaje de propensión. En segundo lugar, la falta de información específica en la base de datos nacional del cáncer sobre el tipo de inmunoterapia o quimioterapia administrada y las complicaciones postoperatorias es una limitación. Además, no se disponía de detalles sobre la experiencia del cirujano, aunque se intentó tener en cuenta al considerar el volumen de lobectomías del hospital y el tipo de instalación. Por último, aunque este estudio es más grande que los estudios previos, el número de pacientes tratados con inmunoterapia neoadyuvante que cumplieron los criterios de inclusión fue limitado (218 pacientes), lo que puede afectar la generalización de los resultados debido al tamaño de muestra relativamente pequeño.

La revista en la que se publica es la Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. Es el medio oficial de comunicación de la AATS y de la Western Thoracic Surgical Association. Actualmente es la segunda revista con más factor de impacto de todas las revistas de cirugía cardiotorácica, con un factor de impacto de 5.209 en 2020.

JOURNAL

VOL 4 - N° 62



OCTUBRE 2023

REFERENCIAS

1.- Qiu B, Cai K, Chen C, Chen J, Chen KN, Chen QX, et al. Expert consensus on perioperative immunotherapy for local advanced non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 2021; 10: 3713-3736.

2.- NSCLC Meta-Analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet.* 2014; 383: 1561-1571.

3.- Bott MJ, Yang SC, Park BJ, Adusumilli PS, Rusch VW, Isbell JM, et al. Initial results of pulmonary resection after neoadjuvant nivolumab in patients with resectable non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019; 158: 269-276

4.- Chaft JE, Hellmann MD, Velez MJ, Travis WD, Rusch VW. Initial experience with lung cancer resection after treatment with T-cell checkpoint inhibitors. *Ann Thorac Surg.* 2017; 104: e217-e218.



JOURNAL



VOL 4 - N° 62



OCTUBRE 2023

AUTOEVALUACIÓN

1.- Señale la opción falsa.

- A)** En los pacientes sometidos a inmunoterapia neoadyuvante existe un mayor riesgo de desarrollo de fibrosis y adherencias perihiliares que en aquellos sin terapia neoadyuvante
- B)** El riesgo de reconversión a cirugía abierta es mayor en los pacientes con inmunoterapia previa que en aquellos solo con quimioterapia previa
- C)** Los márgenes quirúrgicos libres de enfermedad son similares tanto si se realiza inmunoterapia previa como si únicamente quimioterapia neoadyuvante
- D)** La supervivencia a 5 años en los pacientes sometidos a neoadyuvancia de inmunoterapia y quimioterapia combinada parece ser mayor que en aquellos pacientes sometidos solo a quimioterapia.