

RECIBIDO:
10 octubre 2024
APROBADO:
7 enero 2025

Cirugía luego de terapia de inducción (neoadyuvancia) con pembrolizumab en adenocarcinoma de pulmón con alta expresión de PD-L1

Surgery Following Induction (Neoadjuvant) Therapy with Pembrolizumab in Lung Adenocarcinoma with High PD-L1 Expression

Alejandro Gabriel Da Lozzo
<https://orcid.org/0000-0001-9967-2672>
Gabriel Alberto Biancotti
<https://orcid.org/0009-0006-4992-2534>
Juan Pablo Re
<https://orcid.org/0009-0000-5687-3175>
Juan Pablo Santilli
<https://orcid.org/0000-0001-8165-2171>

Alejandro Gabriel Da Lozzo^{1,2}, Gabriel Alberto Biancotti^{1,3-6}, Juan Pablo Re^{1,7}, Juan Pablo Santilli^{1,8-11}

1. Sanatorio Trinidad Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina.
2. Hospital Pirovano, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
3. Sanatorio Modelo de Caseros, Buenos Aires, Argentina.
4. Sanatorio Nuestra Señora del Pilar, Ciudadela, Buenos Aires, Argentina.
5. Policlínico Central UOM, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
6. Sanatorio del Buen Pastor, Lomas del Mirador, Buenos Aires, Argentina.
7. Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
8. Laboratorio de Anatomía Patológica Red Pathology, Hurlingham, Buenos Aires, Argentina.
9. Sanatorio Trinidad Quilmes, Buenos Aires, Argentina.
10. Sanatorio Colegiales, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
11. Hospital Privado Modelo de Vicente López, Buenos Aires, Argentina.

AUTOR CORRESPONSAL:

Alejandro Da Lozzo adalozzo@gmail.com

Resumen

Se presenta un caso de un paciente con adenocarcinoma de pulmón con elevada expresión de PD-L1 inicialmente no quirúrgico por estadio avanzado, que luego de la inducción con pembrolizumab fue rescatado mediante cirugía bilateral. La estadificación invasiva es necesaria para definir el estadio clínico del paciente y de particular importancia en el caso de proceder a una cirugía post inducción debido a la alta tasa de falsos negativos de los métodos por imágenes. El estudio de las biopsias, incluyendo mutaciones y moléculas de expresión de membrana, es de suma importancia para ofrecer a los pacientes los mejores tratamientos. El uso de terapias blanco en lugar de la quimioterapia convencional ha mejorado la supervivencia en el cáncer de pulmón. La cirugía debe considerarse inicialmente en el planeamiento estratégico del tratamiento.

Palabras clave: cáncer de pulmón, pembrolizumab, neoadyuvancia, inducción, adenocarcinoma, PD-L1.

Abstract

A case of a patient with lung adenocarcinoma with high PD-L1 expression initially not eligible to surgery due to advanced stage is reported. After induction with pembrolizumab, bilateral surgery was performed. Invasive staging is necessary to define the

clinical stage and is particularly important in the case of proceeding to post-induction surgery due to the high rate of false negatives of imaging methods. Molecular study including mutations and membrane expression molecules of biopsies is of utmost importance to offer patients the best treatments. The use of targeted therapies instead of conventional chemotherapy has improved survival in lung cancer. Surgery should be initially considered in strategic treatment planning.

Key words: pembrolizumab, lung cancer, induction, neoadyuna, PD-L1, postinduction surgery.

Introducción

La neoadyuvancia o inducción con quimioterapia, y posterior control con cirugía o radioterapia, ha demostrado beneficios hace muchos años.¹ El uso de pembrolizumab en pacientes con NS-CLC avanzado y expresión de PD-L1 en al menos el 50% de las células tumorales demostró una supervivencia libre de progresión y una supervivencia general significativamente más prolongadas y con menos eventos adversos que la quimioterapia basada en platino.² Existe evidencia del beneficio del uso de pembrolizumab en monoterapia sin agregado de quimioterapia en enfermedad avanzada.³ Los riesgos de una cirugía posterior a inducción son aceptables incluso ante la necesidad de neumonectomía en pacientes seleccionados.⁴

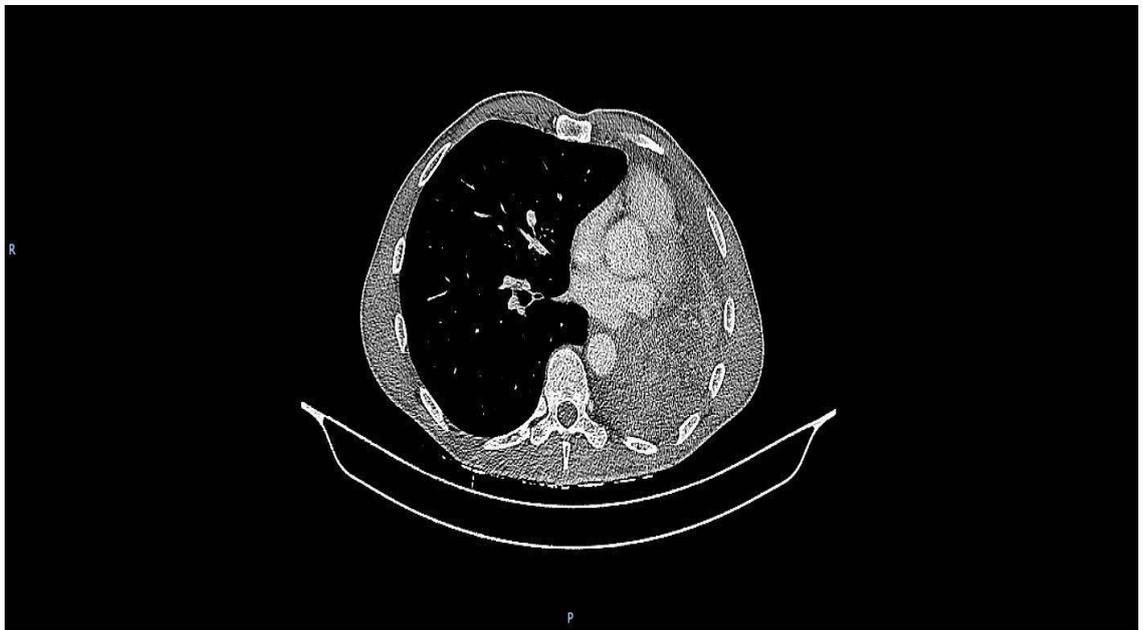
Métodos y resultados

Se reporta el caso de un paciente masculino de 64 años, tabaquista (50 paquetes/año), con hipertensión arterial tratado con enalapril 10 mg/día. Comenzó con disnea y tos, consultando a los 3 meses. Se lo observó adelgazado con descenso de al menos 6 kg. en 6 meses. La TC evidenció: aislados ganglios visibles en ventana retrocavo pretraqueal, desplazamiento del mediastino hacia izquierda por atelectasia de todo el pulmón izquierdo con derrame pleural severo, imagen heterogénea en hemicampo pulmonar izquierdo con realce tras la administración de contraste EV y con ocupación del bronquio fuente izquierdo condicionando la atelectasia y con íntima relación con la vena pulmonar inferior izquierda; se observó otro nódulo de 12x10 mm en segmento S1 del LSD de bordes espiculados con contacto y retracción pleural. (Figura 1).

Figura 1.

TC pre tratamiento. A: Nódulo S1 LSD. B: Atelectasia LII a nivel carinal. C: Masa en LII con compromiso de VPIL.

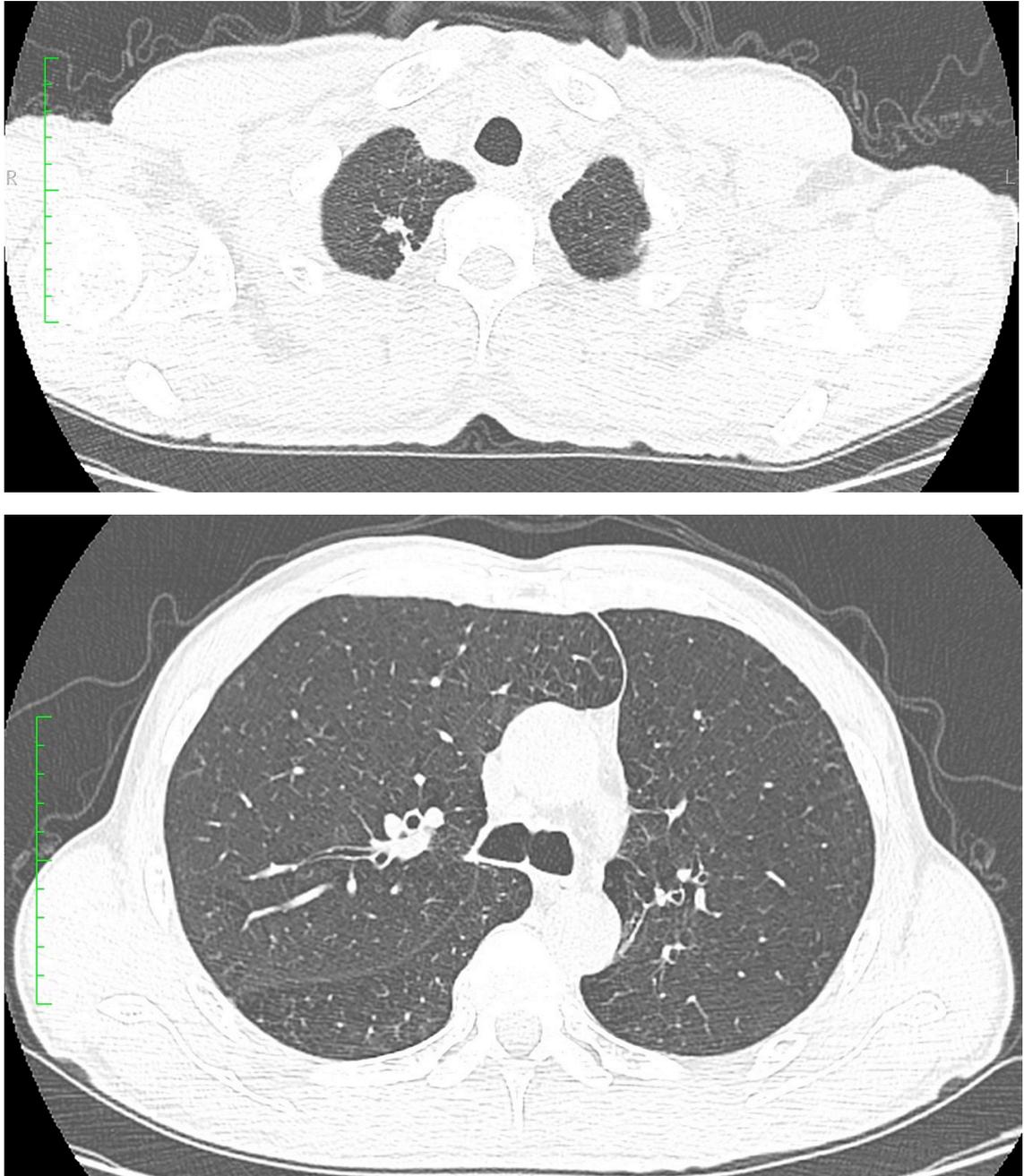




Ante dichos hallazgos se procedió a broncoscopia rígida con criobiopsia y reperfusión. Se continuó con la estadificación clínica imagenológica con RMN de cerebro con contraste EV sin evidencia de metástasis y PET/TC-18FDG que demostró una discreta aireación del LSI luego de la broncoscopia, una masa pulmonar de 67x60x55 mm. (SUV 15,7), con compromiso de la luz del bronquio fuente izquierdo condicionando atelectasia casi total con desviación homolateral del mediastino y con amplio contacto con venas pulmonares y aurícula izquierdas proyectándose hacia la luz de esta última, consolidación postobstructiva y derrame pleural homolateral. En S1 LSD presentó un nódulo con bordes irregulares y finos tractos de contacto pleural (SUV 4,4) de 13x10 mm. Se interpretó al paciente como cT4N0M1a Estadio IVA por presentar nódulo en lóbulo contralateral y derrame pleural. Se realizó el drenaje pleural con insuficiente expansión pulmonar. La biopsia evidenció un adenocarcinoma invasor TTF1/CK positivo, p40/p63 negativo, EGFR, ALK, ROS1 negativos y PD-L1 95% y la citología del líquido pleural no demostró atípías. De esta manera, se seleccionó al paciente para tratamiento sistémico con pembrolizumab. Luego del 5° ciclo, se evidenció en la TC una excelente respuesta con adecuada aireación del parénquima pulmonar, persistencia de una masa espiculada en el LII de 53x28 mm y un nódulo en S1 LSD de 13x4 mm. (Figura 2).

Figura 2.

TC post 5 ciclos de pembrolizumab. A: Nódulo S1 LSD. B: Resolución atelectasia a nivel carinal. C: Reducción del tamaño de la masa en LII.





Se procedió a evaluar la condición clínica para definir si estaba en condiciones quirúrgicas de un rescate. El examen funcional respiratorio evidenció CVF 88%, VEF₁ 75%, DLCO 75% y VO₂ máx. 22 ml/min/kg con saturación mínima de 95%; el ecostress con ejercicio no demostró isquemia miocárdica. El paciente recuperó su peso habitual y ya no presentaba disnea.

Se realizó un nuevo PET/TC que evidenció resolución de la atelectasia y presencia en menor tamaño de un área focal hipermetabólica (SUV 8,2), ubicada por detrás del bronquio fuente izquierdo, mínimo derrame pleural de probable origen atelectásico y el nódulo de S1 LSD de 13x4 mm sin actividad metabólica.

Ante estos hallazgos, se planteó una estrategia de cirugía secuencial bilateral: 1) broncoscopia para evaluación de la resección futura ante sospecha de compromiso endobronquial + exploración mediastinal + segmentectomía S1 LSD por VATS; 2) toracotomía + biopsia pleural + vaciamiento mediastinal + lobectomía inferior izquierda con eventual resección bronquial y bronquioplastia con eventual resección en manguito.

Se procedió a broncoscopia flexible (la cual demostró ausencia de tumor endobronquial) + relevamiento ganglionar por mediastinoscopia (sin evidencia de compromiso tumoral en la congelación de los grupos 2R, 4R y 7) + VATS derecha + segmentectomía (cuña) S1 LSD (sin evidencia de atipias en la congelación) + relevamiento ganglionar mediastinal (grupos 9R y 10L sin evidencia de atipias). El alta se efectuó a las 24 h.

La biopsia demostró que el nódulo S1 LSD correspondía a parénquima pulmonar con foco de fibrosis inespecífica subpleural y signos de inflamación crónica con leve actividad y antracosis, y los ganglios grupos 1, 2R, 4R, 7, 9R, 10R, 11R tenían características reactivas, con antracosis. No se observó celularidad neoplásica en ninguna de las muestras.

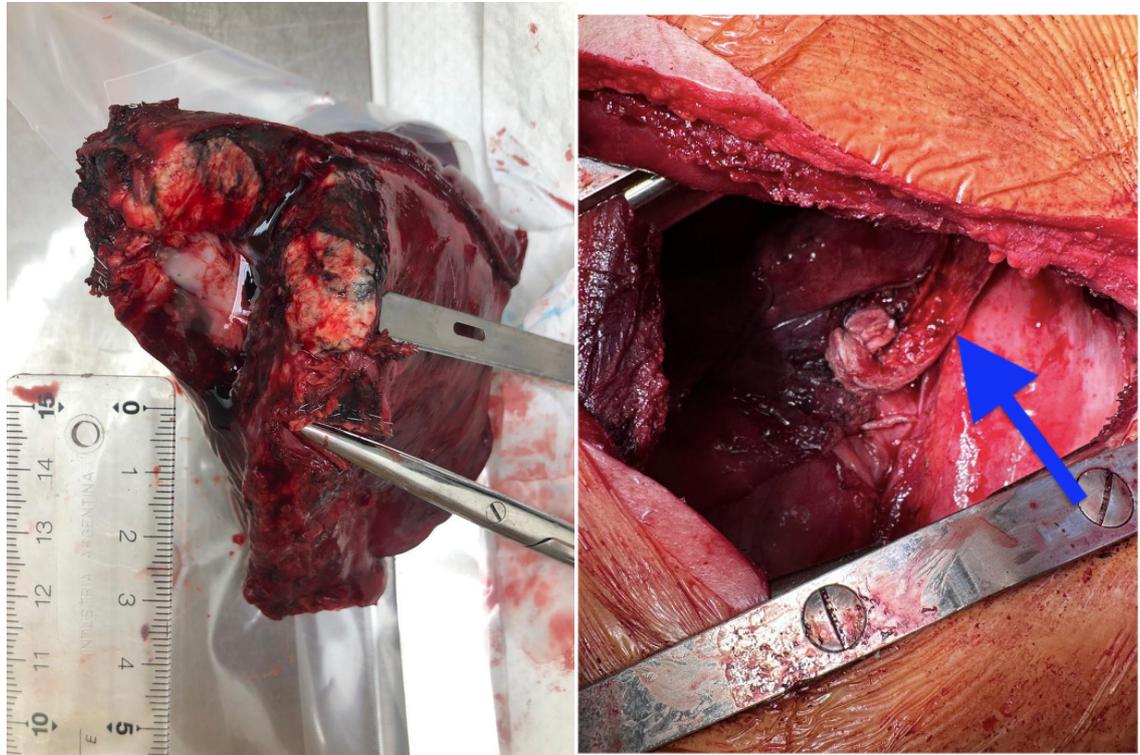
De esta manera, se avanzó con la segunda cirugía a los 20 días realizando toracotomía posterolateral izquierda con confección de colgajo intercostal. Se evidenció escaso líquido pleural citrino (30 ml), enviándolo a AP diferido; en ausencia de carcinomatosis ni implantes pleurales, se procedió a biopsia en 4 cuadrantes sin hallar atipias. Se procedió al vaciamiento ganglionar mediastinal: grupos 5 y 6, sin atipias por congelación; grupos 9L y 10L por diferido. El volumino-

so tumor del LII presentaba adherencias en la cisura y la VP11 retraída con reacción desmoplásica (respuesta a inmunoterapia) por lo que se abordó en forma intrapericárdica. Así se completó la lobectomía con congelación de los márgenes: tumor a 10 mm de margen bronquial y 4 mm de VP11 (no se pudo lograr mayor margen al haber ido a abordaje intrapericárdico) (Figura 3.A). Se finalizó con bronquioplastia, refuerzo del cierre bronquial con sutura manual y con colgajo muscular (Figura 3.B). El paciente evolucionó favorablemente con el alta a los 6 días.

El resultado de la biopsia demostró: líquido pleural y pleura sin atipías. Tumor de 39 mm y nódulo satélite de 10 mm con completa respuesta al tratamiento neoadyuvante. Ganglios: 9L y 5 sin atipías; grupos 6 y 10L con necrosis tumoral (libre de celularidad neoplásica viable). ypT-ONOMO. La descripción de la AP se efectuó con base en la literatura.⁵

Figura 3.

A. Pieza de resección (LII). Tijera en VP11. B: Bronquioplastia (muñón bronquial cerrado con sutura mecánica + refuerzo manual; se observa el colgajo del músculo intercostal con forma de J tapando el cierre bronquial: flecha azul).



Discusión

Con respecto al estado ganglionar, los pacientes (incluso N2) cuya enfermedad ganglionar se erradica después de la terapia neoadyuvante y la cirugía, presentan supervivencia libre de enfermedad. Estos datos respaldan la resección quirúrgica para los pacientes a los que se les reduce el estadio mediante la inducción; sin embargo, los pacientes a los que no se les reduce el estadio no se benefician de la resección quirúrgica. Se debe hacer un esfuerzo directo para mejorar la precisión de la reestadificación antes de la resección.⁶ En el caso particular del paciente, no se pudo lograr una estadificación ganglionar invasiva previa a la inducción debido al estado clínico, el cual se priorizó. Retrospectivamente, que los grupos ganglionares 6 y 10L tuvieran necrosis tumoral hace plantearse que el paciente era N2, lo cual no fue interpretado por el PET/TC. Quizás si se pudiera haber demostrado, el paciente hubiera ido a tratamiento definitivo. Afortunadamente, el estudio molecular de la biopsia broncoscópica demostró la elevada expresión de PD-L1 (>95%), lo que facilitó la elección del pembrolizumab como tratamiento

de inducción. No obstante, se dio particular importancia a la estadificación invasiva post inducción ya que las tasas de FN por imágenes son mayores al 30%.⁷ Es por eso que se dedicó todo el esfuerzo a certificar el estadio ganglionar del paciente previo a la resección. La presencia de patología contralateral resultó ser un FN del PET/TC lo que coincidía con la estabilidad en el tamaño del nódulo S1 LSD durante todo el tratamiento. La presencia del derrame pleural hizo sospechar de un compromiso pleural, no obstante la existencia de una atelectasia justificaba el mismo. Tanto la citología pre, como la post inducción, no demostraron compromiso por lo que concluimos que el paciente nunca tuvo compromiso pleural. Asimismo, la atelectasia fue consecuencia del compromiso bronquial que se demostró en la broncoscopia inicial diagnóstica aunque ese compromiso desapareció post inducción. El planeamiento preoperatorio puso particular atención a obtener un adecuado margen bronquial con la posibilidad de efectuar una resección en manguito. Afortunadamente, no fue necesaria por obtener un margen bronquial negativo en la congelación. La bronquioplastia posterior fue quizás innecesaria aunque el colgajo se había levantado previamente. Finalmente, con relación a la VPIL, si bien el PET/TC pre inducción demostró cercanía y compromiso de la misma, el PET/TC post inducción ya no lo hacía. No obstante, la retracción desmoplásica por la respuesta al pembrolizumab hizo necesario el abordaje intrapericárdico de la vena.

Conclusión

La estadificación invasiva es necesaria para definir el estadio clínico del paciente; y de particular importancia en el caso de proceder a una cirugía post inducción debido a la alta tasa de FN de los métodos por imágenes. Todos los pacientes deberían tener confirmación histológica antes de ser descartados para una cirugía de rescate. El estudio de las biopsias, incluyendo mutaciones y moléculas de expresión de membrana, es de suma importancia para ofrecer a los pacientes los mejores tratamientos. El uso de terapias blanco en lugar de la quimioterapia convencional ha mejorado la supervivencia en el NSCLC. La cirugía debe considerarse inicialmente en el planeamiento estratégico del tratamiento.

Abreviaturas

ALK: anaplastic lymphoma kinase
AP: anatomía patológica
CK: citoqueratina
CVF: capacidad vital forzada
DLCO: capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono
EGFR: epidermal growth factor receptor
EV: endovenoso
FN: falso negativo
LII: lóbulo inferior izquierdo
LSD: lóbulo superior derecho
LSI: lóbulo superior izquierdo
NSCLC: cáncer de pulmón no células pequeñas
PD-L1: Programmed Death-ligand 1
PET/TC-18FDG: tomografía por emisión de positrones con 18-fluoro-2-desoxi-D-glucosa
RMN: resonancia magnética nuclear
SUV: Standardized Uptake Value
TTF1: Thyroid Transcription Factor-1
VATS: video assisted thoracic surgery
VEF₁: Volumen espiratorio forzado en un segundo
VO₂ máx.: Consumo máximo de oxígeno
VPIL: vena pulmonar inferior izquierda

Financiamiento: los autores declaran que el trabajo no tuvo financiamiento.

Conflictos de interés: los autores declaran que no tienen conflictos de intereses relacionados con el tema de esta publicación.

Contribuciones de los autores: AGDA: administración del proyecto; análisis formal; conceptualización; curaduría de datos; escritura, revisión y edición; investigación; metodología; redacción, borrador original; supervisión; validación; visualización. GAB:

análisis formal; revisión y edición. JPR, análisis formal; revisión y edición; validación. JPS: análisis formal; revisión y edición.

El Editor en Jefe, Dr. Carlos Luna, realizó el seguimiento del proceso de revisión y aprobó este artículo.

Referencias

1. Ginsberg RJ. Neoadjuvant (induction) treatment for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer Amst Neth* 1995;12 Suppl 2:S33-40.
2. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016;375(19):1823–33. Doi: 10.1056/NEJMoa1606774.
3. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2019;393(10183):1819–30. Doi: 10.1016/S0140-6736(18)32409-7.
4. Evans NR, Li S, Wright CD, Allen MS, Gaissert HA. The impact of induction therapy on morbidity and operative mortality after resection of primary lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139(4):991-996.e1-2.
5. 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(5):709–40. Doi: 10.1016/j.jtho.2020.01.005.
6. Bueno R, Richards WG, Swanson SJ et al. Nodal stage after induction therapy for stage IIIa lung cancer determines patient survival. *Ann Thorac Surg* 2000;70(6):1826–31. Doi: 10.1016/s0003-4975(00)01585-x.
7. de Cabanyes Candela S, Detterbeck FC. A systematic review of restaging after induction therapy for stage IIIa lung cancer: prediction of pathologic stage. *J Thorac Oncol* 2010;5(3):389–98. Doi: 10.1097/JTO.0b013e3181ce3e5e.