

Más allá del 0%: respuesta mantenida a quimioinmunoterapia en PD-L1 negativo

Beyond 0%: durable response to chemoimmunotherapy in PD-L1-negative non-small cell lung cancer

María Uribarren-Movilla*, M.^a Isabel Svelti, Marta Monteis, Pablo Casado y Víctor Atance

¹Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Majadahonda, Madrid; ²14.º Curso de Competencias en Cáncer de Pulmón, Doctaforum y el Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECP). España

Resumen

Introducción: Los carcinomas pulmonares no microcíticos con diferenciación neuroendocrina constituyen un subgrupo biológicamente heterogéneo y poco representado en los ensayos clínicos. La ausencia de alteraciones moleculares accionables y una expresión de PD-L1 del 0% suelen asociarse a un menor beneficio esperado de la inmunoterapia. **Presentación del caso:** Presentamos el caso de un varón de 45 años con carcinoma pulmonar no microcítico con diferenciación neuroendocrina, sin alteraciones moleculares accionables y con una expresión de PD-L1 del 0%. Recibió tratamiento de primera línea con carboplatino, pemetrexed y pembrolizumab, alcanzando una respuesta metabólica completa y sostenida desde la primera reevaluación, mantenida durante los 35 ciclos administrados. Como toxicidades inmunomediadas, desarrolló hepatitis de grado 3 e insuficiencia suprarrenal secundaria, ambas controladas conforme a las recomendaciones actuales. **Discusión y Conclusión:** Este caso demuestra que los biomarcadores convencionales, como la expresión de PD-L1, no siempre predicen el beneficio de la inmunoterapia. La respuesta completa y duradera observada sugiere que algunos pacientes con características biológicas desfavorables pueden obtener un beneficio clínico relevante con la quimioinmunoterapia, lo que refuerza la necesidad de una mejor caracterización molecular de estos tumores.

Palabras clave: Carcinoma pulmonar no microcítico. Diferenciación neuroendocrina. Quimioinmunoterapia. PD-L1 negativo.

Abstract

Introduction: Non-small cell lung cancers with neuroendocrine differentiation constitute a biologically heterogeneous subgroup that remains underrepresented in prospective clinical trials. The absence of actionable molecular alterations and a PD-L1 expression of 0% are generally associated with a lower expected benefit from immunotherapy. **Case presentation:** We report the case of a 45-year-old man diagnosed with stage IV non-small cell lung cancer with neuroendocrine differentiation, no actionable molecular alterations, and a PD-L1 expression of 0%. First-line treatment with carboplatin, pemetrexed, and pembrolizumab achieved a complete and durable metabolic response from the first reassessment, which was maintained throughout 35 treatment cycles. Immune-related toxicities included grade 3 hepatitis and secondary adrenal insufficiency, both successfully managed according to current recommendations. **Discussion and Conclusion:** This case illustrates that conventional biomarkers, such as PD-L1 expression, do not always predict clinical benefit from immunotherapy. The sustained complete response

*Correspondencia:

María Uribarren-Movilla
E-mail: uribarrenmovillam@gmail.com

Recibido: 01-05-2026
Aceptado: 22-05-2026
DOI: 10.24875/GECPLC.M26000017

Available online: 23-07-2026
Lung Cancer Clin. Res. J. 2026;2(1):27-29
www.lccrjournal.com

3081-6335 / 2026 © Grupo Español de Cáncer de Pulmón. Published by Permanyer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

suggests that selected patients with unfavorable biological features may achieve substantial benefit from chemoimmunotherapy, highlighting the need for improved molecular and biological characterization of this uncommon subgroup.

Keywords: Non-small cell lung cancer. Neuroendocrine differentiation. Chemoimmunotherapy. PD-L1-negative.

Enfermedad actual

Varón de 45 años, fumador activo hasta el diagnóstico (índice paquetes-año: 46), que en noviembre de 2023 inicia dolor dorsolumbar derecho progresivo, posteriormente irradiado a la ingle izquierda, con deterioro clínico y mal control analgésico en pocas semanas.

Antecedentes y tratamiento habitual

Sin alergias medicamentosas conocidas. Dislipidemia sin tratamiento. Enfermedad por reflujo gastroesofágico en tratamiento con esomeprazol. Sin antecedentes familiares oncológicos relevantes ni exposición laboral a carcinógenos conocidos.

Como tratamiento habitual toma hidrocortisona 10 mg/12 h por insuficiencia suprarrenal secundaria inmunomediada. Profilaxis frente a *Pneumocystis jirovecii* con cotrimoxazol, junto con suplementación de calcio, vitamina D, vitamina B12 y ácido fólico. Esomeprazol y mirtazapina 15 mg/día.

Exploración física

Dolor a la palpación costovertebral derecha. Adenopatías supraclaviculares palpables. Sin focalidad neurológica. Estado funcional 1 en la escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), con deterioro clínico progresivo en las semanas previas al inicio de tratamiento.

Exploraciones complementarias y pruebas diagnósticas

- Resonancia magnética (RM) torácica (14-12-2023): masa costovertebral en D8 compatible con metástasis ósea, asociando lesiones suprarrenales bilaterales y sospecha de tumor pulmonar en el lóbulo superior izquierdo.
- Analítica (19/12/2023): elevación de lactato deshidrogenasa y discreta citólisis hepática, con serologías negativas.
- Tomografía computarizada (TC) de tórax y abdomen (19/12/2023): masa pulmonar cavitada en lóbulo superior izquierdo (3 × 2,5 cm), conglomerado adenopático mediastínico, múltiples implantes peritoneales y retroperitoneales, masas suprarrenales

bilaterales, lesiones óseas con fractura patológica y nódulos subcutáneos, compatible con enfermedad metastásica diseminada.

- RM cerebral (19/12/2023): sin afectación metastásica a distancia.
- Tomografía por emisión de positrones (PET-TC) (21/12/2023): intensa hipercaptación en la lesión pulmonar y extensa diseminación ganglionar y visceral (peritoneal, suprarrenal, ósea y subcutánea), confirmando enfermedad metastásica ampliamente extendida.
- Ecobroncoscopia y punción-aspiración con aguja fina de adenopatía paratraqueal izquierda (26/12/2023): carcinoma no microcítico con diferenciación neuroendocrina (TTF1+, sinaptofisina+, p40–, Ki67 ~90%).
- Estudio molecular (diciembre 2023 a enero 2024): EGFR, ALK, ROS1, KRAS G12C negativos; NGS ALTAS sin alteraciones accionables; PD-L1 0%.

Diagnóstico

Carcinoma pulmonar no microcítico con diferenciación neuroendocrina en estadio IVB (cT4N3M1c) según la clasificación TNM 8.^a edición (vigente en ese momento), mantenido en la 9.^a edición. Perfil molecular sin alteraciones *driver* y PD-L1 negativo. Las guías de la European Society for Medical Oncology (ESMO), la American Society of Clinical Oncology (ASCO) y la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) recomiendan determinación de PD-L1 y estudio molecular amplio en enfermedad avanzada no escamosa¹⁻³.

Tratamiento

Dada la ausencia de alteraciones *driver* y PD-L1 0%, se inició (09/01/2024) tratamiento con carboplatino (AUC 5), pemetrexed (500 mg/m²) y pembrolizumab (200 mg) cada 3 semanas siguiendo las recomendaciones de las guías¹⁻³. Tras cuatro ciclos de inducción, continuó mantenimiento con pemetrexed y pembrolizumab hasta completar 35 ciclos (2 años, 09/02/2026).

Aunque presenta diferenciación neuroendocrina, el perfil morfológico e inmunohistoquímico es de carcinoma no microcítico. El carcinoma pulmonar no microcítico con diferenciación neuroendocrina representa una condición híbrida, con características moleculares

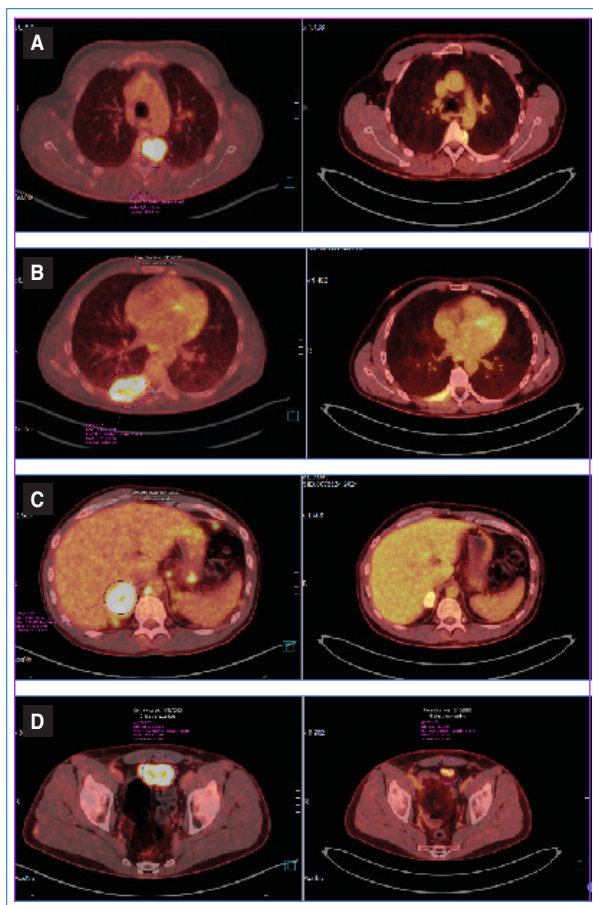


Figura 1. A-D: cortes de PET-TC inicial (izquierda) y de PET-TC de primera reevaluación (derecha).

solapadas entre no microcítico y microcítico. En ausencia de fenotipo claramente *small cell-like* puede tratarse según los esquemas para carcinoma de pulmón no microcítico no escamoso⁴. El estudio KEYNOTE-189 demostró beneficio en supervivencia global y libre de progresión con pembrolizumab añadido a quimioterapia basada en pemetrexed, incluyendo pacientes con PD-L1 < 1%, que se ha verificado en análisis posteriores^{5,6}.

Evolución y seguimiento

En la primera PET-TC de reevaluación (18/03/2024) se objetiva una respuesta metabólica muy marcada, con disminución significativa de la captación y del tamaño de las lesiones pulmonares, ganglionares, peritoneales, suprarrenales y óseas, así como desaparición de los nódulos pleurales y subcutáneos (Fig. 1). Esta respuesta se mantuvo en las reevaluaciones posteriores, confirmándose estabilidad radiológica mantenida hasta la TC de fin de tratamiento (13/02/2026).

Como complicaciones, tras el primer ciclo de tratamiento desarrolló hepatitis inmunomediada de grado 3

y se inició tratamiento con prednisona 1 mg/kg. La reintroducción del segundo ciclo de quimioinmunoterapia fue posible en febrero de 2024, pero el descenso de corticosteroide provocó elevaciones repetidas, obligando a un descenso muy progresivo hasta abril de 2025, conforme a las guías ESMO de inmunotoxicidad⁷. Desarrolló insuficiencia suprarrenal secundaria, precisando sustitución crónica con hidrocortisona. De forma relevante, la corticoterapia prolongada no compromete la eficacia antitumoral de la inmunoterapia.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han seguido los protocolos de su institución para acceder a los datos de las historias clínicas. Se ha obtenido el consentimiento informado de los pacientes y se cuenta con la aprobación del Comité de Ética. Se han seguido las recomendaciones de las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no se utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción ni la creación de contenido de este manuscrito.

Referencias

1. Reuss JE, Bazhenova L, Ismaila N, Abu Rous F, Ahluwalia A, Alluri K, et al. Therapy for stage IV non-small cell lung cancer without driver alterations: ASCO living guideline, version 2026.3.0. *J Clin Oncol.* 2026;44:e56-88.
2. Hendriks LE, Kerr K, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, et al.; ESMO Guidelines Committee. Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;34:358-76.
3. Sen T, Dotsu Y, Corbett V, Puri S, Sen U, Boyle TA, et al. Pulmonary neuroendocrine neoplasms: the molecular landscape, therapeutic challenges, and diagnosis and management strategies. *Lancet Oncol.* 2025;26:e13-33.
4. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al.; KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;378:2078-92.
5. Borghaei H, Langer CJ, Paz-Ares L, Rodríguez-Abreu D, Halmos B, Garassino MC, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with advanced non-small cell lung cancer without tumor PD-L1 expression: a pooled analysis of 3 randomized controlled trials. *Cancer.* 2020;126:4867-77.
6. Haanen JBAG, Obeid M, Spain L, Carbonnel F, Wang Y, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022;33:1217-38.