

## Inmunoterapia versus quimioterapia en primera línea en cáncer de pulmón no microcítico

María Agud Fernández. Medicina Interna. Hospital Universitario Sanchinarro. Madrid.

**PALABRAS CLAVE:** pembrolizumab, quimioterapia, expression de PD-L1, cáncer de pulmón no microcítico, KEYNOTE

**KEYWORDS:** *pembrolizumab, chemotherapy, PD-L1-expressing, non-small-cell lung cancer, KEYNOTE*

**Especialidades:** Farmacología, Medicina General, Neumología, Oncología

**Enlace revista original:** <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=30955977>

### ABSTRACT

Pembrolizumab en primera línea mejora la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer no microcítico de pulmón no tratado metastásico con una proporción del ligando 1 de muerte programada (PD-L1) del 50% o superior. Este estudio examine la supervivencia global tras el tratamiento con pembrolizumab en monoterapia en pacientes con proporción de PD-L1 de 1% o superior.

First-line pembrolizumab monotherapy improves overall and progression-free survival in patients with untreated metastatic non-small-cell lung cancer with a programmed death ligand 1 (PD-L1) tumour proportion score (TPS) of 50% or greater. This study examined overall survival after treatment with pembrolizumab monotherapy in patients with a PD-L1 TPS of 1% or greater.

### ARTÍCULO

La supervivencia media del cáncer de pulmón no microcítico diseminado con quimioterapia era de 12 meses antes de la terapia dirigida, que se ha convertido en la primera línea terapéutica en pacientes candidatos. La supervivencia media era de 18,6 a 30,5 meses con los inhibidores de tirosin-kinasa dirigidos a mutaciones de EGFR y se extendió más allá de los 4 años para las terapias dirigidas a mutaciones de ALK. La mejoría en la supervivencia en pacientes sin estas mutaciones, sin embargo, fue mínima hasta la irrupción de la inmunoterapia.

Pembrolizumab es un anticuerpo IgG4 humanizado monoclonal dirigido contra la proteína 1 de muerte programada celular (PD-1). Un estudio previo en fase 3 (KEYNOTE-024)<sup>1</sup> demostró una supervivencia global significativamente prolongada con el uso de pembrolizumab en monoterapia versus quimioterapia basada en platino en pacientes con cáncer no microcítico de pulmón y expresión elevada de PD-L1 en el tumor (tumour proportion score – TPS -  $\geq$  50%). La supervivencia libre de progresión aumentó de 6 a 10,3 meses y la supervivencia global de 14,2 a 30 meses.

Este estudio randomizado, no ciego y multicéntrico investiga la supervivencia global con pembrolizumab en pacientes con PD-L1 TPS  $\geq$  1%. Se incluyeron pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado o metastásico, previamente no tratados, sin mutación de EGFR o traslocación ALK, con ECOG 0-1 y esperanza de vida superior a 3 meses. Recibieron pembrolizumab (637 pacientes) o quimioterapia basada en platino a elección del investigador (637 pacientes). El 47% tenían PD-L1 TPS  $\geq$  50% y el 64%  $\geq$  20%. El seguimiento fue de 12,8 meses.

La supervivencia global fue significativamente mayor en el grupo de pembrolizumab en todos los grupos de TPS ( $\geq$  50% hazard ratio 0.69, 95% CI 0.56–0.85, p 0.0003;  $\geq$  20% 0.77, 0.64–0.92, p 0.0020, and  $\geq$  1% 0.81, 0.71–0.93, p 0.0018). La supervivencia media fue de 20 meses para pembrolizumab vs 12,2 para quimioterapia con TPS  $\geq$  50%, 17,7 meses vs 13 con TPS  $\geq$  20% y 16,7 meses vs 12,1 para TPS  $\geq$  1%. La supervivencia media fue de 13,4 meses (95% CI 10.7-18.2) en el grupo de pembrolizumab y 12,1 meses (11-14) en el grupo de quimioterapia.

La progresión libre de enfermedad media fue de 7,1 meses en el grupo de pembrolizumab y 6,4 meses en el de quimioterapia en TPS  $\geq$  50%; 6,2 meses frente a 6,6 con TPS  $\geq$  20% y 5,4 versus 6,5 meses con TPS  $\geq$  1%. La significación en el grupo de TPS  $\geq$  50% no alcanzó el límite preespecificado, por lo que no se testó en grupos con menor expresión de PD-L1.

Los eventos adversos fueron menores en el grupo de pembrolizumab.

## COMENTARIO

Los autores de este estudio concluyen que el perfil beneficio-riesgo sugiere que la monoterapia con pembrolizumab puede extenderse al tratamiento de primera línea en estos pacientes, con expresión de PD-L1 tan baja como 1%. Sin embargo, reconocen que las diferencias a medida que la expresión de PD-L1 baja son menores. Otra limitación es que un 66% de pacientes en el grupo de quimioterapia no recibió tratamiento de mantenimiento con pemetrexed.

Se han realizado múltiples estudios con inmunoterapia en combinación o en monoterapia en cáncer de pulmón con resultados dispares. El estudio KEYNOTE-024<sup>1</sup> mostró una mayor supervivencia libre de progresión y global con pembrolizumab en monoterapia que con quimioterapia basada en platino con expresión de PD-L1  $\geq$  50%. El estudio CheckMate 026<sup>2</sup> no encontró ventajas en la supervivencia con nivolumab en monoterapia frente a quimioterapia convencional con expresión de PD-L1  $\geq$  5%. El estudio KEYNOTE-189<sup>3</sup> encontró que la terapia de primera línea con pembrolizumab más quimioterapia, aumentaba de forma significativa la supervivencia global y libre de

progresión comparada con la quimioterapia sola, independientemente de la expresión de PD-L1 en carcinoma no escamoso no microcítico de pulmón. El ensayo KEYNOTE-407<sup>4</sup> logró resultados similares en carcinoma epidermoide. Por último, el estudio IMpower 131<sup>5</sup>, que comparó atezolizumab más quimioterapia con platino versus quimioterapia en solitario, también mostró supervivencia libre de progresión significativamente más prolongada en carcinoma epidermoide de pulmón, independientemente de la expresión de PD-L1.

La editorial<sup>6</sup> que acompaña a este artículo se muestra muy crítica con sus conclusiones. El beneficio claramente disminuye con la menor expresión de PD-L1. Los pacientes con expresión  $\geq 50\%$  estaban sobre-representados en este estudio, lo que ha magnificado el beneficio de la inmunoterapia. Advierten que es posible que los pacientes con baja expresión se beneficien más de la combinación de los nuevos fármacos con la quimioterapia. Dado que los pacientes con baja expresión también se benefician, deben existir factores que no conocemos aún. Este estudio ni siquiera replica los buenos resultados del KEYNOTE-024 en pacientes con expresión  $\geq 50\%$  en cuanto a mayor supervivencia libre de progresión con inmunoterapia, y los autores no son capaces de explicar por qué. También se desconoce el porqué de la ausencia de beneficio en pacientes no fumadores en todos los grupos. Por tanto, hasta que se identifiquen biomarcadores que predigan la respuesta, la omisión de la quimioterapia como la espina vertebral del tratamiento, ha de tomarse con precaución.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Updated analysis of KEYNOTE-024: pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater. *J Clin Oncol* 2019; 37: 537–46.
2. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, Creelan B, Horn L, Steins M et al. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *CheckMate 026. N Engl J Med.* 2017;376(25):2415-2426.
3. 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(22):2078-2092.
4. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J et al. KEYNOTE-407 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(21):2040-2051.
5. Jotte RM, Cappuzzo F, Vynnychenko I, Stroyakovskiy D, Abreu DR, Hussein MA. IMpower131: Primary PFS and safety analysis of a randomized phase III study of atezolizumab + carboplatin + paclitaxel or nab-paclitaxel vs carboplatin + nab-paclitaxel as 1L therapy in advanced squamous NSCLC. *J Clin Oncol.* 2018;36(18\_suppl):LBA9000
6. Egbert F Smit, Adrianus J de Langen. Pembrolizumab for all PD-L1-positive NSCLC. *Lancet* 2019;393:1776-1778