

Inmunoterapia en primera línea para cáncer de pulmón: seleccionando pacientes

Flora López López, Oncología Médica, H. 12 Octubre, Madrid.

PALABRAS CLAVE: cáncer de pulmón no microcítico, inmunoterapia, nivolumab, ipilimumab.

KEYWORDS: Non-small cell lung cancer, immunotherapy, nivolumab, ipilimumab.

Especialidades: Oncología; Medicina General

Enlace revista original: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1910231>

ABSTRACT

En los últimos años, la introducción de la inmunoterapia (IT) en cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) ha revolucionado el tratamiento de esta patología, impactando en la supervivencia y modificando el pronóstico de la enfermedad. En este estudio se analiza el papel de la IT combinada respecto a la quimioterapia (QT) convencional y la IT en monoterapia, incluyendo análisis de biomarcadores como el PDL-1 (*programmed death ligand 1*) que nos ayuden a seleccionar pacientes.

In recent years, introduction of immunotherapy (IT) for non-small cell lung cancer (NSCLC) has revolutionized the treatment of this pathology by impacting on survival and changing the prognosis. This study looks at the role of combined IT with respect to conventional chemotherapy (QT) and IT alone, including biomarker analyses such as PDL-1 (programmed death ligand 1) to better selection of patients.

ARTÍCULO

Este artículo expone los resultados de supervivencia global (SG) del ensayo CheckMate-227 para CPNM avanzado sin tratamiento previo comparando las ramas de nivolumab + ipilimumab vs QT convencional (doble de platino), estratificados por PDL-1 y con un seguimiento de 29.3 meses.

En los pacientes con PDL-1 >1% se demuestra beneficio en SG a favor de la IT de forma estadísticamente significativa (17.1 vs 14.9 meses, HR 0.79 IC95% 0.65–0.96; p 0.007). Igualmente, las tasas de SG al año (62.6 vs 56.2%) y a los 2 años (40 vs 32.8%) son superiores en la rama experimental, aunque sin alcanzar el objetivo estadístico deseado. Este beneficio tiende a mantenerse para todos los subgrupos clínicos excepto para aquellos con afectación hepática (HR 1.05 IC95% 0.74–1.49) o nunca fumadores (HR 1.23 IC95% 0.76–1.98) en los que se sugiere superioridad de la QT.

Las tasas de respuesta fueron similares en ambas ramas de tratamiento (35.9% IT vs 30% QT), aunque con una clara mayor duración de la respuesta en el grupo de IT (23.2 vs 6.2 meses).

Aunque no era el objetivo de esta publicación, se han reportado los resultados de SG en población PDL-1 <1% y en el global de pacientes del estudio, confirmándose también en ambos

la superioridad de la IT para este objetivo. Sin embargo, al estratificar por expresión de biomarcador, se comprueba mayor beneficio a expensas de los pacientes PDL-1 >50% (HR 0.70 IC95% 0.55–0.90), sin claras diferencias por carga mutacional tumoral (CMT).

COMENTARIO

A pesar de los buenos resultados obtenidos con el doblete de nivolumab e ipilimumab en términos de supervivencia libre de progresión en el reporte previo del CheckMate-227¹ y en términos de SG en el presente reporte, seguimos sin poder identificar a aquellos pacientes con mayor beneficio de estas terapias.

Al igual que ocurre en el resto de estudios de primera línea^{2,3}, se produce un cruzamiento de las curvas de SG los primeros meses de tratamiento, probablemente secundario a muertes prematuras por progresión, por lo que es crucial la selección de pacientes para evitar estos eventos. Sin embargo, hasta ahora los biomarcadores de los que disponemos (PDL-1 y CMT) son subóptimos, tanto por la heterogeneidad en su valoración como por los distintos puntos de corte empleados en los estudios⁴.

Los esfuerzos actuales deben centrarse en buscar nuevas firmas o perfiles moleculares⁵ y clínicos que nos ayuden en la toma de decisiones terapéuticas para proporcionar el mayor beneficio en supervivencia y calidad de vida para nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hellmann M.D., Ciuleanu T.E., Pluzanski A., et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med.* 2018 May 31;378(22):2093-2104.
2. Gandhi L., Rodríguez D., Gadgeel S., et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer *N Engl J Med* 2018;378:2078-92.
3. Mok T.S, Wu Y., 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: 1819–30.
4. The Lancet Respiratory Medicine. Lung cancer immunotherapy biomarkers: refine not reject. *Lancet Respir Med.* 2018 Jun;6(6):403.
5. Hwang S., Kwon A.Y, Jeong J.Y, et al. Immune gene signatures for predicting durable clinical benefit of anti-PD-1 immunotherapy in patients with non-small cell lung cancer. *Sci Rep.* 2020 Jan 20;10(1):643.