

## Nivolumab-ipilimumab en cáncer no microcítico de pulmón con alta carga mutacional.

Diego Dimas Jara Casa. Oncología Médica. Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma no microcítico, alta carga mutacional, inmunoterapia

KEYWORDS: *Non small cell lung cancer, high tumor mutational burden, immunotherapy*

Especialidades: Oncología Médica

Enlace revista original: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29658845>

### ABSTRACT

La combinación de nivolumab e ipilimumab ha demostrado ser efectiva y segura en tumores no microcíticos de pulmón con alta carga mutacional. La presencia de  $\geq 10$  mutaciones por megabase, se presenta como un emergente biomarcador de respuesta.

Nivolumab plus ipilimumab has shown efficacy and safety for the treatment of non-small-cell lung cancer with high tumor mutational burden. The presence of  $\geq 10$  mutations per megabase has emerged as a promising biomarker for patient selection.

### RESUMEN

Ante los prometedores resultados obtenidos en estudios en fases preliminares, este ensayo multicéntrico fase 3 (CheckMate 227) evaluó el beneficio en supervivencia libre de progresión (SLP) de la combinación de nivolumab e ipilimumab frente a quimioterapia en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) con alta carga mutacional tumoral (ACMT), definida por la presencia de más de 10 mutaciones por megabase.

Se incluyeron pacientes con CPCNP estadio IV no previamente tratados, sin mutaciones diana. Aquellos con una expresión de PD-L1 superior al 1% (n 1189), fueron randomizados en tres cohortes: nivolumab más ipilimumab, nivolumab en monoterapia, o quimioterapia (doblete de platino). Aquellos con una expresión de PD-L1 menor del 1% (n 550), fueron randomizados a recibir nivolumab más ipilimumab, nivolumab más quimioterapia, o quimioterapia.

Los resultados publicados hacen referencia al primero de los objetivos coprimarios: la SLP en los pacientes con ACMT (presente en el 44% de las muestras analizables). Los pacientes tratados con nivolumab-ipilimumab con ACMT (n 139) presentaron una SLP al año del 42,6% frente al 13,2 % de aquellos con ACMT tratados con quimioterapia (n 160), independientemente del estado de PD-L1, con una mediana de SLP de 7,2 meses frente a 5,5 meses (HR 0,58; 97.5% CI 0,41 a 0,81;  $p < 0.001$ ). La tasa de respuestas objetivas fue del 45,3% con nivolumab-ipilimumab frente al 26,9% con quimioterapia. No se encontró una correlación directa entre expresión de PDL1 y ACMT.

Entre los pacientes que experimentaron respuesta con nivolumab-ipilimumab, el 68% continuó sin experimentar progresión de su enfermedad al año, frente al 25% con quimioterapia.

En cuanto a la tolerancia, se reportaron un 31,2% de eventos adversos grado 3-4 relacionados con el tratamiento en el grupo de nivolumab-ipilimumab, frente a un 36,1% con quimioterapia.

## COMENTARIO

A la espera de los resultados del segundo objetivo coprimario (supervivencia global en función del estatus de PD-L1), el doble bloqueo inmunológico se postula como una alternativa más eficaz en comparación con los esquemas de quimioterapia estándar habituales, en aquellos pacientes con alta carga mutacional tumoral, sin evidenciar un aumento significativo en la toxicidad.

La carga mutacional en DNA circulante se plantea como una alternativa no invasiva de evaluación, aunque su papel aún no está claro.

Los resultados del estudio CheckMate 227 validan el papel de nivolumab-ipilimumab en el tratamiento de primera línea del CPNCP y la ACMT como un importante e independiente biomarcador de respuesta.