

Cambio de paradigma en la práctica clínica de cáncer pulmón no microcítico.

Álvaro Ruiz Granados. Oncología Médica. Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid.

PALABRAS CLAVE: Inmunoterapia, pembrolizumab, atezolizumab, cancer pulmón

KEYWORDS: Immunotherapy, pembrolizumab, atezolizumab, lung cancer

Especialidades: Farmacología, Medicina General, Neumología, Oncología

Revista original: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29847766>

ABSTRACT

Desde la introducción de la inmunoterapia en los esquemas de tratamiento en cáncer pulmón no células pequeñas avanzado, un gran número de ensayos clínicos aportan evidencia mejorando tasas de supervivencia global y supervivencia libre de progresión al combinarlo con quimioterapia, sin incrementar toxicidad de forma considerable. Por lo que se plantea la siguiente cuestión: ¿es la combinación quimioterapia-inmunoterapia el nuevo estándar de tratamiento en cáncer de pulmón no células pequeñas avanzado? Y aún más allá: ¿qué nos deparará el futuro?

Since the introduction of immunotherapy in the treatment of metastatic non-small cell lung cancer, a wide range of clinical trials show evidence improving overall survival and progression free survival rates together with chemotherapy, without increasing toxicity considerable. So, we wonder: is combo chemotherapy-immunotherapy the new standard of treatment in metastatic non-small cell lung cancer? Furthermore, what can we expect for the future?

RESUMEN

Los fármacos inhibidores PD1 y su ligando PDL-1 son terapias efectivas para el cáncer pulmón no células pequeñas (CPNM) metastásico sin biomarcadores susceptibles de terapia dirigida, como EGFR o ALK. Hasta ahora, pembrolizumab, nivolumab o atezolizumab están aprobados para su uso en 2ª línea de tratamiento, y pembrolizumab en 1ª línea para pacientes PDL-1 >50%. Recientemente, se han publicado dos estudios con regímenes de combinación (quimioterapia e inmunoterapia) en 1ª línea, debido a la posibilidad de sinergia al inducir la citotoxicidad directa de la quimioterapia la respuesta inmune.

El primero que comentaremos es el Keynote-1891, un ensayo clínico doble ciego fase III, en el que los pacientes fueron aleatorizados a quimioterapia estándar basada en platino asociada a pembrolizumab versus placebo. La supervivencia global (SG) al año fue del 69,2% versus 49,4% a favor de la rama con pembrolizumab.

El beneficio en SG se vio en todos los grupos, independientemente de PDL1 (PDL1 <1% SG al año 61,7% versus 52,2% HR 0,59). La supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 8,8 versus 4,9

meses a favor de la cohorte con pembrolizumab, con menor beneficio en mayores de 65 años o con PDL-1<1%.

El segundo es el IMPOWER 1502, un ensayo clínico abierto fase III, en el que los pacientes fueron randomizados en tres cohortes: atezolizumab y quimioterapia, atezolizumab con quimioterapia y antiangiogénico o quimioterapia y antiangiogénico.

Se muestran los datos de las cohortes con antiangiogénico asociado o no a atezolizumab, siendo superior el triplete en términos de SG (19,2 versus 14,7 meses HR 0,78) y SLP (8,3 versus 6,8 meses, HR 0,62), independientemente del estado de PDL-1.

La toxicidad y la tolerancia en ambos estudios fueron las esperadas, sin que se haya objetivado un incremento en los grupos experimentales respecto a la práctica habitual.

COMENTARIO

En la actualidad, se está revolucionando el paradigma de tratamiento de primera línea en cáncer de pulmón con la introducción de la inmunoterapia como ya sucedió en segunda línea. Sin embargo, seguimos sin disponer de biomarcadores eficaces a la hora de seleccionar a los pacientes que se beneficien más de cada terapia, pues vemos estudios en los que sólo hay beneficio en pacientes con PDL-1>50%³ y en otros resulta efectiva incluso con PDL-1<1%. Otros recientes estudios ponen de manifiesto el rol de la carga tumoral (Tumor Mutational Burden TMB) como posible mejor predictor de respuesta⁴. Es posible que en aquellos pacientes con PDL-1 negativo, el mejor esquema sea la combinación con quimioterapia para potenciar las respuestas.

Por tanto, la inmunoterapia se adelanta a la primera línea en cáncer de pulmón si bien tenemos que aprender a buscar mejores estrategias de selección.

BIBLIOGRAFÍA

1. L. Gandhi, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018 May 31;378(22):2078-2092.
2. M.A. Socinski et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC *N Engl J Med* 2018; 378:2288-301.
3. M. Reck, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016 Nov 10;375(19):1823-1833.
4. M.D Hellmann et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med*. 2018 May 31;378(22):2093-2104.