

LA REVOLUCIÓN DE LA INMUNOTERAPIA: INHIBIDORES DE PUNTOS DE CONTROL INMUNE PARA EL CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS

Jordi Remon¹

Resumen

En los últimos años, el ámbito de la inmunoterapia contra el cáncer ha experimentado un progreso sobresaliente debido a la mejor comprensión sobre la biología de los linfocitos y su rápida traducción a ensayos clínicos. Los inhibidores de puntos de control inmunológico (ICI, por sus siglas en inglés) han demostrado un impacto significativo en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) surgiendo como una opción eficaz de tratamiento, incluso en el entorno de la primera línea. Los ICI pueden bloquear las vías inhibitorias que restringen la respuesta inmunitaria contra el cáncer, restaurando y manteniendo la inmunidad antitumoral. Actualmente hay 5 agentes disponibles para bloquear PD-1/PD-L1, y los regímenes que incluyen inmunoterapia sola o en combinación con quimioterapia u otro ICI, son ahora la opción preferida. Hay esfuerzos continuos para encontrar biomarcadores predictivos que permitan perfilar el patrón de respuesta a los ICIs. Las expresiones de PD-L1 cuantificada por inmunohistoquímica y la carga mutacional han emergido como los marcadores mejor validados en múltiples ensayos clínicos. Sin embargo, todavía existe la necesidad de mejorar la selección de los pacientes, y establecer cuáles de las terapias en son más efectivas en los diferentes entornos clínicos del CPCNP. Esta revisión presentará la utilidad de los ICIs en el CPCNP analizando los estudios clínicos más recientes, para discutir quienes tendrán el mayor beneficio para proporcionar una vía óptima que permita modificar los desenlaces de la enfermedad.

Palabras clave: *Cáncer de pulmón; inmunoterapia; linfocitos; punto de control inmunológico; biomarcador.*

¹ Departamento de Oncología Médica, Centro Integral Oncológico Clara Campal (HM-CIOCC), Hospital HM Delfos, HM Hospitales, Barcelona, España

THE IMMUNOTHERAPY REVOLUTION: IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS FOR NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Abstract

In recent years, the field of cancer immunotherapy has seen outstanding progress due to our improved understanding of lymphocyte biology and its rapid translation into clinical trials. Immune checkpoint inhibitors (ICIs) have shown significant impact in treating patients with Non-small-cell lung cancer (NSCLC) and have emerged as an effective treatment option even in the first-line setting. ICIs can block inhibitory pathways that restrain the immune response against cancer, restoring, and sustaining antitumor immunity. There are currently 5 PD-1/PD-L1 blocking agents available, and immunotherapy-based regimens alone or in combination with chemotherapy or another ICI is now the preferred option. There are continuous efforts to find predictive biomarkers to find those who respond better to ICIs. PD-L1 expressions by immunohistochemistry and tumor mutational burden have emerged as the most well-validated biomarkers in multiple clinical trials. However, there is still a need to improve patient selection and establish the most effective concurrent or sequential combination therapies in different NSCLC clinical settings. This review will introduce currently used ICIs and analyze the most recent trials, and finally discuss how, when, and for whom ICIs can be used to provide promising avenues for lung cancer treatment.

Key words: Lung cancer; immunotherapy; lymphocytes; immune checkpoint; biomarker.

Introducción

“En el curso enormemente complicado del desarrollo fetal y posfetal, las células aberrantes se vuelven inusualmente comunes. Afortunadamente, en la mayoría de las personas quedan completamente latentes gracias a los mecanismos positivos que defienden el organismo”

Paul Erlich

La introducción de los inhibidores de puntos de control inmunitarios (ICI, por sus siglas en inglés) ha transformado rápidamente el paradigma de tratamiento para múltiples tipos de cáncer, incluidas las neoplasias

torácicas. En el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado, este cambio se debe en parte al notable beneficio sobre la supervivencia global (SG) a largo plazo, ya que la administración de estos medicamentos favorece una tasa de supervivencia a 5 años que oscila entre el 15% y el 30%, entre los pacientes previamente tratados y sin ninguna intervención previa, respectivamente (1). Se han probado diferentes ICIs en pacientes con CPCNP avanzado; entre otros, los inhibidores del antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4), y del receptor y ligando de muerte programada (PD-[L]1), ambos forman parte activa de la estrategia de tratamiento en combinación (con inmuno-

terapia, quimioterapia o agentes antiangiogénicos) o en monoterapia como parte del entorno terapéutico de la primera línea. Asimismo, el tratamiento de consolidación con Durvalumab (un anticuerpo monoclonal anti-PD-L1) constituye un nuevo estándar de manejo para el CPCNP localmente avanzado después de la quimiorradiación, intervención que generó una prolongación en la SG sin precedentes (2). Es probable que, en un futuro próximo, la inmunoterapia también modifique diversos axiomas sobre el manejo del CPCNP en estados tempranos (3,4). Esta revisión tiene como objetivo resumir la evidencia actual respecto de la eficacia de los ICIs en monoterapia o combinación para el CPCNP, utilizando diversos biomarcadores predictivos, y las aprobaciones de las agencias regulatorias para la evaluación de medicamentos de los Estados Unidos (*Federal Drug Administration, FDA*) y de la Comunidad Europea (*European Medicines Agency, EMA*). El uso de la inmunoterapia en cáncer de pulmón representa uno de los mejores ejemplos de la transformación de la historia natural y evolución del diagnóstico y tratamiento del cáncer. La Figura 1 ilustra la línea de tiempo desde el desarrollo de la inmunoterapia inespecífica hasta los antagonistas y agonistas disponibles en la actualidad.

Monoterapia con ICI como estrategia de tratamiento de primera línea en pacientes con CPCNP y PD-L1 positivo

La búsqueda e implementación de biomarcadores para predecir la respuesta a la inmunoterapia es un tópico crítico para el ámbito oncológico. Los dos que han sido explorados con mayor avidez son la expresión de PD-L1 y la carga mutacional (TMB, *por sus siglas en inglés*). La TMB representa el número total mutaciones somáticas (Mut) no sinónimas que se identifican en cada megabase (Mb) del área que codifica el genoma tumoral. Por el momento, la TMB no se ha visto relacionada con la supervivencia global (OS) en pacientes con CPCNP. De hecho, existen varias inquietudes respecto de cuál es la mejor técnica para evaluar la TMB [(secuenciación completa del exoma - WES, *por sus siglas en inglés*) vs. secuenciación de nueva generación (NGS, *por sus siglas en inglés*)], evento que desencadenó limitaciones para la estandarización de la prueba a partir de diversos paneles genéticos. De igual forma, no existe un punto de corte estandarizado entre diferentes neoplasias. Estas dificultades han limitado la

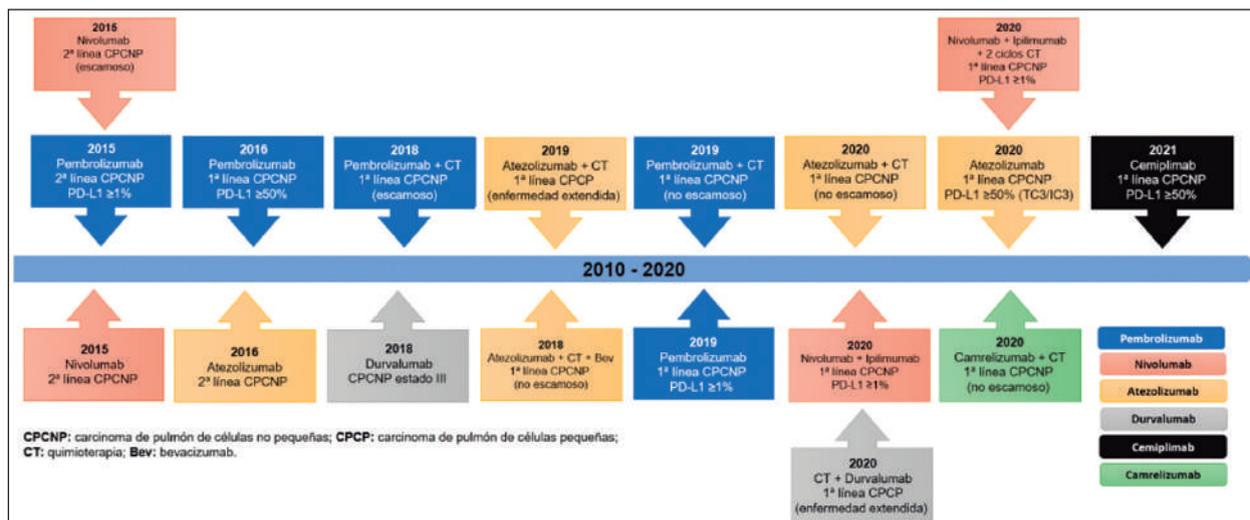


Figura 1. Línea de tiempo que ilustra el desarrollo de la inmunoterapia específica en cáncer de pulmón.

introducción de la TMB como biomarcador útil para seleccionar y estratificar a los pacientes candidatos a recibir ICIs como monoterapia o en combinación para la primera línea (5). Por otro lado, la evaluación del nivel de expresión de PD-L1 en el tejido tumoral puede realizarse usando diferentes anticuerpos monoclonales desarrollados sobre plataformas automatizadas de inmunohistoquímica (IHC, por sus siglas en inglés). Las diferencias entre estos pueden explicar, al menos en parte, los resultados divergentes al comparar el desempeño de cada una de las pruebas (SP142, 28-8, 22C3, SP263, y 73-10). De acuerdo con lo anterior, la fase 2 del estudio “Blueprint” (estudio comparativo de IHC para PD-L1) se diseñó para armonizar los resultados proporcionando información sobre la comparabilidad clínica y analítica de los cuatro monoclonales descritos. El estudio reveló que tres de las cinco pruebas

para evaluar la expresión de PD-L1 tenían una elevada concordancia (22C3, 28-8, y SP263), mientras que el anticuerpo SP142 tuvo menor marcación en las células tumorales y el 73-10 demostró una alta sensibilidad con baja especificidad (6). La Figura 2 muestra algunos de los biomarcadores más representativos para la estratificación de los pacientes candidatos a recibir inmunoterapia.

Desafortunadamente, un subgrupo de pacientes no se beneficia de los ICIs a pesar de tener una expresión positiva de PD-L1, y en oposición, otros sin ella responden. A pesar de las limitaciones vinculadas con el uso regular de la expresión de PD-L1, este biomarcador continúa siendo el estándar para seleccionar los candidatos a recibir monoterapia con pembrolizumab, atezolizumab o cemiplimab. De hecho, existe una re-

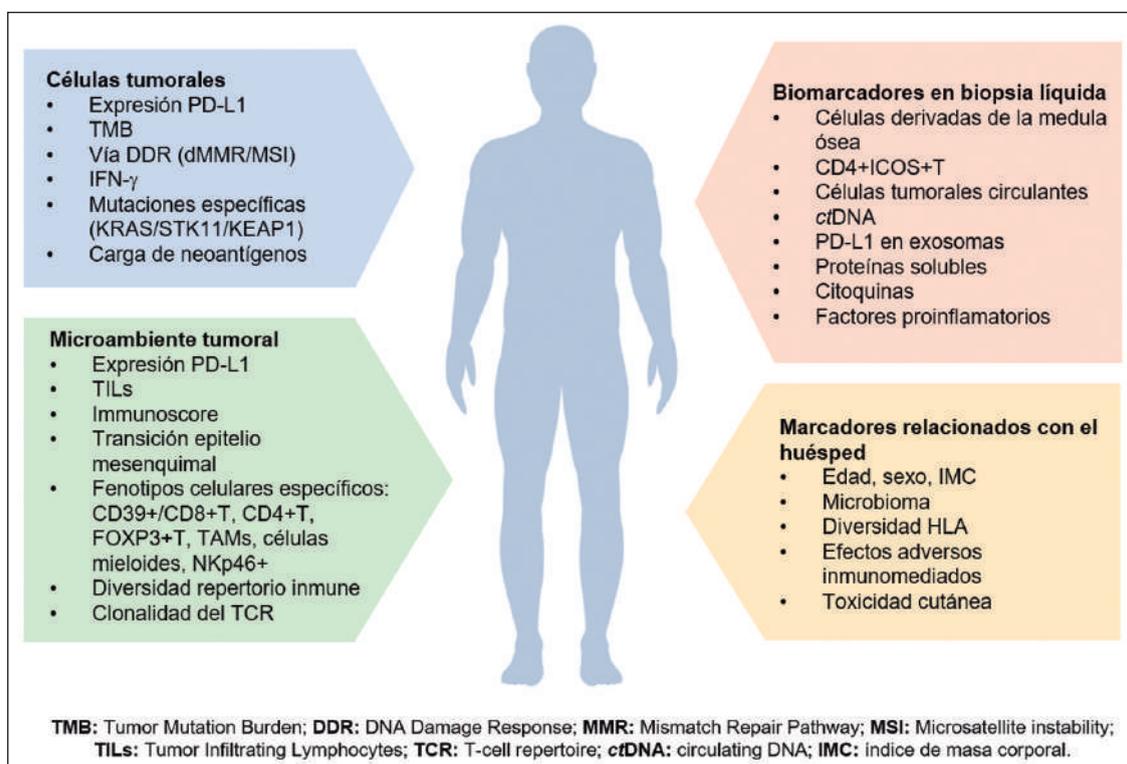


Figura 2. Potenciales biomarcadores para predecir la utilidad de la inmunoterapia divididos según su relación con las características del huésped, las células tumorales, el microambiente tumoral, y en biopsia líquida.

lación directa y proporcional entre la expresión de PD-L1 y la supervivencia global (7). De acuerdo con varios experimentos clínicos fase 3 que incluyeron pacientes con CPCNP avanzado sin alteraciones genómicas potencialmente modulables (mutaciones en EGFR y traslocaciones de ALK), el tratamiento inicial con ICI en monoterapia constituye el estándar terapéutico para aquellos pacientes con alta expresión de PD-L1. Para los pacientes con tumores ($\geq 50\%$ o TC3/IC3). El pembrolizumab, evaluado en los estudios KEYNOTE-024 (8,9) y KEYNOTE-042 (10,11), el atezolizumab en el IMpower 110 (12), y el cemiplimab en el estudio EMPOWER-Lung01 (13), reportaron mejoría en la OS al ser comparados con la quimioterapia basada en platino. En el estudio KEYNOTE-024 se evaluaron 1.934 pacientes, de los cuales 500 (30%) tuvieron una expresión de PD-L1 $\geq 50\%$; de estos, se aleatorizaron 305 para recibir pembrolizumab (200 mg IV c/3 semanas) hasta intolerancia, progresión o 2 años de intervención vs. 4 a 6 ciclos de un doblete de platino estándar (8). Todas las medidas de eficacia favorecieron al pembrolizumab, incluyendo la tasa de respuesta global (RR, por sus siglas en inglés) (46% vs. 31%), la supervivencia libre de progresión (PFS, por sus siglas en inglés) (7,7 meses vs. 5,5 meses; HR 0,50, IC 95% 0,39-0,65, $P < 0,001$) y la OS (26,3 meses vs. 14,3 meses; HR 0,62, IC 95% 0,48-0,81), incluso a pesar de un 66% de entrecruzamiento. Cabe señalar que la OS a 5 años fue de 32% con pembrolizumab vs. 16% para la quimioterapia (9), lo que reafirma una estrategia de manejo inicial basada en ICIs. De hecho, también se documentó que el pembrolizumab mejoró o mantuvo la calidad de vida (14). Aunque los resultados son limitados, 39 pacientes completaron 2 años de tratamiento con pembrolizumab, alcanzando una OS a 3 años del 81%. La reinducción con el anti-PD-1 se llevó a cabo en 12 pacientes que presentaron progresión después de 2 años o 35 ciclos de tratamiento; la segunda secuencia del monoclonal se asoció a una RR del 33% y a una tasa de control de enfermedad (DCR, por su sigla en inglés) del 83%. Sin embargo, no hay biomarcadores

predictivos que permitan reconocer cuales casos son elegibles para la estrategia de reinducción (9).

En el estudio KEYNOTE-042 se aleatorizaron 1.274 pacientes con CPCNP y PD-L1 de $\geq 1\%$ para recibir tratamiento con pembrolizumab o con quimioterapia sin permitir el entrecruzamiento. Los pacientes que recibieron pembrolizumab tuvieron un beneficio significativo en la OS, en particular gracias al segmento de sujetos con una expresión de PD-L1 $\geq 50\%$ (20,0 meses vs. 12,2 meses, HR 0,70, IC95% 0,58-0,86), en aquellos con niveles $\geq 20\%$ (18,0 meses vs. 13 meses, HR 0,77, IC 95% 0,65-0,91), y en el subgrupo con expresión $\geq 1\%$ (16,4 meses vs. 12,1 meses, HR 0,82, IC 95% 0,71-0,93). No obstante, un análisis exploratorio no reportó un beneficio significativo en tumores con expresión de PD-L1 entre 1-49% (13,4 meses vs. 12,1 meses, HR 0,91, IC 95% 0,77-1,09) (10,11).

El estudio IMpower 110 valoró el manejo inicial con atezolizumab (1.200 mg c/3 semanas) comparado con quimioterapia estándar 572 pacientes con CPCNP avanzado y un nivel de expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ en las células tumorales, o al menos 1% de reactividad en los linfocitos infiltrantes del tumor usando el anticuerpo monoclonal SP142. El IMpower 110 permitió el entrecruzamiento, favoreciendo que el 29,6% de los pacientes en el grupo control recibieran ICIs al momento de la progresión. El análisis de la OS fue jerarquizado según los estratos de expresión del PD-L1. En el subgrupo TC3/IC3 el atezolizumab demostró superioridad en la OS en comparación con la quimioterapia (20,2 meses vs. 13,1 meses, HR 0,59, IC 95% 0,40-0,89; $P = 0,01$). De forma similar, la mediana de la PFS (8,1 meses vs. 5,0 meses, HR 0,63; IC 95% 0,45-0,88; $P = 0,007$) y la RR (38,3% vs. 28,6%, respectivamente) favorecieron el uso del anti-PD-L1. Sin embargo, el análisis de la OS no consideró la superposición de las poblaciones con niveles de expresión TC2/3 e IC2/3 (12). De los 554 pacientes, 389 fueron evaluados según la TMB valorada en sangre (bTMB, por sus siglas

en inglés); el 22,4% tenía una bTMB ≥ 16 mutaciones por Mb (Mut/Mb). En este subgrupo, el atezolizumab mostró una mejoría no significativa en la OS comparado con la quimioterapia (13,9 meses *vs.* 8,5 meses, HR 0,75; IC95% 0,41-1,35), lo que desestimó la utilidad de la bTMB como marcador potencial para definir el beneficio de la monoterapia con ICIs (12).

Finalmente, en el estudio EMPOWER-Lung 01, 563 pacientes con CPCNP avanzado y PD-L1 $\geq 50\%$ se aleatorizaron para recibir cemiplimab (350 mg c/3 semanas hasta la intolerancia, progresión o al completar 108 semanas de intervención) o un doblete de platino. La terapia con cemiplimab impactó los desenlaces primarios, favoreciendo al anti-PD-1 respecto de la PFS (8,2 meses *vs.* 5,7 meses, HR 0,54, IC 95% 0,43-0,68; $P < 0,0001$) y de la OS (no alcanzada *vs.* 14,2 meses, HR 0,57, IC 95% 0,42-0,77; $P = 0,0002$) en comparación con la quimioterapia, incluso a pesar de tener un entrecruzamiento del 74%. La RR también fue superior con el cemiplimab (39,2% *vs.* 20,4%) (13).

Con base en estos resultados, algunos de los ICIs ya fueron aprobados por las autoridades sanitarias europea (EMA) y americana (FDA). Sin embargo, como monoterapia, el pembrolizumab solo está aprobado en Europa para el tratamiento de aquellos tumores con alta expresión de PD-L1, mientras que en Estados Unidos la etiqueta incluyó aquellos con un nivel superior al 1%. A pesar de que los ICIs presentan un perfil de toxicidad favorable, la tasa de eventos adversos grado ≥ 3 parece ser similar entre los tumores con baja y alta expresión de PD-L1, oscilando entre el 17% y 37%, y con una tasa de interrupción de la intervención del $\sim 10\%$.

Sin embargo, aún en pacientes seleccionados, los ICI como monoterapia o en combinación han tenido resultados negativos en la primera línea, como se evidenció en los estudios fase tres CheckMate 026 (15) MYSTIC (16). En el estudio CheckMate 026, el nivolumab no mejoró la PFS ni la OS, en comparación con la qui-

mioterapia estándar usada en pacientes con CPCNP avanzado con expresión de PD-L1 de $\geq 5\%$ (15). Un análisis exploratorio del estudio CheckMate 026 en tumores con alta TMB (> 243 Mut por WES) demostró que el nivolumab tuvo una mejor tasa de respuesta *vs.* la quimioterapia (47% *vs.* 28%), y una PFS más prolongada (9,7 meses *vs.* 5,8 meses; HR 0,62, IC95% 0,38-1,00); no obstante, no se evidenció diferencia para la OS. De hecho, el mayor beneficio para los desenlaces de supervivencia fue para el subgrupo de aquellos con una elevada TMB más alta expresión de PD-L1 (15). De forma similar, en el estudio MYSTIC no se logró un impacto positivo en los desenlaces clave incluyendo la OS y la PFS al comparar el durvalumab con la quimioterapia estándar, o la combinación de durvalumab/tremelimumab *vs.* el manejo habitual de los pacientes con enfermedad avanzada y una expresión de PD-L1 $\geq 25\%$ (16). El análisis exploratorio de los pacientes con una bTMB ≥ 20 Mut/Mb demostró una diferencia significativa a favor de la inmunoterapia dual respecto de la OS (21,9 meses *vs.* 10,0 meses para la quimioterapia; HR 0,49, IC 95% 0,32-0,74). Asimismo, la TMB determinada en tejido tumoral (≥ 10 mut/Mb) se asoció con una OS más prolongada para el durvalumab solo o en combinación con tremelimumab al ser comparados con la quimioterapia (16).

En contraposición, la combinación de nivolumab/ipilimumab utilizada como primera línea demostró una mejoría significativa en la OS al ser comparada con la quimioterapia. En la primera parte del estudio CheckMate 227 (17,18) 29,3 mo, la combinación de nivolumab (3 mg/kg c/2 semanas) más ipilimumab (1 mg/kg c/6 semanas) impactó el desenlace primario demostrando un beneficio significativo sobre la OS en tumores con PD-L1 positivo (17,1 meses *vs.* 14,9 meses; HR 0,79, IC 95% 0,67-0,93). Sin embargo, el 71% de los pacientes en el brazo control recibieron algún ICI al momento de la progresión. Es importante resaltar que la OS a 3 años fue del 33% con la combinación de nivolumab/ipilimumab y 22% con la quimioterapia. Un análisis

exploratorio, también demostró una mejoría en la OS con la combinación de ICIs en tumores con PD-L1 <1% (17,2 meses *vs.* 12,2 meses; HR 0,64, IC 95% 0,51-0,81) (17). Por otra parte, en la población con PD-L1 positivo el beneficio sobre la supervivencia estuvo limitado al segmento de sujetos con alta expresión de PD-L1 (PD-L1 \geq 50% HR 0.70, IC 95% 0,55-0,90 *vs.* PD-L1 1-49% HR 0,94 IC 95% 0,73-1,12) (18). A pesar de estas limitaciones, la FDA aprobó en mayo de 2020 la combinación de nivolumab/ipilimumab en pacientes con CPCNP con PD-L1 \geq 1%.

En el estudio CheckMate 227, el análisis realizado en un punto designado durante el seguimiento demostró que la tasa de respuesta global se relaciona de forma independiente con los niveles de expresión de PD-L1. La valoración realizada a los 3 años encontró que el 70% y 82% de los pacientes estaban vivos si tenían un PD-L1 positivo y negativo, respectivamente (17); esta información resultó similar a lo encontrado en otras patologías como el melanoma. En la parte 1 del estudio CheckMate 227 también se encontró un desenlace positivo a favor de la combinación en aquellos pacientes con tumores que tuvieron una elevada TMB (\geq 10 Mut/Mb). Este punto de corte se estableció siguiendo los resultados reportados en la fase dos del estudio CheckMate 568 (19). En el CheckMate 227, el 17% de la población tuvo una TMB alta, usando este parámetro para asignar de forma aleatoria a los pacientes para recibir nivolumab/ipilimumab (N=169) o quimioterapia (N=130). La combinación de ICIs mejoró la PFS (HR 0,58, IC 75% 0,41-0,81), sin embargo, los resultados para la OS fueron independientes de la TMB (alta \geq 10 Mut/Mb HR 0,68, IC 95% 0,51-0,91 *vs.* o baja <10 Mut/Mb HR 0,75, IC 95% 0,59-0,94) (20).

El estudio NEPTUNE (NCT02542293) evaluó la eficacia de la combinación de durvalumab más tremelimumab frente a la quimioterapia basada en platino como tratamiento de primera línea en pacientes con CPCNP avanzado. El 6 de junio de 2019, se dieron a conocer los resultados para la OS según la bTMB

usando como punto de corte la presencia de 20 Mut/Mb. Posteriormente, se confirmó que la combinación de ICIs no alcanzó la significancia para la OS *vs.* la quimioterapia. Esta información permitió cuestionar el valor predictivo de la TMB como biomarcador para definir el tratamiento con ICIs en los pacientes con CPCNP avanzado. Actualmente se encuentra en curso el estudio BFAST (NCT03178552), un experimento clínico fase 3 que está evaluando el papel del atezolizumab *vs.* la quimioterapia con base en platino en primera línea en pacientes con CPCNP avanzado y una elevada bTMB (\geq 16 mut/Mb). Los resultados de este estudio podrían ayudar a definir o no el papel de la TMB para refinar la toma de decisiones en la primera línea. A pesar de la controversia, recientemente la FDA aprobó el uso del pembrolizumab en tumores con una elevada TMB (\geq 10 Mut/Mb) de acuerdo al análisis retrospectivo del estudio KEYNOTE-158 (21). Sin embargo, esta evaluación no incluyó pacientes con CPCNP, lo que mantiene en duda el valor real de la TMB en los pacientes con cáncer de pulmón.

Combinación de ICIs con quimioterapia en la primera línea de tratamiento del CPCNP (independiente del nivel de expresión de PD-L1)

En los estudios clínicos que valoraron el papel de los ICIs como monoterapia o en combinación (inhibidores de PD-1/L1 más CTLA-4) en pacientes con expresión de PD-L1 \geq 1% (11,16,20,22) se ha documentado un fenómeno donde las curvas de supervivencia se entrecruzan tempranamente. Este hallazgo ha sugerido que una proporción de pacientes sin beneficio con la inmunoterapia podrían no exponerse a la intervención con base en el uso de biomarcadores con un alto valor predictivo negativo. Con la finalidad de superar esta situación y tomar ventaja de la actividad sinérgica de los agentes citotóxicos y de la inmunoterapia, diferentes estudios clínicos evaluaron el papel de la combinación de ICIs con quimioterapia. Hay que resaltar, la

existencia de la hiperprogresión, un modelo negativo de respuesta encontrado en aproximadamente 14-26% de los pacientes con CPCNP pretratados que recibieron monoterapia con algún ICI en segunda línea. Hace poco, el análisis exhaustivo de una cohorte de pacientes tratados con ICIs permitió confirmar que la hiperprogresión se presenta hasta en el 16% de los pacientes con elevada expresión de PD-L1, posiblemente por la presencia de resistencia innata mediada por mutaciones en genes como STK11 y KEAP1. No obstante, la hiperprogresión es inusual (6%) entre los sujetos expuestos a quimioterapia más inmunoterapia (23), evento que respalda el uso de este tipo de combinaciones en primera línea.

Los resultados de múltiples estudios fase 3 incluyendo el KEYNOTE-189 (24,25), IMpower150 (26,27), IMpower132 (28), IMpower130 (29), ORIENT-12 (30) y RATIONALE 304 (31) soportan el uso de nuevas combinaciones con ICIs como primera línea estándar para pacientes con carcinomas no escamosos de pulmón. De igual forma, los estudios KEYNOTE-407 (32,33), IMpower131 (34) y RATIONALE 307 (35) demostraron el papel de la quimioinmunoterapia para el tratamiento de los carcinomas escamosos, y CheckMate 227 parte 2 (36) y CheckMate 9LA (37) para ambos subgrupos histológicos.

En el estudio KEYNOTE-189, se incluyeron pacientes con CPCNP no escamoso avanzado, sin mutaciones en *EGFR* o *ALK*, siendo asignados de forma aleatoria en un formato 2:1 para recibir pemetrexed más cisplatin o carboplatin y pembrolizumab o placebo cada 3 semanas por 4 ciclos; posteriormente, pembrolizumab y pemetrexed o pemetrexed más placebo hasta completar 2 años o 35 ciclos (24). El uso del pembrolizumab en combinación con quimioterapia mejoró significativamente la mediana de la OS (22,0 meses vs. 10,6 meses, HR 0,56 IC 95% 0,46-0,96), a pesar de que hubo un entrecruzamiento del 55%. Hay que resaltar que beneficio sobre la OS se observó en todos

los subgrupos de expresión de PD-L1 [PD-L1 \geq 50% 27,7 meses vs. 10,1 meses (HR 0,59, IC 95% 0,40-0,86); PD-L1 1-49% 21,8 meses vs. 12,1 meses (HR 0,66, IC 95% 0,46-0,96); y PD-L1 <1% 17,2 meses vs. 10,2 meses (HR 0,51, IC 95% 0,36-0,71)]. La PFS también favoreció la combinación de pembrolizumab más quimioterapia (9,0 meses vs. 4,9 meses, HR 0,49, IC 95% 0,41-0,59) (25). En el estudio KEYNOTE-189, la TMB medida en sangre o en tejido no fue útil como biomarcador predictivo (38,39).

En el estudio IMpower150, la adición de atezolizumab a bevacizumab más quimioterapia (brazo B) mejoró significativamente la PFS (8,3 meses vs. 6,8 meses, HR 0,62, IC 95% 0,52-0,74; $P < 0,001$) y la OS (19,2 meses vs. 14,7 meses, HR 0,78 IC 95% 0,64-0,96; $P = 0,02$) en comparación con el uso de bevacizumab más quimioterapia (brazo C) en pacientes con CPCNP no escamoso metastásico independiente de la expresión de PD-L1 (26). El análisis final del IMpower150 también mostró una mejoría numérica en la OS sin modificaciones estadísticamente significativas en el brazo A (atezolizumab más quimioterapia) vs. el brazo C (40). En el subgrupo de sujetos con mutaciones del *EGFR* el esquema del brazo B vs. el brazo C mejoró la PFS (10,2 meses vs. 7,1 meses, HR 0,56 IC 95% 0,34-0,91) y la OS (26,1 meses vs. 20,3 meses, HR 0,91 IC 95% 0,43-1,39) (27,41). En contraposición, el brazo A no mejoró la PFS (HR 0,93 IC 95% 0,60-1,44) o la OS (HR 1,16 IC 95% 0,71-1,89) en el grupo de pacientes portadores de mutaciones en el *EGFR* (41). El estudio IMpower130 (29) fue un experimento multicéntrico abierto y con asignación aleatoria que incluyó pacientes con un formato 2:1 a recibir atezolizumab (1.200 mg c/3 semanas) más carboplatino y paclitaxel unido a nanopartículas de albumina (nab-P) (4-6 ciclos) seguido de mantenimiento con atezolizumab hasta la intolerancia o progresión. El IMpower130 (29) reportó un beneficio en la OS con la introducción del monoclonal anti-PD-L1 cuando se comparó con la quimioterapia (18,6 meses vs. 13,9 meses, HR 0,79

IC 95% 0,64-0,98; P=0,033), pese a que se documentó un 59% de entrecruzamiento con la inmunoterapia al momento de la progresión. No obstante, el beneficio real de esta combinación fue circunscrito a los sujetos sin mutaciones en EGFR/ALK y entre aquellos sin extensión hepática de la enfermedad, sugiriendo un papel aditivo con el uso concomitante del bevacizumab. Por otra parte, el uso del atezolizumab en combinación también mejoró la PFS (7,0 meses en el brazo de atezolizumab más quimioterapia *vs.* 5,5 meses en el brazo de quimioterapia, HR 0,64 IC 95% 0,54 -0,77; P<0,0001) y la RR (49,2% *vs.* 39,2%, respectivamente).

Finalmente, dos estudios solo reclutaron pacientes asiáticos; el ORIENT, que aleatorizó (2:1) 397 pacientes con CPCNP no escamoso avanzado sin alteraciones en EGFR o ALK a recibir sintilimab 200 mg más quimioterapia con base en platino *vs.* cisplatino/pemetrexed/placebo c/3 semanas por 4 ciclos seguidos, en ambos casos, de mantenimiento con sintilimab/pemetrexed o pemetrexed/placebo. La adición del sintilimab mejoró significativamente la PFS en comparación con el control (8,9 meses *vs.* 5,0 meses, HR 0,48 IC 95% 0,362-0,643; P<0,00001), al igual que incrementó la RR (51,9% *vs.* 29,8%). El beneficio para la PFS fue evidente en todos los subgrupos, siendo superior para los pacientes con expresión positiva de PD-L1 (1-49% HR 0,50 IC 95% 0,28-0,92 y $\geq 50\%$ HR 0,31 IC 95% 0,19-0,49) *vs.* aquellos con tumores con PD-L1 negativo (HR 0,66 IC 95% 0,41-1,091) (30).

El otro estudio dirigido a la población asiática exclusiva fue el RATIONALE 307, un experimento clínico fase 3 que incluyó 334 pacientes con CPCNO de patrón no escamoso sin alteraciones en EGFR o ALK. El estudio asignó de forma aleatoria (2:1) el uso de tislelizumab (200 mg) más la combinación de platino y pemetrexed por 4 ciclos seguido de tislelizumab más pemetrexed *vs.* el modelo de tratamiento estándar solo con quimioterapia. El uso del tislelizumab mejoró la mediana de la PFS (9,7 meses *vs.* 7,6 meses, HR 0,56

IC 95%CI 0,46-0,90; P<0,0044) y la RR (57,4% *vs.* 37%). Sin embargo, el análisis por subgrupos demostró ineficacia sobre la PFS para aquellos con PD-L1 negativo (HR 0,76 IC 95% 0,46-1,22), mientras el mayor beneficio se vio para la población de altos expresores (PD-L1 $\geq 50\%$ HR 0,31 IC 0,17-0,57) (31).

En los pacientes con CPCNP de patrón escamoso avanzado el estudio KEYNOTE-407 aleatorizó pacientes (1:1) a recibir carboplatino/paclitaxel o paclitaxel unido a nanopartículas de albumina +/- pembrolizumab hasta completar 35 ciclos o 2 años de tratamiento. La combinación de quimioterapia más el anti-PD-1 se asoció con una mejora significativa de la RR (58,4% *vs.* 35,0%; P=0,0004) y de la OS (HR 0,64, 15,9 *vs.* 11,3 meses; P=0,0008). El beneficio sobre la OS fue homogéneo entre todos los subgrupos de expresión del PD-L1 (TPS <1% HR 0,61, TPS 1%-49% HR 0,57, y TPS $\geq 50\%$ HR 0,64) (32,33). De hecho, la adición de pembrolizumab a la quimioterapia mantuvo o mejoró la calidad de vida (HRQoL) valorada a las 9 y 18 semanas de seguimiento (42). En el experimento clínico fase 3 RATIONALE 307, 360 pacientes asiáticos con CPCNP de patrón escamoso avanzado (*all comers*) fueron aleatorizados a recibir tislelizumab más nab-P o quimioterapia sola. El brazo de la combinación con el monoclonal alcanzó una PFS más prolongada (7,6 meses *vs.* 5,5 meses) y una mayor RR (74% *vs.* 50%). El beneficio sobre la PFS fue evidente en todos los subgrupos de expresión de PD-L1 (35).

Finalmente, el estudio CheckMate 9LA (37) valoró la combinación de nivolumab más ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia *vs.* quimioterapia en primera línea para pacientes con CPCNP avanzado indistintamente de su variante histológica. En el análisis intermedio se encontró que la mediana para la S se prologó significativamente con el uso de la inmunoterapia dual más la quimioterapia comparada con la quimioterapia sola (14,1 meses *vs.* 10,7 meses, HR 0,69 IC 96,71% 0,55-0,87; P=0,0006); el beneficio ocurrió de manera

independiente al subtipo histológico (histología escamosa 14,5 vs. 9,1 meses, HR 0,62 e histología no escamosa 17,0 vs. 11,9 meses, HR 0,69), y para los tumores PD-L1-positivos ($\geq 1\%$ HR 0,64) y PD-L1-negativos ($< 1\%$ HR 0,62). La FDA aprobó este modelo de tratamiento como parte de la primera línea en mayo de 2020 y la EMA en septiembre del mismo año.

El estudio POSEIDON (NCT03164616) actualmente en curso, está evaluando la efectividad del durvalumab en combinación con quimioterapia con y sin tremelimumab vs. la quimioterapia sola en pacientes con CPCNP usando como desenlaces primarios la PFS y OS de acuerdo a una revisión independiente. Se estima que sus resultados estarán disponibles en abril de 2021. Independientemente de estos resultados clínicamente relevantes, otros estudios no reportaron beneficios en la OS cuando se valoró el uso de la quimioterapia en combinación con ICIs, incluyendo el IMpower132 (28), la parte 2 del CheckMate 227³⁶ y el IMpower131 (34). En el estudio IMpower132, la adición del atezolizumab a la quimioterapia con platino más pemetrexed impactó la PFS vs. la quimioterapia sola (7,6 meses vs. 5,2 meses, HR 0,60 IC 95% 0,49-0,72; $P < 0,0001$) sin modificar significativamente la OS (18,1 meses vs. 13,6 meses, HR 0,81 IC 95% 0,64-1,03; $P = 0,0797$) al término del seguimiento (la OS final aún se encuentra pendiente) (28). Así mismo, la parte 2 del CheckMate 227 no encontró un impacto positivo con la combinación de nivolumab más quimioterapia vs. la quimioterapia sola en los pacientes con histología no escamosa (18,8 meses vs. 15,6 meses, HR 0,86 IC 95% 0,69-1,08; $P = 0,1859$), aunque un análisis exploratorio demostró impacto con la combinación en los pacientes con PD-L1 $\geq 50\%$ (HR 0,56) (36). Por otra parte, el estudio IMpower131, probó la combinación de atezolizumab más quimioterapia en 1.021 pacientes con CPCNP de patrón escamoso sin modificar la OS al comparar con la quimioterapia sola (14,2 meses vs. 13,5 meses, HR 0,88 IC 95% 0,73-1,05; $P = 0,16$). Como excepción, el IMpower131 demostró superioridad para el brazo

experimental respecto de la OS en el subgrupo de pacientes con alta expresión de PD-L1 (HR 0,48 IC 95% 0,29-0,81) (34). La Figura 3 ilustra las opciones de tratamiento para los pacientes con CPCNP sin blancos moleculares potencialmente modulables.

Interrogantes abiertos

Globalmente, los datos apoyan el hecho de que los ICIs son el nuevo tratamiento estándar en los pacientes con CPCNP avanzado, independiente del subtipo histológico y de la expresión de PD-L1, siendo la estrategia en combinación la más adecuada para los tumores con PD-L1 negativo (43). Sin embargo, aún existe controversia alrededor del mejor manejo para aquellos con un PD-L1 $\geq 50\%$, ya que ninguno de los experimentos comparó de forma directa el uso de un ICI más quimioterapia vs. la monoterapia con un ICI. La comparación indirecta entre los estudios mostró desenlaces similares respecto de la OS entre los pacientes con PD-L1 $\geq 50\%$, con perfiles de toxicidad diferentes, sugiriendo por el momento que la monoterapia con pembrolizumab puede ser la opción más razonable para esta población. El estudio EA5163/S1709 está valorando si la inducción con pembrolizumab es superior a la combinación de pemetrexed más platino y pembrolizumab en pacientes con tumores no escamosos avanzados. Dicho experimento se estratificará de acuerdo al nivel de expresión del PD-L1 ($\geq 50\%$ vs. 1-49%) para poder elucidar la mejor estrategia. El uso de otros biomarcadores y su utilidad para seleccionar a los pacientes con base en la genómica sigue siendo un área plena de incertidumbre, en especial, si se consideran algunas alteraciones que favorecen la resistencia intrínseca (STK11 y KEAP1) o una mayor sensibilidad a la inmunoterapia (ARID1A). Por el momento, los resultados han sido variables y continúan sin confirmación prospectiva.

Finalmente, la duración óptima del tratamiento permanece indefinida. Basándose en los datos del estudio

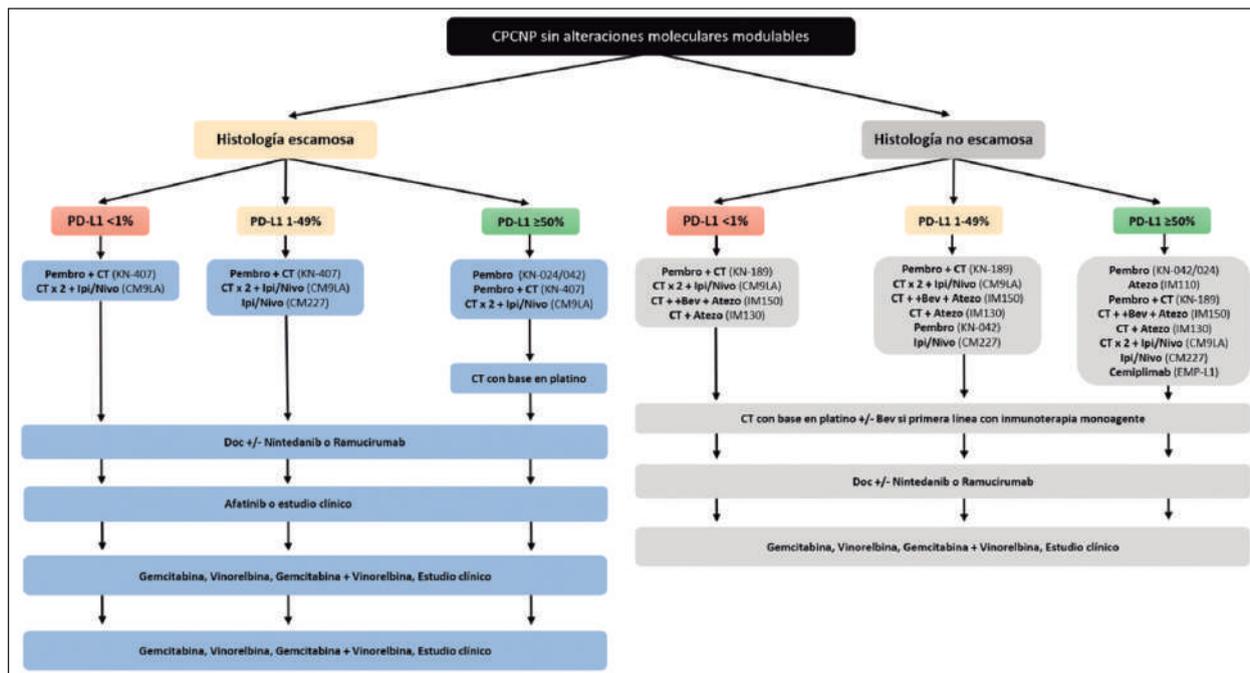


Figura 3. Opciones de tratamiento para los pacientes con CPCNP sin blancos moleculares potencialmente modulables según la información obtenida de los experimentos clínicos fase 3 descritos.

CheckMate 153, el tratamiento con ICI debería continuar por más de un año (44). No obstante, para aquellos pacientes que completaron el número de ciclos por protocolo y progresaron, la reinducción con los ICIs puede brindar un beneficio clínico en cerca del 80% de los casos (9). Actualmente, no hay parámetros definidos para definir cuales sujetos podrían ser candidatos para continuar una estrategia de supresión y reinducción.

Referencias

1. Garon EB, Hellmann MD, Rizvi NA, Carcereny E, Leigh NB, Ahn MJ et al. Five-Year Overall Survival for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Pembrolizumab: Results From the Phase I KEYNOTE-001 Study. *J Clin Oncol*, 2019;37(28):2518-25234
2. Faivre-Finn C, Vicente D, Kurata T, Planchard D, Paz-Ares L, Vansteenkiste J et al. LBA49 Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC: 4-year survival

- update from the phase III PACIFIC trial. *Ann Oncol*, 2020;31:S1178-S11781
3. Provencio M, Nadal E, Insa A, García-Campelo M, Casal-Rubio J, Dómine M et al. Neoadjuvant chemotherapy and nivolumab in resectable non-small-cell lung cancer (NADIM): an open-label, Multicentre, single-arm, Phase 2 trial. *Lancet Onco*24, 2020;21(11):1413-14-8
4. Benitez JC, Remon J, Besse B. Current Panorama and Challenges for Neoadjuvant Cancer Immunotherapy. *Clin Cancer Res*, 2020;26(19):5068-50755
5. Teixido C, Reguart N, Using biomarkers to determine optimal combinations with immunotherapy (biomarker discovery perspective). *Future OnEngl*, 2020;16(23):1677-1671
6. Tsao MS, Kerr KM, Kockx M, Beasley MB, Borczuk AC, Botling J et al. PD-L1 Immunohistochemistry Comparability Study in Real-Life Clinical Samples: Results of Blueprint Phase 2 Project. *J Thorac Oncol*, 2018;13(9):1302-13113
7. Aguilar EJ, Ricciuti B, Gainor JF, Kehl KL, Kravets S, Dahlberg S et al. Outcomes to first-line pembrolizumab in patients with non-small-cell lung cancer and very high PD-L1 expression. *Ann Oncol*, 2019;30(10):1653-1688

8. Reck M. Rodríguez-Abreu D. Robinson AG. Hui R. Csőszi T. Fülöp A et al. Pembrolizumab vs. Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 2016;375(19):1823-1874
9. Brahmer JR. Rodríguez-Abreu D. Robinson AG. Hui R. Csőszi T. Fülöp A et al. KEYNOTE-024 5-year OS update: First-line (1L) pembrolizumab (pembro) vs platinum-based chemotherapy (chemo) in patients (pts) with metastatic NSCLC and PD-L1 tumour proportion score (TPS) $\geq 50\%$. *Ann Oncol*, 2020;31:S1181-S11884
10. Mok TSK, Wu Y-L. Kudaba I. Kowalski D. Cho B, Turna H et al. Pembrolizumab vs. 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 Oncol*, 2019;393(10183):1819-183-7
11. Mok TSK, Wu Y-L. Kudaba I. Kowalski D. Cho B, Turna H et al. Final analysis of the phase III KEYNOTE-042 study: Pembrolizumab (Pembro) vs. platinum-based chemotherapy (Chemo) as first-line therapy for patients (Pts) with PD-L1-positive locally advanced/metastatic NSCLC. *Ann Oncol*, 2019;30:i363
12. Herbst RS. Giaccone G. De Marinis F. Reinmuth N, Vergnenegre A. Barrios CH et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med*, 2020;383(14):1328-13346
13. Sezer A. Kilickap S. Gümüş M. Bondarenko I, Özgüroglu M. Gogishvili M et al. LBA52 EMPower-Lung 1: Phase III first-line (1L) cemiplimab monotherapy vs platinum-doublet chemotherapy (chemo) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) $\geq 50\%$. *Ann Oncol*, 2020;31:S1182-S11885
14. Brahmer JR. Rodríguez-Abreu D. Robinson AG. Hui R. Csőszi T. Fülöp A et al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab vs. chemotherapy in advanced. PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre. International. Randomised. Open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2017;18(12):1600-160-3
15. 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. *N Engl J Med*, 2017;376(25):2415-2493
16. Rizvi NA. Cho BC. Reinmuth N. Lee KH. Luft A. Ahn MJ et al. Durvalumab With or Without Tremelimumab vs Standard Chemotherapy in First-line Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: The MYS-TIC Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 2020;6(5):661-6737
17. Ramalingam SS. Ciuleanu TE. Pluzanski A. Lee J, Schenker M. Bernabe-Caro R et al. Nivolumab + ipilimumab vs. platinum-doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: Three-year update from CheckMate 227 Part 1. *J Clin Oncol*, 2020;38(15_suppl):9500-9500
18. Hellmann MD. Paz-Ares L. Bernabe Caro R, Zurawski B. Kim S. Carcereny-Costa E et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 2019;381(21):2020-20331
19. Ready N. Hellmann MD. Awad MM. Otterson GA. Gutierrez M. Gainor JF et al. First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (CheckMate 568): Outcomes by Programmed Death Ligand 1 and Tumor Mutational Burden as Biomarkers. *J Clin Oncol*, 2019;37(12):992-1042
20. Hellmann MD. Ciuleanu T-E. Pluzanski A. Lee JS. Otterson GA. Audigier-Valette C et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med*, 2018;378(22):2093-2146
21. Marabelle A. Fakih M. Lopez J, Shah M, Shapira-Frommer R. Nakagawa K et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort. Open-label. Phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol*, 2020;21(10):1353-13-9
22. Ramalingam SS. Ciuleanu TE. Pluzanski A. Lee J, Schenker M. Bernabe-Caro R et al. Nivolumab + ipilimumab vs. platinum-doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: Three-year update from CheckMate 227 Part 1. *J Clin Oncol*, 2020;38(15_suppl):9500-9500
23. Ferrara R. Facchinetti F. Calareso G. Kasraoui I, Signorelli D. Proto C et al. Hyperprogressive disease (HPD) upon first-line PD-1/PD-L1 inhibitors (ICI) as single agent or in combination with platinum-based chemotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts). *Ann Oncol*, 2020;31:S892
24. Gandhi L. Rodríguez-Abreu D. Gadgeel S. Esteban E. Felip E. De Angelis F et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 2018;378(22):2078-2005
25. Rodríguez-Abreu D. Powell SF. Hochmair M. Gadgeel SM. Esteban E. Felip E. Et al. Final analysis of KEYNOTE-189: Pemetrexed-platinum chemotherapy (chemo) with or without pembrolizumab (pembro) in patients (pts) with previously untreated metastatic nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol*, 2020;38(15_suppl):9582-9582
26. Socinski MA. Jotte RM. Cappuzzo F. Orlandi F, Stroyakovskiy D. Nogasmi N et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*, 2018;378(24):2288-2348
27. Reck M. Mok TSK. Nishio M. Jotte R. Cappuzzo F. Orlandi F et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations

- or baseline liver metastases in a randomised. Open-label phase 3 trial. *Lancet Respir Med*, 2019;7(5):387-40
28. Papadimitrakopoulou V. Cobo M. Bordoni R. Bordoni R. Dubray-Longeras P Szalai Z et al. IMpower132: PFS and Safety Results with 1L Atezolizumab + Carboplatin/ Cisplatin + Pemetrexed in Stage IV Non-Squamous NSCLC. *J Thorac Oncol*, 2018;13(10):S332-S362
 29. West H. McCleod M. Hussein M. Morabito A. Rittmeyer A. Conter HJ et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre. Randomised. Open-label. Phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2019;20(7):924-9-6
 30. Yang Y, Wang Z. Fang J, Yu Q. Han B. Cang S et al. Efficacy and Safety of Sintilimab Plus Pemetrexed and Platinum as First-Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Nonsquamous NSCLC: a Randomized. Double-Blind. Phase 3 Study (Oncology pRogram by InnovENT anti-PD-1-11). *J Thorac Oncol*, 2020;15(10):1636-1614
 31. Lu S, Yu Y, Yu X. Hu Y. Ma Z. Li X et al, Tislelizumab + chemotherapy vs chemotherapy alone as first-line treatment for locally advanced/metastatic nonsquamous NSCLC. *Ann Oncol*, 2020;31:S816-S877
 32. Paz-Ares L. Luft A, Vicente D, Tafreshi A. Gümüs M. Mazières J et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 2018;379(21):2040-2065
 33. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A. Robinson A, Soto Parra H. Mazières J et al. Pembrolizumab (pembro) + chemotherapy (chemo) in metastatic squamous NSCLC: Final analysis and progression after the next line of therapy (PFS2) in KEYNOTE-407. *Ann Oncol*, 2019;30:v918-v980
 34. Jotte R. Cappuzzo F, Vynnychenko I, Stroyakovskiy D. Rodríguez-Abreu D. Hussein M et al. Atezolizumab in Combination With Carboplatin and Nab-Paclitaxel in Advanced Squamous NSCLC (IMpower131): Results From a Randomized Phase III Trial. *J Thorac Oncol*, 2020;15(8):1351-1328
 35. Wang J. Lu S. Hu C, Sun Y, Yang K. Chen M et al, Updated analysis of tislelizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone as first-line treatment of advanced squamous non-small cell lung cancer (SQ NSCLC). *Ann Oncol*, 2020;31:S878
 36. Paz-Ares L. Ciuleanu TE, Yu X, Salman P. Pluzanski A. Nagrial A et al. Nivolumab (NIVO) + platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs chemo as first-line (1L) treatment (tx) for advanced non-small cell lung cancer (aNSCLC): CheckMate 227 - part 2 final analysis. *Ann Oncol*, 2019;30:xi67-xi04
 37. Reck M. Ciuleanu T-E. Dols MC, Schenker M, Zurawski B. Menezes J et al. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + 2 cycles of platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs 4 cycles chemo as first-line (1L) treatment (tx) for stage IV/recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC): CheckMate 9LA. *J Clin Oncol*, 2020;38(15_suppl):9501-9501
 38. Garassino M. Rodríguez-Abreu D. Gadgeel S. Esteban E. Felip E, Speranza G et al. Evaluation of TMB in KEYNOTE-189: Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Placebo Plus Chemotherapy for Nonsquamous NSCLC. *J Thorac Oncol*, 2019;14(10):S216-S227
 39. Garassino MC. Gadgeel SM. Rodríguez-Abreu D. Felip E. Esteban E, Speranza G et al. Evaluation of blood TMB (bTMB) in KEYNOTE-189: Pembrolizumab (pembro) plus chemotherapy (chemo) with pemetrexed and platinum vs. placebo plus chemo as first-line therapy for metastatic nonsquamous NSCLC. *J Clin Oncol*, 2020;38(15_suppl):9521-9521
 40. Socinski MA. Mok TS. Nishio M. Jotte RM. Cappuzzo F. Orlandi F et al. IMpower150 final analysis: Efficacy of atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) and chemotherapy in first-line (1L) metastatic nonsquamous (nsq) non-small cell lung cancer (NSCLC) across key subgroups. *Cancer Res*, 2020;80(16 Supplement):CT216
 41. Reck M. Mok T, Socinski MA. Jotte R. Lim D. Cappuzzo F et al. IMpower150: Updated efficacy analysis in patients with EGFR mutations. *Ann Oncol*, 2020;31:S837-S807
 42. Mazieres J. Kowalski D. Luft A, Vicente D, Tafreshi A. Gümüs M et al. Health-Related Quality of Life With Carboplatin-Paclitaxel or nab-Paclitaxel With or Without Pembrolizumab in Patients With Metastatic Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*, 2020;38(3):271-248
 43. Borghaei H. Langer CJ. Paz-Ares L. Rodríguez-Abreu D. Halmos B. Garassino MC et al. Pembrolizumab plus chemotherapy vs. 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(22):4867-4842
 44. Waterhouse DM. Garon EB. Chandler J. McCleod M. Hussein M. Jotte R et al. Continuous Vs. 1-Year Fixed-Duration Nivolumab in Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: CheckMate 153. *J Clin Oncol*, 2020;38(33):3863-3831

Recibido: Marzo 9, 2021
Aceptado: Marzo 10, 2021

Correspondencia:
 Jordi Remon
 jremon@hnhospitales.com