

# Resultados en salud de pembrolizumab, pemetrexed y platinos en cáncer de pulmón no microcítico en vida real

RAMÍREZ LÓPEZ A, VIUDEZ MARTÍNEZ A, ESPADAS GARCÍA I, LÓPEZ-NIETO SEMPERE J, BURGOS SAN JOSÉ A

Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante, España

Fecha de recepción: 13/11/2023 - Fecha de aceptación: 18/12/2023

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X20260003000015>

## RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar la efectividad y seguridad de pembrolizumab, pemetrexed y platinos en cáncer de pulmón no microcítico metastásico con expresión de PD-L1 <50% o negativo.

**Método:** Estudio descriptivo retrospectivo en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico metastásico con expresión de PD-L1 <50% o negativo tratados en primera línea con pembrolizumab, pemetrexed y platinos. La efectividad fue evaluada mediante supervivencia global y supervivencia libre de progresión. La toxicidad fue descrita mediante los Criterios Comunes de Terminología de Efectos Adversos v5.0.

**Resultados:** Se incluyeron 39 pacientes con una mediana de edad de 64 años [RIC 60,0-70,5]. La mediana de se-

guimiento fue de 11,9 meses [RIC: 7,7-15,8]. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 14,4 meses (IC95%: 10,0-18,9) y la mediana de supervivencia global fue de 20,8 meses (IC95% 15,1-26,5). El 97,4% de los pacientes sufrieron efectos adversos. El 7,7% de los pacientes experimentaron leucopenia y neutropenia grado 4. El índice pronóstico a inmunoterapia de cáncer de pulmón (LIPI) mostró una correlación con la efectividad no estadísticamente significativa (SLP  $p=0,288$ ; SG=0,176).

**Conclusiones:** En la muestra analizada, la efectividad de pembrolizumab con quimioterapia fue mayor o igual a los resultados del ensayo KEYNOTE 189. Se necesitan más estudios combinando LIPI y expresión de PD-L1 para mejorar el índice predictivo a inmunoterapia.

Palabras clave: **Pembrolizumab, efectividad, seguridad, anticuerpos monoclonales humanizados, cáncer de pulmón, biomarcadores, resultados del tratamiento.**

## *Real-world health outcomes of pembrolizumab, pemetrexed and platinum in non-small-cell lung cancer*

### ABSTRACT

**Objective:** To determine effectiveness and safety of pembrolizumab, in association with pemetrexed and platinum, in metastatic non-small-cell lung cancer with PD-L1 expression <50% or negative.

**Methods:** Retrospective descriptive study in patients with metastatic non-small-cell lung cancer with PD-L1 expression <50% or negative treated first-line with pembrolizumab, pemetrexed and platinum. Effectiveness was assessed by overall survival (OS) and progression-free survival (PFS). Toxicity was described by Common Adverse Event Terminology Criteria v5.0.

**Results:** 39 patients with a median age of 64 years [ICR 60.0-70.5] were included. Median follow-up was 11.9

months [ICR 7.7-15.8]. The median progression-free survival was 14.4 months (95%CI 10.0-18.9) and the median overall survival was 20.8 months (95%CI 15.1-26.5). Around 97.4% of patients suffered adverse events. 7.7% of patients experienced leukopenia and neutropenia grade 4. The lung cancer immunotherapy prognostic index (LIPI) showed a non-statistically significant correlation with effectiveness (PFS  $p=0.288$ ; OS=0.176).

**Conclusions:** In the sample analyzed, the effectiveness of pembrolizumab with chemotherapy was greater than or equal to the results of the KEYNOTE 189 trial. Additional studies combining LIPI and PD-L1 expression are needed to improve the predictive index to immunotherapy.

Keywords: **Pembrolizumab, effectiveness, safety, antibodies monoclonal humanized, lung neoplasms, biomarkers, treatment outcome.**

## INTRODUCCIÓN

Según el informe del Observatorio Global del Cáncer (GLOBOCAN) en 2020, el cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer, con un número estimado de 2.2 millones de casos nuevos al año y 1,8 millones de muertes. El cáncer de mama es el tumor más diagnosticado (11.7% de los casos) seguido en 2º lugar del cáncer de pulmón (11.4% de los casos)<sup>1</sup>. La edad media de aparición del cáncer de pulmón oscila entre los 55 y los 75 años, siendo más frecuente en hombres que en mujeres. El tabaco sigue siendo la principal causa de cáncer de pulmón en la mayoría de los pacientes (71%), seguido del radón<sup>2</sup>.

Los tumores pulmonares se clasifican en dos grandes grupos, carcinomas de pulmón microcíticos o de células pequeñas (CPM), que representan aproximadamente un 15-20% de los cánceres de pulmón, y carcinomas de pulmón no microcíticos o de células no pequeñas (CPNM), que representan el 80-85%<sup>3</sup>. Dentro de los CPNM se distinguen a su vez distintos subtipos histológicos, siendo los más prevalentes: adenocarcinoma (37-47%), carcinoma epidermoide o de células escamosas (25-32%) y carcinoma de células grandes (10-18%)<sup>1</sup>.

Más de dos tercios de los pacientes con CPNM son diagnosticados en un estadio localmente avanzado o metastásico de la enfermedad (estadio III B y estadio IV), escenario en el que los tratamientos basados en quimioterapia ofrecen escasa eficacia y su pronóstico es desfavorable, con tasas de supervivencia a 5 años del 10-13% en estadios localmente avanzados e inferior al 5% en los metastásicos<sup>4</sup>.

La combinación de cisplatino o carboplatino con un segundo quimioterápico ha sido el tratamiento estándar de primera línea para los pacientes con CPNM localmente avanzado (IIIB) o metastásico (IV) desde principios de la década de los años 90 hasta la reciente aparición de la inmunoterapia. Desafortunadamente, la mediana de supervivencia de esta enfermedad no supera el año de vida, lo que evidencia la gran necesidad de búsqueda de nuevas opciones terapéuticas para estos pacientes<sup>5</sup>. La terapia combinada de inhibidores de puntos de control inmunitarios (ICIs) y quimioterapia se considera actualmente una de las opciones de tratamiento estándar para pacientes con CPNM avanzado<sup>6</sup>. Estos agentes inhiben puntos de control inmunitarios clave que regulan la respuesta inmunitaria, pero que las células tumorales utilizan para evadir el sistema inmunitario de los pacientes. Al bloquear estas interacciones receptor-ligando, un subconjunto concreto de células T se activa para reconocer y responder a las células tumorales. Estas respuestas son prometedoras y ya se han observado en aproximadamente el 20% de los pacientes respuestas duraderas a la inmunoterapia<sup>7</sup>.

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal IgG4 humanizado, potente y altamente selectivo que se une al receptor de la muerte programada-1 (PD-1) y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2. Este mecanismo potencia la respuesta de las células T ante las células tumorales que expresan dichos ligandos<sup>8</sup>.

La combinación de pembrolizumab, platino y pemetrexed está autorizada por las agencias reguladoras como tratamiento de primera línea para cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado con expresión de PD-L1 negativa o < 50%, sin alteraciones moleculares en EGFR/ALK, y así lo recomiendan las principales guías de práctica

clínica<sup>9,10,11</sup>. Esta indicación está sustentada fundamentalmente en los resultados del ensayo fase II KEYNOTE-021<sup>12</sup> y fase III KEYNOTE-189 que demostraron que la adición de pembrolizumab a la quimioterapia estándar en estos pacientes resultó en un incremento significativo de la supervivencia global (SG) (mediana SG no alcanzada en el brazo con pembrolizumab frente a 11,3 meses IC95% 8,7-15,1 en el brazo sin pembrolizumab; HR 0,49 IC95% 0,38-0,64,  $p < 0,001$ ) y de la supervivencia libre de progresión (SLP) (mediana de SLP 8,8 meses IC95% 7-6-9,2 en el brazo de la combinación con pembrolizumab frente a mediana de SLP 4,9 meses IC95% 4,7-5,5 en el brazo sin pembrolizumab; HR=0,52 IC95% 0,43-0,64,  $p < 0,001$ )<sup>13,14</sup>.

Las guías del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) posicionan actualmente la combinación de pembrolizumab, pemetrexed y carboplatino o cisplatino como el régimen adecuado de categoría 1 para CPNM adenocarcinoma avanzado/metastásico en primera línea<sup>15</sup>.

Se ha propuesto que el proceso inflamatorio es un mecanismo de inmunorresistencia en pacientes con cáncer, que favorece su crecimiento y diseminación y activa vías de señalización oncogénicas. Se han investigado numerosos parámetros sanguíneos rutinarios como posibles biomarcadores inflamatorios como la concentración elevada de leucocitos circulantes, el recuento absoluto de neutrófilos (RAN), el recuento absoluto de plaquetas y el nivel de lactato deshidrogenasa (LDH). El factor predictivo de respuesta a inmunoterapia (LIPI) está basado en los niveles de LDH y la derivada del recuento neutrófilos y leucocitos (dNLR; (RAN)/[concentración de leucocitos – (RAN)]). Se utiliza para medir el estado inflamatorio en varios tipos de cáncer, incluido el CPNM<sup>16,17</sup>. Se ha desarrollado este índice sobre la base  $dNLR > 3$  y el valor de LDH mayor al límite superior de la normalidad (LSN) caracterizando a los pacientes en 3 grupos (LIPI 0: buen pronóstico; LIPI 1: pronóstico intermedio; LIPI 2: mal pronóstico)<sup>17</sup>. Sin embargo, es necesaria la realización de estudios en vida real adicionales que permitan establecer una correlación clara entre la puntuación de dicho índice y el pronóstico clínico.

Las condiciones de utilización de los fármacos en la práctica clínica habitual suelen ser mucho menos restrictivas que las de los ensayos clínicos que dieron lugar a su aprobación, motivando que los resultados de efectividad y seguridad sean diferentes a los obtenidos en dichos ensayos clínicos.

Por ello, el objetivo principal del estudio es evaluar la efectividad y seguridad de esta combinación de inmunoterapia en el tratamiento en primera línea del CPNM localmente avanzado/metastásico.

Como objetivo secundario se estudiará la posible relación entre el índice LIPI y la respuesta de los pacientes al tratamiento con inmunoterapia.

## MÉTODOS

Estudio observacional retrospectivo que incluyó pacientes de  $\geq 18$  años con CPNM metastásico con expresión PD-L1 negativa o <50%, sin alteraciones moleculares en EGFR/ALK, tratados con pembrolizumab, platino y pemetrexed en primera línea, durante al menos 4 ciclos (fase de inducción del tratamiento), en un hospital de tercer nivel.

El período de inclusión abarcó desde marzo de 2020 hasta febrero de 2023. El tratamiento consistió en una fase de inducción de 4 ciclos de pembrolizumab 200 mg o

2 mg/kg administrados cada 3 semanas, pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> y carboplatino AUC5 o cisplatino de 75 mg/m<sup>2</sup> seguido de una fase de mantenimiento con pembrolizumab y pemetrexed a las mismas dosis utilizadas en la fase de inducción. Este tratamiento continuaba hasta progresión, exitus o toxicidad inaceptable.

Las variables relacionadas con el paciente y el tumor están reflejadas en la Tabla 1 y Tabla 2.

La efectividad se evaluó mediante dos variables de resultado: SLP, definida como el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la fecha de progresión objetiva de la enfermedad y SG definida como el tiempo desde la fecha de inicio del tratamiento hasta la fecha de muerte. La evaluación de la seguridad se realizó según los Criterios Comunes de Terminología de Eventos Adversos (CTCAE) v5.0 del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos. Los datos se obtuvieron de la historia clínica digital Orion-Clinic® v11.0 y el sistema de gestión farmacoterapéutica del paciente oncohematológico Farmis-Oncofarm® v3.0.

**Tabla 1: Características basales de los pacientes**

Sexo	N= 39
• Hombre	21 (54,0%)
• Mujer	18 (46,0%)
Edad (mediana-RIC)	64 años [60,0-70,5]
Peso (media-IC95%)	64,9 kg (60,2-69,6)
IMC (media-IC95%)	23,2 kg/m <sup>2</sup> (22,2-25,0)
Hábito tabáquico (media-IC95%)	48,3 años-paquete (35,1-49,5)
Hábito tabáquico	
• Fumador actual	23 (59,0%)
• Exfumador	12 (30,8%)
• No fumador	4 (10,2%)
Comorbilidades	
Sin comorbilidades	33 (84,6%)
Con comorbilidades	6 (15,4%)
• VHB	2
• VIH	2
• VHC	2
• Psoriasis	1
• Síndrome intestino irritable	1
• Sjogren	1
ECOG	
• 0	10 (25,6%)
• 1	29 (74,4%)

### Análisis de datos

Las variables categóricas se describieron mediante frecuencias y las cuantitativas mediante medidas de tendencia central (media, mediana) y de dispersión (desviación estándar (DE), IC95%, rango intercuartílico (RIC)).

El análisis de supervivencia se realizó mediante el método Kaplan-Meier. Se consideró como nivel de significación estadística  $p < 0,05$ . Para la ejecución del análisis se utilizó el paquete estadístico Sigmaplot® v11.0 (Systat Software Inc., Chicago, IL, USA).

### Aspecto éticos y legales

Este estudio observacional fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación con Medicamentos del hospital donde se desarrolló la investigación.

**Tabla 2: Características del tumor**

Histología del tumor	
• Adenocarcinoma	30 (100%)
Estadio al inicio	
• IIIB	3 (7,7%)
• IVA	6 (15,4%)
• IVB	30 (76,9%)
Presencia de metástasis basales	
• 0	3 (7,7%)
• 1	14 (35,9%)
• 2	15 (38,5%)
• 3	5 (12,8%)
• 4	2 (5,1%)
Localización metástasis	
• Ganglionares	15 (38,5%)
• Pleurales	15 (38,5%)
• Óseas	13 (33,3%)
• Suprarrenales	13 (33,3%)
• Cerebrales	5 (12,8%)
• Hepáticas	4 (10,3%)
Expresión PD-L1	
• <1 %	30 (76,9%)
• 1-49 %	9 (23,1%)
LIPI 0	18 (46,2%)
LIPI 1	13 (33,3%)
LIPI 2	8 (20,5%)

## RESULTADOS

Se incluyeron 39 pacientes (54% varones vs 46% mujeres) con una mediana de edad de 64 años [RIC 60,0-70,5] (Tabla 1) y un hábito tabáquico medio de 48,3 (IC95%: 35,1-49,5) años-paquete. El PS fue 0 en 10 pacientes (25,6%) y 1 en 29 pacientes (75,4%).

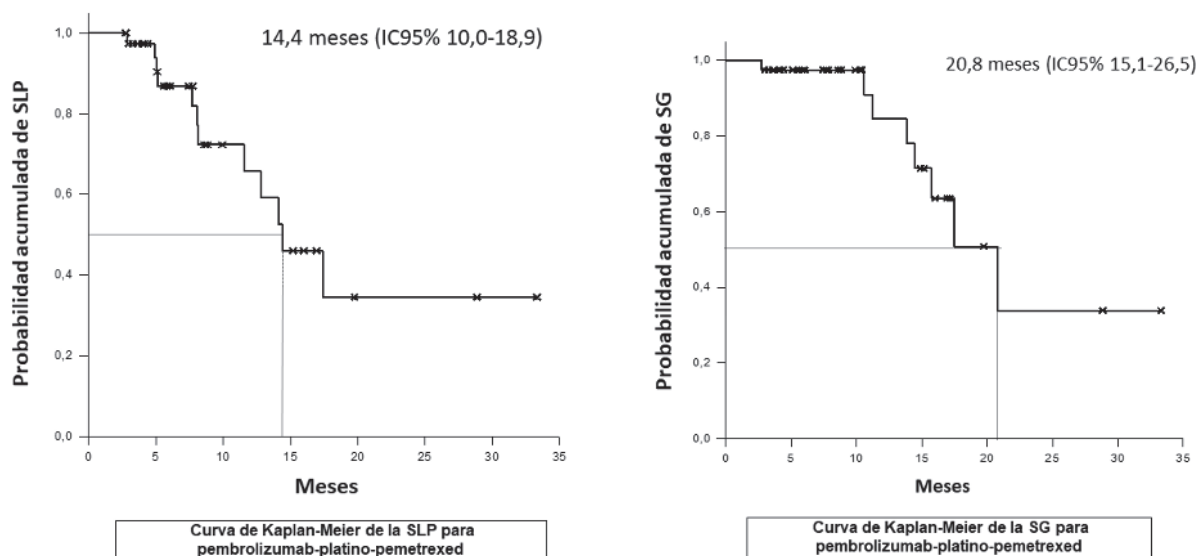
El tumor era metastásico desde el diagnóstico en el 90,0% de los pacientes. Las metástasis ganglionares (38,5%) y pleurales (38,5%) fueron las más frecuentes. La expresión de PD-L1 fue <1% en el 76,9% de los pacientes y entre 1-49% en el 23,1% (Tabla 2).

Se utilizó carboplatino en 27 pacientes (69,2%) y cisplatino en 12 pacientes (30,8%). La elección del compuesto de platino debe tener en cuenta el perfil de toxicidad esperado, las comorbilidades y preferencias del paciente. El carboplatino tiene mejor perfil de tolerabilidad y menor incidencia de efectos adversos. Carboplatino está asociado con mayor riesgo de neutropenia, anemia y trombocitopenia. Las náuseas y vómitos son menos graves y más fácilmente controlables en el tratamiento con carboplatino. Por el contrario, cisplatino está asociado con mayor riesgo de náuseas, vómitos, toxicidad renal y neurotoxicidad<sup>18</sup>.

La dosis de pembrolizumab utilizada fue la dosis fija de 200 mg cada 3 semanas en el 90,0% de los pacientes y la dosis de 2 mg/kg cada 3 semanas en el resto. La intensidad de dosis de pembrolizumab (dosis por kg) fue de 3.1 mg/kg de media (IC95% 2,8-3,3).

El 56,7% de los pacientes fueron tratados con pembrolizumab a una intensidad de dosis de 3-4 mg/kg y un 3,3% de ellos se trató con más de 4 mg/kg de pembrolizumab (duplicando la dosis que supondría 2 mg/kg).

La mediana de ciclos administrados fue 11 [RIC 7-16,5 ciclos] y la mediana de seguimiento fue 11,9 meses [RIC: 7,7-15,8]. La SLP fue 14,4 meses (IC95%: 10,0-18,9) y

**Figura 1: Análisis de supervivencia SLP y SG con inmuno-quimioterapia.**

la SG 20,8 meses (IC95% 15,1-26,5) (Figura 1). El tratamiento tuvo que ser aplazado, al menos un ciclo, en el 43,3% de los pacientes debido principalmente a toxicidad hematológica y gastrointestinal. Otras causas fueron tromboembolismo pulmonar (TEP) e infección por *Pneumocystis Carinii*.

Al finalizar el estudio, 23 pacientes (59,0%) seguían en tratamiento con inmunoquimioterapia, 9 habían fallecido (23,0%) y 7 estaban siendo tratados con nintedanib-docetaxel como segunda línea (18,0%).

Los resultados de SLP y SG en función del LIPI fueron:

- LIPI 0 : SLP 11,6 meses (IC95% 7,2-16,0) y SG 13,4 meses (IC95% 8,9-17,8)
- LIPI 1: SLP 7,7 meses (IC95% 4,6-10,8) y SG 11,9 meses (IC95% 8,8-15,0)
- LIPI 2: SLP 6,7 meses (IC95% 3,5-9,8) y SG 8,7 meses (IC95% 5,5-11,8)

Se observó una tendencia a una menor SLP (11,6>7,7>6,7 meses) y SG (13,4>11,9>8,7) a medida que aumenta el LIPI. Sin embargo, este hallazgo no fue estadísticamente significativo en ninguna de las dos variables (SLP  $p=0,288$ ; SG=0,176).

## SEGURIDAD

El perfil de seguridad está recogido en la tabla 3. El 97,4% de los pacientes experimentaron alguna reacción adversa de cualquier grado. Las más frecuentes fueron astenia (74,3%) y anemia (46,2%). La toxicidad gastrointestinal fue la mayoritaria manifestándose como estreñimiento (46,2%), náuseas (35,9%), diarrea (35,9%), vómitos (28,2%) y anorexia (28,2%). La toxicidad hematológica se manifestó como anemia (46,2%), neutropenia (20,5%) y leucopenia (7,7%). Las reacciones adversas grado 3 tuvieron lugar en el 26,6% de los pacientes (astenia, anemia, diarrea, vómitos, neutropenia, infecciones, leucopenia y TEP) y grado 4 en el 7,7% (leucopenia y neutropenia).

Otros efectos secundarios de importancia han sido rash cutáneo (38,5%), conjuntivitis (20,5%), alteraciones de la vista (10,3%), tromboembolismo pulmonar (7,7%) e hipotiroidismo (5,3%).

## DISCUSIÓN

Recientemente se han presentado los resultados a los 5 años de seguimiento del ensayo KEYNOTE 189 con datos de SLP de 9,0 meses (IC95%: 8,1-10,4) y de SG de 22,0 meses (IC95%: 19,5-24,5)<sup>19</sup>. La SLP fue mayor en el estudio en vida real, 14,4 meses (IC95%: 10,0-18,9), y la SG fue similar al ensayo clínico, 20,8 meses (IC95%: 15,1-26,5).

Estas diferencias podrían ser explicadas, en parte, por el distinto modo de evaluación de la respuesta tumoral; mientras que en los ensayos clínicos se utilizaron los criterios RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumor) 1.1<sup>20</sup>, en la práctica clínica se emplearon los IrRC (Criterios de respuesta relacionados con el sistema inmunitario), en los que los incrementos del tamaño de las lesiones debidas a necrosis o hemorragia no se consideran progresión de la enfermedad y donde la estabilización de la enfermedad puede verse como un marcador de SLP.

Otro aspecto a tener en cuenta es que en el ensayo clínico se excluyeron a pacientes con metástasis en el sistema nervioso central, antecedentes de neumonitis no infecciosa que hubieran requerido glucocorticoides sistémicos, que presentaran enfermedad autoinmune activa, que estuvieran recibiendo tratamiento sistémico con inmunosupresores y que hubiesen recibido más de 30 Gy de radioterapia en el pulmón en los 6 meses previos a la primera dosis dentro del estudio<sup>14</sup>. Sin embargo, en la población del presente estudio hay 5 pacientes (12,8%) con metástasis cerebrales y 6 pacientes (15,4%) con comorbilidades (VIH, VHC, VHB, psoriasis, síndrome intestino irritable).

En el presente estudio se analizan los datos de una población reducida, lo que puede maximizar o minimizar los efectos observados en poblaciones mayores. Asimismo, esto va a producir que la incertidumbre ligada a los datos que se manejan sea mayor en este estudio.

Por otro lado, el papel del índice LIPI se ha correlacionado con la respuesta al tratamiento de inmunoterapia<sup>21</sup>. En este estudio se observó que las SLP y SG son menores en el grupo de LIPI 2, que correspondería al supuesto grupo de mal pronóstico, que los pacientes con LIPI 0 y LIPI 1. Sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente signifi-

**Tabla 3: Descripción de efectos adversos**

	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Rash	12 (30,8%)	3 (7,7%)	0	0
Astenia	10 (25,6%)	17 (43,6%)	2 (5,1%)	0
Estreñimiento	9 (23,1%)	9 (23,1%)	0	0
Anorexia	8 (20,5%)	3 (7,7%)	0	0
Anemia	7 (17,9%)	10 (25,6%)	1 (2,6%)	0
Diarrea	6 (15,4%)	3 (7,7%)	5 (12,8%)	0
Conjuntivitis	5 (12,8%)	3 (7,7%)	0	0
Náuseas	5 (12,8%)	9 (23,1%)	0	0
Vómitos	5 (12,8%)	5 (12,8%)	1 (2,6%)	0
Pérdida apetito	4 (10,3%)	0	0	0
Alopecia	3 (7,7%)	2 (5,1%)	0	0
Disgeusia	3 (7,7%)	0	0	0
Incremento GOT	3 (7,7%)	0	0	0
Incremento GPT	3 (7,7%)	0	0	0
Neutropenia	3 (7,7%)	0	3 (7,7%)	2 (5,1%)
Parestesias	3 (7,7%)	0	0	0
Incremento creatinina	3 (7,7%)	4 (10,3%)	0	0
Estomatitis	3 (7,7%)	1 (2,6%)	0	0
Alteración de la vista	3 (7,7%)	1 (2,6%)	0	0
Hipertensión	2 (5,1%)	0	0	0
Edema	2 (5,1%)	0	0	0
Otitis	2 (5,1%)	0	0	0
Mareos	2 (5,1%)	0	0	0
Dolor articular	1 (2,6%)	3 (7,7%)	0	0
Hiperpigmentación cutánea	1 (2,6%)	0	0	0
Hipotiroidismo	1 (2,6%)	1 (2,6%)	0	0
Infeción	1 (2,6%)	3 (7,7%)	1 (2,6%)	0
Leucopenia	1 (2,6%)	0	1 (2,6%)	1 (2,6%)
Insuficiencia suprarrenal	1 (2,6%)	1 (2,6%)	0	0
Tromboembolismo pulmonar	0	2 (5,1%)	1 (2,6%)	0

cativa (SLP  $p=0,288$ ; SG=0,176). El motivo de esto puede ser la baja muestra de este subgrupo (N=8) con respecto a los otros subgrupos. En los últimos estudios en curso se propone la combinación del LIPI con la expresión de PD-L1 para identificar mejor a pacientes que no son candidatas a beneficiarse de la inmunoterapia<sup>17</sup>. No obstante, esta recomendación tampoco cuenta con la suficiente evidencia científica actualmente como para pasar a ser una práctica sistemática.

Referente a la seguridad, la mayoría de reacciones adversas descritas fueron de grado 1 o 2, observándose reacciones grado 3 en el 26,6% de los pacientes y grado 4 en 7,7%, datos inferiores a los del ensayo clínico (67,2% grado 3 y 4). Las reacciones adversas más frecuentes observadas en el KN-189 a los 5 años fueron similares a las del presente estudio: anemia (48,4% vs 46,2%), estreñimiento (35,6% vs. 46,2%), diarrea (32,3% vs 35,9%), neutropenia (28,1% vs 20,5%) y vómitos (26,9 % vs 28,2%).

En el ensayo clínico se observaron endocrinopatías graves como hipotiroidismo, hipertiroidismo o diabetes mellitus tipo 1. En el ensayo clínico se observó hipotiroidismo en el 7,9 % de los pacientes vs 5,1% en el estudio actual, por lo que se debe vigilar la función tiroidea al comienzo del tratamiento y periódicamente.

En el estudio en vida real el 20,5% de los pacientes refirieron conjuntivitis y el 10,5% alteración de la vista, mientras que en el ensayo clínico el 18,5% de los pacientes experimentaron un aumento de lagrimeo. En el ensayo clínico los efectos adversos relacionados con la vista fueron diferentes: uveítis y ojo seco con baja frecuencia. No se produjo ningún caso de neumonitis, efecto adverso a

destacar por su gravedad, a diferencia de lo ocurrido en el ensayo clínico (4,9%)<sup>19</sup>.

Debemos tener en cuenta que en el presente estudio, al ser retrospectivo, se nutre de la información recogida en la historia clínica, con la limitación que esto supone. Sin embargo, a pesar de este diseño, no queda de manifiesto que exista un falseamiento a la baja del registro de dichos efectos adversos.

### CONCLUSIONES

La combinación de pembrolizumab con quimioterapia basada en platinos y pemetrexed demostró ser más eficaz que la terapia convencional en el ensayo KEYNOTE-189. Sobre este ensayo se sustenta la indicación y financiación en primera línea en pacientes con CPNM con expresión de PD-L1 < 50% o negativa, sin otras alteraciones moleculares.

Debido a las condiciones controladas de los ensayos clínicos, son importantes los estudios de efectividad y seguridad en vida real para obtener resultados de práctica asistencial. En la muestra analizada, la SLP fue mayor que en el ensayo KEYNOTE 189 (9,0 meses vs 14,4 meses). El 97,4% de los pacientes experimentaron alguna reacción adversa de cualquier grado. La toxicidad más frecuente descrita fue astenia (74,3%) y anemia (46,2%). Los eventos adversos grado  $\geq 3$  más habitual fueron diarrea y neutropenia.

Los resultados del LIPI fueron no estadísticamente significativos. Se necesitan más estudios combinando LIPI y expresión de PD-L1 para mejorar el índice predictivo a inmunoterapia.

**BIBLIOGRAFÍA**

- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(2):69-90.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249.
- García-Campelo R, Bernabe R, Cobo M, Corral J, Coves J, Dómine M et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) 2015. *Clin Transl Oncol.* 2015;17(12):1020-1029.
- Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Sullivan R. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. *Lancet Oncol.* 2013;14(12):1165-1174.
- Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, Fossella FV, Schiller JH, Paesmans M et al. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(11):847-857.
- Singh N, Temin S, Baker S Jr., Blanchard E, Brahmer JR, Celano P et al. Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO Living Guideline. *J Clin Oncol.* 2022;40(28):3323-3343.
- Bodur JN, Kasireddy V, Borghaei H. First-Line Therapies for Metastatic Lung Adenocarcinoma Without a Driver Mutation. *J Oncol Pract.* 2018;14(9):529-535.
- Haanen J CR, Lugowska I, Garassino M. . ESMO Handbook of immunoncology. 2018.
- Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20(5):497-530. DOI: 10.6004/jnccn.2022.0025.
- Majem M, Juan O, Insa A, Reguart N, Trigo JM, Carcereny E et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018) *Clin Transl Oncol.* 2019;21(1):3-17. DOI: 10.1007/s12094-018-1978-1.
- EMA(EuropeanMedicinesAgency), European Public Assessment Report (EPAR) Variación 11 de pembrolizumab (Keytruda®) Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0111-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0111-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
- Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol.* 2016;17(11):1497-1508. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30498-3.
- 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):2078-2092. DOI: 10.1056/NEJMoa1801005.
- Garassino MC, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, Speranza G, Domine M et al. Patient-reported outcomes following pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum in patients with previously untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-189): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(3):387-397. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30801-0.
- Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20(5):497-530.
- Alessi JV, Ricciuti B, Alden SL, Bertram AA, Lin JJ, Sakhi M et al. Low peripheral blood derived neutrophil-to-lymphocyte ratio (dNLR) is associated with increased tumor T-cell infiltration and favorable outcomes to first-line pembrolizumab in non-small cell lung cancer. *J Immunother Cancer.* 2021 Nov;9(11):e003536. DOI: 10.1136/jitc-2021-003536.
- Mezquita L, Audlin E, Ferrara R, Charrier M, Remon J, Planchard D et al. Association of the Lung Immune Prognostic Index With Immune Checkpoint Inhibitor Outcomes in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Onco.* 2018;4(3):351-357. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.4771.
- Vasconcellos VF, Marta GN, da Silva EM, Gois AF, de Castria TB, Riera R. Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;1(1):CD009256.
- Garassino MC, Gadgeel S, Speranza G, Felip E, Esteban E, Dómine M et al. Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase 3 KEYNOTE-189 Study. *J Clin Oncol.* 2023 Apr 10;41(11):1992-1998. DOI: 10.1200/JCO.22.01989
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228-47. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
- Ferrucci PF, Ascierto PA, Pigozzo J, Del Vecchio M, Maio M, Antonini Cappellini GC et al. Baseline neutrophils and derived neutrophil-to-lymphocyte ratio: prognostic relevance in metastatic melanoma patients receiving ipilimumab. *Ann Oncol.* 2018 Feb 1;29(2):524. doi: 10.1093/annonc/mdx059. Erratum for: *Ann Oncol.* 2016 Apr;27(4):732-8.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObrasDerivadas 4.0 Internacional.