



---

# KEYNOTE-799: Phase II Trial of Pembrolizumab + Concurrent CRT in Unresectable Stage IIIA-C NSCLC

DOI: [10.1001/jamaoncol.2021.2301](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.2301)

Comentario: Dr. Vicente Tapia - Dr. Pablo Muñoz, Servicio de Radioterapia UC

---

En la actualidad, el gold standard en el tratamiento del cáncer de pulmón localmente avanzado (NSCLC, por sus siglas en inglés, etapa IIIA-C) es el tratamiento concomitante con radioterapia y quimioterapia, seguido de una etapa de consolidación con inmunoterapia (durvalumab) por 1 año. A partir de lo anterior, y considerando los promisorios resultados oncológicos del tratamiento con inmunoterapia en NSCLC etapa IV, ha surgido la pregunta respecto del rol que la inmunoterapia puede tener en combinación con radioterapia y quimioterapia concomitante en pacientes con NSCLC localmente avanzado.

Durante el segundo semestre de 2021 se publicó el estudio KEYNOTE799, un estudio fase II, que evalúa el uso del anticuerpo monoclonal anti-PD-1 pembrolizumab + RQT concomitante en pacientes con NSCLC en estadio III localmente avanzado e irresecable. Incluyó pacientes de ambos sexos,  $\geq 18$  años, NSCLC IIIA, IIIB o IIIC (AJCC 8th ed.) confirmados patológica o radiológicamente, irresecables, sin tratamientos previos, ECOG-PS 0-1, función pulmonar adecuada (VEF1 $>50\%$ , DLCO $>40\%$ ), biopsia confirmatoria (histología escamosa y no escamosa), sin metástasis en PET/CT, TAC-TAP y RM cerebral. El estudio consistió de 2 cohortes de intervención, sin un grupo control. Cohorte A (n:112; histología escamosa y no-escamosa): Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatino  $\rightarrow$  Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatino + RT  $\rightarrow$  Pembrolizumab. Cohorte B (n:102; histología no escamosa): Pembrolizumab + Pemetrexed + Cisplatino  $\rightarrow$  Pembrolizumab + Pemetrexed + Cisplatino + RT  $\rightarrow$  Pembrolizumab. Los outcomes primarios del estudio fueron: Tasa objetiva de respuesta (ORR, según criterios RECIST 1.1, evaluado por un análisis ciego independiente) y neumonitis gr.  $\geq 3$ . En cuanto a los outcomes secundarios, estos correspondieron a: sobrevida libre de progresión (PFS), sobrevida global (OS) y seguridad. El tratamiento de radioterapia consistió en 60 Gy en 30 fracciones al tumor primario y adenopatías, con técnica conformacional o IMRT, con dosis a órganos sanos según protocolo de estudio.



Con una mediana de seguimiento de 18.5 meses para la cohorte A y de 13.7 meses para la cohorte B, los resultados de ORR fueron para la Cohorte A: 66.7% vs 75.8% y para la Cohorte B: 71.4% vs 72.5%). Estos números son consistentes, independiente de si PD-L1 TPS <1% vs ≥1%. Los resultados de ORR también son consistentes independiente de la histología no escamosa versus escamosa (Cohorte A: 69.2% vs 71.2%; Cohorte B: 70.6% vs NA). Además, >75 % de los pacientes que respondieron lograron una duración de respuesta ≥12 meses; PFS de 12 meses > 65 % y OS de 12 meses > 80 %. En cuanto a toxicidad, la incidencia de neumonitis de grado ≥3 de ≤8%, lo que es consistente con estudios previos de terapia con mAc anti-PD-(L)1 + RQT concomitante para NSCLC en etapa III<sup>8</sup>.

En conclusión, la combinación de pembrolizumab + RQT concomitante representa un enfoque terapéutico prometedor, tanto en términos de eficacia como de toxicidad, para el NSCLC en estadio III localmente avanzado, sin tratamiento previo, que debe ser investigada en estudios fase III (actualmente en curso KEYLYNK-012), los cuáles podrían eventualmente definir un nuevo estándar de tratamiento. Futuros estudios determinarán, mediante el empleo de biomarcadores imagenológicos y en sangre, los pacientes con NSCLC localmente avanzado que más habrían de beneficiarse de esta estrategia de tratamiento.

## Referencias

1. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al; PACIFIC Investigators. Durvalumab after chemoradio-therapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(20):1919-1929. doi:10.1056/NEJMoa1709937
2. Amin MB, Edge S, Greene F, et al; eds. *AJCC Cancer Staging Manual.* 8th ed. Springer; 2017.
3. Jabbour SK, Berman AT, Decker RH, et al. Phase 1 trial of pembrolizumab administered concurrently with chemoradiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer: a nonrandomized controlled trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(6):848-855. doi:10.1001/jamaoncol.2019.6731
4. Peters S, Felip E, Dafni U, et al. Progression-free and overall survival for concurrent nivolumab with standard concurrent chemoradiotherapy in locally advanced stage IIIA-B NSCLC: results from the European Thoracic Oncology Platform NICOLAS phase II trial (European Thoracic Oncology Platform 6-14). *J Thorac Oncol.* 2021;16(2):278-288. doi:10.1016/j.jtho.2020.10.129
5. Durm GA, Jabbour SK, Althouse SK, et al. A phase 2 trial of consolidation pembrolizumab following concurrent chemoradiation for patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer: Hoosier Cancer Research Network LUN 14-179. *Cancer.* 2020;126(19):4353-4361. doi:10.1002/cncr.33083
6. Paz-Ares L, Spira A, Raben D, et al. Outcomes with durvalumab by tumour PD-L1 expression in unresectable, stage III non-small-cell lung cancer in the PACIFIC trial. *Ann Oncol.* 2020;31(6):798-806. doi:10.1016/j.annonc.2020.03.287
7. Borghaei H, Langer CJ, Paz-Ares L, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus 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):4867-4877. doi:10.1002/cncr.33142
8. Yoon SM, Shaikh T, Hallman M. Therapeutic management options for stage III non-small cell lung cancer. *World J Clin Oncol.* 2017;8(1):1-20. doi:10.5306/wjco.v8.i1.1