



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
EN MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Trombosis asociada al tratamiento con pembrolizumab en monoterapia en pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón no microcítico estadio IV en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA).

Alumno: Ana Isabel Silvestre Ballesta

Tutor: Sergio Padilla Urrea

Curso: 2021-2022

RESUMEN

Introducción: Los inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI) podrían estar asociados con eventos trombóticos, tanto venosos como arteriales.

Material y métodos: Estudio descriptivo de carácter retrospectivo llevado a cabo en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca con pacientes diagnosticados entre 1/5/2017 a 31/12/2021 de carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) con expresión de PD-L1 >50%. Este estudio tiene como objetivo investigar la incidencia de trombosis en esta serie de pacientes durante el tratamiento con pembrolizumab y su impacto en la supervivencia global.

Resultados: Se reclutaron 57 pacientes con una mediana de edad de 64 años siendo el 82,8% varones. El 56% de los pacientes presenta muy buen estado funcional (ECOG 0-1) al inicio del tratamiento. Entre los subtipos histológicos más frecuentes destacan: adenocarcinoma (42,11%) y carcinoma epidermoide (40,35%). La mediana de ciclos de inmunoterapia recibidos son 15 ciclos (rango: 5-29) y la mediana de meses de tratamiento son 11 meses (rango 3-21). En ese tiempo, encontramos 3 casos (5,26%) de trombosis durante el tratamiento con pembrolizumab, de las cuales, dos cursan de forma sintomática y una es un hallazgo incidental. No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre la mediana estimada de supervivencia global (SG) en pacientes sin ETV y los pacientes con ETV.

Conclusiones: En nuestro estudio encontramos una incidencia de trombosis de 5,26% sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en cuanto a SG. Son necesarios estudios más amplios que aporten evidencias más sólidas acerca de la trombosis asociada al tratamiento con pembrolizumab en pacientes con CPNM metastásico

Palabras clave: *Inhibidores del punto de control del sistema inmunitario, trombosis relacionada con el cáncer, cáncer de pulmón, tromboembolismo venoso, trombosis arterial.*

ABSTRACT

Introduction: Immune Checkpoint Inhibitors (ICI) could be associated with thrombotic events, both venous and arterial (VTE/AT).

Material and methods: Retrospective study that include patients with non-small lung cancer (NSLC) with PD-L1 expression greater than 50% treated with immune checkpoint inhibitors in Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca between 01/05/2017 and 31/12/2021. Our aim was to quantify the incidence of VTE/AT in patients treated with pembrolizumab and explore the impact on overall survival (OS).

Results: 57 patients with NSLC were enrolled with a median age of 64 years, 82.8% of them were men. Functional status in this group was good (56% with ECOG 0–1) at the beginning of treatment. The most common histological subtypes include adenocarcinoma (42.11%) and epidermoid carcinoma (40.35%). The median number of immunotherapy cycles received is 15 cycles and the median number of months of treatment is 11 months. The incidence of VTE/AT during follow-up was 5.26%. Median overall survival was lower in the VTE/AT group (17 months 95% CI 0,9-33 vs. 21 months 95% CI 17,84-24,15; $p>0,05$) with no statistically significant differences.

Conclusions: Our study shows a thrombosis incidence of 5.26% without finding statistically significant differences in OS. More studies are needed to provide more evidence and stronger conclusions

Key words: *Immune Checkpoint Inhibitors, Cancer related thrombosis, Lung cancer, Venous thromboembolism, Arterial thrombosis.*

GLOSARIO SIGLAS

CP: Cáncer de pulmón

CPNM: Carcinoma de pulmón no microcítico.

HCUVA: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

IMC: Índice de masa corporal

SG: Supervivencia global

SLP: Supervivencia libre de progresión.

ICI: Inhibidores del punto de control inmunitario

ASCO: American Society of Medical Oncology

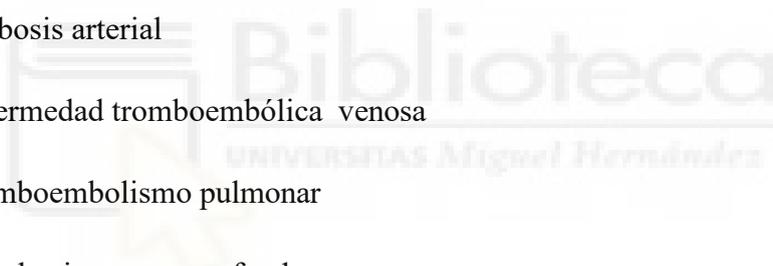
SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica

TA: Trombosis arterial

ETV: Enfermedad tromboembólica venosa

TEP: Tromboembolismo pulmonar

TVP: Trombosis venosa profunda



ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN	6
1.1 ESTADO ACTUAL DE LA CUESTIÓN.....	7
1.2 JUSTIFICACIÓN	7
1.3 OBJETIVOS	8
2. METODOLOGÍA	9
2.1 DISEÑO	9
2.2 POBLACIÓN A ESTUDIO.....	9
2.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN.....	9
2.4 TAMAÑO MUESTRAL	9
2.5 VARIABLES DEL ESTUDIO	10
2.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	12
2.7 PROCEDIMIENTOS Y ASPECTOS ÉTICOS.....	12
3. RESULTADOS	13
3.1 VARIABLES DE CARACTERIZACIÓN DE LOS PACIENTES	13
3.2 VARIABLES RELACIONADAS CON LA ENFERMEDAD.....	14
3.3 VARIABLES RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO	15
3.3.1 Supervivencia libre de progresión.....	16
3.3.2 Supervivencia global	16
3.4 Caracterización de los pacientes con trombosis.....	17
3.4.1 Supervivencia global en los pacientes con trombosis	18
4. DISCUSIÓN.....	19
5. CONCLUSIONES	23
6. BIBLIOGRAFÍA	24
ANEXOS	27

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón (CP) es la neoplasia más frecuente y con mayor mortalidad en ambos sexos en los países desarrollados. El carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) supone el 80-85% de los CP. Engloba fundamentalmente, los siguientes tipos histológicos: epidermoide, adenocarcinoma y de células grandes. Aproximadamente el 80% de los pacientes con CPNM presentan enfermedad metastásica en alguna de sus fases evolutivas siendo el 30-40% de los pacientes metastásicos al diagnóstico [1].

Durante los últimos 15 años, los avances en el tratamiento de pacientes con CPNM se ha traducido en mejoras significativas en términos de supervivencia global y supervivencia libre de progresión. Hoy en día, gracias a las plataformas de secuenciación masiva es posible analizar el perfil mutacional del tumor con la finalidad de orientar el tratamiento y actuar sobre dianas moleculares específicas.

El origen de la inmunoterapia se basa en el conocimiento de proteínas en la superficie de la célula tumoral, denominadas PD-L1, que bloquean el receptor de muerte programada (PD-1) expresado en la superficie de los linfocitos T y que, en consecuencia, inactiva la respuesta del sistema inmunitario hacia la célula tumoral. Otra diana terapéutica es la proteína CTLA-4 en la superficie de las células T que regula su acción originando una señal inhibitoria.

Al bloquear estas vías con anticuerpos específicos, denominados inhibidores de los puntos de control inmunitarios (ICI), se potencia la respuesta inmune contra las células tumorales. Existen diferentes fármacos utilizados hoy en día en la práctica clínica, como el ipilimumab (anti CTLA-4), nivolumab y pembrolizumab (anti PD-1) y atezolizumab (anti PD-L1).

La inmunoterapia en el CPNM ha supuesto un cambio en el paradigma del tratamiento. Actualmente, puede ser utilizada en enfermedad metastásica como primera línea y en monoterapia en tumores que expresen PD-L1 con una proporción de marcador tumoral (TPS) $\geq 50\%$ sin mutaciones positivas de EGFR o ALK [2].

Sin embargo, el impacto de la inflamación sistémica inducida por los ICI en el sistema hemostático, no está exenta de efectos adversos colaterales inmunorrelacionados. La última actualización publicada por la American Society of

Medical Oncology (ASCO) reconoce los eventos trombóticos como uno de los posibles efectos adversos asociados con el ICI [3]. De forma similar, se han publicado varios informes en los últimos años que especulan sobre una posible relación causal entre el uso de ICI y el desarrollo de enfermedad tromboembólica venosa o arterial, concretamente con pembrolizumab, nivolumab o ipilimumab [4][6].

1.1 ESTADO ACTUAL DE LA CUESTIÓN

Los pacientes oncológicos tienen un mayor riesgo de trombosis, tanto venosa como arterial, que la población general convirtiéndose en una importante causa de muerte evitable. Asimismo, el riesgo de recurrencia después de un primer episodio es más elevado en estos pacientes que en aquellos sin una neoplasia subyacente. El riesgo tromboembólico depende tanto de factores relacionados con el propio paciente (edad avanzada, historia previa de tromboembolismo, presencia de comorbilidades, etc.) como del tipo de tumor, su localización y estadio, y del tratamiento recibido. Hay diferentes hipótesis acerca del origen de los eventos trombóticos en pacientes con este tipo de fármacos. La activación de las células T, reforzada por los fármacos ICI, es capaz de inducir la liberación de citoquinas, especialmente interferón gamma, lo que conduce a una mayor expresión del factor tisular mediante monocitos y macrófagos circulantes, provocando un estado de hipercoagulabilidad [7],[8],[9].

En algunos estudios se sugiere que el bloqueo de la proteína PD-1 estaría implicada en la respuesta proinflamatoria y proaterogénica de los linfocitos T CD4+ y CD8+ en la pared arterial y, por tanto, los fármacos anti-PD1, como el pembrolizumab, podrían exacerbar las lesiones ateroscleróticas lo que conlleva un mayor riesgo a sufrir eventos cardiovasculares [10].

1.2 JUSTIFICACIÓN

Debido a la reciente aparición de la inmunoterapia, la incidencia de eventos tromboembólicos en pacientes oncológicos tratados con esta terapia y su relación con la supervivencia global no ha sido bien caracterizada hasta el momento. A pesar de su uso, cada vez más extendido, son escasos los estudios a gran escala en que se notifiquen los eventos trombóticos como resultado primario y se analicen los factores de riesgo relacionados y el impacto sobre la supervivencia global.

1.3 OBJETIVOS

El objetivo fundamental del presente estudio es analizar la incidencia de eventos trombóticos durante el tratamiento de primera línea con pembrolizumab en monoterapia en pacientes diagnosticados de CPNM estadio IV y, subordinado a ello los siguientes objetivos secundarios:

- i. Incidencia de eventos tromboembólicos detectados en estudios de extensión de la enfermedad y que cursan de forma asintomática en el paciente oncológico.
- ii. Incidencia de eventos tromboembólicos sintomáticos que pudieran comprometer la vida del paciente oncológico.
- iii. Caracterización de los pacientes que presentan eventos trombóticos.
- iv. Impacto de los eventos de trombosis (ETV/TA) en la supervivencia global de los pacientes.



2. METODOLOGÍA

2.1 DISEÑO

Se trata de un estudio observacional descriptivo con carácter retrospectivo.

2.2 POBLACIÓN A ESTUDIO

Pacientes diagnosticados de CPNM estadio IV tratados con pembrolizumab de primera línea y en monoterapia. Estos pacientes se encuentran a cargo del servicio de Oncología Médica del HCUVA (Murcia) y han sido diagnosticados entre 1/5/2017- 31/12/2021.

2.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN

1) Criterios de inclusión:

Pacientes mayores de 18 años de CPNM estadio IV con tumores que expresen PD-L1 con una proporción de marcador tumoral (TPS) $\geq 50\%$ sin mutaciones positivas de EFGR o ALK.

2) Criterios de exclusión:

- 1) Pacientes con un estado funcional o ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≥ 3 .
- 2) Pacientes con otras neoplasias activas concomitantes.
- 3) Pacientes diagnosticados de trombofilias.
- 4) Pacientes que tomen anticoagulantes o antiagregantes por otra causa (arritmias, ACV, etc.).

2.4 TAMAÑO MUESTRAL

La muestra se seleccionará siguiendo un método de muestreo no probabilístico según criterios de inclusión y de exclusión con la intención de incluir a todos los pacientes diagnosticados de CPNM en el HCUVA durante el periodo comprendido entre 1/5/2017- 31/12/2021 que han recibido tratamiento de primera línea con pembrolizumab y en monoterapia.

2.5 VARIABLES DEL ESTUDIO

1) Variables de caracterización de los pacientes:

- a. **Demográficas:** edad, sexo, índice de masa corporal (IMC) y raza.
- b. **Estado funcional al inicio del tratamiento:** ECOG (0 a 2).
- c. **Factores de riesgo cardiovascular:** Hipertensión arterial, DM tipo II, dislipemia, hábito tabáquico (fumador activo, exfumador, no fumador)

2) Variables relacionadas con la enfermedad:

- a. **Histología tumoral:** Adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, pleomórfico, sarcomatoide, carcinoma de células grandes e inespecífico.
- b. **Biomarcadores:** grado de expresión de PDL-1 mutado.
- c. **Otros: variables analíticas (objetivas) al inicio de ICI:**
 - i. Cifra de hemoglobina estableciendo el punto de corte en 10,9 g/dl.
 - ii. Ratio neutrófilos/linfocitos estableciendo el punto de corte en 4,55.

3) Variables relacionadas con el tratamiento:

a. Duración

Tiempo de tratamiento antineoplásico: nº de ciclos y meses de tratamiento.

b. Efectividad

- i. Respuesta al tratamiento a los 3 meses de su inicio: definida según los criterios RECIST 1.1 en enfermedad estable (EE), respuesta parcial (RP), respuesta completa (RC) o progresión [11].
- ii. Mejor respuesta radiológica al tratamiento: definida según los criterios RECIST 1.1 en enfermedad estable (EE), respuesta parcial (RP), respuesta completa (RC) o progresión.
- iii. Suspensión de tratamiento y motivos: Deterioro clínico del paciente, progresión radiológica con cambio de línea, presencia de efectos adversos

inmunorrelacionados y gravedad de los mismos (Common Terminology Criteria for Adverse Events ó CTCAE) v.5.

- iv. Supervivencia libre de progresión (SLP): definida como el tiempo que comprende desde el inicio del tratamiento hasta la aparición de evento (progresión o muerte). Los resultados se expresarán como la mediana del tiempo (meses), según el estimador Kaplan-Meier.
- v. Supervivencia global (SG): definida como el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la muerte del paciente. Los resultados se expresarán como la mediana del tiempo (meses) según el estimador Kaplan-Meier.

c. Incidencia de trombosis.

i. Incidencia de eventos tromboembólicos en pacientes con pembrolizumab durante el tratamiento.

a) Episodios o eventos tromboembólicos que cursan de manera asintomática en el paciente oncológico.

b) Episodios o eventos tromboembólicos severos que comprometen la vida del paciente oncológico.

ii. Tiempo desde inicio de tratamiento hasta aparición de la trombosis.

iii. Caracterización de la trombosis: Trombosis arterial (TA), enfermedad tromboembólica venosa (ETV).

iv. Supervivencia global (SG) en los pacientes con eventos trombóticos en comparación con los pacientes sin eventos trombóticos. Los resultados se expresarán como la mediana del tiempo (meses) según el estimador Kaplan-Meier.

2.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis de datos se ha utilizado el programa estadístico SPSS versión 22. Con el método de Kaplan-Meier se ha calculado la supervivencia global (SG) de los pacientes tratados con pembrolizumab así como la supervivencia libre de progresión (SLP). Además, nos hemos servido de la prueba no paramétrica *log-rank* para comparar, de forma univariante, dos curvas de supervivencia (pacientes con ETV/TA vs pacientes sin ETV/TA) con la finalidad de dilucidar el impacto de la trombosis en la supervivencia de los sujetos tratados con ICI.

2.7 PROCEDIMIENTOS Y ASPECTOS ÉTICOS

Los pacientes han sido diagnosticados y tratados por miembros del servicio de Oncología Médica de Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia. El manejo clínico se ha realizado en práctica clínica y sin intervención alguna de los investigadores. Se recogió de forma retrospectiva las características basales de los pacientes, los grados de toxicidad y la incidencia de trombosis mediante revisión de historias clínicas electrónicas (mediante programa Selene) en una base de datos informatizada (Microsoft Excel) con acceso exclusivo de los investigadores. Dado el carácter retrospectivo del estudio el consentimiento informado no es requerido.

El estudio fue sometido al Comité de Ética del centro y obtuvo la aprobación correspondiente en junio de 2022. El tratamiento, comunicación y transferencia de todos los datos de carácter personal se ajusta a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de 1999, de Protección de Datos de Carácter Personal y en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre de 2018, desde su entrada en vigor.

3. RESULTADOS

3.1 VARIABLES DE CARACTERIZACIÓN DE LOS PACIENTES

La población de estudio comprende 57 pacientes cuyas características basales se recogen en la Tabla 1. Este grupo de pacientes tiene una mediana de edad de 64 años siendo el 82,4% varones. Entre los factores de riesgo cardiovascular encontramos que el 42,1% de los pacientes presenta hipertensión arterial (HTA), el 19,29% es diabético (DM II), el 42,1% tiene dislipemia y el 35% es fumador activo. El 63,15% de los pacientes tiene sobrepeso con un índice de masa corporal (IMC) superior a 25 kg/m². El 56% de los pacientes presenta muy buen estado funcional (ECOG 0-1) al inicio del tratamiento.

Variables		N (%)
Edad (mediana)		64
Sexo	Hombre	47 (82,4%)
	Mujer	10 (17,54%)
HTA	No	33 (57,89%)
	Si	24 (42,1%)
DM	No	46 (80,71%)
	Si	11 (19,29%)
Dislipemia	No	33 (57,89%)
	Si	24 (42,1%)
IMC	> o = 25	36 (63,15%)
	<25	21 (36,84%)
Raza	Caucásica	57 (100%)
	Asiática	0
	Afroamericana	0
Historia de tabaquismo	No fumador	17 (29,82%)
	Exfumador	20 (35,08%)
	Tabaco activo	20 (35,08%)
ECOG al inicio del tratamiento	ECOG 0, 1	32 (56,12%)
	ECOG 2	25 (43,8%)
TOTAL		57

Tabla 1. Variables de caracterización de los pacientes.

3.2 VARIABLES RELACIONADAS CON LA ENFERMEDAD

En la tabla 2 se resumen las variables relacionadas con la enfermedad. Entre los subtipos histológicos más frecuentes encontramos 24 pacientes (42,11%) con adenocarcinoma y 23 pacientes (40,35%) con carcinoma epidermoide o de células escamosas. En nuestra serie todos los pacientes presentan tumores cuyo análisis inmunohistoquímico informa de una expresión de PD-L1 $\geq 50\%$, y entre ellos, el 63,15% tiene una expresión superior o igual al 80%. Entre los parámetros analíticos al inicio del tratamiento destacamos que el 85,96% de los pacientes presenta una hemoglobina $\geq 10,9$ g/dl y el 63,15% de los pacientes un ratio neutrófilos/linfocitos $\geq 4,55$.

Variables		N (%)
Subtipo histológico	Adenocarcinoma	24 (42,11%)
	Epidermoide	23 (40,35%)
	Pleomórfico	2 (3,5%)
	Sarcomatoide	2 (3,5%)
	Inespecífico	3 (5,26%)
	Células grandes tipo NOS	3 (5,26%)
Expresión PDL1	$\geq 50\% - 65\%$	8 (14,03%)
	$\geq 65\% - 80\%$	13 (22,81%)
	$\geq 80\%$	36 (63,15%)
Hemoglobina (g/dL)	$< 10,9$ g/dl	8 (14,03%)
	$\geq 10,9$ g/dl	49 (85,96%)
Ratio neutrófilos/linfocitos	$< 4,55$	36 (63,15%)
	$\geq 4,55$	21 (36,84%)
TOTAL		57

Tabla 2. Variables relacionadas con la enfermedad.

3.3 VARIABLES RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO

En la tabla 3 se resumen las principales variables relacionadas con el tratamiento. La mediana de ciclos de inmunoterapia y de meses de tratamiento es 15 y 11 respectivamente. En cuanto a la respuesta al tratamiento a los 3 meses, encontramos 16 pacientes que progresan (34,37%), 22 pacientes con respuesta estable (32,8%), 19 pacientes con respuesta parcial (31,25%) y 1 paciente con respuesta completa. Además, 5 de los pacientes con respuesta parcial a los 3 meses y 1 con respuesta estable tienen una respuesta completa con el tratamiento (mejor respuesta radiológica). Asimismo, en 21 (36,84%) pacientes se suspende el tratamiento por progresión radiológica, en 9 pacientes (15,78%) por deterioro clínico y en 5 pacientes por respuesta completa o aceptable tras más de 25 ciclos. De entre los 9 pacientes (15,78%) que presentan efectos adversos inmunorrelacionados (IR): 5 presentan neumonitis grado III-IV siendo letal en 4 pacientes. En los 4 pacientes restantes encontramos una hepatitis IR grado III, una nefritis inmunorrelacionada grado III, y una toxicidad mucocutánea grado II.

Variables	Mediana (RIQ) ó N (%)	
Nº de ciclos de tratamiento	15 [RIQ: 5-29]	
Meses de tratamiento	11 [RIQ: 3-21]	
Respuesta al tratamiento a los 3 meses	Estable	21 (32,81%)
	Respuesta parcial	19 (31,25%)
	Respuesta completa	1 (1,56%)
	Progresión	16 (34,37%)
Mejor respuesta radiológica	Estable	17 (29,82%)
	Respuesta parcial	17 (29,82%)
	Respuesta completa	7 (12,28%)
	Progresión	16 (28,07%)
Motivo de suspensión de tratamiento	Progresión radiológica	21 (36,84%)
	Deterioro clínico	9 (15,78%)
	Efectos adversos IR	9 (15,78%)
	RC o aceptable tras >25 ciclos	5 (8,77%)

Tabla 3. Variables relacionadas con el tratamiento

3.3.1 Supervivencia libre de progresión

La media de la supervivencia libre de progresión (SLP) es de 25,5 meses (IC 95% 20,54-30,54). La mediana de SLP es de 10,5 meses (IC 95% 7,1- 13,9). A los 12 meses de tratamiento la SLP estimada es del 62% y a los 24 meses es del 51,6%.

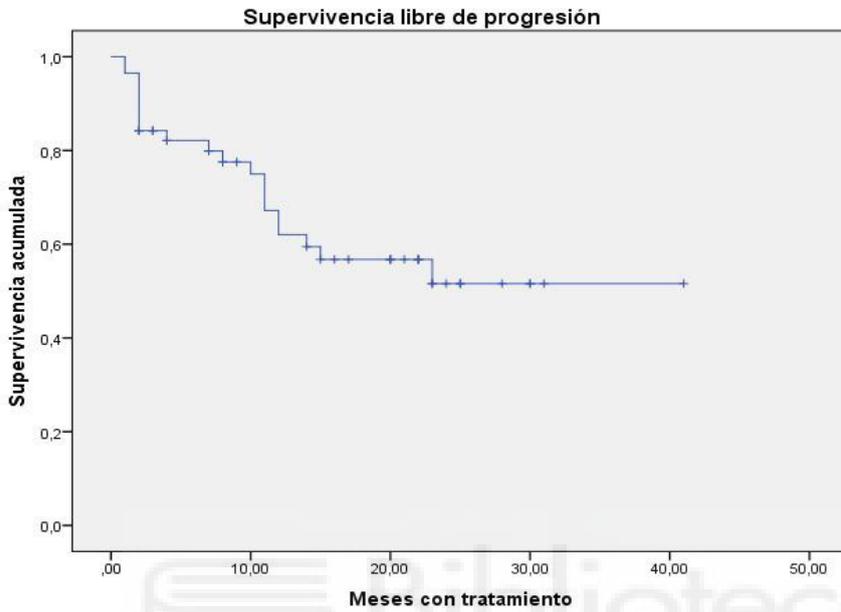


Figura 1.
Supervivencia libre de progresión.

3.3.2 Supervivencia global

La mediana estimada de la SG con el tratamiento en esta serie de pacientes es de 21 meses (IC 95% 17,74-24,25) y la media de SG de 29 meses (IC 95% 23,36 - 35,49). A los 12 meses de tratamiento la SG estimada es del 70% y a los 24 meses es del 43%.

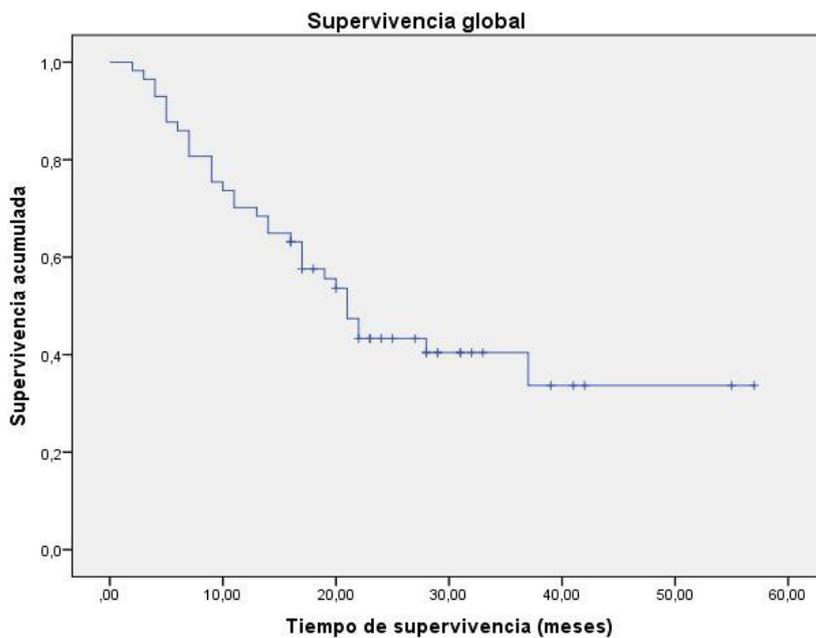


Figura 2.
Supervivencia global

3.4 Caracterización de los pacientes con trombosis

En nuestra serie 57 pacientes encontramos 3 casos (5,26%) de trombosis durante el tratamiento con pembrolizumab, de las cuales, dos cursan de forma sintomática y una es un hallazgo incidental detectado en el estudio de extensión para valorar la respuesta a la inmunoterapia. Se describen los tres casos a continuación:

A) Mujer de 77 años, fumadora activa, sin otros factores de riesgo cardiovascular, diagnosticada, a raíz de un cuadro de disnea, de un TEP en la arteria segmentaria posterior del LSD y en la arteria segmentaria basal del LII a los 12 meses de iniciar el tratamiento. Esta paciente presenta un adenocarcinoma con una expresión de PD-L1: 90% y el último ciclo (ciclo 38) se administra en el mes de marzo de 2022 con respuesta completa por lo que se decide no continuar con el tratamiento. Al inicio del mismo los parámetros analíticos que encontramos son una hemoglobina: 14,6 g/dl y el ratio de neutrófilos/linfocitos: 12,45.

B) Varón de 61 años, diabético y exfumador, diagnosticado de un tromboembolismo inferior derecho a los 6 meses de iniciar el tratamiento a raíz de un cuadro de disnea. Este paciente presenta un carcinoma epidermoide con una expresión tumoral de PD-L1:50% y el tratamiento se suspende a los 7 meses (7 ciclos) por un cuadro de neumonitis grado III. Al inicio del tratamiento los parámetros analíticos que encontramos son hemoglobina: 11,5 g/dl y el ratio de neutrófilos/linfocitos: 2,2.

C) Mujer de 45 años, sin factores de riesgo cardiovascular, que se diagnostica de forma incidental, a los 4 meses de iniciar pembrolizumab, una trombosis de vena cava superior y TEP de ramas segmentarias asociado, con pequeño infarto pulmonar en llingula. La paciente presenta un adenocarcinoma con una expresión tumoral de PD-L1:95% y tras 5 ciclos de tratamiento progresa y se inicia 2º línea paliativa. Los parámetros analíticos que encontramos al inicio del tratamiento son una hemoglobina: 12 g/dl y ratio de neutrófilos/linfocitos: 8,33.

3.4.1 Supervivencia global en los pacientes con trombosis

La mediana estimada de SG en pacientes sin ETV es de 21 meses (IC 95% 17,84-24,15). En los pacientes con ETV la mediana de SG es de 17 meses (IC 95% 0,9-33). A los 12 meses de tratamiento la SG de los pacientes sin ETV es del 70,4%, y en los pacientes con trombosis es del 66,7%. A los 24 meses de tratamiento la SG de los pacientes sin ETV es del 43,8% y en los pacientes con trombosis 33,3%.

Al ser la muestra pequeña no encontramos significación estadística entre grupos (pacientes con ETV y pacientes sin ETV) con $p > 0,05$ según el test Log-Rank.

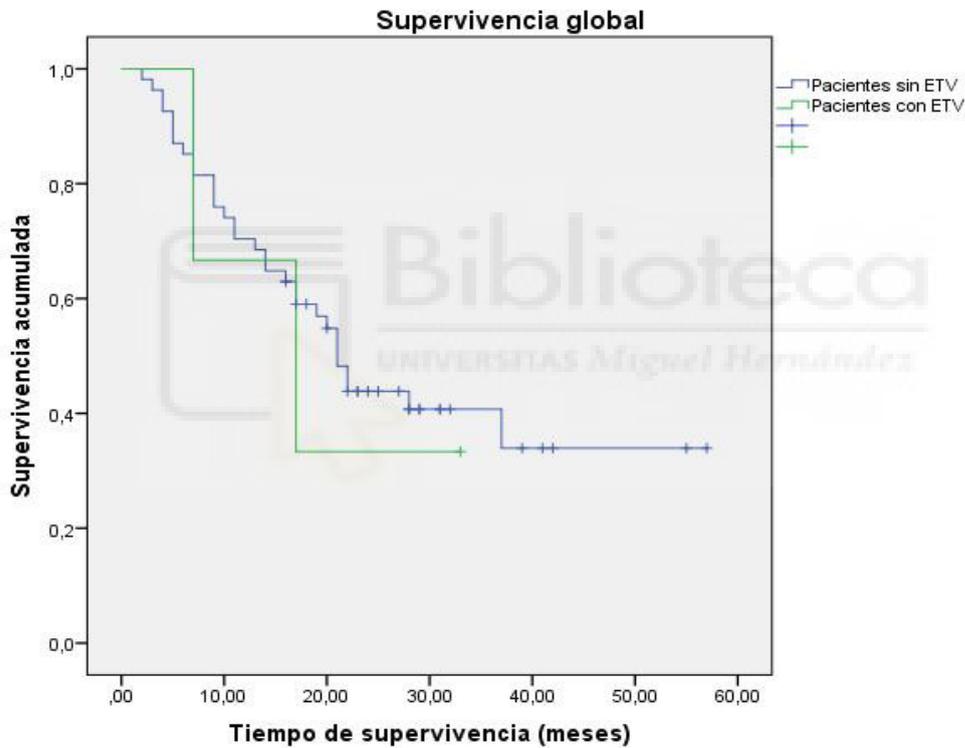


Figura 3. Supervivencia global en pacientes con trombosis y en pacientes sin trombosis.

4. DISCUSIÓN

Durante esta última década los avances en investigación en el ámbito de la biología molecular y de las terapias dirigidas, así como, la instauración de nuevas indicaciones para los ICI en primera línea de enfermedad metastásica está suponiendo un aumento en supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP).

A pesar de su indudable eficacia, los ICI no están exentos de efectos adversos. Las complicaciones inmunorrelacionadas y su manejo clínico están ampliamente descritas en la literatura. Sin embargo, la incidencia de eventos tromboticos y su impacto sobre la SG no ha sido bien documentada hasta el momento. La evidencia que encontramos en la literatura acerca de las complicaciones tromboticas incluye estudios multicéntricos de pacientes heterogéneos con gran variedad de neoplasias en distintos estadios y tratados con diferentes ICI en diversas líneas, combinaciones de los mismos, etc. En ese sentido, nuestro estudio resulta innovador al analizar los efectos tromboticos en pacientes con una estirpe tumoral concreta y un único fármaco ICI, pembrolizumab, utilizado en primera línea metastásica del CPNM con expresión PD-L1>50%.

En la mayoría de los estudios, los autores sostienen que hay tres aspectos fundamentales que deben ser discutidos: la incidencia de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) o arterial (TA) asociada a ICI, su impacto en la SG en el paciente oncológico y la identificación de factores que pueden predecir este tipo de complicación.

En cuanto a la incidencia, Solinas et al. [12] publicaron una revisión sistemática en la que analizaron la incidencia de ETV/TA en individuos tratados con ICI, en el marco de los principales estudios clínicos realizados con este tipo de terapia. Establecieron que la incidencia fue baja: 2,7% (IC 95% 1,8-4) y 1,1% (IC 95% 0,5-2,1) para ETV y TA, respectivamente. Sin embargo, estudios publicados posteriormente informan cifras más altas como es el caso de la revisión de Kewan et al. [13], un estudio multicéntrico retrospectivo en el que participaron un total de 552 pacientes con tumores en estadio IV tratados con ICI. La incidencia de ETV fue del 10,5%. De similar importancia es el estudio realizado por Gong et al. [14] que analizó retrospectivamente un total de 2.854 sujetos de un único centro. Establecieron que el riesgo de ETV aumentó a medida que aumentó el tiempo con el tratamiento; de forma que, a los 6 meses, encontraron un riesgo del 7,4% y un riesgo del 13,8% a los 12 meses. Estas cifras son similares a las encontradas en el trabajo de Wang et al. [15] donde la incidencia acumulada de ETV

ronda el 5-8% y 10% a los 6 y 12 meses desde el inicio del ICI, respectivamente. En cuanto a los eventos arteriales, la incidencia fue de 1-5% a los 12 meses del inicio del ICI. En este trabajo, el perfil de paciente que se asociaba con mayor incidencia de trombosis de forma estadísticamente significativa era: pacientes con enfermedad en estadio IV, y tumores primarios pulmonares, renales y melanoma.

En nuestro trabajo no encontramos ningún caso de trombosis arterial. Si bien, la incidencia de ETV en nuestra serie, en torno al 5%, se asemeja a los estudios previamente citados.

En los estudios como el de Moik et al [16] donde se incluyen todos los pacientes tratados con ICI en el Hospital Universitario de Viena entre 2015 y 2018 se informa que la incidencia de trombosis más alta la encuentran en dos estirpes tumorales: melanoma y CPNM. Tras una mediana de seguimiento de 8,5 meses, la incidencia de ETV fue del 12,9% y la de TA del 1,8%.

En la mayoría de los trabajos, incluido el nuestro, la incidencia de ETV reportada es superior a TA. Sin embargo, esto no es lo que ocurre en el estudio de Ando Y et al. [17] cuyos resultados son sorprendentes detectando una tasa de incidencia de ETV inferior (4,1%) a la de AT (4,9%).

Dentro de los estudios con pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón destaca el de Deschênes-Simard et al. [18], un estudio retrospectivo multicéntrico con una cohorte de 593 pacientes con CPNM de tres centros de Canadá y Francia. La incidencia acumulada de ETV fue del 14,8%, triplicando la cifra registrada en la cohorte de CPNM de nuestra serie (5,25%). En este estudio, no se investigó la incidencia de TA.

De igual modo, son de especial importancia dos estudios españoles con incidencias de trombosis similares a las recogidas en el presente estudio. Por un lado, el de Gutiérrez Sainz et al. [19], un estudio retrospectivo con 229 pacientes reclutados de un solo centro, que describieron una incidencia de trombosis venosa del 7% en cáncer de pulmón y melanoma. Por otro lado, el estudio de Sánchez Cánovas et al. [20], publicado recientemente por la SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica), que incluye 665 pacientes con cáncer de pulmón de varios centros de España recogiendo una incidencia de ETV/TA durante el seguimiento en torno al 8,4% en CPNM siendo mayor que en los pacientes con melanoma donde se recoge una incidencia de 5,8%.

Todos los datos hasta ahora recogidos, junto con los de nuestra serie, apoyan lo que concluyó la revisión de Goel et al. [21]: hay una incidencia razonable de TEV/TA entre los individuos que reciben inmunoterapia, a pesar de que las cifras varían de unos estudios a otros.

El segundo aspecto de importancia es el impacto de la ETV/TA asociada a los ICI en la supervivencia de la población oncológica. El estudio de Sánchez Cánovas et al. [20] recoge que los pacientes con cáncer de pulmón tratados con ICI que presentan trombosis (ETV/TA) tienen peor mediana de SG que aquellos sin eventos trombóticos (25,5 vs. 11,6 meses, $p < 0,001$). Sin embargo, no todos los estudios extraen las mismas conclusiones. Moik et al. [16] señala que los pacientes con trombosis venosa tienen una mediana de SG superior a los pacientes sin trombosis. La serie de Sussman et al. [22] también detectó que la trombosis asociada a ICI afectó a la SG, con una mediana para los casos con ETV de 20 meses, mientras que en aquellos casos que no desarrollaron ETV no se alcanzó la mediana. No obstante, los trabajos de Deschênes-Simard et al. [18] y Gutiérrez-Sainz et al. [19] no detectaron ninguna relación estadísticamente significativa entre la supervivencia global y el desarrollo de la ETV asociada al ICI.

En nuestro estudio encontramos una mediana estimada de SG en pacientes sin ETV superior a los pacientes con ETV (21 meses IC 95% 17,84-24,15 vs 17 meses IC 95% 0,9-33). Sin embargo, debido al pequeño tamaño muestral ($n=57$), con solo 3 casos de pacientes con trombosis, la diferencia no es estadísticamente significativa ($p > 0,05$).

Teniendo en cuenta que el tratamiento con ICI se ha generalizado en los últimos años, la ETV/TA puede aumentar debido a que esta modalidad de tratamiento se está volviendo cada vez más accesible. Asimismo, el aumento de la supervivencia asociado a este tipo de tratamiento implica, a su vez, un incremento el riesgo a padecer un evento trombótico, no sólo por la presencia de una enfermedad avanzada sino también por una exposición más prolongada al ICI. Esto podría explicar el hecho de que algunas de las series discutidas no hayan detectado una asociación entre la supervivencia y la ETV/AT [18] [19].

Otro aspecto importante que conviene tratar es la identificación de factores que pueden predecir la ETV/AT en pacientes oncológicos tratados con ICI. En cuanto a la serie de Sánchez Cánovas et al. [20], tanto en pacientes con cáncer de pulmón como en aquellos con melanoma, el ratio neutrófilo/linfocito elevado (punto de corte: $RNL > 4,55$) al

comienzo del ICI aumenta el riesgo de ETV/TA. Recientemente, se han publicado estudios sobre cómo este parámetro influye en la carga trombótica [23]. Otros estudios como el de Kewan et al. [13] y Sánchez Cánovas et al [20] concluyen que en pacientes con cáncer de pulmón la anemia (punto de corte: 10,9 mg/dL) al inicio del ICI es un factor pronóstico asociado con el riesgo de ETV/AT en pacientes con cáncer de pulmón.

En nuestro estudio, 2 de los pacientes con ETV presentan un RNL>4,55, y ninguno presenta anemia (Hb< 10,9 mg/dL), siendo necesario ampliar la muestra de pacientes para poder llevar a cabo un análisis estadístico y dilucidar si verdaderamente estos parámetros podrían ser un factores de riesgo para padecer trombosis en pacientes con CPNM, tal y como se señala en el estudio de Sánchez Cánovas et al. [20].

Asimismo, otros factores descritos como indicadores de ETV/AT en sujetos tratados con ICI son: un score elevado en el índice de Khorana [13] [14] [22], ECOG < 2 [14], edad < 65 años [17], PDL1>1% [18], tratamiento con una combinación de dos agentes de inmunoterapia [22], antecedentes de enfermedad coronaria [22] y ser mujer [19].

De nuestro estudio no podemos extraer conclusiones acerca de la identificación de variables que pudieran predecir trombosis en pacientes con CPNM tratados con ICI. Ello es debido a importantes limitaciones como el carácter retrospectivo del estudio que se lleva a cabo con una muestra pequeña de pacientes (n=57) procedentes de un único centro donde sólo hallamos tres casos de ETV.

Como proyecto futuro, en una muestra mayor de pacientes sería interesante comparar las distintas variables (características basales de los pacientes, biomarcadores protombóticos de muestras archivadas, etc.) aplicando el test estadístico correspondiente en los pacientes con eventos trombóticos y en pacientes sin dichos eventos. Tras ello, una vez seleccionadas aquellas variables con asociación estadísticamente significativa con la presencia de trombosis (ETV/TA), se podrá realizar un análisis de regresión logística binaria univariante y multivariante para calcular cuánta es la magnitud de asociación. De este modo, podremos comparar nuestros resultados con los de otras series de pacientes similares y poder establecer conclusiones más sólidas.

5. CONCLUSIONES

1. En nuestra serie 57 encontramos una incidencia de trombosis del 5,26% durante el tratamiento con pembrolizumab, de las cuales, dos cursan de forma sintomática y una es un hallazgo incidental.

2. En nuestro estudio no encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la SG en pacientes con ETV frente a los pacientes sin ETV. Son necesarios estudios más amplios que aporten evidencias más sólidas acerca de la trombosis asociada al tratamiento con pembrolizumab en pacientes con CPNM metastásico.



6. BIBLIOGRAFÍA

1. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *J Thorac Oncol*. 2015;10(9):1243–60.
2. Majem, M., Juan, O., Insa, A. et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). *Clin Transl Oncol* 21, 3–17 (2019).
3. Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, Lacchetti C, Adkins S, Anadkat M et al (2021) Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO guideline update. *J Clin Oncol* 39(36):4073–4126.
4. Horio Y, Takamatsu K, Tamanoi D, Sato R, Saruwatari K, Ikeda T, et al. Trousseau's syndrome triggered by an immune checkpoint blockade in a non-small cell lung cancer patient. *Eur J Immunol*. 2018;48(10):1764–7.
5. Kunimasa K, Nishino K, Kimura M, Inoue T, Tamiya M, Kumagai T, et al. Pembrolizumab-induced acute thrombosis: a case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(20): e10772.
6. Boutros C, Scoazec JY, Mateus C, Routier E, Roy S, Robert C. Arterial thrombosis and anti-PD-1 blockade. *Eur J Cancer*. 2018;91:164–6.
7. Cochain C, Chaudhari SM, Koch M, Wiendl H, Eckstein HH, Zerneck A. Programmed cell death-1 deficiency exacerbates T cell activation and atherogenesis despite expansion of regulatory T cells in atherosclerosis-prone mice. *PLoS One*. 2014;9(4): e93280.
8. Bu DX, Tarrío M, Maganto-García E, Stavrakis G, Tajima G, Lederer J et al (2011) Impairment of the programmed cell death-1 pathway increases atherosclerotic lesion development and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 31(5):1100e7.
9. Jiang P, Xue D, Zhang Y, Ye L, Liu Y, Makale M, et al. The extrinsic coagulation cascade and tissue factor pathway inhibitor in macrophages: a potential

therapeutic opportunity for atherosclerotic thrombosis. *Thromb Res.* 2014;133:657–66.

10. Sato R, Imamura K, Sakata S, Ikeda T, Horio Y, Iyama S et al. (2019) Disorder of coagulation-fibrinolysis system: an emerging toxicity of anti-PD-1/PD-L1 monoclonal antibodies. *J Clin Med.* 8(6): E762.

11. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45:228–47.

12. Solinas C, Saba L, Sganzerla P, Petrelli F. Venous and arterial thromboembolic events with immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Thromb Res.* 2020;196:444–53.

13. Kewan T, Ko T, Flores M, Sallam Y, Haddad A, Daw H. Prognostic impact and risk factors of cancer-associated thrombosis events in stage-IV cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Eur J Haematol.* 2021;106(5):682–8.

14. Gong J, Drobni ZD, Alvi RM, Murphy SP, Sullivan RJ, Hartmann SE et al (2021) Immune checkpoint inhibitors for cancer and venous thromboembolic events. *Eur J Cancer* 158:99–110.

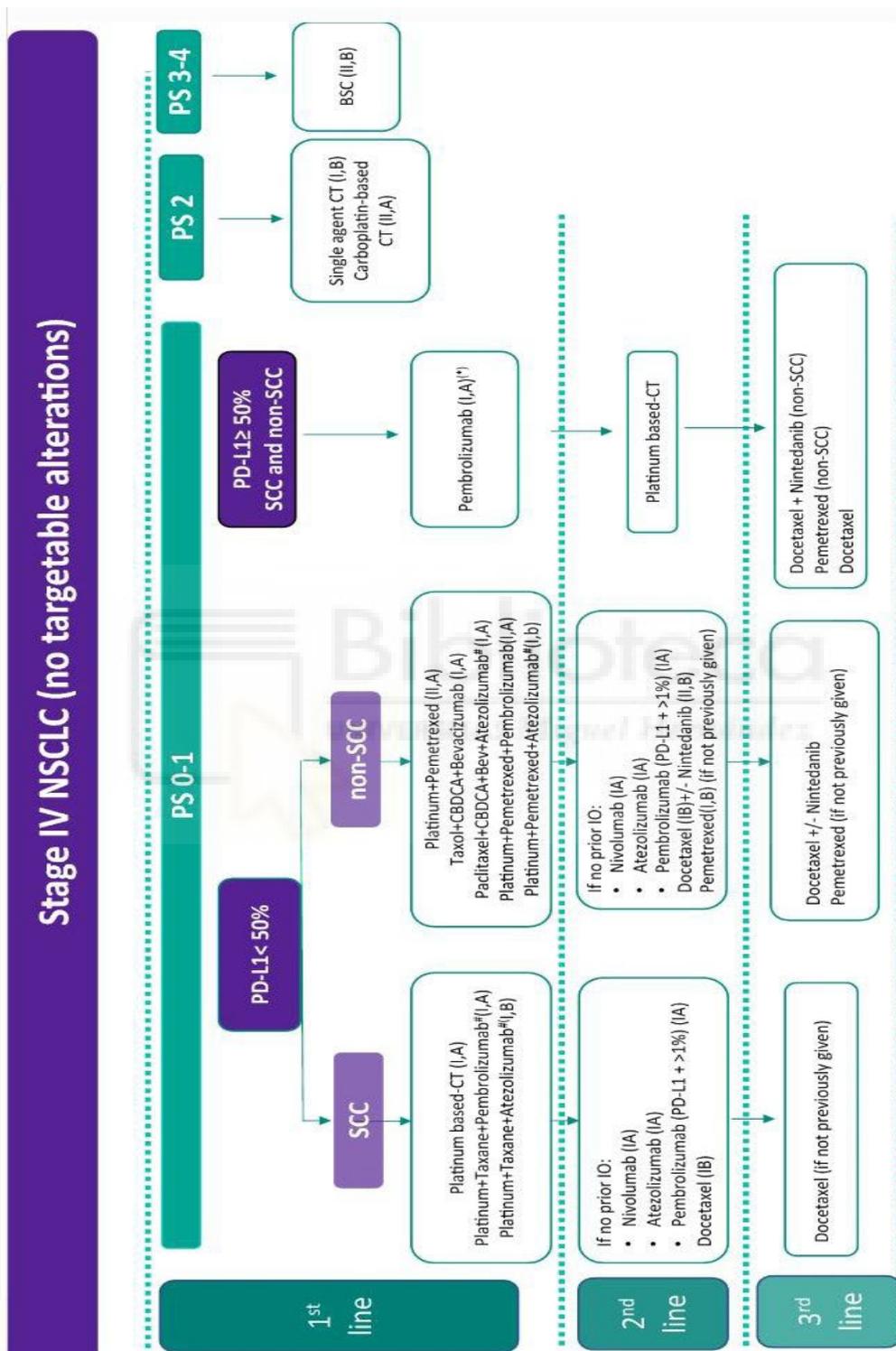
15. Wang TF, Khorana AA, Carrier M. Thrombotic complications associated with immune checkpoint inhibitors. *Cancers (Basel).* 2021;13(18):4606.

16. Moik F, Chan WE, Wiedemann S, Hoeller C, Tuchmann F, Aretin MB, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of venous and arterial thromboembolism in immune checkpoint inhibitor therapy. *Blood.* 2021;137(12):1669–78.

17. Ando Y, Hayashi T, Sugimoto R, Nishibe S, Ito K, Kawada K et al (2020) Risk factors for cancer-associated thrombosis in patients undergoing treatment with immune checkpoint inhibitors. *Invest New Drugs* 38(4):1200–1206.

18. Deschênes-Simard X, Richard C, Galland L, Blais F, Desilets A, Malo J, et al. Venous thrombotic events in patients treated with immune checkpoint inhibitors for non-small cell lung cancer: a retrospective multicentric cohort study. *Thromb Res.* 2021;205:29–39

19. Gutierrez-Sainz L, Martinez-Marin V, Viñal D, MartinezPerez D, Pedregosa J, Garcia-Cuesta JA, et al. Incidence of venous thromboembolic events in cancer patients receiving immunotherapy: a single-institution experience. *Clin Transl Oncol.* 2021;23(6):1245–52.
20. Cánovas MS, Garay DF, Moran LO, Pérez JR, Rubio CMG, de Mena ML, Portero BO, Castro JB, Lage Y, Lavin DC, Blanco ABR, de Soignie AMMF, Perejón JZB, Colomo LJ, Boluda NB, Moreno JB, Verduguez TQ, Garrido CR, Huertas RM, Puig CFI, Martín AJM. Immune checkpoint inhibitors-associated thrombosis in patients with lung cancer and melanoma: a study of the Spanish society of medical oncology (SEOM) thrombosis and cancer group. *Clin Transl Oncol.* 2022.
21. Goel A, Khorana A, Kartika T, Gowda S, Tao DL, Thawani R et al. Assessing the risk of thromboembolism in cancer patients receiving immunotherapy. *Eur J Haematol.*2021.
22. Sussman TA, Li H, Hobbs B, Funchain P, McCrae KR, Khorana AA. Incidence of thromboembolism in patients with melanoma on immune checkpoint inhibitor therapy and its adverse association with survival. *J Immunother Cancer.* 2021;9(1): e001719.
23. Kuplay H, Erdoğan SB, Bastopcu M, Arslanhan G, Baykan DB, Orhan G. The neutrophil-lymphocyte ratio and the platelet-lymphocyte ratio correlate with thrombus burden in deep venous thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020;8(3):360–4.



Anexo 1: Algoritmo de tratamiento del CPNM sin alteraciones