

# ONCOLOGY THROMBOSIS RISK

Año 2021 - Número 26

Revisión

## Inmunoterapia y riesgo de enfermedad tromboembólica

Dra. Berta M.<sup>a</sup> Obispo Portero

SANOFI 



### **Dr. Andrés Muñoz Martín**

Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad Autónoma de Madrid. Doctor en Medicina por la Universidad Complutense de Madrid (Premio Extraordinario). Diplomado en Estadística en Ciencias de la Salud por la Universidad Autónoma de Barcelona. Especialista en Oncología Médica. Responsable del Programa de Investigación “Cáncer y Trombosis” y “Tumores Hepatobiliopancreáticos” de la Unidad de Tumores Digestivos, Servicio de Oncología Médica, en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. Coordinador de la Sección “Cáncer y Trombosis” de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Vicepresidente del Comité de Ética e Investigación con Medicamentos.



### **Dra. Berta M.ª Obispo Portero**

Licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Alcalá de Henares. Especialista en Oncología Médica y actualmente Adjunto en la Unidad de Cáncer de Mama y Cáncer Heredofamiliar del Servicio de Oncología médica del Hospital Universitario Infanta Leonor de Madrid. Actualmente participa en múltiples estudios y proyectos en su servicio y es miembro activo de la sección de Trombosis y Cáncer de la SEOM.

#### *Sobre esta monografía:*

Esta monografía pretende dar a conocer las posibles complicaciones trombóticas, tanto venosas como arteriales, en relación con el tratamiento de inmunoterapia, así como los posibles mecanismos implicados, realizando una revisión de la evidencia clínica existente hasta el momento actual.

©Sanofi y los autores  
Edita: Esmon Publicidad, S.A.  
Balmes 209, 3ª 2ª. 08006 Barcelona  
esmon@esmon.es  
DL B 5607-2015  
ISBN 978-84-17394-68-4

Ninguna parte de esta obra, incluido el diseño de la cubierta, puede reproducirse, almacenarse o transmitirse de ninguna forma, ni por ningún medio, sea éste electrónico, químico, mecánico, óptico, de grabación o de fotocopia, sin la previa autorización escrita por parte del titular del copyright.

Oncology Thrombosis Risk no es responsable de las opiniones o juicios de valor expresados por los autores en esta monografía.



# CLEXANE® , LA HBPM ORIGINAL CON MÁS EVIDENCIA<sup>1</sup>

327 PUBLICACIONES REALIZADAS EN PACIENTES CON CÁNCER

CON MÁS DE 2500 PACIENTES TRATADOS\*



Hospitalizado



Ambulatorio en  
tratamiento con  
quimioterapia



Tratamiento en  
fase aguda y a  
largo plazo en el  
paciente  
oncológico



Profilaxis en el  
paciente quirúrgico  
oncológico



Mieloma multiple  
en tratamiento  
con talidomida/  
lenalidomida

1. PubMed.gov. US National Library of Medicine, National Institutes of Health, [2013]. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> Search: 12th February 2019. Search terms: "name HBPM" AND (thrombosis OR postthrombotic OR thromboembolism OR embolism) AND "name of special population" Special Populations: Cancer / Pregnancy/ Elderly / Children/ Renal failure / Obesity / Stroke / Intensive care.\*Búsqueda acotada a: "nombre HBPM" AND (thrombosis OR postthrombotic OR thromboembolism OR embolism) AND Cancer †HBPM: enoxaparin NOT Biosimilar, Tinzapin, Bemiparin

**30** AÑOS  
DE CONFIANZA

Ver Ficha Técnica de Clexane

SANOFI



ONCOLOGY  
THROMBOSIS RISK



# CON LA FORMACIÓN DE TU FUTURO

Accede a todo el contenido de forma exclusiva a través de la



Contenido exclusivo realizado por expertos oncólogos y liderado por el Dr. Andrés Muñoz  
(Comité ejecutivo - Sección Trombosis y Cáncer de la Sociedad de Oncología Médica Española - SEOM)

## Publicación nº 24

COVID-19 y cáncer. Riesgo tromboembólico en pacientes oncológicos con infección por SARS-COV-2

Dra. Aránzazu Manzano  
Servicio de Oncología Médica.  
Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

## Publicación nº 25

Biomarcadores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con cáncer

Dra. Sonia López Moreno, Dr. José Manuel Soria Fernández  
Unidad de Genómica de Enfermedades Complejas.  
Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.  
Instituto de Investigación Biomédica (IIB) Sant Pau. Barcelona.

[www.trombosisvenosa.es](http://www.trombosisvenosa.es)



SANOFI

# ONCOLOGY THROMBOSIS RISK

Año 2021 - Número 26

**Monografías coordinadas por:**

**Dr. Andrés Muñoz Martín**

*Servicio de Oncología Médica.*

*Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.*

Revisión

**Inmunoterapia y riesgo de enfermedad tromboembólica**

Berta M.<sup>a</sup> Obispo Portero

Resumen .....	6
Introducción .....	7
Trastorno del sistema de la coagulación por bloqueo de puntos de control inmunológicos .....	7
Factores de riesgo de la trombosis asociada a la inmunoterapia .....	12
Evidencia clínica de riesgo tromboembólico asociado a la inmunoterapia .....	12
Inmunoterapia y anticoagulación oral .....	16
Puntos clave .....	18
Bibliografía .....	19

# Inmunoterapia y riesgo de enfermedad tromboembólica

**Berta M.<sup>a</sup> Obispo Portero**

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid.*

---

**Correspondencia:**

**Berta M.<sup>a</sup> Obispo Portero**

E-mail: berta.obispo@gmail.com

## Resumen

Los avances terapéuticos realizados en los últimos años con la incorporación de la inmunoterapia han supuesto un cambio en el tratamiento de los pacientes con cáncer, con un incremento en supervivencia y mejora en la calidad de vida.

En los ensayos clínicos aleatorizados realizados para la aprobación de estos fármacos para el tratamiento de distintos tumores, no existe clara evidencia de su implicación en la alteración del sistema de coagulación-fibrinólisis.

Recientes estudios describen el posible nexo de unión existente entre el bloqueo de los puntos de control inmunológico y el incremento de riesgo de trombosis, con una incidencia mayor de lo que se consideraba de forma previa. Entre los mecanismos descritos, destaca la respuesta inflamatoria con activación de los linfocitos T citotóxicos al bloquear los puntos de control inmunológicos, con la consiguiente estimulación de la producción de factor tisular que estimula la cascada de la coagulación. Por otra parte, también se ha descrito su papel en la formación, desestabilización y ruptura de placas ateroscleróticas, con el consiguiente riesgo de trombosis arterial.

El objetivo de esta monografía es realizar una revisión bibliográfica de la evidencia científica actual sobre la asociación entre los fármacos de inmunoterapia y la enfermedad tromboembólica venosa y arterial, los posibles mecanismos fisiopatológicos implicados en líneas de investigación, así como el estudio de factores de riesgo asociados, y la evidencia clínica actual reciente recogida en distintos estudios.

## Introducción

Gracias a los avances terapéuticos realizados en los últimos años, se está logrando modificar la historia natural del cáncer con incrementos en supervivencia acompañados de una mejoría en la calidad de vida del paciente oncológico. Entre ellos, destaca la reciente incorporación de la inmunoterapia, que ha supuesto un cambio drástico en el tratamiento de algunos tumores al mejorar de forma considerable su pronóstico. La inmunoterapia actúa de forma diferente a los tratamientos que se conocían hasta ahora, ya que no se dirige específicamente a destruir las células tumorales, sino que actúa activando el sistema inmunitario para que sea este el que ataque y destruya el tumor. Esta activación del sistema inmune puede desencadenar efectos secundarios inmunes relacionados que pueden afectar a cualquier órgano y llegar a ser potencialmente mortales.

Los eventos tromboembólicos suponen la segunda causa de muerte en el paciente con cáncer. En comparación con los pacientes sin patología tumoral, la probabilidad de un evento venoso<sup>1</sup> es 4-7 veces superior en la población oncológica, y la de una trombosis arterial<sup>2</sup> es de hasta dos veces superior. Entre los factores de riesgo de trombosis, cabe destacar aquellos relacionados con el paciente, como el *performance status*, el sexo y la edad, aquellos relacionados con la enfermedad tumoral, como el tipo de tumor y el estadio tumoral, y aquellos relacionados con los tratamientos recibidos, entre los que se incluyen la cirugía, la radioterapia y los tratamientos sistémicos, que suponen un factor de riesgo adicional de trombosis<sup>3</sup>.

Históricamente se ha descrito el riesgo de trombosis asociado a tratamientos de quimioterapia, tales como el cisplatino<sup>4</sup>, a anticuerpos monoclonales antiangiogénicos, como el bevacizumab<sup>5,6</sup>, ramucirumab y aflibercept, y anticuerpos monoclonales no antiangiogénicos, como el cetuximab y el panitumumab<sup>7</sup>, a los inhibidores de tirosina-cinasa, como el sorafenib y sunitinib<sup>8</sup>, a la reciente incorporación de los inhibidores de ciclinas, palbociclib, abemaciclib, ribociclib<sup>9</sup>, y a la hormonoterapia empleada en el cáncer de mama<sup>10</sup>. Sin embargo, la enfermedad tromboembólica (ETE) no ha sido un efecto adverso asociado en un momento inicial a los tratamientos de inmunoterapia<sup>11</sup>.

Se han llevado a cabo investigaciones en los últimos años con el objetivo de estudiar la incidencia real de trombosis asociada a los distintos fármacos de inmunoterapia en tumores, tales como el cáncer de pulmón y el melanoma, así como el posible nexo de unión existente entre la disre-

gulación del sistema inmune y la activación del sistema hemostático, con resultados todavía inciertos. Sin embargo, la evidencia obtenida hasta el momento actual apunta hacia una relación con el riesgo de trombosis mayor de lo que se consideraba en un principio.

El objetivo de la presente monografía es realizar una revisión bibliográfica de la evidencia científica actual sobre la asociación entre los fármacos de inmunoterapia y la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) y arterial (ETA), analizando los posibles mecanismos implicados en la disregulación del sistema inmune y que podrían estar relacionados con la alteración del sistema de coagulación-fibrinólisis que se encuentra en investigación. Además, se estudiarán los factores de riesgo que podrían favorecer la aparición de eventos trombóticos en estos pacientes, y la evidencia clínica recogida en distintos estudios en los que se analizan poblaciones de pacientes tratados con inmunoterapia y la aparición de trombosis.

## Trastorno del sistema de la coagulación por bloqueo de puntos de control inmunológicos

### Eventos tromboembólicos venosos

En condiciones fisiológicas, se mantiene el equilibrio entre coagulación y hemorragia, que puede desestabilizarse bajo la presencia de tumores malignos. Esta homeostasis de la coagulación podría verse incluso más alterada después de tratamientos contra el cáncer como la radioterapia, la quimioterapia estándar, el uso de terapias dirigidas o con la reciente incorporación de la inmunoterapia, que podrían desencadenar desequilibrios en la hemostasia, aunque los mecanismos subyacentes continúan sin estar claros.

La activación y proliferación de las células T se inicia mediante el reconocimiento de antígenos por el receptor de células T, y su respuesta está regulada por un equilibrio entre las señales coestimuladoras e inhibitoras, llamadas puntos de control inmunológico. En condiciones fisiológicas, estos puntos de control tienen un papel crucial para mantener la homeostasis celular y evitar la autoinmunidad. Sin embargo, la interrupción a este nivel puede conducir a desequilibrios que contribuyen a una activación del sistema inmune contra las células tumorales, y que además pueden desencadenar efectos adversos relacionados con la inmunidad<sup>12,13</sup>.

La primera generación de fármacos de inmunoterapia basada en anticuerpos actúa sobre estos puntos de control del sistema inmune, bloqueando las interacciones de los receptores y/o ligandos de moléculas, como el antígeno 4 de los linfocitos T citotóxicos (anticuerpos anti-CTLA-4, ipilimumab), el receptor de muerte celular programada (anti-PD-1, pembrolizumab y nivolumab) y el ligando de muerte celular programada 1 (anti-PD-L1, atezolizumab, durvalumab y avelumab). Los anticuerpos anti-PD-1/PD-L1 inhiben la interacción entre PD-1 y PD-L1 y desencadenan respuestas inmunológicas contra las células tumorales, activando y potenciando la acción del sistema inmunológico<sup>14</sup>. La incorporación de estos fármacos ha supuesto un cambio en el paradigma de tratamiento de tumores, como el cáncer de pulmón y el melanoma, con respuestas duraderas y mejor perfil de toxicidad. Además, sus indicaciones continúan extendiéndose a otros tipos tumorales con una velocidad exponencial<sup>15</sup>.

Recientemente, varios estudios publicados han sugerido que estos anticuerpos monoclonales anti-PD-1/PD-L1 podrían desencadenar trastornos del sistema de coagulación-fibrinólisis en pacientes con cáncer avanzado, lo que implica que la activación inmunológica sistémica afectaría al equilibrio entre la coagulación y la hemorragia. Esta relación podría estar también asociada a la eficacia de dichas terapias, aunque es necesario evaluarlo en futuras investigaciones.

Los monocitos son una de las principales fuentes de factor tisular (FT) intravascular en múltiples enfermedades<sup>16,17</sup>. El FT es una glicoproteína de superficie celular transmembrana que desencadena la cascada de coagulación extrínseca y es esencial para la hemostasia. El FT se une al factor de proteasa sérica de coagulación VII/VIIa (FVII/VIIa) para formar un complejo bimolecular que funciona como el principal iniciador de la coagulación *in vivo*<sup>18</sup>. Los niveles de FT están aumentados en forma de microvesículas en enfermedades tales como las cardiovasculares, los cuadros de sepsis y las enfermedades tumorales malignas, siendo la causa del incremento de incidencia de trombosis a distancia en estos pacientes.

Por lo tanto, parece que podría ser clave el estudio de la relación entre la activación de las células T y la expresión del iniciador primario de la coagulación, FT, en los monocitos en sangre periférica durante el tratamiento con inmunoterapia y los mecanismos subyacentes en la formación de trombos.

Por otra parte, cabe destacar otro mecanismo implicado en la trombosis asociada a inmunoterapia, como es la elevación de los anticuerpos antifosfolípidos, descrita antiguamente asociada a terapias empleadas en el tratamiento del melanoma, como son el interferón alfa y la interleucina-2, hoy en día prácticamente en desuso, tras el claro beneficio demostrado de los nuevos fármacos de inmunoterapia.

#### Activación de células T e inducción del factor tisular

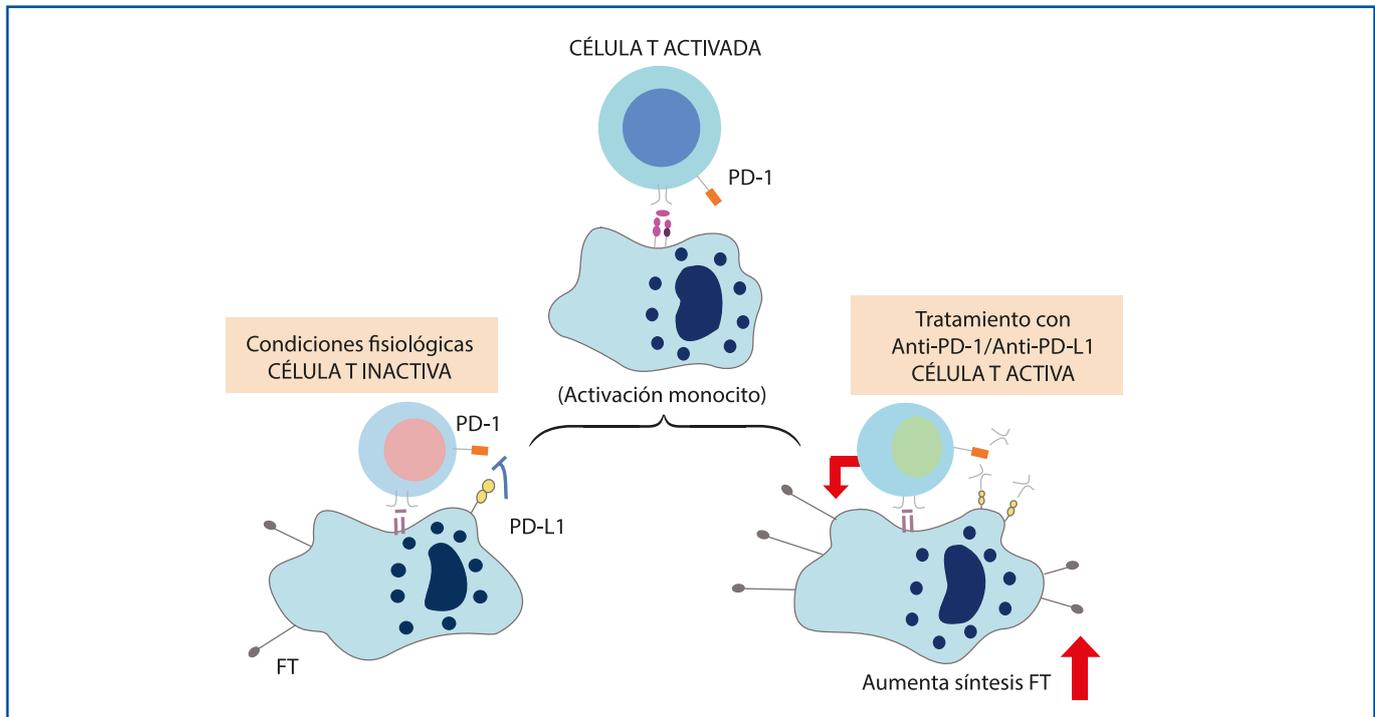
Las células tumorales con alta expresión de PD-L1 son reflejo de tumores inmunológicamente “calientes”, caracterizados por una alta infiltración de células T y susceptibles de ser activadas por los fármacos inhibidores de puntos de control inmunológicos. La alta expresión de PD-L1 se ha asociado con una mayor respuesta clínica a este grupo de fármacos en diferentes subtipos tumorales<sup>19</sup>.

En un estudio recientemente publicado por Sato *et al.* en pacientes con cáncer de pulmón tratados con inmunoterapia (pembrolizumab, nivolumab y atezolizumab), se objetivó que todos aquellos pacientes que desarrollaban trastornos del sistema de coagulación-fibrinólisis presentaban expresión de PD-L1 y, además, hasta en un 82% de los pacientes, esta expresión era elevada con una proporción de marcador tumoral (TPS, *tumor proportion score*) superior al 50%. Este hallazgo condujo a valorar los mecanismos implicados y si aquellos pacientes en los que había mayores niveles de PD-L1, y por lo tanto se objetivaba mayor eficacia de estas terapias, eran los que tenían mayor riesgo de alteraciones tromboembólicas<sup>20</sup>.

Como se ha comentado previamente, los monocitos son una de las principales fuentes de FT en sangre periférica. En este estudio, se demostró que la activación de las células T promovía la actividad procoagulante mediante la inducción de FT en monocitos/macrófagos CD14+ con altos niveles de expresión de PD-L1. Además se objetivó que los monocitos con mayores niveles de PD-L1 inducían mayor expresión de FT que aquellos con expresión de PD-L1 más baja.

Los anticuerpos anti-PD-1/PD-L1 promueven la activación de las células T bloqueando la interacción entre PD-1 y PD-L1 e inducen la producción de la interleucina-1 beta (IL-1 $\beta$ ), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), y el interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), que desempeñan un papel crucial en los efectos antitumorales. A su vez, el IFN- $\gamma$  y las citocinas inflamatorias promueven la activación de las células presentadoras de antígenos (APC) y la síntesis del FT en los monocitos/macrófagos secretados en forma de microvesículas<sup>21</sup> (Figura 1).

**Figura 1.** Activación de la célula T por anticuerpos anti-PD-1/anti-PD-L1 y estimulación de la síntesis de FT por el monocito-macrófago.



FT: factor tisular; PD-1: muerte (celular) programada 1; PD-L1: ligando de muerte (celular) programada 1.

Fuente: Figura elaborada por María Obispo.

Las microvesículas o los fragmentos de membrana que contienen FT estimulan la cascada de la coagulación mediante la conversión del factor VII en el factor VII activado, que a su vez convierte el factor X en factor X activado (FXa). Este último, junto con su cofactor, el factor Va, activa la trombina que se requiere para transformar el fibrinógeno en fibrina y promueve la activación plaquetaria que conducen a la formación de trombos, con la consiguiente aparición de eventos venosos, como la trombosis venosa profunda (TVP), el tromboembolismo pulmonar (TEP) y el síndrome de Trousseau en pacientes con cáncer avanzado<sup>22</sup> (Figura 2).

Los anticuerpos anti-PD-1/PD-L1 se dirigen selectivamente a la vía PD-1/PD-L1, sin embargo, no se dirigen selectivamente a la señalización PD-1/PD-L1 de las células del microambiente tumoral, ya que PD-1 y PD-L1 se encuentran no solo expresado en las células T citotóxicas, sino también en una variedad de células inmunes que incluyen otros subconjuntos de células T, subconjuntos de células B y las APC, que incluyen monocitos activados, macrófagos y células dendríticas. Por lo tanto, los anticuerpos mono-

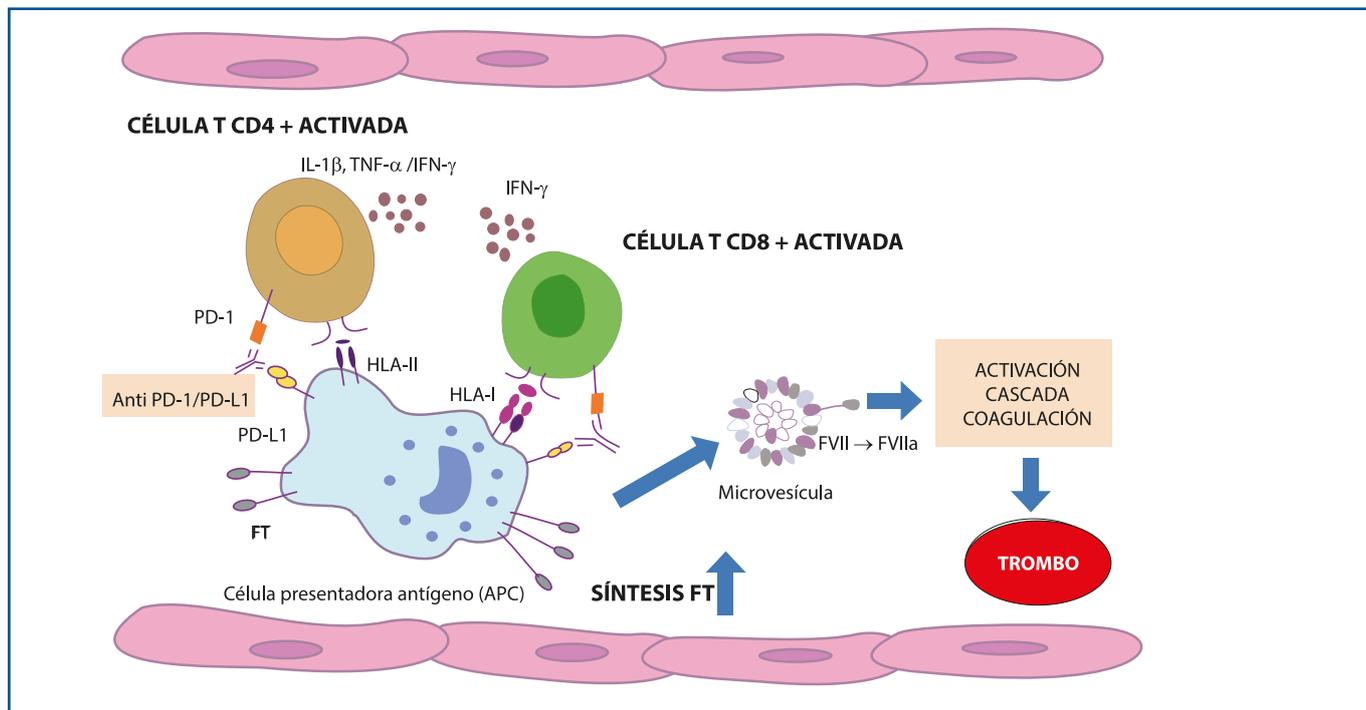
clonales anti-PD-1/PD-L1 pueden unirse a varias células T no específicas del tumor o a otros subconjuntos inmunes, lo que puede conducir a una activación no deseada de la inmunidad sistémica, con los consiguientes eventos adversos inmunes relacionados<sup>23,24</sup>.

#### Elevación de anticuerpos antifosfolípidos

La elevación de anticuerpos antifosfolípidos, ha sido descrita hace años como un factor asociado a la ETV y la ETA en pacientes con melanoma tratados con inmunoterapia basada en interferón alfa e interleucina-2.

En estos pacientes, se ha descrito la elevación de los anticuerpos microsomales y de anticuerpos antitiroglobulina, que pueden persistir durante meses, así como la elevación de otros anticuerpos implicados en la anticoagulación, como son los anticuerpos anticardiolipina y el anticoagulante lúpico. No está claro el mecanismo exacto por el que estos anticuerpos son causantes de eventos trombóticos arteriales y venosos, aunque cada vez existe una mayor evidencia de que la unión de los anticuerpos antifosfolípidos a la beta 2 glicoproteína I sería el punto clave, por el papel

**Figura 2.** Activación de la cascada de la coagulación por el FT secretado por células presentadoras de antígenos tras la activación de las células T por anticuerpos anti-PD-1/anti-PD-L1.



FVII: factor VII (de proteasa sérica de coagulación); FT: factor tisular; HLA: antígeno leucocitario humano; IFN-γ: interferón gamma; IL: interleucina; PD-1: muerte (celular) programada 1; PD-L1: ligando de muerte (celular) programada 1; TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa.

Fuente: Figura elaborada por María Obispo.

de esta en la inhibición de la vía intrínseca de la coagulación. Esta glicoproteína actuaría como antiprotrombinasa *in vitro*, uniéndose a la proteína C activada e inhibiendo la agregación plaquetaria<sup>25</sup>.

En un estudio antiguo publicado por Becker *et al.* en el que se incluyeron pacientes con melanoma diseminado tratados con interferón, se objetivó un incremento de los niveles de anticuerpos antifosfolípidos que no existía de forma previa al inicio de dicha terapia, por lo que se consideró que el melanoma por sí sólo no era exclusivamente el causante de este ascenso. Aunque el mecanismo es desconocido, se considera que pueden generar alteraciones en la integridad del endotelio producidas por citocinas que desencadenarían la formación de trombos<sup>26</sup>.

### Eventos tromboembólicos arteriales

En recientes revisiones de la literatura sobre el papel de PD-1 y su posible implicación en los eventos cardiovasculares y en la aceleración de la aterogénesis, se ha encontrado una asociación que sugiere que PD-1 tiene un rol fundamental en la regulación de la respuesta proaterogénica de

las células T, por lo que el bloqueo de esta molécula podría aumentar el riesgo de complicaciones cardiovasculares<sup>27</sup>.

Estudios realizados en ratones genéticamente modificados demuestran que aquellos que tenían niveles deficientes de receptor de lipoproteínas de baja densidad y de PD-1 presentaban una alta infiltración de linfocitos T activados CD4+ y CD8+ en las placas ateroscleróticas, lo que provocaba una aterosclerosis acelerada, dando lugar a la aparición de complicaciones trombóticas arteriales<sup>28</sup>. Por lo tanto, tras el inicio de tratamiento con fármacos que bloqueaban el PD-1 (pembrolizumab y nivolumab), se producía una aterogénesis acelerada en las cinco semanas siguientes por aumento de macrófagos y de linfocitos T CD4+ y CD8+ en las placas de ateroma<sup>29</sup>.

En las lesiones ateroscleróticas, la activación de las células T y las APC (como los monocitos, los macrófagos y las células dendríticas) desempeña un papel esencial en la formación, la progresión y la desestabilización de las placas de ateroma, lo que da lugar a la ruptura y a la consiguiente formación de trombos arteriales. Existen estudios que sugieren que el FT procedente de la activación celular

del sistema inmune podría además estar implicado en la aparición del síndrome coronario agudo (SCA)<sup>30</sup>.

Las APC activadas promueven fenómenos inflamatorios mediante la secreción de IL-12 o TNF- $\alpha$  y la secreción de FT. Las células T activadas producen citocinas proaterogénicas, que pueden contribuir al crecimiento y a la desestabilización de las placas de aterosclerosis<sup>20</sup> (Figura 3). En condiciones fisiológicas en individuos sanos, se mantiene la homeostasis en la que la activación de las células T en las placas de aterosclerosis es suprimida por las vías de control inmunológico. Sin embargo, al bloquear el PD-1, esta vía podría verse alterada, dando lugar a trastornos de la coagulación-fibrinólisis.

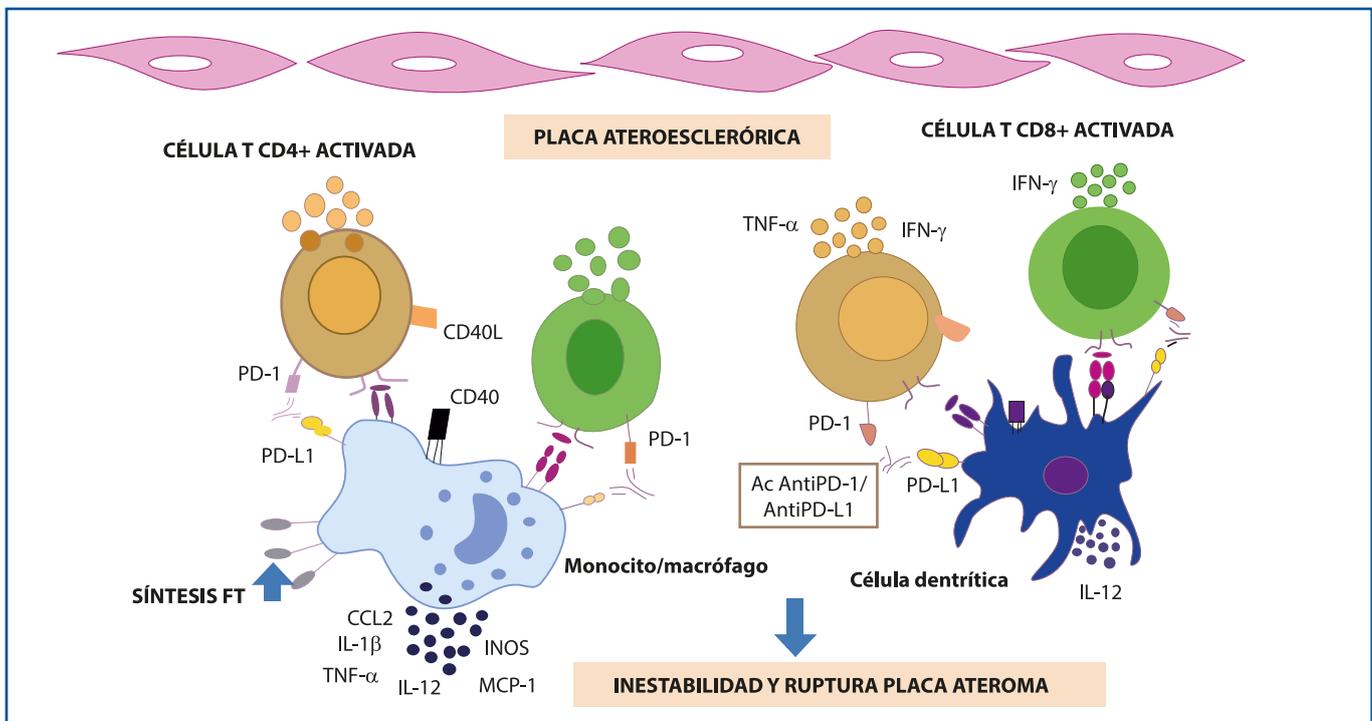
En los ensayos clínicos realizados hasta el momento con fármacos de inmunoterapia, es probable que los eventos trombóticos arteriales hayan sido infraevaluados, debido a que los investigadores no relacionaron en un principio estos eventos como un posible efecto adverso relacionado con el bloqueo de PD-1, por lo que es necesario realizar una vigilancia estrecha de estos pacientes y más estudios para poder evaluar la incidencia real de esta complicación.

### Trastornos hemorrágicos

Los trastornos hemorrágicos son también frecuentes en el paciente con cáncer avanzado, y suponen una complicación grave a tener en cuenta en el momento de la selección de las terapias más adecuadas para el tumor y en la elección del mejor tratamiento anticoagulante, en caso de aparición de un evento tromboembólico o si se plantea una tromboprolifaxis por factores de riesgo.

En los pacientes tratados con inmunoterapia, no está claro el mecanismo subyacente a la aparición de eventos hemorrágicos; no obstante, se considera que la activación del sistema inmune puede contribuir a un estado de hipercoagulopatía, junto con la aparición de eventos tromboembólicos, que podrían dar lugar a una coagulopatía por consumo, daño tisular y lesiones endoteliales, con el consiguiente riesgo de sangrado<sup>20</sup>. Por lo tanto, se trata también de un efecto adverso potencialmente mortal que se debe tener en cuenta y vigilar de forma estrecha en estos pacientes.

**Figura 3.** Inestabilidad y ruptura de la placa de aterosclerosis tras la activación de células T y células presentadoras de antígenos por anticuerpos anti-PD-1/anti-PD-L1.



Ac: anticuerpos; CCL2: ligando de citoquinas 2; CD40: clúster de diferenciación 40; CD40L: ligando de CD40; FT: factor tisular; IFN- $\gamma$ : interferón gamma; IL: interleucina; iNOS: sintetasa inducible de óxido nítrico; MCP-1: proteína quimioatrayente de monocitos 1; PD-1: muerte (celular) programada 1; PD-L1: ligando de muerte (celular) programada 1; TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa.

Fuente: Figura elaborada por María Obispo.

## Factores de riesgo de la trombosis asociada a la inmunoterapia

Son múltiples los factores de riesgo de trombosis asociados al cáncer, entre los que se pueden describir: los relacionados con el propio paciente, como serían la edad y el sexo; los relacionados con el tumor, como el tipo tumoral, y el estadio de la enfermedad; y los asociados con las terapias empleadas para el tratamiento de la patología tumoral, entre los que destaca históricamente el tratamiento de quimioterapia y el tratamiento con los fármacos antiangiogénicos, entre otros<sup>3</sup>.

Los pacientes con cáncer en tratamiento de quimioterapia tienen 6-7 veces más probabilidad de desarrollar un evento trombotico que aquellos sin tratamiento<sup>31</sup>. Estudios previos han demostrado un incremento de riesgo de trombosis asociado a regímenes de tratamiento de quimioterapia con cisplatino de un 1,92%<sup>4</sup>, y de trombosis arterial y venosa con las terapias antiangiogénicas (3,8 y 2,8%, respectivamente)<sup>5,6</sup>. También recientemente se ha descrito un incremento de riesgo asociado a los inhibidores de ciclinas de hasta un 5%<sup>9</sup>.

La evidencia clínica actual demuestra la posible asociación entre la aparición de eventos tromboticos tanto arteriales como venosos y el tratamiento con inmunoterapia, aunque no están claros los factores de riesgo que podrían estar implicados.

Recientemente un estudio publicado por Ando *et al.* buscaba dar respuesta a esta cuestión e intentar aclarar si existen factores de riesgo que puedan predisponer a la aparición de eventos tromboembólicos en aquellos pacientes que fueran a recibir tratamiento de inmunoterapia<sup>32</sup>. Este estudio, llevado a cabo en el *Fujita Health University Hospital*, incluyó a 122 pacientes tratados con nivolumab o pembrolizumab entre abril de 2017 y marzo de 2018. Se recogieron datos referentes a la edad, sexo, tipo de cáncer, índice de masa corporal, antecedentes personales, incluyendo enfermedades cardiovasculares, historia previa de trombosis, datos de laboratorio al inicio del tratamiento, fármacos concomitantes e informes de las pruebas de imagen realizadas. Del total de pacientes incluidos, un 8,2% (10 pacientes) desarrollaron eventos tromboticos. La incidencia de trombosis en el grupo de nivolumab fue de 7,1% (6 pacientes), y en el grupo de pembrolizumab, de 10,8% (4 pacientes), sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p = 0,74$ ).

Al analizar los factores de riesgo en esta muestra (Tabla 1), se encontró una diferencia estadísticamente significativa

que se mantuvo en el análisis multivariante para el antecedente de ETE previa (*odds ratio* [OR] o razón de posibilidades: 6,36;  $p = 0,039$ ), y una posible asociación que no alcanzaba la significación estadística, con el antecedente de enfermedad cardiaca previa (OR: 6,56;  $p = 0,052$ ).

Con respecto a los controles analíticos, se analizaron los niveles de dímero D que se habían cuantificado en 7 de los 10 pacientes con trombosis, de los cuales solo 4 de ellos presentaban elevación por encima de 1,44  $\mu\text{mL}$ . Según estos resultados, parece que el nivel de dímero D no podría ser considerado como un factor predictivo de riesgo de trombosis en pacientes tratados con inmunoterapia.

Además, en ambos grupos de pacientes, se encontró una diferencia con respecto al recuento de plaquetas (170.000 frente a 240.000  $\times 10^4/\mu\text{L}$ ), con cifras inferiores para aquellos pacientes que habían recibido tratamiento con pembrolizumab, hallazgo que en este estudio podría ser atribuido al mayor uso de fármacos antiagregantes descrito en dicho grupo.

Por otra parte, la incidencia de trombosis arterial fue mayor que la descrita en estudios previos para pacientes en tratamiento con bevacizumab (4,9% en este estudio frente al 3,9%). Estos hallazgos plantean de nuevo la relevancia del seguimiento estrecho en esta población por la alta tasa de mortalidad en relación a dicha complicación.

Para la predicción del riesgo de trombosis, en este estudio, se empleó la escala de Khorana de forma exclusiva, encontrando que, en 5 de los 10 casos de trombosis, se obtenía una puntuación de 2 en esta escala, mientras que, en el resto, se obtuvo una puntuación de 1, todos ellos considerados como de riesgo intermedio. Por lo tanto, estos hallazgos demuestran que el empleo de la escala de Khorana de forma exclusiva parece que no es útil para predecir el riesgo de trombosis, y que sería necesario plantear estudios prospectivos utilizando también otras escalas de riesgo, como el *score* de Viena, en la que se incluyen otros valores como el dímero D y la selectina P<sup>33</sup>, para evaluar si son o no útiles en la predicción de riesgo de trombosis asociada a la inmunoterapia.

## Evidencia clínica de riesgo tromboembólico asociado a la inmunoterapia

En la mayor parte de los estudios en fases II y III realizados en el desarrollo y la aprobación de los fármacos de

**Tabla 1.** Factores de riesgo para la trombosis asociada al cáncer en pacientes en tratamiento con inmunoterapia.

	Pembrolizumab (n = 10)	Nivolumab (n = 112)	Odds ratio/P value Univariante	Odds ratio/P value Multivariante
Edad (años, mediana)	75 (62-78)	69,5 (61-74)	1,02 p = 0,56	-
IMC (kg/m <sup>2</sup> , mediana)	21,2 (19-23,3)	21,3 (19,4-23,8)	0,98 p = 0,82	-
Antecedente de ETE previa	70%	11,6%	17,77 p < 0,001	6,36 p = 0,039
Antecedente de enfermedad cardiaca	80%	18,8%	17,33 p = 0,001	6,56 p = 0,052
Antecedente de diabetes <i>mellitus</i>	40%	15,2%	3,73 p = 0,06	1,102 p = 0,915
Tratamiento antiagregante	60%	13,4%	9,70 p = 0,001	2,28 p = 0,358
Plaquetas (x 10 <sup>4</sup> /μL)	17,0	24,0		
Dímero D (μg/mL)	2,3	1,25		

ETE: enfermedad tromboembólica; IMC: índice de masa corporal.

Fuente: elaboración propia.

inmunoterapia en cada uno de los tipos tumorales, no se ha recogido la incidencia de eventos trombóticos ni del síndrome de Trousseau, ya que no ha sido considerado como un efecto adverso inicialmente relacionado con esta terapia (Tabla 2)<sup>34-42</sup>. De hecho, en las guías de manejo de toxicidad asociada a la inmunoterapia, no se describe el protocolo de actuación en caso de aparición de eventos tromboembólicos<sup>43</sup>.

En los últimos años, se han publicado varios estudios en los que se analiza la incidencia de trombosis en relación con este tratamiento y su posible relación con la supervivencia, con resultados reveladores que hacen evidente la existencia de un nexo de unión entre el bloqueo de los puntos de control inmunológicos y la formación de trombos arteriales y venosos, que precisa futuras investigaciones para profundizar en los mecanismos subyacentes (Tabla 3).

Entre los principales estudios realizados hasta el momento, cabe destacar el trabajo realizado por el *Taussig Cancer Centre*<sup>44</sup>, de cohorte retrospectivo, en el que se incluyeron todos los pacientes registrados en la base de datos de farmacia que hubieran sido tratados con alguno de los seis fármacos de inmunoterapia (ipilimumab, nivolumab, atezolizumab, pembrolizumab, avelumab o durvalumab) entre julio de 2015 y diciembre de 2017. El objetivo era evaluar la incidencia de trombosis venosa entre los pacientes que

recibían tratamiento en monoterapia y en combinación y su relación con la supervivencia de los pacientes.

Se incluyeron un total de 522 pacientes, de los cuales la mayoría eran varones (58,8%, n = 207), con una mediana de edad al diagnóstico del cáncer de 64 años y con enfermedad metastásica (88,7%, n = 463), y siendo la localización más frecuente del tumor primario el pulmón (49,6%, n = 259). El nivolumab fue el fármaco más empleado en monoterapia (52,3%, n = 273) y la combinación más utilizada fue nivolumab con ipilimumab (6,5%, n = 34).

Se registraron un total de 30,3% de trombosis venosas (n = 158), de las cuales: un 34,8% (n = 55) fueron TVP; un 34,2% (n = 54) eran TEP; un 18,4% (n = 29) presentaban la combinación de TVP y TEP; un 8,9% (n = 14), trombosis venosa visceral (TVV); y un 2,5% de pacientes (n = 4), con TVP, TEP y TVV.

Al realizar la comparación entre los pacientes con trombosis con régimen de monoterapia frente al tratamiento en combinación, la tasa de eventos trombóticos registrados fue del 36% frente al 28% (p = 0,45). Además la ETE se asoció con una peor supervivencia, aunque esta asociación no fue estadísticamente significativa (cociente de riesgo o *hazard ratio* [HR] de 1,215; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,94-1,55 con p value = 0,121).

En otro estudio reciente desarrollado en el *Kumamoto University Hospital*<sup>20</sup>, en el que se incluían pacientes con

**Tabla 2.** Eventos adversos relacionados con alteraciones del sistema de coagulación-fibrinólisis recogidos en los ensayos clínicos de los distintos fármaco de inmunoterapia.

Estudio	Nº pacientes total del estudio	Tratamiento	EA relacionados con alteración de coagulación-y fibrinólisis	Nº de pacientes con EA
CheckMate 017 <sup>34</sup> (pulmón)	135	Nivolumab	No reportado	
CheckMate 057 <sup>35</sup> (pulmón)	292	Nivolumab	Hemoptisis TEP Accidente cerebrovascular	16 (6%) 1 (<1%) 1 (<1%)
KEYNOTE010 <sup>36</sup> (pulmón)	690	Pembrolizumab	No reportado	
KEYNOTE 024 <sup>37</sup> (pulmón)	154	Pembrolizumab	No reportado	
OAK <sup>38</sup> (pulmón)	425	Atezolizumab	No reportado	
POPLAR <sup>39</sup> (pulmón)	144	Atezolizumab	No reportado	
PACIFIC <sup>40</sup> (pulmón)	713	Durvalumab	Infarto agudo de miocardio Hemoptisis Trombosis venosa yugular Trombosis venosa cava Accidente cerebrovascular	2 (<1%) 2 (<1%) 1 (<1%) 1 (<1%) 2 (<1%)
CheckMate067 <sup>41</sup> (melanoma)	945	Ipilimumab +Nivolumab	No reportado	
JAVELIN 101 <sup>42</sup> (renal)	886	Avelumab	No reportado	

EA: eventos adversos; TEP: tromboembolismo pulmonar.

Fuente: elaboración propia.

cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado tratados con inmunoterapia (nivolumab, pembrolizumab o atezolizumab), se incorporaron un total de 83 pacientes entre enero de 2016 y octubre de 2018, de los cuales un 10% (12 pacientes) desarrollaron alteraciones relacionadas con el sistema de coagulación-fibrinólisis (ETE o complicaciones hemorrágicas). Estas alteraciones se objetivaron principalmente en aquellos pacientes que tenían altos niveles de expresión de PD-L1 y al inicio del tratamiento con inmunoterapia.

Para poder caracterizar mejor las características de los pacientes con CPNM que desarrollaban alteraciones del sistema de la coagulación en relación con la inmunoterapia, se añadieron al análisis dos casos descritos en *Pubmed*, entre los que se describía: un síndrome coronario agudo (SCA) tras la segunda dosis de tratamiento con nivolumab<sup>30</sup> y un TEP asociado al tratamiento con pembrolizumab<sup>45</sup>.

La mediana de edad fue de 70,5 años (rango de edad de 48-81 años). De los 12 pacientes, 4 tenían histología de

carcinoma epidermoide de pulmón (33%), y 8 (67%), de adenocarcinoma. La mitad de los pacientes no habían recibido ningún régimen previo de quimioterapia y el resto habían recibido una mediana de 1,5 líneas de tratamiento previamente.

Entre las alteraciones relacionadas con el sistema coagulación-fibrinólisis como posible efecto adverso a la inmunoterapia en estos 12 pacientes, se encontraron: SCA (n = 2), infarto cerebral (n = 5), TVP (n = 3), púrpura trombocitopénica (n = 1), hemorragia intracraneal (n = 1), sangrado gastrointestinal (n = 2), púrpura con afectación de más de un 10% de la superficie corporal (n = 2) y una hemorragia bronquial (n = 2). Se detectó toxicidad de grado 3 en 4 pacientes y se registró una muerte relacionada con la hemorragia intracraneal. En la mayoría de los pacientes (68%), las alteraciones relacionadas con el sistema de la coagulación aparecieron durante los dos primeros ciclos. Entre los antecedentes personales, 4 tenían historia previa de trastornos de la coagulación y 3 de ellos estaban en

**Tabla 3.** Resumen de estudios publicados sobre riesgo de trombosis asociado a la inmunoterapia.

Estudio	Nº de pacientes	Tratamiento	Eventos tromboembólicos asociados
Taussig Cancer Centre (Roopkumar <i>et al.</i> , 2018) <sup>44</sup>	522	Ipilimumab Nivolumab Atezolizumab Pembrolizumab Avelumab Durvalumab	158 eventos (30,3%): 55 TVP 54 TEP 29 TVP + TEP 14 TVV 4 TVP + TEP +TVV
Kumamoto University Hospital (Sato <i>et al.</i> , 2019) <sup>20</sup>	83	Nivolumab Pembrolizumab Atezolizumab	12 eventos (10%): 2 SCA 2 infarto cerebral 1 PTT 1 hemorragia intracraneal 2 hemorragia digestiva 2 púrpura 2 hemorragia bronquial
Universidad de Viena (Molk <i>et al.</i> , 2020) <sup>46</sup>	580	No especificado	46 eventos: 39 TV 7 TA
Hospital de la Paz (Gutiérrez Sainz <i>et al.</i> , 2019) <sup>47</sup>	229	Pembrolizumab Nivolumab Ipilimumab	18 eventos (7,9%): 6 TVP 7 TEP 3 TVP + TEP 1 TA 1 accidente cerebrovascular
Hospital Universitario Gregorio Marañón (Salcedo <i>et al.</i> , 2020) <sup>48</sup>	192	Pembrolizumab Nivolumab Atezolizumab Durvalumab	17 eventos venosos: 14 TEP 2 TVP 1 TV 18 eventos arteriales: 4 ACV 3 SCA 1 IV 10 EAP
Fujita Health University Hospital (Ando <i>et al.</i> , 2020) <sup>32</sup>	122	Pembrolizumab Nivolumab	10 eventos (8,2%)
Institut Gustave Roussy (Bravo <i>et al.</i> , 2019) <sup>48</sup>	567	Anti-PD-L1 Antiangiogénicos	18% eventos anti-PD-L1 + AA 7% eventos anti-PD-L1 solo

AA: antiangiogénicos; ACV: accidente cerebrovascular; EAP: enfermedad arterial periférica; IV: isquemia visceral; PD-L1: ligando de muerte (celular) programada 1; PTT: púrpura trombocitopénica; SCA: síndrome coronario agudo; TA: trombosis arterial; TEP: tromboembolismo pulmonar; TV: trombosis venosa; TVP: trombosis venosa profunda; TVV: trombosis venosa visceral.

Fuente: elaboración propia.

tratamiento antiagregante. Ninguno de los pacientes incluidos había recibido terapia previa con antiangiogénicos. Es preciso destacar de este estudio el elevado porcentaje de complicaciones hemorrágicas (58%) tras el inicio de tratamiento de inmunoterapia, destacando la hemorragia intracraneal como evento adverso de grado 5.

Además de los 12 pacientes, 11 tenían expresión de PD-L1, y la mayoría de ellos, altos niveles de expresión (TPS >50% en el 82%). Con respecto a la evaluación de la eficacia, se objetivó una respuesta completa en 2 pacientes (17%), respuesta parcial en 6 de ellos (55%), enfermedad

estable en otros 2 pacientes (17%) y progresión tumoral exclusivamente en 1 de ellos (9%). La tasa de respuestas objetivas y la tasa de control de la enfermedad fueron del 72 y el 91%, respectivamente, con una supervivencia libre de progresión de 8,3 meses. La supervivencia global no pudo ser estimada en este estudio.

Cabe señalar también otros estudios recientemente publicados, como el realizado por la Universidad de Viena<sup>46</sup>, donde se incluyeron un total de 580 pacientes tratados con inmunoterapia, principalmente pacientes con cáncer de pulmón (29,3%) y con melanoma (35,6%) con enfermedad

metastásica (89%). Tras un periodo de seguimiento de ocho meses, se objetivaron 39 eventos venosos y 7 eventos arteriales. La incidencia acumulada de trombosis venosa y trombosis arterial fue de 12,9% (IC del 95%, 7,7-19,5) y 1,9% (0,7- 4,0), respectivamente. Los eventos trombóticos venosos se asociaron con un incremento de la mortalidad (HR de 3,16; IC del 95%, 2,06-4,86) y de progresión de la enfermedad. Entre los factores de riesgo, se encontró la enfermedad metastásica y la historia de trombosis previa, pero no se encontró asociación con la situación basal (ECOG, *Eastern Cooperative Oncology Group*), el índice de Charlson o la escala de Khorana.

Recientemente se han presentado los resultados de un estudio español realizado en el Hospital de la Paz<sup>47</sup>, donde se recogieron los datos de forma retrospectiva de los pacientes tratados con fármacos de inmunoterapia anti-PD-1/anti-PD-L1 y fármacos anti-CTLA4, desde junio de 2013 hasta abril de 2019. Se incluyeron un total de 229 pacientes, de los cuales la mayoría eran varones (63,8%) con una edad media de 64 años. El cáncer de pulmón fue el tumor más frecuentemente tratado con inmunoterapia (n = 110, 48%), seguido del melanoma (n = 54, 26%) y del cáncer renal (n = 27, 11,8%). Pembrolizumab fue el fármaco más empleado en monoterapia (n = 92, 40,2%) y el nivolumab junto con el ipilimumab en combinación (n = 17, 7,4%). Se detectaron un total de 18 eventos tromboembólicos (7,8%), de los cuales: 6 fueron TVP, 7 presentaron un TEP, 3 pacientes presentaron TVP junto con TEP, 1 paciente tuvo una trombosis arterial, y otro paciente, un accidente cerebrovascular. Al realizar el análisis multivariante, los pacientes que presentaban eventos trombóticos sintomáticos presentaban una peor supervivencia global con respecto a aquellos pacientes que no presentaron complicaciones relacionadas con alteraciones en la coagulación (3,6 frente a 19,1 meses) con una diferencia estadísticamente significativa (HR = 2,4; 95% de IC, 1,2-4,8; *p value*: 0,01).

Hay que destacar otro trabajo realizado en el Hospital Universitario Gregorio Marañón<sup>48</sup> cuyos resultados han sido presentados recientemente, en el que se analizó de forma retrospectiva todos los pacientes con CPNM que habían sido tratados con inmunoterapia (pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, durvalumab) entre agosto de 2015 y marzo de 2020, con el objetivo de describir la incidencia de eventos arteriales y venosos, así como su relación con la mortalidad y los diferentes fármacos administrados. Se incluyeron un total de 192 pacientes, con una mediana de seguimiento de 49 meses. Tras el inicio de

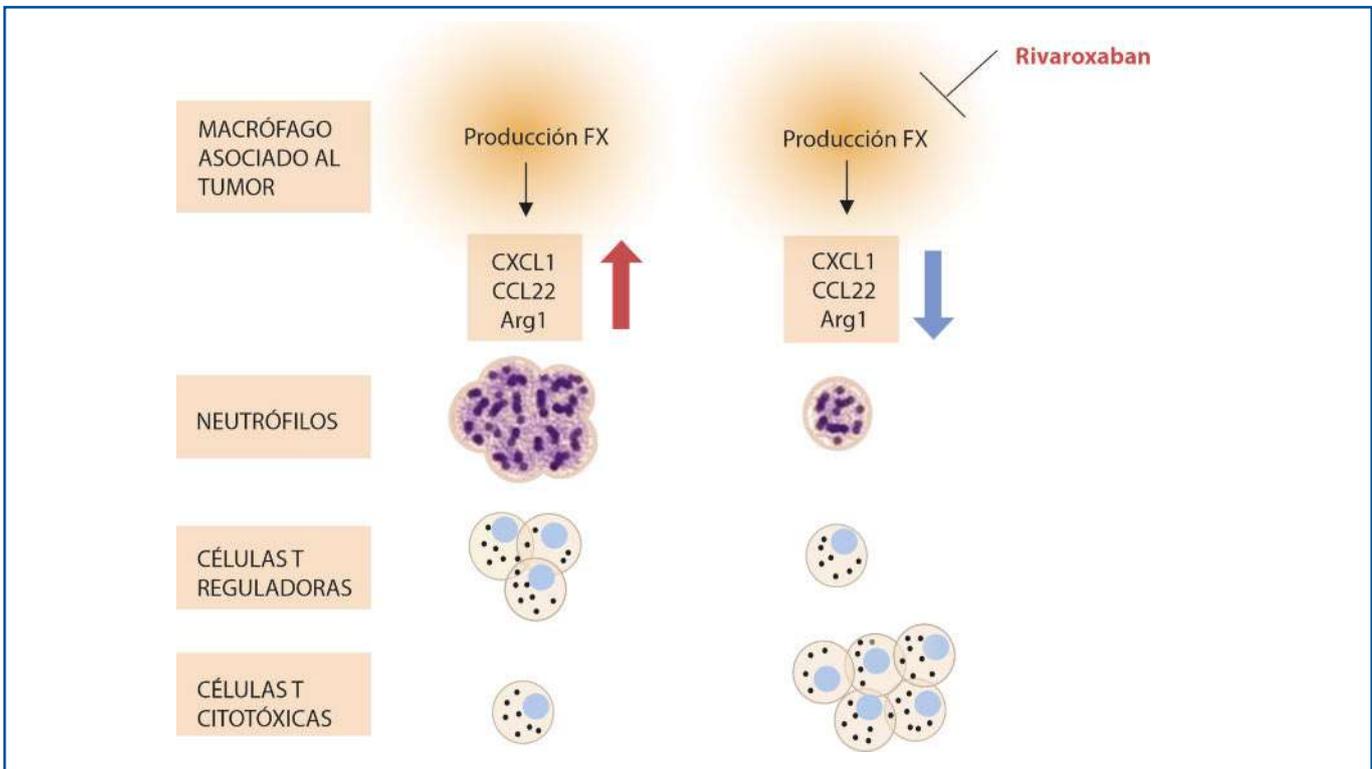
tratamiento con inmunoterapia, se objetivaron un 8,9% (n = 17) de eventos venosos (14 TEP, 2 TVP y 1 TV) y un 9,3% (n = 18) de eventos arteriales (4 accidentes cerebrovasculares, 3 SCA, 1 isquemia arterial y 10 enfermedades arteriales periféricas). Se encontró una relación estadísticamente significativa entre ETE y los fármacos empleados (riesgo de ETV: *p* = 0,042; riesgo de ETA: *p* = 0,026). La mediana de supervivencia fue de 29 meses, sin diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con trombosis venosa (13 meses, *p* = 0,69) y trombosis arterial (19 meses, *p* = 0,125). En este estudio, se sugiere por primera vez el posible riesgo diferencial de ETE según el tratamiento empleado de inmunoterapia; no obstante, son necesarias investigaciones más amplias ajustadas al tiempo de exposición de cada fármaco, teniendo en cuenta otros factores de riesgo, para poder sacar conclusiones.

El *Institut Gustave Roussy*<sup>49</sup> de Francia ha publicado otro estudio donde se comparaban pacientes que habían recibido tratamiento con inmunoterapia sola o en combinación con antiangiogénicos. Se incluyeron un total de 83 pacientes que habían recibido tratamiento en combinación de inmunoterapia y antiangiogénicos y 484 pacientes tratados exclusivamente con anticuerpos anti-PD-L1. Se concluyó que aquellos pacientes que habían recibido tratamiento de inmunoterapia y antiangiogénicos tenían mayor riesgo de trombosis que aquellos que recibían solo inmunoterapia (18% frente al 7% con una *p* = 0,0006) con un índice de Khorana superior (pacientes de alto riesgo en la cohorte de la combinación del 84% frente al 69% en la cohorte de inmunoterapia exclusiva).

## Inmunoterapia y anticoagulación oral

En los últimos años, los anticoagulantes orales de acción directa, entre los que se incluyen los inhibidores de la trombina como el dabigatran, y los inhibidores directos del factor Xa, apixaban, edoxaban y rivaroxaban, han surgido como agentes estándar para el tratamiento de la ETV en la población sin patología tumoral. Estudios recientes realizados en población oncológica demuestran la no inferioridad de estos fármacos con respecto a la heparina de bajo peso molecular, considerada previamente como el tratamiento estándar, sin claro incremento de riesgo de sangrado<sup>50</sup>, por lo que podrían ser considerados como una alternativa de anticoagulación en pacientes seleccionados.

**Figura 4.** Expansión de células T citotóxicas al bloquear el factor X de los macrófagos con anticoagulantes orales tales como el rivaroxaban.



Arg1: Arginasa 1; CCL22: citoquina derivada de macrófagos; CXCL1: ligando de citoquina CXCL1; FX: factor X.

Fuente: Figura elaborada por María Obispo.

Recientemente se ha descrito el papel de la anticoagulación oral en combinación con el tratamiento de inmunoterapia, cuyo efecto sinérgico puede contribuir a revertir los mecanismos de evasión tumoral, mejorando de esta forma la eficacia clínica de la inmunoterapia<sup>51</sup>.

La vía de señalización PAR1 facilita el escape de la vigilancia inmunológica por parte de las células T citotóxicas. Por otra parte, los macrófagos asociados al tumor producen el factor X que activa la vía de señalización FX-PAR2, en la que los macrófagos secretan varios mediadores de la inmunosupresión (CXCL1, CCL22...). En estudios preclínicos, al bloquear el FX de los macrófagos con fármacos inhibidores directos del FX, tales como el rivaroxaban, se atenúa el crecimiento tumoral, debido a la expansión de las células T CD8 citotóxicas, que suprimen la actividad tumoral (Figura 4).

Estos hallazgos demuestran que el rivaroxaban expande de forma sinérgica los linfocitos T citotóxicos del microambiente tumoral, contribuyendo a la supresión del crecimiento de las células tumorales al combinarse con los

fármacos que bloquean los puntos de control inmunológicos que, a su vez, contribuyen a esta activación de las células T. Por lo tanto, la vía de señalización FX-PAR2 podría ser dirigida para mejorar la respuesta a los tratamientos de inmunoterapia.

Además, con la evidencia clínica disponible hasta el momento actual, parece que no existen interacciones farmacológicas entre el empleo de los inhibidores de puntos de control inmunológicos y los anticoagulantes orales de acción directa.

En conclusión, según los resultados de este estudio preclínico, parece que los anticoagulantes orales inhibidores del FX podrían no solo prevenir la aparición de eventos tromboembólicos, sino que podrían beneficiar a los pacientes en tratamiento con inmunoterapia, aumentando la eficacia de este grupo farmacológico. Son necesarios más estudios para poder identificar biomarcadores en pacientes en tratamiento con inmunoterapia que puedan beneficiarse de tratamiento anticoagulante oral, definir la dosis y el tiempo adecuado de anticoagulación.

## Puntos clave

- La reciente incorporación de los fármacos bloqueadores de los puntos de control inmunológico anti-PD-1/anti-PD-L1 y anti-CTLA-4 al tratamiento de distintos tipos tumorales ha revolucionado el panorama de la oncología en la última década, suponiendo un cambio drástico en el tratamiento de algunos tipos tumorales, con mejoras en la supervivencia y la calidad de vida.
- En la mayor parte de los ensayos clínicos realizados para las distintas aprobaciones de estos fármacos, no se describe su posible asociación con un incremento del riesgo de ETE y de eventos hemorrágicos. Sin embargo, la reciente evidencia demuestra que es posible que la incidencia de trombosis se haya subestimado y no se haya vinculado en un inicio con la inmunoterapia.
- Estudios recientes han buscado analizar los posibles mecanismos fisiopatológicos implicados en la alteración del sistema de la coagulación. Entre ellos, se describe que el tratamiento con anti-PD-1/anti-PD-L1 o anti-CTLA-4 podría conducir a un estado de inflamación sistémica que es posible que induzca la formación de trombos a nivel venoso, al estimular la secreción de FT por parte de las APC que activan la cascada de la coagulación. Además, podrían contribuir a la formación de trombos a nivel arterial al acelerar el proceso de formación, la inestabilidad y la ruptura de placas ateroscleróticas mediante la activación de las células T y la secreción de citocinas inflamatorias. Todos estos eventos se describen en pacientes con niveles elevados de expresión de PD-L1, en los que se objetiva mejor respuesta al tratamiento de inmunoterapia.
- Entre los factores de riesgo asociados, parece que podría considerarse el antecedente de trombosis previa y de enfermedad cardíaca previa, entre otros; no obstante, son necesarios más estudios que ayuden a identificar aquellos pacientes que vayan a recibir tratamiento con inmunoterapia, que tengan mayor riesgo de desarrollar complicaciones trombóticas o hemorrágicas.
- En estudios preclínicos, se ha demostrado que los anticoagulantes orales con actividad anti-Xa, como el rivaroxaban, podrían tener un efecto sinérgico junto con la inmunoterapia, contribuyendo a aumentar las respuestas tumorales y la eficacia de estos fármacos.
- Por lo tanto, parece que la trombosis asociada a la inmunoterapia es una complicación poco frecuente, pero potencialmente mortal, por lo que hay que vigilar estrechamente a estos pacientes en su seguimiento.
- Son necesarios más estudios para profundizar sobre los mecanismos implicados en este incremento de riesgo trombótico e identificar dentro de este subgrupo a los pacientes de mayor riesgo, así como sus posibles factores asociados.

## Bibliografía

- Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005;293(6):715-22.
- Navi BB, Reiner AS, Kamel H, Iadecola C, Okin PM, Elkind MSV, et al. Risk of Arterial Thromboembolism in Patients With Cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(8):926-38.
- Khorana AA, Connolly GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(29):4839-47.
- Seng S, Liu Z, Chiu SK, Proverbs-Singh T, Sonpavde G, Choueiri TK, Tsao CK, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer treated with Cisplatin: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2012;30(35):4416-26.
- Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, Zhu X, Wu S. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(19):2277-85.
- Ranpura V, Hapani S, Chuang J, Wu S. Risk of cardiac ischemia and arterial thromboembolic events with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Oncol*. 2010;49(3):287-97.
- Petrelli F, Cabiddu M, Borgonovo K, Barni S. Risk of venous and arterial thromboembolic events associated with anti-EGFR agents: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Oncol*. 2012;23(7):1672-9.
- Choueiri TK, Schutz FA, Je Y, Rosenberg JE, Bellmunt J. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Clin Oncol*. 2010;28(13):2280-5.
- Olson SR, DeLoughery TG, Shatzel JJ. Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor-Associated Thromboembolism. *JAMA Oncol*. 2019;5(2):141-2.
- Deitcher SR, Gomes MP. The risk of venous thromboembolic disease associated with adjuvant hormone therapy for breast carcinoma. A systematic review. *Cancer*. 2004;101(3):439-49.
- Muñoz Martín AJ, Ramírez SP, Morán LO, Zamorano MR, Benítez MCV, Salcedo IA, et al. Pharmacological cancer treatment and venous thromboembolism risk. *Eur Heart J Suppl*. 2020;22(Suppl C):C2-14.
- Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):252-64.
- Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2018;378(2):158-68.
- Riley RS, June CH, Langer R, Mitchell MJ. Delivery technologies for cancer immunotherapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2019;18(3):175-96.
- Dugger SA, Platt A, Goldstein DB. Drug development in the era of precision medicine. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17(3):183-96.
- Kasthuri RS, Taubman MB, Mackman N. Role of tissue factor in cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(29):4834-8.
- Gregory SA, Morrissey JH, Edgington TS. Regulation of tissue factor gene expression in the monocyte procoagulant response to endotoxin. *Mol Cell Biol*. 1989;9(6):2752-5.
- Mackman N. Role of tissue factor in hemostasis, thrombosis, and vascular development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(6):1015-22.
- Binnewies M, Roberts EW, Kersten K, Chan V, Fearon DF, Merad M, et al. Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy. *Nat Med*. 2018;24(5):541-50.
- Sato R, Imamura K, Sakata S, Ikeda T, Horio Y, Iyama S, et al. Disorder of Coagulation-Fibrinolysis System: An Emerging Toxicity of Anti-PD-1/PD-L1 Monoclonal Antibodies. *J Clin Med*. 2019;8(6):762.
- Peshkova AD, Le Minh G, Tutwiler V, Andrianova IA, Weisel JW, Litvinov RI. Activated Monocytes Enhance Platelet-Driven Contraction of Blood Clots via Tissue Factor Expression. *Sci Rep*. 2017;7(1):5149.
- 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.
- Francisco LM, Sage PT, Sharpe AH. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity. *Immunol Rev*. 2010;236:219-42.
- Del Prete G, De Carli M, Lammel RM, D'Elis MM, Daniel KC, Giusti B, et al. Th1 and Th2 T-helper cells exert opposite regulatory effects on procoagulant activity and tissue factor production by human monocytes. *Blood*. 1995;86(1):250-7.
- Mc Neil HP, Simpson RJ, Chesterman CN, Krilis SA. Anti-phospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: beta 2-glycoprotein 1 (apolipoprotein H). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87(11):4120-4.
- Becker JC, Winkler B, Klingert S, Bröcker EB. Antiphospholipid syndrome associated with immunotherapy for patients with melanoma. *Cancer*. 1994;73(6):1621-4.
- Cochain C, Chaudhari SM, Koch M, Wiendl H, Eckstein HH, Zernecke 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.
- Bu DX, Tarrio M, Maganto-García E, Stavrakis G, Tajima G, Lederer J, et al. Impairment of the programmed cell death-1 pathway increases atherosclerotic lesion development and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(5):1100-7.
- 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.
- Tomita Y, Sueta D, Kakiuchi Y, Saeki S, Saruwatari K, Sakata S, et al. Acute coronary syndrome as a possible immune-related adverse event in a lung cancer patient achieving a complete

- response to anti-PD-1 immune checkpoint antibody. *Ann Oncol*. 2017;28(11):2893-5.
31. Khorana AA, Dalal M, Lin J, Connolly GC. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer*. 2013;119(3):648-55.
  32. Ando Y, Hayashi T, Sugimoto R, Nishibe S, Ito K, Kawada K, et al. Risk factors for cancer-associated thrombosis in patients undergoing treatment with immune checkpoint inhibitors. *Invest New Drugs*. 2020;38(4):1200-6.
  33. Ay C, Dunkler D, Marosi C, Chiriac AL, Vormittag R, Simanek R, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood*. 2010;116(24):5377-82.
  34. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(2):123-35.
  35. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1627-39.
  36. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, Molina J, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10027):1540-50.
  37. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1823-33.
  38. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10066):255-65.
  39. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanetz M, Vansteenkiste J, Mazieres J, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10030):1837-46.
  40. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. PACIFIC Investigators. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(20):1919-29.
  41. Larkin J, Chiarion-Sileni V, González R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2015;373(1):23-34.
  42. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, Rini B, Albiger L, Campbell MT, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380(12):1103-15.
  43. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(Suppl 4):iv119-42.
  44. Roopkumar J, Kim AS, Bicky T, Hobbs B, Khorana A. Venous Thromboembolism in Cancer Patients Receiving Immunotherapy. *Blood*. 2018;132(1):2510.
  45. Ferreira M, Pichon E, Carmier D, Bouquet E, Pageot C, Bejan-Angoulvant T, et al. Coronary Toxicities of Anti-PD-1 and Anti-PD-L1 Immunotherapies: a Case Report and Review of the Literature and International Registries. *Target Oncol*. 2018;13(4):509-15.
  46. Moik F, Chan WE, Wiedemann S, Hoeller C, Tuchmann F, Aretin MB, et al. Incidence, risk factors and clinical outcome of venous and arterial thromboembolism in patients treated with immune-checkpoint inhibitors. *Ann Oncol*. 2020;31(Suppl 4):S1051-2.
  47. Gutiérrez Sainz L, Martínez-Marín V, Viñal Lozano D, Martínez Pérez D, Pedregosa Barbas J, García Cuesta JA, et al. Incidence of vascular thromboembolism events in cancer patients receiving immunotherapy: A single institution experience. *Ann Oncol*. 2019;30(Suppl 4):V725.
  48. Salcedo IA, Tirado VC, Morón BI, Arregui M, Alva M, de Toro M, et al. Relación entre inmunoterapia y eventos tromboembólicos venosos y arteriales en pacientes con Cáncer de Pulmón No Microcítico Avanzado (CPNMa). [Póster 319]. En: Libro de comunicaciones SEOM 2020. Congreso Sociedad Española de Oncología Médica 2020. [Online]. 19-23 Oct. SEOM; 2020.
  49. Bravo P, Vss B, Baldini C, Martin Romano P, Hollebecque A, Varga A, et al. Thromboembolic risk assessment in patients receiving combination of anti-angiogenic plus anti-PD1 or anti-PD-L1: A descriptive study. *Ann Oncol*. 2019;30(Suppl 11):xi18
  50. Agnelli G, Becattini C, Bauersachs R, Brenner B, Campanini M, Cohen A, et al. Apixaban versus Dalteparin for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: The Caravaggio Study. *Thromb Haemost*. 2018;118(9):1668-78.
  51. Ruf W, Graf C. Coagulation signaling and cancer immunotherapy. *Thromb Res*. 2020;191 Suppl 1:S106-11.



ONCOLOGY  
THROMBOSIS RISK



# CON LA FORMACIÓN DE TU FUTURO

Accede a todo el contenido de forma exclusiva a través de la



Contenido exclusivo realizado por expertos oncólogos y liderado por el Dr. Andrés Muñoz  
(Comité ejecutivo - Sección Trombosis y Cáncer de la Sociedad de Oncología Médica Española - SEOM)

Conoce la biblioteca

BIBLIOTECA ON-LINE

Monografías coordinadas por: Dr. Andrés Muñoz Martín

ONCOLOGY  
THROMBOSIS RISK



[www.trombosisvenosa.es](http://www.trombosisvenosa.es)



SANOFI