

MICROPARTÍCULAS Y MARCADORES DE COAGULACIÓN, INFLAMACIÓN Y ANGIOGENESIS EN PACIENTES CON GLIOBLASTOMA ANTES Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON TEMOZOLOMIDA Y RADIOTERAPIA: VALOR PRONÓSTICO

V. Vila¹, G. Reynes², T. Fleitas², M. Martín², E. Reganon¹, V. Martínez-Sales¹

¹Centro de Investigación y ²Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Fe. Valencia

Altos niveles de micropartículas (MP) y células endoteliales (CEC) circulantes se han asociado a baja supervivencia en cáncer.

Objetivo: Investigar los niveles de MP y CEC y analizar si existe correlación con marcadores de coagulación, inflamación y angiogénesis en pacientes con glioblastoma (GB) tratados con temozolomida y radioterapia.

Pacientes y Métodos: Se estudiaron 22 pacientes con GB antes (Pre) y 4-5 semanas después de empezar el tratamiento (Post) y 22 controles (C). El n° de MP totales se cuantificó por citometría de flujo (EPICS XL) por marcaje con anexinaV-FITC; las CEC se cuantificaron en sangre completa por inmunocaptación con CD146 y microscopia de fluorescencia por marcaje con lectin-1Ulex Europaeus-FITC. La actividad procoagulante del plasma se analizó por medida de generación de trombina (GT, nM) (CAT, Thrombinoscope BV) y por medida del tiempo de coagulación de fosfolípidos procoagulantes (seg) (STA-ProcoagPPL,Stago). Se determinaron los marcadores de inflamación, interleuquina-6 (IL-6, pg/ml) (ELISA, Diaclone) y de angiogénesis, VEGF(pg/mL) (ELISA, RD).

Resultados: Los pacientes con GB mostraron niveles elevados de CEC (114 ± 85 vs C: $10,8 \pm 6,3$ /mL; $p < 0,01$) y MP (8330 ± 7676 vs C: 2265 ± 1461 ; $p < 0,01$). Después del tratamiento las CEC se mantuvieron elevadas (135 ± 89 /mL) y las MP descendieron a valores próximos a la normalidad (3109 ± 3469 , $p < 0,01$). Paralelamente, la GT se mostró anormalmente elevada y descendió a valores normales después del tratamiento (Pre: 225 ± 130 vs Post: 138 ± 84 , $p = 0,017$) (C: 127 ± 65). Inversamente, el tiempo de coagulación presentó un aumento significativo después del tratamiento (Pre: $39,8 \pm 14$ vs Post: 55 ± 14 s, $p < 0,01$) (C: 41 ± 9 s). Se observó una correlación positiva entre MP y GT ($r = 0,71$; $p < 0,001$) y negativa entre MP y tiempo de coagulación ($r = -0,86$; $p < 0,001$). La IL6 se mostró elevada antes y después del tratamiento (Pre: 9 ± 12 , Post: 5 ± 10 , vs C: $0,8 \pm 0,7$; $p < 0,01$). Se observó una importante correlación entre IL6 y CEC ($r = 0,9$; $p < 0,01$). El VEGF presentó valores altos antes del tratamiento y descendió a la normalidad después del mismo (Pre: 249 ± 195 vs Post: 165 ± 130 , $p = 0,036$) (C: 146 ± 59). El VEGF se correlacionó con CEC ($r = 0,77$), MP ($r = 0,35$), tiempo de coagulación ($r = 0,51$) e IL6 ($r = 0,61$) ($p < 0,05$). Niveles elevados de CEC, IL6 y VEGF se asociaron a menor supervivencia (Log ankr 4; $p < 0,05$).

Conclusiones: Las CEC, MP y marcadores de coagulación, inflamación y angiogénesis están elevados en pacientes con GB que con el tratamiento administrado disminuyeron notablemente. Además, valores elevados de CEC, IL6 y VEGF se asocian con mal pronóstico y podrían ser de utilidad como marcadores pronóstico y predictivo de respuesta.