

Sistema hemostático y cáncer: una asociación de carácter bidireccional

COORDINADORES: R. LECUMBERRI. *Pamplona*
M. MONREAL. *Barcelona*

Resumen del simposio

Desde la primera descripción de la asociación entre cáncer y trombosis en el siglo XIX por parte del profesor Trousseau, se han producido grandes avances en este campo que han permitido un mejor conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos más relevantes implicados en la patogenia de esta asociación de carácter bidireccional. Por un lado, el cáncer induce a un estado de hipercoagulabilidad que junto con otras condiciones predisponentes típicas del paciente oncológico (inmovilización, cirugías, catéteres venosos centrales, quimioterapia...), ocasiona un aumento en la incidencia de enfermedad tromboembólica venosa (ETEV). Y, por otra parte, el sistema hemostático desarrolla un papel clave en el proceso de progresión tumoral. De hecho, los pacientes con cáncer que sufren un episodio de ETEV presentan un peor pronóstico que los pacientes con cáncer sin trombosis.

Uno de los procesos clave en la progresión tumoral es la angiogénesis. El doctor Ignacio Gil-Bazo, del Departamento de Oncología de la Clínica Universitaria de Navarra y del Centro de Investigación Médica Aplicada de la Universidad de Navarra, expondrá la implicación de la activación de los sistemas de la coagulación y fibrinólisis en el desarrollo angiogénico tumoral, así como su posible papel como marcadores pronósticos y/o dianas terapéuticas.

Por otra parte, en ocasiones un episodio de tromboembolismo venoso puede constituir la primera de manifestación clínica de un tumor que se encontraba oculto. La indicación de realizar un despistaje de neoplasia oculta en pacientes con ETEV continúa siendo motivo de debate. El doctor Javier Trujillo, del Servicio de Medicina Interna del Hospital Santa María del Rosell de Cartagena, evaluará en qué pacientes se debe contemplar la realización del despistaje y qué herramientas diagnósticas serían más apropiadas.

En los últimos años se han producido importantes avances en el diagnóstico y tratamiento de la ETEV en pacientes con cáncer. Sin duda, uno de ellos es la demostración de la superioridad de las heparinas de bajo peso molecular sobre los anticoagulantes orales en el tratamiento a largo plazo. El doctor Manuel Monreal, del Servicio de Medicina Interna del Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona, aportará interesantes resultados tanto de su experiencia personal como de los datos del registro RIETE.

Por último, diversos modelos experimentales y ensayos clínicos iniciales han sugerido una actividad antitumoral de los fármacos antitrombóticos, especialmente de las heparinas de bajo peso molecular. El doctor Ramón Lecumberri, del Servicio de Hematología de la Clínica Universitaria de Navarra, presentará y discutirá los resultados de los principales estudios sobre el tema.

ANGIOGÉNESIS: UN ESLABÓN INTERMEDIO ENTRE EL SISTEMA HEMOSTÁTICO Y LA PROGRESIÓN TUMORAL

I. GIL-BAZO¹, J.A. PÁRAMO², J. GARCÍA-FONCILLAS¹

¹Departamento de Oncología. ²Servicio de Hematología. Clínica Universitaria. Universidad de Navarra. Pamplona

Epidemiología del cáncer

A pesar de los avances recientes, el cáncer sigue constituyendo un problema importante de salud pública en el mundo desarrollado. Sólo en Estados Unidos, se estima que serán diagnosticados cerca de millón y medio de nuevos casos de cáncer durante 2007 y algo más de 500.000 muertes serán debidas a esta enfermedad¹. En nuestro país, en términos absolutos, el cáncer fue la primera causa de muerte, con 91.623 muertes en 2000 (57.382 en hombres y 34.241 en mujeres), lo que supuso el 25,6% de todas las defunciones. Esto representó un incremento de 679 defunciones sobre el número de 1999².

El envejecimiento de la población, el incremento de la incidencia de muchos tumores malignos y la mayor supervivencia de los enfermos de cáncer debida a los avances diagnósticos y terapéuticos han supuesto un aumento significativo del número de pacientes de cáncer (prevalencia), situación que pone a prueba la red de asistencia oncológica y que marca la creciente importancia de este grupo de enfermedades como problema de salud pública en nuestro país. Las localizaciones tumorales más frecuentes en España (excluyendo los tumores de piel no-melanoma) son el cáncer de pulmón, los cánceres colorrectales, el cáncer de próstata y el de vejiga en hombres, y en mujeres, el cáncer de mama, los tumores colorrectales, el cáncer de útero, el de ovario y el de estómago².

Alteraciones de la hemostasia en pacientes con cáncer

Es conocida la predisposición de los pacientes afectados por una enfermedad tumoral a presentar una alteración del equilibrio entre factores protrombóticos y fibrinolíticos a favor de los primeros, conformando un ambiente sistémico general procoagulante con un riesgo aumentado de padecer trombosis venosas profundas y, secundariamente, tromboembolismo pulmonar. Esta predisposición incide directamente sobre la esperanza de vida de estos pacientes, así como sobre su calidad de vida³.

Quizá el exponente más claro de este estado protrombótico que presenta la mayoría de los pacientes oncológicos es el síndrome de Trousseau, que con cierta frecuencia supone el debut clínico de una patología tumoral previamente desconocida. Esta tendencia a las tromboflebitis de repetición en localizaciones atípicas, como las venas del cuello y las extremidades superiores en personas sin factores de riesgo conocidos y refractaria a la terapia anticoagulante habitual, es más frecuente entre los individuos afectados por adenocarcinomas secretores de mucina y especialmente los del tracto gastrointestinal.

Los mecanismos íntimos causantes de esta propensión no se conocen con precisión. Se ha propuesto que la secreción de ciertas sustancias con capacidad procoagulante por parte del propio tumor podría ser una de las causas. También ha sido subrayada una posible activación generalizada de la cascada de la coagulación mediada por el daño endotelial⁴, así como la trombocitosis reactiva en los pacientes portadores de neoplasias. Algunos autores⁵ subrayan varios aspectos decisivos en este proceso. Por una parte, tendría lugar la activación plaquetaria debida al contacto con las células tumorales, con la liberación de factores proagregantes que desencadenan la agregación plaquetar. De forma similar, sucedería una activación de los monocitos presentes en los infiltrados celulares que acompañan a las células neoplásicas; su contacto con las células malignas y la respuesta a varios estímulos favorecería la generación de citocinas y sustancias procoagulantes. Asimismo, el sistema monocito-macrófago sería capaz de intervenir en la respuesta inmune frente a antígenos tumorales y en la activación de la coagulación ante estímulos específicos e inespecíficos, tales como complejos inmunes, proteasas o endotoxina.

En esta activación de la coagulación, las células endoteliales, tras la lesión vascular favorecerían la penetración de células tumorales al torrente circulatorio, con la consiguiente destrucción del endotelio y exposición de estructuras y sustancias subendoteliales como el factor tisular (FT), capaces de activar la coagulación. Por otra parte, algunas células tumorales como las de los adenocarcinomas mucosecretores, tendrían capacidad para secretar una sustancia cisteína proteasa capaz de activar directamente el factor X de la coagulación. Por su parte, la secreción de FT por el tumor posibilitaría la activación *in vivo* de la vía extrínseca de la coagulación (Figura 1).

Asimismo, diversos tumores sólidos y hematológicos expresan actividad proteásica, viéndose implicados componentes del sistema fibrinolítico, o de activación del plasminógeno, y proteolítico, representado principalmente por las metaloproteasas de matriz (MMP). Por último, los acontecimientos clínicos que acompañan a los pacientes oncológicos en la evolución de su enfermedad —encamamiento prolongado, necesidad

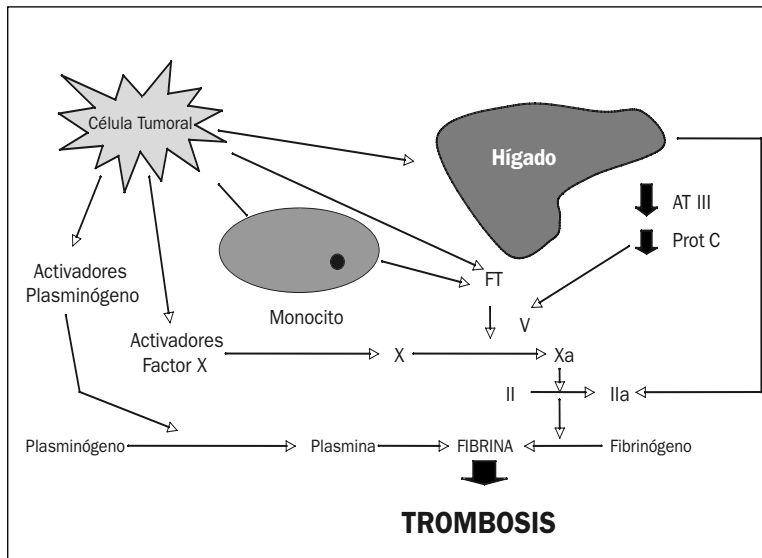


Figura 1. Modelo de activación de la hemostasia de origen tumoral. FT: factor tisular; AT III: antitrombina III; PC: proteína C.

de portar un catéter venoso central, malnutrición, inmunodepresión con tendencia a infecciones y sepsis, requerimiento de procedimientos quirúrgicos y los propios tratamientos citostáticos—favorecen un ambiente protrombótico.

Angiogénesis tumoral y sistema del plasminógeno: progresión del cáncer

La angiogénesis constituye el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos a partir de otros ya existentes⁶. En determinadas situaciones fisiológicas, se estimula en breves y cortos periodos de tiempo y, a continuación, se inhibe completamente. Una desregulación del proceso angiogénico puede originar diversas enfermedades, como la artritis reumatoide, la retinopatía diabética, la psoriasis, el hemangioma juvenil y el desarrollo tumoral.

El crecimiento tumoral se inicia con la pérdida del control en la proliferación celular. Al aumentar la masa tumoral, las células se encuentran cada vez más alejadas de los capilares y finalmente el tumor deja de crecer por falta de nutrientes y oxígeno⁷. Con el tiempo, el carcinoma *in situ* puede adquirir un fenotipo angiogénico que induce la formación de nuevos capilares y comienza a invadir el tejido próximo. Este fenómeno se conoce como *angiogenic switch* o interruptor angiogénico⁶. Así, el fenotipo angiogénico puede ser adquirido por una alta producción de factores de crecimiento o por una baja expresión de moduladores negativos.

La última etapa del crecimiento tumoral es la formación de metástasis⁸. La neovascularización supone una facilitación de la posible entrada en la circulación de las células tumorales y, por tanto, de su diseminación a otros órganos. La hipótesis formulada por Folk-

man en 1971 acerca de que el crecimiento tumoral es dependiente de la angiogénesis condujo al concepto de factores angiogénicos de crecimiento tumoral. Se han identificado muchos factores de crecimiento, citocinas y otras proteínas reguladoras que estimulan el crecimiento endotelial, tanto de forma directa como indirecta. Entre ellos, el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y el factor de crecimiento de fibroblastos⁹ han recibido una mayor atención debido a su elevada eficacia y especificidad, por lo que representan una de las claves en la regulación de la angiogénesis.

El VEGF interviene en tres procesos funcionales básicos en la angiogénesis tumoral¹⁰: activación del sistema de coagulación, interacciones de adhesión entre integrinas de superficie endotelial y la matriz extracelular (MEC) y control de la proteólisis extracelular. Estructuralmente, los distintos subtipos de VEGF se relacionan con los factores de crecimiento derivados de las plaquetas (PDGF) en su estructura general y en el espaciamiento de los residuos cisteína.

En la rotura de la membrana basal y la degradación de la MEC que sucede en el proceso angiogénico, se ha de considerar la contribución fundamental del sistema activador del plasminógeno, sistema de proteasas que incluye tanto a la enzima activadora del plasminógeno tipo urocinasa (u-PA), como al activador tisular de plasminógeno (t-PA). Aunque ambas tienen como sustrato el plasminógeno, t-PA regula principalmente la actividad fibrinolítica mientras que u-PA tiene un papel más importante en el remodelado tisular¹¹. La interacción de u-PA activo con su receptor acelera la síntesis de plasmina y estimula una señal de transducción que conduce a la invasión celular¹², ya que la plasmina es capaz de degradar la membrana basal y la MEC y activar diversos factores de crecimiento. La actividad de u-PA puede ser bloqueada por los inhibidores del

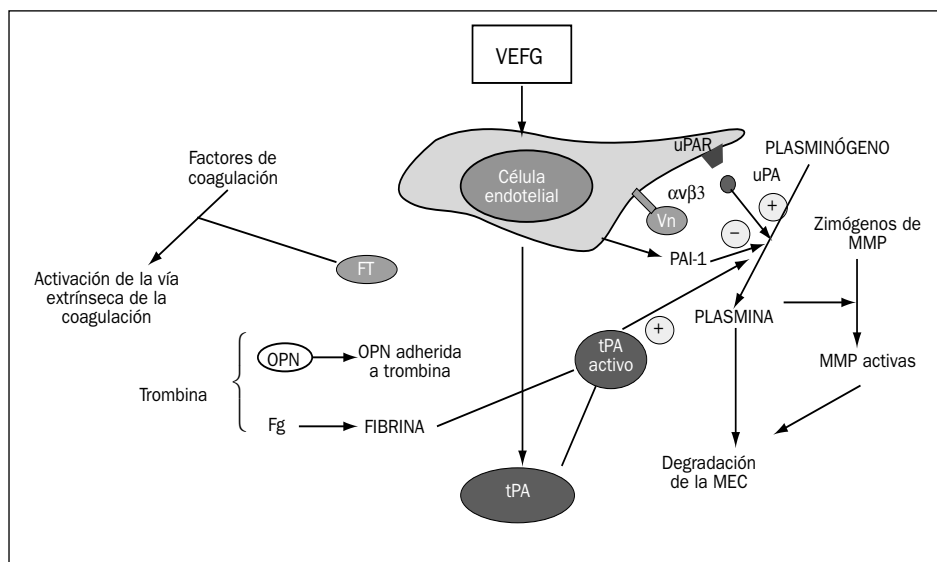


Figura 2. Interacciones entre la célula endotelial activada por VEGF, el sistema de la coagulación, el sistema t-PA/u-PA/PAI-1 y las metaloproteasas de matriz (MMP). Fg: fibrinógeno; FT: factor tisular; OPN: osteopontina; Vn: vitronectina.

activador del plasminógeno (PAI-1 o PAI-2), principalmente. La enzima activadora del plasminógeno (PA) preserva la estructura normal del tejido. El equilibrio se pierde durante el crecimiento tumoral y el proceso de metástasis (Figura 2).

Activación endotelial durante el proceso angiogénico tumoral

Tal como plantearon Zanetta *et al.* en el año 2000¹³, el factor von Willebrand (FvW) constituiría un eslabón importante en el proceso de angiogénesis desarrollado durante el crecimiento, proliferación y diseminación de los tumores, representado en la Figura 3, modificada de García-Foncillas¹⁴. Según sus experimentos sobre biopsias de tejidos tumorales y no tumorales de pacientes

portadores de cáncer de colon, así como sobre cultivos de células endoteliales, la proliferación celular exacerbada que acontece en los tejidos neoplásicos y el crecimiento progresivo del volumen tumoral secundario estarían garantizados por la formación rápida y desordenada de numerosos vasos en el tumor y su entorno, capaces de proveer de aporte sanguíneo rico en oxígeno y nutrientes a la cadena metabólica de la masa tumoral en proliferación. Esa formación de neovasos de características distintas a las de la vasculatura normal dependería para su desarrollo de la síntesis y secreción de diversas sustancias con capacidad angiogénica por parte del propio tumor y de las células del estroma del microambiente tisular que le rodean, principalmente el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y el factor de crecimiento de fibroblastos tipo 2 (FGF-2).

De esta forma el nuevo endotelio proliferante y activado constituiría una fuente fundamental de síntesis

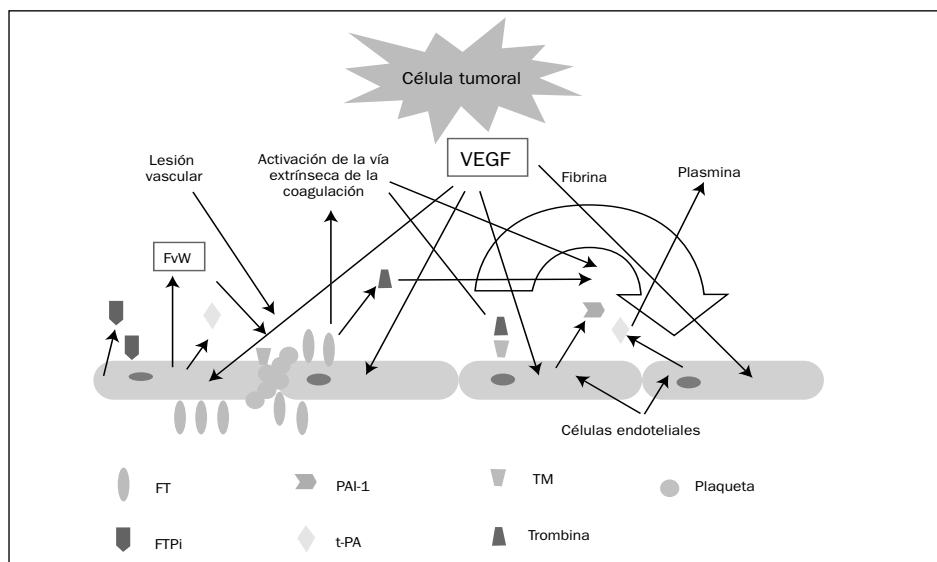


Figura 3. Activación endotelial y angiogénesis tumoral. Síntesis endotelial de factor von Willebrand (FvW), trombosmodulina (TM), inhibidor del factor tisular (TFPI), activador tisular de plasminógeno (t-PA) e inhibidor del activador de plasminógeno-1 (PAI-1). Síntesis tumoral de factor tisular (FT) y factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF).

de FvW en pacientes con enfermedades tumorales. La comprobación de este extremo la realizaron los autores de este estudio sobre la base de la observación de niveles elevados más de diez veces de ARN mensajero (FvW mARN) por Rt-PCR semicuantitativa en las muestras de biopsias de tumores de pacientes con adenocarcinoma de colon, con respecto a zonas de tejido no tumoral de esos mismos pacientes. De igual manera al cultivar células endoteliales en medios enriquecidos con VEGF y FGF-2 se obtuvieron niveles aún mayores de FvW mARN en dichas células, pudiéndose también determinar un aumento secundario medido por técnica de Western Blotting (cadena peptídica de FvW) en esos mismos cultivos.

Nuevos factores pronósticos en cáncer

En estudios recientes llevados a cabo en nuestro centro y en coincidencia con otros estudios, se ha demostrado que niveles plasmáticos de FvW, fibrinógeno, PAI-1 y DD podrían actuar como marcadores indirectos de activación del sistema de coagulación en pacientes con carcinoma colorrectal (CCR) diseminado, en el contexto de activación endotelial secundaria a neoangiogénesis, tanto en el momento del diagnóstico de la enfermedad como durante los tratamientos posteriores. De igual forma, la concentración sérica de VEGF podría traducir el grado de estimulación angiogénica del tumor, durante la evolución de estos pacientes¹⁵⁻¹⁷.

Asimismo, sobre la base de estos resultados, se considera que los niveles séricos de VEGF y plasmáticos de FvW y PAI-1, tanto en la fase de diagnóstico del CCR como durante los tratamientos antitumorales, podrían ser factores pronósticos de supervivencia y predictivos de respuesta al tratamiento o de progresión de la enfermedad tratada, más específicos y precoces que el antígeno carcinoembrionario (CEA) o el carbohidrato CA19.9, empleados de forma rutinaria en la valoración y seguimiento de los pacientes con CCR¹⁵⁻¹⁷.

Fenómenos tromboembólicos secundarios a tratamiento antiangiogénico

En febrero de 2004, la Food and Drug Administration estadounidense autorizó el uso de bevacizumab, anticuerpo dirigido directamente contra VEGF, en pacientes con cáncer de colon metastático¹⁸. Fue el primer fármaco puramente antiangiogénico aprobado para el tratamiento del cáncer. Posteriormente, se ha autorizado el uso de otros nuevos fármacos que poseen actividad an-

tiangiogénica en otras patologías tumorales como sunitinib o sorafenib en cáncer renal metastático o ZD6474 (Zactima) en algunos tipos de cáncer de tiroides.

Estos nuevos agentes poseen una mayor especificidad por las células tumorales y poseen por lo general un perfil de toxicidad menor que la quimioterapia convencional. Sin embargo, existe una preocupación generalizada por la creciente incidencia de eventos tromboembólicos y hemorrágicos observados en pacientes tratados con algunos de estos fármacos antiangiogénicos diana-específicos. Recientemente se ha publicado un ensayo fase I combinando la administración de SU5416 (inhibidor de los receptores de VEGF1 y VEGF2) con gemcitabina y cisplatino en el tratamiento de tumores sólidos avanzados. En él se describe que 4 de los 19 (21%) pacientes tratados desarrollaron trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar secundario. Se ha sugerido que la privación de VEGF producida por SU5416 induciría un daño endotelial secundario facilitado por el tratamiento con gemcitabina y cisplatino, y agravado por la plaquetopenia secundaria al tratamiento¹⁹. También en los ensayos llevados a cabo con bevacizumab se ha observado una mayor incidencia de trombosis venosa profunda, asociada o no a embolismo pulmonar (6 pacientes de los 67 tratados con combinación de bevacizumab, 5-fluorouracilo y leucovorín frente a ninguno de los tratados sólo con 5-fluorouracilo y leucovorín)¹⁸. Esta observación también se ha realizado en pacientes con cáncer no microcítico de pulmón con la combinación de prinomastat 15 mg (un inhibidor de metaloproteasas de matriz) con quimioterapia al apreciarse una incidencia de trombosis venosa profunda dos veces mayor que en los pacientes tratados con el nuevo fármaco en monoterapia, con quimioterapia sólo o con combinación de prinomastat a dosis inferiores y quimioterapia²⁰.

Conclusiones

Los pacientes con cáncer presentan una tendencia a sufrir eventos tromboembólicos. Recientemente, se ha estudiado la implicación del desarrollo angiogénico tumoral con la activación de los sistemas de la coagulación, la fibrinólisis y el plasminógeno. Factores responsables de la activación de estos sistemas, como el dímero D y el VEGF han ganado valor como posibles predictores de respuesta al tratamiento oncológico y pronósticos de supervivencia en pacientes con algunos tipos de tumores como el carcinoma colorrectal y permiten pensar en el descubrimiento futuro de nuevas dianas terapéuticas. Algunos nuevos agentes con actividad antiangiogénica empleados en el tratamiento del cáncer, especialmente cuando se combinan con quimioterapia, incrementan el riesgo de eventos tromboembólicos. Es necesario

un estudio más profundo de la fisiopatología de dichos fenómenos que permita su prevención y un mejor tratamiento.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por una beca de investigación biomédica del Gobierno de Navarra.

Bibliografía

- Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 43-66.
- Centro Nacional de Epidemiología, Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Mortalidad por Cáncer en España, 2000.
- Páramo J, Campbell W, Cuesta B, Gómez C, Aranda A, Rocha E. Fibrinolytic response in malignancy. *Fibrinolysis* 1987; 1: 195-9.
- López Y, Paloma MJ, Rifón J, Cuesta B, Páramo JA. Measurement of prethrombotic markers in the assessment of acquired hypercoagulable states. *Thromb Res* 1999; 93: 71-8.
- Páramo JA, Lecumberri R, Orbe J. Mecanismos fibrinolíticos y tratamiento en las neoplasias hematológicas. *Hematol Citocinas Inmunoter Ter Cel* 2002; 5: 103-14.
- Liekens S, De Clercq E, Neyts J. Angiogenesis: regulators and clinical applications. *Biochem Pharmacol* 2001; 61: 253-70.
- Gasparini G. The rationale and future potential of angiogenesis inhibitors in neoplasia. *Drugs* 1999; 58: 17-38.
- Folkman J, Shing Y. Angiogenesis. *J Biol Chem* 1992; 267: 10931-4.
- Cross MJ, Claesson-Welsh L. FGF and VEGF function in angiogenesis: signalling pathways, biological responses and therapeutic inhibition. *Trends Pharmacol Sci* 2001; 22: 201-7.
- Senger DR. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor. Multiple biological activities for promoting angiogenesis. In: Voest E, D'Amore P. (eds) *Tumor angiogenesis and microcirculation*. New York: Marcel Dekker; 2001. p. 167-84.
- Wang Y. The role and regulation of urokinase-type plasminogen activator receptor gene expression in cancer invasion and metastasis. *Med Res Rev* 2001; 21: 146-70.
- Bikfalvi A, Klein S, Pintucci G, Rifkin D. The roles of proteases in angiogenesis. In: Bicknell R, Lewis C, Ferrara N (eds). *Tumor angiogenesis*. Oxford: Oxford University Press; 1997. p. 115-24.
- Zanetta L, Marcus SG, Vasile J, Dobryansky M, Cohen H, Eng K, et al. Expression of Von Willebrand factor, an endothelial cell marker, is up-regulated by angiogenesis factors: a potential method for objective assessment of tumor angiogenesis. *Int J Cancer* 2000; 85: 281-8.
- García-Foncillas J. Angiogénesis en el desarrollo de metástasis. *Biología molecular en cáncer. Programa interactivo de formación*. Barcelona: Prous Science; 2003. p. 327-66.
- Gil-Bazo I, Páramo Fernández JA, García-Foncillas J. Hemostasis, angiogenesis and cancer: role of the von Willebrand factor. *Rev Clin Esp* 2003; 203: 199-201.
- Gil-Bazo I, Díaz-González JA, Rodríguez J, Cortes J, Calvo E, Páramo JA, et al. Role of von Willebrand factor levels in the prognosis of stage IV colorectal cancer: do we have enough evidence? *World J Gastroenterol* 2005; 11: 6072-3.
- Gil-Bazo I, Páramo JA, García-Foncillas J. New prognostic and predictive factors in advanced colorectal cancer. *Med Clin (Barc)* 2006; 126: 541-8.
- Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Meropol NJ, Novotny WF, Lieberman G, et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 60-5.
- Kuenen BC, Levi M, Meijers JC, Van Hinsbergh VW, Berkhof J, Kakkar AK, et al. Potential role of platelets in endothelial damage observed during treatment with cisplatin, gemcitabine, and the angiogenesis inhibitor SU5416. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2192-8.
- Behrendt CE, Ruiz RB. Venous thromboembolism among patients with advanced lung cancer randomized to prinomastat or placebo, plus chemotherapy. *Thromb Haemost* 2003; 90: 734-7.

ESTRATEGIAS PARA LA DETECCIÓN DE UNA NEOPLASIA OCULTA EN PACIENTES CON TROMBOEMBOLIA VENOSA

A.J. TRUJILLO-SANTOS

Servicio de Medicina Interna. Hospital Santa María del Rosell. Cartagena, Murcia

Introducción

La relación entre la neoplasia y la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) fue definida hace más de un siglo. Actualmente, se reconoce que el 15-20% de los pacientes con un episodio de ETV tiene como factor predisponente una neoplasia previamente diagnosticada. Estudios posteriores observaron que en pacientes con una ETV podía subyacer una neoplasia que sería diagnosticada a posteriori, generalmente en estadios avanzados de progresión. El planteamiento inmediato fue sugerir que dicha neoplasia "oculta" podría haber sido diagnosticada en el momento en que se diagnosticó la ETV con la intención de poder modificar su historia natural principalmente basado en un potencial aumento de la supervivencia en virtud de un diagnóstico precoz y en fases localizadas de la enfermedad. Aún más, es bien conocido que los pacientes con neoplasia identificada posteriormente a un episodio de ETV (neoplasia oculta) tienen una supervivencia inferior a aquellos que no tienen tal antecedente¹.

La prevalencia de neoplasia oculta varía entre el 2 y 12% en los dos años siguientes al diagnóstico del episodio agudo de ETV. Este amplio rango probablemente refleje la diferente variedad de exploraciones complementarias con las que se ha realizado dicha búsqueda. Mientras algunos autores abogan por una

búsqueda limitada en cuanto al número de exploraciones complementarias a realizar como *screening*, otros prefieren emplear una estrategia más exhaustiva con el fin de aumentar la sensibilidad diagnóstica. Pero es obvio que esta última aproximación no está exenta de dificultades en cuanto a complicaciones y coste de los test empleados, lo que limita su recomendación indiscriminada.

Los programas de *screening* de neoplasia tienen ciertas particularidades metodológicas que limitan la aplicación de los resultados de la misma². Estos sesgos son fundamentalmente tres, que podemos exponer brevemente:

Sesgo del momento de diagnóstico (lead-time bias)

El diagnóstico de neoplasia se realizará en el grupo de pacientes en los que se realiza el *screening* antes que en los que no se realiza, en los que habitualmente se efectúa una vez que la neoplasia produce síntomas, si bien el paciente padece la neoplasia antes de esa fecha y podría haber sido diagnosticada en el caso de haberse realizado el cribaje. En el momento en que el paciente fallece, da la impresión que la supervivencia en el grupo de pacientes “cribados” es mayor que en el que no se ha realizado tal medida.

Sesgo de duración temporal (length-time bias)

La probabilidad de detectar una neoplasia es mayor cuanto más indolente sea el curso de ésta, es decir, más benigna. Así, si se realiza un programa de *screening*, las neoplasias benignas tendrán mayor probabilidad de ser diagnosticadas y, por ello, cuando se cuantifica la supervivencia dará la impresión de que son estos pacientes cribados los que tienen mayor tiempo de supervivencia.

Sesgo de sobrediagnóstico (overdiagnosis bias)

Es un caso extremo del anterior. En el grupo “cribado” se diagnostican más neoplasias indolentes y cuando el paciente fallece da la falsa impresión de que mueren un porcentaje determinado de ellos por una causa no relacionada con la neoplasia, mientras que en el grupo no cribado, en el cual se diagnostica un menor número del mismo tipo de neoplasias, los pacientes fallecen en un porcentaje mayor en relación con el número de neoplasias diagnosticadas, mientras que un número de ellos fallece sin habersele diagnosticado la neoplasia. Así, en el grupo “cribado” el porcentaje de pacientes que fallece en relación con el número de neoplasias diagnosticadas es menor, dando la impresión de

un beneficio en la mortalidad relacionada con el diagnóstico de neoplasia.

Como consecuencia de estas limitaciones, la búsqueda de la neoplasia oculta en los pacientes con ETV aguda debería determinar un aumento de la supervivencia asociada a dicho diagnóstico precoz, toda vez que serviría para realizar un diagnóstico en fases más precoces de su historia natural y, por tanto, con mayores posibilidades terapéuticas. Se han definido diferentes variables que se han relacionado estadísticamente con una mayor probabilidad de “hallar” dicha neoplasia oculta, como son la ETV idiopática (frente a la secundaria)³, la bilateralidad de la trombosis venosa profunda (TVP)⁴, la afectación del miembro superior⁵, la recurrencia⁶ y los niveles elevados de D-dímero⁷, si bien la edad ha tenido consideraciones confusas.

Diagnóstico de neoplasia sincrónica con la ETV

Se define como tal aquella neoplasia que es diagnosticada durante el episodio agudo de ETV sin más exploraciones que las habitualmente realizadas a todos los pacientes. En este sentido, muchos autores han intentado definir la capacidad diagnóstica de diversas exploraciones “rutinarias”. Así, Cornuz *et al.*⁸ realizó un análisis retrospectivo de 136 pacientes con ETV idiopática a los que se diagnosticaron 16 neoplasias, habiendo en todos ellos alguna alteración en las exploraciones realizadas, a saber, anamnesis y exploración física, radiografía de tórax y analítica sanguínea general. En los 2 años siguientes, se diagnosticaron dos nuevas neoplasias (neoplasias “ocultas”), por lo que se determinó que la sensibilidad diagnóstica era de un 89%.

Otros autores han obtenido diferentes resultados. Monreal *et al.*⁹ realizaron la misma aproximación diagnóstica junto a endoscopia digestiva alta, TAC y ecografía abdominales y determinación de niveles séricos de CEA, en 113 pacientes con trombosis venosa profunda. Diagnosticaron de neoplasia concurrente a 11 pacientes de los que sólo 5 tenían algún síntoma o signo sugerente de neoplasia (sensibilidad, 45%). Con similar aproximación, Bastounis *et al.*¹⁰ diagnosticaron 22 neoplasias en 293 pacientes con TVP, siete más durante el seguimiento (sensibilidad: 76%).

Diagnóstico de neoplasia oculta

Se han definido diferentes estrategias para diagnosticar la neoplasia oculta durante el episodio de ETV. En una aproximación diagnóstica en dos pasos, Monreal *et al.*¹¹ analizaron 864 pacientes con ETV (40% idiopáticas), a los que realizaron una historia clínica completa con ex-

ploración física en la que se incluía exploración ginecológica, mamaria y rectal, analítica con test de función hepática y renal, VSG, análisis de orina, proteinograma y radiografía de tórax. Si alguno era anormal, se realizaban exploraciones adicionales (como endoscopias, TAC abdominal, ecografía prostática transrectal, broncoscopia, entre otras). De ellos, en 167 pacientes (19%) había sospecha de neoplasia, de los que sólo se confirmó en 34 (20% de los pacientes investigados). De entre los pacientes a los que se les realizaron todas las exploraciones, se diagnosticaron otras 13 neoplasias (1,6%), 60% de ellas en estadio precoz. Durante el año de seguimiento, se diagnosticaron 14 neoplasias adicionales (1,7%), de las que solo 14% estaban en estadios precoces. Así, la sensibilidad diagnóstica de la aproximación en dos pasos quedaba en un 56%, si bien era evidente la diferencia en cuanto al diagnóstico en estadios de extensión limitados.

Los estudios anteriormente mencionados son de diseño observacional, de cohortes de pacientes diagnosticados de forma consecutiva. En realidad, si queremos comparar ambas aproximaciones diagnósticas, esto es, la realización de una estrategia de cribado más o menos amplia frente a la ausencia de ésta (no más exploraciones que las habituales de rutina), debemos realizar un ensayo clínico. Hasta el momento, el único publicado es el ensayo SOMIT¹², con la limitación metodológica importante de haber sido finalizado precozmente debido a problemas de reclutamiento de pacientes, así como contaminación del grupo que servía de control. Se aleatorizaron 201 pacientes al grupo control (sin exploraciones adicionales, 102 pacientes) o al grupo de intervención (99 pacientes) en el que se realizaba una ecografía y TAC abdominopélvico, endoscopias digestivas alta y baja, determinación de sangre oculta en heces, citología de esputo, mamografía, citología cervical con tinción de Papanicolau, ecografía prostática y marcadores tumorales. En este grupo se diagnosticaron 13 neoplasias (sensibilidad diagnóstica, 13%), 10 de ellos mediante un TAC abdominopélvico patológico. Sólo una neoplasia fue diagnosticada durante el seguimiento de dos años en el grupo de intervención (sensibilidad diagnóstica del 93% del cribado inicial), mientras que en el grupo control fueron 10 neoplasias. El objetivo principal del estudio era valorar la diferencia en supervivencia entre los dos grupos, en virtud de la distinta intervención diagnóstica y, en consecuencia, atribuible a un diagnóstico precoz de la neoplasia "oculta". La mortalidad en el grupo de cribado era del 2% al año y en el grupo control de 3,9%, lo que implicaba una diferencia de 1,9% (IC 95%: 5,5 a 10,9%), no significativamente diferente entre los grupos.

En el análisis de coste-efectividad de este estudio¹³ se analizaron las diferentes estrategias diagnósticas. Se demostró que la realización de un TAC abdominopélvico con o sin mamografía y/o citología de esputo eran las es-

trategias de mayor beneficio, de forma que se diagnosticaba una neoplasia por cada 8 pacientes explorados con un solo paciente cribado por un hallazgo benigno, sin neoplasia demostrada.

Conclusiones

El cribado de neoplasia "oculta" en pacientes con ETV no ha demostrado un efecto beneficioso en la supervivencia de dichos pacientes, toda vez que el único ensayo clínico llevado a cabo con ese objetivo tuvo dificultades de ejecución, y probablemente no se realice otro similar. Esta eventual ventaja de los programas de *screening* se ve obstaculizada por las complicaciones de las exploraciones diagnósticas utilizadas. Probablemente, la medida más coste-efectiva sea la anamnesis y la exploración físicas concienzudas junto a la radiografía de tórax y analítica general. Una búsqueda más exhaustiva de la neoplasia oculta debería quedar limitada a aquellos pacientes con unas características definidas de la ETV como idiopática o recurrente, TVP bilateral o de miembro superior.

Bibliografía

1. Sorensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancer associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 343: 1846-50.
2. Patz EF, Goodman PC, Bepler G. Screening for lung cancer. *New Engl J Med* 2000; 343: 1627-33.
3. Schulman S, Lindmarker P. Duration of Anticoagulation Trial. *New Engl J Med* 2000; 342: 1953-8.
4. Baron JA, Gridley G, Weiderpass E, et al. Venous thromboembolism and cancer. *Lancet* 1998; 351: 1077-80.
5. Girolami A, Prandoni P, Zanon E, et al. Venous thromboses of upper limbs are more frequently associated with occult cancer as compared with those of lower limbs. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999; 10: 455-7.
6. Prandoni P, Lensing AWA, Büller HR, et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med* 1992; 327: 1128-33.
7. Schutgens REG, Beckers MMJ, Haas FJLM, Biesma DH. The predictive value of D-dimer measurement of cancer in patients with deep vein thrombosis. *Haematologica* 2005; 90: 214-9.
8. Cornuz J, Pearson SD, Creager MA, et al. Importance of findings on the initial evaluation for cancer in patients with symptomatic idiopathic deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 785-93.
9. Monreal M, Lafoz E, Casals A, et al. Occult cancer in patients with deep venous thrombosis. A systematic approach. *Cancer* 1991; 67: 541-545.
10. Bastounis EA, Karayiannakis AJ, Makri GG, et al. The incidence of occult cancer in patients with deep venous thrombosis: A prospective study. *J Intern Med* 1996; 239: 153-6.
11. Monreal M, Lensing AW, Prins MH, et al. Screening for occult cancer in patients with acute deep vein thrombosis or pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 876-81.
12. Piccioli A, Lensing AWA, Prins MH, et al. Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous throm-

- boembolism: A prospective randomized clinical trial. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 884-9.
- 13 Di Nisio M, Otten HM, Piccioli A, et al. Decision analysis for cancer screening in idiopathic venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 2391-6.

TRATAMIENTO DE LA TROMBOEMBOLIA VENOSA EN PACIENTES CON CÁNCER

M. MONREAL BOSCH

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona

El tratamiento fase aguda de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en los pacientes con cáncer no difiere respecto del de los pacientes sin cáncer. Lo que les diferencia es la respuesta al tratamiento, puesto que estos pacientes responden peor en el doble sentido: más recidivas y más complicaciones hemorrágicas. En un artículo con los resultados del registro RIETE en el que se incluyen casi 3.000 pacientes con cáncer y ETV demostramos cómo en los primeros 3 meses de tratamiento los pacientes neoplásicos presentan el doble de mortalidad por embolia pulmonar (EP) y casi el triple de muertes por sangrado¹. Sin embargo, donde sí aparecen diferencias en las pautas que aconsejan las guías es en el tratamiento a largo plazo.

El control del tiempo de protrombina en los pacientes con cáncer que toman anticoagulantes orales (AO) resulta especialmente problemático por varios motivos, como la absorción irregular, la frecuente aparición de náuseas y vómitos, la trombopenia secundaria a la quimioterapia, o la necesidad de someterse a exploraciones o manipulaciones agresivas. En estos casos las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) ofrecen la ventaja teórica de su más fácil manejo, al tener una vida media más corta². Por último, conviene recordar que muchos pacientes neoplásicos tienen problemas de accesos venosos para la venopunción.

El estudio CLOT comparó la eficacia y seguridad de dalteparina con los AO en 676 pacientes con cáncer³. Durante los 6 meses de seguimiento la incidencia de recidivas en los pacientes tratados con dalteparina fue de la mitad respecto de los que tomaban AO. En cambio, la incidencia de hemorragias mayores fue similar en ambos grupos (27 de los 336 pacientes frente a 53 de los 336 con AO; *hazard ratio* 0,48; $p = 0,002$). En cambio, la incidencia de hemorragias mayores fue similar en ambos grupos (6% en el grupo dalteparina, 4% en los que tomaban AO). Antes que éste ya se habían publicado los resultados de un estudio abierto en 146 pacientes con cáncer y

TVP o EP, que recibieron 1,5 mg/kg/día de enoxaparina o warfarina durante 3 meses⁴. Ya en este estudio previo se veía que la frecuencia de complicaciones era menor con enoxaparina que con AO, aunque las diferencias no fueron significativas (21% en los pacientes con warfarina frente al 10,5% en los tratados con enoxaparina; $p = 0,09$). Así, la última reunión de consenso de la ACCP ya recomienda el tratamiento a largo plazo con HBPM en los pacientes con enfermedad tromboembólica y cáncer, por lo menos durante los primeros 6 meses⁵.

En otro artículo de nuestro grupo valorábamos la eficacia y seguridad del tratamiento con una dosis fija de 10.000 UI/día de dalteparina durante 3 meses en 203 pacientes con cáncer diseminado y TVP o EP⁶. La dosis se reducía en caso de trombopenia (5.000 UI mientras la cifra de plaquetas fuera inferior a 50.000, o 2.500 UI si < 10.000), intervención quirúrgica (5.000 UI al día durante los primeros 4 días), o alguna exploración agresiva (5.000 UI el día de la biopsia o punción, al día siguiente, nuevamente 10.000). No hubo más hemorragias ni más recidivas en los pacientes que desarrollaron trombopenia, ni en los sometidos a cirugía o exploraciones agresivas, ni en los pacientes con metástasis cerebrales o hepáticas.

Recientemente, ha aparecido una revisión sobre 100 pacientes consecutivos con cáncer y TVP o EP, preguntándose por los motivos por los cuáles, a pesar sus recomendaciones, únicamente 19 de sus pacientes recibieron tratamiento a largo plazo con HBPM⁷. La causa más frecuente (40 casos) fue que el seguro contratado por el paciente no cubría el tratamiento con HBPM (mucho más caro en Estados Unidos que en España) y el paciente no podía pagarlo. Otros 26 pacientes recibieron, asimismo, AO porque el médico de asistencia primaria así lo prefería, mientras que en 11 casos fueron los pacientes quienes se negaron a aceptar las inyecciones diarias durante tanto tiempo.

Conclusiones

Además del riesgo de complicaciones hemorrágicas, el tratamiento con AO se asocia a una serie de molestias para el paciente con cáncer que inciden en su calidad de vida, y un coste económico no por difícil de cuantificar menos importante.

Por otra parte, diversos ensayos clínicos han demostrado una eficacia superior y seguridad similares al comparar el tratamiento a largo plazo con HBPM frente a los AO en los pacientes neoplásicos con enfermedad tromboembólica venosa.

En un futuro próximo conoceremos mejor qué pacientes se benefician más del tratamiento a largo plazo con HBPM, a qué dosis y durante cuánto tiempo.

Bibliografía

1. Monreal M, Falgá C, Valdés M, Suárez C, Gabriel F, Tolosa C, Montes J; RIETE Investigators. Fatal pulmonary embolism and fatal bleeding in cancer patients with venous thromboembolism: Findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1950-6.
2. Zacharski LR, Prandoni P, Monreal M. Warfarin versus low-molecular-weight heparin therapy in cancer patients. *Oncologist* 2005; 10: 72-9.
3. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al; Randomized Comparison of Low-molecular-weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients With Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 146-53.
4. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomised controlled study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1729-35.
5. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126: 401s-428s.
6. Monreal M, Zacharski L, Jiménez JA, Roncalés FJ, Vilaseca B. Fixed-dose low-molecular-weight heparin for secondary prevention of venous thromboembolism in patients with disseminated cancer: A prospective cohort study. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1-5.
7. Wittkowsky AK. Barriers to the long-term use of low-molecular-weight heparins for treatment of cancer-associated thrombosis. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2090-1.

HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR Y SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON CÁNCER

R. LECUMBERRI, J.A. PÁRAMO, E. ROCHA
Servicio de Hematología. Clínica Universitaria
de Navarra. Pamplona

Introducción

Desde la primera descripción de la asociación entre cáncer y trombosis en el siglo XIX, se han producido grandes avances en el campo que han permitido un mejor conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos más relevantes implicados en la patogenia de esta asociación de carácter bidireccional. Por un lado, el cáncer induce un estado de hipercoagulabilidad, que junto con otras condiciones predisponentes típicas del paciente con cáncer (inmovilización, cirugías, catéteres venosos centrales, quimioterapia...), ocasiona un aumento en la incidencia de ETEV¹. Y, por otra parte, el sistema hemostático desarrolla un papel clave en el proceso de progresión tumoral. De hecho, los

pacientes con cáncer que sufren un episodio de ETEV presentan un peor pronóstico que los pacientes con cáncer sin trombosis². Además, los niveles plasmáticos de algunos marcadores plasmáticos de activación de la coagulación parece que constituyen factores pronósticos de supervivencia en cáncer³.

Durante las últimas décadas se viene acumulando una evidencia creciente acerca del posible papel beneficioso del tratamiento anticoagulante en los pacientes con cáncer, en términos de supervivencia, que iría más allá del mero efecto antitrombótico⁴. Numerosos estudios *in vitro* e *in vivo* han mostrado que estos fármacos (especialmente las heparinas) pueden interferir en la proliferación de la célula tumoral, angiogénesis, desarrollo de metástasis, reacciones inmunes o resistencia a drogas^{5,6}. Además, análisis *post hoc* de antiguos estudios sobre tratamiento de la ETEV en pacientes con cáncer apoyaron estos resultados, lo que impulsó el diseño de nuevos estudios dirigidos específicamente a evaluar el papel de fármacos anticoagulantes en la progresión tumoral y supervivencia en pacientes con cáncer. La publicación en los últimos años de varios estudios con HBPM han renovado el interés en la materia.

Efectos biológicos antineoplásicos de los fármacos anticoagulantes

Los efectos biológicos antitumorales de los fármacos anticoagulantes han sido objeto de revisiones recientes^{5,6}. Mientras que los antagonistas de la vitamina K actuarían exclusivamente a través de sus efectos anticoagulantes, las heparinas parece que poseen propiedades antineoplásicas independientes de su efecto anticoagulante.

Las heparinas pueden influir sobre la proliferación tumoral mediante la inhibición de la expresión de oncogenes, inhibición en la fosforilación de cinasas o inducción de apoptosis. También pueden interferir en la unión de diversos factores de crecimiento presentes en la matriz extracelular (MEC) a sus correspondientes receptores, alterar la composición de la MEC limitando su degradación o inhibir los procesos de migración de las células endoteliales para la neoangiogénesis.

Por otra parte, las heparinas modularían la activación leucocitaria, inhibiendo la adhesión al endotelio, e incrementarían la actividad de las células NK, si bien la importancia biológica de estos efectos está aún por clarificar⁷.

También el desarrollo de metástasis se puede ver influido por las heparinas, mediante la inhibición de la adhesión celular a las proteínas de la MEC o al endotelio (mediante la inhibición de selectinas) y de la migración de la célula tumoral (probablemente a través de la inhibición de heparanasas)⁶.

Tabla 1. Mortalidad durante el seguimiento (3-6 meses) en pacientes con cáncer y ETEV después de tratamiento inicial con HBPM o HNF

Metaanálisis	Mortalidad		Odds ratio (IC 95%)
	HNF	HBPM	
Green <i>et al.</i> , 1992 ¹¹	21/67 (31%)	7/62 (11%)	0,28 (0,1-0,7)
Siragusa <i>et al.</i> , 1996 ¹²	23/81 (28%)	10/74 (14%)	0,33 (0,1-0,8)
Hettiarachchi <i>et al.</i> , 1999 ¹³	71/323 (22%)	46/306 (15%)	0,61 (0,4-0,9)

Modelos animales experimentales de metástasis han mostrado que la administración de HBPM antes de la inyección de células tumorales se asocia con una reducción del número de metástasis a distancia⁸.

Finalmente, un estudio reciente ha descrito un efecto inhibitorio de la heparina sobre la resistencia a drogas mediada por glicoproteína-P, sugiriendo un posible papel quimiosensibilizador que aumentaría la eficacia de la terapia antineoplásica⁹.

Recientemente, diversos trabajos han mostrado que la longitud de las cadenas de heparinas, esto es, su peso molecular, puede ser responsable de los efectos variables de las heparinas en las propiedades hemostáticas del endotelio y en la angiogénesis¹⁰. En concreto, las HBPM parece que poseen una mayor capacidad inhibitoria de la proliferación endotelial y formación de neoestructuras tubulares que la HNF.

HBPM y supervivencia en pacientes con cáncer: evidencia indirecta

HBPM vs. HNF en el tratamiento inicial de la ETEV

En 1992 Green *et al.* analizaron los resultados de dos estudios aleatorizados que comparaban HBPM y HNF en el tratamiento de TVP proximal, encontrando diferencias significativas en la mortalidad relacionada con el cáncer¹¹. Tras un seguimiento de 3-6 meses, la mortalidad por cáncer fue 21/67 (31%) en el grupo de HNF y 7/62 (11%) en los pacientes tratados con HBPM ($p = 0,005$). Dicha diferencia no era atribuible a episodios trombóticos o hemorrágicos fatales.

Resultados similares se han obtenido en dos metaanálisis realizados a partir de todos los estudios aleatorizados que comparaban HBPM frente a HNF en el tratamiento de la ETEV^{12,13} (Tabla 1). El más reciente incluía más de 3.500 pacientes, 629 de ellos con cáncer¹³. Los pacientes recibían tratamiento con HBPM sc o HNF iv los primeros 5-10 días, seguido de anticoagulación oral durante al menos 3 meses. En los pacientes sin cáncer no se encontraron diferencias en la mortalidad a los 3 meses. Sin embargo, durante los 3 primeros me-

ses de seguimiento fallecieron 117 pacientes con cáncer (46/306 en el grupo tratado con HBPM y 71/323 en el grupo HNF). La *odds ratio* para la mortalidad a los 3 meses en los pacientes con cáncer fue 0,61 (IC 95% 0,40-0,93) a favor de la HBPM. La diferencias persistían tras ajustar para diversos factores pronósticos (edad, sexo, características del tumor).

Estos resultados deben ser interpretados con cautela. Ninguno de los estudios fue diseñado para evaluar el efecto del tipo de anticoagulante en la mortalidad en los pacientes con cáncer; de hecho, los pacientes con cáncer son sólo un pequeño porcentaje del total de la población incluida en los diferentes estudios, por lo que la posibilidad de sesgos no puede descartarse.

HBPM vs. anticoagulantes orales en la prevención secundaria de la ETEV

En el estudio CLOT 676 pacientes con cáncer fueron aleatorizados a recibir tratamiento con dalteparina o un cumarínico durante 6 meses tras haber sufrido un primer episodio de ETEV¹⁴.

El tratamiento con dalteparina se asoció con una reducción del riesgo de recurrencia (27/336 pacientes en el grupo tratado con HBPM y 53/336 pacientes en el grupo de anticoagulación oral; $p = 0,002$) sin aumentar significativamente el riesgo de hemorragia (14 y 19% respectivamente). La tasa de mortalidad a los 6 meses fue del 39% en el grupo HBPM y del 41% en el grupo del TAO ($p = 0,53$), la mayoría relacionadas con progresión tumoral. Un análisis posterior mostró una mortalidad a los 12 meses del 59% en ambos grupos. Sin embargo, existían diferencias si se analizaban por separado los pacientes con o sin metástasis¹⁵. La probabilidad de fallecimiento a los 12 meses en pacientes con metástasis conocidas fue similar en los 2 grupos (72 y 69%). Por el contrario, en el subgrupo de pacientes no metastásicos ($n = 150$), la mortalidad acumulada a los 12 meses fue del 20% (15/75) para la HBPM y del 35% (26/75) para el TAO (*hazard ratio* 0,50 [IC 95% 0,27-0,95], $p = 0,03$). Esta diferencia en la mortalidad no era atribuible a diferencias en la tasa de EP fatal, y no variaba tras ajustar en función de otras va-

Tabla 2. Ensayos clínicos que analizan el papel de las HBPM en el tratamiento del cáncer

Estudio	HBPM	Dosis	Periodo de tratamiento	n	Tipo de cáncer	Estadio	Efecto
Kakkar <i>et al.</i> , 2004 ²¹	Dalteparina	5.000 UI/día	1 año	385	Sólido	Avanzado	Supervivencia similar ^a
Klerk <i>et al.</i> , 2005 ²²	Nadroparina	Terapéutica Mitad	2 semanas 4 semanas	302	Sólido	Avanzado	Aumento supervivencia ^b
Altinbas <i>et al.</i> , 2004 ²³	Dalteparina	5.000 UI/día	18 semanas	84	Pulmón	Localizado y avanzado	Aumento respuestas ^c y supervivencia

^aBeneficio en subgrupo de pacientes con mejor pronóstico (supervivencia superior a 17 meses).

^bEn subgrupo de pacientes con esperanza de vida > 6 meses.

^cSólo en pacientes con enfermedad localizada.

riables como edad, tipo de tumor, tratamiento anti-neoplásico, ECOG o tipo de episodio trombótico.

Una vez más, es preciso interpretar con cautela estos resultados, ya que se han obtenido a partir de un análisis *post hoc* en una subpoblación pequeña no definida a priori. Además, no se contemplaron algunos potenciales factores de confusión como el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la neoplasia o los tratamientos antitumorales previos. Por otra parte, los pacientes incluidos en el estudio CLOT son pacientes con cáncer con un diagnóstico objetivo de ETEV, por lo que las conclusiones sólo serían aplicables a esta población.

En otros estudios dirigidos a evaluar el papel de las HBPM frente a TAO en la prevención secundaria de la recurrencia trombótica (CANTHANOX, LITE) no se observaron diferencias en la mortalidad a los 3 o 6 meses entre los distintos grupos^{16,17}. Ninguno de estos estudios poseía suficiente potencia para la detección de un efecto sobre la progresión tumoral o la mortalidad, y es posible que se precisen periodos más largos de seguimiento para encontrarlas. Además, más del 50% de los pacientes tenían enfermedad metastásica, situación en la que el efecto de la HBPM sobre la supervivencia parece ser menos evidente, según concluía el estudio CLOT.

0,11-0,85); ($p = 0,013$). Estos hallazgos eran independientes del desarrollo o no de un episodio de ETEV durante el seguimiento.

Aunque este trabajo incluía una población de pacientes con cáncer bastante homogénea, los resultados diferían según el tipo de tumor, lo que sugiere que la estratificación según el tipo de neoplasia y estadio es crucial.

Por otra parte, en el estudio Enoxacan II, 332 pacientes programados para cirugía oncológica abdominal o pélvica con intención curativa fueron aleatorizados, tras cumplir 6-10 de profilaxis antitrombótica con 40 mg diarios de enoxaparina, a recibir enoxaparina o placebo durante 21 días adicionales¹⁹. La prolongación de la profilaxis se asoció con una reducción en la tasa de ETEV. La mortalidad durante los 3 meses de seguimiento fue del 3,6% en el grupo placebo y 1,8% en el grupo que prolongó la profilaxis con enoxaparina, aunque el estudio carecía de la suficiente potencia estadística para evaluar diferencias en la mortalidad entre los dos grupos de tratamiento. Después de un seguimiento de un año continuaba sin observarse diferencias en la mortalidad (7,7 y 9,5%, respectivamente)²⁰.

HBPM en la profilaxis de la ETEV en la cirugía por cáncer

En un estudio prospectivo, doble ciego, 324 pacientes que iban a ser intervenidas por una neoplasia de mama o pélvica fueron aleatorizadas a profilaxis con una HBPM (certoparina) o HNF hasta el séptimo día postoperatorio¹⁸. La mortalidad a los 650 días fue 5,7% en el grupo tratado con certoparina y del 15,6% en los pacientes que recibieron HNF ($p = 0,006$). En el análisis por subgrupos se observó que mientras que en las pacientes con cáncer de mama no existían diferencias en la mortalidad, en las mujeres con cáncer pélvico la mortalidad a los 650 días era un 70% menor en el grupo de la HBPM: 8,7 vs. 28,6%; RR 0,30 (IC 95%

HBPM y supervivencia en pacientes con cáncer: evidencia directa

La Tabla 2 recoge un resumen de los estudios recientes dirigidos a evaluar el efecto de las HBPM en la supervivencia en el cáncer.

En el estudio FAMOUS (Fragmin Advanced Malignancy Outcome Study), 385 pacientes con tumores sólidos avanzados fueron aleatorizados a recibir dosis profilácticas de dalteparina (5.000 UI/día) o placebo durante un año²¹. La supervivencia estimada al año, 2 años y 3 años después de la aleatorización fue del 46, 27 y 21% para el grupo dalteparina y 41, 18 y 12% en el grupo placebo ($p = 0,19$). La incidencia de ETEV sintomática o hemorragias fue baja durante el periodo del estudio (2,4 y 4,7% respectivamente en el gru-

po HBPM y 3,3 y 2,7% respectivamente en el grupo placebo). Sin embargo, el análisis de un subgrupo de pacientes, no definido *a priori*, con un “mejor” pronóstico (supervivencia superior a 17 meses, 55 pacientes en el grupo tratado con dalteparina y 47 en el grupo placebo) mostró un beneficio en los pacientes tratados con HBPM, con una mediana de supervivencia de 43,5 frente a 24,3 meses (supervivencia estimada a los 2 y 3 años del 78 y 60% en el grupo de dalteparina frente a 55 y 36% en el grupo placebo; $p = 0,03$). Por tanto, no se podía descartar un potencial efecto antitumoral de la HBPM.

Otro estudio reciente multicéntrico comparó HBPM frente a placebo en pacientes con tumores sólidos incurables (estudio MALT)²². Fueron aleatorizados 302 pacientes a recibir dosis terapéuticas de nadroparina durante 2 semanas seguidas de 4 semanas adicionales con la mitad de la dosis, o placebo durante 6 semanas. Los pacientes eran seguidos durante un periodo mínimo de 3 meses y la mortalidad acumulada de cualquier causa era el principal *end point*. El *hazard ratio* global fue 0,75 (IC 95% 0,59-0,96) a favor de la HBPM, con una mediana de supervivencia de 8,0 meses frente a 6,6 meses. Estas diferencias eran más evidentes en un subgrupo de pacientes, definido *a priori*, con un relativo mejor pronóstico (esperanza de vida superior a 6 meses), en quienes el *hazard ratio* fue de 0,64 (IC 95% 0,45-0,90) a favor de la HBPM. La incidencia de hemorragias mayores durante el estudio fue del 3% en los pacientes que recibieron HBPM y del 1% en el grupo placebo ($p = 0,12$).

Por otra parte, Altinbas *et al.* publicaron los resultados de un estudio clínico aleatorizado con quimioterapia \pm HBPM en carcinoma no microcítico de pulmón, dirigido a evaluar el beneficio de la adición de HBPM en términos de respuesta tumoral⁴⁹. Fueron aleatorizados 84 pacientes previamente no tratados, 42 en cada grupo de tratamiento: quimioterapia con ciclofosfamida, epirrubina y vincristina (ciclos cada 3 semanas por 6 ciclos) o quimioterapia + dalteparina (5.000 UI/día) hasta progresión tumoral o hasta el final de la quimioterapia. Se observó una respuesta objetiva de la enfermedad en el 69,2% de los pacientes que recibieron HBPM frente al 42,5% de los tratados sólo con quimioterapia ($p = 0,07$). Esta diferencia era evidente en pacientes con enfermedad localizada ($n = 48$) (91,4 vs. 60%, $p = 0,02$) en comparación con los pacientes con enfermedad diseminada al diagnóstico ($n = 36$) (37,4 vs. 13,3%, $p = 0,59$). También las diferencias en la supervivencia libre de progresión (SLP) al año y a los 2 años años eran favorables a la HBPM: 30,4 y 3,4% vs. 11,7 y 0% ($p = 0,01$). La supervivencia global (SG) al año y a los 2 años fue del 51,3 y 17,2% en los pacientes tratados con quimioterapia+HBPM, y del 29,5 y 0% en los pacientes tratados sólo con quimioterapia ($p = 0,01$). La mediana de supervivencia

fue 13 meses y 8 meses respectivamente ($p = 0,01$). En este trabajo, las diferencias en SLP y SG se observaron tanto en pacientes con enfermedad localizada como diseminada.

Aunque los resultados de estos estudios apoyan la existencia de un efecto antineoplásico de las HBPM, algunos puntos son motivo de discusión²⁴. Primero, la tremenda heterogeneidad entre los distintos trabajos. Tanto el estudio FAMOUS como el MALT incluyeron pacientes con diferentes tipos de tumores, estadios, tiempo desde el diagnóstico o tratamientos previos, mientras que el estudio de Altinbas incluía sólo pacientes con un único tipo de cáncer, pero en diferentes estadios (que al final se asociaban con diferente respuesta a la adición de dalteparina). El efecto de las HBPM puede no ser igual en distintos tumores. La HBPM podría aumentar la supervivencia en fases iniciales y avanzadas de determinadas neoplasias y no tener efecto, o estar limitado a estadios precoces, en otros tumores. Segundo, los esquemas de tratamiento fueron muy diversos. Mientras que en el estudio de Altinbas y en el FAMOUS se emplearon dosis profilácticas de HBPM, en el estudio MALT los pacientes recibían inicialmente dosis terapéuticas. También la duración del tratamiento con HBPM es muy variable, entre 6 semanas y un año. Tercero, no se puede descartar una variabilidad en la respuesta en función de la molécula de HBPM empleada. Cada HBPM tiene sus propias características en cuanto a peso molecular y distribución de la longitud de las cadenas de heparina, que podría ser responsable de diferencias en el efecto *in vivo* de las distintas moléculas, como se ha sugerido en estudios *in vitro*.

Conclusiones

Los resultados de estudios individuales y algunos metaanálisis muestran que al menos algunos pacientes con ETEV y cáncer tratados con HBPM tienen una mejor supervivencia que pacientes tratados con HNF o cumarínicos. Un efecto similar se ha descrito en pacientes con cáncer sin historia de ETEV. La adición de HBPM a los esquemas habituales de tratamiento es segura y podría mejorar la supervivencia en algunos tipos de tumores.

No obstante, el efecto real del tratamiento con HBPM en la supervivencia del cáncer todavía está por determinar. Nos encontramos en el punto de salida de un campo de investigación muy interesante. La investigación básica dirigida a clarificar los mecanismos involucrados en el efecto antitumoral de las HBPM es imprescindible y al mismo tiempo se precisan nuevos ensayos clínicos con un adecuado diseño para tratar de responder algunas cuestiones no resueltas sobre el

efecto de las HBPM en el cáncer (tipo de tumor y estadios en los que es más probable obtener una respuesta favorable, esquema de tratamiento más beneficioso, diferencias entre moléculas).

En la actualidad, se encuentran abiertos 5 ensayos clínicos que, sin duda, ayudarán a confirmar y clarificar las prometedoras evidencias disponibles hasta la fecha.

Bibliografía

- Lip GYH, Chin BSP, Blann AD. Cancer and the prothrombotic state. *Lancet Oncol* 2002; 3: 27-34.
- Sorensen HT, Mellemkjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancer associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 343: 1846-50.
- Beer JH, Haerberli A, Vogt A, Woodtli K, Henkel E, Furrer T, et al. Coagulation markers predict survival in cancer patients. *Thromb Haemost* 2002; 88: 745-9.
- Zacharski LR, Ornstein DL, Mamourian AC. Low-molecular-weight heparin and cancer. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26 (suppl 1): 69-77.
- Smorenburg SM, Van Noorden CFJ. The complex effects of heparins on cancer progression and metastasis in experimental studies. *Pharmacol Rev* 2001; 53: 93-105.
- Bobek V, Kovarik J. Antitumor and antimetastatic effect of warfarin and heparins. *Biomed Pharmacother* 2004; 58: 213-9.
- Bobek V, Boubelik M, Fiserova A, L'uptovcova M, Vannucci L, Kacprzak G, et al. Anticoagulant drugs increase natural killer cell activity in lung cancer. *Lung Cancer* 2005; 47: 215-23.
- Amirkhosravi A, Mousa SA, Amaya M, Francis JL. Antimetastatic effect of tinzaparin, a low-molecular-weight heparin. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1972-6.
- Angelini A, Di Febbo C, Ciofani G, Di Nisio M, Baccante G, Di Ilio C, et al. Inhibition of P-Glycoprotein-mediated multidrug resistance by unfractionated heparin: a new potential chemosensitizer for cancer therapy. *Cancer Biol Ther* 2005; 4: 313-7.
- Khorana AA, Sahni A, Altland OD, Francis CW. Heparin inhibition of endothelial cell proliferation and organization is dependent on molecular weight. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 2110-5.
- Green D, Hull RD, Brant R, Pineo GF. Lower mortality in cancer patients treated with low-molecular-weight versus standard heparin. *Lancet* 1992; 339: 1476.
- Siragusa S, Cosmi B, Piovella F, Hirsh J, Ginsberg JS. Low-molecular-weight heparins and unfractionated heparin in the treatment of patients with acute venous thromboembolism: Results of a meta-analysis. *Am J Med* 1996; 100: 269-77.
- Hettiarachchi RJK, Smorenburg SM, Ginsberg J, Levine M, Prins MH, Büller HR. Do heparins do more than just treat thrombosis? The influence of heparins on cancer spread. *Thromb Haemost* 1999; 82: 947-52.
- Lee AYY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-molecular weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 146-53.
- Lee AYY, Rickles FR, Julian JA, Gent M, Baker RI, Bowden C, et al. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2123-9.
- Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer. A randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1729-35.
- Hull RD, Pineo GF, Brant RE, Mah AF, Burke N, Dear R, et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med* 2006; 119: 1062-72.
- Von Tempelhoff GF, Harenberg J, Niemann F, Hommel G, Kirkpatrick CJ, Heilmann L. Effect of low molecular weight heparin (Certoparin) versus unfractionated heparin on cancer survival following breast and pelvic cancer surgery: a prospective randomized double-blind trial. *Int J Oncol* 2000; 16: 815-24.
- Berqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, Le Moigne-Amrani A, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 975-80.
- Berqvist D, Agnelli G, Cohen A, Cohen AT, Nilsson PE, Le Moigne-Amrani A, Dietrich-Neto F. Prolonged prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin in patients undergoing surgery for malignancy: 1-year survival study [abstract]. *Blood* 2002; 100: 502a.
- Kakkar AJ, Levine MN, Kadziola Z, Lemoine NR, Low V, Patel HK, et al. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the Fragmin Advanced Malignancy Outcome Study (FAMOUS). *J Clin Oncol* 2004; 22: 1944-8.
- Klerk CPW, Smorenburg SM, Otten HM, Lensing AWA, Prins MH, Piovella F, et al. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2130-5.
- Altinbas M, Coskun HS, Er O, Ozkan M, Eser B, Unal A, et al. A randomized clinical trial of combination chemotherapy with and without low-molecular weight heparin in small cell lung cancer. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1266-71.
- Lecumberri R, Páramo JA, Rocha E. Anticoagulant treatment and survival in cancer patients. The evidence from clinical studies. *Haematologica* 2005; 90: 1258-66.