



## Editorial

## Factores predictores de trombosis en pacientes con cáncer

### Prognostic Factors for Thrombosis in Cancer Patients

 Marta Ferrer Galván<sup>a</sup>, Verónica Sánchez López<sup>b</sup> y Remedios Otero Candelera<sup>c,\*</sup>
<sup>a</sup> Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

<sup>b</sup> Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), CIBERES, Sevilla, España

<sup>c</sup> Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), CIBERES, Universidad de Sevilla, Sevilla, España


En 1823, Jean-Baptiste Bouillard publicó por primera vez la relación entre cáncer y enfermedad tromboembólica venosa (ETV), y años después Armand Trousseau comunicó la concomitancia entre cáncer gástrico y ETV. Desde entonces numerosos estudios corroboraron esta asociación clínica. El cáncer es uno de los mayores problemas de salud pública mundial; en España es la primera causa de muerte y se espera un aumento de prevalencia por la mayor supervivencia de los pacientes debida a los avances diagnósticos y terapéuticos. El impacto del tromboembolismo venoso puede ser devastador; de hecho, es la segunda causa de muerte inmediata tras el cáncer mismo en enfermos neoplásicos<sup>1</sup>. No están calculadas otras consecuencias, en términos de calidad de vida y secuelas tan invalidantes como el síndrome postrombótico de miembros inferiores o la hipertensión pulmonar postrombótica crónica.

La incidencia estimada acumulada de ETV, en su expresión tanto de trombosis venosa profunda (TVP) como de embolias pulmonares (EP), es del 4 al 20% en todos los pacientes con cáncer, aunque su verdadera incidencia podría llegar al 50% dados los hallazgos de trombosis en autopsias. La incidencia anual es del 0,5%, frente al 0,1% en la población general<sup>2</sup>. El riesgo de ETV en pacientes con cáncer está incrementado con respecto a la población general por diversos factores: intrínsecos del paciente, como edad, comorbilidades, antecedentes personales o familiares de ETV; dependientes del tumor, en relación con la histología de adenocarcinoma, localización y estadio; dependientes del tratamiento, uso de catéteres centrales, algunos quimioterápicos, terapia hormonal, agentes eritropoyéticos, transfusiones, periodos de hospitalización y agentes angiogénicos. Además, la presencia de algunos biomarcadores puede incrementar el riesgo, como la trombocitosis y leucocitosis pre-quimioterapia y cifras de hemoglobina inferiores a 10 g/dl. Por otro lado, la indicación general del tratamiento profiláctico antitrombótico, que puede llegar a reducir significativamente el riesgo de trombosis (hazard ratio: 0,36 [IC 95%: 0,21-0,60]<sup>3</sup>, no es una medida eficiente, ya que el riesgo se distribuye de forma irregu-

lar entre la población global de pacientes con cáncer e incrementa las complicaciones hemorrágicas.

Este escenario clínico ha suscitado la búsqueda de modelos predictivos de trombosis en pacientes con cáncer. La escala más extendida y única validada es el llamado índice de Khorana, y sin embargo fue derivada desde un registro de pacientes con objetivos diferentes a la construcción de reglas predictivas hacia la trombosis. La escala de Khorana estratifica a los pacientes en tres grupos de riesgo en función de variables clínicas y de laboratorio en bajo, intermedio y alto riesgo en función de las puntuaciones obtenidas: 0, 1-2 y  $\geq 3$ , respectivamente. Khorana otorga la máxima puntuación (dos puntos) a tener cáncer de páncreas o de estómago. Si el diagnóstico es de cáncer de pulmón, linfoma, ginecológico, testicular o vesical puntúa un punto, al igual que si existiera trombocitosis o leucocitosis pre-quimioterapia, tener menos de 10 g/dl de hemoglobina y/o uso de agentes eritropoyéticos y tener un IMC  $\geq 35$ . A pesar de la popularidad de la que goza este índice, levanta controversias y hay datos que nos inducen a pensar que no es una buena herramienta, ya que presenta bajos valores predictivos positivos<sup>4</sup>. En el Viena CATS Score se sumaron dos biomarcadores más al índice de Khorana, el dímero D (DD) y la P-selectina, lo que supuso un aumento de la probabilidad de trombosis del 35% en pacientes de alto riesgo. Los niveles de P-selectina se detectan elevados en la población del cáncer en general y expresarían una activación del endotelio, que a su vez incrementaría el reclutamiento de leucocitos. Aun así, la búsqueda de marcadores clínicos y biológicos que puedan conjugarse en modelos predictivos para detectar el riesgo de trombosis en pacientes con cáncer sigue siendo un reto en la investigación clínica y translacional, lo que ha generado trabajos que exploran la biopatología del cáncer asociado a la ETV y nuevos enfoques. Recientemente, el estudio ONCOTHROMB<sup>5</sup> ha desarrollado una escala en la que integra factores clínicos y genéticos.

A los biomarcadores más conocidos —como DD, P-selectina, leucocitosis, trombocitosis, factor tisular soluble y generación endógena de trombina<sup>6</sup>— y a otros posteriores —como la hipoalbuminemia y el factor V de Leiden<sup>7</sup>— se añade un renovado interés en la hipofibrinólisis, dada la observación que en el cáncer de páncreas y cerebral la elevación del PAI-1 contribuiría al desarrollo de ETV<sup>8</sup>. Han surgido biomarcadores prometedores, como

\* Autor para correspondencia.

 Correo electrónico: [rotero@separ.es](mailto:rotero@separ.es) (R. Otero Candelera).

las micropartículas o microvesículas procedentes de extractos de la membrana celular, que exhiben factor tisular en su superficie (FT-MP), o los NET. Los nuevos biomarcadores, hasta ahora, adolecen de una falta de estandarización en su determinación, tanto de condiciones preanalíticas como analíticas. En este sentido, nuestro grupo ha contribuido a esclarecer algunos de los inconvenientes metodológicos en la medición de MP<sup>9,10</sup>.

Las MP están elevadas en diferentes tipos de cáncer, pero la asociación FT-MP y ETV por ahora solo se ha documentado en cáncer de páncreas<sup>11</sup>. En las neoplasias podrían detectarse NET, redes extracelulares de DNA e histonas que son liberadas por los neutrófilos, y estos NET juegan un papel fundamental en la formación de la trombosis; se ha demostrado que ciertos parámetros indirectos de su formación, como la histona-3-citrulada, podrían ser un biomarcador de trombosis en pacientes con cáncer<sup>12</sup>.

Otro planteamiento es el estudio de biomarcadores en el tejido tumoral. Se ha demostrado que la expresión de podoplanina intratumoral, mucina que activaría a las plaquetas por el receptor CLEC-2, está asociada con ETV en pacientes con cáncer cerebral<sup>13</sup>; y otros trabajos apuntan que expresiones diferenciales de mRNA en cáncer de colon<sup>14</sup> y en pulmon<sup>15</sup> entre pacientes con y sin ETV ayudaría a seleccionar a los que tienen más riesgo de trombosis.

A pesar de tanta nueva información, hay mucho trabajo por hacer, faltan modelos predictivos que integren información del tumor (localización, histología, clasificación molecular, control del tumor, estadio, tipo de quimioterapia usada), del paciente (edad, sexo, comorbilidades y antecedentes) y del dinamismo clínico, que en los pacientes con cáncer es notable. Posiblemente las futuras escalas estarán compuestas de múltiples biomarcadores que no serán iguales para todos los pacientes con cáncer.

## Bibliografía

- Haddad TC, Greeno EW. Chemotherapy-induced thrombosis. *Thromb Res*. 2006;118:555–68.
- Sud R, Khorana AA. Cancer-associated thrombosis: Risk factors, candidate biomarkers and a risk model. *Thromb Res*. 2009;123:S18–21.
- Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, Fisher W, Lassen MR, Mismetti P, et al. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:601–9.
- Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008;111:4902–8.
- Muñoz Martín AJ, Ortega I, Font C, Pachón V, Castellón V, Martínez-Marín V, et al. Multivariable clinical-genetic risk model for predicting venous thromboembolic events in patients with cancer. *Br J Can*. 2018;1056-1061. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0027-8>
- Ay C, Marosi C, Chiriac A-L, Vormittag VR, Simanek R, Quehenberger P, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood*. 2010;116:5377–82.
- Pabinger I, Ay C, Dunkler D, Thaler J, Reitter E, Marosi C, et al. Factor V Leiden mutation increases the risk for venous thromboembolism in cancer patients – results from the Vienna Cancer And Thrombosis Study (CATS). *J Thromb Haemost*. 2015;13:17–22.
- Ansari D, Ansari D, Andersson R, Andrén-Sandberg Å. Pancreatic cancer and thromboembolic disease, 150 years after Trousseau. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2015;4:325–35. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26605280%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4607840>
- Sánchez-López V, Vila-Liante V, Arellano-Orden E, Elías-Hernández T, Ramón-Nuñez LA, Jara-Palomares L, et al. High correlation between 2 flow cytometry platforms in the microparticles analysis using a new calibrated beads strategy. *Transl Res*. 2015;166:733–9.
- Vila-Liante V, Sánchez-López V, Martínez-Sales V, Ramón-Nuñez LA, Arellano-Orden E, Cano-Ruiz A, et al. Impact of sample processing on the measurement of circulating microparticles: Storage and centrifugation parameters. *Clin Chem Lab Med*. 2016;54:1759–67.
- Woei-A-Jin FJSH, Tesselar MET, Garcia Rodriguez P, Romijn FPHTM, Bertina RM, Osanto S. Tissue factor-bearing microparticles and CA19.9: Two players in pancreatic cancer-associated thrombosis? *Br J Cancer*. 2016;115:332–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.170>
- Mauracher L-M, Posch F, Martinod K, Grilz E, Däullary T, Hell L, et al. Citrullinated histone H3, a biomarker of neutrophil extracellular trap formation, predicts the risk of venous thromboembolism in cancer patients. *J Thromb Haemost*. 2018;16:508–18. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/jth.13951>
- Riedl J, Preusser M, Mir P, Nazari S, Posch F, Panzer S, et al. Podoplanin expression in primary brain tumors induces platelet aggregation and increases risk of venous thromboembolism. 2017;129:1831–40.
- Ünlü B, van Es N, Arindrarto W, Kiełbasa SM, Mei H, Westerga J, et al. Genes associated with venous thromboembolism in colorectal cancer patients. *J Thromb Haemost*. 2018;16:293–302.
- Khorana AA, Francis CW. Risk prediction of cancer-associated thrombosis: Appraising the first decade and developing the future. *Thromb Res*. 2018;164 Suppl 1:S70–6.