

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



TESIS DOCTORAL

Análisis del score de Khorana y predictores genómicos de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes tratados con quimioterapia en un medio extrahospitalario

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Andrés Jesús Muñoz Martín

Directores

**Miguel Martín Jiménez
María Pilar García Alfonso
José Manuel Soria Fernández**

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**ANÁLISIS DEL SCORE DE KHORANA Y PREDICTORES
GENÓMICOS DE RIESGO DE ENFERMEDAD
TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN PACIENTES
TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA EN UN MEDIO
EXTRAHOSPITALARIO**

ANDRÉS JESÚS MUÑOZ MARTÍN

MADRID, 2016

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**ANÁLISIS DEL SCORE DE KHORANA Y PREDICTORES
GENÓMICOS DE RIESGO DE ENFERMEDAD
TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN PACIENTES
TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA EN UN MEDIO
EXTRAHOSPITALARIO**

ANDRÉS JESÚS MUÑOZ MARTÍN

MADRID, 2016

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**ANÁLISIS DEL SCORE DE KHORANA Y PREDICTORES
GENÓMICOS DE RIESGO DE ENFERMEDAD
TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN PACIENTES
TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA EN UN MEDIO
EXTRAHOSPITALARIO**

DIRECTORES:

MIGUEL MARTÍN JIMÉNEZ

MARÍA PILAR GARCÍA ALFONSO

JOSÉ MANUEL SORIA FERNÁNDEZ

A Mamen, Elisa, Jorge, Irene, Andrés y Carmen.

AGRADECIMIENTOS

A los pacientes y sus familias que han participado en este estudio por su colaboración y confianza en nuestra labor clínica e investigadora.

Al Prof. Miguel Martín Jiménez, co-director de esta tesis, por darme la mejor oportunidad de poder desarrollarme profesionalmente, por confiar en mi desde el primer momento de su llegada, por motivarme a seguir trabajando y mejorando cada día, y como referente científico.

A la Dra. Pilar García Alfonso, co-directora de esta tesis, por enseñarme este oficio y ayudarme en los momentos realmente más difíciles y complicados de mi vida profesional. Siempre estaré agradecido.

Al Dr. José Manuel Soria Fernández, co-director de esta tesis, por todo lo que me ha enseñado en el campo de la enfermedad tromboembólica, por su entusiasmo, por la confianza puesta en mí y su amistad.

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todos los investigadores e instituciones que han participado en este trabajo.

A Mamen, Elisa, Jorge e Irene, por su apoyo incondicional, sacrificio, cariño, comprensión y paciencia. No tengo palabras para agradecer todo lo que me habéis dado. Sin vuestro apoyo no hubiera sido posible. Este trabajo es de todos, somos un equipo.

A toda mi familia, que me ha ayudado en diferentes momentos de mi vida. Sin olvidarme de los que ya no están, que estoy seguro hubieran disfrutado de este momento.

To Neil, Margaret and the rest of my english family. Thanks for all you've done for me, I'll be forever thankful.

A Fernando Molpeceres por ser el primero en creer en mi y a su hijo Carlos por ser el modelo a seguir y su inestimable ayuda en este trabajo.

A José Sola por ser la persona que me hizo descubrir la Medicina y a mis profesores del Colegio Estados Unidos de América y del Instituto Ortega y Gasset.

A mis padres, sin ellos nada hubiera sido posible. Su esfuerzo, sacrificio, entrega, dedicación y el cariño que me han dado han sido excepcionales, mi ejemplo a seguir.

ÍNDICE

ABREVIATURAS	6
1. INTRODUCCIÓN	9
1.1 Etiopatogenia y fisiopatología de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con cáncer.....	10
1.2 Incidencia, epidemiología y factores de riesgo ETV en el paciente con cáncer.....	14
1.3 Consecuencias de la ETV en el paciente con cáncer.....	24
1.4 ETV incidental en el paciente con cáncer.....	29
1.5 Trombopprofilaxis en el paciente oncológico que recibe quimioterapia en un medio extrahospitalario.....	36
1.6 Modelos predictivos de riesgo ETV en pacientes que reciben tratamiento con quimioterapia en un medio extrahospitalario.....	50
1.6.1 <i>Score de Khorana. Validación interna</i>	50
1.6.2 <i>Validación externa score de Khorana</i>	56
1.6.3 <i>Ampliación del modelo de Khorana</i>	58
1.6.4 <i>Limitaciones del modelo de Khorana</i>	60
1.6.5 <i>Score de riesgo genómico de ETV</i>	62
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	80
2.1 Hipótesis.....	81
2.2 Objetivo.....	81
3. MATERIAL Y MÉTODOS	83
3.1 Estudios piloto Hospital General Universitario Gregorio Marañón.....	84
3.1.1 <i>Características de los estudios</i>	84
3.1.2 <i>Criterios de selección</i>	85
3.1.3 <i>Objetivos de los estudios</i>	86
3.2 Estudios observacionales retrospectivos multicéntricos.....	87
3.2.1 <i>Grupo de Trabajo Cáncer y Trombosis SEOM</i>	87
3.2.2 <i>Características de los estudios</i>	88
3.2.3 <i>Criterios de selección</i>	88
3.2.4 <i>Objetivos de los estudios</i>	89
3.3 Estudio ONCOTHROMB.....	90
3.3.1 <i>Características del estudio</i>	90
3.3.2 <i>Criterios de inclusión y exclusión</i>	91
3.3.3 <i>Definición de evento</i>	93
3.3.4 <i>Hipótesis del estudio</i>	93
3.3.5 <i>Objetivos del estudio</i>	93
3.3.6 <i>Cálculo del tamaño muestral</i>	93
3.3.7 <i>Limitaciones del estudio</i>	94
3.3.8 <i>Oportunidades y ventajas del proyecto</i>	94
3.3.9 <i>Consideraciones éticas</i>	95
4. RESULTADOS	97
4.1 Estudios piloto Hospital General Universitario Gregorio Marañón.....	98
4.1.1 <i>Estudio observacional retrospectivo cáncer de páncreas</i>	98
4.1.2 <i>Estudio observacional retrospectivo tumores cerebrales</i>	101
4.2 Estudios observacionales retrospectivos multicéntricos.....	103
4.2.1 <i>Estudio cáncer de páncreas</i>	103
4.2.2 <i>Estudio tumores cerebrales</i>	108
4.3 Estudio ONCOTHROMB.....	109

5. DISCUSIÓN.....	115
5.1 Incidencia de ETV estudios observacionales cáncer de páncreas.....	117
5.2 Incidencia de ETV estudios observacionales tumores cerebrales.....	119
5.3 Definición de ETV extendida	120
5.4 Limitaciones del score de Khorana.....	122
5.5 Análisis del score de Khorana en los estudios observacionales retrospectivos	125
5.6 Análisis de resultados estudio ONCOTHROMB	130
5.7 Historia familiar de ETV en los pacientes con cáncer	134
5.8 Análisis de supervivencia. Implicación pronóstica TVV esplácnica incidental	135
5.9 Otras aplicaciones de los modelos predictivos de riesgo	138
5.10 Aplicación práctica score clínico-genético	141
5.11 Mejora del modelo predictivo clínico-genómico.....	142
6. CONCLUSIONES.....	143
7. RESÚMENES.....	146
7.1 Resumen.....	147
7.2 Summary	161
8. BIBLIOGRAFÍA.....	172
ÍNDICE DE TABLAS	197
ÍNDICE DE FIGURAS	200
ANEXO. ARTÍCULOS Y PONENCIAS RESULTADO DE LA TESIS.....	201

ABREVIATURAS

ACCP: American College of Chest Physicians

AEE: agentes estimulantes de la eritropoyesis.

ASCO: American Society of Clinical Oncology

ASH: American Society of Hematology

AT: antitrombina

AUC: área bajo la curva

CATS: Vienna Cancer and Thrombosis Study

CEIC: Comité Ético de Investigación Clínica

CP: procoagulante del cáncer

CTPA: angiografía pulmonar por tomografía computerizada

DS: desviación estándar

EP: embolia de pulmón

ESMO: European Society of Medical Oncology

ETAR: enfermedad tromboembólica arterial

ETV: enfermedad tromboembólica venosa

FV: factor V

FVL: factor V Leyden

FVR: receptor del factor V

FVII: factor VII

FVIIa: factor VII activado

FVIII: factor VIII

FXa: factor X activado

FXIa: factor XI activado

FXII: factor XII

FXIII: factor XIII

FXIIIa: factor XIII activado

FT: factor tisular

GWAS: genomewide association studies

HBPM: heparina de bajo peso molecular

HTP: hipertensión pulmonar

HR: hazard ratio

IC95%: intervalo de confianza 95%

IDI: índice de mejora de la discriminación

IL-1: interleuquina 1

IMC: índice de masa corporal

ISTH: International Society of Thrombosis and Haemostasis

INR: international normalised ratio

MARTHA: Marseille Thrombosis Association

NA: no aplicable

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

NNT: número de pacientes necesarios tratar para evitar un evento

n°: número

NRI: índice de mejoría de reclasificación

NS: no significativo

OR: odds ratio

PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno 1

PAI-2: inhibidor del activador del plasminógeno 2

PCR: reacción en cadena de la polimerasa

PT: protrombina

ROC: Receiver Operating Characteristic

RR: riesgo relativo

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica

SG: supervivencia global

SLP: supervivencia libre de progresión

SNPs: single nucleotide polymorphisms

SPT: síndrome posttrombótico

SRG: score de riesgo genético

TAC: tomografía axial computerizada

TiC: Thrombo in Code (TiC).

t-PA: activador tisular del plasminógeno

TM: trombomodulina

TNF- α : factor de necrosis tumoral- α

TVP: trombosis venosa profunda

TVV: trombosis venosa visceral

UI: unidades internacionales

VPN: valor predictivo negativo

VPP: valor predictivo positivo

VEGF: factor de crecimiento vascular endotelial

vs.: versus

ZPI: inhibidor de la proteína Z

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Etiopatogenia y fisiopatología de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con cáncer

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es un evento frecuente en los pacientes con cáncer y una de las principales causas de morbilidad y mortalidad¹. La asociación entre cáncer y trombosis es conocida desde el siglo XIX. En 1865 Armand Trousseau, médico de París, publicó su observación clínica que relacionaba la aparición de tromboflebitis migratoria y cáncer². Destacaba la frecuencia con la que los pacientes con neoplasia visceral estaban afectados de edema doloroso de las extremidades superiores e inferiores y describió este hallazgo clínico con el nombre de *flegmasía alba dolens*. Atribuyó este hecho a una alteración específica de la sangre. Desde entonces la asociación entre cáncer y enfermedad venosa es conocida como síndrome de Trousseau. Dos años después de la publicación de su observación el Doctor Trousseau falleció de cáncer de estómago precedido de la aparición de una trombosis venosa profunda espontánea.

Los pacientes con cáncer presentan un estado de hipercoagulabilidad, que puede variar ampliamente, desde la presentación de test anormales de coagulación (alterados hasta en el 90% de los pacientes) en ausencia de clínica, hasta la aparición de embolia de pulmón (EP) masiva mortal³. Las alteraciones tromboticas en los pacientes con cáncer incluyen trombosis arterial y venosa, tromboflebitis migratoria, endocarditis trombotica no bacteriana y síndromes sistémicos, como microangiopatía trombotica y coagulación intravascular diseminada.

El incremento del riesgo de trombosis se asocia con alteraciones en el flujo habitual de la sangre, daño del endotelio vascular y alteraciones en los componentes sanguíneos, todo ello conocido como triada de Virchow (Tabla 1)⁴.

Tabla 1. Patogénesis: triada de Virchow

Estasis	Reposo en cama e inmovilidad y compresión extrínseca vascular por masa tumoral
Componentes sanguíneos	Las células tumorales y el estroma producen citoquinas inflamatorias y sustancias procoagulantes
Daño vascular directo	Invasión tumoral directa, quimioterapia, catéter venoso, fármacos antiangiogénicos y agentes estimulantes de la eritropoyesis

Prácticamente la totalidad de los pacientes con cáncer activo presentan signos de la activación de la cascada de la coagulación (Tabla 2)^{5,6}.

Tabla 2. Activación de la coagulación en pacientes con cáncer.

	No cáncer (mediana)	Cáncer (mediana)	Valor p
Factor tisular, pg/mL	349	582	0,0006
Factor VIIa, mU/mL	69	100	0,0002
Complejo trombina-antitrombina, µg/L	2.0	8.0	0,0001
Factor protrombina 1+2, nmol/mL	1.0	3.0	0,0001
Factor XIIa, ng/mL	2.0	3.0	0,02

Se ha demostrado que la trombosis y el cáncer están vinculados a través de múltiples mecanismos fisiopatológicos (Figura 1), con íntima relación entre la biología y agresividad del tumor y los procesos de la coagulación^{7,8,9,10,11,12}.

El factor tisular (FT), una glicoproteína transmembrana, es el iniciador primario de la cascada de la coagulación en el hombre. El FT se une con el factor VII (FVII)/VII activado (FVIIa) y este complejo FT-FVII activa los factores IX (FIX) y X (FX) dando lugar a la generación de trombina y fibrina. La expresión de FT se determinó en 55 muestras de adenocarcinoma ductal de páncreas y se observó que se correlaciona de

forma potente con el grado de diferenciación histológica (chi cuadrado 6,69, p=0,0098).

No se demostró expresión de FT en las muestras de páncreas procedentes de 18 controles sanos (Figura 2)¹³.

Figura 1. Fisiopatología de la ETV en el cáncer.

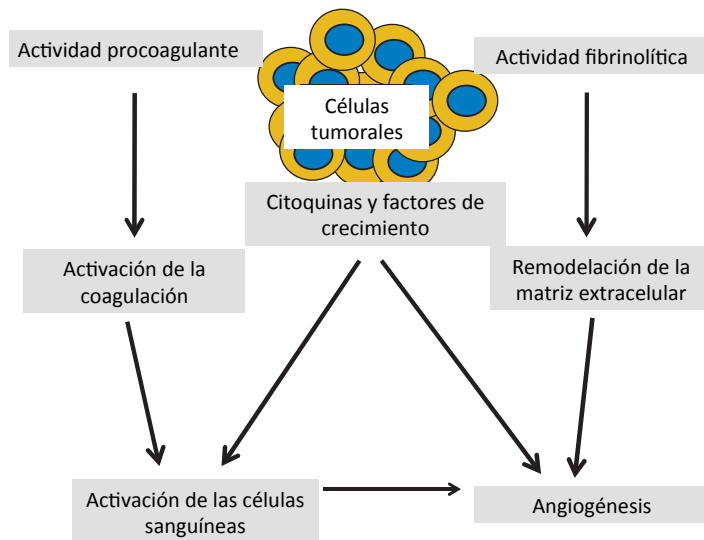
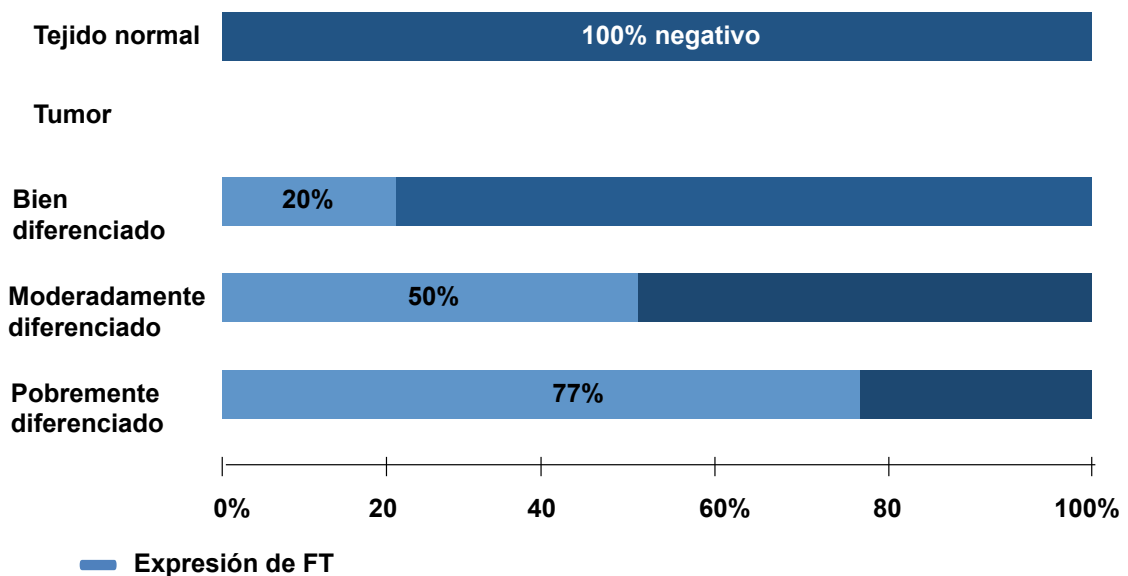


Figura 2. Expresión de FT y grado histológico.



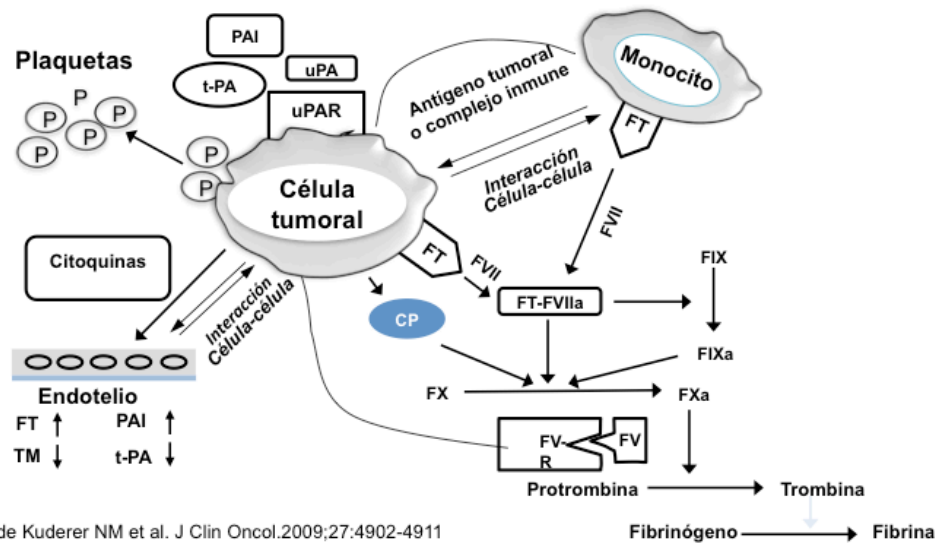
Este estado protrombótico basal es exacerbado por las diferentes terapias empleadas en el tratamiento del cáncer como son la cirugía, quimioterapia y hormonoterapia entre otras^{14,15,16}.

Al menos se conocen tres mecanismos por los que la célula tumoral activa la hemostasia¹⁷:

- Mediante la producción de sustancias procoagulantes: la célula tumoral provoca un estado de hipercoagulabilidad y activa el sistema hemostático utilizando las proteínas de la superficie celular como FT, procoagulante del cáncer (CP), activador tisular del plasminógeno (t-PA) así como también el inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1) y 2 (PAI-2).
- Mediante la liberación de citoquinas proinflamatorias y proangiogénicas: entre ellas destacan interleuquina 1 (IL-1), el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), proteína P, trombomodulina (TM) y factor de necrosis tumoral.
- Mediante la interacción directa con células sanguíneas y células del huésped a través de moléculas de adhesión: La interacción con otras células sanguíneas (monocitos, plaquetas, células endoteliales) acontece directamente mediante interacción célula-célula e indirectamente mediante la liberación de citoquinas protrombóticas, proangiogénicas y proinflamatorias previamente comentadas.

Como resultado final de todas estas acciones se activa la formación de fibrina y trombina y en último lugar la formación del coágulo (Figura 3)^{18,19}.

Figura 3. Interacción célula tumoral y células vasculares



La coagulación y cáncer interactúan bidireccionalmente en un círculo vicioso en el que el tumor aporta procoagulantes que activan la coagulación sanguínea y, como consecuencia de ello, la presencia de trombina a su vez favorece la angiogénesis y el crecimiento del tumor. La activación de la hemostasia, además, induce la formación y la destrucción de la fibrina, que media la adhesión de las células tumorales al endotelio; esto facilita su migración hacia los tejidos, contribuyendo así a la progresión del tumor y formación de metástasis²⁰.

1.2 Incidencia, epidemiología y factores de riesgo ETV en el paciente con cáncer

Los pacientes con cáncer activo tienen 4-7 veces más riesgo de padecer ETV sintomática en comparación con la población general²¹. Aproximadamente el 20% de todos los eventos tromboembólicos están relacionados de forma directa con el cáncer²². Es difícil determinar la incidencia real de enfermedad tromboembólica en los pacientes oncológicos debido a la gran heterogeneidad de la población. Esta incidencia puede

variar de forma importante según distintos factores de riesgo. Los factores de riesgo de la ETV en los pacientes con cáncer se dividen en tres categorías (Tabla 3):

- Factores relacionados con las características del paciente.
- Factores relacionados con el cáncer.
- Factores relacionados con el tratamiento aplicado.

Tabla 3. Factores de riesgo ETV en pacientes con cáncer

Relacionados con el cáncer
Localización Muy alto riesgo: páncreas, cerebro, estómago Alto riesgo: pulmón, riñón, vejiga, colon, útero, testículo y neoplasias hematológicas Bajo riesgo: próstata, mama
Estadio Mayor riesgo en enfermedad metastásica en comparación con otros estadios
Histología Mayor riesgo en adenocarcinoma en comparación con histología escamosa
Grado histológico Mayor riesgo grado histológico 3-4 en comparación con bajo grado (grado 1-2) Período inicial tras el diagnóstico (3-6 meses)
Enfermedad activa
Compresión vascular secundaria a masa tumoral
Relacionados con el tratamiento
Quimioterapia Cisplatino
Cirugía
Radioterapia
Hospitalización
Tratamiento hormonal
Catéteres venosos
Glucocorticoides
Transfusiones Eritrocitos y plaquetas
Agentes estimulantes de la eritropoyesis
Agentes antiangiogénicos Talidomida y lenalidomida
Relacionados con el paciente
Edad avanzada >65 años
Obesidad >35 índice de masa corporal (IMC)
Raza afroamericana
Sexo femenino
Historia previa de ETV Insuficiencia venosa crónica
Comorbilidad (infecciones, enfermedad pulmonar o renal, enfermedades reumatológicas, tromboembolismo arterial, otros)
Embarazo
Tabaco
Pobre performance status
Nivel de actividad física/ejercicio físico
Traumatismo mayor/inmovilización
Mutaciones protrombóticas heredadas: factor V Leyden (FVL)

Las incidencias de ETV en los pacientes con cáncer reportadas varía de forma significativa; estudios de casos y controles y observacionales retrospectivos han demostrado una incidencia acumulada con un período de observación de al menos 2 años entre 0,6-35% dependiendo del tipo de tumor analizado^{23,24,25,26,27}. Esta amplia variación refleja la multitud y complejidad de factores que influyen en el riesgo de ETV en estos pacientes. Los tumores que se han asociado con el mayor riesgo de padecer un evento tromboembólico venoso son: cáncer de páncreas, estómago y tumores cerebrales^{1,26,28}. Entre los tumores con alto riesgo destacan: pulmón, colon, riñón, útero, vejiga y las neoplasias hematológicas²⁸. Y entre los tumores con menor riesgo se encuentran paradójicamente dos neoplasias hormonosensibles como el cáncer de próstata y el cáncer de mama (Tabla 4)²⁹.

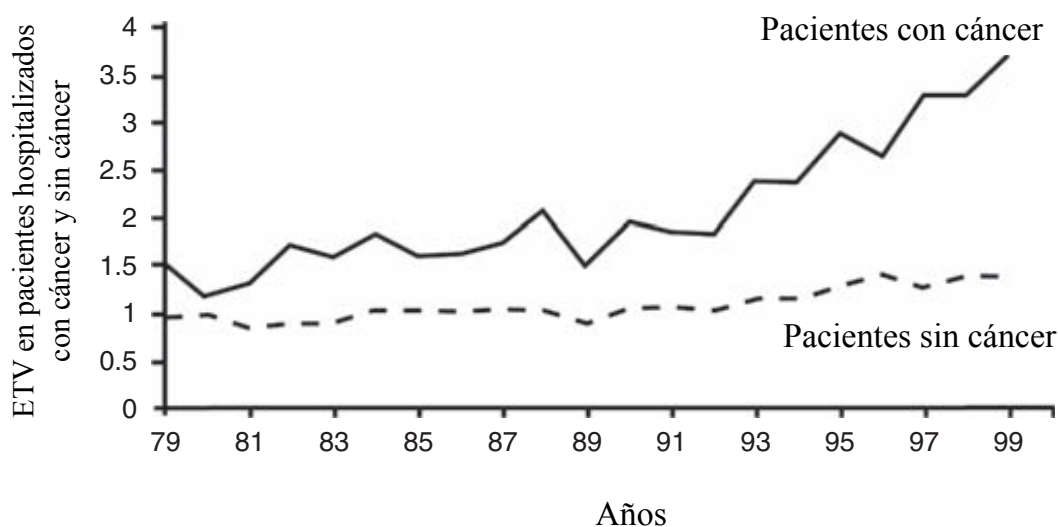
Tabla 4. Incidencia de ETV según neoplasia analizada.

Neoplasia	Incidencia bruta (%)	Incidencia anual (%)	Incidencia anual en pacientes con metástasis (%)
Páncreas	5,3	14	28,3
Tumor cerebral	6,9	11,1	6,1
Estómago	4,5	7,4	16,7
Esófago	3,6	5,8	10,4
Cáncer de riñón	3,5	4,3	7,4
Pulmón	2,4	4,3	7,4
Ovario	3,3	4,2	5,5
Colon	2,3	2,7	5,7
Vejiga	1,5	1,7	11,1
Mama	0,9	0,9	3,8

Es probable que la verdadera incidencia sea superior a la descrita en la literatura. Hasta el 60-50% de las embolias de pulmón fatales detectadas post-mortem en estudios de necropsias no habían sido sospechadas o diagnosticadas^{30,31}. Se estima que la incidencia de eventos trombóticos asintomáticos es el doble de la incidencia de eventos sintomáticos³².

La incidencia de ETV asociada al cáncer parece haberse incrementado en las últimas dos décadas (Figura 4)^{33,34}.

Figura 4. Incremento de la incidencia de ETV en el paciente oncológico.



Adaptado de Stein et al. Am J Med 2006;119:60–68

Diversos factores se han relacionado con este incremento: mejora de las técnicas de imagen, incorporación de nuevas drogas con alta trombogenicidad, aumento de la supervivencia de los pacientes con cáncer y concienciación por parte de los especialistas médicos implicados en el manejo de los pacientes oncológicos. En los últimos 20-25 años la angiografía pulmonar por tomografía computerizada (CTPA) ha reemplazado de forma progresiva a la gammagrafía de ventilación/perfusión en el diagnóstico de embolia de pulmón sintomática mejorando la sensibilidad y especificidad^{35,36}. Los avances tecnológicos en la tomografía axial computerizada (TAC) han conducido a la introducción de nuevos dispositivos multidetector de hasta 320 cortes con un incremento en la velocidad de adquisición, mejor resolución espacial y una mejora muy

notable de la visualización de la vasculatura arterial pulmonar. Esto ha dado lugar a un incremento en la detección de trombos localizados en los territorios más periféricos o distales. De forma paralela también ha originado un incremento en el diagnóstico de EP incidentales en TAC realizados por otras motivos no relacionados con la ETV como en el estudio de extensión o la valoración de respuesta al tratamiento del tumor^{37,38}. La incorporación de nuevos fármacos en los últimos 15-20 años, entre los que destacan los inhibidores de la angiogénesis (talidomida, lenalidomida), han incrementado de forma notable esta complicación originando incluso la necesidad de emplear estrategias de prevención^{39,40}. La supervivencia de los pacientes con cáncer ha mejorado de forma significativa en los últimos años con el empleo de estrategias de tratamiento multidisciplinarias. Un ejemplo de esta observación es el cáncer colorrectal avanzado que ha cuadruplicado la supervivencia⁴¹ incluso ofreciendo en pacientes seleccionados con enfermedad oligometastásica la posibilidad de curación o larga supervivencia^{42,43}. Esta mayor carga de tratamiento y mayor tiempo de exposición a los diferentes factores de riesgo también ha contribuido a incrementar la incidencia de ETV.

Desde 2007 las diferentes sociedades oncológicas mundiales y nacionales en respuesta a este aumento de incidencia han publicado diferentes guías clínicas de manejo de la ETV con cáncer. Previamente a esta fecha no existía ninguna guía o texto específico que recogiera las recomendaciones de manejo clínico de esta enfermedad tanto en profilaxis como tratamiento. A nivel internacional destaca la guía de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO)⁴⁴ y de la *European Society of Medical Oncology* (ESMO)⁴⁵ y a nivel nacional destaca la guía clínica de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) que inicialmente se publicó en el año 2011⁴⁶ y recientemente ha sido actualizada a finales de 2014⁴⁷. Todas estas guías han contribuido a concienciar y por

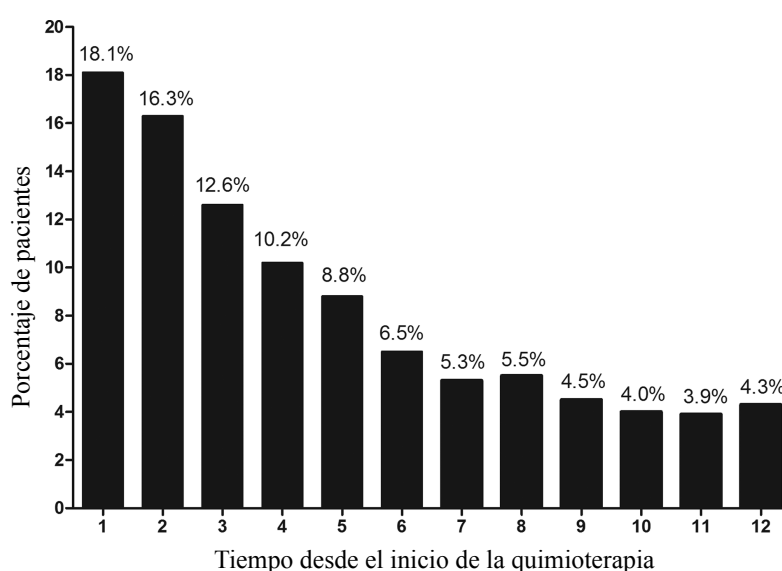
supuesto mejorar el conocimiento de esta enfermedad por parte de los especialistas implicados en el tratamiento del cáncer.

La quimioterapia se considera un factor de riesgo independiente para la aparición de ETV. Se estima que la quimioterapia incrementa hasta 6-7 veces el riesgo de padecer un evento tromboembólico venoso^{21,48}. El riesgo no es homogéneo y varía dependiendo del tipo de citostático empleado, incluso dentro de la misma familia de fármacos el riesgo puede variar de forma significativa^{49,50}. El fármaco que con mayor evidencia se ha asociado a un incremento del riesgo de trombosis es el cisplatino. El grupo de Moore et al. publicó recientemente⁵¹ los resultados de un estudio que analizó retrospectivamente una cohorte de 932 pacientes que habían recibido quimioterapia basada en cisplatino en diferentes tipos de tumores. Se demostró una incidencia de enfermedad tromboembólica global del 18% durante el tratamiento con cisplatino. En este sentido un metaanálisis⁵² ha confirmado estos resultados. Este estudio analizó 549 estudios, de los que 38 eran randomizados, y observó que el riesgo relativo (RR) de padecer un evento trombótico era 1,67, con intervalo de confianza 95% (IC95%) 1,25-2,23; p=0,01. En el estudio por subgrupos se obtuvo un mayor riesgo con dosis de cisplatino superiores a 30 mg/m²/semana (RR: 2,71; IC95%: 1,17-6,30; p = 0,02). Dentro de la familia de las sales de platino, oxaliplatino es el que menor riesgo de trombosis genera⁵³ y carboplatino presenta una incidencia intermedia de trombosis⁵⁴. Otros citostáticos que han demostrado un incremento significativo y notable del riesgo de ETV son las antraciclinas⁵⁵, 5-fluorouracilo⁵⁶ e irinotecan⁵⁷. De forma constante diferentes fármacos se van añadiendo a la lista de factores de riesgo de ETV en el paciente con cáncer. Los últimos en incorporarse han sido dos anticuerpos monoclonales anti *c-met/hepatocyte*

growth factor, rilotumumab⁵⁸ y ornatuzumab⁵⁹ y la hialuronidasa recombinante pegilada humana (PEGPH20)⁶⁰.

Parece existir una variación del riesgo tiempo-dependiente en los pacientes con cáncer. El mayor riesgo se describe en los 3-6 primeros meses tras el diagnóstico (Figura 5)⁶¹.

Figura 5. Patrón cronológico de ocurrencia de ETV en pacientes con cáncer

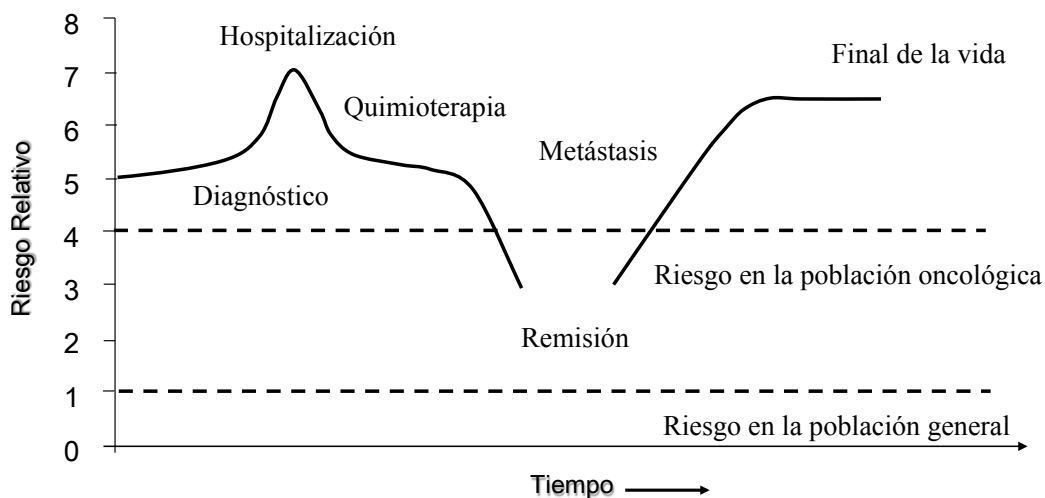


Adaptado de Khorana et al. Cancer 2012

En un estudio poblacional la odds ratio (OR) ajustada de desarrollar un evento tromboembólico venoso en los primeros 3 meses es 53,5 (IC95% 8,6 a 334,3), descendiendo a 14,3 (IC95% 5,8 a 35,2) y 3,6 (IC95% 2,0 a 6,5) en los intervalos comprendidos entre 3 meses y 1 año y 1 año y 3 años²⁹. Este efecto puede ser debido a la acumulación de procedimientos terapéuticos (ingresos hospitalarios, intervenciones quirúrgicas, etc.) en estos primeros meses, pero también puede existir un factor relacionado con la carga o predisposición genética del paciente. Al entrar en escena

tanto el cáncer como los múltiples factores de riesgo asociados se produce un efecto gatillo sobre la susceptibilidad basal del paciente que dispara el riesgo de padecer un evento trombótico. Este mismo efecto de trombosis venosa precoz y patrón de ocurrencia ha sido observado en mujeres que toman anticonceptivos orales, con una mayor riesgo en los primeros meses tras el inicio del fármaco lo que sugiere un riesgo variable e individual relacionado con la dotación genética del paciente⁶². Posteriormente existe un segundo pico de incidencia de enfermedad tromboembólica en la fase final de la enfermedad, en un contexto paliativo asociado a inmovilización prácticamente completa y enfermedad oncológica rápidamente progresiva con una repercusión clínica en supervivencia no bien establecida (Figura 6)⁶³.

Figura 6. Patrón de ocurrencia ETV pacientes con cáncer en fase final de la enfermedad tumoral

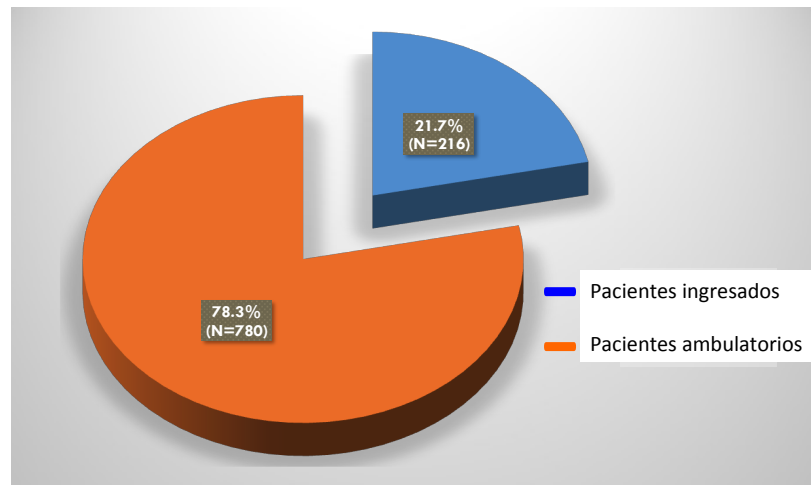


Con estos datos se debe focalizar y priorizar las estrategias de trombopprofilaxis en los primeros 3-6 meses tras el diagnóstico de la enfermedad en contexto de tratamiento activo del cáncer.

Clásicamente la ETV se ha observado con mayor frecuencia en pacientes con cáncer hospitalizados quirúrgicos o por una complicación médica aguda^{64,34}. Sin embargo actualmente la ETV se considera primariamente una complicación extrahospitalaria^{65,66}.

El grupo de Khorana et al. ha descrito recientemente una incidencia de ETV en los pacientes con cáncer mayoritariamente ambulatoria alcanzando una cifra próxima al 80% de los eventos (Figura 7).

Figura 7. Distribución de eventos tromboembólicos en pacientes con cáncer.



Este riesgo se localiza fundamentalmente en el grupo de pacientes con cáncer que reciben tratamiento con quimioterapia sistémica.

Los datos más recientes de incidencia de ETV en los tumores más frecuentes que reciben quimioterapia en un medio extrahospitalario, tanto de pacientes procedentes de ensayos clínicos como de estudios poblacionales, provienen de diferentes grupos de trabajo norteamericanos, en la Tabla 5 se recogen los datos de incidencia de estos estudios.

Los primeros datos proceden de un estudio de cohortes observacional retrospectivo de pacientes procedentes de Medicare y otras organizaciones similares que representan

más de 58 millones de personas a lo largo de Estados Unidos, en el período de tiempo comprendido entre los años 2004 y 2009⁶¹.

Tabla 5. Incidencia de ETV en neoplasias de alto riesgo que reciben quimioterapia en un medio extrahospitalario

Tipo de tumor	Estudio observacional %	Ensayo clínico %
Cáncer de pulmón	13,9%	11%
Cáncer colorrectal	10,6%	11%
Cáncer de ovario	11,0%	-
Cáncer de vejiga	8,2%	-
Cáncer de páncreas	19,2%	18%
Cáncer de estómago	15,8%	-

Adaptado de Khorana, Cancer. 2013;119:648-55.

Adaptado de Hurwitz, J Clin Oncol. 2011;29:1757-1764.

El período de seguimiento comprendió entre 3 y 12 meses y se incluyeron 17.284 pacientes con cáncer. Tan sólo se incluyeron en el análisis EP y TVP, sin analizar trombosis en otros territorios como trombosis venosas asociadas a catéter o trombosis venosas viscerales (TVV) que pueden incrementar de forma notable la incidencia sobre todo en neoplasias abdominales como el cáncer de páncreas. La incidencia global de ETV de la cohorte con cáncer fue del 12,6%. Los tumores que presentaron mayor riesgo fueron: cáncer de páncreas (OR 5,39 IC95% 4,26-6,80), cáncer de estómago (OR 4,00 IC95% 3,04-5,25) y cáncer de pulmón (OR 3,15 IC95% 2,55-3,89). En dos estudios observacionales limitados a cáncer de páncreas, uno procedente del grupo del Memorial²⁷ y el segundo del grupo de Khorana⁶⁷, utilizando una definición de ETV amplia que incluía trombosis venosa en territorios no habituales como TVV y eventos incidentales, describieron una incidencia de ETV global del 36% y 34,8% respectivamente. Datos de incidencia de ETV de las ramas control de ensayos clínicos fase II y III diseñados para evaluar el papel de bevacizumab en diferentes tumores

arrojan unas cifras de incidencia de ETV elevadas y en el rango de las descritas en los estudios poblacionales observacionales en diferentes tumores⁶⁸.

1.3 Consecuencias de la ETV en el paciente con cáncer

La ETV se asocia con una amplia variedad de consecuencias médicas adversas incluyendo, entre las más relevantes, el incremento de la mortalidad^{28,69,70}. La tasa de muerte anual para la ETV en pacientes con cáncer es aproximadamente 500 por cada 100.000 pacientes que se traduce en 47 veces mayor riesgo que la población general⁷¹. Globalmente el tromboembolismo representa una de las principales de muerte en pacientes con cáncer⁷². Datos recientes del grupo de Khorana et al. describen la enfermedad tromboembólica, incluyendo ETV y enfermedad tromboembólica arterial (ETAR) como la segunda causa de muerte en los pacientes con cáncer¹. El tumor maligno diagnosticado en el año siguiente al diagnóstico de un evento tromboembólico venoso se asocia con peor supervivencia y estadio avanzado en comparación con las neoplasias sin diagnóstico reciente de ETV⁷³. Los pacientes oncológicos hospitalizados por neutropenia febril presentan elevada incidencia de tromboembolismo alcanzado el 8% total; los pacientes que presentaron ETV tuvieron un incremento significativo de la mortalidad con OR 2,01, con IC95% 1,83 a 2.22 ($p < 0,001$). Esta misma observación se repitió en los pacientes que desarrollaron ETAR con OR 5,04, con IC95% 4,38 a 5,79²⁵.

En cuanto a los pacientes oncológicos ambulatorios, en un estudio que incluyó pacientes que se encuentran recibiendo tratamiento con quimioterapia, el 3,2% de los pacientes analizados morían en los 3-4 ciclos de quimioterapia, y de ellos, el 10% fallecían de

causas relacionadas directamente con la enfermedad tromboembólica¹. También se ha descrito que los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia y desarrollan ETV sintomática durante este tratamiento tienen casi 5 veces más riesgo de mortalidad precoz que los pacientes que no lo desarrollan, hazard ratio (HR) 4,90 ($p < 0,001$)⁷⁴.

El incremento del riesgo de mortalidad se ha demostrado en todo tipo de neoplasias. En un estudio limitado a cáncer de mama⁷⁰ (tumor de bajo riesgo global de padecer ETV como se ha comentado previamente) que incluyó a más de 100.000 pacientes observó una incidencia global de ETV de 1,2% con un período de seguimiento a 2 años. La ETV fue un predictor de reducción de supervivencia global a 2 años (HR 2,3; IC95% 2,1 a 2,6).

Tras el diagnóstico de ETV en el paciente con cáncer también se ha descrito un incremento de las consecuencias adversas relacionadas con el manejo de esta enfermedad. En un estudio clásico de Prandoni⁷⁵ publicado hace más de una década, demuestra un incremento del riesgo de recurrencia de ETV en los pacientes con cáncer en comparación con los pacientes sin cáncer triplicando la incidencia acumulada a 12 meses (20,7% versus 6,7%; HR 3,2 IC95% 1,9 a 5,4). De forma paralela se demuestra un incremento del sangrado mayor asociado a la terapia anticoagulante a 12 meses en los pacientes oncológicos en comparación con los no oncológicos 12,4% versus 4,9 (HR 2,2, IC95% 1,2 a 4,1). En el registro RIETE, liderado por el Dr. Manuel Monreal del Hospital German Trias i Pujol, en el que se recogen datos de población de práctica clínica real se han descrito datos similares con incremento significativo de EP mortal, ETV recurrente, mortalidad global, sangrado mayor y sangrado letal asociado a la terapia anticoagulante (Tabla 6).

El peor pronóstico asociado a la ETV en cáncer se demuestra a lo largo de todos los estadios de la enfermedad (tumores localizados, localmente avanzados y metastásicos) y en cualquier tipo de tumor, observándose mayor repercusión en los tumores localizados o no diseminados (Tabla 7)^{69,76}.

Tabla 6. Registro RIETE: repercusión ETV y cáncer.

Pacientes nº (%)	Cáncer n=2.495	Sin cáncer =11.446	OR (IC95%)
<i>3 meses resultados clínicos</i>			
EP mortal	78 (2,6%)	156 (1,4%)	2,0 (1,5-2,6)
ETV recurrente	155 (5,3%)	229 (2,0%)	2,7 (2,2-3,4)
Sangrado letal	127 (4,3%)	224 (2,0%)	2,6 (1,8-2,8)
Sangrado importante	127 (4,3%)	224 (2,0%)	2,6 (1,8-2,8)
Fallecimiento global	656 (22%)	509 (4,4%)	6,2 (5,4-7,0)

Tabla 7. Efecto ETV sobre la mortalidad en función del estadio y tipo de tumor.

Tipo de tumor	HR por estadio		
	Localizado	Localmente avanzado	Metastásico
Próstata	5,6 ^a	4,7 ^a	2,8 ^b
Mama	6,6 ^a	2,4 ^b	1,8 ^c
Pulmón	3,1 ^a	2,9 ^a	2,5 ^a
Colorrectal	3,2 ^a	2,2 ^a	2,0 ^a
Melanoma	14,4 ^a	No aplicable	2,8 ^b
Linfoma no Hodgkin	3,2 ^a	2,0 ^b	2,3 ^a
Útero	7,0 ^a	9,1 ^a	1,7 ^c
Vejiga	3,2 ^a	3,3 ^a	3,3 ^a
Páncreas	2,3 ^c	3,8 ^a	2,3 ^a
Estómago	2,4 ^c	1,5 ^c	1,8 ^a
Ovario	11,3 ^b	4,8 ^c	2,3 ^a
Riñón	3,2 ^c	1,4	1,3

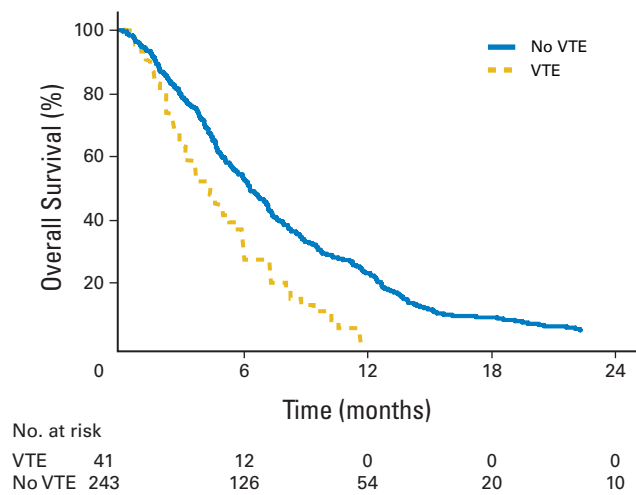
^a p<0,001; ^b p<0,01; ^c p<0,05

Adaptado de Lyman GH, Cancer. 2011;117:1334-49.

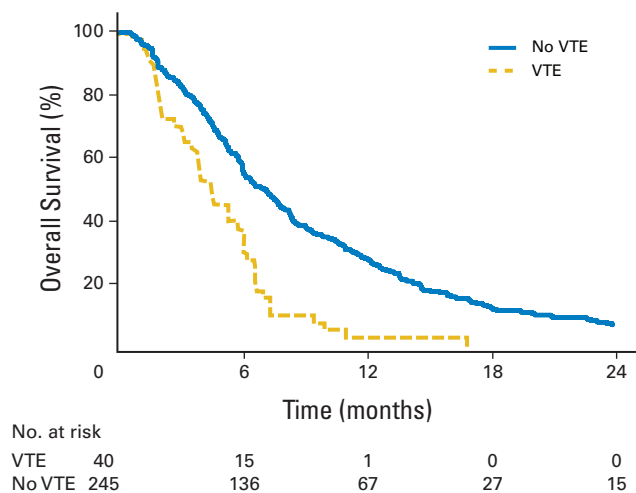
El pronóstico adverso asociado a la ETV en el cáncer es independiente de la localización del paciente, observándose tanto en pacientes ambulatorios como ingresados²⁵. En el mismo sentido se ha demostrado que el pronóstico adverso que confiere la ETV es independiente del tratamiento recibido. En el estudio de registro de erlotinib en cáncer de páncreas se randomizaron más de 520 pacientes a gemcitabina más erlotinib versus gemcitabina más placebo y se demostró una peor supervivencia global (SG) y peor supervivencia libre de progresión (SLP)

estadísticamente significativa (HR para SG 2,33, 1,82 a 2,98, $p < 0,001$ y HR para SLP 2,51, IC95% 1,96 a 3,21, $p < 0,0001$), en los pacientes que desarrollaron ETV independientemente del brazo de tratamiento asignado (Figura 8). Ante estos resultados algunos autores han sugerido la necesidad de utilizar la presencia de ETV como un elemento esencial en el análisis de subgrupos de los ensayos clínicos realizados en cáncer de páncreas.

Figura 8. Impacto en mortalidad ETV en función del tratamiento recibido, ensayo clínico gemcitabina-erlotinib vs. gemcitabina placebo



Gemcitabina – placebo, $p < 0,05$



Gemcitabina – erlotinib, $p < 0,05$

Con permiso de Journal of Clinical Oncology, 7 de agosto de 2015

El impacto en mortalidad es común a pacientes médicos y quirúrgicos oncológicos. El estudio @RISTOS publicado por Agnelli et al. en 2006⁷⁷ analiza la incidencia de ETV tras cirugía oncológica en más de 2300 pacientes. El 46,3% de las muertes observadas a 30 días están provocadas por un evento tromboembólico venoso, siendo la ETV la principal causa de muerte precoz tras cirugía oncológica.

La trombosis asociada al cáncer puede dificultar o retrasar la administración de los diferentes tratamientos oncológicos limitando su beneficio, además de incrementar los costes de salud o incrementar o prolongar los ingresos hospitalarios^{78,79}.

El diagnóstico de ETV requiere un tratamiento a largo plazo de al menos 3-6 meses a diferencia de otras complicaciones observadas en el paciente oncológico como la neutropenia febril o la emesis que requieren tratamientos con menor duración y asociados a menor morbilidad⁸⁰.

Como principales complicaciones clínicas a largo plazo de la ETV se objetivan el síndrome postrombótico (SPT) y la hipertensión pulmonar (HTP). El SPT afecta aproximadamente al 25-50% de los pacientes con TVP con 8,1% de complicaciones severas a 5 años desde el episodio^{81, 82, 83}. Los síntomas relacionados con esta complicación comprenden dolor e inflamación junto con fibrosis-alteraciones dérmicas, y entre las manifestaciones relacionadas con las complicaciones severas se describen ulceración y limitación de la movilidad. Sin embargo escasos datos hay publicados sobre la incidencia de esta complicación en la población oncológica. El SPT reduce la calidad de vida de los pacientes^{84,85} y está asociado a un incremento de los costes sanitarios^{86,87}. La prevención del SPT es muy importante debido a que no existen

realmente tratamientos efectivos para esta complicación. Recientemente el ensayo clínico randomizado SOX no ha conseguido demostrar que las medias de compresión elástica prevengan el SPT tras un primer episodio de TVP proximal. La HTP es una complicación que pone en riesgo la vida del paciente y está asociada a un incremento de la mortalidad. Los síntomas principales son disnea, dolor torácico, edemas generalizados y fatiga. De nuevo se dispone de escasos datos en la población oncológica. Estudios recientes describen una incidencia de 4-5% a 2 años tras un episodio de EP sintomática⁸⁸.

1.4 ETV incidental en el paciente con cáncer

En pacientes con cáncer es un hecho clínico frecuente el diagnóstico en una prueba de imagen realizada por un motivo diferente (estudio de extensión, valoración de eficacia terapia oncológica o estudio de seguimiento) de un evento tromboembólico venoso no sospechado⁸⁹. La mayoría de los eventos incidentales se describen en tres localizaciones diferenciadas: EP, TVP y TVV. Como se ha comentado previamente desde la introducción de las TAC multidetector se observado un incremento muy significativo del número de eventos diagnosticados con estas características. Diversos términos han sido empleados para describir este fenómeno como incidental, asintomático, silente, inesperado o no sospechado. Con la finalidad de homogeneizar y evitar la confusión por este amplio número de términos empleados se han propuesto los términos incidental o no sospechado para usar de forma preferente. Se recomienda evitar el término asintomático⁹⁰, ya que se estima que el 75% de los eventos incidentales presentan síntomas relacionados con la ETV pero que han sido atribuidos a la neoplasia subyacente o a otras complicaciones derivadas del tratamiento administrado⁹¹.

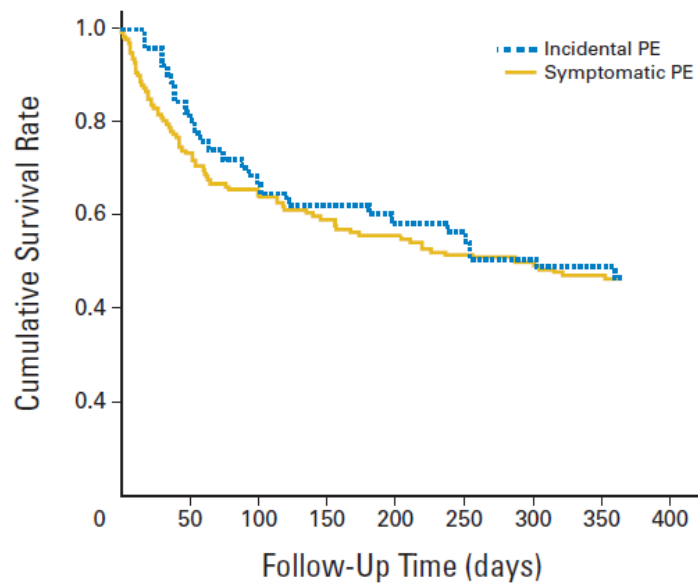
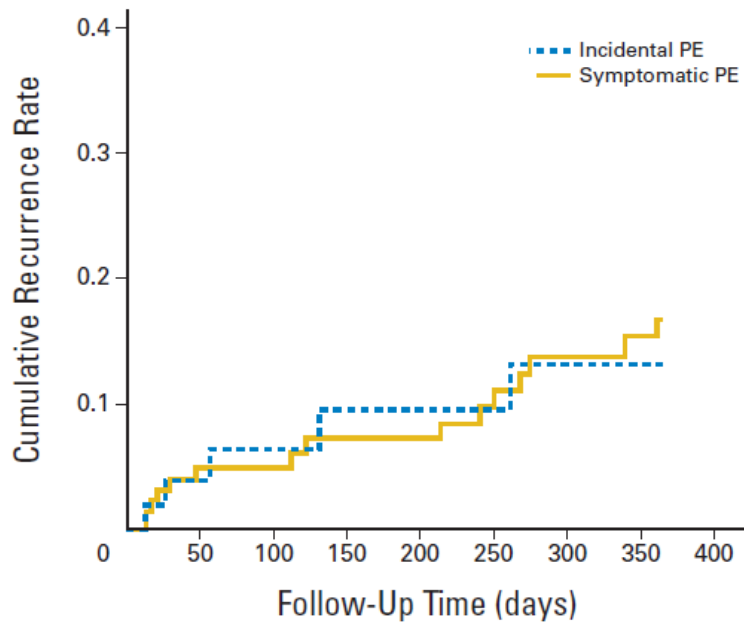
La asociación entre cáncer, pobre pronóstico y VTE sintomática es bien conocida como se ha descrito previamente, sin embargo la incidencia y los factores de riesgo para la ETV incidental no están bien establecidos. La prevalencia global de ETV incidental en pacientes con cáncer en TAC en estudios de extensión rutinarios varía dependiendo del tipo de población analizada (tipo de tumor y estadio). En un metaanálisis y revisión de la literatura publicado en 2010 que incluía a más de 10.000 pacientes procedentes de 12 estudios⁹² se describió una mediana de prevalencia de EP incidental de 3,1% (IC95% 2,2 a 4,1%). La prevalencia de la EP incidental puede estar condicionada por el grosor de los cortes de la TAC. En este mismo metaanálisis⁹² cuando el grosor del corte aumentaba a más de 5 mm la prevalencia de EP incidental descendía al 2% en comparación con los cortes menores de 5 mm (prevalencia del 3%). También se ha comunicado que las exploraciones con cortes de 5 milímetros (mm) de grosor no identifican hasta el 39% de los diagnósticos hechos con exploraciones con cortes inferiores a 5 mm⁹³. En cuanto a la TVV la prevalencia oscila entre 1,1% descrita por Douma⁹⁴ y 2,5% (IC95% 1,78 a 3.48) descrita por el grupo italiano de Ageno⁹⁵. La prevalencia de TVP de miembros inferiores se sitúa entorno al 1.3% (1,3, IC95% 0,7 a 2,3%). Esta prevalencia se ve incrementada cuando se seleccionan de neoplasias de alto riesgo como son las neoplasias gastrointestinales, con prevalencia de TVV que alcanzan el 7,3% y EP 2,3%⁹⁶.

El patrón temporal de ocurrencia de la ETV incidental es similar al descrito en la ETV sintomática, con una mayoría de eventos diagnosticados en los 3-6 meses tras el diagnóstico (60-70% de eventos en los 6 primeros meses)⁸⁹. En los últimos años se ha demostrado una elevada proporción de ETV incidental respecto a la ETV global. En un

estudio retrospectivo de Moore et al. el 44% de todos los eventos tromboembólicos fueron diagnosticados de forma incidental⁵¹. En otro estudio de cohortes retrospectivo descrito anteriormente el 35% de las EP fueron diagnosticadas también de forma incidental⁹⁶. Las consecuencias de los eventos incidentales no parecen diferir de forma significativa de las consecuencias asociadas a los eventos sintomáticos. En un estudio de cohortes retrospectivo del grupo de la Universidad de Leyden se analizaron las consecuencias de la EP incidental en cuanto a recurrencia de ETV, sangrado relacionado con la terapia anticoagulante y mortalidad⁹⁷. Se compararon pacientes con diagnóstico de EP incidental con pacientes con EP sintomática y fueron observados durante 12 meses. No hubo diferencias en relación con edad, sexo, estadio, tipo de tumor y factores de riesgo de ETV entre los dos grupos. Aproximadamente la mitad de los pacientes recibieron tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) de acuerdo a la práctica clínica en el momento de la realización del estudio. La incidencia de recurrencia de la ETV a 12 meses fue del 13,3% en el grupo de EP incidental y 16,9% en EP sintomática, $p=0,77$.

El 20% de las recurrencias aparecieron tras terminar precozmente el tratamiento anticoagulante. No hubo diferencias en relación con el sangrado mayor relacionado con la terapia anticoagulante a 12 meses, 12,5% en EP incidental versus 8,6% EP sintomática ($p=0,5$). La mortalidad a 1 año fue muy elevada en los dos grupos y sin diferencias estadísticamente significativas, 52,9% EP incidental frente a 53,3% en EP sintomática, $p=0,7$ (Figura 9).

Figura 9. Recurrencia y mortalidad EP incidental vs. sintomática.



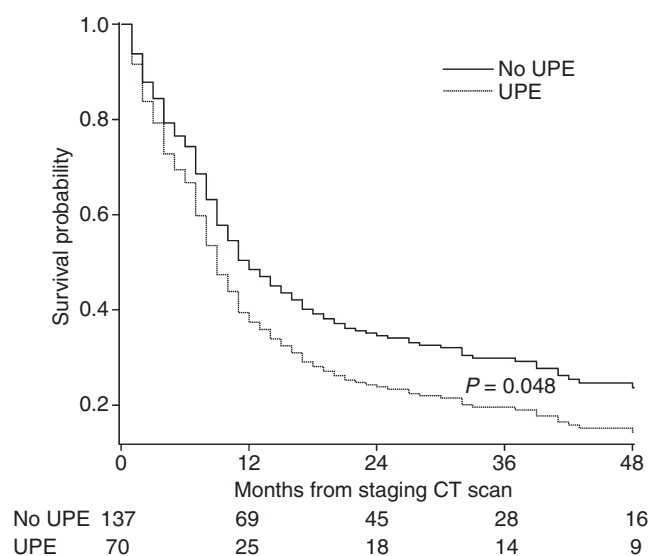
Con permiso de Journal of Clinical Oncology 7 de agosto de 2015.

En el congreso de la American Society of Hematology (ASH) 2014 se presentaron los resultados de último metaanálisis que analiza el valor de la terapia anticoagulante en la EP incidental. Este estudio incluyó a 926 pacientes con cáncer y describe el doble de recurrencia a 6 meses en los pacientes con EP incidental que no reciben tratamiento anticoagulante frente a los que lo reciben (12% versus 6%).

En otro análisis retrospectivo del grupo RIETE se sugiere que las características clínicas, sangrados mayores asociados a la terapia anticoagulante y recurrencia de la EP incidental son similares a los episodios sintomáticos⁹⁸.

En un estudio casos y controles se comparó la supervivencia de pacientes con cáncer y ETV incidental frente a pacientes con las mismas características sin ETV. Se demostró una peor supervivencia para los pacientes afectados de EP incidental en comparación con pacientes sin diagnóstico de EP incidental HR 1,51, IC95% 1,01 a 2,27, p=0,048 (Figura 10)⁹⁹.

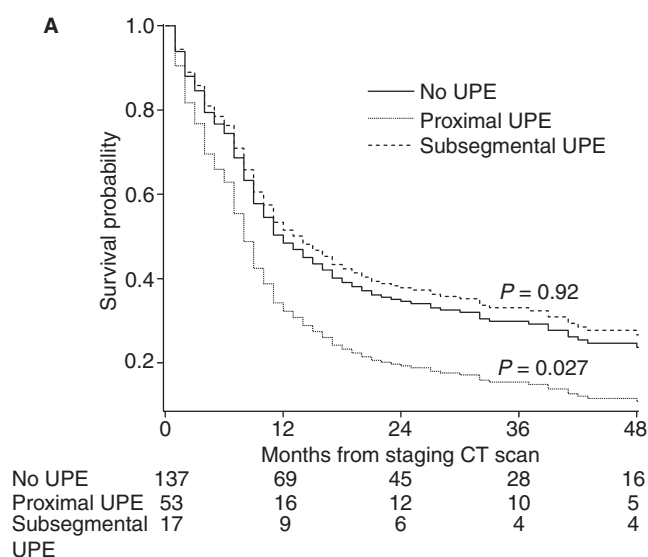
Figura 10. Supervivencia pacientes con EP incidental frente a pacientes sin EP



Con permiso de Journal of Thrombosis and Haemostasis, 8 de agosto de 2015.

Cuando se analizaron las EP en función de la localización del trombo (trombo proximal frente a trombo distal o subsegmentario) se observó que la EP incidental subsegmentaria aislada no empeoraba la supervivencia HR 1.04 IC95% 0,44 a 2,39, $p=0.92$ (Figura 11).

Figura 11. Supervivencia EP incidental subsegmentaria aislada.



Con permiso de Journal of Thrombosis and Haemostasis, 8 de agosto de 2015

Por el contrario los trombos de localización proximal presentan un incremento de mortalidad a 6 meses (HR 2,28, IC95% 1,20 a 4,33, $p=0,011$) y mortalidad global (HR 1.70, IC95% 1,06 a 2.74, $p=0,027$). Se ha sugerido que debido al potente sistema fibrinolítico intrínseco pulmonar, en oposición al existente en otros territorios como las extremidades inferiores, pequeños trombos en territorios distales y aislados son disueltos rápidamente¹⁰⁰, incluso se plantea la hipótesis de si estos eventos podrían no precisar un tratamiento anticoagulante específico. Sin embargo se debe ser cuidadoso con la no anticoagulación de estos eventos, debido que hasta el 50% de EP incidental

aislada subsegmentaria presentan una TVP concomitante en los miembros inferiores en los estudios de extensión⁹⁹. Por otro lado en población global no oncológica se ha demostrado que CTPA incrementa el número de pacientes diagnosticados de EP incidental subsegmentaria pero sin impactar en supervivencia a 3 meses sugiriendo que estos eventos pueden no ser clínicamente relevantes¹⁰¹. En este mismo sentido se ha descrito hasta un 11% de falsos positivos en la valoración de eventos incidentales subsegmentarios aislados¹⁰². La experiencia del radiólogo, con especialización en radiología torácica, puede influenciar de manera notable el diagnóstico de EP incidental subsegmentaria¹⁰³. En los trabajos más recientes comunicados se establece una incidencia de EP incidental aislada subsegmentaria entre el 6 y 24% de la EP incidentales^{99,104}. Sería recomendable que todos los estudios que analicen la EP incidental describieran de forma separada los eventos incidentales y sintomáticos, prestando especial atención a la EP subsegmentaria aislada. Como resumen de estos estudios se sugiere que la EP incidental subsegmentaria aislada podría tener un comportamiento clínico diferenciado, sin embargo la mayoría de especialistas implicados en el manejo de esta complicación siguen manteniendo la anticoagulación como terapia de elección¹⁰⁵. Se requieren más estudios, específicamente prospectivos, que nos definan mejor el comportamiento de la EP incidental subsegmentaria.

En pacientes con cáncer de páncreas tanto la EP (HR 8,9 IC95% 2,5 a 31,7, p=0,007), TVP (HR 25,0 IC95% 10 a 63, p <0.0001) o la TVV (HR 2,6 IC95% 1,6 a 4,2, p=0,0001) se asociaron de forma independiente con la mortalidad. Estos resultados se han repetido en un segundo estudio que ha demostrado como un factor pronóstico adverso la TVV en los tumores de hígado y páncreas¹⁰⁶. A pesar de estos resultados la

implicación pronóstica y terapéutica de la TVV esplácnica incidental es controvertida¹⁰⁷.

Debido a que la mayoría de la evidencia concluye que la EP y TVP incidental (con la excepción de la EP subsegmentaria aislada) presentan características y consecuencias clínicas sin diferencias significativas con los episodios sintomáticos se ha sugerido incluir estos eventos dentro de los objetivos primarios de los estudios de profilaxis y tratamiento de la ETV⁹⁰. En este sentido el ensayo clínico randomizado CATCH de tratamiento de la ETV, que compara el tratamiento con AVK frente a heparina de bajo peso molecular (HBPM) en pacientes con cáncer, presentado inicialmente en el Congreso ASH 2014¹⁰⁸ incluye dentro del objetivo primario de eficacia del estudio la aparición de EP y TVP incidental proximal.

Por último si se analizan las diferentes guías clínicas publicadas en los dos últimos años todas coinciden en recomendar el tratamiento anticoagulante de rutina para la EP y TVP incidental, con la misma duración e intensidad que para los eventos sintomáticos y valorar de forma individualizada los riesgos y beneficios de la terapia anticoagulante en la TVV incidental^{44,47}.

1.5 Tromboprofilaxis en el paciente oncológico que recibe quimioterapia en un medio extrahospitalario

El tratamiento antitrombótico, especialmente las HBPM, han demostrado ser seguras y eficaces en prevenir el desarrollo de eventos tromboembólicos en pacientes oncológicos considerados de alto riesgo^{109,110}. Actualmente las guías de las principales sociedades oncológicas ASCO⁴⁴, ESMO⁴⁵, National Comprehensive Cancer Network (NCCN)¹¹¹ y

SEOM⁴⁷ y no oncológicas American College of Chest Physicians (ACCP)¹¹² e International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH)¹¹³ reconocen tres indicaciones de profilaxis antitrombótica aceptadas de forma unánime:

- Paciente oncológico sometido a cirugía oncológica.
- Paciente oncológico ingresado por una complicación médica.
- Pacientes oncológicos diagnosticados de mieloma múltiple en tratamiento ambulatorio con lenalidomida o talidomida asociado a corticoides o quimioterapia en un medio ambulatorio.

En el contexto de paciente oncológico médico (no quirúrgico) ambulatorio en tratamiento con quimioterapia sistémica destaca el mieloma múltiple. La incidencia de eventos tromboembólicos en el subgrupo de pacientes con mieloma múltiple y tratamiento antiangiogénico con talidomida o lenalidomida asociado a quimioterapia o corticoides alcanza cifras entre 12-28%^{114,115,116,117}. Cuando se añade cualquier tipo de trombopprofilaxis farmacológica (HBPM, AVK o aspirina) estas cifras se reducen por debajo del 7-8%^{118,119}.

Como se ha comentado anteriormente la mayoría de los eventos tromboembólicos venosos ocurren actualmente en un medio extrahospitalario, siendo los pacientes que reciben tratamiento con quimioterapia sistémica en este medio ambulatorio el grupo de pacientes más numeroso en riesgo de padecer esta complicación. En los últimos 25 años diversos estudios han analizado el beneficio de realizar una trombopprofilaxis en los pacientes oncológicos con tumores sólidos ambulatorios que reciben tratamiento con quimioterapia excluyendo los pacientes con mieloma múltiple. Estos estudios han

proporcionado datos conflictivos no concluyentes en gran medida por la gran heterogeneidad de las poblaciones analizadas y tratamientos empleados (Tabla 8).

Tabla 8. Ensayos clínicos de tromboprolifaxis en pacientes que reciben quimioterapia en un medio ambulatorio

Ensayo clínico randomizado	Levine 1994	Kakkar 2004	Altimbias 2004	Haas 2012	Haas 2012	Perry 2010	Lecumberri 2013	Sideras 2006
Acronimo	-	FAMOUS	-	TOPIC 1	TOPIC 2	PRODIGE	ABEL	-
Tipo de fármaco	Warfarina	Dalteparina	Dalteparina	Certoparina	Certoparina	Dalteparina	Bemiparina	Dalteparina
Dosis de HBPM/AVK	Dosis bajas INR 1,3-1,9	5.000 UI	5.000 UI	3.000 UI	3.000 UI	5.000 UI	3.500 UI	5.000UI
Duración tromboprolifaxis	Durante el tratamiento con quimioterapia	1 año	18 semanas	6 meses	6 meses	6 meses	26 semanas	Continua
Tipo de cáncer	Cáncer de mama	Multitumor	Cáncer de pulmón microcítico	Cáncer de mama	Cáncer de pulmón no microcítico	Gliomas	Cáncer de pulmón microcítico	Multitumor
ETV (% anticoagulante vs. rama control)	0,6% vs. 4,4% p=0,031	2,4% vs. 3,3% p=NS	0% vs. 2,4% p=NS	4% vs. 4% p=NS	3,5% vs. 10,2% p=0,032	9% vs. 15% p=NS	0% vs. 22% p=0,04	6% vs. 7% p=NS

El primer estudio de Levine et al.¹²⁰ demostró el beneficio de emplear warfarina a dosis bajas, manteniendo un *international normalised ratio* (INR) entre 1,3 y 1,9, en la prevención de la ETV en pacientes con cáncer de mama estadio IV que estaban recibiendo tratamiento con quimioterapia con una reducción del riesgo relativo del 85% (p=0,031). Los estudios TOPIC¹²¹ randomizaron pacientes con cáncer de mama metastásico (TOPIC 1) o cáncer de pulmón no microcítico estadio III-IV (TOPIC 2) a recibir certoparina subcutánea 3000 unidades internacionales (UI) o placebo durante 6 meses. El estudio TOPIC 1 fue parado en un análisis interino al no demostrarse eficacia,

ETV 4% en pacientes tratados con HBPM frente a 4% en pacientes que recibieron placebo (OR 1,02, IC95% 0,30 a 3,48). En cambio en el estudio TOPIC 2 en un análisis post hoc certoparina redujo significativamente la ETV en los pacientes con cáncer de pulmón, 3,5%, versus 10,2% ($p=0,032$), sin incrementar el riesgo de sangrado. En un estudio que incluyó exclusivamente pacientes con gliomas (estudio PRODIGE) la profilaxis con dalteparina a dosis de 5.000 UI durante 6 meses no demostró reducir la incidencia de ETV comparado con placebo. Sin embargo se demostró un incremento no significativo de los sangrados mayores (HBPM 5,1% versus placebo 1,2%, HR 4,2 con IC95% 0,48 a 36, $p=0,22$), los cuales todos acontecieron a nivel intracraneal mientras los pacientes recibían el tratamiento en estudio¹²². El estudio se cerró de forma prematura sin haber alcanzado su objetivo de reclutamiento, con menos de 100 pacientes randomizados, por lo que no se pueden extraer conclusiones definitivas sobre la tromboprofilaxis en los gliomas. En un estudio en el que se incluyeron pacientes con cáncer avanzado y el objetivo primario era la supervivencia global, la HBPM no demostró ninguna reducción en la incidencia de ETV severo o amenazante para la vida (6% HBPM versus 7% brazo control). Este estudio tampoco alcanzó el objetivo primario de supervivencia global¹²³. En el estudio FAMOUS con un diseño similar al anterior en el que se incluyeron pacientes con diagnóstico de cáncer avanzado y el objetivo primario de nuevo fue la supervivencia global analizó como objetivo secundario la incidencia de ETV sintomática¹²⁴. Se randomizaron 385 pacientes a dalteparina 5.000 UI frente a placebo una vez al día durante un año. La incidencia de ETV sintomática fue 2,4% para dalteparina y 3,3% para placebo sin diferencias significativas, con cifras de sangrado del 4,7% y 2,7% respectivamente. El objetivo primario del estudio de supervivencia a un año tampoco se alcanzó aunque se sugiere un beneficio en supervivencia global para aquellos pacientes con mejor pronóstico. En

cáncer de pulmón microcítico dos pequeños estudios con objetivo primario supervivencia global analizaron la incidencia de ETV tras profilaxis con HBPM con resultados contradictorios. El primer estudio¹²⁵ randomizó 84 pacientes a quimioterapia más dalteparina 5.000 UI al día durante 18 semanas versus quimioterapia sola y no hubo diferencias significativas en la incidencia de ETV entre los dos brazos del estudio, 0% para la rama de HBPM frente a 2,4% en la rama de quimioterapia sola. El segundo estudio incluyó 38 pacientes con cáncer de pulmón microcítico con enfermedad limitada¹²⁶. Los pacientes fueron randomizados a tratamiento estándar con quimioterapia más radioterapia versus el mismo tratamiento más bemiparina 3.500 UI al día subcutánea durante un máximo de 26 semanas. Se observó un incremento significativo de supervivencia global y supervivencia libre de progresión además de una reducción significativa en la incidencia de ETV, 0% en pacientes tratados con bemiparina frente 22% de los pacientes tratados con quimioterapia y radioterapia exclusivamente (p=0,04).

Sin embargo en los últimos seis años se han publicado cuatro estudios randomizados, con un mayor número de pacientes incluidos, que han demostrado de forma inequívoca el beneficio de la tromboprofilaxis con HBPM o heparina de ultrabajo peso molecular (Tabla 9 y 10):

1. El primer estudio publicado en Lancet Oncology en 2009, estudio PROTECHT¹²⁷ evalúa la eficacia de la tromboprofilaxis con nadroparina en comparación con placebo en un grupo de tumores sólidos avanzados o localmente avanzados que reciben quimioterapia en un medio extrahospitalario. Los tumores incluidos en este estudio presentaban un riesgo muy heterogéneo de

padecer un evento trombótico, se incluyeron pacientes considerados de muy alto riesgo como es el cáncer de páncreas, estómago o pulmón y tumores considerados de bajo riesgo como las neoplasias de mama o los tumores de cabeza y cuello. Se incluyeron más de 1.000 pacientes en este ensayo. El objetivo primario del estudio fue la incidencia de eventos tromboembólicos arteriales o venosos sintomáticos. El estudio alcanzó el objetivo primario objetivándose una reducción significativa de los eventos trombóticos arteriales o venosos, con una incidencia en la rama de placebo 3,9% frente a 2% en la rama investigacional de nadroparina ($p=0,02$). No se objetivaron aumentos significativos ni en la tasa de sangrados mayores (0,7% nadroparina versus 0% placebo, $p=0,18$) ni sangrados menores (nadroparina 7,4% versus 7,9% placebo, $p=NS$). No se observan diferencias significativas en supervivencia global.

Tabla 9. Ensayos clínicos de tromboprofilaxis pacientes que reciben quimioterapia en un medio ambulatorio: SAVE ONCO, PROTECHT, FRAGEM UK y CONKO-004

Estudio/año	Número de pacientes	Tipo de tumor	Riesgo de trombosis	HBPM	Dosis
PROTECHT 2009	1150	Pulmón, páncreas, estómago, colorrectal, mama, ovario y cabeza y cuello	Alto (páncreas, estómago) Bajo (mama, cabeza y cuello)	Nadroparina	3800 UI/24 horas
FRAGEM UK 2011	123	Páncreas	Alto	Dalteparina	200 UI/kg/24 horas 4 semanas, seguido de 150 UI/kg/24 horas 8 semanas
SAVE ONCO 2012	3212	Pulmón, páncreas, estómago, colorrectal, ovario y riñón	Moderado-alto	Semuloparina	20 mg/24 horas
CONKO-004 2015	312	Páncreas	Alto	Enoxaparina	1 mg/kg/24 horas 3 meses, seguido de 40 mg/24horas 3 meses

Tabla 10. Ensayos clínicos de tromboprolifaxis pacientes que reciben quimioterapia en un medio ambulatorio: SAVE ONCO, PROTECHT, FRAGEM UK y CONKO-004, resultados.

Estudio/año	Duración tromboprolifaxis	ETV (%) quimioterapia+ HBPM vs. quimioterapia	Sangrado mayor (%) quimioterapia+HBPM vs. quimioterapia	Sangrado menor (%) quimioterapia +HBPM vs. quimioterapia	NNT
PROTECHT 2009	4 meses	2,0% vs. 3,9% (ETV+ ETAR) p=0,02	0,7% vs. 0% p=0,18	7,4% vs. 7,9%	53
FRAGEM UK 2011	12 semanas	3,4% vs. 23% RR 0,145 p=0,002	3,4% vs. 3,2%	9,0% vs. 3,0%	-
SAVE ONCO 2012	Hasta cambio de línea de quimioterapia	1,2% vs. 3,4% HR 0,36 p<0,001	1,2% vs. 1,2%	1,6% vs. 0,9%	46
CONKO-004 2015	Hasta progresión de la enfermedad	6,4 vs. 15,1% HR 0,40 p=0,01	8,3% vs. 6,9% p=0,63	-	12 (ETV sintomática)

2. El segundo estudio que demuestra beneficio de la tromboprolifaxis ambulatoria es el estudio inglés FRAGEM-UK¹²⁸, publicado en noviembre de 2011 y comunicado por primera vez en el congreso ESMO 2009. Este estudio a diferencia del previo incluye pacientes con diagnóstico exclusivo de cáncer de páncreas, tumor considerado de muy alto riesgo de padecer una complicación trombótica (población altamente seleccionada). Con un diseño similar al previo este estudio compara el tratamiento profiláctico con dalteparina asociado a quimioterapia (gemcitabina) frente a gemcitabina sola. Con tan sólo 123 pacientes incluidos en el estudio, se demuestra que la tromboprolifaxis es efectiva, con una reducción de la incidencia de eventos tromboembólicos venosos durante el tratamiento con dalteparina (objetivo primario del estudio), 23% en la rama de gemcitabina versus 3,5% en la rama de HBPM (p=0,002). Desaparecieron los eventos tromboembólicos letales a los 100 días en la rama investigacional (dalteparina más gemcitabina 0% versus gemcitabina 9%). Sin embargo no se observaron diferencias significativas en supervivencia global.

3. El tercer estudio fue publicado por Agnelli en febrero de 2012 en *New England Journal of Medicine*¹²⁹. Hasta el momento es el estudio de tromboprofilaxis más importante, mejor diseñado y con mayor número de pacientes incluidos en cualquier indicación de tromboprofilaxis en pacientes oncológicos. Este estudio randomizó a más de 3.000 pacientes con diagnóstico de tumor sólido avanzado o localmente avanzado (incluyéndose 6 tipos de neoplasias: pulmón, colon-recto, vejiga, ovario, páncreas y estómago, considerados de moderado-alto riesgo, población homogénea multi-tumor) a recibir un tratamiento con quimioterapia estándar más placebo versus quimioterapia más semuloparina. Semuloparina es una heparina de ultrabajo peso molecular con una alta actividad anti-Xa y mínima actividad anti-IIa, con un ratio beneficio-riesgo favorable en estudios preliminares. El estudio demuestra un beneficio significativo en la reducción de todo tipo de evento tromboembólico para la rama de semuloparina, placebo 3,4% frente a 1,2% semuloparina, con un HR muy favorable, HR 0,36 (0,21-0,60) $p < 0,001$. No se describieron diferencias significativas en la incidencia de sangrados mayores o menores y el perfil de toxicidad fue favorable globalmente. De nuevo no se observaron diferencias en supervivencia global.
4. El último estudio presentado inicialmente en el congreso ASCO 2010 ha sido recientemente publicado en mayo de 2015 en *Journal of Clinical Oncology*¹³⁰. Este estudio al igual que el estudio FRAGEM UK de nuevo incluye una población de alto riesgo altamente seleccionada limitada a pacientes con diagnóstico de cáncer de páncreas localmente avanzado o metastásico. Se incluyeron 312 pacientes en el estudio y se randomizaron a recibir quimioterapia o quimioterapia más enoxaparina 1 mg/kg/24 horas durante 3 meses, seguido de 40 mg/24horas hasta progresión de la enfermedad. El esquema de quimioterapia

empleado en este estudio fue la combinación de cisplatino, gemcitabina, 5-fluorouracilo y ácido folínico. El objetivo primario del estudio fue la incidencia de ETV sintomática a 3 meses. A 3 meses se observó una reducción significativa de ETV sintomática, 15 de 152 pacientes en la rama de observación frente a 2 de 160 pacientes en el grupo de HBPM (HR 0,12, IC95% 0,03 a 0,52, p=0,001). La incidencia acumulada de ETV sintomática fue 15,1% en la rama de observación frente a 6,4% en la rama de enoxaparina (HR 0,40, IC95% 0,19 a 0,83, p=0,01) No hubo diferencias en la incidencia de sangrados mayores 8,3% con enoxaparina y 6,9% en la rama de quimioterapia sola (p=0,63). A pesar de la reducción muy significativa de eventos tromboembólicos venosos sintomáticos no se observaron diferencias de supervivencia global (HR 1.01, IC95% 0,87 a 1,38, p=0,44) entre los grupos de tratamiento. Tampoco se observaron diferencias en supervivencia libre de progresión (HR 1.06, IC95% 0,84 a 1,32, p=0,64).

Tras la comunicación de estos estudios tres metaanálisis han analizado el valor de la tromboprofilaxis ambulatoria:

1. El primer metaanálisis procedente de la Cochrane¹³¹ incluye 7622 pacientes de 15 ensayos clínicos, observa una reducción clínica y estadísticamente significativa de la ETV RR 0,56 (IC95% 0,42 a 0,74) con heparinas. Este descenso se asocia a un incremento significativo de sangrados menores RR 1,32 (IC95% 1,02 a 1,71) sin incrementar los sangrados mayores (RR 1,14; IC95% 0,70 a 1,85). En cuanto a la mortalidad las heparinas podrían tener un pequeño efecto positivo a 12 y 24 meses en el límite de la significación estadística (RR 0,95, IC95% 0,90 a 1,00).

2. El segundo metaanálisis fue publicado de forma simultánea con el estudio SAVE ONCO en el mismo número de *New England Journal of Medicine*¹³² e incluye aproximadamente 6.000 pacientes procedentes de 11 estudios (Tabla 11). Se observa una reducción significativa del riesgo de ETV sintomática del 43% sin incrementar ningún tipo de sangrado. De nuevo se objetiva una pequeña reducción de la mortalidad en el límite de lo estadísticamente significativo (RR 0,94, IC95% 0,88-1,00). Concluyen afirmando que si 1.000 pacientes utilizaran una dosis profiláctica de HBPM durante 1 año se habrían evitado 30 muertes, 20 episodios tromboembólicos venosos y se hubiera provocado un sangrado mayor.

Tabla 11. Metanálisis Akl: resultados.

Resultado a 12 meses	Pacientes/número de estudios	Riesgo relativo (IC95%)	Efecto absoluto	
			Riesgo sin HBPM	Riesgo con HBPM (IC95%)
			Número de eventos por 1.000 pacientes	
Muerte	6245 / 10	0,94 (0,88-1,00)	501	30 menos (de 60 menos a 0)
VTE sintomática	5979 / 9	0,57 (0,40-0,81)	46	20 menos (de 27 menos a 9 menos)
Sangrado mayor	6518 / 11	1,06 (0,71-1,57)	16	1 más (de 5 menos a 9 más)
Sangrado menor	6020 / 9	1,18 (0,89-1,55)	27	5 más (de 3 menos a 15 más)

Reproduced with permission from Akl EA et al. *N Engl J Med.* 2012 16;366(7):661-2. Copyright Massachusetts Medical Society, agosto 2015.

3. El metaanálisis más reciente, publicado en 2014, y también procedente de la Cochrane¹³³ identifica 21 ensayos clínicos randomizados con 9861 pacientes la mayoría con cáncer avanzado. Cuando se compara HBPM con no profilaxis se reduce la incidencia de ETV sintomática (RR 0,53, IC95% 0,38 a 0,75, sin heterogenicidad Tau(2)=0%) y no se incrementan los sangrados mayores (RR 1,30, IC95% 0,75 a 2,23).

Estos cuatro ensayos clínicos y tres metaánalisis han cambiado el panorama de la tromboprofilaxis ambulatoria en el paciente con cáncer que reciben quimioterapia. Estos 7 estudios han originado un cambio en las recomendaciones de las diferentes guías abriendo una nueva indicación de tromboprofilaxis en el paciente oncológico. La primera guía que recoge esta evidencia fue la guía ESMO publicada en 2011⁴⁵ y recomienda valorar tromboprofilaxis en el paciente con cáncer avanzado que recibe quimioterapia en un medio extrahospitalario con factores de riesgo asociados. Sin embargo en esta guía no se define el concepto de alto riesgo. En febrero de 2012 se han actualizado por última vez la guía ACCP¹¹², reconocida como la guía de trombosis de mayor divulgación, seguimiento y relevancia en el tratamiento y profilaxis de la enfermedad tromboembólica en todo tipo de pacientes. Al igual que en la guía europea por primera vez se recoge la recomendación de valorar la tromboprofilaxis en pacientes de alto riesgo de ETV y bajo riesgo de sangrado a diferencia de lo recomendado en la guía 2008¹³⁴ en la que se recomendaba en contra de esta práctica. En esta guía se analiza el alto riesgo desde un punto de vista exclusivamente clínico, incluyendo factores de riesgo limitados y analizados de forma aislada (ETV previa, inmovilización, inhibidores de la angiogénesis, terapia hormonal, talidomida o lenalidomida). Si se toma en cuenta los factores de riesgo propuestos por la guía ACCP, serían candidatas a tromboprofilaxis pacientes con riesgo muy bajo de desarrollar ETV como por ejemplo las mujeres postmenopáusicas en tratamiento hormonal adyuvante con un inhibidor de la aromatasa. También podrían ser candidatos pacientes que reciben terapia con bevacizumab (anticuerpo monoclonal anti-VEGF), cuando el incremento del riesgo de ETV de este fármaco es controvertido y por el contrario está asociado a un incremento del riesgo de sangrado^{68,135}. Esta guía tampoco define duración de la profilaxis ni el tipo de fármaco ni dosis a emplear. La guía NCCN¹¹¹ recoge también esta indicación en

pacientes de alto riesgo de ETV, definiendo el riesgo en función del score clínico-analítico de Khorana que se analizará en el siguiente apartado. En nuestro medio la guía SEOM⁴⁷ recomienda no realizar tromboprofilaxis de rutina en paciente con cáncer que reciben quimioterapia en un medio ambulatorio. HBPM pueden ser consideradas en pacientes con alto riesgo como los pacientes con diagnóstico de cáncer de páncreas o score de Khorana ≥ 3 , y bajo riesgo de sangrado. Se recomienda además un seguimiento estrecho de estos pacientes por el eventual incremento del riesgo de sangrado.

Por último la guía ISTH¹¹³ mantiene la recomendación de no anticoagular profilácticamente a estos pacientes de rutina pero si valorar la tromboprofilaxis en pacientes de alto riesgo como son los pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón o páncreas localmente avanzado o metastásico y con bajo riesgo de sangrado. En la Tabla 12 se resumen las recomendaciones de las principales guías en relación con la tromboprofilaxis del paciente con cáncer en tratamiento con quimioterapia. Destaca la diversidad de criterios entre las diferentes guías en la consideración de los factores de riesgo a tener en cuenta para proponer profilaxis ambulatoria.

Una de las limitaciones en la aplicación generalizada de la tromboprofilaxis es la ausencia de un beneficio en supervivencia global. Este hecho no se observa en ninguno de los cuatro estudios previamente comentados cómo cabría esperar al reducir la incidencia de ETV sintomática. La gran heterogenicidad de las poblaciones incluidas en cuanto a tipo de tumor, estadio y quimioterapia ha podido dificultar no observar diferencias en supervivencia (tumores avanzados y de muy mal pronóstico). De forma paralela el riesgo de sangrado, potencialmente mortal, asociado al tratamiento anticoagulante ha limitado la expansión de la tromboprofilaxis en estos pacientes

considerados clásicamente como de alto riesgo de presentar una complicación hemorrágica.

Tabla 12. Recomendaciones de las principales guías clínicas sobre profilaxis del paciente con cáncer en tratamiento con quimioterapia en un medio extrahospitalario

Guía clínica	Recomendaciones / nivel de evidencia		Factores de riesgo ETV considerados
	Pacientes sin factores de riesgo ETV	Pacientes con factores de riesgo ETV	
ESMO 2011	No Grado 2C	Considerar en pacientes con alto riesgo Grade 2C	No definidos
NCCN	No Nivel de evidencia no definido	Considerar tromboprolifaxis en pacientes con factores de riesgo Nivel de evidencia no definido	Score de Khorana ≥ 3
ISTH	No Grado 1B	Considerar tromboprolifaxis en dos situaciones clínicas 1.-Pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado o metastásico con bajo riesgo de sangrado Grado 1B 2.-Pacientes con cáncer de pulmón localmente avanzado o metastásico con bajo riesgo de sangrado Grade 2B	Cáncer de páncreas localmente avanzado o metastásico Cáncer de pulmón localmente avanzado o metastásico
ACCP 2012	No Grado 2B	Pacientes con tumores sólidos con factores de riesgo adicionales y bajo riesgo de sangrado se sugiere dosis profilácticas de HBPM o heparina no fraccionada	ETV previa, inmovilización, terapia hormonal, inhibidores de la angiogénesis talidomida y lenalidomida
ASCO 2014	No Grado de evidencia moderada	Considerar HBPM de forma individualizada, caso por caso, en pacientes altamente seleccionados con tumores sólidos	No definidos
SEOM 2014	No Grado 1B	Considerar HBPM en pacientes con alto riesgo y bajo riesgo de sangrado	Cáncer de páncreas Score de Khorana ≥ 3

Hasta el momento ningún estudio ha publicado datos relacionados con la calidad de vida de estos pacientes, que requieren una inyección subcutánea diaria durante períodos prolongados de tiempo.

Tampoco se dispone de ningún score o modelo predictivo de riesgo de sangrado asociado a la anticoagulación profiláctica en estos pacientes, lo que dificulta la aplicabilidad de esta estrategia en la población oncológica no seleccionada y con múltiples factores de riesgo.

El elevado coste del tratamiento a largo plazo con HBPM ha dificultado también la generalización de esta profilaxis. De momento no se dispone de ningún estudio coste-eficacia en este contexto clínico.

La incidencia total de ETV entre los pacientes asignados a placebo en los estudios que han incluido diferentes tipos de tumor (estudios PROTECHT¹²⁷ y SAVE ONCO¹²⁹) oscila entre 3-4% que es menor a lo observado habitualmente en los estudios de incidencia en el mundo real. Se ha sugerido que la baja incidencia de ETV se ha debido a la inclusión de pacientes altamente seleccionados con bajo riesgo. Por lo tanto a pesar de una reducción consistente y robusta del riesgo de ETV con HR por debajo de 0,40 la diferencia absoluta de incidencia es baja siendo menor del 4%. Esto condiciona un número de pacientes necesarios tratar para evitar un evento (NNT) elevado con cifras que alcanzan 46-60 pacientes.

Todo esto ha condicionado que ninguna agencia haya aprobado ninguna HBPM para la profilaxis de la ETV en el paciente con cáncer que recibe quimioterapia en un medio extrahospitalario. Existe por tanto una clara necesidad de identificar aquellos pacientes

con mayor riesgo de desarrollar ETV y que se beneficien de una estrategia de tromboprofilaxis.

1.6 Modelos predictivos de riesgo ETV en pacientes que reciben tratamiento con quimioterapia en un medio extrahospitalario

La identificación de pacientes con cáncer que se podrían beneficiar de una tromboprofilaxis primaria es un reto mayor en el manejo de los pacientes oncológicos que reciben quimioterapia en un medio extrahospitalario. Como se ha comentado previamente existe una clara necesidad de emplear una herramienta que nos permita definir adecuadamente el riesgo individual de padecer un evento tromboembólico y poder realizar una tromboprofilaxis dirigida exclusivamente al subgrupo de pacientes que presenten una relación riesgo/beneficio favorable. El subgrupo de pacientes oncológicos que reciben quimioterapia en un medio ambulatorio puede tener incluso un riesgo de ETV igual o superior a otras poblaciones oncológicas de alto riesgo como son los pacientes oncológicos quirúrgicos u hospitalizados por una complicación médica, con incidencias descritas superiores al 5-7%^{136,137,138 139}. Desde hace una década se ha desarrollado una aproximación al riesgo individual de padecer un evento tromboembólico venoso basado en la aplicación de modelos predictivos de riesgo que incluyen variables clínicas y diferentes biomarcadores.

1.6.1 Score de Khorana. Validación interna

En 2008 Khorana¹³⁹ publicó el único modelo predictivo de riesgo de ETV sintomática en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia. Este modelo desde entonces se ha conocido como el score de Khorana y ha sido validado tanto interna como

externamente. El score de Khorana fue desarrollado en una población de 4066 pacientes con cáncer procedentes de un estudio observacional de registro de neutropenia asociada a quimioterapia realizado en 115 centros de Estados Unidos. Los pacientes que iniciaban un nuevo esquema de quimioterapia fueron seguidos prospectivamente hasta 4 ciclos con una mediana de seguimiento de 2,5 meses. Los pacientes fueron incluidos en el estudio siempre que hubieran completado al menos un ciclo de quimioterapia entre marzo 2002 y octubre 2005. Se requería un diagnóstico de cáncer confirmado histológicamente, y se incluyeron todo tipo de tumores aunque hubo una preferencia de reclutamiento de tumores de mama, pulmón, ovario, sarcoma, colon y linfomas. Se reclutaron pacientes con una edad mínima de 18 años, sin existir límite de edad superior. Se excluyeron pacientes con trasplante de médula ósea previo, participantes de ensayos clínicos randomizados doble ciego o pacientes con diagnóstico de leucemia aguda. Se consideraron múltiples variables clínicas asociadas a un incremento del riesgo de ETV: variables demográficas (edad, sexo, etnia, etc.), performance status, tipo de tumor y estadio de la enfermedad, IMC, cirugía reciente, ETAR, comorbilidad (infección, enfermedad renal, pulmonar o hepática, diabetes mellitus, enfermedades del tejido conectivo, etc.), uso de factores de crecimiento mieloide profilácticos, uso de diuréticos y corticoides, variables de laboratorio incluyendo hemograma completo y bioquímica completa incluyendo test de función hepática.

Se incluyeron 2.701 pacientes en la cohorte de desarrollo y 1.365 pacientes en la cohorte de validación de resultados. Ochenta y ocho pacientes desarrollaron ETV (2.2%) con una mediana de seguimiento de 2,5 meses. El 75% de los eventos ocurrieron en los dos primeros ciclos. Las características de las dos cohortes están bien balanceadas excepto en el antecedente de cirugía en el mes previo (Tabla 13).

Tabla 13. Características clínicas de las cohortes de derivación y validación del score de Khorana

Categoría	Cohorte de derivación, número de pacientes (%)	Cohorte de validación, número de pacientes (%)	p
Todos los pacientes	2701 (100%)	1365 (100%)	
Pacientes con ETV	60 (2,2%)	28 (2,1%)	0,72
Edad			0,14
Menor de 65 años	1618 (59,9%)	850 (62,3%)	
≥65 años	1083 (40,1%)	515 (37,7%)	
Sexo			0,66
Masculino	882 (32,7%)	455 (33,3%)	
Femenino	1819 (67,3%)	910 (66,7%)	
Performance status, ECOG			0,54
0-1	2473 (91,6%)	1242 (91,0%)	
2-4	228 (8,4%)	123 (9,0%)	
Tipo de tumor			0,13
Mama	935 (34,6%)	472 (34,6%)	
Colorrectal	297 (11,0%)	163 (11,9%)	
Pulmón	554 (20,5%)	236 (17,3%)	
Tumor ginecológico	259 (9,6%)	142 (10,4%)	
Páncreas y estómago	54 (2,0%)	19 (1,4%)	
Linfoma	328 (12,1%)	184 (13,5%)	
Otras localizaciones	274 (10,1%)	149 (10,9%)	
Estadio			0,06
I-III	1653 (61,2%)	873 (64,0%)	
IV	997 (36,9%)	477 (34,9%)	
Desconocido	51 (1,9%)	15 (1,1%)	
Quimioterapia previa	645 (23,9%)	306 (22,4%)	0,3
Comorbilidad			
Enfermedad cerebrovascular	54 (2,0%)	23 (1,7%)	0,49
Enfermedad renal moderada-severa	27 (1,0%)	18 (1,3%)	0,36
Enfermedad pulmonar crónica	217 (8,0%)	110 (8,1%)	0,98
Cirugía en el último mes	829 (30,7%)	473 (34,7%)	0,01
Diabetes mellitus	312 (11,6%)	169 (12,4%)	0,44
IMC ≥ 35 kg/m²	332 (12,3%)	166 (12,2%)	0,9
Valores de laboratorio basales			
Plaquetas ≥350.000/mm ³	604 (22,4%)	295 (21,6)	0,59
Hemoglobina <10 g/dl	178 (6,6%)	73 (5,3)	0,12
Leucocitos >11.000/mm ³	344 (12,7%)	169 (12,4%)	0,75
Bilirrubina >1 mg/dl	103 (3,8%)	60 (4,4%)	0,37
Albúmina <3,5 mg/dl	544 (20,1%)	267 (19,6%)	0,66
Creatinina >1,29 mg/dl			0,99
Fármacos			
Agentes estimulantes de la eritropoyesis (hasta ciclo 2)	764 (28,3%)	358 (26,2%)	0,17
Factores de crecimiento mieloides profilácticos	566 (21,0%)	299 (21,9%)	0,48
Antibióticos	131 (4,9%)	62 (4,55)	0,66
Corticoides	712 (26,4%)	357 (26,25)	0,89

En la cohorte de validación las siguientes variables se asociaron de forma estadísticamente significativa con el desarrollo de ETV sintomática:

- Tipo de tumor.
- Niveles de plaquetas pre-quimioterapia $\geq 350.000/\text{mm}^3$.
- Nivel de hemoglobina $< 10 \text{ g/dl}$
- Uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE).
- Leucocitos pre-quimioterapia $> 11.000/\text{mm}^3$.
- IMC $\geq 35 \text{ kg/m}^2$.

Se observó una fuerte asociación entre hemoglobina $< 10 \text{ g/dl}$ y el uso de AEE, el 75% de los pacientes con hemoglobina $< 10 \text{ g/dl}$ recibieron tratamiento con AEE. Por este motivo se analizaron estas dos variables como una única categoría.

La incidencia de ETV fue superior en los pacientes con pobre performance status (≥ 2) pero esta diferencia no fue significativa.

Los tipos de tumor fueron categorizados de la siguiente manera:

- Muy alto riesgo: páncreas y estómago, incidencia de ETV 3 veces o superior al promedio de la población.
- Alto riesgo: pulmón, linfoma, cáncer ginecológico, cáncer genitourinario excluyendo cáncer de próstata, incidencia superior al promedio de la población (1-3 veces).
- Otros: mama, próstata, colorrectal, incidencia por debajo del promedio de la población.

En el análisis multivariante final únicamente las siguientes 5 variables se asociaron de forma independiente con el riesgo de ETV, Tabla 14.

Tabla 14. Análisis multivariante: predictores de ETV en la cohorte de derivación score de Khorana

Características de los pacientes	OR (IC95%)
<i>Tipo de tumor</i>	
Muy alto riesgo (estómago y páncreas)	4,3 (1,2-15,6)
Alto riesgo (pulmón, linfoma, cáncer ginecológico, y genitourinario excluyendo próstata)	1,5 (0,9-2,7)
Bajo riesgo (mama colorrectal y cabeza y cuello)	1,0 (referencia)
Plaquetas pre-quimioterapia $\geq 350.000/\text{mm}^3$	1,8 (1,1-3,2)
Hemoglobina $< 10 \text{ g/dl}$ o empleo de AEE	2,4 (1,4-4,2)
Leucocitos pre-quimioterapia $> 11.000/\text{mm}^3$	2,2 (1,2-4,0)
IMC $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	2,5 (1,3-4,7)

Se asignaron puntos a estas variables en función de los coeficientes de regresión obtenidos para el modelo predictivo de riesgo. Se dividió a la población en 3 categorías; bajo (0 puntos), intermedio (1-2 puntos) y alto riesgo (≥ 3 puntos). La incidencia de ETV en la categoría de bajo riesgo en la cohorte de derivación fue de 0,8%; en la categoría de riesgo intermedio, 1,8%; y en la categoría de alto riesgo, 7,1% (Tabla 15).

Tabla 15. Modelo predictivo de riesgo de Khorana.

Características de los pacientes	Puntos del score de riesgo	
Tipo de tumor		
Muy alto riesgo (estómago, páncreas)	2	
Alto riesgo (pulmón, linfoma, cáncer ginecológico y genitourinario excluyendo cáncer de próstata)	1	
Plaquetas pre-quimioterapia $\geq 350.000/\text{mm}^3$	1	
Hemoglobina $< 10 \text{ g/dl}$ o uso AEE	1	
Leucocitos pre-quimioterapia $> 11.000/\text{mm}^3$	1	
IMC 35 kg/m^2	1	
Puntuación de score de riesgo	Categoría de riesgo	Incidencia de ETV sintomática de acuerdo a puntuación score de riesgo
0	Bajo	0,3-0,8%
1-2	Intermedio	1,8-2,0%
≥ 3	Alto	6,7-7,1%

Los autores sugieren que los pacientes clasificados en las categorías de riesgo bajo e intermedio no se beneficiarían de tromboprolifaxis primaria. El modelo definido en la cohorte de desarrollo fue validado internamente en la cohorte de validación en la que se incluyeron 1365 pacientes y la incidencia de ETV alcanzó 2,1% (28 pacientes). En el punto de corte score ≥ 3 , categoría de alto riesgo, el modelo presentó un valor predictivo negativo (VPN) de 98,5% (probabilidad de no desarrollar ETV sintomática en la

categoría de bajo). El valor predictivo positivo (VPP) fue tan solo 7,1% (probabilidad de desarrollar ETV sintomática entre los pacientes asignados a la categoría de alto riesgo). La sensibilidad alcanzó el 40% (probabilidad de estar en la categoría de alto riesgo entre los que desarrollan ETV) y la especificidad 88% (probabilidad de bajo riesgo en aquellos pacientes que no desarrollan ETV).

Se realizó la validación en una cohorte independiente de pacientes procedentes del mismo estudio. En la cohorte de validación los resultados fueron similares a los observados en la cohorte de derivación: VPN 98,5%, VPP 6,7%, sensibilidad 35,7% y especificidad.

La asociación de los niveles elevados de plaquetas pre-quimioterapia y ETV había sido descrito previamente en cáncer de pulmón¹⁴⁰ y en otro estudio de pacientes médicos ingresados¹⁴¹. De forma similar se ha descrito la asociación de aumento de leucocitos con eventos vasculares^{142,143}. La obesidad es un factor de riesgo clásico de ETV en la población general¹⁴⁴ y el empleo de AEE en diferentes metaanálisis se ha asociado con un incremento del riesgo de hasta 1,67 veces de fenómenos tromboembólicos¹⁴⁵. El estadístico C alcanzó la cifra de 0,7, este valor sugiere que incorporar variables adicionales puede incrementar la capacidad de predicción. Desde el inicio el objetivo del estudio fue identificar variables predictoras de ETV pre-tratamiento, por este motivo no se analizaron variables que se desarrollaron durante el tratamiento aunque seguramente podrían haber influenciado en el riesgo de ETV. A pesar de los resultados positivos de este score algunos autores han sugerido precaución en la generalización y aplicación de estos resultados sobre todo a pacientes con pobre performance status y tumores poco representados en las dos cohortes¹⁴⁶.

1.6.2 Validación externa score de Khorana

En un estudio desarrollado dentro de la estructura del grupo de trabajo austríaco *Vienna Cancer and Thrombosis Study* (CATS) validó de forma independiente el score de Khorana en un grupo de 819 pacientes con cáncer con diferentes tipos de neoplasia (Tabla 16)¹⁴⁷.

Tabla 16. Validación del score de Khorana, características de los estudios.

	Cohorte de validación Khorana	Estudio CATS¹⁴⁴	Estudio de Moore⁵¹	Estudio de Mandala¹⁴⁸
Diseño de estudio	Prospectivo	Prospectivo	Retrospectivo	Prospectivo
Validación	Interna	Externa	Externa	Externa
Número de pacientes	1365	819	932	1412
Población del estudio	Previo al inicio de nueva quimioterapia	Población mixta: con diferentes terapias y sin tratamiento	Pacientes tratados con quimioterapia basada en cisplatino	Pacientes incluidos en estudios fase I
Mediana de edad	No descrita	62 años	60 años	No descrita
Mediana período de observación	2,5 meses	6 meses	No descrita	2 meses

CATS es un estudio observacional prospectivo que analiza la asociación de diferentes biomarcadores con la ocurrencia de ETV durante un período de seguimiento de 2 años. Los pacientes incluidos en este estudio recibieron varios tipos de tratamiento y alguno no recibieron tratamiento, por lo que esta población no se centró en la población en la que se desarrolló el score de Khorana, pacientes que reciben quimioterapia sistémica en un medio extrahospitalario. Cuando se aplicó el score de Khorana en la cohorte de CATS con una mediana de seguimiento más prolongada de 6 meses la incidencia acumulada de VTE fue (Tabla 17): score 0, 1,5%; score 1, 3,8%; score 2, 9,6%; score ≥ 3 , 17,7%.

Tabla 17. Validación del score de Khorana, resultados de los estudios.

	Cohorte de validación Khorana		Estudio CATS		Estudio de Moore		Estudio de Mandala	
	Número de pacientes	Inciden- cia ETV	Número de pacientes	Inciden- cia ETV	Númer o de pacient es	Inciden cia ETV	Númer o de pacient es	Inciden- cia ETV
Categoría bajo riesgo, score 0	374	0,3%	276	1,5%	224	13%	525	1,5%
Categoría riesgo intermedio, score 1-2	842	2,0%	Score 1 229 Score 2 231	Score 1 3,8% Score 2 9,6%	538	17,1%	825	4,8%
Categoría riesgo elevado, score ≥ 3	149	6,7%	93	17,7%	170	28,2%	62	12,9%
Estadístico C	0,7		No descrito		No descrito		0,65	

Los autores del estudio concluyen que el score de Khorana es reproducible, y la sensibilidad y especificidad fueron similares a las obtenidas en la cohorte inicial de derivación y validación interna. La incidencia global de ETV fue superior en comparación a la población original de Khorana, 7,4% vs. 2,1% en gran parte debido al tiempo de seguimiento más prolongado (6 meses).

En un segundo estudio⁵¹ se aplicó el score de Khorana en un análisis retrospectivo de más de 900 pacientes con cáncer y diferentes tumores todos tratados con quimioterapia basada en cisplatino. Como peculiaridad de este estudio se analizaron de forma conjunta los eventos arteriales y venosos. De nuevo es un estudio no comparable de forma directa con el estudio inicial de Khorana al incluir los eventos arteriales como objetivo primario del estudio. La incidencia de eventos tromboembólicos encontrada fue elevada, con una incidencia total de 18,1%. La incidencia de enfermedad tromboembólica en la categoría de bajo riesgo fue 13%, en riesgo intermedio 17,1% y en alto riesgo 28,2%.

El último estudio publicado por el grupo italiano de Mandala et al. analizó el score de Khorana en una población de 1415 pacientes con cáncer avanzado incluidos en estudios fase I¹⁴⁸. La mitad de los pacientes recibieron terapia citotóxica, 22% terapia biológica y 28% una combinación de ambas terapias. La incidencia de ETV fue extraída del análisis de eventos adversos observados recogidos en los estudios fase I. La incidencia de ETV en las tres categorías de riesgo fue: 1,5%, bajo riesgo; 4,8%, riesgo intermedio; y 12,9%, alto riesgo.

Publicado en forma de abstract se ha presentado el análisis del estudio SAVE ONCO¹²⁹ en función al score de Khorana (Tabla 18)¹⁴⁹.

Tabla 18. Estudio SAVE ONCO: análisis en función del score de Khorana

SAVE ONCO	Semuloparina		Placebo	
	Número de pacientes	Incidencia ETV	Número de pacientes	Incidencia ETV
Categoría bajo riesgo, score 0	313	1,0%	301	1,3%
Categoría riesgo intermedio, score 1-2	995	1,3%	1003	3,5%
Categoría riesgo elevado, score ≥ 3	271	1,5%	279	5,4%

1.6.3 Ampliación del modelo de Khorana

En la cohorte del estudio CATS el score de Khorana fue ampliado incluyendo dos nuevas variables: d-dímero y P-selectina. D-dímero es un biomarcador ampliamente utilizado en el diagnóstico y en el análisis de la recurrencia de la ETV en la población general^{150,151,152}. P-selectina es una molécula de adhesión celular que está implicada directamente en la formación del trombo. P-selectina se ha asociado con ETV en pacientes sin cáncer y con la aparición de recurrencia^{153,154,155}. Junto con d-dímero se ha asociado con un incremento de ETV 2,6 veces en pacientes con cáncer en un trabajo

realizado por el mismo grupo austriaco¹⁵⁴. P-selectina puede ser fácilmente medida mediante la técnica de ELISA¹⁵⁶.

La incidencia global de ETV en la cohorte fue 7,4% y la mediana de seguimiento de 21,4 meses¹⁵⁷. Se asigna 1 punto por cada una de las variables si se encuentran elevadas (d-dímero ≥ 1.440 ng/ml y P-selectina ≥ 53.1 mg/ml) y se añade a la puntuación obtenida en el score de Khorana (Tabla 19).

Tabla 19. Variables modelo predictivo de riesgo de Khorana ampliado

Características de los pacientes	Puntos del score de riesgo
Tipo de tumor	
Muy alto riesgo (estómago, páncreas)	2
Alto riesgo (pulmón, linfoma, cáncer ginecológico y genitourinario excluyendo cáncer de próstata)	1
Plaquetas pre-quimioterapia $\geq 350.000/mm^3$	1
Hemoglobina <10 g/dl o uso AEE	1
Leucocitos pre-quimioterapia $>11.000/mm^3$	1
IMC 35 kg/m ²	1
D-dímero ≥ 1.440 ng/ml	1
P-selectina ≥ 53.1 mg/ml	1

Con la inclusión de estos dos biomarcadores se incrementó de forma notable la capacidad de predicción del score original (Tabla 20), siendo la probabilidad de desarrollar un evento tromboembólico 26 veces mayor en la categoría de mayor riesgo en comparación con la de menor riesgo. Sin embargo los pacientes incluidos en las categorías ≥ 5 puntos tan solo fueron 30 pacientes, una minoría de los pacientes incluidos en el análisis. Se observó una mayor incidencia de ETV en los pacientes con un score de 1 punto que en los pacientes con 2 puntos. Este modelo no ha sido validado por el momento ni interna ni externamente. La población en la que se ha desarrollado este modelo difiere de forma notable de la población empleada por Khorana, siendo una población muy heterogénea. Se incluyeron tanto pacientes que recibieron quimioterapia

como pacientes sometidos a cirugía o radioterapia o incluso pacientes sin tratamiento. La principal limitación para su aplicación clínica es la medición de P-selectina, no disponible en la práctica clínica rutinaria.

Tabla 20. Score de Khorana ampliado

Estudio CATS	Número de pacientes	Incidencia ETV (%)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN(%)
Score 0	200	1%	No descrito	No descrito	No descrito	No descrito
Score 1	190	4,4%	95,7%	29,1%	8,9%	99,0%
Score 2	218	3,5%	78,7%	54,1%	11%	97,2%
Score 3	130	10,3%	63,8%	81,3%	19,7%	96,9%
Score 4	51	20,3%	38,3%	94,2%	32,1%	95,5%
Score \geq 5	30	35%	19,1%	98,2%	42,9%	94,4%

1.6.4 Limitaciones del modelo de Khorana

En los últimos 5 años se han publicado diversos estudios en los que se ha demostrado las limitaciones en la capacidad de predicción del score de Khorana a pesar de ser un modelo validado tanto interna como externamente. El score de Khorana con un punto de corte de 3 puntos presenta un VPN de 98,5% (probabilidad de no padecer ETV en aquellos pacientes designados como bajo riesgo), VPP de 7,1% (probabilidad de ETV en aquellos asignados a alto riesgo), sensibilidad (probabilidad de alto riesgo e aquellos que experimentan ETV) y especificidad 88,0% (probabilidad de bajo riesgo en aquellos que no experimentan ETV). Los resultados obtenidos en la cohorte de validación fueron similares (Tabla 21).

Tabla 21. Precisión del modelo de Khorana

Score de Khorana, punto de corte: 3 puntos	Resultados (%) Cohorte inicial	Resultados (%) Cohorte de validación
Sensibilidad	40,0%	35,7%
Especificidad	88,0%	89,6%
VPP	7,1%	6,7%
VPN	98,5%	98,5%

El grupo de investigación de Enfermedades Respiratorias del Hospital Virgen del Rocío, realizó un análisis retrospectivo de las características pronósticas del modelo de Khorana en 122 pacientes con cáncer activo y TVP¹⁵⁸. Se consideró pacientes con cáncer activo a aquellos en los que el diagnóstico del tumor ocurrió en los últimos 5 años y aún no se había alcanzado la remisión completa o a los que estuvieran en tratamiento de quimioterapia, radioterapia o ambos. De los 122 pacientes con cáncer y diagnosticados de TVP un 27% eran de riesgo bajo, un 52% de riesgo intermedio y tan solo un 21% fueron clasificados como de riesgo alto. La escala de Khorana tuvo una sensibilidad y exactitud pronóstica de 20,8%, IC95% 14,6-28,7, y una proporción de falsos negativos de 79,2%, IC95% 1,3-85,4. Destaca en este análisis retrospectivo el que tan solo el 21% de los pacientes con diagnóstico de TVP fueran considerados de alto riesgo. Los autores concluyen que la aplicación del modelo de Khorana en los pacientes de nuestro medio resulta insuficiente como única herramienta para identificar a los paciente con cáncer candidatos a tromboprofilaxis.

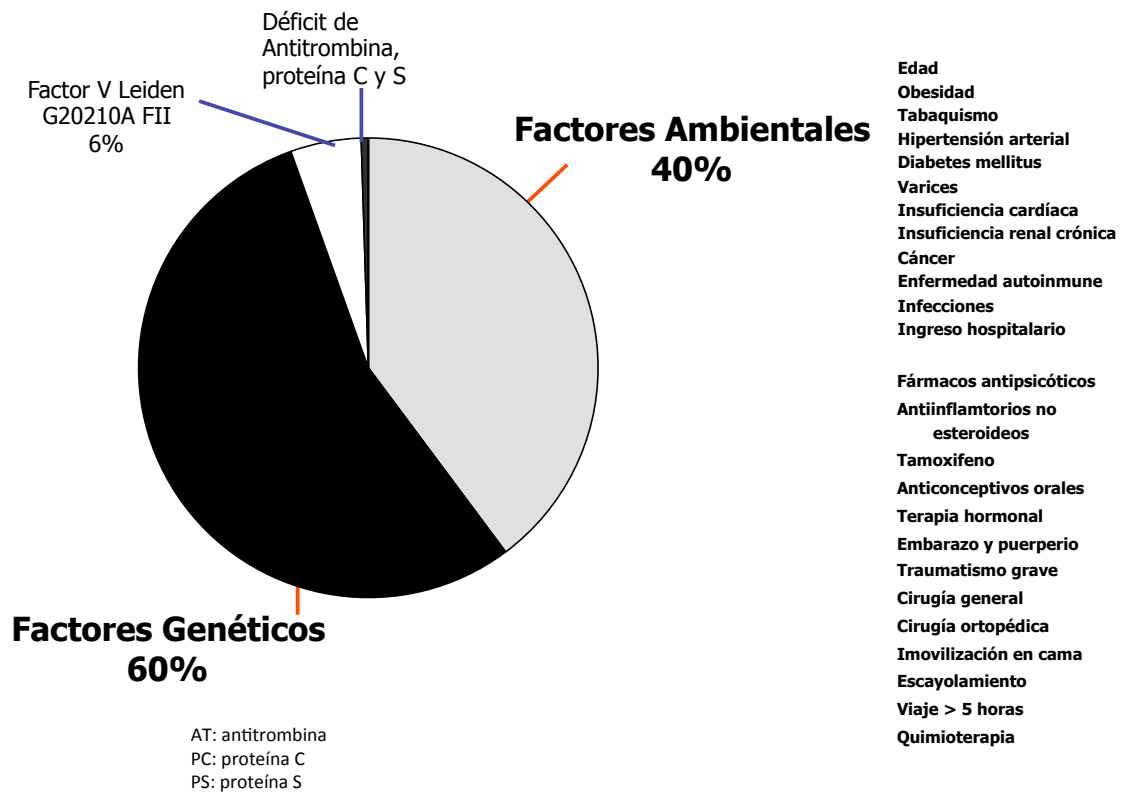
Un segundo estudio retrospectivo, de origen canadiense y publicado en 2015¹⁵⁹, analiza el score de Khorana en comparación con una variable clínica aislada como es la existencia de adenopatía retroperitoneal voluminosa (>5 cm de diámetro axial). Este estudio incluyó 216 pacientes con diagnóstico de tumor testicular diseminado que recibieron tratamiento con quimioterapia de primera línea basada en cisplatino en el Hospital Princess Margaret Cancer Centre de Toronto, Canadá, entre enero de 2000 y diciembre de 2010. La capacidad de predicción y discriminación de un modelo basado en la existencia de adenopatía para predecir ETV se comparó con el score de Khorana de alto riesgo ≥ 3 mediante regresión logística y AUC de las curvas ROC. Los resultados obtenidos en la cohorte de desarrollo fueron validados externamente en una

cohorte independiente de validación de pacientes tratados en London Health Sciences Center de Reino Unido. El 10% de los pacientes de la cohorte de validación (21 pacientes de 216 incluidos) desarrollaron ETV durante el tratamiento de quimioterapia. Se asociaron con el desarrollo de ETV los siguientes factores de riesgo de forma significativa: score de Khorana de alto riesgo, adenopatía retroperitoneal voluminosa, tumor de testículo de pronóstico intermedio o adverso y hospitalización durante el tratamiento de quimioterapia. La existencia de adenopatía retroperitoneal voluminosa, >5 cm, demostró mayor precisión discriminatoria que la puntuación del score de Khorana de alto riesgo (AUC 0,71 versus AUC 0,67). Los resultados fueron validados en la cohorte británica con AUC 0,61 para la adenopatía retroperitoneal voluminosa vs. 0,57 para el score de Khorana. Los autores concluyen que una variable clínica como la aparición de adenopatía tumoral retroperitoneal de gran tamaño proporciona mayor capacidad discriminatoria que el modelo de Khorana, sin embargo sugieren validar estos resultados en estudios prospectivos.

1.6.5 Score de riesgo genómico de ETV

La ETV es una enfermedad multifactorial compleja que se origina por la combinación de factores genéticos y adquiridos. La suma de múltiples genes (cada uno de ellos con un efecto variable) con el ambiente determinarán en cada individuo el grado de susceptibilidad a la trombosis^{160,161}. La heredabilidad de esta enfermedad se ha estimado en el 60% (Figura 12)¹⁶².

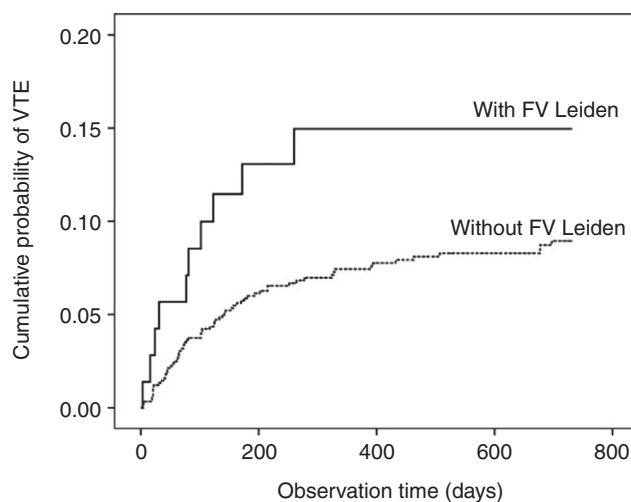
Figura 12. Heredabilidad de ETV. Factores genéticos y ambientales



Los factores genéticos asociados al desarrollo de ETV incluyen mutaciones bien conocidas y utilizadas en la práctica clínica diaria, como son FVL o la protrombina (PT), como otras variantes genéticas menos conocidas pero que también influyen modificando los diferentes componentes de la coagulación¹⁶³. Por otra parte, múltiples variantes genéticas comunes de baja penetrancia y otros genes no sospechados han sido identificados mediante *genomewide association studies* (GWAS) como factores de riesgo de ETV, sin embargo varias de estas nuevas variantes genéticas requieren validación^{164,165,166}. Toda esta nueva información en relación con la genómica de la ETV podría mejorar la capacidad de predicción del riesgo de padecer un evento tromboembólico venoso. En la práctica clínica actual prácticamente solo las mutaciones en factor V (FV) y PT son usados de forma habitual para valorar el riesgo de ETV. A

diferencia de otros biomarcadores que pueden variar ampliamente dependiendo de variadas circunstancias clínicas, las mutaciones en estos genes son permanentes y fácilmente reproducibles. El grupo de Viena analizó el impacto de FVL en el riesgo de trombosis de los pacientes con cáncer del estudio observacional prospectivo CATS¹⁶⁷. FVL es el factor de riesgo trombotico genético más frecuente^{168,169}. FVL fue identificado en 1994 y es la causa más importante de resistencia a la proteína C activada^{170,171}. Se incluyeron 982 pacientes en el estudio y fueron seguidos hasta la aparición de ETV, muerte o un máximo de 2 años. FVL fue diagnosticado en 7,3% de los pacientes, 70 heterocigotos y 2 homocigotos. El 13,9% de los pacientes con FVL desarrollaron ETV en contraste con el 7,6% de los pacientes sin FVL (Figura 13), con un HR de 2 en el análisis multivariante (IC95% 1,0 a 4,0, p=0,04). Los dos pacientes homocigotos desarrollaron ETV.

Figura 13. FVL y riesgo de ETV en pacientes con cáncer



Con permiso Journal of Thrombosis and Haemostasis, 15 agosto 2015.

El mayor riesgo se observa en los primeros meses como cabría esperar, cuadruplicando el riesgo a los 30 días. Se concluye que la presencia de FVL en pacientes con cáncer

duplica el riesgo de ETV, es un parámetro independiente de la enfermedad oncológica y se podría emplear en la valoración del riesgo individual de trombosis en los pacientes con cáncer. Otro ejemplo de análisis de polimorfismos de un gen aislado es el gen del factor de necrosis tumoral- α (TNF- α). TNF- α se ha descrito como un factor de riesgo de ETV con un OR de 2,1 (IC95% 1,1 a 3,9)¹⁷². TNF- α incrementa el riesgo de ETV en pacientes con cáncer colorrectal metastático en tratamiento con quimioterapia a través de la alteración de la vía de la proteína C¹⁷³. Se demostró en pacientes con cáncer gastrointestinal que reciben quimioterapia que el haplotipo CTGGG de TNF- α basado en 5 SNPs se asocia con un incremento del riesgo de ETV con OR 2,97 (IC95% 1,04 a 7,11, $p=0,04$)¹⁷⁴. Globalmente el 20% de los pacientes con haplotipo CTGGG desarrollaron ETV en comparación con el 4% de los pacientes que no lo presentaron (HR 5,6, IC95% 1,8 a 17,6%, $p=0,003$).

Si se emplean diferentes alteraciones genéticas conocidas la capacidad de predicción del riesgo podría incrementarse. Inicialmente Haan et al.¹⁷⁵ en 2012 describió un score de riesgo genético (SRG) que incluía 5 de 31 *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) vinculados a ETV. Este score mejoraba la capacidad de predicción de los factores clínicos incluyendo la evaluación de la historia familiar de trombosis. Este estudio señaló la necesidad de identificar un panel de variantes genéticas apropiado para incluir en un score de riesgo de ETV que mejore la capacidad predictiva de las herramientas actuales.

El grupo del Hospital de Sant Pau liderado por el Doctor José Manuel Soria diseñó un estudio para comparar la capacidad de predicción de un nuevo SRG, Thrombo inCode (TiC)¹⁷⁶ que incluye múltiples SNPs localizados en varios genes comparado con un

modelo basado exclusivamente en la historia familiar y otro basado en FVL y PT. En primer lugar se realizó una revisión sistemática de la literatura y metaanálisis publicados para seleccionar las variantes genéticas que contribuyen al riesgo de ETV. En base a esta información se definió un panel, TiC, con las siguientes variantes genéticas que incluye 12 SNPs localizados en 7 genes (Tabla 22):

Tabla 22. Variantes genéticas incluidas en TiC score.

SNP	Gen	Mutación	Coefficiente de riesgo asignado, β	Prevalencia en pacientes con TVP	Riesgo relativo
rs6025, FVL	F5	R506Q	1,589	15-25%	5
rs118203905, FV Hong Kong	F5	R306G	1,589	No determinado	No determinado
rs118203906, FV Cambridge	F5	R306T	1,589	No determinado	No determinado
rs1799963	F2	G20210A	0,293	6-16%	2-3
rs8176719 rs7853989 rs8176743 rs8176750	AB0	A1 portadores	0,956	No determinado	2-4 Más FVL 4-23
rs1801020	F12	C46T	1,633	6%	5
rs5985	F13	V34L	0,198	2%	Factor protector
rs2232698	SERPINE10	R67X	1.358	4,4%	3,3
rs121909548	SERPINC1 (Antitrombina)	A384S	2.277	1,7%	10

1. Mutación C46T en el gen del F12: El factor FXII (FXII) juega un papel esencial en el inicio de la cascada de la coagulación sanguínea. Los niveles de esta proteína en plasma presentan una correlación genética positiva significativa (0,351) con la enfermedad tromboembólica¹⁷⁷. Recientemente, el proyecto GAIT, a partir del primer Análisis Global del Genoma (Whole Genome Scan), ha demostrado la implicación del gen estructural F12 en la determinación de la variabilidad plasmática de FXII (Lod score de 4,76; $p=1,5 \times 10^{-6}$) y la susceptibilidad a padecer eventos trombóticos¹⁷⁷. Además, la mutación C46T del F12 es la responsable de la señal de ligamiento observada (Lod score de 10,21;

$p= 3.6 \times 10^{-12}$). Estudios posteriores de asociación caso-control han confirmado que la mutación C46T del F12 es un factor de riesgo de padecer trombosis venosa¹⁷⁸ o arterial^{179,180,181}. Concretamente, los portadores homocigotos del alelo T presentan 5 veces más riesgo de eventos tromboembólicos que los no portadores. Recientemente, en la misma dirección, se ha reportado un estudio¹⁸² (Cochery-Nouvello E et al., 2007) donde se demuestra la implicación de este polimorfismo con factor de riesgo trombótico durante el primer embarazo en un seguimiento de 32.463 mujeres previamente asintomáticas. Concretamente, las portadoras del alelo T en homocigosis tienen 6 veces más riesgo de padecer un evento trombótico que las no portadoras. Este factor genético de riesgo trombótico esta protegido por una patente propiedad de Fina-Biotech.

2. Mutaciones R506Q, R306T y R306G en gen F5: el fenotipo resistencia a la proteína C activada fue descrito por Dahlback et al. en 1993¹⁷¹ y se caracteriza por una baja actividad anticoagulante del sistema de la proteína C. Aunque se ha identificado la mutación FVL como el mayor responsable de esta alteración plasmática, todavía entre el 10-20% de los casos de resistencia a la proteína C activada no son portadores de la mutación FVL, demostrando la presencia de otras mutaciones que causan el mismo fenotipo. Entre ellas, las mutaciones FV Cambridge y FV Hong Kong son variantes genéticas que afectan al mismo aminoácido (Arg306) que la mutación FVL, y que también alteran la activación del sistema de la proteína C^{183,184}. La mutación FV Cambridge produce una sustitución de Arg por Thr en la posición 306 y la mutación FV Hong Kong una sustitución de Arg por Gly, en la misma posición.
3. Mutación V34L en el gen del F13: La estabilización de las moléculas de fibrina por el factor XIII activado (FXIIIa) es una proceso esencial para la formación

del coágulo. Este proceso tiene un mecanismo de retroalimentación positiva donde la fibrina activa al factor XIII (FXIII). Esta activación es más rápida cuando el aminoácido 34 del FXIII es una Leu que cuando es una Val¹⁸⁵. Como consecuencia, esta alteración cambia la conformación de la fibrina que polimeriza formando una malla más delgada en el coágulo, con poros más pequeños y alterando las características de permeabilidad del coágulo¹⁸⁵. Estudios recientes han descrito un efecto protector del alelo Leu34 con el riesgo de tromboembolismo^{186,187}. Además, esta mutación presenta una alta frecuencia alélica (0,25-0,3) en la población caucásica¹⁸⁸. Al no existir ningún test plasmático que detecte el efecto funcional de la variante Leu34 sobre la formación del coágulo, la detección a nivel genético de esta alteración supone un avance significativo en el diagnóstico de la enfermedad tromboembólica.

4. Mutación A384S en el gen de la SERPINC1: Recientemente, en un estudio multicéntrico en el que ha participado el grupo de Sant Pau¹⁸⁹, se ha identificado una nueva mutación (A384S: OMIM 107300.0027) en el gen SERPINC1 que codifica la antitrombina (AT) como un importante factor de riesgo tromboembólico. Los portadores de esta mutación tiene un riesgo 10,05 veces superior de padecer un evento trombótico que los no portadores¹⁸⁹. Fenotípicamente, la A384S causa una deficiencia en AT muy peculiar, ya que presenta niveles antigénicos normales, actividad anti-FXa normal, pero una actividad anti-IIa reducida en presencia de heparina¹⁹⁰. Según estas características el efecto de la mutación A384S sobre la proteína AT no puede detectarse con los métodos plasmáticos rutinarios utilizados en los laboratorios clínicos. Además, es importante destacar la relevancia clínica de la identificación de los pacientes portadores de esta mutación para una correcta administración del tratamiento

anticoagulante, ya que debido al defecto que esta mutación causa en la proteína AT, las heparinas no fraccionadas pueden ser ineficientes como tratamiento anticoagulante en los portadores de esta mutación. Por lo tanto, por todo lo anteriormente expuesto, la detección a nivel genético de esta alteración es imprescindible y supone un avance significativo en su diagnóstico, cuya prevalencia en donantes sanos en población caucásica es de 1/630¹⁹¹.

5. Mutación R67X en el gen de la SERPINA10: El inhibidor de la proteína Z (ZPI) es una proteína de la familia de la serpinas que se considera un nuevo miembro del sistema hemostático, debido a su actividad anticoagulante inhibiendo los factores X activado (FXa) y factor XI activado (FXIa). Recientemente, en un estudio multicéntrico en el que ha participado de nuevo el grupo de Sant Pau¹⁹², se ha identificado una nueva mutación (R67X) en el gen SERPINA10 (que codifica para la ZPI) como un importante factor de riesgo tromboembólico. Los portadores de esta mutación tiene un riesgo 3.3 veces superior de padecer un evento trombótico que los no portadores¹⁹², comparable al riesgo que presentan los portadores de la mutación FVL o de la G20210A en el gen del F2 (factores genéticos clásicos de riesgo tromboembólico). Además, esta mutación presenta una fuerte asociación con historia familiar de trombosis ($p < 0,001$).
6. Grupo sanguíneo AB0, portadores A1 rs8176719, rs7853989, rs8176743, y rs8176750: la asociación entre el grupo sanguíneo AB0 y el riesgo tromboembólico se conoce desde finales de los años 60, donde lo portadores del grupo sanguíneo no-0 presentan un riesgo entre 2 y 4 veces superior de padecer eventos trombóticos. Estos sujetos también tienen niveles más altos de factor von Willebrand y factor VIII (FVIII) y, posiblemente, este sea el mecanismo fisiopatológico por el cual el grupo sanguíneo AB0 esta relacionado con el

riesgo trombótico. Recientemente, se ha dado un paso más en el conocimiento del grupo sanguíneo como factor de riesgo cardiovascular con la demostración de que es el genotipo A1 el que presenta más riesgo de trombosis¹⁹³. Este resultado ha sido confirmado por el Leiden Thrombophilia Study (LETS), donde reportan que los pacientes portadores de los genotipos no-0 presentan un riesgo dos veces superior de padecer eventos trombóticos que los portadores de los genotipos para el grupo sanguíneo 0¹⁹⁴. Además, también se ha reportado que los portadores de genotipos no-0 y FVL tiene 23 veces más riesgo de trombosis (IC95% 9,1 a 59,3) que los portadores de genotipos para el grupo sanguíneo 0 sin FVL¹⁹⁴. Estos resultados avalan la implicación del grupo sanguíneo AB0 en el riesgo tromboembólico y su papel sinérgico con otros factores genéticos de riesgo.

7. Mutación G20210A en el gen F2: la transición G a A en el nucleótido 20210 en el gen de protrombina ha sido identificado como la segunda causa más frecuente de trombofilia genética, esta determinación es ampliamente usada en la práctica clínica rutinaria. La prevalencia de la mutación en la población general oscila entre 1-4% y es más común en el sur de Europa que en el norte¹⁹⁵. Se asocia con 3 veces más riesgo de ETV y también se ha asociado con un incremento del riesgo de ETAR^{196,197}.

Todas las variantes genéticas seleccionadas tienen un efecto funcional directo en las proteínas de la cascada de la coagulación sanguínea, destacando la importancia de la coagulación en el riesgo de ETV y su análisis.

Además se definieron 3 paneles de variantes genéticas diferentes y se compararon con TiC (Tabla 23):

Tabla 23. Variantes genéticas incluidas en los scores de riesgo genético.

SNP	Gen	Mutación	Coeficiente de riesgo asignado, β	Score de riesgo genéticos			
				TiC score	FVL+PT	Modelo de Haan et al.	TiC expandido
rs6025, FVL	F5	R506Q	1,589	X	X	X	X
rs118203905, FV Hong Kong	F5	R306G	1,589	X			X
rs118203906, FV Cambridge	F5	R306T	1,589	X			X
rs1799963	F2	G20210A	0,293	X	X	X	X
AB0	AB0	A1 portadores	0,956	X			X
rs8176719	AB0		-			X	
rs1801020	F12	C46T	1,633	X			X
rs5985	F13	V34L	0,198	X			X
rs2232698	SERPINE10	R67X	1.358	X			X
rs121909548	SERPINC1	A384S	2.277	X			X
rs2036914	F11		0,293 0,519			X	X
rs2066865	FGG		0,344			X	X
rs710446	KNG1		0,182				X
rs2289252	F11		0,315 0,577				X

1. FVL más PT: rs6025 (F5, FVL) y rs1799963 (F2, 20210 G>A). Este panel representa las variantes genéticas habitualmente analizadas en la práctica clínica habitual.
2. Panel empleado por de Haan et al.¹⁷⁵: rs6025 (F5, FVL), rs1799963 (F2, 20210 G>A), rs8176719 (AB0), rs2066865 (FGG, 10034 C>T), y rs2036914 (F11, 7872 C>T).
3. Panel TiC extendido: se incluyen todas las variables de TiC y se añaden rs2289252 (F11, 22771 T>C), rs2036914 (F11, 7872 C>T), rs710446 (KNG1, Ile581Thr), and rs2066865 (FGG, 10034 C>T). Estos SNPs se añaden por la relación encontrada con la ETV en los estudios de GWAS.

Se emplearon dos poblaciones en este estudio. La primera población de desarrollo procede del estudio casos y controles SANTPAU¹⁷⁸. Como casos comprende 248 pacientes consecutivos no relacionados que habían sido derivados al Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona, España) para screening de trombofilia entre noviembre de 1997 a abril de 2002. El criterio de inclusión era haber sido diagnosticado de un primer evento trombótico a una edad menor de 68 años. Los pacientes con diagnóstico de cáncer o antecedente de enfermedad hepática aguda o crónica y síndrome nefrótico fueron excluidos. Se analizaron las características clínicas de cada paciente incluyendo la localización del evento trombótico y factores predisponentes. El diagnóstico de TVP de miembros inferiores fue establecido mediante ultrasonografía o venografía ascendente de miembros inferiores. El diagnóstico de EP se realizó mediante gammagrafía de ventilación-perfusión, angiografía pulmonar o TAC. La trombosis intracraneal requirió el diagnóstico mediante resonancia magnética. Se consideró antecedente familiar si el paciente tenía al menos un familiar de primer o segundo grado con diagnóstico de trombosis venosa. Como controles del estudio SANTPAU se incluyeron 249 personas asintomáticas y aparentemente sanas sin historia previa de ETV o uso de anticoagulantes orales. El grupo control fue apareado con los casos por edad y sexo. Tanto los casos como los controles fueron reclutados de la misma región geográfica, todos los participantes eran españoles y blancos. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital de Sant Pau y se obtuvo consentimiento informado de cada paciente. La población de validación procede del estudio Marseille Thrombosis Association (MARTHA)¹⁹⁸. El estudio MARTHA es un estudio casos y controles que incluye 1150 casos y 801 controles. Los paciente no estaban relacionados, eran blancos y fueron reclutados de forma consecutiva del Centro de Trombofilia del Hospital de la Timone (Marsella, Francia) entre enero 1994 y

octubre 2005. Habían presentado ETV y no tenían ninguno de los factores de riesgo conocidos en ese momento incluyendo antitrombina, deficiencia proteína C o S, homocigotos para FVL o PT o presencia de anticoagulante lúpico. Las pruebas diagnósticas fueron similares a las empleadas en el estudio de Sant Pau. Ante las diferencias en edad y sexo de los casos y controles únicamente se eligieron de forma apareada por sexo y edad 477 casos y 477 controles. Las muestras de DNA del estudio de Sant Pau fueron genotipadas mediante el kit TiC y el procedimiento Taqman y las del estudio MARTHA mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Se asignaron coeficientes a cada uno de los SNPs. El peso asignado a cada SNP fue definido a priori y en base a los resultados de los metaanálisis publicados (FVL¹⁹⁹ y PT²⁰⁰), datos procedentes de estudios aislados (rs2232698^{192,201}, rs1801020^{178,202,182}, rs59852^{203,187,204}, rs2289252^{205,206} y rs2036914^{206,169}) o metaGWAS para las variantes rs2066865^{175,207,208}, AB0¹⁹³, rs121909548¹⁸⁹ y rs710446²⁰⁹. Para FV Cambridge y Hong Kong, se asignó el mismo peso que para FVL. Para los SNPs descritos en el panel de Haan et al. se usaron los pesos publicados en el artículo original¹⁷⁵. En cuanto a la historia familiar, en la población de Sant Pau los datos se recopilan sobre la historia familiar de ETV.

En base a los datos presentados se construyeron diferentes modelos predictivos basados en SRG FVL y PT, SRG TiC, SRG Haan et al. y SRG TiC extendido o historia familiar o combinación de estos. Los diferentes scores se evaluaron de acuerdo con la propuesta de la American Heart Association, que describe los pasos a seguir para evaluar nuevos marcadores de riesgo en el área cardiovascular²¹⁰. Se utilizaron diferentes medidas para probar la calidad del ajuste en los modelos de SRG. La discriminación mide la capacidad del modelo para discriminar entre los sujetos que tendrán o no tendrán un

evento tromboembólico venoso, se cuantificó midiendo el área bajo la curva (AUC) ROC (Receiver Operating Characteristic)²¹¹. Este valor representa una estimación de la probabilidad de que un modelo asigne un mayor riesgo para los participantes que tendrán un evento tromboembólico venoso que a los que no tendrán el evento. La reclasificación mide como la inclusión de un nuevo marcador clasifica como riesgo alto aquellos individuos con ETV y como bajo riesgo aquellos sin ETV.

Tabla 24. Características clínicas y sociodemográficas

SANTPAU	Controles	Casos	p	MARTHA	Controles	Casos	p
Característica	n=249	n=248		Característica	n=477	n=477	
Sexo (masculino) n (%)	109 (44%)	111 (44,6%)	0,960	Sexo (masculino) n (%)	198 (41,5)	198 (41,5)	1,000
Edad años, media (DS)	49.0 (14,9)	47,1 (14,0)	0,145	Edad años, media (DS)	44,2 (13,6)	43,9 (14,0)	0,681
Fumador, n (%)	101 (40,7)	108 (43,7)	0,559	Fumador, n (%)	143 (30,2)	124 (27,7)	0,447
Diabetes, n (%)	9 (3,7)	14 (5,7)	0,404	Índice de masa corporal kg/m ² , n (%)	23,8 (3,8)	25,0 (4,2)	<0,001
Anticonceptivos orales, n (%)	74 (29,8)	83 (33,5)	0,440	Anticonceptivos orales, n (%)	105 (22,1)	187 (39,4)	<0,001
Historia familiar, n (%)	45 (23,2)	97 (40,9)	<0,001				

Se usaron los métodos descritos por Pencina et al^{212,213}. El índice de mejora de la discriminación (IDI, *Integrated Discrimination Improvement*) considera los cambios en las probabilidades estimadas de predicción VTE como una variable continua. El IDI se incrementa cuando se añade un nuevo marcador y por lo tanto mejora la estimación del riesgo en individuos como ETV y disminuye en aquellos sin ETV. Del mismo modo, el índice de mejoría de reclasificación (NRI, *Net Reclassification Improvement*) requiere la clasificación de los participantes en categoría de riesgo y considera cambios en las probabilidades predichas de ETV estimada que implican un cambio de una categoría a otra. Las categorías de riesgo requeridas para estimar la mejora de la reclasificación

neta fueron establecidas según tertiles de riesgo. La sensibilidad y especificidad de los diferentes SRG se calcularon²¹⁴ usando los puntos de corte que da la sensibilidad más alta. Todas las pruebas fueron realizadas usando el software estadístico R (versión 3.0.1)²¹⁵. En cuanto a los resultados, en ambas poblaciones se observó scores más altos para los pacientes que los controles en todos los SRG (Tabla 24 y Tabla 25).

Tabla 25. Características genéticas

SANTPAU	Contro les	Casos	p	MARTHA	Contro les	Casos	p
SNP	n=249	n=248		SNP	n=477	n=477	
F5* ^ψ , n (%)	5 (2,02)	31 (12,9)	<0,00 1	F5* ^ψ , n (%)	103 (21,6)	168 (35,2)	<0,0 01
F2 rs1799963*, n (%)	7 (2,82)	19 (7,63)	0,027	F2 rs1799963*, n (%)	92 (19,3)	86 (18,0)	0,67 8
ABO-A1 portadores*, n (%)	87 (35,7)	147 (59,0)	<0,00 1	ABO-A1 portadores*, n (%)	28 (5,87)	47 (9,85)	0,03 0
F12 rs1801020*, n (%)	5 (2,02)	15 (6,02)	0,041	F12 rs1801020*, n (%)	20 (4,19)	29 (6,08)	0,24 1
F135985*, n (%)	139 (56,5)	146 (58,6)	0,698	F135985*, n (%)	255 (53,5)	283 (59,3)	0,07 8
SERPINE 10 rs2232698*, n (%)	4 (1,61)	10 (4,02)	0,178	SERPINE 10 rs2232698*, n (%)	8 (1,68)	15 (3,14)	0,20 5
SERPINC1 rs121909548, n (%)	1 (0,40)	4 (1,61)	0,372	SERPINC1 rs121909548, n (%)	3 (0,63)	1 (0,21)	0,32 4
F11 rs2036914*, n (%)	111 (46,2)	119 (48)	0,77	F11 rs2036914*, n (%)	231 (49,7)	236 (50,1)	0,94 8
Heterocigoto, n (%)				Heterocigoto, n (%)			
Homocigoto, n (%)	54 (25,2)	43 (17,3)	0,189	Homocigoto, n (%)	118 (25,4)	100 (21,2)	0,15 5
FGG rs2066865*, n (%)	92 (37,9)	98 (39,4)	0,804	FGG rs2066865*, n (%)	178 (38,3)	220 (49,5)	0,00 1
KNG1 ^φ rs710446b*, n (%)	47 (19,5)	49 (19,8)	0,966	KNG1 ^φ rs710446b*, n (%)	92 (19,6)	82 (18,2)	0,63 8
F11 rs2289252*, n (%)	113 (47,1)	122 (49,4)	0,675	F11 rs2289252*, n (%)	231 (48,4)	225 (47,2)	0,74 6
Heterocigoto, n (%)				Heterocigoto, n (%)			
Homocigoto, n (%)	39 (16,2)	46 (18,6)	0,568	Homocigoto, n (%)	72 (15,1)	126 (26,4)	<0,0 01
SRG FVL+PT, media (DS)	0,04 (0,23)	0,23 (0,54)	<0,00 1	SRG FVL+PT, media (DS)	0,40 (0,63)	0,61 (0,73)	<0,0 01
SRG TiC score, media (DS)	0,56 (0,61)	1,10 (0,89)	<0,00 1	SRG TiC score, media (DS)	0,67 (0,83)	0,97 (0,92)	<0,0 01
SRG Modelo de Haan, media (DS)	0,78 (0,56)	1,16 (0,76)	<0,00 1	SRG Modelo de Haan, media (DS)	0,85 (0,73)	1,12 (0,83)	<0,0 01
SRG TiC expandido, media (DS)	1,23 (0,66)	1,76 (0,95)	<0,00 1	SRG TiC expandido, media (DS)	1,34 (0,86)	1,70 (0,94)	<0,0 01

Como se demuestra en la Tabla 26 en la población de Sant Pau el modelo basado en FVL+PT obtiene un AUC de 0,575 (IC95% 0,547 a 0,604).

Tabla 26. Capacidad de predicción de los diferentes modelos y comparación de los nuevos modelos con el modelo clásico FVL+PT

	SRG 1 FVL+PT (IC95%)	SRG 2 TiC (IC95%)	SRG 3 Haan et al. (IC95%)	SRG 4 TiC extendido (IC95%)
SANTPAU				
Discriminación				
AUC	0,575 (0,547; 0,604)	0,677 (0,631; 0,724)	0,645 (0,596; 0,694)	0,671 (0,623; 0,719)
Valor p AUC	NA	<0,001	0,015	<0,001
Reclasificación				
IDI	NA	5,49 (3,35; 7,63)	2,43 (0,47; 4,39)	2,57 (0,65; 4,49)
Valor p	NA	<0,001	0,015	0,009
NRI	NA	19,17 (7,01; 31,33)	-5,76 (-21,84; 10,32)	-8,66 (-25,61; 8,29)
Valor p	NA	0,002	0,483	0,317
MARTHA				
Discriminación				
AUC	0,576 (0,544; 0,609)	0,605 (0,570; 0,640)	0,594 (0,557; 0,631)	0,629 (0,592; 0,665)
Valor p AUC	NA	0,008	0,478	0,037
Reclasificación				
IDI	NA	0,96 (0,02; 1,90)	-0,06 (-0,86; 0,75)	0,19 (-0,88; 1,25)
Valor p	NA	0,045	0,889	0,730
NRI	NA	4,94 (-1,46; 11,33)	-5,98 (-13,98; 2,02)	-7,11 (-16,35; 2,13)
Valor p	NA	0,130	0,143	0,131

Esta capacidad de predicción mejora cuando el modelo se basa en TiC score 0,677 frente 0,575, $p < 0,001$, al igual que ocurre con el modelo de Haan 0,645 versus 0,575, $p = 0,015$. Sin embargo este SRG de Haan no mejora la capacidad de discriminación en comparación con el modelo TiC 0,677 versus 0,645, $p = 0,346$. Cuando el modelo TiC se amplía con 4 SNP asociados a VTE (F11- rs2289252 y rs2036914, KNG1 rs710446 y FGG rs2066865) no se observa ninguna mejoría respecto a TiC, 0,677 versus 0,671, $p = 0,848$.

La misma aproximación se realizó teniendo en cuenta la historia familiar de ETV. En la Tabla 27 se recoge la capacidad de discriminación de cada SRG más la historia familiar en comparación con la historia familiar de forma aislada en la población de SANTPAU.

Tabla 27. Capacidad de predicción de los diferentes modelos en relación con la historia familiar de ETV (población de SANTPAU)

SANTPAU	Historia familiar (IC95%)	SRG 1 FVL+PT (IC95%)	SRG 2 TiC (IC95%)	SRG 3 Haan et al. (IC95%)	SRG 4 TiC extendido (IC95%)
Discriminación					
AUC	0,589 (0,545; 0,632)	0,647 (0,602; 0,691)	0,701 (0,653; 0,749)	0,684 (0,633; 0,734)	0,700 (0,649; 0,750)
Valor p AUC	NA	<0,001	<0,001	0,005	0,001
Reclasificación					
IDI	NA	3,43 (2,10; 4,76)	6,63 (4,45; 8,82)	4,28 (2,18; 6,38)	2,57 (0,40; 4,74)
Valor p	NA	<0,001	<0,001	<0,001	0,020
NRI	NA	16,04 (9,50; 22,57)	29,42 (14,33; 44,53)	6,92 (-11,40; 25,24)	0,65 (-18,57; 19,88)
Valor p	NA	<0,001	<0,001	0,459	0,947

La capacidad de discriminación de TiC más la historia familiar de ETV no fue mejorada ni por el modelo de Haan ni el modelo TiC ampliado más la historia familiar.

La reclasificación, como medida de IDI, fue significativamente mejorada tanto por TiC, TiC expandido o el modelo de Haan en comparación con el modelo FVL+PT (Tabla 26). El único SRG que demuestra una mejora significativa en la reclasificación, medida en NRI, fue TiC en comparación con el modelo simple basado en FVL+PT, (19,17; p=0,002; Tabla 26). Resultados similares fueron obtenidos cuando todos los SRG más la historia familiar de ETV fueron comparados con la historia familiar de forma aislada (Tabla 26). Los resultados de la población francesa MARTHA fueron similares a los obtenidos en la población española de SANTPAU. Se observa que el AUC se incrementa de forma significativa con respecto al modelo FVL+PT cuando se usan los

modelos TiC (0,576 versus 0,605, $p=0,008$) y TiC ampliado (0,576 versus 0,629; $p=0,037$, Tabla 26). Sin embargo el modelo TiC expandido no mejora la capacidad de discriminación sobre TiC (0,605 versus 0,629, $p=0,361$). El modelo de Haan en la población francesa no mejora la capacidad de discriminación respecto al modelo simplificado FVL+PT (0,576 versus 0,594, $p=0,47$). Cuando se analiza la reclasificación sólo se demuestra beneficio para el SRG TiC sobre el SRG FVL+PT (IDI=0,96, $p=0,045$).

En resumen, se evaluó la validez predictiva de tres SRG en dos poblaciones independientes de acuerdo a la American Heart Association Guidelines para la valoración de nuevos biomarcadores de riesgo cardiovascular y se comparó con el modelo clásico basado en FVL + PT. Como primera conclusión que confirma los hallazgos previos establece FVL + PT mejora la capacidad de predicción respecto a la historia familiar²¹⁶. La segunda conclusión que se extrae del estudio es que el modelo FVL + PT se puede mejorar en gran medida mediante el uso de nueva información genómica. En tercer lugar, comparando los tres modelos en las mismas poblaciones se concluye que el modelo TiC es el que mayor beneficio ofrece en la capacidad de predicción del riesgo de trombosis. El modelo TiC expandido no ofrece ninguna ventaja en cuanto a su potencia de predicción incrementando el coste de modelo al incluir 4 SNPs. El modelo TiC es el único de los tres nuevos modelos examinados que mejora de forma significativa la capacidad de predicción sobre la historia familiar y FVL + PT. Esta mejora consiste tanto en una mejor discriminación como una mejor reclasificación en las dos poblaciones analizadas (población española SANTPAU y población francesa MARTHA). Por lo tanto es el primer estudio que evalúa la eficacia de nuevos marcadores genómicos de ETV de acuerdo con las recomendaciones de los expertos en

el campo de la enfermedad cardiovascular y consigue demostrar una mejora en la evaluación del riesgo de ETV respecto a la valoración convencional de riesgo (historia familiar y FVL + PT). El modelo TiC puede permitir estrategias de tromboprofilaxis personalizadas y adaptadas al riesgo individual.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 Hipótesis

1. El score de Khorana es la única herramienta validada para la predicción del riesgo de ETV en los pacientes oncológicos que reciben quimioterapia en un medio ambulatorio. Sin embargo tiene una capacidad de predicción limitada del riesgo de ETV en tumores considerados de alto riesgo, entre los que se encuentran el cáncer de páncreas y los tumores cerebrales. La hipótesis de trabajo establece que la valoración del riesgo de ETV basada exclusivamente en el score de Khorana es insuficiente en tumores de alto riesgo.
2. Como segunda hipótesis se establece que el riesgo de padecer un fenómeno tromboembólico en pacientes oncológicos en tratamiento con quimioterapia sistémica en un medio ambulatorio está condicionado también por factores genómicos individuales. La inclusión de variables genómicas en los scores de riesgo empleados en la práctica clínica mejoraría la capacidad de predicción del riesgo. Los genes que vamos a analizar han demostrado su relación con la ETV de manera evidente en otros contextos clínicos.

2.2 Objetivo

1. El objetivo primario del estudio es demostrar la asociación del perfil genético y el riesgo de desarrollar un evento tromboembólico en el grupo de pacientes oncológicos considerados de riesgo que están recibiendo tratamiento con quimioterapia sistémica en un medio extrahospitalario. Este estudio se considera el inicio de una línea de investigación sobre marcadores genómicos de riesgo de trombosis en pacientes oncológicos. La intención última del estudio es establecer una herramienta clínico-genómica que nos seleccione pacientes de alto riesgo de desarrollar un evento trombótico que se beneficien de una tromboprofilaxis dirigida

con una relación beneficio/riesgo favorable, y secundariamente evitar efectos adversos de terapias no eficaces en el resto de pacientes (pacientes de bajo riesgo que no requieran una profilaxis antitrombótica). Recientemente se ha propuesto que los modelos de predicción de riesgo no sólo sirven como herramientas de selección de tromboprofilaxis sino como métodos de screening de trombosis ocultas.

2. La incidencia de ETV en los pacientes con cáncer de páncreas que reciben quimioterapia en un medio extrahospitalario en los últimos 15 años parece exceder el 20%. En nuestro medio carecemos de datos actuales sobre la verdadera incidencia de ETV en este grupo de pacientes. Ante la elevada incidencia descrita y la existencia de ensayos clínicos que demuestran una reducción significativa de los eventos tromboembólicos con reducciones superiores al 50% sin incrementar de forma significativa el riesgo de sangrado es necesario confirmar esta incidencia en nuestro medio y analizar la capacidad de predicción de estos eventos. La incidencia de ETV en los pacientes con tumores cerebrales que reciben tratamiento con radioterapia-quimioterapia o quimioterapia en un medio ambulatorio en nuestro entorno es desconocida. La implicación de la ETV en el manejo de los pacientes con tumores cerebrales es superior a otros tumores sólidos por el riesgo de sangrado intracraneal asociado a la terapia anticoagulante. Por estos motivos como objetivo secundario de este estudio se establece analizar la incidencia actual de la ETV en estos dos tipos de tumores.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Estudios piloto Hospital General Universitario Gregorio Marañón

3.1.1 Características de los estudios

Inicialmente se decidió realizar dos estudios piloto, observacionales, retrospectivos, unicéntricos que analizaran la incidencia de ETV en pacientes con diagnóstico de cáncer de páncreas y tumores cerebrales que reciben quimioterapia en un medio extrahospitalario. En segundo lugar en ambos estudios se analiza la capacidad de predicción del score de Khorana.

Se decidió seleccionar estos dos tumores por diferentes motivos:

- El cáncer de páncreas es el tumor con mayor incidencia de ETV en el momento actual^{27,67}. La tromboprofilaxis se ha demostrado eficaz y segura en los estudios CONKO-004¹³⁰ y FRAGEM-UK¹²⁸ con reducción del riesgo de trombosis superior al 60% en ambos estudios sin incrementar el riesgo de sangrado global o sangrado mayor.
- Los tumores cerebrales se encuentran entre los tumores de mayor riesgo de desarrollar un evento tromboembólico venoso, con incidencias descritas hasta 17% a los 6 meses tras el diagnóstico^{122,217}. Sin embargo en nuestro medio la incidencia de ETV en pacientes que reciben quimioterapia y radioterapia ambulatoria es desconocida. El sangrado intracerebral asociado a los fármacos anticoagulantes, tanto HBPM como AVK, en estos pacientes es de especial relevancia por la elevada morbimortalidad asociada. A diferencia de otros tumores la profilaxis primaria en los tumores cerebrales no ha ofrecido los resultados objetivados en otras neoplasias, aunque se ha observado una tendencia en la reducción de eventos tromboembólicos sin alcanzar la significación estadística¹²². En el momento actual, la terapia anticoagulante por ETV es un reto en los pacientes con diagnóstico de ETV. No existen ensayos clínicos randomizados que hayan evaluado de forma precisa la

duración e intensidad de dosis ni tampoco la necesidad de monitorización de la terapia anticoagulante. Se debe destacar que en la mayoría de ensayos clínicos de ETV y fármacos anticoagulantes los pacientes con tumores cerebrales o metástasis cerebrales son excluidos de forma sistemática. Por todos estos motivos se considera a los tumores cerebrales primarios como una de las neoplasias con prioridad en la mejora del conocimiento del manejo de la ETV y predicción del riesgo.

- La homogeneidad y la limitada variabilidad de las terapias empleadas en ambos tumores en el momento de desarrollo de los estudios favorece la interpretación de los datos y reduce la posibilidad de sesgos introducidos por el tratamiento oncológico. Con frecuencia estos pacientes son atendidos en consultas monográficas por un grupo limitado de especialistas lo que también favorece la recogida de datos

3.1.2. Criterios de selección

Estudio observacional cáncer de páncreas:

Se incluyeron pacientes consecutivos con diagnóstico histológico o citológico de cáncer de páncreas localmente avanzado o metastásico diagnosticados y tratados entre el 1 de enero de 2008 y el 31 de diciembre de 2011 en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid. Se excluyeron pacientes con tumores localizados que fueron intervenidos quirúrgicamente por el riesgo diferenciado derivado de la intervención quirúrgica. Los pacientes con diagnóstico de tumor neuroendocrino pancreático fueron excluidos por el diferente riesgo trombótico descrito en la literatura. Todos los pacientes recibieron tratamiento con quimioterapia o quimioterapia más radioterapia en un medio ambulatorio y contexto asistencial. Todos recibieron al menos un ciclo de quimioterapia en el Servicio de Oncología Médica del Hospital General

Universitario Gregorio Marañón de Madrid. Se revisaron retrospectivamente y de forma manual las historias clínicas. Se revisaron todos los informes de las pruebas de imagen realizadas incluyendo TAC, resonancia magnética y ecografía. Se recogieron los datos analíticos y antropométricos de todos los pacientes incluidos en la analítica previa a la inicio de quimioterapia para calcular el score de Khorana.

Estudio observacional tumores cerebrales:

Se incluyeron pacientes consecutivos con diagnóstico histológico de glioma cerebral tratados entre el 1 de enero de 2008 y el 31 de diciembre de 2011 en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid. Todos los pacientes recibieron tratamiento con quimioterapia o quimioterapia más radioterapia en un medio ambulatorio y contexto asistencial. Todos recibieron al menos un ciclo de quimioterapia en el Servicio de Oncología Médica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid. Se revisaron retrospectivamente y de forma manual las historias clínicas. Se revisaron todos los informes de las pruebas de imagen realizadas incluyendo TAC, resonancia magnética y ecografía. Se recogieron los datos analíticos y antropométricos de todos los pacientes incluidos en la analítica previa a la inicio de quimioterapia para calcular el score de Khorana.

3.1.3 Objetivos de los estudios

El objetivo primario de los dos estudios fue la incidencia de ETV. No existe consenso sobre la definición de ETV. Se definió ETV como cualquier evento sintomático o incidental diagnosticado de forma concomitante o posterior al diagnóstico de cáncer de páncreas o glioma. Se incluyeron dentro de los eventos: EP, TVP, TVV de todas localizaciones y trombosis asociadas a catéter. Se analizó de forma independiente en los

dos estudios la incidencia de trombosis arterial. Se definió trombosis arterial como cualquiera de los siguientes eventos: accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico, cardiopatía isquémica y/o trombosis arterial de miembros inferiores.

El objetivo secundario de los dos estudios fue analizar el score de Khorana en las dos poblaciones a estudio y su capacidad de predicción.

3.2 Estudios observacionales retrospectivos multicéntricos

3.2.1 Grupo de Trabajo Cáncer y Trombosis SEOM

El Grupo de Trabajo Cáncer y Trombosis de la SEOM fue creado en la primavera de 2011 como una necesidad ante el aumento de la incidencia de la trombosis en el paciente con cáncer en la última década, la íntima relación de esta enfermedad con las diferentes terapias empleadas en el tratamiento sistémico del cáncer y el pobre pronóstico asociado^{28,33,35,51}. En el momento actual este Grupo de Trabajo está compuesto por más de 40 miembros de diferentes hospitales de toda España procedentes de la Oncología Médica y de otras especialidades. El Grupo de Trabajo se creó con la finalidad de crear un proyecto de investigación propio e independiente, mejorar el conocimiento de esta complicación (docencia) y dotar al clínico de los recursos adecuados para optimizar el tratamiento asistencial de estos pacientes (guías clínicas y recomendaciones de manejo) y, en tercer lugar, un objetivo educativo y divulgativo dirigido al paciente con cáncer (proporcionar materiales y herramientas que permitan mejorar el conocimiento de la trombosis en el paciente con cáncer de forma específica). Dentro de las iniciativas del Grupo de Trabajo Cáncer y Trombosis de la SEOM, y en relación con los datos obtenidos en los estudios observacionales retrospectivos desarrollados en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón de

Madrid, se decidió realizar dos estudios multicéntricos a nivel nacional que confirmaran o no los datos obtenidos en los dos estudios piloto.

3.2.2 Características de los estudios

Se decidió realizar un diseño similar a los estudios iniciales desarrollados en el Hospital Gregorio Marañón de Madrid.

El primer estudio en cáncer de páncreas consistió en un estudio observacional, retrospectivo, multicéntrico, en el que se incluyeron pacientes procedentes de 10 hospitales del Grupo de Trabajo Cáncer y Trombosis de SEOM.

El segundo estudio en tumores cerebrales consistió en un estudio observacional, retrospectivo, multicéntrico, en el que se incluyeron pacientes procedentes de 10 hospitales del Grupo de Trabajo Cáncer y Trombosis de SEOM.

3.2.3 Criterios de selección

Estudio observacional cáncer de páncreas

Se incluyeron pacientes consecutivos con diagnóstico histológico o citológico de cáncer de páncreas localizado, localmente avanzado o metastásico diagnosticados y tratados entre el 1 de enero de 2008 y el 31 de diciembre de 2011 en el Grupo de Trabajo Cáncer y Trombosis de SEOM. Según lo acordado por todos los investigadores participantes en el estudio y, a diferencia del estudio inicial, se consideraron pacientes con cáncer localizado tratado con cirugía y posterior tratamiento adyuvante basado en quimioterapia o quimio-radioterapia. Se mantuvieron las mismas fechas de inclusión para poder comparar con los datos procedentes del estudio unicéntrico. Los pacientes con diagnóstico de tumor neuroendocrino pancreático de nuevo fueron excluidos por el diferente riesgo trombótico descrito en la literatura. Todos los pacientes recibieron

tratamiento con quimioterapia o quimioterapia más radioterapia en un medio ambulatorio. Todos los pacientes fueron valorados en los Servicios de Oncología Médica de 10 hospitales del Grupo de Trabajo Cáncer y Trombosis de SEOM y recibieron al menos un ciclo de quimioterapia. Se revisaron retrospectivamente y de forma manual las historias clínicas. Se revisaron todos los informes de las pruebas de imagen realizadas incluyendo TAC, resonancia magnética y ecografía. Se recogieron los datos analíticos y antropométricos de todos los pacientes incluidos en la analítica previa a la inicio de quimioterapia para calcular el score de Khorana.

Estudio observacional tumores cerebrales

Se incluyeron pacientes consecutivos con diagnóstico histológico de glioma cerebral tratados entre el 1 de enero de 2008 y el 31 de diciembre de 2011 en 10 hospitales incluidos en el Grupo de Trabajo Cáncer y Trombosis de SEOM. Todos los pacientes recibieron tratamiento con quimioterapia o quimioterapia más radioterapia en un medio ambulatorio y contexto asistencial, y al menos un ciclo de quimioterapia. Se revisaron retrospectivamente y de forma manual las historias clínicas. Se revisaron todos los informes de las pruebas de imagen realizadas incluyendo TAC, tomografía de emisión de positrones (PET), resonancia magnética y ecografía. Se recogieron los datos analíticos y antropométricos de todos los pacientes incluidos en la analítica previa a la inicio de quimioterapia para calcular el score de Khorana.

3.2.4 Objetivos de los estudios

Se mantuvieron los objetivos de los estudios unicéntricos. El objetivo primario de los dos estudios fue la incidencia de ETV. De nuevo se decidió incluir una definición ampliada de ETV, como cualquier evento sintomático o incidental diagnosticado de

forma concomitante o posterior al diagnóstico de cáncer de páncreas o glioma. Se incluyeron dentro de los eventos: EP, TVP, TVV de todas localizaciones y trombosis asociadas a catéter. Se analizó de forma independiente en los dos estudios la incidencia de trombosis arterial. Al igual que lo definido en los estudios unicéntricos se definió trombosis arterial como cualquiera de los siguientes eventos: accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico, cardiopatía isquémica, trombosis arterial de miembros inferiores.

El objetivo secundario de los dos estudios fue analizar el score de Khorana en las dos poblaciones a estudio y su capacidad de predicción.

Tanto los datos de incidencia de ETV como los obtenidos en el análisis del score de Khorana se compararon con los datos previos.

3.3 Estudio ONCOTHROMB

3.3.1 Características del estudio

Se propone un estudio piloto de investigación traslacional, observacional, analítico, prospectivo, multicéntrico, de cohortes. No se considera un estudio de intervención al no recibir los pacientes ningún tipo de terapia. Todos los pacientes reciben tratamiento estándar oncológico basado en quimioterapia o quimio-radioterapia de acuerdo a las guías clínicas ASCO, NCCN, ESMO y SEOM y la política de cada centro participante y no se modifica por la participación en el estudio. La población a estudio son pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón, páncreas, esófago-gástrico y colorrectal que inician por primera vez un tratamiento de quimioterapia o quimio-radioterapia independientemente de la finalidad de la terapia. Previo al inicio del tratamiento con

quimioterapia se procede a la extracción de una muestra de sangre de 10 cc3. Se extraerá el ADN procedente de muestras biológicas (muestra de sangre) y se procederá a la genotipación de factores genéticos protrombóticos de forma centralizada. Todos los análisis genéticos se realizan en la Unitat de Genòmica de Malalties Complexes del Institut de Recerca del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona.

La toma de muestra biológica se realiza en cada centro mediante la extracción de sangre periférica en dos tubos de EDTA y se procederá a la congelación de la muestra de forma inmediata y almacenamiento a -20°C hasta su envío a la Unitat de Genòmica de Malalties Complexes del Institut de Recerca del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona donde se realizará el análisis genómico. Sobre esta muestra biológica se realiza el análisis genómico de los SNPs incluidos en el modelo TiC al ser el modelo que ofrece la capacidad de predicción del riesgo de trombosis más robusta y precisa. El análisis estadístico es realizado por el Grupo del Hospital de Sant Pau, Dr. Andrey Ziyatdinov, en colaboración con el Grupo de Trabajo Trombosis y Cáncer. Se utiliza la misma metodología estadística descrita para el análisis de los distintos SRG e historia familiar en las cohortes de desarrollo y validación del modelo TiC basado en las curvas ROC y AUC. Los pacientes incluidos en el estudio son observados al menos 6 meses, con una duración máxima del seguimiento de 18 meses desde el inicio del primer ciclo de quimioterapia.

3.3.2 Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años.

- Diagnóstico histológico o citológico documentado de cáncer de pulmón no microcítico, cáncer colorrectal, cáncer esófago-gástrico y páncreas, incluyendo estadios localizados, localmente avanzados o metastásicos.
- Pacientes que no hayan recibido tratamiento con quimioterapia o quimio-radioterapia previamente.
- Performance status ECOG 0-2.
- Pacientes que hayan firmado el consentimiento informado del estudio.

Criterios de exclusión:

- Expectativa inferior a 3 meses de vida.
- Pacientes con performance status ECOG ≥ 3 .
- Pacientes en tratamiento anticoagulante, incluido cualquier fármaco anticoagulante sistémico, previo al diagnóstico oncológico por motivo diferente a ETV (fibrilación auricular, valvulopatía cardíaca, etc.)

Se permite la inclusión de pacientes con diagnóstico de ETV incidental o sintomática de forma concomitante al diagnóstico de la neoplasia. Estos pacientes con eventos muy precoces son de especial relevancia e interés en este estudio, como hipótesis de trabajo se establece que estos eventos precoces asociados al diagnóstico del cáncer podrían presentar una mayor predisposición hereditaria.

No se incluyeron tumores cerebrales en este estudio al no existir un estudio positivo de tromboprolifaxis en paciente ambulatorio que recibe quimioterapia¹²². Ninguno de los cuatro grandes estudios de tromboprolifaxis que consolidan el beneficio de esta estrategia SAVE ONCO¹²⁹, PROTECHT¹²⁷, FRAGEM-UK¹²⁸ y CONKO-004¹³⁰ incluyeron este tipo de pacientes. Ante la ausencia de datos favorables sobre la tromboprolifaxis en este tumor y debido a que la finalidad última de este estudio es

seleccionar pacientes para trombopprofilaxis farmacológica con una relación beneficio/riesgo favorable se desestimó incluir estos pacientes en el estudio.

3.3.3 Definición de evento

Como definición de evento se establece una definición ampliada o extendida de evento trombótico venoso. Esta definición es similar a la propuesta en los estudios observacionales del Hospital Gregorio Marañón y del Grupo de Trabajo SEOM. Se incluyen bajo esta definición cualquier EP, TVP, trombosis asociada a catéter y TVV diagnosticada de forma incidental o sintomática.

3.3.4 Hipótesis del estudio

La inclusión de variables genómicas en el análisis del riesgo de ETV en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia en un medio extrahospitalario mejora la capacidad de predicción

3.3.5 Objetivos del estudio

Estimar el riesgo individual de padecer ETV en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia en un medio extrahospitalario, analizando variables genómicas y clínicas y mejorar la capacidad de predicción del modelo predictivo de Khorana (basado en variables clínicas exclusivamente).

3.3.6 Cálculo del tamaño muestral

La información proporcionada por el perfil genético junto con otras variables clínicas permitirá construir un score clínico-genético de riesgo de trombosis (OncoThromb) que

pensamos se asociará con la ETV. Por estudios previos, como los recientemente publicados por el grupo de Memorial Sloan Kettering de Nueva York²⁷, Universidad de Rochester⁶⁷ y nuestro propio grupo en nuestra población²¹⁸, se espera una tasa de pacientes con evento trombótico venoso durante los 6 primeros meses de seguimiento de hasta el 20%. Estimamos que un punto de corte para este score de riesgo podría conseguir una sensibilidad/especificidad próxima al 80%. Con un nivel de confianza del 95% y una precisión de +/-10%, serían necesarios 62 pacientes con evento trombótico en el estudio. Por tanto el total de pacientes incluidos en el estudio será de 400.

3.3.7 Limitaciones del estudio

Una eventual limitación del estudio es la posibilidad de encontrar una incidencia de trombosis inferior al 20% estimado, lo que obligaría a ampliar el tamaño muestral para obtener el número de eventos requeridos.

3.3.8 Oportunidades y ventajas del proyecto

Las principales ventajas y oportunidades en el desarrollo del presente proyecto son:

1. Mejorar la estrategia preventiva de la ETV en los pacientes oncológicos en tratamiento con quimioterapia sistémica en un medio extrahospitalario mediante la administración de HBPM de forma selectiva en aquellos pacientes identificados como de alto riesgo donde la relación beneficio/riesgo sea favorable. Esta selección evitaría efectos adversos de la trombopprofilaxis en pacientes considerados de bajo riesgo en los que no se objetivaría ningún beneficio de esta estrategia preventiva.
2. En aquellos pacientes donde se identifique un perfil de riesgo de ETV elevado basado en variables genómicas, hipotéticamente se mejoraría la identificación de familiares en riesgo la mayoría de ellos asintomáticos. Ante la aparición de factores

de riesgo permanentes o transitorios en los familiares se podría implementar estrategias de trombopprofilaxis personalizadas basadas en una valoración de riesgo individual.

3. Mejorar el sistema de detección de mutaciones de riesgo tromboembólico. Ya que los factores genéticos incluidos en este estudio están disponibles en una herramienta de diagnóstico genético que detecta las mutaciones implicadas en el riesgo de ETV, mediante la utilización de un test genético sencillo, rápido, reproducible y aplicable a un gran número de muestras.
4. Es un proyecto factible por cuanto se dispone de un grupo de investigación genómica con larga experiencia y reconocido prestigio en el campo de la enfermedad tromboembólica (Dr. José Manuel Soria, Unitat de Genòmica de Malalties Complexes, Institut de Recerca, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau). Este estudio puede abrir una nueva vía de investigación no desarrollada previamente sobre la genómica de la ETV en el paciente con cáncer. Existen posibles escenarios de mejora del manejo de la ETV en relación con la aplicación de este tipo de herramientas clínico-genéticas. Entre estos destacan la valoración del riesgo de recurrencia que permite definir la duración e intensidad de la terapia anticoagulante.
5. Es un proyecto interesante y relevante por cuanto la enfermedad tromboembólica se considera la segunda causa de mortalidad en pacientes oncológicos con un incremento significativo de su incidencia en la última década¹ y un impacto notable en el gasto sanitario⁷⁸.

3.3.9 Consideraciones éticas

El proyecto cumple los principios éticos de la Declaración de Helsinki y ha sido aprobado por los CEIC de cada hospital participante. Cada individuo incluido fue

informado personalmente del estudio por el médico investigador responsable del reclutamiento y ha firmado por escrito un consentimiento informado que ha sido aprobado por cada CEIC. Toda la información clínica, fenotípica y genotípica derivada del presente proyecto ha sido introducida en una base de datos bajo un sistema de seguridad informático que garantiza la confidencialidad de los datos y de las personas. El tratamiento y la comunicación de datos de carácter personal se ha ajustado a lo dispuesto en la Ley que regula la Investigación Biomédica (14/07) y a toda la legislación vigente sobre protección de datos de carácter personal (Ley 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal y RD 1720/2007).

4. RESULTADOS

4.1 Estudios piloto Hospital General Universitario Gregorio Marañón

4.1.1 Estudio observacional retrospectivo cáncer de páncreas

Ochenta y cuatro pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado o metastásico consecutivos fueron identificados e incluidos en el análisis. Las características clínicas se describen en la Tabla 28:

Tabla 28. Características clínicas estudio observacional cáncer de páncreas Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Característica clínica	Resultado
Edad – años	Mediana 63,5 Rango 38-88
Sexo nº (%)	Hombre 42 (50%) Mujer 42 (50%)
ECOG nº (%)	0: 10 (11,9%) 1: 48 (57,1%) ≥2: 22 (26,2%) Desconocido 4 (4,8%)
Extensión de la enfermedad nº (%)	Localmente avanzado 42 (50%) Metastásico 42 (50%)
ETV previa nº (%)	3 (3,6%)
Port-a-cath nº (%)	35 (41,6%)
Quimio-radioterapia nº (%)	34 (40,5%)
Esquema de quimioterapia nº (%)	
Basado en gemcitabina	82 (92,7%)
Basado en platino	37 (44,0%)
Basado en fluoropirimidinas	50 (59,5%)

Treinta pacientes desarrollaron ETV, 35,7% de la población total del estudio. Seis pacientes (7,1% del total de pacientes) presentaron más de un evento en el momento de diagnóstico de ETV. En total se observaron 36 eventos. Las características de los eventos se describen en la Tabla 29.

La mayoría de los eventos fueron diagnosticados de forma precoz, el 66% de los pacientes tuvieron el primer episodio de ETV en los primeros 6 meses tras el

diagnóstico. El evento trombótico más frecuente observado fue la TVV a nivel esplácnico con afectación de las venas del eje porto-espleno-mesentérico y todas ellas fueron diagnosticadas de forma incidental mediante pruebas de imagen sin una sospecha previa evidente.

Tabla 29. Características de los eventos tromboembólicos venosos, estudio cáncer de páncreas Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Tipo de evento	Número de eventos
TVP	11
EP	12
TVV	13
Tipo de evento	Número de pacientes (%)
EP	7 (23,3%)
TVP	6 (20,0%)
TVV	11 (36,7%)
EP + TVP	4 (13,3%)
EP + VVT	1 (3,3%)
EP + VVT	1 (3,3%)

No se observaron trombosis asociadas a catéter a pesar de que un 40% de los pacientes incluidos en el estudio portaban catéter port-a-cath. No se realizó ningún tipo de estudio de screening de trombosis asociada a catéter durante el período de tratamiento de los pacientes. Sin embargo a pesar de estos resultados no se descarta la existencia de trombosis asociada a catéter subclínica o asintomática. La combinación de eventos más frecuente fue la asociación de EP más TVP. Tres pacientes (3,4% de la población) desarrollaron durante el período de observación trombosis arterial, dos ictus isquémicos y un infarto esplénico. En total 33 pacientes experimentaron un evento tromboembólico, incluyendo trombosis venosas y arteriales, lo que supone el 39,3% de los pacientes incluidos en el estudio. Ninguno de los pacientes incluidos en el estudio recibió tromboprolifaxis ambulatoria durante el tratamiento con quimioterapia.

Como objetivo secundario del estudio se analizó el score de Khorana al inicio del tratamiento con quimioterapia y su capacidad de predicción de eventos tromboembólicos venosos. El 57% de los pacientes fueron clasificados como alto riesgo (score de Khorana ≥ 3) y el 43% como riesgo intermedio (score de Khorana 2), Tabla 30.

Tabla n°30. Análisis del modelo predictivo de Khorana, cáncer de páncreas Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Modelo predictivo de Khorana Categoría de riesgo/% pacientes		Score de Khorana (puntos)	Población total (pacientes/ %)	ETV+ (pacientes/%)	ETV- (pacientes/%)
Riesgo intermedio (2 puntos)	36 (42,9%)	2	36 (42,8%)	12 (33,3%)	24 (66,7%)
		3	32 (38,1%)		
Alto riesgo (≥ 3)	48 (57,1%)	4	12 (14,3%)	19(36,5%)	33(63,5%)
		5	3 (3,6%)		
		6	1 (1,2%)		

Prácticamente el mismo porcentaje de pacientes desarrollaron ETV en la categoría de riesgo intermedio (33,0%) y en la categoría de alto riesgo (37,5%) incluyendo en este análisis los eventos incidentales y sintomáticos. Esta pequeña diferencia observada no fue estadísticamente significativa ($p > 0,05$). Debido al pequeño número de pacientes de este estudio no se observó el esperado incremento del porcentaje de eventos tromboembólicos venosos desde la categoría de 2 puntos a la categoría máxima de 6 puntos. Este estudio ha sido publicado en la revista *Clinical & Translational Oncology* en octubre de 2014²¹⁸.

4.1.2 Estudio observacional retrospectivo tumores cerebrales

Ciento ocho pacientes consecutivos con diagnóstico de glioma fueron identificados e incluidos en el análisis. Todos los pacientes recibieron tratamiento con quimioterapia o quimio-radioterapia entre enero 2008 y diciembre 2012. Las características clínicas se describen en la Tabla 31:

Tabla 31. Características clínicas, estudio tumores cerebrales Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Característica clínica	Resultado
Edad – años	Mediana 59,0 Rango 19-85
Sexo n° (%)	Hombre 60 (55,6%) Mujer 48 (44,4%)
ECOG n° (%)	0: 55 (50,9%) 1: 33 (30,6%) ≥2: 19 (17,6%) Desconocido 1 (0,9%)
Tipo de tumor	
Glioblastoma multiforme	72 (66,7%)
Astrocitoma anaplásico	29 (26,9%)
Oligodendroglioma	7 (6,5%)
Quimio-radioterapia n° (%)	90 (83,3%)
Quimioterapia n° (%)	
Temozolamida	94 (87%)
Fotemustina	6 (5,6%)
Bevacizumab	8 (7,4%)
Otros	2 (1,9%)
ETV previa n° (%)	0 (0,0%)
ETEA previa n° (%)	4 (3,7%)
Port-a-cath	88 (81,5%)

Con una mediana de seguimiento de 26 meses catorce pacientes desarrollaron ETV, 13,0% de la población total del estudio. En ningún paciente el motivo de diagnóstico de la neoplasia fue la ETV ni se diagnosticó ningún evento de forma concomitante con el tumor. Este hecho en gran medida se debe a que no es necesario realizar un TAC toraco-abdomino-pélvico en el estudio de extensión de esta enfermedad al ser la afectación extracraneal excepcional. La mediana del tiempo al diagnóstico fue 3,5 meses (rango 0-36 meses) y el 64,3% de los eventos ocurrieron en los primeros 6 meses

tras el diagnóstico. Este dato de ocurrencia es similar al observado en el estudio de cáncer de páncreas. Las características de los eventos se describen en la Tabla 32.

Tabla 32. Características de los eventos tromboembólicos venosos, estudio tumores cerebrales Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Tipo de evento	Número de eventos (%)
TVP	7 (50,0%)
EP	6 (42,9%)
TVV	1 (7,1%)

El 28,6% de los eventos fueron diagnosticados de forma incidental. La tasa de recurrencia de eventos tromboembólicos venosos fue favorable, 7,4% de los pacientes, y similar a la descrita en el estudio CLOT⁸⁰ para HBPM. La mitad de los pacientes (4 de 8 pacientes) que recibieron bevacizumab experimentaron un evento tromboembólico venoso durante el tratamiento antiangiogénico.

Se calculó el score de Khorana al inicio del tratamiento con quimioterapia (Tabla 33). El score de Khorana clásico no adjudica ningún punto de la clasificación de riesgo al tumor cerebral primario. En el 20,6% de los pacientes no fue posible calcular el score de Khorana. Únicamente dos pacientes fueron clasificados en la categoría de alto riesgo (3 o más puntos). De los pacientes que pudieron ser analizados prácticamente la totalidad, 91,8% de los pacientes con score de Khorana disponible, fueron categorizados como pacientes de bajo riesgo. Sin embargo, a pesar de ser considerados de bajo riesgo, la incidencia de ETV en este grupo alcanzó el 13,9%. La evaluación de la categoría de alto riesgo no es informativa al encontrar tan sólo el 2,3% de la población global. Este estudio fue presentado en el MASCC/ISOO International Symposium on Supportive Care in Cancer 2014, Miami, Estados Unidos²¹⁹.

Tabla 33. Análisis del modelo predictivo de Khorana, estudio tumores cerebrales Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

Modelo predictivo de Khorana		ETV+ nº pacientes (%)	ETV- nº pacientes (%)
Categoría de riesgo	nº pacientes (%)		
Bajo Riesgo (0-1 punto)	79 (73.1%)	11 (13.9%)	68 (86.1%)
Riesgo intermedio (2 puntos)	5 (4.6%)	2 (40%)	3 (60%)
Riesgo alto (3-6 puntos)	2 (1.9%)	0 (0%)	2 (100%)
Desconocido	22 (20.4%)	1 (4.5%)	21 (95.5%)

4.2 Estudios observacionales retrospectivos multicéntricos

4.2.1 Estudio cáncer de páncreas

Se incluyeron 626 pacientes consecutivos diagnosticados de cáncer de páncreas exocrino y tratados con quimioterapia en un medio ambulatorio entre el 1 de enero de 2008 y el 31 de diciembre de 2011 en 10 hospitales españoles pertenecientes al Grupo de Trabajo Cáncer y Trombosis de SEOM. Las características clínicas de los pacientes se describen en la Tabla 34.

Con una mediana de seguimiento de 9,3 meses, 138 pacientes desarrollaron al menos un evento tromboembólico venoso, incidencia 22,0% del total de la población. La descripción de los episodios trombóticos se describe en la Tabla 35.

El evento más frecuente diagnosticado fue la TVP de extremidades. La TVV – esplácnica se posicionó en segunda posición por encima de la EP. En cuanto a las EP prácticamente la mitad de los eventos fueron diagnosticados incidentalmente. La

mayoría de las TVV – esplácnica (>90%) fueron diagnosticadas incidentalmente y globalmente suponen más de dos tercios (67,6%) de los eventos incidentales.

Tabla 34. Estudio multicéntrico cáncer de páncreas: características clínicas

Característica clínica	Resultado
Edad – años	Mediana 65 Rango 32-88
Sexo n° (%)	Hombre 359 (57,4%) Mujer 267 (42,6%)
ECOG n° (%)	0: 160 (25,6%) 1: 310 (49,5%) ≥2: 140 (22,4%) Desconocido 16 (2,5%)
Localización cáncer de páncreas n° (%)	
Cabeza	375 (59,9%)
Cuerpo	80 (12,8%)
Cola	80 (12,8%)
Overlapping	77 (12,3)
Desconocido	14 (2,2%)
Extensión tumoral n° (%)	
Localizado	70 (11,2%)
Localmente avanzado	186 (29,7%)
Metastásico	369 (58,9%)
Desconocido	1 (0,2%)
ETV previa	20 (3,2%)
Catéter venoso central	136 (21,4%)

Tabla 35. Estudio multicéntrico cáncer de páncreas: descripción eventos tromboembólicos.

Tipo de ETV	Incidental	Sintomático	Total (n=138)
TVP	8 (14,3%)	48 (85,7%)	56 (40,6%)
TVV - esplácnica	48 (90,6%)	5 (9,4%)	53 (38,4%)
EP	19 (47,5%)	21 (52,5%)	40 (30,0%)
Trombosis venosa superficial	0 (100%)	2 (100%)	2 (1,4%)
Otros	3 (50,0%)	3 (50,0%)	6 (4,3%)
ETV múltiples	7 (36,8%)	12 (63,2%)	19 (13,7%)

El 48,2% de los eventos fueron diagnosticados en los 3 primeros meses tras el diagnóstico oncológico y, a los 6 meses, el 64% de los episodios tromboembólicos venosos. La ETV motivó el diagnóstico del tumor (signo o síntoma que motivó la consulta) en el 2% de los pacientes analizados y el 22,5% de los eventos fueron diagnosticados durante el estudio de extensión. El 25% de los pacientes con ETV

presentaban antecedente de cirugía oncológica previa en los meses inmediatamente previos al diagnóstico. Se observó una recurrencia de ETV tras terapia anticoagulante en el 10,2% de los pacientes afectados.

El análisis del score de Khorana incluyendo todo tipo de eventos, sintomáticos e incidentales, no demostró diferencias significativas entre las categorías de riesgo intermedio y alto riesgo; $p=0,256$ (Tabla 36)^{220,221}.

Tabla 36. Estudio multicéntrico cáncer de páncreas: análisis del score de Khorana

Categoría de riesgo de Khorana	Nº pacientes	Sin ETV nº - %	Con ETV nº - %
Riesgo intermedio (2 puntos)	373	295 (79%)	78 (21%)
Alto riesgo (≥ 3 puntos)	229	172 (75%)	57 (25%)
Desconocido	24	21 (87,5%)	3 (12,5%)

La mediana de supervivencia global del estudio fue 10,4 meses (IC95% 9,1-11,6 meses). Los pacientes que presentaron eventos sintomáticos se asociaron con una peor supervivencia en comparación con los pacientes que no presentaron ETV (HR 1,35, IC95% 1,03-1,77, $p=0,028$; Figura 14 y Tabla 37).

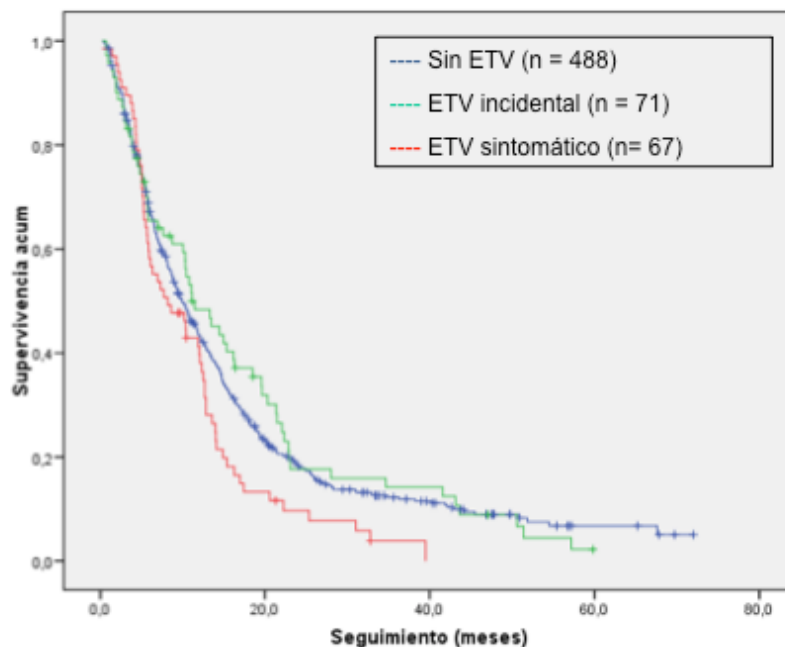
Tabla 37. Estudio multicéntrico cáncer de páncreas: análisis de supervivencia

Comparación de pacientes	HR IC95%
ETV sintomática vs. no ETV	HR 1,35, IC95% 1,03-1,77, $p=0,028$
ETV sintomática vs. ETV incidental	HR 1,57, IC95% 1,09-2,28, $p=0,016$
ETV incidental vs. no ETV	HR 0,93, IC95% 0,71-1,22, $p=0,623$
TVV esplácnica incidental vs. no ETV	HR 0,80, IC95%, 0,57-1,10; $p=0,17$
EP-TVP vs. TVV esplácnica	HR 1,92, IC95%, 1,29-2,86; $p<0,05$

Se analizó la implicación en supervivencia de los eventos incidentales respecto a los sintomáticos (Tabla 37). La supervivencia fue significativamente peor en los pacientes con diagnóstico de ETV sintomática en comparación con los pacientes con ETV incidental (HR 1,57, IC95% 1,09-2,28, $p=0,016$; Figura 14). En este análisis se debe

señalar que la TVV – esplácnica comprendía las dos terceras partes de los eventos incidentales y, en cambio, en los episodios sintomáticos tan solo alcanzaba el 7,5% de los eventos. Por último se procedió a comparar la supervivencia entre pacientes con eventos incidentales frente a pacientes sin ETV. No se demostraron diferencias en supervivencia entre estos dos grupos de pacientes (HR 0,93, IC95% 0,71-1,22, p=0,623; Figura 14 y Tabla 37).

Figura 14. Estudio multicéntrico cáncer de páncreas: curvas de supervivencia ETV vs. no ETV.



Ante los resultados observados en supervivencia se realizó un análisis específico sobre la implicación pronóstica de la TVV – esplácnica incidental²²². La supervivencia de VVT – esplácnica fue comparable a los pacientes sin ETV (HR 0,80, IC95%, 0,57-1,10; p=0,17). Se comparó la supervivencia global de TVV – esplácnica frente a la supervivencia de los pacientes diagnosticados de TVP o EP. Se observó una supervivencia significativamente peor en los pacientes afectados de TVP o EP (HR 1,92, IC95%, 1,29-2,86). La población de pacientes con TVV – esplácnica no presentó

diferencias en las características clínicas respecto a la población total del estudio excepto en la localización intrapancreática del tumor primario. La localización tumoral más frecuente en los pacientes con trombosis venosa esplácnica se situó a nivel del cuerpo de páncreas (Tabla 38).

Tabla 38. Estudio multicéntrico cáncer de páncreas: localización tumoral TVV- esplácnica incidental vs. población global

Localización cáncer de páncreas	Población global	TVV - esplácnica
Cabeza	60%	32%
Cuerpo	14%	34%
Cola	13%	23%
Overlapping	11%	11%
Desconocido	2%	0%

Los tumores localizados en cuerpo y cola de páncreas fueron el doble en la población de TVV – esplácnica en comparación con la población global del estudio (57% vs. 27%). Se sugiere un efecto anatómico o mecánico para explicar esta diferencia observada en las dos poblaciones.

Ante los datos recientemente publicados en diciembre de 2014 por el grupo de la Clínica Mayo en cáncer de pulmón²²³, en los que se observa una peor supervivencia en los pacientes con ETV precoz (considerando evento precoz al evento diagnosticado en los primeros tres meses tras el diagnóstico oncológico) en comparación con los eventos tardíos (>3 meses), se decide realizar un análisis de supervivencia en el subgrupo de pacientes con enfermedad metastásica. Los pacientes con ETV precoz presentaron una supervivencia significativamente peor en comparación con los pacientes con ETV tardía, mediana de supervivencia global 5,2 meses vs. 11,5 meses (p=0,0002). Este dato confirma los resultados obtenidos en cáncer de pulmón y puede traducir una biología tumoral más agresiva asociada al evento tromboembólico precoz.

4.2.2 Estudio tumores cerebrales

Cuatrocientos sesenta y nueve pacientes consecutivos fueron identificados e incluidos en el análisis procedentes de 10 hospitales adheridos al Grupo de Trabajo Cáncer y Trombosis de SEOM. Todos los pacientes recibieron tratamiento con quimioterapia o quimio-radioterapia en un medio ambulatorio entre 2008 y 2012. Las características clínicas se describen en la Tabla 39:

Tabla 39. Estudio multicéntrico tumores cerebrales: características clínicas

Características clínicas	Resultado
Edad – años	Mediana 60,5 años Rango 19-85
Tipo de tumor nº (%)	
Glioblastoma multiforme	348 (74,2%)
Astrocitoma anaplásico	82 (17,5%)
Ologodendroglioma	27 (5,7%)
Desconocido	12 (2,6%)
ETV previa nº (%)	5 (1,1%)
ETAR previa nº (%)	28 (5,9%)
Tipo de primer evento	
EP	84,3%
TVP + trombosis venosa superficial	15,7%

La incidencia global de ETV observada fue 13,6%, siendo la EP el evento más frecuente observado. Se procedió a analizar el score de Khorana. No se observaron diferencias entre los pacientes afectados de ETV y no afectados en relación con el score de Khorana, incluyendo variables clínicas como quimioterapia, cirugía, terapia antiangiogénica o variables sociodemográficas (Tabla 40).

Tabla 40. Estudio multicéntrico tumores cerebrales: análisis score de Khorana

Score de Khorana Categoría de riesgo	Pacientes nº (%)	ETV + nº (%)	ETV – nº (%)
Riesgo intermedio	300 (63,9)	38 (12,6)	262 (87,4)
Alto riesgo	84 (17,9)	6 (7,1)	78 (92,9)

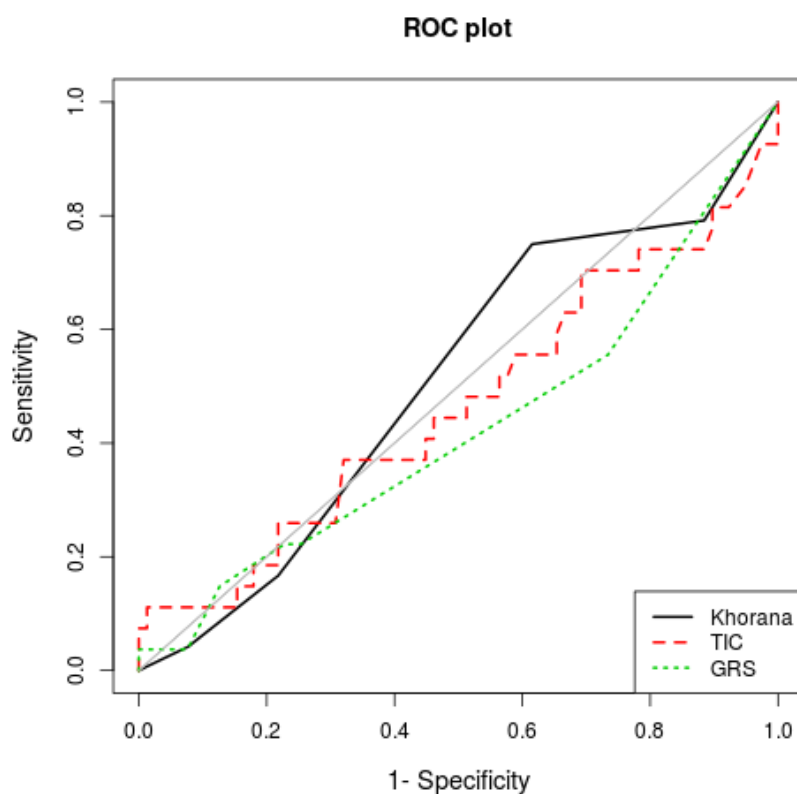
4.3 Estudio ONCOTHROMB

Cuando el 25% de la muestra del estudio alcanzó un seguimiento de 6 meses se realizó una primera valoración de la capacidad de predicción del modelo de Khorana, del modelo TiC y de las variables genómicas de forma aislada²²⁴. Cada modelo está basado en el algoritmo de clasificación Support Vector Machine (SVM) que empareja las variables predictoras a la variable respuesta (si el paciente ha presentado trombosis o no). La capacidad predictiva de cada modelo se definió en términos de la capacidad de discriminación de las diferentes funciones de riesgo de ETV expresadas como el AUC de las curvas ROC. Los resultados fueron los siguientes Tabla 41 y Figura 14:

Tabla 41. Análisis preliminar estudio ONCOTHROMB: AUC curvas ROC

Modelo	AUC IC95%
Score de Khorana	0,509 [0,386 – 0,633]
Score TiC	0,466 [0,331 – 0,600]
Modelo basado exclusivamente en variable (modelo GRS)	0,426 [0,301 – 0,550]

Figura 15. Análisis preliminar estudio ONCOTHROMB: AUC curvas ROC.



Se observó que los tres modelos propuestos presentaban una capacidad de predicción muy limitada, ofreciendo el AUC de menor cuantía el modelo basado exclusivamente en variables genómicas (modelo GRS). Los pacientes que han sufrido trombosis tuvieron un TiC ligeramente superior (1.3 veces) a los que no han sufrido trombosis (0.0247 vs 0.019). Los pacientes que han sufrido un evento trombotico y que tienen un score de Khorana 0, tienen un TiC 6 veces más alto que los pacientes sin trombosis (0.03 vs 0.019). A continuación se presentan los datos del análisis establecido tras alcanzar la mitad de la muestra una mediana de seguimiento de 6 meses²²⁵. Se incluyeron en el análisis 207 pacientes. Las características clínicas se presentan en la Tabla 42.

Tabla 42. Estudio ONCOTHROMB: Características clínicas

Características clínicas		
Edad n° (%)	Mediana Hombre Mujer	64,6 años 64,0% 65,3%
Sexo n° (%)	Masculino Femenino No disponible	61,8% (128) 35,3% (73) 2,9% (6)
Tipo de tumor n° (%)	Pulmón Colorrectal Esofago-gástrico Páncreas No disponible	50 (24,1%) 82 (39,6%) 30 (14,5%) 44 (21,3%) 1 (0,5%)
Estadio n° (%)	I II III IV No disponible	2 (1%) 39 (18,8%) 52 (25,1%) 103 (49,8%) 11 (5,3%)
Historia familiar ETV n° (%)	Si No No valorado	10 (4,8%) 196 (94,7%) 1 (0,5%)
Fumador n° (%)	Si No No valorado	152 (73,4%) 54 (26,1%) 1 (0,5%)
Diabetes mellitus tipo II n° (%)	Si No Otro diagnóstico de diabetes No valorado	45 (21,7%) 125 (60,4%) 36 (17,4%) 1 (0,5%)
IMC kg/m ² n° (%)	Mediana Media – desviación estándar <25 kg/m ² ≥25 - <30 kg/m ² ≥30 kg/m ² No valorado	24,3 25,0 ± 4,5 115 (55,6%) 60 (29,0%) 29 (14,0%) 3 (1,45%)

Se incluyeron pacientes con todos los estadios I-IV. La mitad de los pacientes presentaron enfermedad metastásica y si consideramos los estadios III-IV se alcanza el 74,9% de la muestra. La incidencia total de ETV fue 23,5%. En la Tabla 43 se muestra la incidencia de ETV según estadio del tumor, se observa como era de esperar una mayor incidencia de ETV según se incrementa el estadio.

Tabla 43. Estudio ONCOTHROMB: incidencia de ETV según estadio tumoral

Estadio del tumor	ETV- n° (%)	ETV + n° (%)
Estadio 1	2 (100%)	0 (0%)
Estadio 2	36 (92,3%)	3 (7,7%)
Estadio 3	43 (82,7%)	9 (17,3%)
Estadio 4	74 (71,8%)	29 (28,1%)
No definido	9 (81,8%)	2 (18,2%)
Total	164 (79,2%)	43 (20,8%)

La neoplasia más frecuente incluida en este análisis fue el cáncer colorrectal. El tumor con mayor incidencia de ETV fue el cáncer de páncreas seguido del cáncer de pulmón, colorrectal y por último el cáncer esófago-gástrico (Tabla 44):

Tabla 44. Estudio ONCOTHROMB: incidencia de ETV según tipo de tumor

Tipo de tumor	ETV - n° (%)	ETV + n° (%)
Colorrectal	70 (85,4%)	12 (14,6%)
Esofago-gástrico	28 (93,3%)	2 (6,7%)
Páncreas	25 (56,8%)	19 (43,2%)
Pulmón	41 (82,0%)	9 (18,0%)
No definido	0 (0%)	1 (100%)

Se obtuvo el score de Khorana a la entrada del estudio que coincidía con el inicio del primer ciclo de quimioterapia (Tabla 45).

Tabla 45. Estudio ONCOTHROMB: score de Khorana

Puntos	Categoría de riesgo	Pacientes n° (%)
0 puntos	Bajo riesgo	43 (20,8%)
1-2 puntos	Riesgo intermedio	121 (58,4%)
≥3 puntos	Alto riesgo	36 (17,4%)
No disponible	-	7 (3,4%)

La incidencia de ETV en función de la puntuación del score de Khorana fue la siguiente (Tabla 46):

Tabla 46. Estudio ONCOTHROMB: incidencia de ETV en función de puntuación score de Khorana

Puntuación score de Khorana	ETV - n° (%)	ETV + n° (%)
0	35 (81,4%)	8 (18,6%)
1	46 (88,5%)	6 (11,5)
2	51 (73,9%)	18 (26,1%)
3	20 (74,1%)	7 (25,9%)
4	7 (77,8%)	2 (22,2%)
No definido	5 (71,4%)	2 (28,6%)

En cada paciente se realizó el TiC score. TiC score está basado en una combinación de factores de riesgo genéticos y clínicos de enfermedad tromboembólica según se desarrolló en el estudio de Soria et al¹⁷⁶. Los factores incluidos se describen en la Tabla 47.

Tabla 47. Estudio ONCOTHROMB: Factores de riesgo genéticos y clínicos incluidos en TiC score

TiC score	
Factores de riesgo genético	Factores de riesgo clínicos
F5 rs6025/rs118203906/rs118203905	Edad (valor numérico en años)
F2 rs1799963	Sexo Masculino Femenino
F12 rs1801020	Historia familiar de ETV Si No
F13 rs5985	IMC (valor numérico en kg/m ²)
SERPINC1 rs121909548	Fumador Si No
SERPINA10 rs2232698	Diabetes tipo II Si No
Grupo sanguíneo A1 (rs8176719, rs7853989, rs8176743, rs8176750)	

En base a los resultados obtenidos en el primer análisis (25% de la población) se procedió a construir cuatro modelos predictivos diferentes basados en las siguientes características. Tabla 48.

Tabla 48. Estudio ONCOTHROMB: Modelos predictivos

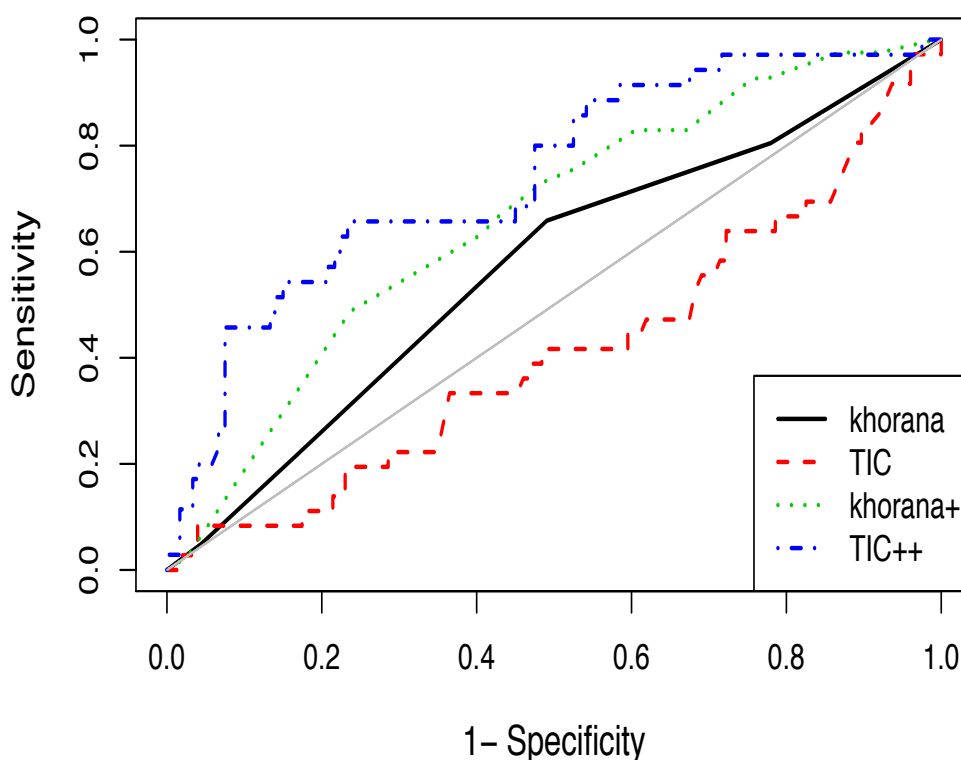
Modelos predictivos	Variables incluidas
Modelo 1	Score de Khorana
Modelo 2	Score TiC
Modelo 3	Score de Khorana ampliado (estadio cáncer)
Modelo 4	Score TiC ampliado (estadio cáncer y tipo de tumor)

La capacidad de predicción para los cuatro modelos se recogen en la Tabla 49 y Figura 15:

Tabla 49. Estudio ONCOTHROMB: AUC curvas ROC modelo de Khorana, TiC, Khorana ampliado y TiC ampliado.

Modelo predictivo	AUC IC95%
Score de Khorana	0,569 [0,474 – 0,664]
Score TiC	0,412 [0,304 – 0,521]
Score de Khorana ampliado (Khorana+), estadio tumoral	0,662 [0,572 – 0,751]
score TiC ampliado (TIC++), estadio tumoral y tipo de tumor	0,742 [0,649 – 0,836]

Figura 15. Estudio ONCOTHROMB: AUC curvas ROC modelo de Khorana, TiC, Khorana ampliado y TiC ampliado



Los resultados obtenidos indican que ambos modelos, TiC y Khorana, predicen mejor con la adición de variables oncológicas como estadio tumoral del cáncer y tipo de tumor. El modelo con mayor capacidad de discriminación es el modelo TiC ampliado que alcanza un AUC 74,2. La comparación de TiC ampliado con el modelo de Khorana demuestra un incremento significativo en la capacidad de discriminación favorable a TiC ampliado: AUC modelo TiC ampliado 74,2 vs. AUC modelo de Khorana 56,9. También se demuestra una mejora de la predicción respecto al modelo de Khorana ampliado :AUC TiC ampliado 74,2 vs. AUC Khorana ampliado 66,2.

Se concluye que TiC ampliado predice el riesgo de ETV en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia en un medio ambulatorio significativamente mejor que el modelo de Khorana y es el modelo que proporciona la capacidad de predicción más robusta.

5. DISCUSIÓN

Según avanza el conocimiento de las diferentes enfermedades nuevos biomarcadores y test complejos están cambiando el concepto tradicional de valoración de riesgo. Dado que la ETV en los pacientes con cáncer es una complicación muy frecuente, asociada a mal pronóstico y en claro aumento en las dos últimas décadas¹ no es sorprendente que el interés por esta enfermedad haya aumentado rápidamente y de forma notable en los últimos 5 años. Sin embargo predecir con precisión el riesgo de desarrollar una enfermedad compleja de un individuo es extremadamente difícil. Esta dificultad en gran medida resulta por múltiples factores de riesgo descritos e implicados en esta enfermedad. Muchos de estos factores no están bien definidos o ponderados en el paciente con cáncer y sus interacciones son desconocidas. Además la ETV tiene un gran número de factores de riesgo relacionados con la variabilidad genética del individuo muchos de ellos desconocidos. A pesar del relevante componente genético en el riesgo de padecer un evento tromboembólico venoso, en la práctica clínica oncológica no se realiza ninguna medición en este sentido. En la práctica clínica asistencial no oncológica habitualmente se utilizan tan solo dos de estas variantes, FVL y PT, a pesar del conocimiento generado por los GWAS y de los múltiples polimorfismos descritos y asociados a la ETV.

En respuesta a esta necesidad se han desarrollado cuatro estudios observacionales en dos de los tumores de mayor riesgo de padecer trombosis venosa, cáncer de páncreas y gliomas. En estos estudios se analiza la incidencia de ETV y la capacidad de predicción del único score validado hasta el momento, el score de Khorana. En un segundo término se ha realizado un estudio traslacional prospectivo que nos ofrece una nueva herramienta capaz de predecir el riesgo de ETV basada en información clínico-genómica.

5.1 Incidencia de ETV estudios observacionales cáncer de páncreas

En los dos estudios observacionales realizados en cáncer de páncreas se observa una incidencia de ETV superior al 20%. En el estudio unicéntrico del Hospital Gregorio Marañón la incidencia alcanzada es del 35,7% absolutamente similar a la incidencia de los estudios norteamericanos de Memorial²⁷ y Rochester⁶⁷ (35-36%). La incidencia descrita en el estudio multicéntrico es menor, sobrepasando el 20% pero lejos de la barrera del 30%. No se dispone de una explicación satisfactoria para poder justificar esta diferencia observada entre los dos estudios. Los eventos incidentales, en especial la EP y TVV esplácnica, pudieran explicar en parte esta diferencia al observar una ligera menor incidencia de estos eventos en el estudio multicéntrico y pudieran estar condicionados por la técnica y el especialista en radiología implicado. Por otra parte, en el estudio multicéntrico se incluyeron pacientes con cáncer de páncreas localizado que recibieron quimioterapia en un contexto adyuvante sin evidencia de enfermedad. Los pacientes con neoplasias con estadio I-II y sin evidencia de actividad tumoral presentan un riesgo significativamente inferior a los pacientes con enfermedad localmente avanzada o metastásica y tumores con enfermedad activa. Estas diferencias podrían explicar al menos en parte las diferencias observadas entre las dos poblaciones de estudio.

Lo que si se puede concluir de estos dos estudios es que la incidencia de ETV en cáncer de páncreas incluyendo eventos incidentales y sintomáticos es muy elevada en un contexto de práctica clínica rutinaria y merece una consideración especial la tromboprofilaxis primaria. Los datos procedentes de los estudios CONKO-004¹³⁰ y FRAGEM UK¹²⁸ y diversos metaanálisis demuestran una reducción de ETV superior al

60%, sin incrementar el sangrado ni empeorar la supervivencia con HBPM. La incidencia observada en nuestro medio superior al 20% obliga a valorar esta estrategia profiláctica en los pacientes recién diagnosticados que inician por primera vez un tratamiento con quimioterapia sistémica. En la última guía SEOM Cáncer y Trombosis⁴⁷ publicada a final de 2014 se mantenía la recomendación de no realizar tromboprofilaxis de rutina indiscriminada. Sin embargo, por primera vez abría una recomendación específica en cáncer de páncreas, considerándolo como un tumor de especial riesgo e individualizado del resto de neoplasias. La recomendación SEOM concluye que se debería valorar la instauración de tromboprofilaxis en todos los pacientes con cáncer de páncreas con bajo riesgo de sangrado que fueran a iniciar un tratamiento de quimioterapia sistémica. La recomendación de ISTH¹¹³ se establecía en términos similares y ponía en relación la tromboprofilaxis en cáncer de páncreas con el estadio localmente avanzado o metastásico. Si se plantea una estrategia de tromboprofilaxis primaria en pacientes con cáncer de páncreas se debe tener en cuenta el tiempo de ocurrencia. Se ha observado una incidencia superior al 60% en los 3-6 primeros meses tras el diagnóstico tumoral en nuestros dos estudios, reproduciendo los datos observados en la literatura. Por lo tanto la tromboprofilaxis primaria debe de contemplar al menos los 3-6 primeros meses tras el diagnóstico.

Un hecho significativo es la ausencia de trombosis asociada a catéter en el estudio unicéntrico a pesar de que el 40% de los pacientes fueron portadores de catéter venoso central para administrar quimioterapia. En el estudio multicéntrico se reproducen los datos con una incidencia inferior al 1%. Estas cifras están en la línea de las observadas en las últimas décadas, con incidencias globales inferiores al 4%. Esta reducción progresiva de trombosis asociada a catéter en los últimos años se ha puesto en relación

con los nuevos materiales empleados en la fabricación, mejora de las técnicas de inserción, etc.

Si analizamos las características tumorales, podemos afirmar que las dos poblaciones incluidas en los estudios observacionales de cáncer de páncreas son representativas de los tumores que son habitualmente atendidos en la práctica clínica. La localización tumoral primaria pancreática a nivel de la cabeza, con una incidencia aproximada del 60%, es coincidente con lo identificado en la literatura^{226,227,228}.

5.2 Incidencia de ETV estudios observacionales tumores cerebrales

La incidencia de ETV descrita en el estudio unicéntrico fue 13%, congruente con las cifras comunicadas por otros estudios que oscilan entre 3-24%^{229,230}. De nuevo se objetiva un incremento significativo de los eventos en los 6 primeros meses tras el diagnóstico. El estudio más reciente con un diseño prospectivo publicado en septiembre de 2015 describe una densidad de eventos claramente superior en el período comprendido entre el diagnóstico y el sexto mes de evolución²³⁰.

En el estudio unicéntrico destaca la incidencia de ETV en los pacientes tratados con bevacizumab, que alcanza 50%. Sin embargo no se pueden extraer conclusiones por el limitado número de pacientes incluidos en el análisis (8 pacientes). Sería deseable ampliar este análisis al estudio multicéntrico. En el metaanálisis más reciente publicado que analiza el riesgo de eventos vasculares en glioblastoma multiforme tratados con bevacizumab y que incluyó 3 estudios se demuestra una tendencia a incrementar el riesgo de EP ($p=0,07$) sin diferencias en otros eventos (TVP o trombosis venosas en otras localizaciones).

En el estudio multicéntrico se reproduce la incidencia observada en el estudio del Hospital Gregorio Marañón, con 13,6% de los pacientes afectados de ETV. El 85% de los eventos diagnosticados en estos pacientes fueron EP. Este dato no se observó en el estudio unicéntrico donde la incidencia de EP y TVP fue similar, próxima al 50%. No existe una explicación evidente o que justifique este hallazgo.

Un hecho a considerar en este tipo de tumores es la ausencia de estudios evolutivos de TAC de tórax, abdomen y pelvis en estos pacientes al no ser necesario en la evaluación de respuesta de la enfermedad oncológica de base. La ausencia de estos estudios de imagen condiciona una menor incidencia de eventos incidentales sobre todo TVV y EP. Por el momento este estudio no se ha podido realizar un análisis de supervivencia global por insuficiente información recopilada.

5.3 Definición de ETV extendida

La definición de ETV extendida utilizada en todos los estudios desarrollados (estudios unicéntricos observacionales, estudios multicéntricos observacionales y estudio ONCOTHROMB) obedece a los datos descritos en la literatura que demuestran que los eventos incidentales presentan un pronóstico similar a los eventos sintomáticos y se encuentran desde un punto de vista fisiopatológico íntimamente relacionados con los eventos sintomáticos⁹⁷. Estudios en otros contextos que han incluido pacientes con cáncer han demostrado una fuerte asociación entre la TVP asintomática o incidental y el posterior desarrollo de ETV sintomática^{231,232,233}. El incluir una definición ampliada o extendida de ETV puede condicionar un incremento en la incidencia descrita de ETV. Sin embargo, ésta ha sido la definición aceptada por las dos series más recientes e importantes en cuanto al número de pacientes incluidos en cáncer de páncreas^{27,67}. En

este mismo sentido el último estudio publicado en 2015 sobre el tratamiento de la ETV, estudio CATCH²³⁴, ha propuesto una definición de recurrencia como objetivo primario del ensayo en la que se han considerado tanto eventos incidentales como sintomáticos. Hasta la fecha el estudio CATCH es el ensayo clínico que más pacientes ha incluido en el contexto de tratamiento de ETV, 900 pacientes, y ha evaluado el tratamiento a dosis plenas durante 6 meses. La inclusión de eventos incidentales dentro de los objetivos primarios del estudio marca una nueva tendencia sobre la valoración y repercusión de estos eventos en comparación con lo establecido en la década pasada. El estudio CLOT publicado en 2003⁸⁰, analizaba también el tratamiento de la ETV en los pacientes con cáncer y hasta la publicación del estudio CATCH era el estudio más robusto y con más pacientes incluidos en esta indicación. El estudio CLOT no consideró los eventos incidentales dentro de los objetivos del estudio (ni primarios ni secundarios). Existe por tanto una necesidad de estandarizar la definición de ETV para poder aplicarla en todos los estudios tanto observacionales como de intervención en la ETV del paciente con cáncer. Existe incertidumbre sobre si todos los eventos incidentales tienen la misma repercusión clínica en el pronóstico. Se ha sugerido que las EP a nivel subsegmentario, unilaterales, aisladas, sin repercusión sintomática y sin coexistencia de TVP podrían no tener implicación en supervivencia ni requerir una terapia anticoagulante específica. De forma similar se ha sugerido la ausencia de impacto en el pronóstico de los pacientes con trombosis venosas esplácnicas incidentales y asintomáticas en diferentes neoplasias incluidas las neoplasias digestivas. Hasta el momento escasos datos procedentes de ensayos clínicos o estudios observacionales prospectivos valoran la implicación pronóstica-terapéutica de estos eventos incidentales. Sería deseable desarrollar estudios que contesten a estas cuestiones para optimizar el manejo de los eventos incidentales.

5.4 Limitaciones del score de Khorana

El score de Khorana es el único modelo predictivo validado tanto interna como externamente en el momento actual para valorar el riesgo de ETV sintomática en los pacientes con cáncer en un medio ambulatorio^{51,147,148}. A pesar de las múltiples validaciones del modelo publicadas en la literatura, al analizar detalladamente el estudio que generó este score se observa que presenta limitaciones evidentes en relación con su capacidad de predicción: la incidencia de ETV sintomática en las cohortes de desarrollo y validación en la categoría de alto riesgo fue inferior al 10% en ambas, lo que condiciona un valor predictivo positivo que oscila entre 6,7-7,1%. La sensibilidad obtenida se puede considerar también subóptima alcanzando el 40% en la cohorte inicial y el 35,7% en la cohorte de validación en la categoría de mayor riesgo de padecer ETV.

También existe controversia en relación con el diseño del estudio que dio lugar a la creación del score de Khorana¹³⁹: en primer lugar la mediana de seguimiento del estudio fue tan solo de 2,5 meses. Con esta mediana de seguimiento no se capturan ni la mitad de los eventos trombóticos limitando las conclusiones del estudio. Hubiera sido deseable un seguimiento de al menos 6 meses, con esta cifra se puede valorar aproximadamente dos tercios de los eventos trombóticos. En este sentido nuestros cuatro estudios observacionales reproducen los datos observados previamente en otros estudios donde se diagnostican el 60-70% de los eventos en los 6 primeros meses tras el diagnóstico de la ETV. Por lo tanto hubiera sido deseable extender el período de seguimiento al menos hasta 6 meses.

En segundo lugar, este estudio no fue diseñado para valorar la ETV en el paciente con cáncer que recibe quimioterapia en un medio ambulatorio. Los pacientes incluidos en este estudio procedían de un estudio observacional multicéntrico norteamericano sobre la incidencia de neutropenia en pacientes que reciben quimioterapia. Como es de esperar el objetivo primario del estudio no fue la incidencia de ETV ni ningún otro ítem relacionado con esta complicación. El objetivo primario estaba relacionado con la incidencia de neutropenia febril en los 4 primeros ciclos de quimioterapia.

Globalmente el número total de eventos trombóticos fue relativamente bajo. Tan solo ochenta y ocho pacientes de los 4066 pacientes incluidos en las dos cohortes desarrollaron ETV, obteniendo una incidencia global de 2,2%.

Ciertos tumores claramente asociados al desarrollo de ETV como el cáncer de páncreas o estómago supusieron menos del 2% de la población incluida. A pesar de esta baja incidencia de cáncer pancreático o gástrico ambos alcanzaron la máxima puntuación de riesgo en el score, 2 puntos, reflejando la gran carga de ETV asociada a estas dos neoplasias. Cabe destacar que un tumor con una clara asociación con la ETV como son los tumores cerebrales prácticamente no estaban representados en el estudio (4 pacientes, 0,1% de la población), por lo que es altamente difícil obtener alguna cifra significativa o informativa con estos valores. No debemos olvidar que en la puntuación del score de Khorana los tumores cerebrales son considerados como de bajo riesgo, en clara relación con el ínfimo porcentaje de pacientes incluidos en el estudio. En la guía ASCO 2014⁴⁴ se procedió a modificar el score de Khorana e incluir en la valoración de riesgo de ETV a los tumores cerebrales otorgándoles dos puntos como al cáncer de páncreas. Básicamente la población incluida en la cohorte de desarrollo y validación del

score de Khorana se incluyeron pacientes considerados de bajo riesgo, siendo el cáncer de mama un tumor globalmente considerado de bajo riesgo como el tumor más frecuente (34,6% de los pacientes incluidos en el estudio).

Otra limitación del estudio fue el diagnóstico de ETV. Este diagnóstico fue realizado por el médico que trató al paciente sin ser revisado por un Comité independiente. También se puede argumentar en sentido opuesto, pudiendo haber infradiagnosticado un porcentaje significativo de eventos paucisintomáticos.

Este modelo se desarrolló durante los años 2002-2005 previo a la expansión de la terapia antiangiogénica y los fármacos biológicos en el cáncer. Además en el estudio se excluyeron pacientes que recibían fármacos biológicos, inmunoterapia o quimioterapia continua con agente único. Se puede afirmar que este score se desarrolló exclusivamente en pacientes que recibieron quimioterapia clásica, no en otras poblaciones. Por lo tanto queda pendiente definir y analizar su comportamiento en pacientes que reciben terapias biológicas o inmunoterapia ampliamente utilizadas en los tumores más frecuentes en el momento actual.

La edad y el estadio del tumor son dos factores de riesgo asociados al desarrollo de ETV en los pacientes con cáncer. Edad avanzada^{33,69,77,235} y estadio avanzado o enfermedad diseminada se han correlacionado con un mayor riesgo de desarrollar evento tromboembólicos venosos²³⁶. Sin embargo en el análisis de Khorana paradójicamente ninguna de estas variables se relacionó con la ETV. No existe una explicación convincente a este hallazgo y supone una de las mayores limitaciones metodológicas de este modelo.

La asociación entre agentes antineoplásicos específicos y la ETV no fueron presentados al igual que no se recogieron datos relacionados con los catéteres venosos centrales factor de riesgo de ETV bien establecido en el paciente con cáncer. El análisis de los distintos citostáticos utilizados podría haber modificado los resultados obtenidos.

Los pacientes incluidos en las dos cohortes presentaban globalmente un buen performance status, estando claramente infrarrepresentados los pacientes con pobre performance status lo que podría limitar la validez del score para esta población.

Por último más del 30% de los pacientes analizados presentaban antecedente de intervención mayor quirúrgica en el último mes lo que puede condicionar los resultados al ser la cirugía un factor de riesgo bien establecido de ETV. Todos estos argumentos junto con la baja sensibilidad y VPP obtenido sugieren la necesidad de buscar mejoras en este modelo con la inclusión de nuevas variables.

5.5 Análisis del score de Khorana en los estudios observacionales retrospectivos

Previo a la realización del estudio ONCOTHROMB, se decidió evaluar en un contexto clínico rutinario el comportamiento del score de Khorana en dos poblaciones consideradas de alto riesgo y con singularidades clínicas significativas. Como se argumentado en el apartado anterior el score de Khorana presenta múltiples limitaciones en especial en los tumores más trombogénicos. El cáncer de páncreas es la neoplasia con mayor riesgo de ETV y presenta globalmente un pobre pronóstico con supervivencia globales incluyendo todos los estadios a 5 años en torno 5-6%²³⁷. La

pobre supervivencia observada dificulta la posibilidad de observar beneficios en supervivencia relacionados con los tratamientos anticoagulantes o la profilaxis antitrombótica. La homogeneidad del tratamiento con quimioterapia, con un reducido número de citostáticos y esquemas de quimioterapia eficaces, disminuye los potenciales sesgos derivados de la terapia oncológica específica. Las neoplasias cerebrales están claramente asociadas a la ETV como se ha descrito previamente. Los riesgos de sangrados intracraneales asociados a la terapia o profilaxis farmacológica anticoagulante en estos tumores tienen especial relevancia por la elevada morbimortalidad descrita. El sangrado inherente a la terapia anticoagulante es el mayor limitante de la generalización de la tromboprofilaxis en el momento actual en estos pacientes en diferentes contextos clínicos (contexto quirúrgico y no quirúrgico). Los pacientes con diagnóstico de gliomas probablemente son los de mayor interés a la hora de detectar y definir de forma precisa el riesgo trombótico y proponer en un segundo término una tromboprofilaxis farmacológica personalizada con una relación riesgo/beneficio óptima. Habitualmente tanto el cáncer de páncreas como los tumores cerebrales suelen estar tratados por oncólogos especializados en su manejo en consultas monográficas lo que favorece la recogida de datos y la homogeneidad en el manejo clínico. Por todos estos motivos estas dos neoplasias se consideran las más relevantes desde un punto de vista de la detección del riesgo de ETV.

En el estudio piloto desarrollado en cáncer de páncreas en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón se evaluó el score de Khorana, calculado en el momento de iniciar el primer ciclo de quimioterapia, en 84 pacientes. No se observaron diferencias significativas entre las categorías de riesgo de Khorana en cuanto a la incidencia de ETV. La diferencia en la incidencia entre las categorías de riesgo

intermedio y alto riesgo fue tan solo de 4,2% (33,3% vs. 37,5%). No se observa la esperada escalada de porcentaje según se asciende en la puntuación en parte debido a los pocos pacientes calificados con puntuación 5 puntos (3 pacientes) y 6 puntos (1 paciente) Destacar que en los tumores de páncreas no existe categoría de bajo riesgo, al menos todos los tumores califican como riesgo intermedio. Se puede concluir de este estudio que la capacidad de predicción del score de Khorana es limitada en el tumor de mayor riesgo de ETV empleando una definición extendida de evento tromboembólico venoso.

El segundo estudio observacional en cáncer de páncreas, consistió en un estudio multicéntrico a nivel de 10 centros de toda España. El diseño fue similar al estudio piloto, se empleó la misma definición de ETV extendida y se incluyeron 626 pacientes. No se observan diferencias significativas entre las categorías de riesgo intermedio y alto riesgo, de nuevo con tan sólo 4 puntos de diferencia en incidencia de ETV (riesgo intermedio 21% y alto riesgo 25%, $p=NS$). Se confirma en lo observado en el estudio piloto, la capacidad de predicción del score de Khorana es limitada y en parte puede estar condicionada por los eventos incidentales. De nuevo una minoría de pacientes se encuadran en las categorías de riesgo más elevado. Se puede concluir que existe una necesidad evidente de mejorar la capacidad de predecir el riesgo de ETV en los pacientes con cáncer de páncreas que reciben quimioterapia en un ámbito extrahospitalario en el contexto de hospital de día oncológico y el score de Khorana de forma aislada no es una buena herramienta de selección de pacientes para tromboprofilaxis.

De un modo similar se reprodujo la secuencia de estudios en un tumor biológica y clínicamente apartado del anterior pero asociado a un riesgo notable de ETV como son el glioma. Ambos estudios describieron una incidencia de ETV en los pacientes con glioma del 13%, que podemos afirmar se encuentra dentro de los intervalos de incidencia de esta complicación publicados. En el estudio unicéntrico en el 20% de los pacientes no fue posible disponer del score de Khorana lo que limita de forma significativa el análisis de los resultados obtenidos. Se debe recordar que en el modelo de Khorana a los tumores cerebrales primarios se les da la puntuación 0, de ausencia de riesgo. Este hecho a pesar de que el riesgo de ETV en los gliomas es ampliamente conocido se debe a que menos de 1% de los pacientes incluidos en las cohortes de validación eran pacientes con este diagnóstico (4 pacientes). De los pacientes que disponían del score de Khorana el 91% se clasificaban como tumores de bajo riesgo. Se debe recordar que en la categoría de bajo riesgo en las dos cohortes de Khorana los pacientes incluidos presentaron una probabilidad de desarrollar ETV a 3 meses inferior al 1% (0,3-0,8%). Sin embargo, la incidencia de ETV en este grupo de pacientes se situó en el 13,9% claramente en el rango de pacientes de alto riesgo y superior al porcentaje alcanzado en las dos cohortes iniciales (6-7%). En la categoría de alto riesgo se clasificaron 2 pacientes, lo que supone apenas un 2% de la población global y ninguno de estos pacientes desarrolló ETV. En la categoría intermedia se incluyeron 5,8% de los pacientes con una incidencia de ETV del 40%. Con estos datos existe una necesidad de perfeccionar esta herramienta de valoración de riesgo.

En el estudio multicéntrico se procedió al análisis en función de la corrección recogida en la guía ASCO 2014⁴⁴ en la que se asignan 2 puntos al tumor cerebral y desaparece la categoría de bajo riesgo. A pesar de esta corrección de nuevo no se observan diferencias

significativas entre las dos categorías de riesgo, incidencia de ETV riesgo intermedio 12,6% vs. alto riesgo 7,1%. Curiosamente la incidencia de ETV fue superior en la categoría de menor riesgo sin explicación evidente que lo justifique.

Se sugiere que la valoración del riesgo de ETV basada en el modelo de Khorana en gliomas no es suficiente. Se requieren otros elementos de valoración del riesgo para mejorar la capacidad de predicción.

Se concluye que estos cuatro estudios observacionales confirman la capacidad limitada de predecir el riesgo de ETV en dos escenarios clínicos bien diferenciados dominados ambos por la elevada incidencia de trombosis. Existe una necesidad evidente de mejorar el modelo de Khorana. Uno de los principales factores de riesgo de ETV son las alteraciones genéticas asociadas a mayor riesgo de trombosis venosas conocidas como trombofilias. Las trombofilias asocian defectos genéticos hereditarios en diversos factores de la coagulación que predisponen a la formación de coágulos en el sistema venoso. A pesar de que las trombofilias son menos frecuentes en los pacientes afectados de ETV sin cáncer que con cáncer²³⁸, son un factor tan potente en cuanto al riesgo de ETV que merecen una consideración especial en el paciente con cáncer. Hasta ahora prácticamente no se habían evaluado en el paciente con cáncer a excepción del grupo de Viena de la Dra. Ingrid Pabinger. El grupo de Viena únicamente empleó el FVL y encontró que este parámetro independiente puede ser empleado para la valoración individualizada del riesgo trombótico. Actualmente disponemos de herramientas genómicas mucho más sofisticadas que analizan el riesgo de forma más profunda. Estas herramientas están basadas en múltiples polimorfismos genéticos localizados en diferentes genes que se han asociado al riesgo de ETV. Entre ellas destaca el score

TiC¹⁷⁶ que ha demostrado una mejor capacidad de predicción en comparación en primer lugar con los factores clásicos FVL más PT y en segundo lugar con otros modelos que han incluido múltiples SNPs. Existe por tanto un fundamento sólido para evaluar el comportamiento del score TiC en el paciente con cáncer y comparar con el modelo de predicción clínico validado de Khorana. A diferencia de otros biomarcadores que pueden variar de forma significativa de acuerdo a las diferentes situaciones clínicas y a diferente metodología de medición (por ejemplo definición del estado mutacional de n y k-ras) los factores que se miden en el modelo TiC están genéticamente determinados, no varían y un diagnóstico claro y sencillo puede establecerse de forma sencilla. Debemos recordar que TiC nunca ha sido evaluado en pacientes con cáncer, en las cohortes de desarrollo y validación de SANTPAU y MARTHA se excluyeron a los pacientes oncológicos.

5.6 Análisis de resultados estudio ONCOTHROMB

En el primer análisis preliminar previamente establecido, al alcanzar el 25% de la población del estudio (100 pacientes) un seguimiento de 6 meses, se observó el pobre rendimiento del modelo de Khorana en la capacidad de predicción y clasificación de los pacientes. El AUC observado fue 0,509 [0,386 – 0,633] prácticamente coincidente con 0,50. Se realizó una análisis exploratorio de cómo las variables genómicas de forma aislada podrían predecir el riesgo de ETV sin tener en cuenta ninguna variable clínica oncológica y no oncológica. Se demostró que las variables genómicas de forma aislada carecen de utilidad, el AUC observado fue 0,426 [0,301 – 0,55]. Al aplicar el score TiC que se había demostrado eficaz en otras poblaciones no oncológicas se objetiva que no ofrece ventajas respecto al score de Khorana en estos pacientes, de nuevo con AUC

0,466 [0,331 – 0,6], por debajo de 0,5. Sin embargo dos datos destacan y sugieren que la información incluida en TiC puede ser complementada con otras variables. En primer lugar los pacientes que han padecido una ETV tiene un TiC ligeramente superior a los que no han padecido trombosis (0,0247 vs. 0,019). En segundo lugar los pacientes que han sufrido un evento trombótico y que su riesgo no ha sido detectado por el score de Khorana y han sido clasificados en la categoría de menor riesgo (0 puntos en el score de Khorana) tienen un TiC 6 veces más alto que los pacientes sin trombosis (0,03 vs 0,019). En función de los datos obtenidos en los estudios observacionales y en los datos existentes en la literatura dos variables clínicas relacionadas con el cáncer parecen tener la mayor relevancia en el riesgo de ETV en los pacientes oncológicos. Estas dos variables son el estadio y el tipo de tumor de cáncer.

Con estas dos variables se propone analizar el riesgo de ETV en el segundo análisis programado del estudio ONCOTHROMB cuando el 50% de la población del estudio (200 pacientes) ha alcanzado un seguimiento de 6 meses:

En el segundo análisis con 207 pacientes incluidos se observa de nuevo una capacidad de predicción del score de Khorana limitada y similar a la observada en el primer análisis, AUC 0,569 [0,474 – 0,664]. Esta AUC 0,569 es similar al observado en la cohorte de validación británica del estudio de cáncer de testículo¹⁵⁹, en el que se describe un AUC 0,57. De forma similar los datos obtenidos por el modelo TiC se mantienen por debajo de 0,50, con un AUC 0,412 [0,304 – 0,521], claramente subóptimo para esta población oncológica.

En el análisis descriptivo de eventos se observa una clara relación del estadio y el tipo de tumor con la incidencia de ETV, siendo el estadio IV y el cáncer de páncreas las variantes asociadas a mayor incidencia. En base a estas variables se propone construir un nuevo modelo basado en TiC pero incluyendo además el estadio y el tipo de tumor. Cuando se analiza el modelo TiC ampliado (TiC más las variables oncológicas tipo de tumor y estadio) se observa un incremento en la capacidad de predicción notable alcanzando AUC 0,742 [0,649 – 0,836]. Esta comparación es favorable respecto al score de Khorana (0,742 vs. 0,569) y al modelo TiC (0,742 vs. 0,412). En ninguna de las múltiples publicaciones donde se ha analizado el score de Khorana, éste ha alcanzado un AUC superior a 0,70.

El score de Khorana analiza y puntúa el tipo de cáncer en su valoración del riesgo, sin embargo no incluye el estadio tumoral. Paradójicamente ni en la cohorte de desarrollo ni en la cohorte de validación el estadio tumoral se asoció al riesgo de ETV a diferencia de lo observado en prácticamente todos los estudios publicados¹⁶⁷. Se puede argumentar que esta observación puede ser en parte debida al elevado número de pacientes incluidos en las dos cohortes de Khorana de tumores con estadios I y II y además tumores de bajo riesgo como el cáncer de mama. Se decidió realizar un análisis exploratorio añadiendo al score de Khorana el estadio tumoral como una nueva variable a considerar. Cuando se analizó el score de Khorana ampliado se observó que mejoraba la capacidad de predicción de forma notable en comparación con el score de Khorana original, 0,662 vs. 0,569. Sin embargo a pesar de la mejora observada respecto al modelo de Khorana clásico, el score ampliado no mejoró la capacidad de predicción respecto al modelo TiC ampliado, 0,662 vs. 0,742.

Respecto al estudio ONCOTHROMB se puede concluir que el modelo que nos ofrece una mayor capacidad de predicción y clasificación del riesgo de ETV es el modelo TiC ampliado. La inclusión de variables genómicas mejora la capacidad de predicción. Sin embargo, las variables genómicas deben ser analizadas de forma conjunta con las variables clínicas clásicas y al menos dos variables oncológicas específicas como son el tipo de tumor y estadio; de forma aislada no ofrecen ningún beneficio. El estudio ONCOTHROMB confirma los datos publicados por el grupo de Viena¹⁶⁷ sobre la mejora de la predicción del riesgo de ETV incluyendo variables genómicas. Está previsto para el año 2016 una actualización de datos con la práctica totalidad de los pacientes del estudio habiendo alcanzado 6 meses de seguimiento. Está previsto seguir a cada paciente hasta el fallecimiento o un máximo de 18 meses. Es incierto si un mayor seguimiento podría proporcionar un cambio en los modelos de predicción, los datos comunicados describen una incidencia de eventos próxima al 70% del global de ETV en los primeros 6 meses tras el diagnóstico y, en segundo lugar, se cuestiona la implicación pronóstica de la ETV tardía (más allá de 3 meses desde el diagnóstico oncológico).

En los últimos años en la práctica clínica oncológica se han desarrollado varios modelos predictivos del beneficio a una terapia concreta basados en perfiles de expresión génica y que recientemente han alcanzado la práctica clínica rutinaria. Entre ellos destaca en cáncer de mama OncotypeDx, que define el riesgo de recaída en mujeres con cáncer de mama con ganglios negativos y receptores hormonales positivos tras un tratamiento quirúrgico radical (valor pronóstico) y, lo que es más importante, define la probabilidad de beneficiarse de un tratamiento con quimioterapia adyuvante sistémica (valor predictivo). El Oncotype Dx ha permitido administrar un tratamiento con quimioterapia dirigido exclusivamente a aquellas pacientes que se van a beneficiar de forma

significativa en cuanto a supervivencia. Esto evita la toxicidad derivada de la quimioterapia a un grupo de mujeres que no van a presentar ningún beneficio con la administración de este tratamiento y, en segundo lugar, permite ahorrar el coste de terapias ineficaces. Este modelo de desarrollo es el que se espera continuar tras completar el estudio ONCOTHROMB, con un estudio de validación y un ensayo clínico randomizado de tromboprofilaxis farmacológica personalizada basada en el riesgo individual. El estudio ONCOTHROMB nos puede ofrecer una nueva herramienta, basada en parámetros clínicos y biomarcadores genómicos, que nos defina de forma precisa el riesgo individual de un paciente que recibe quimioterapia sistémica de padecer una trombosis venosa. Esta mejora de la definición del riesgo nos permitirá seleccionar a los pacientes adecuados para recibir una tromboprofilaxis farmacológica.

5.7 Historia familiar de ETV en los pacientes con cáncer

La importancia de la historia familiar de ETV en los pacientes con cáncer ha sido muy debatida e incierta. Un estudio realizado a nivel nacional sueco y publicado en julio de 2015²³⁹ analiza la historia familiar de ETV y el riesgo de tromboembolismo en pacientes con cáncer hospitalizados. Se confirma que la historia familiar de ETV es un factor de riesgo de ETV en los pacientes con diagnóstico cáncer incluyendo los tumores más frecuentes como son mama (HR 1,79), pulmón (HR 1,21), colon (1,30) y próstata (HR 1,46). También se describe esta asociación en tumores menos frecuentes como los tumores cerebrales (HR 1,31), testículo (HR 2,02), estómago (HR 1,73), melanoma (HR 1,71), leucemia (HR 1,44), linfoma no Hodgkin (HR 1,32) y mieloma (HR 1,69). Sin embargo este estudio encuentra que los factores familiares tienen más peso y relevancia en el riesgo de los pacientes sin cáncer que con cáncer. Los antecedentes familiares se

asocian directamente con la predisposición genética de los pacientes a la ETV. Por lo tanto este estudio confirma los resultados obtenidos en ONCOTHROMB, insistiendo en la necesidad de valorar la genética en los pacientes con cáncer. De forma paralela a confirmar que la importancia de estas variables genéticas es elevada, también se concluye que la importancia es proporcionalmente menor que en otras poblaciones no oncológicas. En los pacientes con cáncer la variable con mayor repercusión es el tipo de tumor diagnosticado, que proporciona el mayor porcentaje del riesgo. Cabe destacar que dentro de las variables clínicas no oncológicas incluidas en TiC score se encuentra la variable antecedente familiar de ETV. Se puede concluir que se debe incluir de forma rutinaria en la anamnesis de la historia clínica la historia familiar de ETV y ésta debe ser tomada en cuenta en la valoración del riesgo.

5.8 Análisis de supervivencia. Implicación pronóstica TVV esplácnica incidental

De los dos estudios multicéntricos desarrollados únicamente se dispone de un seguimiento de supervivencia óptimo en el estudio de cáncer de páncreas. El estudio ONCOTHROMB presenta un seguimiento corto sin alcanzar la mediana de supervivencia global de ninguno de los tumores incluidos, por lo que la valoración de la supervivencia global es aún prematura. En futuros análisis de este estudio se procederá al análisis de supervivencia y a la evaluación de la implicación pronóstica de la ETV.

Hasta el momento múltiples estudios han demostrado el impacto negativo en supervivencia de la ETV en cáncer¹. Como era de esperar se observó en el estudio multicéntrico de cáncer de páncreas un detrimento significativo en supervivencia global

para los pacientes con diagnóstico de cáncer de páncreas y ETV sintomática en comparación con los pacientes sin ETV asociada (HR 1,35, IC95% 1,03-1,77, p=0,028). Diferentes estudios observacionales, la mayoría retrospectivos, han sugerido un impacto negativo en supervivencia de los eventos incidentales^{96,97}. Donde hay más información disponible es la EP⁹⁷, sin embargo en otras localizaciones como la TVV a nivel esplácnico también se han asociado a peor pronóstico²⁴⁰. Un estudio danés publicado en 2015 describe la trombosis venosa esplácnica como marcador oculto de cáncer de páncreas, hígado y síndrome mieloproliferativo y describe este evento como un factor adverso en los pacientes diagnosticados de cáncer de páncreas e hígado.

Sin embargo algunos eventos incidentales seleccionados parecen no empeorar la supervivencia de los pacientes con cáncer^{99,101}. Incluso grupos de expertos no consideran imprescindible la terapia anticoagulante en eventos altamente seleccionados como la EP subsegmentaria, incidental, asintomática y sin TVP de miembros inferiores asociada¹⁰⁵. La indicación de anticoagulación de la TVV esplácnica incidental es controvertida. La guía ASCO 2013⁴⁴ recomienda hacer una valoración individualizada del riesgo/beneficio de este tratamiento. De acuerdo a estos datos se realizó un análisis de supervivencia diferenciado en función de la naturaleza incidental o sintomática de los eventos. Se comprobó un peor pronóstico para los pacientes diagnosticados de ETV sintomática en comparación con los pacientes que presentaron ETV incidental (HR 1,57, IC95% 1,09-2,28, p=0,016), en cambio el diagnóstico de ETV incidental no empeoró el pronóstico respecto a los pacientes sin diagnóstico de ETV (HR 0,93, IC95% 0,71-1,22, p=0,623). La mayor parte de los eventos incidentales correspondían a TTV esplácnica (67% de los eventos) mientras que tan sólo suponía un 7,5% de los eventos sintomáticos siendo la mayoría de eventos sintomáticos EP y TVP. Con estas

cifras la comparación de ETV incidental vs. sintomática estaba condicionada fundamentalmente por el tipo de evento. Esta comparación se asimilaba más a una comparación entre la repercusión de la TVV incidental esplácnica y la EP-TVP sintomática, por lo que cabría esperar encontrar diferencias significativas en mortalidad asociada a los eventos sintomáticos más graves (EP sintomática).

Ante estos resultados se decidió ampliar el análisis a las TVV esplácnica y su implicación pronóstica. En nuestro estudio más del 90% de las trombosis esplánicas fueron diagnosticadas incidentalmente lo que coincide con los datos de la literatura. La supervivencia de los pacientes con TVV esplácnica fue comparable a los pacientes sin ETV (HR 0,80; $p=0,17$). Sin embargo prácticamente se duplicaba la mortalidad cuando se comparaba con TVP o EP (HR 1.92; $p<0,05$). La única característica que diferenciaba a las poblaciones diagnosticadas con TVV esplácnica vs. EP o TVP era la localización del tumor primario. Se observó un aumento notable de los tumores localizados fuera de la cabeza pancreática, siendo el tumor del cuerpo la localización más frecuente. Este hecho es contrario a lo que se observa en la población global de pacientes con cáncer de páncreas donde aproximadamente el 60-70% de los tumores se localizan en la región anatómica de la cabeza. Por el momento no se ha demostrado que la localización anatómica del adenocarcinoma de páncreas tenga relevancia o implicación en el estado de hipercoagulabilidad paraneoplásico. Algunos autores han sugerido como posible explicación del aumento de TVV esplánicas en los tumores de cuerpo y cola un posible efecto mecánico más que un efecto sistémico de hipercoagulabilidad. Por el momento no existe explicación satisfactoria a lo descrito en nuestra cohorte de pacientes. Se deben realizar otros estudios que evalúen

específicamente el comportamiento y la implicación pronóstica de este evento y confirmen este hallazgo.

Por último se realizó un análisis de supervivencia en relación con el patrón cronológico exclusivamente en pacientes con estadio IV para evitar los posibles sesgos relacionados con el estadio tumoral. Se observó una peor supervivencia estadísticamente significativa para los eventos precoces diagnosticados en los 3 primeros meses en comparación con los eventos tardíos, 5,2 meses vs. 11,5 meses. De nuevo no existe una explicación satisfactoria para este hallazgo, la biología tumoral adversa asociada con un estado de hipercoagulabilidad precoz podría ser una hipótesis a considerar. Se ha observado en cáncer de páncreas una relación entre la agresividad tumoral y la expresión de factor tisular en las células tumorales¹³ un elemento clave en el desarrollo de ETV en los pacientes con cáncer de páncreas. Se podría sugerir que el diagnóstico precoz de ETV, en el momento del diagnóstico de la neoplasia o en los tres primeros meses, podría ser un marcador subrogado de agresividad tumoral y pobre pronóstico.

En los futuros modelos de predicción de riesgo de ETV y los análisis de supervivencia de pacientes con cáncer en función ETV se debería individualizar los diferentes eventos trombóticos venosos. Sobre todo se debería hacer una consideración específica de los eventos precoces (diagnóstico en los tres primeros meses) y de la TVV incidental.

5.9 Otras aplicaciones de los modelos predictivos de riesgo

La identificación de pacientes de riesgo puede tener varias implicaciones clínicas más allá de las estrategias personalizadas de tromboprofilaxis farmacológica. Recientemente

en 2014 el grupo de trabajo del Dr. Alok Khorana²⁴¹ ha publicado un estudio que analizaba el score de Khorana como una herramienta de screening en pacientes clasificados en la categoría de alto riesgo. A los pacientes clasificados de alto riesgo y sin evidencia clínica de TVP en los miembros inferiores se les realizó una ecografía doppler de ambas extremidades inferiores. La exploración ecográfica identificó un 9,3% de TVP asintomática. El screening de TVP de miembros inferiores mediante ecografía doppler dirigido exclusivamente a pacientes con score de Khorana ≥ 3 abre una puerta a la detección precoz de ETV. Esta estrategia de screening debe ser evaluada adecuadamente en otros estudios clínicos prospectivos. Si se confirman estos hallazgos la incidencia de EP podría reducirse. Nuestro modelo TiC extendido al mejorar la capacidad de predicción de ETV en comparación con el modelo de Khorana, eventualmente podría también mejorar la capacidad de detección en los métodos de screening (ecografía doppler de miembros inferiores).

La detección de un paciente de alto riesgo de desarrollar ETV puede tener una implicación en la educación de los pacientes, pudiendo proporcionar información específica como materiales orientados al conocimiento de la ETV y asesorar en la detección precoz de signos y síntomas relacionados con esta enfermedad²⁴². Esta estrategia podría incrementar la detección de eventos con poca carga trombótica y poca repercusión sintomática y reducir los eventos graves o potencialmente fatales.

El tratamiento de la ETV más allá de 6 meses en los pacientes con cáncer no está bien establecido. Todos los ensayos clínicos randomizados han empleado un máximo de 6 meses de tratamiento^{80,234}. Más allá de este límite no existe información procedente de ensayos clínicos randomizados. Todas las guías han recomendado de forma unánime

mantener la anticoagulación si el cáncer está activo o se va a continuar un tratamiento de quimioterapia^{44,45,47}. Por el contrario el riesgo de sangrado aumenta con la duración de la terapia anticoagulante²⁴³. El único score que ha valorado la recurrencia en pacientes con cáncer es el score de Ottawa²⁴⁴. Este score al igual que el score de Khorana analiza variables clínicas fáciles de obtener como son: estadio tumoral, tipo de tumor, sexo e historia previa de ETV. Inicialmente este score fue validado por el grupo holandés²⁴⁵. Posteriormente, un grupo de trabajo de la Universidad de Seúl (Corea) en su cohorte de validación no pudo reproducir los datos de las otras cohortes previas. Por el momento la validez de este score es incierta. En el último congreso ASCO el Dr. Alok Khorana presentó el análisis de los predictores clínicos de recurrencia del estudio CATCH²⁴⁶. Los factores clínicos asociados a recurrencia fueron la compresión venosa (HR 2,96, IC95% 1,8-4,86; p< 0.001) y el diagnóstico de cáncer hepato-biliar (HR 2,91; IC95% 1,2-7,02; p=0,018). El score de Ottawa no predijo el riesgo de recurrencia, con tasas de recurrencia de ETV de 3,4, 9,7 y 8,2% en las categorías de bajo, intermedio y alto riesgo respectivamente. Este análisis reafirma el concepto de que el tipo de tumor condiciona la recurrencia de ETV en el paciente oncológico.

El nuevo perfil genómico-clínico podría tener también una utilidad en este contexto clínico, ante la ausencia de una herramienta aceptada globalmente. Está previsto evaluar la incidencia de la recurrencia de ETV en nuestro estudio tras completar el seguimiento de los 400 pacientes incluidos en el estudio. Debido al escaso número de recurrencias observadas en nuestro estudio, por el momento no se pueden establecer conclusiones sobre la utilidad de nuestro score de riesgo en este contexto clínico. Es altamente probable que la tasa de recurrencia se mantenga (recurrencia estimada 5-10%) y no podamos generar una conclusión sólida. Sería deseable realizar un estudio específico en

el contexto clínico de recurrencia que evalúe si la introducción de variables genómicas mejora la capacidad de detección de eventos tromboticos venosos recurrentes.

5.10 Aplicación práctica score clínico-genético

Este modelo puede tener una aplicación clínica inmediata tras la validación de los resultados obtenidos en un cohorte independiente. El análisis de los SNPs analizados está disponible comercialmente y las variables clínicas generales analizadas (edad, sexo, etc.) y las variables oncológicas específicas (estadio y tipo de tumor) pueden ser extraídas de la información manejada en la práctica clínica diaria de forma fácil y sencilla. La realización propiamente dicha del análisis genómico podría desarrollarse en un plazo inferior a 24 horas y estar disponible en tiempos de respuesta razonables inferiores a 10 días.

Sería deseable desarrollar un estudio de trombopprofilaxis primaria en pacientes con tumores de alto riesgo que reciben quimioterapia en un medio ambulatorio basado en una valoración del riesgo individualizada en función de un score clínico-genómico (trombopprofilaxis personalizada).

El impacto de este modelo en la práctica clínica puede ser elevado al ser el primer y único test genético relacionado con la ETV y cáncer disponible, que ofrece una mejora significativa de la predicción respecto al modelo clásico clínico (score de Khorana).

5.11 Mejora del modelo predictivo clínico-genómico

Nuestro grupo de investigación está trabajando en mejorar el modelo inicial descrito. En primer lugar se va a intentar realizar una medición centralizada de dímero-D y P-selectina. El objetivo de este futuro análisis es incorporar estas dos variables al modelo clínico-genómico desarrollado y comprobar si mejora la capacidad de predicción. Este análisis replica lo publicado por el grupo de Viena con la inclusión de dímero-D y P-selectina al score de Khorana¹⁵⁷. La limitada disponibilidad clínica de P-selectina puede orientar al desarrollo de un modelo basado exclusivamente en la evaluación de dímero-D.

En segundo lugar cuando se haya completado el estudio se realizará nuevas aproximaciones en la valoración del riesgo incluyendo variables previamente no evaluadas en el modelo. Entre estas variables destacan variables relacionadas con el tratamiento, se analizará el riesgo en función del tipo de citostático empleado (cisplatino, adriamicina, irinotecan, 5-FU, etc.), terapia antiangiogénica, fármacos biológicos y tratamiento de soporte (eritropoyetinas, acetato de megestrol). Otras variables a considerar son el grado histológico, la presencia de células en anillo de sello, la TVV – esplácnica incidental o el patrón cronológico de aparición del evento.

El desarrollo de nuevos biomarcadores como el factor tisular, micropartículas o miRNA entre otros deberán ser tenidos muy en cuenta en el desarrollo futuro de los modelos predictivos.

6. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. La inclusión de perfiles genómicos o variables genómicas en los modelos predictivos de riesgo mejora la capacidad de predicción del riesgo de ETV en los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia en un medio extrahospitalario.
2. Los modelos que incluyen variables genómicas, variables clínicas dependientes del tumor (tipo de tumor y estadio) y variables clínicas relacionadas con la ETV (no oncológicas) son los modelos con mayor capacidad de predicción del riesgo de ETV en los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia en un medio extrahospitalario.
3. Las variables genómicas de forma aislada sin considerar otras variables clínicas no mejoran la capacidad de predicción en comparación con el score clínico de Khorana.
4. Se confirma que el riesgo de ETV en el paciente con cáncer depende primariamente del tipo de tumor y el estadio de la enfermedad.
5. Los modelos predictivos que han demostrado ser eficaces en otras poblaciones de riesgo, sin tener en cuenta variables clínicas oncológicas, carecen de utilidad para predecir el riesgo de ETV en los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia en un medio extrahospitalario.
6. El score de Khorana tiene una capacidad limitada de predecir el riesgo de ETV en tumores de alto riesgo, sin embargo hasta el momento es el único modelo validado interna y externamente.
7. La inclusión de nuevas variables clínicas oncológicas en el modelo de riesgo clínico-genómico propuesto (variables relacionadas con el tratamiento, grado histológico, etc.) y biomarcadores (P-selectina, dímero-D, etc.) eventualmente

podría permitir la construcción de un nuevo modelo con una capacidad de predicción más robusta.

8. Se confirma la elevada incidencia de ETV en los pacientes con cáncer de páncreas. La incidencia descrita superior al 20% coincide con los datos más recientes publicados en la literatura.
9. La elevada incidencia de ETV en los pacientes con cáncer de páncreas que reciben quimioterapia en un medio extrahospitalario obliga a valorar la tromboprofilaxis primaria de acuerdo a los estudios CONKO-004 y FRAGEM-UK.
10. La TVV esplácnica incidental podría tener una implicación en la supervivencia y evolución natural de la enfermedad diferente a otros eventos tromboembólicos (EP o TVP). Nuevos estudios deben confirmar este hallazgo y se debería considerar en todos los análisis de supervivencia y modelos predictivos como una entidad diferenciada.
11. La ETV precoz (diagnóstico en los 3 primeros meses) en los pacientes con cáncer de páncreas metastásico parecen tener una repercusión en supervivencia global significativamente superior a la ETV diagnosticada de forma tardía (>3 meses desde el diagnóstico oncológico). Esta diferencia observada podría traducir una biología tumoral más agresiva.
12. Se confirma la elevada incidencia, superior al 10%, en los pacientes con diagnóstico de gliomas.

7. RESÚMENES

7.1 Resumen

Introducción

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es una de las principales causas de morbi-mortalidad en los pacientes con cáncer en el momento actual. Datos recientes del grupo de Khorana et al. describen la enfermedad tromboembólica, incluyendo ETV y enfermedad tromboembólica arterial, como la segunda causa de muerte en los pacientes con cáncer (después del propio tumor). Los pacientes con cáncer activo tienen 4-7 veces más riesgo de padecer ETV sintomática en comparación con la población general. Es difícil determinar la incidencia real de enfermedad tromboembólica en los pacientes oncológicos debido a la gran heterogeneidad de la población. Esta incidencia puede variar de forma importante según distintos factores de riesgo (dependientes del paciente, cáncer y tratamiento) y oscilar entre 0,6-35%. Los tumores que se han asociado con el mayor riesgo de padecer un evento tromboembólico venoso son: cáncer de páncreas, estómago y tumores cerebrales. La incidencia de ETV asociada al cáncer parece haberse incrementado en las últimas dos décadas, especialmente en el subgrupo de pacientes que reciben quimioterapia en un medio ambulatorio. Diversos factores se han relacionado con este incremento: mejora de las técnicas de imagen, incorporación de nuevas drogas con alta trombogenicidad, aumento de la supervivencia de los pacientes con cáncer y concienciación por parte de los especialistas médicos implicados en el manejo de los pacientes oncológicos. Actualmente la ETV se considera primariamente una complicación extrahospitalaria, con aproximadamente el 80% de los eventos diagnosticados en este medio. En los últimos seis años se han publicado cuatro estudios randomizados que han demostrado de forma inequívoca el beneficio de la trombopprofilaxis con heparina de bajo peso molecular o ultrabajo peso molecular en

pacientes que reciben tratamiento con quimioterapia sistémica en un medio extrahospitalario. Dos estudios fueron desarrollados (PROTECHT y SAVE ONCO) en una población con diferentes tipos de tumores y los otros dos ensayos clínicos exclusivamente en cáncer de páncreas (FRAGEM-UK y CONKO-004). Estos estudios demostraron una reducción significativa de la incidencia de ETV superior al 50% sin incrementar el riesgo de sangrado mayor o menor ni impactar en supervivencia global. Estos resultados junto con tres metaanálisis publicados en los dos últimos años han ocasionado que por primera vez las principales guías clínicas internacionales recomienden valorar la tromboprofilaxis primaria en aquellos pacientes con alto riesgo de ETV y bajo riesgo de sangrado que reciben quimioterapia en un medio extrahospitalario. Las diferentes guías internacionales discrepan respecto a la valoración de alto riesgo, utilizando diferentes definiciones. Una de las limitaciones en la aplicación generalizada de la tromboprofilaxis es la ausencia de un beneficio en supervivencia global. Este hecho no se observa en ninguno de los cuatro estudios previamente comentados cómo cabría esperar al reducir la incidencia de ETV sintomática. La incidencia total de ETV entre los pacientes asignados a placebo en los estudios que han incluido diferentes tipos de tumor (estudios PROTECHT y SAVE ONCO) oscila entre 3-4% que es menor a lo observado habitualmente en los estudios de incidencia en el mundo real. Por lo tanto a pesar de una reducción consistente y robusta del riesgo de ETV con HR por debajo de 0,40 la diferencia absoluta de incidencia es baja siendo menor del 4%. Esto condiciona un número de pacientes necesarios tratar para evitar un evento (NNT) elevado con cifras que alcanzan 46-60 pacientes. La identificación de pacientes con cáncer que se podrían beneficiar de una tromboprofilaxis primaria es un reto mayor en el manejo de los pacientes oncológicos que reciben quimioterapia en un medio extrahospitalario. En 2008 Khorana publicó el único

modelo predictivo de riesgo de ETV sintomática en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia. Este modelo desde entonces se ha conocido como el score de Khorana y ha sido validado tanto interna como externamente. Este modelo analiza 5 variables: tipo de tumor, índice de masa corporal, plaquetas pre-quimioterapia ($\geq 350.000/\text{mm}^3$), leucocitos pre-quimioterapia ($> 11.000/\text{mm}^3$) y nivel de hemoglobina ($< 10 \text{ g/dl}$) o uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis. Y divide a los pacientes en 3 categorías; bajo (0 puntos), intermedio (1-2 puntos) y alto riesgo (≥ 3 puntos). La incidencia de ETV en las distintas categorías en la cohorte de derivación fue: bajo riesgo 0,8%, riesgo intermedio 1,8% y alto riesgo 7,1%. El valor predictivo positivo fue 7,1% y la sensibilidad 40% en la categoría de alto riesgo. En los últimos 5 años se han publicado diversos estudios en los que se ha demostrado las limitaciones en la capacidad de predicción del score de Khorana. En una publicación de 2015 el grupo de Viena liderado por la Dra. Pabinger ha demostrado que la identificación del factor V Leiden (FVL) podría mejorar la identificación del riesgo individual de padecer ETV.

Hipótesis y objetivos

Hipótesis

1. La hipótesis de trabajo establece que la valoración del riesgo de ETV basada exclusivamente en el score de Khorana es insuficiente en tumores de alto riesgo.
2. Como segunda hipótesis se establece que el riesgo de padecer un fenómeno tromboembólico en pacientes oncológicos en tratamiento con quimioterapia sistémica en un medio ambulatorio está condicionado también por factores genómicos individuales. La inclusión de variables genómicas en los scores de riesgo empleados en la práctica clínica mejoraría la capacidad de predicción del riesgo. Los

genes que vamos a analizar han demostrado su relación con la ETV de manera evidente en otros contextos clínicos.

Objetivos

1. El objetivo primario del estudio es demostrar la asociación del perfil genético y el riesgo de desarrollar un evento tromboembólico en el grupo de pacientes oncológicos considerados de riesgo que están recibiendo tratamiento con quimioterapia sistémica en un medio extrahospitalario. La intención última del estudio es establecer una herramienta clínico-genómica que nos seleccione pacientes de alto riesgo de desarrollar un evento trombótico que se beneficien de una tromboprofilaxis dirigida con una relación beneficio/riesgo favorable, y secundariamente evitar efectos adversos de terapias no eficaces en el resto de pacientes (pacientes de bajo riesgo que no requieran una profilaxis antitrombótica).
2. Como objetivo secundario de este estudio se establece analizar la incidencia actual de ETV en cáncer de páncreas y tumores cerebrales.

Material y métodos

Se han desarrollado cuatro estudios observacionales retrospectivos y un estudio traslacional, observacional prospectivo.

Estudios piloto Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Inicialmente se decidió realizar dos estudios piloto, observacionales, retrospectivos, unicéntricos que analizaran la incidencia de ETV incidental y sintomática en pacientes con diagnóstico de cáncer de páncreas y tumores cerebrales que reciben quimioterapia

en un medio extrahospitalario. En segundo lugar en ambos estudios se analiza la capacidad de predicción del score de Khorana.

Estudios observacionales retrospectivos multicéntricos

Posteriormente se decidió realizar dos estudios multicéntricos con el mismo diseño y objetivos a nivel nacional que confirmaran o no los datos obtenidos en los dos estudios piloto unicéntricos.

Estudio ONCOTHROMB

Se propone un estudio piloto de investigación traslacional, observacional, analítico, prospectivo, multicéntrico, de cohortes que incluye 400 pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal, esofagogástrico, pulmón y páncreas que reciben quimioterapia en un medio extrahospitalario. La genética juega un papel muy importante en el desarrollo de ETV. EL FVL (rs6025) y el gen de la protrombina G20210A (PT, rs1799963) son variantes genéticas empleadas en la valoración del riesgo de ETV en la práctica clínica rutinaria. Se plantea la hipótesis de que la evaluación del riesgo de ETV puede ser mejorada mediante el uso de perfiles genómicos que incluyan más marcadores que los clásicamente utilizados (FVL-rs6025 y PT- rs1799963). Utilizamos un nuevo modelo de riesgo denominado TiC, al ser el modelo que ofrece la capacidad de predicción del riesgo de trombosis más robusta y precisa. TiC incluye F5 rs6025/rs118203906/rs118203905, F2 rs1799963, F12 rs1801020, F13 rs5985, SERPINC1 rs121909548, SERPINA10 rs2232698 y grupo sanguíneo A1 (rs8176719, rs7853989, rs8176743, rs8176750). TiC ha sido desarrollado en dos poblaciones diferentes, una cohorte española (población SANTPAU) y otra francesa (población MARTHA). TiC demostró mejorar la capacidad de predicción de forma significativa

respecto a FVL más PT, historia familiar y otros scores de riesgo genético que incluían múltiples genes. El modelo TiC podría permitir una tromboprofilaxis personalizada ajustada al riesgo individual de cada paciente. Previo al inicio del tratamiento con quimioterapia se procede a la extracción de una muestra de sangre para el análisis de TiC, centralizado en el Hospital de Sant Pau de Barcelona y posteriormente se sigue a los pacientes hasta su fallecimiento o un máximo de 18 meses.

Se presenta a continuación el análisis previamente definido de 207 pacientes (50% de la muestra) con un seguimiento de al menos 6 meses.

Resultados

Estudios piloto Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Ochenta y cuatro pacientes consecutivos con diagnóstico de cáncer de páncreas fueron identificados e incluidos en el análisis. Treinta pacientes desarrollaron ETV, 35,7% de la población total del estudio. La mayoría de los eventos fueron diagnosticados de forma precoz, el 66% de los pacientes tuvieron el primer episodio de ETV en los primeros 6 meses tras el diagnóstico. El evento trombótico más frecuente observado fue la trombosis venosa visceral a nivel esplácnico y todas ellas fueron diagnosticadas de forma incidental. Prácticamente el mismo porcentaje de pacientes desarrollaron ETV en la categoría de riesgo intermedio (33,0%) y alto riesgo (37,5%) incluyendo en este análisis los eventos incidentales y sintomáticos. Esta pequeña diferencia observada no fue estadísticamente significativa ($p > 0,05$). Debido al pequeño número de pacientes de este estudio no se observó el esperado incremento del porcentaje de eventos tromboembólicos venosos desde la categoría de 2 puntos a la categoría máxima de 6 puntos.

Ciento ocho pacientes consecutivos con diagnóstico de glioma que recibieron tratamiento con quimioterapia o quimio-radioterapia, desde enero 2008 a diciembre de 2012, fueron identificados e incluidos en el análisis. Con una mediana de seguimiento de 26 meses catorce pacientes desarrollaron ETV, 13,0% de la población total del estudio. La mediana del tiempo al diagnóstico fue 3,5 meses (rango 0-36 meses) y el 64,3% de los eventos ocurrieron en los primeros 6 meses tras el diagnóstico, dato similar al observado en el estudio de cáncer de páncreas. El 28,6% de los eventos fueron diagnosticados de forma incidental.

Tabla 1. Análisis score de Khorana: estudio unicéntrico tumores cerebrales.

Modelo predictivo de Khorana		ETV +	ETV –
Categoría de riesgo	nº pacientes (%)	nº pacientes (%)	nº pacientes (%)
Bajo riesgo (0 puntos)	79 (73,1%)	11 (13,9%)	68 (86,1%)
Riesgo intermedio (1-2 puntos)	5 (4,6%)	2 (40,0%)	3 (60,0%)
Alto riesgo (≥ 3 puntos)	2 (1,9%)	0 (0,0%)	2 (100%)
Desconocido	22 (20,4%)	1 (4,5%)	21 (95,5%)

Estudios observacionales retrospectivos multicéntricos

Se incluyeron 626 pacientes consecutivos diagnosticados de cáncer de páncreas exocrino y tratados con quimioterapia en un medio ambulatorio entre el 1 de enero de 2008 y el 31 de diciembre de 2011 en 10 hospitales pertenecientes al Grupo de Trabajo Cáncer y Trombosis de SEOM. Con una mediana de seguimiento de 9,3 meses 138 pacientes desarrollaron al menos un evento tromboembólico venoso, incidencia 22,0% del total de la población. El evento más frecuente diagnosticado fue la trombosis venosa profunda de extremidades. La trombosis venosa esplácnica se posicionó en segunda posición por encima de la embolia de pulmón. Prácticamente la mitad de las embolias de pulmón fueron diagnosticadas incidentalmente (47,5%) y la práctica totalidad de las

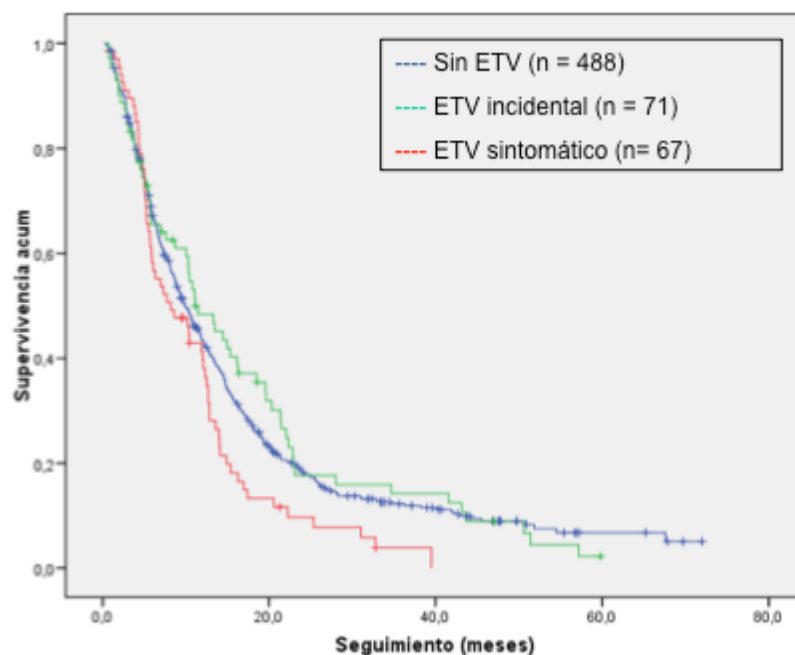
trombosis venosas esplácnicas (90,6%). El 48,2% de los eventos fue diagnosticado en los 3 primeros meses tras el diagnóstico oncológico y a los 6 meses el 64% de los episodios tromboembólicos venosos. El análisis del score de Khorana incluyendo todo tipo de eventos, sintomáticos e incidentales, no demostró diferencias significativas entre las categorías de riesgo intermedio y alto riesgo ($p=0,256$).

Tabla 2. Score de Khorana: estudio multicéntrico cáncer de páncreas.

Categoría de riesgo de Khorana	Nº pacientes	Sin ETV nº - %	Con ETV nº - %
Riesgo intermedio (2 puntos)	373	295 (79%)	78 (21%)
Alto riesgo (≥ 3 puntos)	229	172 (75%)	57 (25%)
Desconocido	24	21 (87,5%)	3 (12,5%)

Los pacientes que presentaron eventos sintomáticos se asociaron con una peor supervivencia en comparación con los pacientes que no presentaron ETV (HR 1,35, IC95% 1,03-1,77, $p=0,028$).

Figura 1. Estudio multicéntrico cáncer de páncreas: curvas de supervivencia.



Se analizó la implicación en supervivencia de los eventos incidentales respecto a los sintomáticos. La supervivencia fue significativamente peor en los pacientes con diagnóstico de ETV sintomática en comparación con los pacientes con ETV incidental (HR 1,57, IC95% 1,09-2,28, p=0,016). En este análisis se debe señalar que la trombosis venosa visceral esplácnica comprendía el 67% de los eventos incidentales y en cambio en los eventos sintomáticos tan solo alcanzaba el 7,5% de los eventos. Por último se procedió a comparar la supervivencia entre pacientes con eventos incidentales frente a pacientes sin ETV. No se demostraron diferencias en supervivencia entre estos dos grupos de pacientes (HR 0,93, IC95% 0,71-1,22, p=0,623). Ante los resultados observados en supervivencia se realizó un análisis específico sobre la implicación pronóstica de la trombosis venosa esplácnica incidental. La supervivencia de trombosis venosa esplácnica fue comparable a los pacientes sin ETV (HR 0,80; IC95%, 0,57-1,10; p=0,17). Se comparó la supervivencia global de trombosis venosa esplácnica frente a la supervivencia de los pacientes diagnosticados de trombosis venosa profunda o embolia de pulmón. Se observó una supervivencia significativamente peor en los pacientes afectos de trombosis venosa profunda o embolia de pulmón (HR 1,92; IC95%, 1,29-2,86, p<0,05). Ante los datos recientemente publicados en diciembre de 2014 por el grupo de la Clínica Mayo en cáncer de pulmón , en los que se observa una peor supervivencia en los pacientes con ETV precoz, considerando evento precoz al evento diagnosticado en los primeros tres meses tras el diagnóstico oncológico, en comparación con los eventos tardíos (>3 meses), se decide realizar un análisis de supervivencia en el subgrupo de pacientes con enfermedad metastásica. Los pacientes con ETV precoz presentaron una supervivencia significativamente peor en comparación con los pacientes con ETV tardía, mediana de supervivencia global 5,2 meses vs. 11,5

meses ($p=0,0002$), este resultado obtenido puede traducir una biología tumoral más agresiva asociada al evento tromboembólico precoz.

Se incluyeron 469 pacientes consecutivos tratados en el estudio de tumores cerebrales procedentes de 10 hospitales españoles. Todos los pacientes recibieron tratamiento con quimioterapia o quimio-radioterapia en un medio ambulatorio. La incidencia global de ETV observada fue 13,6%, siendo la EP el evento más frecuente observado. Se procedió a analizar el score de Khorana. No se observaron diferencias entre los pacientes afectados de ETV y no afectados en relación con el score de Khorana, incluyendo variables clínicas como quimioterapia, cirugía, terapia antiangiogénica o variables sociodemográficas.

Tabla 3. Estudio multicéntrico tumores cerebrales: análisis score de Khorana.

Score de Khorana Categoría de riesgo	Pacientes n° (%)	ETV + n° (%)	ETV – n° (%)
Riesgo intermedio	300 (63,9)	38 (12,6)	262 (87,4)
Alto riesgo	84 (17,9)	6 (7,1)	78 (92,9)

Estudio ONCOTHROMB

La capacidad predictiva de cada modelo se definió en términos de la capacidad de discriminación de las diferentes funciones de riesgo de ETV expresadas como el AUC de las curvas ROC.

Cuando el 25% de la muestra del estudio alcanzó un seguimiento de 6 meses se realizó una primera valoración de la capacidad de predicción del modelo de Khorana, del modelo TiC y de las variables genómicas de forma aislada.

Figura 2. Análisis preliminar estudio ONCOTHROMB: AUC curvas ROC.

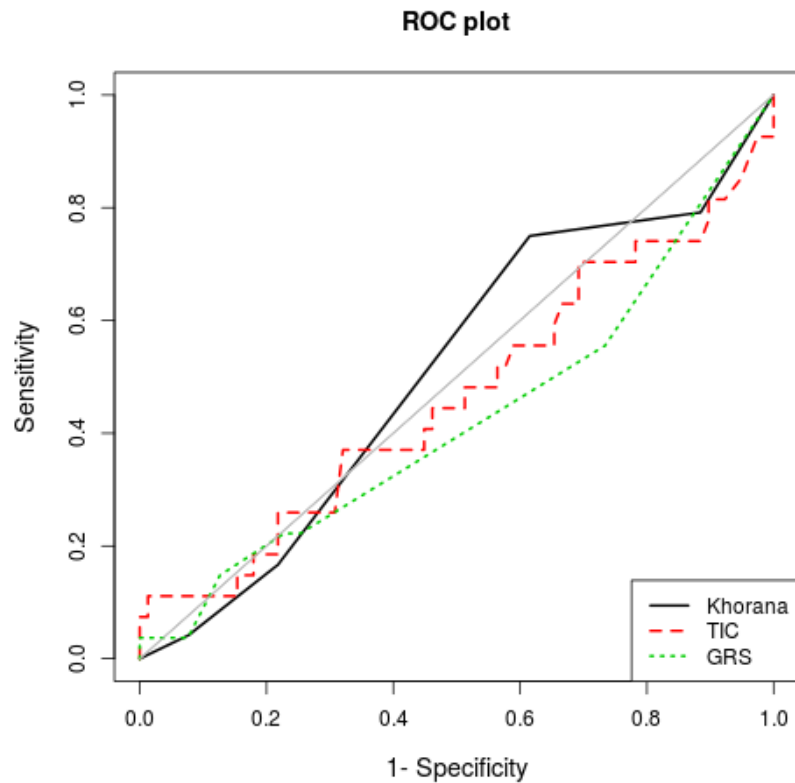


Tabla 4. Análisis preliminar estudio ONCOTHROMB: AUC curvas ROC.

Modelo predictivo	AUC IC95%
Score de Khorana	0,509 [0,386 – 0,633]
Score TiC	0,466 [0,331 – 0,6]
Modelo basado exclusivamente en variable genómica (modelo GRS)	0,426 [0,301 – 0,55]

Se observó que los tres modelos propuestos presentaban una capacidad de predicción muy limitada, ofreciendo el AUC de menor cuantía el modelo basado exclusivamente en variables genómicas (modelo GRS).

Se presentan los datos del análisis previamente establecido tras alcanzar la mitad de la muestra una mediana de seguimiento de 6 meses. Se procedió a construir cuatro modelos predictivos diferentes basados en las siguientes características:

- Modelo 1: score de Khorana.
- Modelo 2: score TiC.
- Modelo 3: score de Khorana ampliado (se añade estadio del cáncer).
- Modelo 4: score TiC ampliado (se añade estadio del cáncer y tipo de tumor).

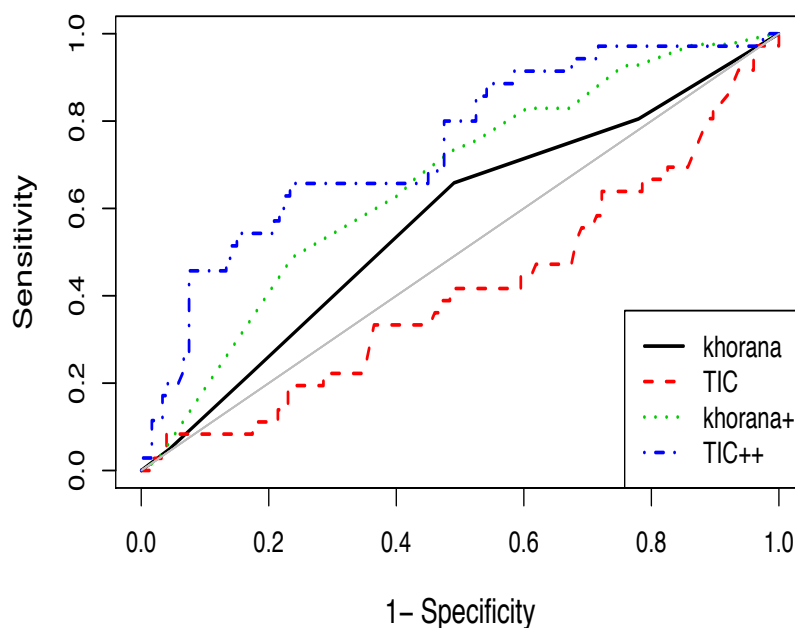
Se incluyeron 207 pacientes en el segundo análisis y con una mediana de 6 meses la incidencia de ETV fue 23,5%. La capacidad de predicción para los cuatro modelos fue la siguiente:

Tabla 5. Análisis estudio ONCOTHROMB: AUC curvas ROC.

Modelo predictivo	AUC IC95%
Score de Khorana	0,569 [0,474 – 0,664]
Score TiC	0,412 [0,304 – 0,521]
Score de Khorana ampliado (Khorana+), estadio tumoral	0,662 [0,572 – 0,751]
score TiC ampliado (TIC++), estadio tumoral y tipo de tumor	0,742 [0,649 – 0,836]

Los resultados obtenidos indican que ambos modelos, TiC y Khorana, predicen mejor con la adicción de variables oncológicas como estadio tumoral del cáncer y tipo de tumor. El modelo con mayor capacidad de discriminación es el modelo TiC ampliado que alcanza un AUC 74,2. La comparación de TiC ampliado con el modelo de Khorana demuestra un incremento significativo en la capacidad de discriminación favorable a TiC ampliado: AUC modelo TiC ampliado 74,2 vs. AUC modelo de Khorana 56,9. De forma similar se objetiva una mejor capacidad de predicción con TiC ampliado en comparación con el modelo de Khorana ampliado: AUC 74,2 vs. 66,2.

Figura 3. Análisis estudio ONCOTHROMB: AUC curvas ROC.



Se concluye que TiC ampliado predice el riesgo de ETV en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia en un medio ambulatorio significativamente mejor que el modelo de Khorana.

Conclusiones

1. La inclusión de perfiles genómicos o variables genómicas en los modelos predictivos de riesgo mejora la capacidad de predicción del riesgo de ETV en los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia en un medio extrahospitalario.
2. Los modelos que incluyen variables genómicas, variables clínicas dependientes del tumor (tipo de tumor y estadio) y variables clínicas relacionadas con la ETV (no oncológicas) son los modelos con mayor capacidad de predicción del riesgo de ETV en los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia en un medio extrahospitalario.
3. Las variables genómicas de forma aislada sin considerar otras variables clínicas no mejoran la capacidad de predicción en comparación con el score clínico de Khorana.
4. Los modelos predictivos que han demostrado ser eficaces en otras poblaciones de riesgo, sin tener en cuenta variables clínicas oncológicas, carecen de utilidad para predecir el riesgo de ETV en los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia en un medio extrahospitalario.
5. El score de Khorana tiene una capacidad limitada de predecir el riesgo de ETV en tumores de alto riesgo, sin embargo hasta el momento es el único modelo validado interna y externamente.
6. Se confirma la elevada incidencia de ETV en los pacientes con cáncer de páncreas. La incidencia descrita superior al 20% coincide con los datos más recientes publicados en la literatura.

7. La elevada incidencia de ETV en los pacientes con cáncer de páncreas que reciben quimioterapia en un medio extrahospitalario obliga a valorar la tromboprofilaxis primaria de acuerdo a los estudios CONKO-004 y FRAGEM-UK en pacientes con bajo riesgo de sangrado.
8. La TVV esplácnica incidental podría tener una implicación en la supervivencia y evolución natural de la enfermedad diferente a otros eventos tromboembólicos (embolia de pulmón y trombosis venosa profunda). Nuevos estudios deben confirmar este hallazgo y se debería considerar en todos los análisis de supervivencia y modelos predictivos como una entidad diferenciada.
9. La ETV precoz (diagnóstico en los 3 primeros meses) en los pacientes con cáncer de páncreas metastásico parecen tener una repercusión en supervivencia global significativamente superior a la ETV diagnosticada de forma tardía (>3 meses desde el diagnóstico oncológico). Esta diferencia observada podría traducir una biología tumoral más agresiva.
10. Se confirma la elevada incidencia, superior al 10%, en los pacientes con diagnóstico de gliomas tratados con quimioterapia o quimio-radioterapia.

7.2 Summary

Background:

Venous thromboembolism (VTE) is a common event in cancer patients and one of the major causes of cancer-associated mortality and a leading cause of morbidity. In recent years, the incidence rates of VTE have notably increased; however, VTE is still commonly underestimated and certainly not considered for prophylaxis by oncologists. The risk of VTE is estimated to be fourfold higher in cancer patients compared with non-cancer patients. The true incidence of VTE in cancer patients remains uncertain, with reported incidence rates ranging from 0.8 % to over 30 % in some populations, and depends on several factors (tumor, host and treatment-related factors). Cancer patients with VTE have an increased incidence of VTE recurrence and anticoagulant-related bleeding complications compared with patients without cancer. VTE has been found to be an adverse prognosis factor in all stages of cancer. In the last decade it was postulated that the aggressiveness of a malignant tumor is clearly correlated to the incidence of VTE. Chemotherapy has been identified as an independent risk factor for VTE.

Nowadays a majority of VTE occurs in patients receiving chemotherapy in outpatient setting. The rates of thrombosis in ambulatory patients receiving chemotherapy vary widely and depend on multiple factors. Several randomized trials evaluating ambulatory prophylaxis with LMWH and low-dose warfarin in ambulatory cancer patients have been published with inconsistent results largely due to the heterogeneity of the populations studied and the treatments used (duration, drugs, doses, etc.). Since 2009 four randomized trials and three meta-analyses have been published and have changed the landscape of thromboprophylaxis in this setting. All studies randomized patients

with cancer receiving chemotherapy in outpatient setting to thromboprophylaxis or placebo. These studies consistently demonstrate the benefit of thromboprophylaxis in different types of malignancies with a significant reduced risk of VTE with an acceptable safety profile. However, the overall rates of VTE among patients assigned to placebo were very low, ranging 3–4 % in the multi-tumor trials which is lower than observed in the real world. The lower VTE incidence rates have been suggested by the inclusion of selected low-risk patients. Therefore, despite a consistent and robust reduction in the risk of VTE with a hazard ratio under 0.4 in these studies, the difference in absolute risk is small. In all studies the rate of major and minor bleeding was similar between the two arms. Even though there was a decrease in the VTE incidence no difference in overall survival was observed. The effect of this type of thromboprophylaxis on quality of life has not been assessed. According to the evidence from these trials and Cochrane meta-analysis the number of patients needed to treat to avoid one VTE event (NNT) would range between 46 and 60. In consequence, all these issues and the cost of LMWH have limited the expansion of thromboprophylaxis in the ambulatory setting. A pooled analysis that included more than 6,000 patients showed a significant reduction in symptomatic VTE (relative risk 0.57, 95 % CI 0.40–0.81) and a non-significant effect on major or minor bleeding. This analysis also suggested a small survival benefit for prophylaxis with LMWH (relative risk 0.94, 95 % CI 0.88–1.00) not observed in the previous studies.

It is important to identify patients at higher risk for whom prophylaxis may be beneficial. A validated risk assessment model (RAM) for identifying patients at high risk for VTE receiving chemotherapy has been validated by Khorana et al. Five predictive variables were identified (site of cancer, pre-chemotherapy platelet count

$\geq 350,000/\text{mm}^3$, pre-chemotherapy leukocyte count $> 11,000/\text{mm}^3$, hemoglobin level less than $< 10 \text{ g/dl}$ or use of red cell growth factors and $\text{BMI} \geq 35 \text{ kg/m}^2$) and three different risk categories were defined:

- Low-risk (score=0): rate of VTE 0.3–0.8%.
- Intermediate-risk (score=1–2): rate of VTE 1.8–2.0%.
- High-risk (score ≥ 3): rate of VTE 6.7–7.1%.

Khorana scores presents several limitations: short follow up 2.5 months, underrepresentation of poor performance status patients and high risk tumors (brain tumors, pancreatic and gastric cancer), older age and stage of disease were not associated with VTE in contrast to previous reports, the primary end point of this observational study was not the occurrence of VTE and globally small number of VTE events. In the last years several studies have shown the application of this model would not be enough as the unique tool to identify cancer patients who should receive tromboprophylaxis.

Recently a prospective observational cancer and thrombosis study from de Vienna Group demonstrated that Factor V Leiden increases the risk for the development of VTE by ~ 2 -fold in patients with cancer. Factor V Leiden and other SNPs are a promising genetically determined and disease-independent parameter that is associated with venous thrombosis in cancer patients and therefore could be used for individual risk prediction in these patients.

A multilocus genetic risk scores for venous thromboembolism risk assessment has been developed and validated (TiC). TiC greatly improves prediction of VTE risk compared with other genetic risk scores.

Hypothesis and objectives

Hypothesis

1. In high-risk tumors VTE risk assessment based solely on Khorana score is insufficient to schedule primary thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy in ambulatory setting.
2. The risk of VTE in cancer patients treated with systemic chemotherapy in outpatient setting is also determined by individual genomic factors. The inclusion of genomic variables in the risk scores used in clinical practice would improve the risk assessment.

Objectives

1. The primary endpoint of the study is to show the association of a genetic profile and the risk of developing a thromboembolic event in high-risk patients receiving chemotherapy in ambulatory setting. This study could represent the beginning of a new line of research in VTE risk assessment based on clinical variables and genomic profiles. The ultimate goal is to establish a new assessment tool that allow for a targeted prophylactic strategy that could significantly improve outcomes in cancer patients without subjecting low risk patients to unnecessary risks of bleeding and other complications of anticoagulation.
2. Secondary endpoint was to analyze the real incidence of cancer-associated thrombosis (brain tumors and gliomas) in Spanish population.

Materials and Methods

Five different studies were performed, four retrospective observational studies and one prospective translational study.

Pilot studies Hospital General Universitario Gregorio Marañón

First we performed two observational, retrospective, unicenter studies to determine the incidence of VTE in gliomas and pancreatic cancer patients receiving chemotherapy in outpatient setting in Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain. Secondly, we analyzed Khorana's predictive model of chemotherapy-associated thrombosis in the same group of patients.

Multicenter observational, retrospective studies

Two multicenter observational studies were performed with a similar design to the previous studies. We performed a retrospective chart review to determine the incidence of symptomatic and incidental VTE and to analyze Khorana score in ambulatory patients with gliomas and pancreatic cancer receiving chemotherapy attended in ten hospitals from the Cancer&Thrombosis Working Group of the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM).

ONCOTHROMB study

ONCOTHROMB study is a prospective, translational, observational study that includes 400 patients diagnosed with colorectal, esophagogastric, lung and pancreatic cancer receiving systemic outpatient chemotherapy. Genetics plays an important role in venous thromboembolism. Factor V Leiden (FVL or rs6025) and prothrombin gene G20210A (PT or rs1799963) are the genetic variants currently tested for VTE risk assessment. We hypothesized that primary VTE risk assessment can be improved by using genetic risk scores with more genetic markers than just FVL-rs6025 and prothrombin gene PT-rs1799963. We used new genetic risk score called TiC. TiC includes F5

rs6025/rs118203906/rs118203905, F2 rs1799963, F12 rs1801020, F13 rs5985, SERPINC1 rs121909548, and SERPINA10 rs2232698 plus the A1 blood group (rs8176719, rs7853989, rs8176743, rs8176750). TiC has been developed and validated in two different populations, one cohort from Spain (SANT PAU population) and one cohort from France (MARTHA population). TiC showed greatly improves prediction of VTE risk compared with other genetic risk scores, including PT and FVL or family history. TiC should eventually allow for more tailored thromboprophylaxis strategies and improve estimates of a patient's risk of VTE. In this prespecified analysis we report the results of 207 patients with a follow-up of at least 6 months (50% of the overall population).

Results

Pilot studies Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Eighty-four consecutive patients treated with chemotherapy from January 2008 through December 2012 were identified and included in the analysis. Thirty patients experienced VTE, 35.7% of the overall population of the study. Six patients (7.1 %) presented more than one event at diagnosis of VTE. The majority of VTE events occurred shortly after initiation of chemotherapy, 66% of the patients had their first event within the first 6 months. The most frequent event was VVT and all of them were discovered incidentally. Khorana's score was analyzed in the overall population. Fifty-seven percent of the patients were classified as high risk and 43% as intermediate risk. Khorana's score points: 2 points, 42.8%; 3 points, 38.1%; 4 points, 14.3%; 5 points, 3.6% and 6 points, 1.2%. Almost the same percentage of patients developed a VTE event in the intermediate category (33%) and in the high-risk category (37.5%),

including in this analysis incidentally and symptomatic events and all types of events. This small difference shown was not significant. Given the small number of patients grouped in the 2- to 6-point category the expected increase in the number of VTE events cannot be observed.

One hundred and eight consecutive patients who received chemotherapy or chemoradiotherapy for gliomas from January 2008 through December 2012 were identified and included in the analysis. With a median follow-up of 26 months 13% of the patients were diagnosed with VTE. Sixty-four percent of the events occurred during the first six months after diagnosis. Khorana score was available in 80% of the overall population, 91.8% of the patients were considered in low-risk category, 4.1% intermediate-risk and 1.9% in high-risk category. In the low-risk category VTE incidence reached 13.9%.

Multicenter observational, retrospective studies

Six hundred twenty-six consecutive patients who received chemotherapy for pancreatic cancer from January 2008 through December 2011 were included in the analysis. With a median follow-up of 9.3 months VTE was identified in 22.6% of pancreatic cancer patients. Fifty percent of the events were incidentally discovered (48.7% of pulmonary embolism, 11.8% of deep-vein thrombosis and 91% of visceral vein thrombosis). The Khorana score analysis including incidental and symptomatic events had no predictive value (Table 1).

Identification of symptomatic VTE was associated with shortened survival compared to patients without VTE (HR 1.35; CI 95% 1.03 to 1.77; p=0.028). Survival was significantly worse in patients diagnosed with symptomatic VTE compared with

patients with incidental events (HR 1.57; CI 95% 1.09 to 2.28; p=0.016). However survival among patients with incidental VTE was not different compared to patients without VTE diagnosis (HR 0.93; CI 95% 0.71 to 1.22; p=0.623).

Table 1. Khorana score analysis: pancreatic cancer.

Khorana score risk category	Number of patients	VTE - n° - %	ETV + n° - %
Intermediate-risk (2 points)	373	295 (79%)	78 (21%)
High-risk (≥ 3 points)	229	172 (75%)	57 (25.0%)
Unknown	24	21 (88%)	3 (12%)

It must be noted that 67% of the incidental events were splanchnic vein thrombosis. Due to the survival results described a specific analysis of the prognostic implications of splanchnic vein thrombosis was performed. Overall survival in splanchnic vein thrombosis was comparable to patients without venous thromboembolism diagnosis (HR 0.80; CI 95%, 0.57 to 1.10; p=0.17). A second analysis was performed, the overall survival was significantly poorer in patients with pulmonary embolism o deep-vein thrombosis compares to patients with splanchnic vein thrombosis (HR 1.92; CI 95% 1.29 to 2.86). Recently early VTE, define as event occurrence within 3 months of diagnosis, was associated with worse mortality independent of stage in lung cancer. We conducted a subgroup analysis in advance pancreatic cancer (stage IV disease) to compare overall survival in patients with early VTE to late VTE (VTE occurring after 3 months from cancer diagnosis). Patients with early ETV had a significantly worse survival compared with patients with late ETV, median overall survival 5.2 months vs. 11.5 months (p = 0.0002).

The second multicenter study included a total of 469 consecutive glioma patients treated with chemotherapy or chemo-radiotherapy from January 2008 through December 2011. The overall incidence of VTE was 13.6%. The majority of the first events were pulmonary embolism (84.3%). Again Khorana score had no predictive value in this type of cancer. The VTE incidence was higher in the intermediate-risk category than in the high-risk category.

Table 2. Khorana score analysis: brain tumors.

Khorana score risk category	Number of patients (%)	VTE – n° (%)	VTE + n° (%)
Intermediate-risk (2 points)	300 (63,9)	262 (87,4)	38 (12,6)
High-risk (≥ 3 points)	84 (17,9)	78 (92,9)	6 (7,1)

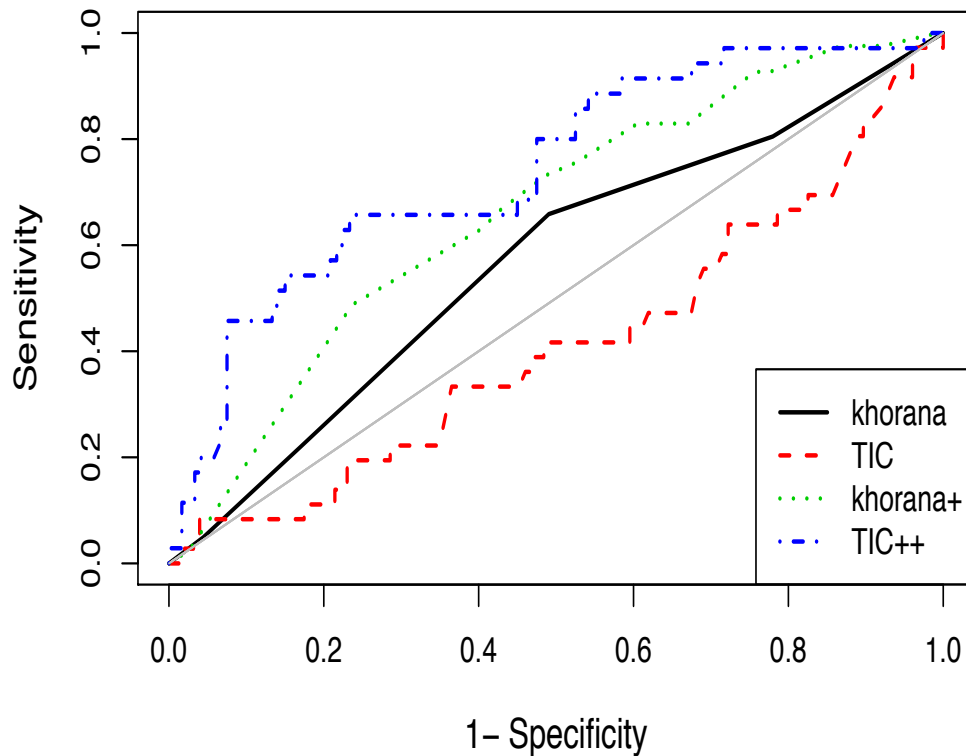
ONCOTHROMB study

Among the first 207 patients with a first follow-up in 6 months, 47 suffered a thromboembolic event. The predictive model based on Khorana score showed an AUC of 56.9 and the TiC score 41.2. The same approach was used to assess the validity and predictive capacity improvement of the different score models with the addition of type of cancer stage. The results in Figure 1 indicate that both models predict better with the addition of cancer disease status (CDS, cancer stage) and site of tumour (ST); being the TiC score better (66.2 for Khorana score-CDS and 74.2 for TiC-CDS-ST, $p < 0.05$).

Table 3. ONCOTHROMB study results.

Modelo predictivo	AUC IC95%
Khorana score	0,569 [0,474 – 0,664]
TiC score	0,412 [0,304 – 0,521]
Khorana score plus CDS (Khorana+)	0,662 [0,572 – 0,751]
TiC score plus CDS-ST (TiC++)	0,742 [0,649 – 0,836].

Figure 1. ONCOTHROMB study results.



Conclusions

1. The inclusion of genetic variables in risk assessment models of VTE can improve risk prediction in cancer patients receiving chemotherapy in ambulatory setting.
2. The model with the greatest risk prediction includes clinical variables related to VTE, tumor-dependent (stage and type of tumor) and genomic variables.
3. The genomic profile without considering other clinical variables doesn't improve the risk prediction compared to Khorana score.
4. Clinical-genomic risk assessment models that have been proven and validated in other populations are not useful for predicting VTE risk in cancer patient treated with chemotherapy in outpatient setting.

5. Khorana score has a limited capability to predict VTE risk in high-risk tumors (pancreatic cancer and gliomas), however so far is the only validated risk assessment model.
6. The high incidence of VTE in pancreatic cancer patients (>20%) and glioma patients (>10%) observed in this study is consistent with prior reports. Pancreatic cancer patients receiving chemotherapy in ambulatory setting with low bleeding risk may be considered for primary thromboprophylaxis according to CONKO-004 and FRAGEM-UK trials.
7. Early VTE might be a surrogate for more aggressive disease biology. Our findings suggest incidental splanchnic vein thrombosis in advanced pancreatic cancer is not associated to worse prognosis.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost.* 2007;5:632-4.
2. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. *Clinique Medicale de l'Hotel Dieu de Paris.* Vol 3. 2nd ed. Paris: JB Baillere; 1865: 659-12.
3. Franchini M, Montagnana M, Targher G, Manzato F, Lippi G. Pathogenesis, clinical and laboratory aspects of thrombosis in cancer. *J Thromb Thrombolysis.* 2007;24:29-38.
4. Brotman DJ, Deitcher SR, Lip GY, Matzdorff AC. Virchow's triad revisited. *South Med J.* 2004;97:213-4.
5. Lyman GH, Bettigole RE, Robson E, Ambrus JL, Urban H. Fibrinogen kinetics in patients with neoplastic disease. *Cancer.* 1978;41:1113-22.
6. Kakkar AK, DeRuvo N, Chinswangwatanakul V, Tebbutt S, Williamson RC. Extrinsic-pathway activation in cancer with high factor VIIa and tissue factor. *Lancet.* 1995;346:1004-5.
7. Bluff JE, Brown NJ, Reed MW, Staton CA. Tissue factor, angiogenesis and tumour progression. *Breast Cancer Res.* 2008;10:204.
8. Winter PC. The pathogenesis of venous thromboembolism in cancer: emerging links with tumour biology. *Hematol Oncol.* 2006;24:126-33.
9. Bobek V, Kovarik J. Antitumor and antimetastatic effect of warfarin and heparins. *Biomed Pharmacother.* 2004;58:213-9.
10. Hejna M, Raderer M, Zielinski CC. Inhibition of metastases by anticoagulants. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91:22-36.
11. ten Cate H, Falanga A. The pathophysiology of cancer and thrombosis: Summary and conclusions. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2008;36:212-4.
12. Falanga A. The incidence and risk of venous thromboembolism associated with cancer and nonsurgical cancer treatment. *Cancer Invest.* 2009;27:105-15.
13. Kakkar AK, Lemoine NR, Scully MF, Tebbutt S, Williamson RC. *Br J Surg.* 1995;82:1101-4.
14. Lip GY, Chin BS, Blann AD. Cancer and the prothrombotic state. *Lancet Oncol.* 2002;3:27-34.
15. De Cicco M. The prothrombotic state in cancer: pathogenic mechanisms. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2004;50:187-196.

16. Rickles FR, Falanga A. Activation of clotting factors in cancer. *Cancer Treat Res.* 2009;148:31-41.
17. Noble S, Pasi J. Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis. *Br J Cancer* 2010;102 Suppl 1:S2–9.
18. Kuderer NM, Ortel TL, Francis CW. Impact of venous thromboembolism and anticoagulation on cancer and cancer survival. *J Clin Oncol.* 2009;27:4902-11.
19. Falanga A. Mechanisms of hypercoagulation in malignancy and during chemotherapy. *Haemostasis.* 1998;28 Suppl 3:50-60.
20. Falanga A. Mechanisms of thrombosis in cancer. *Thromb Res.* 2005;115 Suppl 1:21-4.
21. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O’Fallon WM, Melton LJ 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med.* 2000;160:809-15.
22. Heit JA, O’Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med.* 2002;162:1245-8.
23. Levitan N, Dowlati A, Remick SC, Tahsildar HI, Sivinski LD, Beyth R et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore).* 1999;78:285-291.
24. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics. *Thromb Haemost.* 2002;87:575-9.
25. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Fisher RI, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol.* 2006;24:484-90.
26. Wun T, White RH. Epidemiology of cancer-related venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2009;22:9-23.
27. AS Epstein, GA Soff, M Capanu, C Crosbie, MA Shah, DP Kelsen et al. Analysis of incidence and clinical outcomes in patients with thromboembolic events and invasive exocrine pancreatic cancer. *Cancer.* 2012;118:3053-61.
28. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arcg Intern Med* 2006;166:458-64.

29. Blom J, Doggen C, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005;293:715-22.
30. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest*. 1995;108:978-81.
31. Sandler DA, Martin JF. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? *J R Soc Med*. 1989;82:203-5.
32. Kakkar VV, Howe CT, Flanc C, Clarke MB. Natural history of postoperative deep-vein thrombosis. *Lancet*. 1969;2:230-2.
33. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer*. 2007;110:2339-46.
34. Stein PD, Beemath A, Meyers FA, Skaf E, Sanchez J, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am J Med*. 2006;119:60-68.
35. Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, Kovacs MJ, Morris T, Hirsch A et al. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;298:2743-53.
36. Stein PD, Woodard PK, Weg JG, Wakefield TW, Tapson VF, Sostman HD et al. Diagnostic pathways in acute pulmonary embolism: recommendations of the PIOPED II investigators. *Am J Med*. 2006;119:1048-55.
37. Raptopoulos V, Boiselle PM. Multi-detector row spiral CT pulmonary angiography: comparison with single-detector row spiral CT. *Radiology*. 2001;221:606-13.
38. Patel S, Kazerooni EA, Cascade PN. Pulmonary embolism: optimization of small pulmonary artery visualization at multi-detector row CT. *Radiology*. 2003;227:455-60.
39. Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, Zamagni E, Romano A, Patriarca F et al. Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: A phase III, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol*. 2011;29:986-93.
40. Larocca A, Cavallo F, Bringhen S, Di Raimondo F, Falanga A, Evangelista A et al. Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly

- diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood* 119:933-939, 2012. *Blood*. 2012;119:933-9.
41. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15:1065-75.
 42. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg*. 2004;239:818-25
 43. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, Ciaccio O, Lévi F, Paule B et al. Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure? *J Clin Oncol*. 2009;27:1829-35.
 44. Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update 2014. *J Clin Oncol*. 2015;33:654-6.
 45. Mandala M, Falanga A, Roila F, ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Recommendations. *Ann Oncol*. 2009;20 Suppl 4:182-4.
 46. Muñoz AJ, Viñolas N, Cubedo R, Isla D. SEOM guidelines on thrombosis in cancer patients. *Clin Transl Oncol*. 2011;13:592-6.
 47. Muñoz Martín AJ, Font Puig C, Navarro Martín LM, Borrega García P, Martín Jiménez M; Spanish Society for Medical Oncology. Clinical guide SEOM on venous thromboembolism in cancer patients. *Clin Transl Oncol*. 2014;16:1079-90.
 48. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A 25-year population-based study. *Arch Intern Med*. 1998;158:585-93.
 49. Starling N, Rao S, Cunningham D, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Thromboembolism in patients with advanced gastroesophageal cancer treated with anthracycline, platinum, and fluoropyrimidine combination

- chemotherapy: a report from the UK National Cancer Research Institute Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group. *J Clin Oncol*. 2009;27:3786-93.
50. Verso M, Agnelli G, Barni S, Gasparini G, La Bianca R. A modified Khorana risk assessment score for venous thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy: the Protecht score. *Intern Emerg Med*. 2012;7:291-2.
 51. Moore RA, Adel N, Riedel E, Bhutani M, Feldman DR, Tabbara NE, et al. High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy. A large retrospective analysis. *J Clin Oncol*. 2011;29:3466-73.
 52. Seng S, Liu Z, Chiu SK, Proverbs-Singh T, Sonpavde G, Choueiri TK, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer treated with cisplatin: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Oncol*. 2012;30:4416-26.
 53. Schmoll HJ, Twelves C, Sun W, O'Connell MJ, Cartwright T, McKenna E, et al. Effect of adjuvant capecitabine or fluorouracil, with or without oxaliplatin, on survival outcomes in stage III colon cancer and the effect of oxaliplatin on post-relapse survival: a pooled analysis of individual patient data from four randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2014;15:1481-92.
 54. Barni S, Labianca R, Agnelli G, Bonizzoni E, Verso M, Mandalà M et al. Chemotherapy-associated thromboembolic risk in cancer outpatients and effect of nadroparin thromboprophylaxis: results of a retrospective analysis of the PROTECHT study. *J Transl Med*. 2011;9:179.
 55. Zhou X, Teegala S, Huen A, Ji Y, Fayad L, Hagemeister FB, et al. Incidence and risk factors of venous thromboembolic events in lymphoma. *Am J Med*. 2010;123:935-41.
 56. Kuzel T, Esparaz B, Green D, Kies M. Thrombogenicity of intravenous 5-fluorouracil alone or in combination with cisplatin. *Cancer*. 1990;65:885-9.
 57. Shah MA, Capanu M, Soff G, Asmis T, Kelsen DP. Risk factors for developing a new venous thromboembolism in ambulatory patients with non-hematologic malignancies and impact on survival for gastroesophageal malignancies. *J Thromb Haemost*. 2010;8:1702-9.
 58. Cunningham D, Tebbutt NC, Davidenko I, Murad AM, Al-Batran SE, Ilson DH et al. Phase III, randomized, double-blind, multicenter, placebo (P)-controlled trial of rilotumumab (R) plus epirubicin, cisplatin and capecitabine

- (ECX) as first-line therapy in patients (pts) with advanced MET-positive (pos) gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: RILOMET-1 study. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 4000).
59. Shah MA, Bang YJ, Lordick F, Taberero J, Chen M, Hack SP et al. METGastric: A phase III study of onartuzumab plus mFOLFOX6 in patients with metastatic HER2-negative (HER2-) and MET-positive (MET+) adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction (GEC). *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 4012).
 60. Hingorani SR, Harris WP, Hendifar AE, Bullock AJ, Wu XW, Huang Y. High response rate and PFS with PEGPH20 added to nab-paclitaxel/gemcitabine in stage IV previously untreated pancreatic cancer patients with high-HA tumors: Interim results of a randomized phase II study. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 4006).
 61. 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;119:648-55.
 62. No authors listed. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. *World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Lancet.* 1995;346:1575-82.
 63. Rao MV, Francis CW, Khorana AA. Who's at risk for thrombosis? Approaches to risk stratifying cancer patients. In: Khorana AA, Francis CW, eds. *Cancer-Associated Thrombosis: New Findings in Translational Science, Prevention, and Treatment*. New York, NY: InformaHealthcare USA, Inc; 2007:169-192.
 64. Dentali F, Malato A, Ageno W, Imperatori A, Cajazzo M, Rotolo N et al. Incidence of venous thromboembolism in patients undergoing thoracotomy for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135:705-6.
 65. Rana P, Levine MN. Prevention of thrombosis in ambulatory patients with cancer. *J Clin Oncol* 2009. 27:4885-8.
 66. Khorana AA, Dalal M, Tangirala K, Miao R. Higher incidence of venous thromboembolism in the outpatient versus the inpatient setting among U.S. cancer patients. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2011. 118: Abstract 674.

67. Menapace LA, Peterson DR, Berry A, Sousou T, Khorana AA. Symptomatic and incidental thromboembolism are both associated with mortality in pancreatic cancer. *Thromb Haemost.* 2011;106:371-8.
68. Hurwitz HI, Saltz LB, Van Cutsem E, Cassidy J, Wiedemann J, Sirzén F, Lyman GH, Rohr UP. Venous thromboembolic events with chemotherapy plus bevacizumab: a pooled analysis of patients in randomized phase II and III studies. *J Clin Oncol.* 2011;29:1757-64.
69. Alcalay A, Wun T, Khatri V, et al: Venous thromboembolism in patients with colorectal cancer: Incidence and effect on survival. *J Clin Oncol.* 2011;29:1757-64.
70. Chew HK, Wun T, Harvey DJ, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and the impact on survival in breast cancer patients. *J Clin Oncol.* 2007;25:70-6.
71. Hogg K, Carrier M. Prevention and treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Ther Adv Hematol.* 2012;3:45-58.
72. Ambrus JL, Ambrus CM, Mink IB, Pickren JW. Causes of death in cancer patients. *J Med.* 1975;6:61-4.
73. Sorensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2000;343:1846-50.
74. Kuderer NM, Kuderer, Francis CW, Culakova E, Khorana AA, Ortel T, Falanga A, Lyman GH. Venous thromboembolism represents a major risk factor for early all-cause mortality in patients receiving cancer chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2008;26:506s (abstr 9521).
75. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood.* 2002;100:3484-8.
76. Lyman GH. Venous thromboembolism in the patient with cancer: focus on burden of disease and benefits of thromboprophylaxis. *Cancer.* 2011;117:1334-49.
77. Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, Scarpa RM, Tonelli F, Bonizzoni E et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Ann Surg.* 2006;243:89-95.

78. Khorana AA, Dalal MR, Lin J, Connolly GC. Health care costs associated with venous thromboembolism in selected high-risk ambulatory patients with solid tumors undergoing chemotherapy in the United States. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2013;5:101-8.
79. Khorana AA. Cancer and thrombosis: implications of published guidelines for clinical practice. *Ann Oncol.* 2009;20:1619-30.
80. Lee AY, 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.
81. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M et al.. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 1996;125:1-7.
82. Prandoni P, Villalta S, Bagatella P, Rossi L, Marchiori A, Piccoli A, et al. The clinical course of deep- vein thrombosis. Prospective long-term follow-up of 528 symptomatic patients. *Haematologica.* 1997;82:423-8.
83. Kahn SR, Shrier I, Julian JA, Ducruet T, Arsenault L, Miron MJ et al. Determinants and time course of the post-thrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 2008;149:698-707.
84. van Korlaar I, Vossen C, Rosendaal F, Cameron L, Bovill E, Kaptein A. Quality of life in venous disease. *Thromb Haemost* 2003;90:27–35.
85. Kahn SR, Shbaklo H, Lamping DL, Holcroft CA, Shrier I, Miron MJ et al. Determinants of health-related quality of life during the 2 years following deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2008;6:1105-12.
86. Ashrani AA, Heit JA. Incidence and cost burden of post-thrombotic syndrome. *J Thromb Thrombolysis* 2009;28:465-76.
87. Guanella R, Ducruet T, Johri M, Miron MJ, Roussin A, Desmarais S et al. Economic burden and cost determinants of deep vein thrombosis during 2 years following diagnosis: a prospective evaluation. *J Thromb Haemost.* 2011;9:2397-405.
88. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F et al. Thromboembolic pulmonary hypertension study group. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2004;350:2257-64.

89. Di Nisio M, Ferrante N, De Tursi M, Iacobelli S, Cuccurullo F, Büller HR et al. Incidental venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Thromb Haemost.* 2010;104:1049-54.
90. Khorana A, O'Connell, Agnelli G, Liebman HA, Lee AY. Incidental venous thromboembolism in oncology patients. *J Thromb Haemost.* 2012;10:2602-4.
91. O'Connell CL, Boswell WD, Duddalwar V, Caton A, Mark LS, Vigen C et al. HA. Unsuspected pulmonary emboli in cancer patients: clinical correlates and relevance. *J Clin Oncol.* 2006;24:4928-4932.
92. Dentali F, Ageno W, Becattini C, Galli L, Gianni M, Riva N et al. Prevalence and clinical history of incidental, asymptomatic pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thromb Res.* 2010;125:518-22.
93. Browne AM, Cronin CG, English C, NiMhuircheartaigh J, Murphy JM, Bruzzi JF. Unsuspected pulmonary emboli in oncology patients undergoing routine computed tomography imaging. *J Thorac Oncol.* 2010;5:798-803.
94. Douma RA, Kok MG, Verberne LM, Kamphuisen PW, Buller HR. Incidental venous thromboembolism in cancer patients: prevalence and consequence. *Thromb Res.* 2010;125:e306-e309.
95. Ageno W, Squizzato A, Togna A, Magistrali F, Mangini M, Fugazzola C, et al. Incidental diagnosis of a deep vein thrombosis in consecutive patients undergoing a computed tomography scan of the abdomen: a retrospective cohort study. *J Thromb Haemost.* 2012;10:158-60.
96. Singh R, Sousou T, Mohile S, Khorana AA. High rates of symptomatic and incidental thromboembolic events in gastrointestinal cancer patients. *J Thromb Haemost.* 2010;8:1879-81.
97. den Exter PL, Hooijer J, Dekkers OM, Huisman MV. Risk of recurrent venous thromboembolism and mortality in patients with cancer incidentally diagnosed with pulmonary embolism: a comparison with symptomatic patients. *J Clin Oncol.* 2011;29:2405-9.
98. Soler S, Delgado C, Ballaz A, Cisneros E, Malý R, Babalis D et al. Unsuspected pulmonary embolism in patients with cancer. *Thromb Res.* 2012 Apr;129 Suppl 1:S16-9.
99. O'Connell C, Razavi P, Ghalichi M, Boyle S, Vasan S, Mark L et al. Unsuspected pulmonary emboli adversely impact survival in patients with

- cancer undergoing routine staging multi-row detector computed tomography scanning. *J Thromb Haemost.* 2011;9:305-11.
100. Goodman LR. Small pulmonary emboli: what do we know? *Radiology.* 2005 Mar;234:654-8.
 101. Carrier M, Righini M, Wells PS, Perrier A, Anderson DR, Rodger MA et al. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *J Thromb Haemost.* 2010;8:1716-22.
 102. Pena E, Kimpton M, Dennie C, Peterson R, LE Gal G, Carrier M. Difference in interpretation of computed tomography pulmonary angiography diagnosis of subsegmental thrombosis in patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2012;10:496-8.
 103. Kimpton M, Fernandez EP, Dennie C, Peterson R, Carrier M. Diagnosis of isolated sub-segmental pulmonary embolism on computed tomography pulmonary angiography; How sure are we of the diagnosis? *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts).* 2011; 118 (abstract 714).
 104. Gladish GW, Choe DH, Marom EM, Sabloff BS, Broemeling LD, Munden RF. Incidental pulmonary emboli in oncology patients: prevalence, CT evaluation, and natural history. *Radiology.* 2006; 240:246-55.
 105. den Exter PL, van Roosmalen MJ, van den Hoven P, Klok FA, Monreal M, Jiménez D et al. Physicians' management approach to an incidental pulmonary embolism: an international survey. *J Thromb Haemost.* 2013;11:208-13.
 106. Søgaard KK, Farkas DK, Pedersen L, Sørensen HT. Splanchnic venous thrombosis is a marker of cancer and a prognostic factor for cancer survival. *Blood.* 2015;126:957-63.
 107. Kreuziger LB, Ageno W, Lee A. Management of incidental splanchnic vein thrombosis in cancer patients. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2014;2014:318-20.
 108. Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G, Bauersachs R, Janas MS, Järner MF et al. A randomized trial of long-term tinzaparin, a low molecular weight heparin (LMWH), versus warfarin for treatment of acute venous thromboembolism (VTE) in cancer patients - the CATCH Study. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts).* 2014; 124 (abstract LBA2).

109. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, Le Moigne-Amrani A et al. A Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med.* 2002;346:975-80.
110. Kakkar VV, Balibrea JL, Martínez-González J, Prandoni P. CANBESURE Study Group. Extended prophylaxis with bemiparin for the prevention of venous thromboembolism after abdominal or pelvic surgery for cancer: the CANBESURE randomized study. *J Thromb Haemost.* 2010;8:1223-9.
111. Streiff MB, Bockenstedt PL, Cataland SR, Chesney C, Eby C, Fanikos J et al. Venous thromboembolic disease. *J Natl Compr Canc Netw.* 2013;11:1402-29.
112. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e419S-94S.
113. Farge D, Debourdeau P, Beckers M, Baglin C, Bauersachs RM, Brenner B et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost.* 2013;11:56-70.
114. Cavo M, Zamagni E, Cellini C, Tosi P, Cangini D, Cini M et al. Deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving first-line thalidomide-dexamethasone therapy. *Blood.* 2002;100:2272-3.
115. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, Fonseca R, Greipp PR. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: A clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2006;24:431-6.
116. Zangari M, Anaissie E, Barlogie B, Badros A, Desikan R, Gopal AV et al. Increased risk of deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving thalidomide and chemotherapy. *Blood.* 2001;98:1614-5.
117. Bennett CL, Angelotta C, Yarnold PR, Evens AM, Zonder JA, Raisch DW et al. Thalidomide- and lenalidomide-associated thromboembolism among patients with cancer. *JAMA.* 2006;296:2558-60.
118. Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, Zamagni E, Romano A, Patriarca F et al. Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple

- myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol*. 2011;29:986-93.
119. Larocca A, Cavallo F, Bringhen S, DiRaimondo F, Falanga A, Evangelista A et al. Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood*. 2012;119:933-9.
 120. Levine MN, Hirsh J, Gent M, Arnold A, Warr D, Falanga A et al. Double-blind randomized trial of very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet*. 1994;343:886-9.
 121. Haas SK, Freund M, Heigener D, Heilmann L, Kemkes-Matthes B, von Tempelhoff GF et al. Low-molecular-weight heparin versus placebo for the prevention of venous thromboembolism in metastatic breast cancer or stage III/IV lung cancer. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2012;18:159-65.
 122. Perry JR, Julian JA, Laperriere NJ, Geerts W, Agnelli G, Rogers LR et al. PRODIGE: a randomized placebo-controlled trial of dalteparin low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis in patients with newly diagnosed malignant glioma. *J Thromb Haemost* 2010;8:1959-65.
 123. Sideras K, Schaefer PL, Okuno SH, Sloan JA, Kutteh L, Fitch TR et al. Low-molecular-weight heparin in patients with advanced cancer: a phase 3 clinical trial. *Mayo Clin Proc*. 2006;81:758-67.
 124. Kakkar AK, 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.
 125. 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.
 126. Lecumberri R, López Vivanco G, Font A, González Billalabeitia E, Gúrpide A, Gómez Codina J et al. Adjuvant therapy with bemiparin in patients with limited-stage small cell lung cancer: results from the ABEL study. *Thromb Res*. 2013;132:666-70.
 127. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, Verso M, Mandalà M, Cavanna L et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving

- chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol.* 2009;10:943-9.
128. Maraveyas A, Waters J, Roy R, Fyfe D, Propper D, Lofts F et al. Gemcitabine versus gemcitabine plus dalteparin thromboprophylaxis in pancreatic cancer. *Eur J Cancer.* 2012;48:1283-92.
 129. 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.
 130. Pelzer U, Opitz B, Deuschinoff G, Stauch M, Reitzig PC, Hahnfeld S et al. Efficacy of prophylactic low-molecular weight heparin for ambulatory patients with advanced pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-004 Trial. *J Clin Oncol.* 2015;33:2028-34.
 131. Akl EA, Kahale LA, Ballout RA, Barba M, Yosuico VE, van Doormaal FF et al. Parenteral anticoagulation in ambulatory patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;12:CD006652.
 132. Akl EA, Schünemann HJ. Routine heparin for patients with cancer? One answer, more questions. *N Engl J Med.* 2012;366:661-2.
 133. Di Nisio M, Porreca E, Otten HM, Rutjes AW. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;8:CD008500.
 134. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133(6 Suppl):381S-453S.
 135. Strickler JH, Hurwitz HI. Bevacizumab-based therapies in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Oncologist.* 2012;17:513-24.
 136. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients: Prophylaxis in medical patients with enoxaparin study group. *N Engl J Med.* 1999;341:793-800.
 137. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, Vaitkus PT, Goldhaber SZ. Randomized, placebo- controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation.* 2004;110:874-9.

138. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, Lassen MR, Prins MH, Tomkowski W et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2006;332:325-329.
139. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008;111:4902-7.
140. Zecchina G, Ghio P, Bosio S, Cravino M, Camaschella C, Scagliotti GV. Reactive thrombocytosis might contribute to chemotherapy-related thrombophilia in patients with lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2007;8:264-7.
141. Zakai NA, Wright J, Cushman M. Risk factors for venous thrombosis in medical inpatients: validation of a thrombosis risk score. *J Thromb Haemost*. 2004;2:2156-61.
142. Grau AJ, Boddy AW, Dukovic DA, Buggle F, Lichy C, Brandt T et al. Leukocyte count as an independent predictor of recurrent ischemic events. *Stroke*. 2004;35:1147-52.
143. Tefferi A, Gangat N, Wolanskyj A. The interaction between leukocytosis and other risk factors for thrombosis in essential thrombocythemia. *Blood*. 2007;109:4105.
144. Ageno W, Squizzato A, Garcia D, Imberti D. Epidemiology and risk factors of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost*. 2006;32:651-8.
145. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, Piper M, Schwarzer G, Sandercock J et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:708-14.
146. Doggen CJ. Thromboprophylaxis in cancer outpatients. *Blood* 2008;111:4833.
147. Ay C, Dunkler D, Marosi C, Chiriac AL, Vormittag R, Simanek R et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood* 2010;116:5377-82.
148. Mandala M, Clerici M, Corradino I, Vitalini C, Colombini S, Torri V et al. Incidence, risk factors and clinical implications of venous thromboembolism in cancer patients treated within the context of phase I studies: the 'SENDO experience'. *Ann Oncol* 2012;23:1416-21.

149. George D, Agnelli G, Fisher W, Kakkar A, Lassen MR, Mismetti P et al. Venous thromboembolism (VTE) prevention with semuloparin in cancer patients initiating chemotherapy: benefit-risk assessment by VTE risk in SAVE-ONCO. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2011;118:Abstract 206.
150. Pabinger I, Ay C. Biomarkers and venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29:332-6.
151. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Buller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost.* 2007;5:296-304.
152. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Brusi C, Iorio A et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med.* 2006;355:1780-9.
153. Kyrle PA, Hron G, Eichinger S, Wagner O. Circulating P-selectin and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2007;97:880-3.
154. Ay C, Simanek R, Vormittag R, Dunkler D, Alguel G, Koder S et al. High plasma levels of soluble P-selectin are predictive of venous thromboembolism in cancer patients: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Blood.* 2008;112:2703-8.
155. Blann AD, Noteboom WM, Rosendaal FR. Increased soluble P-selectin levels following deep venous thrombosis: cause or effect? *Br J Haematol.* 2000;108:191-3.
156. Ay C, Jungbauer LV, Sailer T, Tengler T, Koder S, Kaider A et al. High concentrations of soluble P-selectin are associated with risk of venous thromboembolism and the P-selectin Thr715 variant. *Clin Chem.* 2007;53:1235-43.
157. Ay C, Dunkler D, Marosi C, Chiriac AL, Vormittag R, Simanek R et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood.* 2010;116:5377-82.
158. Ugarte Fornell G, Otero Candelera R, Ferrer Galván M, Morillo Guerrero R, Elias Hernández T, Jara Palomares L. Predictive Khorana's model in patients with venous thromboembolic disease and cáncer. *Med Clin (Barc).* 2013;141:479-81.

159. Srikanthan A, Tran B, Beausoleil M1, Jewett MA1, Hamilton RJ1, Sturgeon JF et al. Large retroperitoneal lymphadenopathy as a predictor of venous thromboembolism in patients with disseminated germ cell tumors treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2015;33:582-7.
160. Jandl JH. Thrombotic disorders. In: *Blood. Textbook of Hematology*. Boston, New York, Toronto, London: Little, Brown and Company: 1361-1414, 1996.
161. Goldhaber SZ. Epidemiology of pulmonary embolism and deep vein thrombosis. In: Bloom AL, Forbes CD, Thomas DP, Tuddenham EGD, eds. *Hemostasis and Thrombosis*. New York: Churchill and Livingstone: 1327-33, 1994
162. Souto JC, Almasy L, Borrell M, Blanco-Vaca F, Mateo J, Soria JM et al. Genetic susceptibility to thrombosis and its relationship to physiological risk factors: the GAIT study. Genetic analysis of idiopathic thrombophilia. *Am J Human Genet*. 2000;67:1452-59.
163. Reitsma PH. Genetic heterogeneity in hereditary thrombophilia. *Haemostasis*. 2000;30 Suppl 2:1-10.
164. Morange PE, Tregouet DA. Lessons from genome-wide association studies in venous thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2011;9 Suppl 1:258-64.
165. Tang W, Teichert M, Chasman DI, Heit JA, Morange PE, Li G et al. A genome-wide association study for venous thromboembolism: the extended cohorts for heart and aging research in genomic epidemiology (CHARGE) consortium. *Genet Epidemiol*. 2013;37:512-21.
166. Sabater-Lleal M, Martinez-Perez A, Buil A, Folkersen L, Souto JC, Bruzelius M et al. A genome-wide association study identifies KNG1 as a genetic determinant of plasma factor XI level and activated partial thromboplastin time. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32:2008-16.
167. Pabinger I, Ay C, Dunkler D, Thaler J, Reitter EM, 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.
168. Tregouet DA, Heath S, Saut N, Biron-Andreani C, Schved JF, Pernod G, Galan P, Drouet L, Zelenika D, Juhan-Vague I, Alessi MC, Tiret L, Lathrop M, Emmerich J, Morange PE. Common susceptibility alleles are unlikely to

- contribute as strongly as the FV and ABO loci to VTE risk: results from a GWAS approach. *Blood* 2009;113:5298-303.
169. Bezemer ID, Bare LA, Doggen CJ, Arellano AR, Tong C, Rowland CM et al. Gene variants associated with deep vein thrombosis. *JAMA* 2008;299:1306-14.
 170. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994;369:64-7.
 171. Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:1004-8.
 172. Reitsma PH, Rosendaal FR. Activation of innate immunity in patients with venous thrombosis: the Leiden Thrombophilia Study. *J Thromb Haemost.* 2004;2:619-22.
 173. Ferroni P, Rioldino S, Portarena I, Formica V, La Farina F, Martini F et al. Association between increased tumor necrosis factor-alpha levels and acquired activated protein C resistance in patients with metastatic colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2012;27:1561-7.
 174. Roselli M, Ferroni P, Rolfo C, Peeters M, Palmirotta R, Formica V et al. TNF- α gene promoter polymorphisms and risk of venous thromboembolism in gastrointestinal cancer patients undergoing chemotherapy. *Ann Oncol.* 2013;24:2571-5.
 175. De Haan HG, Bezemer ID, Doggen CJM, Le Cessie S, Reitsma PH, Arellano AR et al. Multiple SNP testing improves risk prediction of first venous thrombosis. *Blood.* 2012;120:656-63.
 176. Soria JM, Morange PE, Vila J, Souto JC, Moyano M, Trégouët DA et al. Multilocus genetic risk scores for venous thromboembolism risk assessment. *J Am Heart Assoc.* 2014;3:e001060.
 177. Soria JM, Almasly L, Souto JC, Bacq D, Buil A, Faure A et al. A quantitative trait locus in human factor XII gene jointly influences plasma factor XII levels and susceptibility to thrombotic disease. *Am J Hum Genet.* 2002;70:567-74.
 178. Tirado I, Soria JM, Mateo J, Oliver A, Souto JC, Santamaria A et al. Association after linkage analysis indicates that homozygosity for the 46CàT

- polymorphism in the F12 gene is a genetic risk factor for venous thrombosis. *Thromb Haemost.* 2004;91:899-904.
179. Santamaría A, Martínez-Rubio A, Mateo J, Tirado I, Soria JM, Fontcuberta J. Homozygosity of the T allele of the 46 C®T polymorphism in the F12 gene is a risk factor for acute coronary artery disease in the Spanish population. *Haematologica* 2004;89:878-9.
 180. Santamaría A, Mateo J, Tirado I, Oliver A, Belvis R, Martí-Fàbrega J et al. Homozygosity of the T allele of the 46 C®T polymorphism in the F12 gene is a risk factor for ischemic stroke in the Spanish population. *Stroke.* 2004;35:1795-9.
 181. Roldan V, Gonzalez-Conejero R, Marin F, Pineda J, Vicente V, Corral J. Five prothrombotic polymorphisms and the prevalence of premature myocardial infarction. *Haematologica.* 2005;90:421-3.
 182. Cochery-Nouvellon E, Mercier E, Lissalde-Lavigne G, Daurès JP, Quéré I, Dautzat et al. Homozygosity for the C46T polymorphism of the F12 gene is a risk factor for venous thrombosis during the first pregnancy. *J Thromb Haemost.* 2007;5:700-7.
 183. Chan WP, Lee CK, Kwong YL, Lam CK, Liang R. A novel mutation of Arg306 of factor V gene in Hong Kong Chinese. *Blood.*1998;91:1135-9.
 184. Williamson D, Brown K, Luddington R, Baglin C, Baglin T. Factor V Cambridge: a new mutation (Arg306-->Thr) associated with resistance to activated protein C. *Blood.* 1998;91:1140-4.
 185. Ariens RA, Philippou H, Nagaswami C, Weisel JW, Lane DA, Grant PJ. The factor XIII V34L polymorphism accelerates thrombin activation of factor XIII and affects cross-linked fibrin structure. *Blood.* 2000;96:988-95.
 186. Franco RF, Reitsma PH, Lourenco D, Maffei FH, Morelli V, Tavella MH et al. Factor XIII Val34Leu is a genetic factor involved in the etiology of venous thrombosis. *Thromb Haemost.* 1999;81:676-9.
 187. Catto AJ, Kohler HP, Coore J, Mansfield MW, Stickland MH, Grant PJ. Association of a common polymorphism in the factor XIII gene with venous thrombosis. *Blood.* 1999: 93:906-8.
 188. Kohler HP, Ariëns RA, Whitaker P, Grant PJ. A common coding polymorphism in the FXIII A-subunit gene (FXIIIVal34Leu) affects cross-linking activity. *Thromb Haemost.* 1998;80:704.

189. Corral J, Hernández-Espinosa D, Soria JM, González-Conejero R, Ordoñez A, González-Porras JR et al. Antithrombin Cambridge II (Ala384Ser): an underestimated but strong and frequent genetic risk factor for venous thrombosis. *Blood*. 2007;109:4258-63.
190. Mushunje A, Zhou A, Carrell RW, Huntington JA. Heparin-induced substrate behavior of antithrombin Cambridge II. *Blood*. 2003;102:4028-34.
191. Tait RC, Walker ID, Perry DJ, Islam SI, Daly ME, McCall F et al. Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population. *Br J Haematol*. 1994;87:106-12.
192. Corral J, González-Conejero R, Soria JM, González-Porras JR, Pérez-Ceballos E, Lecumberri R et al. A nonsense polymorphism in the protein Z-dependent protease inhibitor increases the risk for venous thrombosis. *Blood*. 2006;108:177-83.
193. Tirado I, Mateo J, Soria JM, Oliver A, Martínez-Sánchez E, Vallvé C et al. The ABO blood group genotype and factor VIII levels as independent risk factors for venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2005;93:468-74.
194. Morelli VM, De Visser MC, Vos HL, Bertina RM, Rosendaal FR. ABO blood group genotypes and the risk of venous thrombosis: effect of factor V Leiden. *J Thromb Haemost*. 2005;3:183-5.
195. Rosendaal FR, Doggen CJ, Zivelin A, Arruda VR, Aiach M, Siscovick DS et al. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thromb Haemostas*. 1998;79:706-8.
196. Brown K, Luddington R, Williamson D, Baker P, Baglin T. Risk of venous thromboembolism associated with a G to A transition at position 20210 in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene. *Br J Haematol*. 1997;98:907-9.
197. Hillarp A, Zöller B, Svensson PJ, Dahlbäck B. The 20210 A allele of the prothrombin gene is a common risk factor among Swedish outpatients with verified deep venous thrombosis. *Thromb Haemostas*. 1997;78:990-2.
198. Trégouët DA, Heath S, Saut N, Biron-Andreani C, Schved JF, Pernod G et al. Common susceptibility alleles are unlikely to contribute as strongly as the FV and ABO loci to VTE risk: results from a GWAS approach. *Blood*. 2009;113:5298-303.

199. Juul K, Tybjaerg-Hansen A, Schnohr P, Nordestgaard BG. Factor V Leiden and the risk for venous thromboembolism in the adult Danish population. *Ann Intern Med.* 2004;140:330-37.
200. Wu O, Robertson L, Twaddle S, Lowe G, Clark P, Walker I et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: a meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Br J Haematol.* 2005;131:80-90.
201. Van de Water N, Tan T, Ashton F, O'Grady A, Day T, Browett P et al. Mutations within the protein Z-dependent protease inhibitor gene are associated with venous thromboembolic disease: a new form of thrombophilia. *Br J Haematol.* 2004;127:190-4.
202. Reuner KH, Jenetzky E, Aleu A, Litfin F, Mellado P, Kloss M et al. Factor XII c46T gene polymorphism and the risk of cerebral venous thrombosis. *Neurology.* 2008;70:129-32.
203. Van Hylckama Vlieg A, Komnasin N, Ariëns RA, Poort SR, Grant PJ, Bertina RM et al. Factor XIII Val34Leu polymorphism, factor XIII antigen levels and activity and the risk of deep venous thrombosis. *Br J Haematol.* 2002;119:169-75.
204. Wells PS, Anderson JL, Scarvelis DK, Doucette SP, Gagnon F. Factor XIII Val34Leu variant is protective against venous thromboembolism: a HuGE review and meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 2006;164:101-9.
205. Arellano AR, Bezemer ID, Tong CH, Catanese JJ, Devlin JJ, Reitsma PH et al. Gene variants associated with venous thrombosis: confirmation in the MEGA study. *J Thromb Haemost.* 2010;8:1132-4.
206. Austin H, De Staercke C, Lally C, Bezemer ID, Rosendaal FR, Hooper WC. New gene variants associated with venous thrombosis: a replication study in White and black Americans. *J Thromb Haemost.* 2011;9:489-95.
207. Uitte de Willige S, de Visser MC, Houwing-Duistermaat JJ, Rosendaal FR, Vos HL, Bertina RM. Genetic variation in the fibrinogen gamma gene increases the risk of deep venous thrombosis by reducing plasma fibrinogen gamma levels. *Blood.* 2005;106:4176-83.
208. Grünbacher G, Weger W, Max-Neuhold E, Pilger E, Köppel H, Wascher T et al. The fibrinogen gamma (FGG) 10034C>T polymorphism is associated with venous thrombosis. *Thromb Res.* 2007;121:33-6.

209. Morange PE, Oudot-Mellakh T, Cohen W, Germain M, Saut N, Antoni G et al. KNG1 ile581Thr and susceptibility to venous thrombosis. *Blood*. 2011;117:3692-4.
210. Hlatky MA, Greenland P, Arnett DK, Ballantyne CM, Criqui MH, Elkind MS et al. on behalf of the American Heart Association Expert Panel on Subclinical Atherosclerotic Disease and Emerging risk factors and the Stroke Council. Criteria for evaluation of novel cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2009;119:2408-16.
211. Hanley JA, Haijian-Tilaki KO. Sampling variability of nonparametric estimates of the areas under receiver operating characteristic curves: an update. *Acad Radiol*. 1997;4:49-58.
212. Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, D'Agostino RB Jr, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med*. 2008;27:157-172.
213. Pencina MJ, D'Agostino RB, Pencina KM, Janssens AC, Greenland P. Interpreting incremental value of markers added to risk prediction models. *Am J Epidemiol*. 2012;176:473-81.
214. Lalkhen AG, McCluskey A. Clinical tests: sensitivity and specificity. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*. 2008;8:221-3.
215. R Development Core Team. R: a Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2010. Available at: <http://www.R-project.org/>. Accessed October 17, 2014.
216. Varga EA, Kujovich JL. Management of inherited thrombophilia: guide for genetics professionals. *Clin Genet*. 2012;81:7-17.
217. Arjinian S, Seminog O, Goldacre MJ. Risk of venous thromboembolism after hospitalization with cancer: record linkage study. *Thrombosis Res*. 2012;129(suppl 1):S184-S185.
218. Muñoz Martín AJ, García Alfonso P, Rupérez Blanco AB, Pérez Ramírez S, Blanco Codesido M, Martín Jiménez M. Incidence of venous thromboembolism (VTE) in ambulatory pancreatic cancer patients receiving chemotherapy and analysis of Khorana's predictive model. *Clin Transl Oncol*. 2014;16:927-30.
219. Custodio Cabello S, Muñoz Martín A, Pérez Ramírez S, Rupérez Blanco AB, Cavanagh Podesta M, Moya Ortega B et al. Incidence of venous

- thromboembolism (VTE) in ambulatory patients with gliomas receiving chemotherapy (CT) or chemoradiotherapy (CRT). MASCC-0504. Supportive Care in Cancer. Volume 22. Supplement 1. Pag. 71. June 2014.
220. Muñoz Martín AJ, García Adrián S, Sánchez Lorenzo L, Martínez de Castro E, Martínez P, Pachón Olmos V et al. Incidence of incidental and symptomatic venous thromboembolism (VTE) and Khorana's score in ambulatory pancreatic cancer patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 32, 2014 (suppl; abstr e15187).
 221. García Adrián S, Sánchez Lorenzo ML, Salgado Fernández M, Martínez de Castro E, Martínez del Prado P, Pachón Olmos V et al. Incidencia de enfermedad tromboembólica venosa y score de Khorana en pacientes ambulatorios con carcinoma de páncreas tratados con quimioterapia. Comunicación oral. Abstract O30. 3^{er} Simposio SEOM. Madrid, 22-24 Octubre 2014.
 222. Pachón Olmos V, García Adrián S, Cavanagh Podesta M, Sánchez Lorenzo L, Martínez de Castro E, Martínez del Prado P et al. Splanchnic vein thrombosis in ambulatory pancreatic cancer patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr e20658).
 223. Kourelis TV, Wysokinska EM, Wang Y, Yang P, Mansfield AS, Tafur AJ. Early venous thromboembolic events are associated with worse prognosis in patients with lung cancer. *Lung Cancer*. 2014;86:358-62.
 224. Muñoz Martín, J.C. Souto, V. Castellón Rubio, V. Pachón Olmos, V. Martínez Marín, J. Calzas Rodríguez et al. Predictores genómicos de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes tratados con quimioterapia en un medio extrahospitalario, ONCOTHROMB12-01: análisis preliminar. Comunicación Oral Sesión Plenaria. Abstract PLE4. 3^{er} Simposio SEOM. Madrid, 22-24 Octubre 2014.
 225. Muñoz A, Ziyatdinov A, Souto JC, Soria JM. A new generic risk score for predicting venous thromboembolic events in cancer patients receiving chemotherapy. PO126-TUE. XXV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Toronto, 20-25 June 2015.
 226. Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, Gonnermann M, Schönekas H, Rost A et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with

- gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3946-52.
227. Cunningham D, Chau I, Stocken DD, Valle JW, Smith D, Steward W et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5513-8.
228. Louvet C, Labianca R, Hammel P, Lledo G, Zampino MG, André T et al. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol* 2005;23:3509-16.
229. Perry JR. Thromboembolic disease in patients with high-grade glioma. *Neuro Oncol*. 2012;14 Suppl 4:iv73-80.
230. Streiff MB, Ye X, Kickler TS, Desideri S, Jani J, Fisher J et al. A prospective multicenter study of venous thromboembolism in patients with newly-diagnosed high-grade glioma: hazard rate and risk factors. *J Neurooncol*. 2015;124:299-305.
231. Kakkar VV, Howe CT, Flanc C, Clarke MB. Natural history of postoperative deep-vein thrombosis. *Lancet*. 1969;2:230-232.
232. Haas SB, Tribus CB, Insall JN, Becker MW, Windsor RE. The significance of calf thrombi after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br*. 1992;74:799-802.
233. Eikelboom JW, Quinlan DJ, Douketis JD. Extended-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: a meta-analysis of the randomised trials. *Lancet*. 2001;358:9-15.
234. Lee AY, Kamphuisen PW, Meyer G, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MF et al. Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314:677-86.
235. Faiz AS, Khan I, Beckman MG, Bockenstedt P, Heit JA, Kulkarni R et al. Characteristics and risk factors of cancer associated venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2015;136:535-41.
236. Königsbrügge O, Pabinger I, Ay C. Risk factors for venous thromboembolism in cancer: novel findings from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Thromb Res*. 2014;133 Suppl 2:S39-43.

237. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol.* 2007;18:581-92.
238. Faiz AS, Khan I, Beckman MG, Bockenstedt P, Heit JA, Kulkarni R et al. Characteristics and risk factors of cancer associated venous thromboembolism. *Thromb Res.* 2015;136:535-41.
239. Zöller B, Palmer K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Family history of venous thromboembolism and risk of hospitalized thromboembolism in cancer patients: A nationwide family study. *Thromb Res.* 2015 Sep;136(3):573-81.
240. Søgaard KK, Farkas DK, Pedersen L, Sørensen HT. Splanchnic venous thrombosis is a marker of cancer and a prognostic factor for cancer survival. *Blood.* 2015;126:957-63.
241. Khorana AA, Rubens D, Francis CW. Screening high-risk cancer patients for VTE: a prospective observational study. *Thromb Res.* 2014;134:1205-7.
242. Lustig DB, Rodriguez R, Wells PS. Implementation and validation of a risk stratification method at The Ottawa Hospital to guide thromboprophylaxis in ambulatory cancer patients at intermediate-high risk for venous thrombosis. *Thromb Res.* 2015. pii: S0049-3848(15)30086-4.
243. Schulman S, Granqvist S, Holmström M, Carlsson A, Lindmarker P, Nicol P, et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med.* 1997;336:393-8.
244. Louzada ML, Carrier M, Lazo-Langner A, Dao V, Kovacs MJ, Ramsay TO et al. Development of a clinical prediction rule for risk stratification of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer-associated venous thromboembolism. *Circulation.* 2012;126:448-54.
245. den Exter PL, Kooiman J, Huisman MV. Validation of the Ottawa prognostic score for the prediction of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer-associated thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2013;11:998-1000.
246. Khorana AA, Bauersachs R, Kamphuisen PW, Meyer G, Janas MS, MF Jarner et al. Clinical predictors of recurrent venous thromboembolism (VTE) in cancer patients from a randomized trial of long-term tinzaparin versus warfarin for treatment: The CATCH study. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 9621).

ÍNDICE DE TABLAS

1. Tabla 1. Patogénesis: triada de Virchow.
2. Tabla 2. Activación de la coagulación en pacientes con cáncer.
3. Tabla 3. Factores de riesgo ETV en pacientes con cáncer.
4. Tabla 4. Incidencia de ETV según neoplasia analizada.
5. Tabla 5. Incidencia de ETV en neoplasias de alto riesgo que reciben quimioterapia en un medio extrahospitalario.
6. Tabla 6. Registro RIETE: repercusión ETV y cáncer.
7. Tabla 7. Efecto ETV sobre la mortalidad en función del estadio y tipo de tumor.
8. Tabla 8. Ensayos clínicos de tromboprofilaxis en pacientes que reciben quimioterapia en un medio ambulatorio.
9. Tabla 9. Ensayos clínicos de tromboprofilaxis pacientes que reciben quimioterapia en un medio ambulatorio: SAVE ONCO, PROTECHT, FRAGEM UK y CONKO-004.
10. Tabla 10. Ensayos clínicos de tromboprofilaxis pacientes que reciben quimioterapia en un medio ambulatorio: SAVE ONCO, PROTECHT, FRAGEM UK y CONKO-004, resultados.
11. Tabla 11. Metanálisis Akl: resultados.
12. Tabla 12. Recomendaciones de las principales guías clínicas sobre profilaxis del paciente con cáncer en tratamiento con quimioterapia en un medio extrahospitalario.
13. Tabla 13. Características clínicas de las cohortes de derivación y validación del score de Khorana.
14. Tabla 14. Análisis multivariante: predictores de ETV en la cohorte de derivación score de Khorana.
15. Tabla 15. Modelo predictivo de riesgo de Khorana.

16. Tabla 16. Validación del score de Khorana, características de los estudios.
17. Tabla 17. Validación del score de Khorana, resultados de los estudios.
18. Tabla 18. Estudio SAVE ONCO: análisis en función del score de Khorana.
19. Tabla 19. Variables modelo predictivo de riesgo de Khorana ampliado.
20. Tabla 20. Score de Khorana ampliado.
21. Tabla 21. Precisión del modelo de Khorana.
22. Tabla 22. Variantes genéticas incluidas en TiC score.
23. Tabla 23. Variantes genéticas incluidas en los scores de riesgo genético.
24. Tabla 24. Características clínicas y sociodemográficas.
25. Tabla 25. Características genéticas.
26. Tabla 26. Capacidad de predicción de los diferentes modelos y comparación de los nuevos modelos con el modelo clásico FVL+PT.
27. Tabla 27. Capacidad de predicción de los diferentes modelos en relación con la historia familiar de ETV (población de SANTPAU).
28. Tabla 28. Características clínicas estudio observacional cáncer de páncreas Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
29. Tabla 29. Características de lo eventos tromboembólicos venosos, estudio cáncer de páncreas Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
30. Tabla 30. Análisis del modelo predictivo de Khorana, cáncer de páncreas Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
31. Tabla 31. Características clínicas, estudio tumores cerebrales Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
32. Tabla 32. Características de lo eventos tromboembólicos venosos, estudio tumores cerebrales Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

33. Tabla 33. Análisis del modelo predictivo de Khorana, estudio tumores cerebrales Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
34. Tabla 34. Estudio multicéntrico cáncer de páncreas: características clínicas.
35. Tabla 35. Estudio multicéntrico cáncer de páncreas: descripción eventos tromboembólicos.
36. Tabla 36. Estudio multicéntrico cáncer de páncreas: análisis del score de Khorana.
37. Tabla 37. Estudio multicéntrico cáncer de páncreas: análisis de supervivencia
38. Estudio multicéntrico cáncer de páncreas: localización tumoral TVV- esplácnica incidental vs. población global.
39. Tabla 39. Estudio multicéntrico tumores cerebrales: características clínicas.
40. Tabla 40. Estudio multicéntrico tumores cerebrales: análisis score de Khorana.
41. Tabla 41. Análisis preliminar estudio ONCOTHROMB: AUC curvas ROC.
42. Tabla 42. Estudio ONCOTHROMB: características clínicas.
43. Tabla 43. Estudio ONCOTHROMB: incidencia de ETV según estadio tumoral.
44. Tabla 44. Estudio ONCOTHROMB: incidencia de ETV según tipo de tumor.
45. Tabla 45. Estudio ONCOTHROMB: score de Khorana.
46. Tabla 46. Estudio ONCOTHROMB: incidencia de ETV en función de puntuación score de Khorana.
47. Tabla 47. Estudio ONCOTHROMB: factores de riesgo genéticos y clínicos incluidos en TiC score.
48. Tabla 48. Estudio ONCOTHROMB: modelos predictivos.
49. Tabla 49. Estudio ONCOTHROMB: AUC curvas ROC modelo de Khorana, TiC, Khorana ampliado y TiC ampliado.

ÍNDICE DE FIGURAS

1. Figura 1. Fisiopatología de la ETV en el cáncer.
2. Figura 2. Expresión de FT y grado histológico.
3. Figura 3. Interacción célula tumoral y células vasculares.
4. Figura 4. Incremento de la incidencia de ETV en el paciente oncológico.
5. Figura 5. Patrón cronológico de ocurrencia de ETV en pacientes con cáncer.
6. Figura 6. Patrón de ocurrencia ETV pacientes con cáncer en fase final de la enfermedad tumoral.
7. Figura 7. Distribución de eventos tromboembólicos en pacientes con cáncer.
8. Figura 8. Impacto en mortalidad ETV en función del tratamiento recibido, ensayo clínico gemcitabina-erlotinib vs. gemcitabina placebo.
9. Figura 9. Mortalidad EP incidental vs. sintomática.
10. Figura 10. Supervivencia pacientes con EP incidental frente a pacientes sin EP.
11. Figura 11 Supervivencia EP incidental subsegmentaria aislada.
12. Figura 12. Heredabilidad de ETV. Factores genéticos y ambientales.
13. Figura 13. FVL y riesgo de ETV en pacientes con cáncer
14. Figura 14. Estudio multicéntrico cáncer de páncreas: curvas de supervivencia ETV vs no ETV
15. Figura 14. Estudio ONCOTHROMB: AUC curvas ROC modelos predictivos

ANEXO. ARTÍCULOS Y PONENCIAS RESULTADO DE LA TESIS

A continuación se detallan las presentaciones a Congresos nacionales e internacionales que han dado lugar estos estudios y el primer artículo publicado de est trabajo:

- Póster: 2012 Gastrointestinal Cancers Symposium. San Francisco 19-21 January 2012.
- Comunicación oral: II Simposio Nacional SEOM. Madrid 24-26 de octubre 2012: Premio a la Mejor Comunicación presentada por un Residente (artículo publicado en *Clinical&Translational Oncology* 2014).
- Comunicación oral: 7th International Conference on Thrombosis and Hemostasis Issues in Cancer. May 9-11, 2014, Bérghamo, Italy.
- Póster: 7th International Conference on Thrombosis and Hemostasis Issues in Cancer. May 9-11, 2014, Bérghamo, Italy.
- Póster: 2014 ASCO Annual Meeting. May 30-June 3, 2014, Chicago, EEUU.
- Póster: MASCC/ISOO International Symposium, Supportive Care in Cancer. Miami (Florida, EEUU), June 26-29, 2014.
- Comunicación oral Sesión Plenaria: 3^{er} Simposio SEOM. Madrid, 22-24 octubre 2014.
- Comunicación oral: 3^{er} Simposio SEOM. Madrid, 22-24 octubre 2014.
- Comunicación oral: XXX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH). Madrid 6-8 noviembre 2014.
- Póster: 2015 ASCO Annual Meeting. Chicago, 29 May - 2 June 2015.
- Póster: 2015 ASCO Annual Meeting. Chicago, 29 May - 2 June 2015.
- Póster: Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Toronto, 20-25 June 2015.

- En el momento actual se están preparando los manuscritos para publicación del estudio observacional retrospectivo multicéntrico en cáncer de páncreas y del estudio ONCOTHROMB.

Incidence of venous thromboembolism (VTE) in ambulatory pancreatic cancer patients receiving chemotherapy and analysis of Khorana's predictive model

A. J. Muñoz Martín · P. García Alfonso ·
A. B. Rupérez Blanco · S. Pérez Ramírez ·
M. Blanco Codesido · M. Martín Jiménez

Received: 10 June 2013 / Accepted: 13 February 2014
© Federación de Sociedades Españolas de Oncología (FESEO) 2014

Abstract

Purpose To evaluate the incidence of venous thromboembolism (VTE) in ambulatory pancreas cancer patients receiving chemotherapy and analyze Khorana's predictive model of chemotherapy-associated thrombosis.

Methods/patients We performed a retrospective review to determine the incidence of VTE in the gastrointestinal cancer unit of our center. Between 2008 and 2011, 84 consecutive patients diagnosed with pancreas adenocarcinoma were identified and included in the analysis. Pancreatic neuroendocrine tumors were excluded.

Results Thirty patients experienced VTE (35.7 %) and 66 % of the events were diagnosed during the first 6 months after diagnosis. Khorana's score: 33.3 % of the intermediate category patients developed a venous thromboembolic event and 37.5 % in the high-risk category.

Conclusions The high incidence of VTE observed in this study is consistent with prior reports. Specific predictive model for chemotherapy-associated thrombosis in pancreatic cancer must be investigated.

Keywords Pancreas cancer · Venous thromboembolism · Arterial thromboembolism · Chemotherapy

Introduction

Venous thromboembolism (VTE) is considered a main cause of mortality and morbidity in cancer patients and is

commonly underestimated by oncologists [1]. Pancreas cancer is associated with the highest rates of VTE [2]. The true incidence of VTE in pancreatic cancer remains uncertain and VTE incidence varies widely between studies even when similar populations are analyzed. Recently, two retrospective studies have shown a very high incidence of VTE [3, 4]. Both studies report similar incidence rates of VTE, 34.8 % in the University of Rochester study and 36 % in the Memorial Sloan Kettering study. Moreover, both studies conclude that VTE confers a significant worse prognosis suggesting that VTE could be considered a stratification factor in clinical trials.

Chemotherapy has been identified as an independent risk factor for VTE [5] and it is noteworthy most of the chemotherapy regimens are provided in outpatient setting. A validated risk model for identifying patients at high risk for symptomatic VTE during chemotherapy has recently been published by Khorana et al. [6]. One of the advantages of this model is that it can be easily obtained in a routine clinical practice. This model is also highly predictive of mortality in cancer patients.

We performed a retrospective review to determine the incidence of VTE in pancreatic cancer patients receiving chemotherapy in outpatient setting in the gastrointestinal cancer unit of our center. Secondly, we analyzed Khorana's predictive model of chemotherapy-associated thrombosis in the same group of patients.

Materials and methods

Patients aged ≥ 18 years consecutively diagnosed with metastatic and locally advanced exocrine pancreatic cancer and treated with chemotherapy in outpatient setting between 2008 and 2011 were identified and included in the

A. J. Muñoz Martín (✉) · P. García Alfonso ·
A. B. Rupérez Blanco · S. Pérez Ramírez ·
M. Blanco Codesido · M. Martín Jiménez
Medical Oncology Service, Hospital General Universitario
Gregorio Marañón, Madrid, Spain
e-mail: andresmunmar@hotmail.com

analysis. Patients with localized pancreatic cancer were excluded due to the different VTE risks. All patients had histologically confirmed diagnosis of pancreas cancer and pancreatic neuroendocrine tumors were excluded. All patients have received at least one cycle of chemotherapy and were treated in Medical Oncology Service, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain. Medical records were manually and retrospectively reviewed. Reports of computed tomography scan of chest, abdomen and pelvis, magnetic resonance imaging scans and ultrasonography exams of the abdomen, pelvis and extremities were reviewed. Laboratory data before starting chemotherapy were recorded. The primary endpoint of our study was the incidence of VTE. There is no consensus of the definition of VTE. We defined VTE as any symptomatic or incidentally discovered event diagnosed after pancreatic cancer, including all locations of visceral vein thrombosis (VVT). This “extended” definition has a good scientific rationale since incidentally [7] and VVT [3, 8] have similar outcomes to symptomatic events and are linked pathophysiologically. This “extended” definition has been used by the most recent studies including Memorial Sloan Kettering Cancer Center and Rochester series. Patients with an arterial thromboembolic event were identified by one of the following events: angina pectoris, arterial thrombosis, cerebral infarct, cerebral ischemia, cerebrovascular accident, myocardial infarction, and myocardial ischemia. Arterial events have been analyzed separately.

Results

Eighty-four consecutive patients were identified and included in the analysis. Clinical characteristics of the whole population are described in Table 1. Thirty patients experienced VTE, 35.7 % of the overall population of the study. Six patients (7.1 %) presented more than one event at diagnosis of VTE. Thirty-six events were recorded in total. Clinical characteristics of thromboembolic events are resumed in Table 2. The majority of VTE events occurred shortly after initiation of chemotherapy, 66 % of the patients had their first event within the first 6 months. The most frequent event was VVT and all of them were discovered incidentally. Catheter-associated thromboses were not observed in our study despite more than 40 % of the patients had a port-á-cath. No screening for catheter-associated thromboses was conducted. The most common combination of events was pulmonary embolism (PE) and deep vein thrombosis (DVT). Three patients developed an arterial event during follow-up (3.4 %) including two ischemic strokes and one splenic infarct. Overall 35 patients (39 %) experienced a thromboembolic event after pancreas cancer diagnosis. Patients did not receive any type

Table 1 Patients characteristics

Age-year	
Median	63.5
Range	38–88
Sex no. (%)	
Male	42 (50 %)
Female	42 (50 %)
ECOG no. (%)	
0:	10 (11.9 %)
1:	48 (57.1 %)
≥2:	22 (26.2 %)
Unknown	4 (4.8 %)
Disease extent no. (%)	
Locally advanced:	42 (50 %)
Metastatic:	42 (50 %)
Previous VTE no. (%)	
3	(3.6 %)
Port-á-cath no. (%)	
35	(41.6 %)
Previous surgery no. (%)	
28	(33.3 %)
Chemoradiotherapy no. (%)	
34	(40.5 %)
Chemotherapy regimens no. (%)	
Gemcitabine-based regimens	82 (97.6 %)
Platinum-based regimens	37 (44 %)
Fluoropyrimidines-based regimens	50 (59.5 %)

Table 2 Characteristics of thromboembolic events

Type of event	Number of events
DVT	11
PE	12
VVT	13
Type of event	Number of patients (%)
PE	7 (23.3 %)
DVT	6 (20 %)
VVT	11 (36.7 %)
PE + DVT	4 (13.3 %)
PE + VVT	1 (3.3 %)
DVT + VVT	1 (3.3 %)

PE pulmonary embolism, *DVT* deep vein thrombosis, *VVT* visceral vein thrombosis

of ambulatory thromboprophylaxis with low-molecular weight heparin.

Khorana’s score was analyzed in the overall population. Fifty-seven percent of the patients were classified as high risk and 43 % as intermediate risk. Khorana’s score points: 2 points, 42.8 %; 3 points, 38.1 %; 4 points, 14.3 %; 5

points, 3.6 % and 6 points, 1.2 %. Almost the same percentage of patients developed a VTE event in the intermediate category (33 %) and in the high-risk category (37.5 %), including in this analysis incidentally and symptomatic events and all types of events. This small difference shown was not significant. Given the small number of patients grouped in the 2- to 6-point category the expected increase in the number of VTE events cannot be observed.

Discussion

There is a paucity of data regarding the contemporary incidence of VTE in cancer patients in a real-world clinical practice and ambulatory setting. This study is important because it provides a current estimation of VTE incidence in Spanish pancreatic cancer patients. Our study confirms the incidence reported in the most recent studies, with an overall incidence of VTE over 30 % [3, 4]. All these figures suggest primary thromboprophylaxis should be considered in this setting. Four randomized controlled trials have been published in the last 4 years assessing the value of thromboprophylaxis in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. Two of these studies were in a heterogeneous cancer population including pancreas cancer (SAVE ONCO [9] and PROTETCH trial [10]) and the other two were specifically in pancreatic cancer patients (CONKO-004 [11] and FRAGEM-UK study [12]). All studies confirm a significant reduction in VTE without an impact in overall survival and a favorable toxic profile. The main concern for extending thromboprophylaxis in this population is the bleeding rate. The most important clinical guidelines (ASCO [13], ESMO [14] and SEOM [15]) do not recommend routine anticoagulation for VTE prophylaxis during systemic chemotherapy. However, in the 2012 and 2013 update of ACCP, NCCN, ASCO [16] and ESMO guidelines, and due to the results of the four previously mentioned trials, for the first time all of them suggest thromboprophylaxis in outpatients with additional risk factors for VTE (high-risk populations) and who are at low risk of bleeding. The definition of the clinical risk factors is not homogeneous and not well-defined in the guidelines.

It is well established that VTE incidence is higher if it is the primary endpoint of the study as in our study. In the opposite if VTE incidence is collected as part of the toxicity the incidence reported is clearly lower [8]. There is an urgent need for a new definition of VTE and secondly to standardize it.

More than two-thirds of the events were described in the first 6 months after cancer diagnosis; this finding is consistent with that described by Khorana et al. [17] in a larger United States population. In this study with more than

2,000 patients analyzed, 72 % of the patients developed their first event in the first 6 months.

Khorana's score is the most common risk assessment tool of VTE used in clinical practice and multiple prospective and retrospective studies have validated it [18, 19]. It must be noticed that Khorana's score sorts all pancreatic cancer at least as intermediate risk. Recently, a small study in pancreatic cancer was presented in abstract form [20] and showed Khorana's score was useful to predict only symptomatic VTE but its clinical value to predict asymptomatic or portal vein thromboses (PVT) was uncertain. In addition, PVT was associated with poor prognosis with an estimated survival of <6 months and those patients with PVT who received anticoagulant therapy had a longer survival compared to patients who did not (6.6 vs 2.4 months). In our study, we observed Khorana's score was not useful to discriminate high and intermediate-risk populations (VTE incidence in high risk and intermediate risk is 37.5 and 33.3 %, respectively). It may be explained because we considered asymptomatic events and VVT in our analysis and the limited sample size. It must be remarked that only <2 % of the patients included in the development and validation cohort of Khorana's score were diagnosed with pancreatic cancer.

In conclusion, the high incidence of VTE observed in this study is consistent with prior reports. Khorana's score may not be useful to predict asymptomatic events or VVT as described in other reports and specific predictive model for chemotherapy-associated thrombosis in pancreas cancer must be investigated. No recommendation should be done based on this study, due its retrospective design and the limited sample size.

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest/funding disclosure relating to the publication of this manuscript.

References

1. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost.* 2007;5:632-4.
2. Khorana AA, Connolly GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27:4839-47.
3. Menapace LA, Peterson DR, Berry A, Sousou T, Khorana AA. Symptomatic and incidental thromboembolism are both associated with mortality in pancreatic cancer. *Thromb Haemost.* 2011;106:371-8.
4. Epstein AS, Soff GA, Capanu M, Crosbie C, Shah MA, Kelsen DP, et al. Analysis of incidence and clinical outcomes in patients with thromboembolic events and invasive exocrine pancreatic cancer. *Cancer.* 2012;118:3053-61.
5. Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindier MJ, Osanto S, van der Meer FJ, Rosendaal FR. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost.* 2006;4:529-35.
6. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood.* 2008;111:4902-7.
7. den Exter PL, Hooijer J, Dekkers OM, Huisman MV. Risk of recurrent venous thromboembolism and mortality in patients with cancer incidentally diagnosed

- with pulmonary embolism: a comparison with symptomatic patients. *J Clin Oncol*. 2011;29(17):2405–9.
8. Khorana AA. Risk assessment for cancer-associated thrombosis: what is the best approach? *Thromb Res*. 2012;129(Suppl 1):S10–5.
 9. Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, Fisher W, Lassen MR, Mismetti P, et al. Semafoxin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:601–9.
 10. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, Verso M, Mandalà M, Cavanna L, et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol*. 2009;10:943–9.
 11. Riess H, Pelzer U, Opitz B, Stauch P, Reitzig S, Hahnfeld, et al. A prospective, randomized trial of simultaneous pancreatic cancer treatment with enoxaparin and chemotherapy: final results of the CONKO-004 trial. *ASCO Annual Meeting Abstracts*. *J Clin Oncol*. 2010;28(15 Suppl) [abstr. 4033].
 12. Maraveyas A, Waters J, Roy R, Fyfe D, Propper D, Lofts F, et al. Gemcitabine versus gemcitabine plus dalteparin thromboprophylaxis in pancreatic cancer. *Eur J Cancer*. 2012;48:1283–92.
 13. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, Clarke-Pearson D, Flowers C, Jahanzeb M, et al. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25:5490–505.
 14. Mandalà M, Falanga A, Roila F. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2011;22(Suppl 6):vi 85–92.
 15. Muñoz AJ, Viñolas N, Cubedo R, Isla D. SEOM guidelines on thrombosis in cancer patients. *Clin Transl Oncol*. 2011;13:592–6.
 16. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JJ, Balaban EP, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013;31:2189–204.
 17. 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*. 2012;119:648–55.
 18. Ay C, Dunkler D, Marosi C, Chiriac AL, Vormittag R, Simanek R, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood*. 2010;116:5377–82.
 19. Kearney JC, Rossi S, Glinert K, Henry DH. Venous thromboembolism (VTE) and survival in a cancer chemotherapy outpatient clinic: a retrospective chart validation of a VTE prediction model. In: Proceedings of the 52th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting, 5–8 Dec 2009; New Orleans, Louisiana (Abstract 2503).
 20. Price LH, Nguyen MB, Picozzi VJ, Kozarek RA. Portal vein thrombosis in pancreatic cancer: natural history, risk factors and implications for patient management. In: Proceedings of the 7th Gastrointestinal Cancer Symposium, 22–24 Jan 2010; Orlando, Florida (Abstract 143).