



TESIS DOCTORAL

**Biomarcadores séricos y genómicos predictores
de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa
en pacientes con cáncer de pulmón localmente
avanzado o metastásico en tratamiento
quimioterápico ambulatorio**

Victoria Eugenia Castellón Rubio

Granada, 2020

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales

Autor: Victoria Eugenia Castellón Rubio

ISBN: 978-84-1306-756-8

URI: <http://hdl.handle.net/10481/66414>

UNIVERSIDAD DE GRANADA

Programa de Doctorado en Biología Fundamental y de Sistemas



TESIS DOCTORAL

Biomarcadores séricos y genómicos predictores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con cáncer de pulmón localmente avanzado o metastásico en tratamiento quimioterápico ambulatorio

Memoria para optar al grado de doctor presentada por

Victoria Eugenia Castellón Rubio

Directores

José Antonio Lorente Acosta

Pedro Pérez Segura

Granada, 2020

A mi marido y a mi hijo Alberto

A mis padres, Alberto y Rosa

Agradecimientos

Me gustaría expresar mi más profundo y sincero agradecimiento a las personas que han colaborado o me han acompañado durante la realización de este trabajo, completándose una etapa muy importante de mi vida.

A los pacientes oncológicos que han colaborado en este estudio, por su confianza y colaboración desinteresada en nuestra labor clínica e investigadora. Son un ejemplo de lucha en los momentos difíciles, por ellos y para ellos va dedicada esta tesis.

Al Prof. José Antonio Lorente, mi director, que me brindó la oportunidad de desarrollar este trabajo y puso a mi disposición el Centro de Investigación Oncológica (GENYO). Gracias por tus consejos, tu apoyo y el trato que me has dedicado.

Al Dr. Pedro Pérez, co-director de esta tesis, por introducirme en el mundo de la trombosis orientándome desde el inicio en el proyecto que hoy da su fruto. Gracias por tu seguimiento y supervisión constante.

Gracias a mi amiga Raquel, que me introdujo en el binomio trombosis-cáncer cuando era residente y me contagió la ilusión por realizar esta tesis. Gracias por enseñarme a disfrutar de la vida...

Gracias a mi tutora y amiga Encarna, por haberme formado como oncóloga en la parte docente y humana. Siempre confiaste en mí desde el primer día que llegué al Hospital Virgen de las Nieves de Granada.

A Liliana, jefa y amiga, gracias por creer en mí y apoyarme siempre de forma desinteresada. Este es el fruto de nuestro trabajo conjunto en la consulta cuatro.

Gracias a mis compañeros: Antonia, Piedad, Fernando, Begoña, Ana, Pepa y Bea. Cada día aprendo de cada uno de vosotros y hacéis que el trabajo sea algo maravilloso por vuestra sencillez y cercanía.

Mi más sincero agradecimiento a todo el personal sanitario del servicio de oncología médica del Hospital Torrecárdenas, por su ayuda con la recolección de las muestras. Y especialmente a mis compañeras de consulta donde pasamos tantas horas juntas: Mari Carmen, Sole, Carmen, Mercedes y Chelo.

A mi amigo Esteve y a LeoPharma, muchas gracias por vuestro apoyo y esfuerzo para poder llevar a cabo esta tesis.

A mis compañeras y amigas de residencia: Adora, Bea, Carmen e Irene...hemos compartido muchos congresos y horas de estudio, pero sobre todo risas y grandes momentos de la vida de cada una de nosotras.

A Ana, Pepe, Alejandro y Paula.

A mis hermanos, Miguel Ángel y María Cristina, sois mi alegría. Por ser mis confidentes. Por vuestra confianza y por escucharme siempre que lo he necesitado, ¡os quiero!

Gracias Amparo por ofrecerme siempre tu ayuda desinteresada y regalarme tres sobrinos maravillosos: Jimena, Clara y Miguel Ángel.

A mis abuelos; los que se fueron (Alberto y Julia) y los que están (José y Adora), fuente infinita de sabiduría y cariño desde mi infancia. Siempre os tengo y tendré presentes.

A mi marido José, mi compañero de vida, gracias por ayudarme a conseguir mis metas y aguantar todo lo que conlleva esta etapa de mi vida. Y gracias por regalarme lo mejor de este mundo, nuestro hijo Alberto (y el que viene en camino), que ha llegado como un huracán para revolucionar nuestra vida.

A mis padres, sin ellos no hubiese sido posible. Hemos realizado un gran trabajo en equipo: papá, gracias por tu ayuda científica y mamá, gracias por tu ayuda en la recogida de datos. Muchas gracias por la educación recibida, por darme todo lo que he necesitado, por ser mis mejores referentes, por vuestro esfuerzo y amor y, en definitiva, por ser los culpables de ser quien soy. Gracias por vuestra paciencia, apoyo y ánimo para terminar esta tesis.

A todos ellos, muchas gracias.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
1. CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO. GENERALIDADES	3
1.1. Epidemiología	3
1.2. Etiología	4
1.3. Histología	5
1.4. Manifestaciones clínicas	7
1.5. Diagnóstico	7
1.6. Estadificación	10
1.7. Tratamiento	14
1.7.1. <i>Estadios I y II</i>	14
1.7.2. <i>Estadios III</i>	14
1.7.3. <i>Estadio IV. Tratamiento de la enfermedad avanzada en primera línea</i>	16
2. LA HEMOSTASIA EN EL CÁNCER	21
2.1. Fisiología de la hemostasia humana	21
2.1.1. <i>Hemostasia primaria</i>	21
2.1.2. <i>Coagulación</i>	24
2.1.3. <i>Fibrinólisis</i>	30
2.2. Enfermedad Tromboembólica	31
2.2.1. <i>Ruptura del equilibrio hemostático. Tríada de Virchow</i>	31
2.3. Fisiopatología de la activación de la hemostasia asociada al cáncer	38
2.3.1. <i>Papel de los leucocitos</i>	40
2.3.2. <i>Papel de las plaquetas</i>	41
2.3.3. <i>Papel de la fibrinólisis</i>	42
2.3.4. <i>Papel de las micropartículas</i>	42
2.4. Biomarcadores séricos de riesgo tromboembólico en cáncer	43
2.4.1. <i>Plaquetas</i>	43
2.4.2. <i>Dímero D</i>	43
2.4.3. <i>Factor VIII</i>	44
2.4.4. <i>Biomarcadores séricos no propiamente hemostáticos</i>	44
2.5. Biomarcadores genéticos de riesgo tromboembólico	46
2.5.1. <i>Factor V Leiden</i>	46
2.5.2. <i>Mutación G20210A del gen de la protrombina</i>	47
2.5.3. <i>Otras mutaciones candidatas como factor de riesgo de ETV en pacientes con cáncer</i>	48
3. ETV EN EL PACIENTE CON CPNCP	53
3.1. Epidemiología	53
3.2. Factores de riesgo de ETV	56
3.2.1. <i>Factores de riesgo relacionados con la neoplasia</i>	58
3.2.2. <i>Factores de riesgo relacionados con el tratamiento</i>	59
3.2.3. <i>Factores de riesgo relacionados con el paciente</i>	61
3.3. Morbimortalidad de la ETV	63
3.4. ETV incidental en el paciente con cáncer	65
3.4.1. <i>Definición</i>	65
3.4.2. <i>Epidemiología</i>	66
3.4.3. <i>Factores de riesgo</i>	68
3.4.4. <i>Patrón temporal. Localización</i>	68
3.4.5. <i>Pronóstico en comparación con el ETV sintomático</i>	68
4. QUIMIOTERAPIA EN CPNCP Y RIESGO ASOCIADO DE ETV	71
4.1. Fisiopatología de la ETV asociada a la quimioterapia	72
4.2. Citostáticos y riesgo de ETV	76
5. TROMBOPROFILAXIS EN EL PACIENTE CON CPNCP QUE RECIBE QUIMIOTERAPIA EN UN MEDIO EXTRAHOSPITALARIO	81

6. TRATAMIENTO DE LA ETV EN PACIENTES CON CPNCP	91
7. MODELOS PREDICTIVOS DE RIESGO DE ETV EN PACIENTES ONCOLÓGICOS QUE RECIBEN QUIMIOTERAPIA EN UN MEDIO EXTRAHOSPITALARIO	100
7.1. Modelo de Khorana	101
7.1.1. Validación externa del modelo de Khorana	102
7.1.2. Limitaciones del modelo de Khorana.....	104
7.1.3. Modificaciones del modelo de Khorana.....	105
7.2. Modelos alternativos de riesgo de ETV	108
7.2.1. Modelo de riesgo genómico TiC-ONCO	108
7.2.2. Modelo COMPASS-CAT	111
7.2.3. Modelo ONKOTEV	112
7.2.4. Modelo Vienna CATS-MICA.....	112
7.2.5. Modelos específicos por tipo de tumor	113
8. CONCLUSIONES.....	114
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	117
MATERIAL Y MÉTODOS	121
1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	123
2. ASPECTOS ÉTICOS	123
3. POBLACIÓN DE ESTUDIO	123
3.1. Criterios de inclusión	124
3.2. Criterios de exclusión	124
3.3. Tamaño muestral.....	124
4. DEFINICIÓN DE EVENTO TROMBOEMBÓLICO VENOSO	125
5. TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO.....	125
5.1. Tratamiento de CPNCP localmente avanzado (estadios IIIA y IIIB)	126
5.1.1. Regímenes de QT de inducción (Tabla 17).....	126
5.1.2. Regímenes de QT concomitante con RT (Tabla 18).....	127
5.2. Tratamiento quimioterápico de CPNCP metastásico (estadio IV, EGFR/ALK nativo o desconocido):	128
5.2.1. Adenocarcinoma o carcinoma de células grandes; ECOG 0-1 (Tabla 19).....	128
5.2.2. Adenocarcinoma o carcinoma de células grandes; ECOG 2 (Tabla 19).....	129
5.2.3. Carcinoma de células escamosas; ECOG 0-1 (Tabla 20).....	131
5.2.4. Carcinoma de células escamosas; ECOG 2 (Tabla 20).....	131
6. VISITAS Y SEGUIMIENTO	133
7. VARIABLES A DETERMINAR	133
7.1. Variables basales relacionadas con el paciente	133
7.2. Variables basales relacionadas con el tumor	137
7.3. Variables basales relacionadas con el tratamiento.....	138
7.4. Variables relacionadas con el ETV	139
8. METODOLOGÍA	141
8.1. Obtención de las muestras biológicas	141
8.2. Determinaciones con sangre total	141
8.2.1. Hematimetría.....	142
8.2.2. Fracción soluble de la P-selectina.....	142
8.2.3. Estudio de biomarcadores genómicos.....	147
8.3. Determinaciones con plasma	151

8.3.1. Estudios básicos de coagulación	151
8.3.2. Dímero D	152
8.3.3. Factor VIII (%).....	153
8.4. Determinaciones con suero	153
8.4.1. Bioquímica general	154
8.4.2. Proteína c Reactiva.....	154
9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	155
9.1. Análisis descriptivo	155
9.2. Análisis bivariante y multivariante	155
9.3. Comparación de la capacidad predictiva de ETV entre la escala Thrombo-NSCLC y el resto de los modelos.....	156
RESULTADOS.....	157
1. DEMOGRAFÍA.....	159
2. ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO	162
3. MORBIMORTALIDAD	165
4. EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS VENOSOS	166
5. VALORES BASALES DE LAS VARIABLES ANALIZADAS Y DESARROLLO DE ETV	174
6. PREDICCIÓN DE RIESGO DE ETV: ANÁLISIS DE REGRESIÓN DE COX	179
6.1. Fracción soluble de la P-selectina	183
6.2. Factor VIII (%).....	184
7. DESARROLLO DEL MODELO PREDICTIVO DE RIESGO DE ETV EN LA COHORTE DE PACIENTES CON CPNCP	186
8. VALIDACIÓN EXTERNA DEL MODELO TIC-ONCO EN NUESTRA POBLACIÓN CON CPNCP	189
9. EVALUACIÓN DEL RIESGO DE ETV EN CPNCP EN EL CONTEXTO DE LOS MODELOS DE PREDICCIÓN DE RIESGO EXISTENTES	190
10. MORTALIDAD	195
10.1. Análisis bivariante y multivariante de mortalidad	195
10.2. Probabilidad de supervivencia en relación con las variables asociadas independientemente con la mortalidad	198
10.3. Supervivencia acumulada con arreglo a las variables que conformaron el modelo multivariante final	198
10.4. Supervivencia acumulada con arreglo al modelo de predicción de ETV	200
DISCUSIÓN	201
1. DEMOGRAFÍA.....	204
2. ESQUEMAS DE QT Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO.....	205
3. NÚMERO Y NATURALEZA DE LOS EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS VENOSOS.....	207
4. VALORES BASALES DE LAS VARIABLES Y ETV	209
5. PREDICCIÓN DE RIESGO DE ETV: ANÁLISIS DE REGRESIÓN DE COX.....	212
5.1. Fracción soluble de la P-selectina, trombosis y cáncer.....	215
5.2. Factor VIII (%), trombosis y cáncer.....	219

6. EL MODELO PREDICTIVO DE RIESGO TROMBÓTICO THROMBO-NSCLC EN EL CONTEXTO DE LOS OTROS MODELOS DISPONIBLES.....	221
7. VALIDACIÓN EXTERNA DEL MODELO TIC-ONCO EN NUESTRA SERIE.....	229
8. VARIABLES BASALES Y MORTALIDAD.....	231
9. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	234
CONCLUSIONES	237
BIBLIOGRAFÍA	241
ÍNDICE DE TABLAS.....	263
ÍNDICE DE FIGURAS.....	269
ANEXOS	275

ABREVIATURAS

ACOD	Anticoagulantes orales de acción directa
ACV	Accidente cerebro vascular
AIT	Accidente isquémico transitorio
ALK	Quinasa de linfoma anaplásico
Angio-TAC	Angiografía pulmonar por tomografía
AT	Antitrombina
AUC	Área bajo la curva
AVK	Antagonistas de la vitamina K
CATS	<i>Vienna Cancer and Thrombosis Study</i>
CP	Cáncer de pulmón
CPCP	Cáncer de pulmón microcítico o de células pequeñas
CPNCP	Cáncer de pulmón no microcítico o no de células pequeñas
PCR	Proteína C reactiva
CVC	Catéter venoso central
ECOG	Escala <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EP	Embolismo o embolia pulmonar
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ETA	Enfermedad tromboembólica arterial
ETV	Enfermedad tromboembólica venosa/episodio de tromboembolismo venoso
FT	Factor tisular
FvW	Factor von Willebrand
FVIII (%)	Factor VIII circulante potencialmente activable (factor VIII coagulante)
FVL	Factor V Leiden
GP I	Glicoproteína I
G20210A	Mutación G20210A del gen de la protrombina
HBPM	Heparina de bajo peso molecular
HR	<i>hazard ratio</i>
HTA	Hipertensión arterial
IC 95%	Intervalo de confianza al 95%
IMC	Índice de masa corporal
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
ISI	Índice de sensibilidad internacional
ITK	Inhibidores de la tirosina quinasa
LR+	Razón de verosimilitud positiva
LR-	Razón de verosimilitud negativa
LSN	Límite superior de normalidad
MMII	Miembros inferiores
MMSS	Miembros superiores
NETs	<i>Neutrophil extracellular traps</i>
p25	Percentil 25
p50	Percentil 50
p75	Percentil 75
PAI-1	Inhibidor del activador del plasminógeno-1
PET	Tomografía por emisión de positrones
PC	Proteína C

Abreviaturas

PS	Proteína S
PZ	Proteína Z
sP-sel	Fracción soluble de la P-selectina
QT	Quimioterapia
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>
RIC	Rango intercuartílico
RMN	Resonancia magnética nuclear
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
RT	Radioterapia
SG	Supervivencia global
SLE	Supervivencia libre de enfermedad
SNC	Sistema nervioso central
SNP	Polimorfismo de un solo nucleótido
t-PA	Activador tisular del plasminógeno
TAC	Tomografía axial computarizada
TEPSS	Tromboembolismo pulmonar subsegmentario
TiC	Thrombo inCode
TP	Tiempo de protrombina
TTPA	Tiempo de tromboplastina parcial activada
TVP	Trombosis venosa profunda
UDA	Unidades densitométricas arbitrarias
UI	Unidades internacionales
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo
vs.	Versus

RESUMEN

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es una complicación clásica en pacientes con cáncer de pulmón (CP), particularmente tras el inicio de la quimioterapia (QT). Su aparición provoca la interrupción del tratamiento citostático, un incremento de la mortalidad, un empeoramiento de la calidad de vida y un aumento de los ingresos hospitalarios. La ETV se puede prevenir mediante profilaxis farmacológica. Sin embargo, ésta puede favorecer la aparición de eventos hemorrágicos que podrían acarrear consecuencias fatales. En consecuencia, sería deseable disponer de herramientas diagnósticas que permitieran identificar a los pacientes en riesgo de padecer una ETV como paso previo a identificar los candidatos a una profilaxis antitrombótica. De esta manera, podrían evitarse riesgos innecesarios al resto de pacientes. Por desgracia, actualmente no existen criterios firmes para identificar a los enfermos con CP en riesgo de experimentar una ETV una vez iniciada la QT. La escala más utilizada actualmente es la de Khorana, que considera la localización del tumor más una serie de variables clínicas y analíticas. Sin embargo, este modelo ha fracasado reiteradamente a la hora de estratificar el riesgo trombótico en los pacientes con CP. Otras escalas alternativas, construidas habitualmente mediante la adición de nuevas variables al algoritmo de Khorana, no han conseguido mejoras sustanciales. Así pues, el desarrollo de una herramienta capaz de cubrir esta laguna constituye una necesidad acuciante. Por otra parte, es probable que los condicionantes del riesgo de una ETV sean diferentes según el tipo de neoplasia. Por este motivo, es importante que los esfuerzos se centren en un tipo concreto de neoplasia maligna. El cáncer de pulmón no de células pequeñas (CPNCP) es el CP más frecuente y una entidad bien diferenciada, por lo que constituye un sustrato atractivo para este propósito.

Con estas premisas, en la presente Tesis Doctoral planteamos la hipótesis de que la identificación de variables clínicas o biomarcadores que, determinados antes del

inicio de la QT, se asociaran con el riesgo trombótico en una cohorte de pacientes con CPNCP, permitiría diseñar una escala capaz de identificar eficazmente a los enfermos con más riesgo de experimentar una ETV durante la QT y, por tanto, más susceptibles de beneficiarse de la terapia anticoagulante. Para estudiar esta hipótesis, nos propusimos reclutar una cohorte de enfermos con CPNCP, realizar en ellos las determinaciones pertinentes antes del inicio de la QT, seguirlos prospectivamente durante 12 meses y analizar, al final de dicho periodo, qué variables basales se asociaban independientemente con la ETV. Nuestro objetivo principal fue, por tanto, la identificación de estas variables para elaborar una escala predictiva de riesgo de ETV en este grupo de pacientes. El objetivo secundario más relevante fue la identificación de las variables basales asociadas con la mortalidad.

Reclutamos a 90 pacientes con CPNCP, con una edad media de 62 años. El 87% eran hombres. Antes del inicio de la QT se determinaron biomarcadores circulantes, polimorfismos de genes asociados a la cascada de coagulación y variables clínicas. Dieciocho enfermos sufrieron un ETV durante el periodo de seguimiento. Los episodios fueron sobre todo sintomáticos y se presentaron básicamente como trombosis venosas profundas y/o embolismos pulmonares. Ni la histología ni el régimen citostático estuvieron asociados al riesgo trombótico. Un análisis de regresión de Cox multivariante permitió identificar a la fracción soluble de la P-selectina (sP-sel) y al factor VIII coagulante (FVIII) expresado como porcentaje como las únicas variables basales asociadas independientemente con el riesgo de ETV, con una hazard ratio (HR) e intervalos de confianza al 95% (IC 95%) de 66,4 (8,7-506,7) y 4,1 (1,2-14,7), respectivamente. La escala de predicción de riesgo trombótico construida con ellas mediante el método de Sullivan, llamada escala Thrombo-NSCLC, fue capaz de identificar eficazmente a los pacientes que experimentarían una ETV, con un área bajo la curva (IC 95%)

de 0,93 (0,87-0,98), una sensibilidad del 94,4% (IC 95% 91,1-97,8) y una especificidad del 93,1% (IC 95% 88,7-95,2). Ni la escala de Khorana ni otras más recientes consiguieron identificar correctamente a nuestros pacientes con riesgo de ETV, a excepción del modelo TiC-ONCO que consiguió seleccionar a los pacientes de alto riesgo trombótico. Finalmente, las variables asociadas de modo independiente con la mortalidad fueron la concentración basal de sP-sel, el dímero D, el grado histológico G3, el estadio IV y haber sufrido una ETV durante el seguimiento.

En definitiva, hemos identificado a sP-sel y FVIII (%) como dos variables cuyos niveles basales, especialmente los de la primera, identifican al paciente con riesgo trombótico entre los pacientes con CPNCP que inician QT. Los resultados obtenidos con la escala Thrombo-NSCLC, cimentada en estas variables, invitan a validar, en series independientes, su utilidad como herramienta para la práctica clínica diaria.

INTRODUCCIÓN

1. CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO. GENERALIDADES

A pesar de los avances realizados en el tratamiento del cáncer en los últimos años, el cáncer de pulmón (CP) continúa siendo el tumor que produce la mortalidad más elevada¹, con menos de un 15% de supervivientes a largo plazo. Esto se debe a que más del 70% de los pacientes son diagnosticados en estadios avanzados donde no hay opciones de tratamiento curativo.

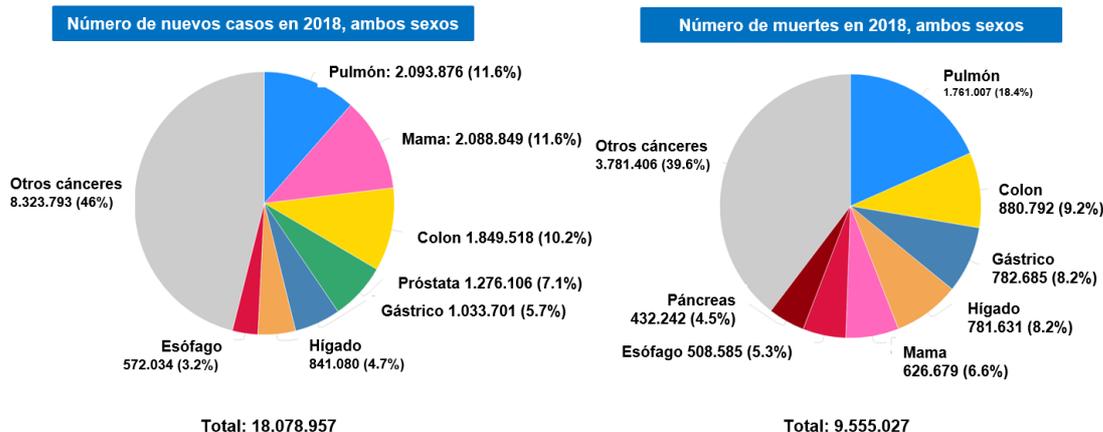
Actualmente se reconocen dos grandes tipos de CP. Por un lado, la variante de célula pequeña o microcítico supone menos del 15% de casos en la actualidad y que tiene un comportamiento y un tratamiento propio. Por otro lado, el carcinoma de pulmón no microcítico (CPNCP), variante en la que hemos centrado nuestro trabajo, constituye casi el 85% de los tumores de pulmón del que actualmente se han descrito distintos subtipos.

1.1. EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de pulmón es desde hace años el tumor más frecuentemente diagnosticado en el mundo² y el que ocasiona una mayor mortalidad a nivel mundial, con más de un millón y medio de muertes anuales (**Figura 1**)³. En España, el CP fue el responsable del mayor número de fallecimientos por cáncer en 2017 en la población general (21.121 muertes), y encabezó además la mortalidad por tumores en hombres (17.268 muertes), así como el cuarto tumor en incidencia y el tercero en mortalidad en mujeres⁴.

Las diferencias geográficas y de género en la incidencia y en la mortalidad del CP⁵ son un reflejo de la exposición a su principal factor de riesgo, el hábito tabáquico. De hecho, el tabaquismo es el responsable de una auténtica epidemia de CP, de modo que los patrones de incidencia y mortalidad por CP han seguido, con una latencia de unos 30 años, al patrón temporal de consumo de tabaco.

Figura 1 . Incidencia y mortalidad de CP a nivel mundial en 2018³.



Fuente: GLOBOCAN 2018. Gráfico: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>).

La eficacia de la lucha antitabaco en estos países se ha traducido en una disminución de la incidencia y la mortalidad en el sexo masculino⁵. En las mujeres, en los últimos años se observa un claro aumento de la incidencia y mortalidad⁶, lo que se debe fundamentalmente a la incorporación más tardía del sexo femenino al hábito tabáquico. Como consecuencia, a nivel mundial, el CP supone la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres tras el cáncer de mama desde hace varios años.

1.2. ETIOLOGÍA

El principal factor de riesgo de la mayoría de los cánceres de pulmón (alrededor de un 90%) es el tabaco⁷. El riesgo de CP aumenta con el número de cigarrillos fumados y con el tiempo de duración del hábito de fumar⁸. Además, varios trabajos de investigación han demostrado el daño que producen algunos componentes del tabaco, como los benzopirenos y los hidrocarburos policíclicos, sobre genes tan importantes como p53, lo que confirma su potencial carcinógeno. Otros factores de riesgo reconocidos para CP son la exposición al asbesto, arsénico, cromo, radón y las radiaciones ionizantes⁹.

1.3. HISTOLOGÍA

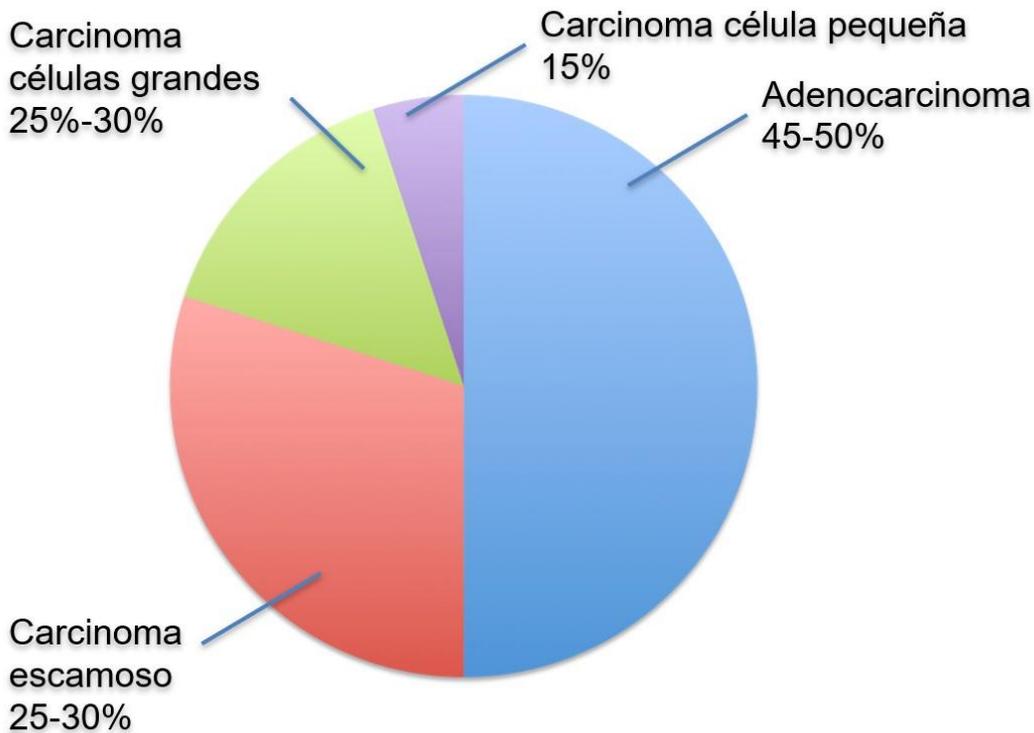
Entre las diversas clasificaciones nosológicas del CP, la clasificación anatomopatológica más utilizada es la de tumores epiteliales pulmonares de la Organización Mundial de la Salud¹⁰. Más del 99% de los CP son tumores de tipo epitelial, es decir, carcinomas, y se distinguen cuatro grandes variantes¹¹: carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, adenocarcinoma y carcinoma de células pequeñas. Dado que este último tiene un comportamiento clínico diferente que implica un planteamiento terapéutico distinto al resto de tipos de CP, suele establecerse una distinción entre esta variante y las otras, que habitualmente se engloban dentro del término CPNCP.

Dentro del CPNCP, en el que hemos centrado nuestra línea de investigación, el adenocarcinoma es el subtipo histológico más frecuente en el mundo occidental¹² (45-50%). Este tipo de neoplasia está experimentando un incremento significativo de su incidencia como consecuencia del cambio de los métodos de la identificación mediante inmunohistoquímica de tumores antes considerados indiferenciados^{13,14}. El carcinoma epidermoide es el segundo subtipo más frecuente, seguido de lejos por el carcinoma de células grandes.

Tradicionalmente, se han descrito algunas características clínicas asociadas a tipos específicos de CP. Por un lado, el CP epidermoide presenta una asociación más estrecha con el hábito tabáquico (junto al de células pequeñas) y suele ser de localización central. Por otro lado, el adenocarcinoma suele ser periférico, predomina en mujeres y en personas no fumadoras y suele tener peor pronóstico.

Como consecuencia de los recientes avances en terapia dirigida y la identificación de biomarcadores de respuesta terapéutica, el diagnóstico anatomopatológico del CP se ha hecho más complejo y debe ser lo más preciso posible, ya que el subtipo histológico nos va a condicionar el tratamiento quimioterápico.

Figura 2. Subtipos histológicos de cáncer de pulmón¹⁰.



Por ejemplo, fármacos como bevacizumab y pemetrexed tienen indicación exclusiva en histología no escamosa. En este sentido, la incorporación del diagnóstico molecular del CP a la práctica clínica ha cambiado el paradigma de tratamiento de esta enfermedad. Hoy en día es obligada la determinación de la mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés) y de la translocación del gen que codifica la quinasa del linfoma anaplásico (ALK, por sus siglas en inglés) y del gen ROS1 que codifica un receptor con actividad tirosina quinasa^{15,16}, por sus implicaciones como predictores de respuesta a tratamiento con fármacos inhibidores de la tirosín quinasa (ITK). Estos marcadores son altamente infrecuentes en la histología escamosa y actualmente se recomienda su determinación exclusivamente en pacientes no fumadores, mientras que sí está indicada su determinación en todos los pacientes con CPNCP avanzado con histología de adenocarcinoma.

1.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas del CP pueden ser muy variadas y dependen de factores como la localización del tumor principal, la existencia de afectación ganglionar locorregional y la presencia de metástasis en otros órganos. Las localizaciones más frecuentes de estas metástasis son las glándulas suprarrenales, el hueso, el hígado, el cerebro y el propio pulmón¹⁷. Los principales síntomas del CP suelen ser tos, pérdida de peso, disnea, dolor torácico y hemoptisis. También pueden aparecer otros síntomas derivados de los distintos síndromes paraneoplásicos¹⁸ que se asocian con el CP, como por ejemplo el síndrome caquexia-anorexia, la hipercalcemia o la osteoartropatía hipertrófica, entre otros.

1.5. DIAGNÓSTICO

Aunque no tiene utilidad para la evaluación completa de la extensión de la enfermedad, la radiografía de tórax (**Figura 3**) es la primera prueba complementaria que aporta información acerca del tamaño y la localización de la lesión, así como de otros hallazgos relevantes como existencia de un derrame pleural o de una atelectasia. Posteriormente, el procedimiento diagnóstico debe incluir la clasificación histológica del tumor así como su correcta estadificación¹⁹.

El establecimiento de la estirpe histológica precisa de muestras de tejido neoplásico. Según el grado de extensión y la localización de las lesiones, las muestras pueden obtenerse del tumor principal o de alguna de las localizaciones metastásicas si las hubiese.

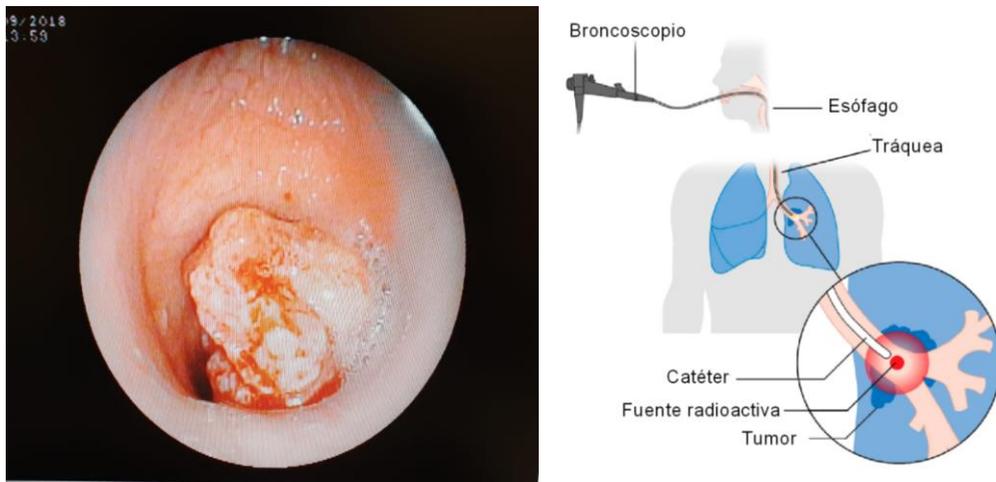
Figura 3. Radiografía de tórax con masa en hemitórax derecho. Fuente: Registro clínico del Hospital Universitario Torrecárdenas.



Actualmente existen diversas técnicas para la obtención de este material histológico, entre las que destacan la fibrobroncoscopia (**Figura 4**) y la punción transtorácica para el abordaje diagnóstico intratorácico del tumor principal y las técnicas de biopsia o punción de cualquier otro órgano que se encuentre afectado para las localizaciones extratorácica²⁰.

La estadificación del tumor comienza habitualmente con una tomografía axial computarizada (TAC) con contraste de tórax y abdomen superior, que incluya al hígado y a las glándulas suprarrenales (**Figura 5**). A continuación, se pueden plantear distintas técnicas como la gammagrafía ósea o la resonancia magnética nuclear (RMN) de cráneo según la sintomatología que presente.

Figura 4. A. Imagen endoscópica de carcinoma escamoso. B. Corte transversal de una biopsia transtorácica con aguja fina guiada por TAC.
Fuente: Registro clínico del Hospital Universitario Torrecárdenas.



A



B

Figura 5. TAC abdominal de extensión con hallazgo de metástasis hepática en segmento II-IV.
Fuente: Registro clínico del Hospital Universitario Torrecárdenas.



En aquellos pacientes que se consideren de entrada con opciones a tratamiento quirúrgico, se debe realizar como parte de la estadificación una fibrobroncoscopia²¹ y tomografía por emisión de positrones (PET) para evaluar con exactitud la localización del tumor y su posible extensión intra y extratorácica (**Figura 6**). Además, se realizarán igualmente pruebas funcionales respiratorias para asegurar una buena reserva funcional pulmonar. En aquellos estadios localmente avanzados en los cuales se planteen de entrada un tratamiento radical es aconsejable realizar un TAC o RMN craneal para descartar afectación metastásica silente a este nivel.

1.6. ESTADIFICACIÓN

La estadificación del CP pretende establecer la situación de un tumor de acuerdo con el patrón habitual de diseminación de esta neoplasia, y para ello utiliza el sistema TNM (por sus siglas en inglés, Tumor, Node, Metastases) del American Joint Committee on Cancer.

De esta forma, toda la comunidad internacional puede clasificar a los pacientes con cáncer de forma similar. En el año 2016 se hizo la última actualización de la clasificación TNM de CP (8ª edición)²² por la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón (IASLC por sus siglas en inglés): International Association for the Study of Lung Cancer (**Tabla 1 y Tabla 2**). El parámetro “T” se define por el crecimiento del tumor primario en tamaño, dentro del parénquima pulmonar, o su extensión a estructuras vecinas como pleura, costillas, columna, esófago, corazón, grandes vasos, tráquea y mediastino. El parámetro “N” describirá la afectación ganglionar hilar o mediastínica ipsilateral o contralateral al tumor. Finalmente, el parámetro “M” hace referencia a la presencia de tumor a distancia o metástasis.

Figura 6. PET-TAC con área hipermetabólica en pulmón izquierdo sobre una masa pulmonar paramediastínica en el segmento anterior del lóbulo superior, que se extiende hacia el mediastino prevascular y la región hiliar. Varios focos de débil-moderada actividad metabólica sobre adenopatías en mediastino prevascular pre y subaórtico. Fuente: Registro clínico del Hospital Universitario Torrecárdenas.

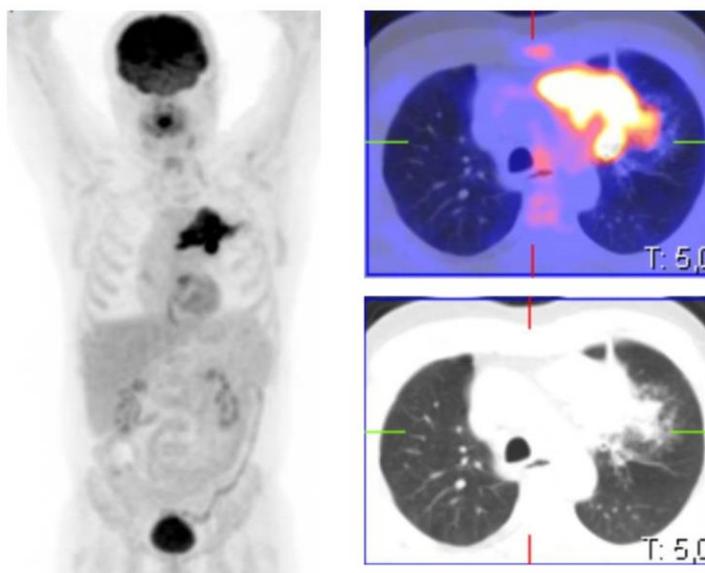


Tabla 1. TNM cáncer de pulmón 8ª edición²².

T (tumor primario)		
Tx		El tumor primario no puede ser evaluado, o el tumor se ha comprobado por la presencia de células malignas en el esputo o secreciones bronquiales, pero no ha sido visualizado por broncoscopia o pruebas de imagen
T0		No hay evidencia de tumor primario
Tis		Carcinoma in situ
T1		Tumor ≤3 cm en su mayor dimensión, rodeado por pleura pulmonar o visceral, y sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal que el bronquio lobar
	<i>T1a</i>	Tumor ≤1 cm en su diámetro mayor
	<i>T1b</i>	Tumor >1 cm pero ≤2 cm
	<i>T1c</i>	Tumor >2 cm pero ≤3 cm

Tabla 1. TNM cáncer de pulmón 8º edición²².(continuación)

T (tumor primario)		
T2		Tumor >3 cm pero ≤5 cm asociado de cualquiera de las siguientes características: - afecta bronquio principal independientemente de la distancia desde carina pero sin afectación carinal - invade pleura visceral - está relacionado con atelectasias o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hiliar, afectando a parte o a todo el pulmón
	<i>T2a</i>	tumor >3 cm pero ≤4 cm
	<i>T2b</i>	tumor >4 cm pero ≤5 cm
T3		Tumor >5 cm pero ≤7 cm en su diámetro mayor o con nódulos tumorales en el mismo lóbulo que el tumor primario o que invade directamente alguna de las siguientes estructuras: pared torácica (incluyendo pleura parietal y tumores del sulcus superior), nervio frénico, pericardio parietal
T4		Tumor >7 cm en su diámetro mayor o asociado a nódulos tumorales en distinto lóbulo ipsilateral al tumor primario o invade alguna de las siguientes estructuras: diafragma, mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpo vertebral y carina
N (compromiso ganglionar)		
Nx		Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
N0		No hay metástasis a los ganglios linfáticos regionales
N1		Metástasis en ganglios linfáticos peribronquiales y/o hiliares e intrapulmonares ipsilaterales. Incluyendo el compromiso por extensión directa del tumor primario
N2		Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos ipsilaterales y/o subcarinales
N3		Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos contralaterales, hiliares contralaterales, escalénicos o supraclaviculares ipsilaterales o contralaterales

Tabla 1. TNM cáncer de pulmón 8º edición²².(continuación)

M (metástasis a distancia)		
Mx		La presencia de metástasis distante no puede ser evaluada
M0		No hay metástasis a distancia
M1		Existen metástasis a distancia
	M1a	Nódulos pulmonares en pulmón contralateral, nódulos pleurales o pericárdicos o derrame pleural o pericárdico metastásico
	M1b	Metástasis única extratorácica
	M1c	Metástasis múltiples extratorácicas en uno o varios órganos

Tabla 2. Agrupación por estadios TNM 8º edición²².

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA1	T1a	N0	M0
Estadio IA2	T1b	N0	M0
Estadio IA3	T1c	N0	M0
Estadio IB	T2a	N0	M0
Estadio IIA	T2b	N0	M0
Estadio IIB	T1a-c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T1a-c	N2	M0
	T2a-b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
Estadio IIIB	T1a-c	N3	M0
	T2a-b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
Estadio IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
Estadio IVA	Cualquier T	Cualquier N	M1a
	Cualquier T	Cualquier N	M1b
Estadio IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1c

Estos estadios dividen a los tumores en localizados (estadios I y II), localmente avanzado (estadios III) y avanzado o metastásico (estadios IV). Habitualmente, la mayoría de los pacientes (hasta un 70%) se diagnostican en estadios avanzados o localmente avanzados, donde la tasa de curación es muy baja. Por tanto, esta clasificación nos aporta información pronóstica y sirve para plantear el tratamiento a seguir.

1.7. TRATAMIENTO

1.7.1. ESTADIOS I Y II

El tratamiento con cirugía de los estadios localizados (I y II) es el único potencialmente curativo para todos los pacientes. El tratamiento de elección actualmente es la lobectomía con linfadenectomía hiliomediastínica. Actualmente no se recomiendan resecciones más económicas ya que se asocian con un aumento de la recurrencia local²³.

Tras la resección quirúrgica, el tratamiento quimioterápico adyuvante basado en un doblete con cisplatino ha pasado a ser un tratamiento estándar en los estadios II y III^{24,25}. En el estadio IB es más dudoso y se puede plantear en tumores mayores de 4 cm sobre todo si existen otros factores de riesgo y en estadio IA no tiene indicación.

1.7.2. ESTADIOS III

Aunque se trata de un grupo muy heterogéneo, hoy en día sabemos que los estadios III se benefician de un manejo multidisciplinar que incluya quimioterapia (QT) y un tratamiento local, ya sea cirugía, radioterapia (RT) o ambos. El manejo de estos pacientes debe ser realizado, por tanto, por un equipo multidisciplinar. Antes de determinar cuál es la estrategia más adecuada de tratamiento, en la mayoría de los casos debemos confirmar patológicamente la afectación de los

ganglios linfáticos del mediastino²¹, dadas las imprecisiones de la estadificación clínica no invasiva (TAC y PET).

Diferentes escenarios pueden encontrarse en el grupo de pacientes con estadio III²⁶. El **primero** de ellos está constituido por pacientes sin enfermedad mediastínica preoperatoria. En esta situación podemos observar distintos subestadios:

- Tumores T3N1: se recomienda tratamiento quirúrgico con linfadenectomía hiliomediastínica y posterior QT adyuvante^{27,28}. Si tras la cirugía se encuentra enfermedad en el mediastino y los márgenes quirúrgicos no están afectados, se recomienda tratamiento posterior con QT adyuvante con o sin RT. Si los márgenes quirúrgicos están afectados, se debe administrar QT seguida de RT torácica. Si el tumor primario no puede ser resecado, se recomienda tratamiento con QT-RT concurrente radical. Una excepción es el tumor de Pancoast que debe tratarse con QT-RT seguidas de cirugía.
- Tumores T3 o T4 por múltiples nódulos pulmonares: también se prefiere la cirugía en pacientes operables, seguida de QT adyuvante.
- Tumores T4N0-1: la mayoría de estos pacientes deberán tratarse con QT-RT radical, aunque se podría plantear la cirugía o la QT neoadyuvante seguida de cirugía en pacientes seleccionados.

El **segundo escenario** incluye a pacientes con confirmación preoperatoria de enfermedad mediastínica N2. En este escenario se ha demostrado que la supervivencia es significativamente superior con QT de inducción seguida de cirugía en comparación con cirugía sola. No queda claro el papel de la QT-RT neoadyuvante en este escenario frente a la QT neoadyuvante.

El **tercer escenario** incluye los pacientes con estadio III irresecable. La QT basada en platino y la RT torácica administrados de forma concurrente constituyen el tratamiento estándar. En pacientes frágiles en los que no sea posible la administración de tratamiento concurrente se optará por la administración de QT y RT secuencial o de RT sola. Por el momento se desconoce el esquema óptimo de QT en este contexto. Los esquemas más empleados son cisplatino/etopósido, carboplatino y paclitaxel semanal y cisplatino/vinorelbina.

Recientemente se ha incorporado a la práctica clínica la inmunoterapia como tratamiento de mantenimiento tras la finalización de QT y RT concurrente. Este fármaco, durvalumab, se administra a pacientes con estadio III irresecable con positividad $\geq 1\%$ para el marcador Programmed Death-ligand 1 (PDL1) y que no hayan progresado al tratamiento de inducción con QT más RT²⁹.

1.7.3. ESTADIO IV. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD AVANZADA EN PRIMERA LÍNEA

El tratamiento del CPNCP avanzado ha evolucionado sustancialmente en la última década, como consecuencia de un mejor conocimiento de la biología de este tumor y de la incorporación de nuevos fármacos y abordajes terapéuticos en determinados subgrupos de pacientes. La estrategia terapéutica depende de múltiples factores que incluyen a la histología del tumor, la presencia de marcadores moleculares para terapias dirigidas, la edad, el estado funcional, las comorbilidades y las preferencias del paciente.

Clásicamente, el tratamiento de los pacientes con CPNCP avanzado ha consistido en la administración de QT con un platino (cisplatino o carboplatino) en combinación con otro agente como pemetrexed, docetaxel, vinorelbina, gemcitabina, paclitaxel o bevacizumab. En los últimos años se ha cambiado de forma sustancial el paradigma de tratamiento gracias a la incorporación de

fármacos dirigidos, administrables a enfermos con alteraciones moleculares concretas y a la incorporación de la inmunoterapia de primera línea en el subgrupo de pacientes cuyos tumores expresan PDL1³⁰. Este cambio en la estrategia de tratamiento ha mejorado de forma sustancial la supervivencia de distintos subgrupos de pacientes.

1.7.3.1. Tratamiento con quimioterapia

La primera línea de QT en pacientes con CPNCP avanzado con buen estado general, sin alteraciones moleculares conocidas y con baja o desconocida expresión de PDL1, debe consistir en un régimen de combinación de dos fármacos basado en platino (cisplatino o carboplatino) y un fármaco de tercera generación (vinorelbina, paclitaxel, gemcitabina, docetaxel o pemetrexed). En este contexto, el subtipo histológico (escamoso vs. no escamoso) se utiliza como un factor clave para decidir el tratamiento de primera de línea de los pacientes con enfermedad avanzada³¹. Existen dos fármacos aprobados exclusivamente en histología no escamosa: pemetrexed y bevacizumab.

Bevacizumab combinado con QT basada en platino (preferiblemente con paclitaxel) es una opción de tratamiento para pacientes cuya escala funcional ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) oscila entre 0 y 1 y que carecen de contraindicación específica para terapia antiangiogénica. Bevacizumab debe seguir administrándose hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

En pacientes con CPNCP no escamoso avanzado que no hayan progresado tras cuatro ciclos de QT basada en platino y mantengan buen estado general, sin toxicidad residual, se recomienda un tratamiento de mantenimiento con pemetrexed. En aquellos pacientes en los que se haya elegido un doblete de QT

con bevacizumab, se recomienda un tratamiento de mantenimiento con este último.

1.7.3.2. Tratamientos dirigidos contra dianas moleculares

En los últimos años se han desarrollado fármacos dirigidos contra vías de señalización que son clave en la carcinogénesis y que se encuentran desreguladas como consecuencia de alteraciones moleculares que afectan a alguno de sus componentes. El ejemplo más representativo del éxito de estas terapias lo constituyen los ITK dirigidos contra EGFR, ALK y ROS1. Actualmente existen fármacos aprobados en primera línea contra EGFR, ALK, y ROS1, por lo que se recomienda, antes del inicio del tratamiento de primera línea, la realización de estudios para determinar si existen estas alteraciones moleculares en pacientes con histología no escamosa y en aquellos pacientes no fumadores con independencia de la histología^{15,16}.

Mutación de EGFR

Las mutaciones del gen que codifica el EGFR ocurren en alrededor del 10-15% de los adenocarcinomas de pulmón y son más frecuentes en los pacientes no fumadores, en las mujeres, en los pacientes con histología de adenocarcinoma y en los de raza asiática. Sin embargo, estos parámetros se han mostrado insuficientes para predecir de forma certera la presencia de dichas mutaciones. Consecuentemente, es obligado hacer la determinación genética de esta mutación en todos los pacientes con adenocarcinoma de pulmón y en pacientes no fumadores con independencia de su histología³².

En la actualidad existen distintos fármacos ITK disponibles para el tratamiento de pacientes con CPNCP estadio IV con mutación del EGFR³³⁻³⁵: erlotinib, gefitinib, afatinib, osimertinib y dacomitinib. Todos ellos han demostrado, en distintos ensayos fase III en primera línea de tratamiento, un claro beneficio clínico con

respecto al tratamiento de quimioterapia en términos de respuesta, supervivencia global y calidad de vida.

Translocación de *ALK*

Se han identificado mutaciones activadoras o translocaciones del gen que codifica la *ALK*, en el 2-7% de los CPNCP, predominantemente en pacientes jóvenes, caucásicos, con escaso hábito tabáquico y con histología de adenocarcinoma³⁶. Por lo general, el reordenamiento de *ALK* es excluyente con otro tipo de mutaciones como las que afectan al Kirsten rat sarcoma viral oncogene (*KRAS*), *ROS1* o *EGFR*, aunque se han descrito casos de coexistencia.

El tratamiento con inhibidores específicos de *ALK* ofrece una mayor eficacia que el tratamiento convencional de QT en este subgrupo de pacientes, y por ello es obligada su determinación en el momento del diagnóstico. Crizotinib ha sido el primer ITK de *ALK* aprobado, en 2011, y desde entonces se han sucedido múltiples ensayos clínicos con inhibidores de *ALK* de segunda y tercera generación, consiguiendo en este subgrupo de pacientes supervivencias globales muy prolongadas, superiores a los 2 años. Actualmente los fármacos aprobados como tratamiento de primera línea son crizotinib, ceritinib y alectinib³⁷.

Reordenamiento de *ROS1*

Se han descrito reordenamientos del gen *ROS1* en el 1% de los CPNCP. Éstos se dan predominantemente en pacientes jóvenes con escaso hábito tabáquico e histología de adenocarcinoma, al igual que ocurre con *ALK*³⁶. Crizotinib constituye el tratamiento estándar de primera línea en este pequeño grupo de pacientes.

1.7.3.3. Inmunoterapia en primera línea de CPNCP avanzado

La inmunoterapia forma parte del tratamiento de primera línea en pacientes con CPNCP avanzado³⁰. Por el momento el único fármaco aprobado es pembrolizumab, aunque próximamente se espera la aprobación de atezolizumab.

En base a los resultados del estudio fase III KEYNOTE-024³⁸, actualmente pembrolizumab constituye el tratamiento estándar de primera línea en pacientes con CPNCP avanzado sin mutación de *EGFR* o translocación de *ALK* cuyo tumor presenta una expresión de PDL1 $\geq 50\%$. Adicionalmente, tras el estudio KEYNOTE-189³⁹, pembrolizumab en combinación con QT con platino y pemetrexed está aprobado como tratamiento de primera línea en CPNCP avanzado no escamoso sin mutación de *EGFR* o translocación de *ALK*, independientemente de la expresión de PDL1. Finalmente, tras los resultados del estudio KEYNOTE-407⁴⁰, pembrolizumab en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel está aprobado como tratamiento de primera línea en CPNCP avanzado de histología escamosa.

1.7.3.4. Paciente con ECOG 2

En pacientes con CPNCP avanzado con una puntuación en la escala ECOG de 2 y una adecuada función orgánica, la QT con un doblete de platino, preferiblemente con carboplatino, constituye el tratamiento estándar de primera línea. El tratamiento en monoterapia con gemcitabina, vinorelbina, docetaxel y pemetrexed también ha demostrado eficacia en pacientes con ECOG 2, siendo una opción terapéutica válida. Por el momento, la evidencia para el uso de inmunoterapia en pacientes con ECOG 2 es limitada, si bien no se encuentra contraindicada.

1.7.3.5. Paciente anciano

La QT con un doblete de carboplatino constituye el tratamiento estándar para los pacientes mayores de 70 años con puntuaciones ECOG entre 0 y 2 y que mantengan una adecuada función orgánica. Para aquellos pacientes no elegibles para un doblete de platino, la QT con un agente único sigue siendo el tratamiento estándar. El tratamiento de inmunoterapia ha demostrado similar eficacia y tolerancia en la población mayor de 65 años³⁸⁻⁴⁰.

Conclusiones acerca del tratamiento de primera línea en CPNCP metastásico

- ✓ La histología, la puntuación ECOG, la edad y las comorbilidades son factores clave que hay que tener en cuenta al decidir el tratamiento de primera línea.
- ✓ Se recomienda la determinación de distintos marcadores moleculares (PDL1, EGFR, ALK y ROS1) en el momento del diagnóstico^{15 16}.
- ✓ La inmunoterapia forma parte del tratamiento estándar de primera línea del CPNCP avanzado, en algunos pacientes en monoterapia y en otros en combinación con un doblete de QT basado en platino³⁰.
- ✓ Es fundamental el tratamiento sintomático de soporte que contribuya a una mejora de los síntomas y de la calidad de vida de estos pacientes⁴¹.

2. LA HEMOSTASIA EN EL CÁNCER

2.1. FISIOLÓGÍA DE LA HEMOSTASIA HUMANA

La hemostasia sanguínea se sustenta en un delicado equilibrio entre los mecanismos encaminados a mantener la integridad del sistema vascular para evitar la pérdida de sangre tras una lesión y los encargados de asegurar tanto que el tapón hemostático se disuelva cuando ya no se le necesita. En este equilibrio, la formación del coágulo se basa en la interacción de la hemostasia primaria (plaquetas) y la coagulación. Por otro lado, el control del tamaño y la disolución del coágulo se encargan los sistemas anticoagulante y fibrinolítico.

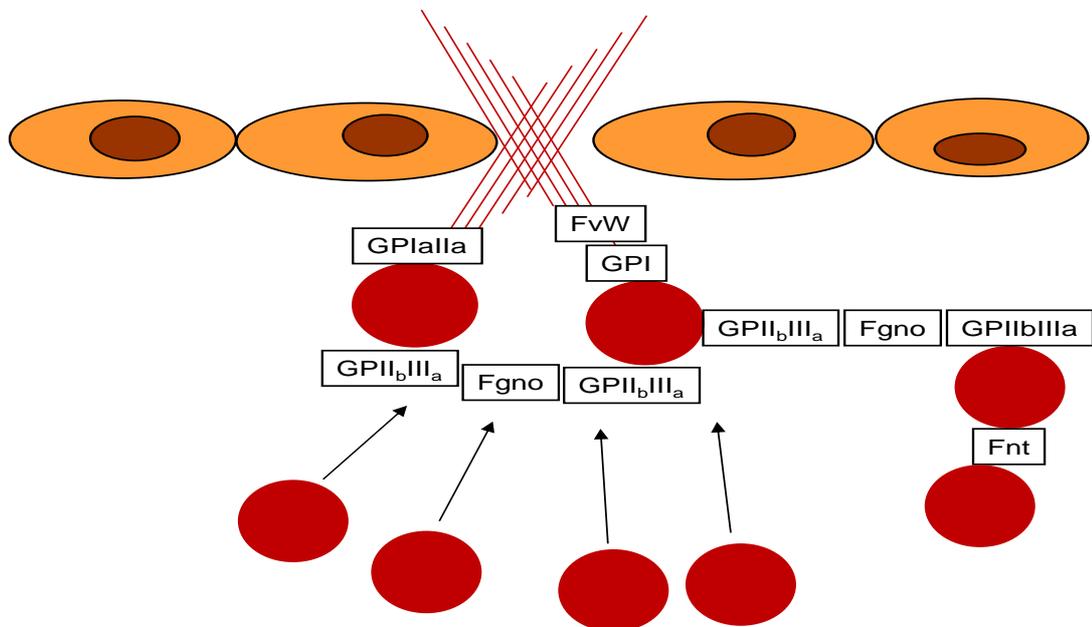
2.1.1. HEMOSTASIA PRIMARIA

Cuando aparece una lesión vascular, el estímulo del vaso en la región afectada motiva que su pared se contraiga, con lo que se reduce la pérdida de sangre a

través del área alterada del endotelio. Por otra parte, la pared vascular dañada y el tejido extravascular ponen en marcha un mecanismo encaminado a activar a las plaquetas. Esta superficie vascular dañada es rica en colágeno, que induce en las plaquetas una serie de cambios estructurales que permiten su acumulación para formar un tapón. Otros activadores de las plaquetas son el tromboxano A_2 , la serotonina, el ácido araquidónico, la epinefrina y la trombina⁴². Las plaquetas interaccionan con el subendotelio a través de la glicoproteína I (GP I) de la membrana plaquetar y el factor von Willebrand (FvW). El FvW, que es una glicoproteína multimérica muy pesada, ya que está constituida por una serie de oligómeros cuyos pesos moleculares oscilan entre 500 y 20.000 kilodaltons (kDa)⁴³ que está presente en el plasma, en el propio subendotelio y liberado también por los gránulos α de las plaquetas activadas (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.). La GP I está constituida por las subunidades α y β . En la subunidad α se encuentran los receptores para el FvW. Una vez activadas, las plaquetas ocupan el área lesionada de la pared vascular a través de una interacción de su complejo glicoproteico IIb-IIIa (GP IIb-IIIa) con el subendotelio, en la que intervienen el FvW y la fibronectina. La fibronectina es otra proteína adhesiva liberada por los gránulos α plaquetares⁴⁴ una vez que estas células se han activado. Existe además otro complejo glicoproteico de la membrana plaquetar, GP Ia-IIa, que contacta directamente con el colágeno subendotelial, lo cual contribuye a robustecer la interacción entre las plaquetas y la pared vascular. Finalmente, la formación de agregados plaquetares se produce cuando las plaquetas se unen entre sí y sobre las ya fijadas al subendotelio. Este último paso es clave para la formación del tapón y en él juega un papel importante el fibrinógeno que, aunque se encuentra en el torrente circulatorio, ve incrementada su concentración en el lugar de la lesión tras su liberación a partir de los gránulos α de las plaquetas activadas. El fibrinógeno liga a las plaquetas entre sí gracias a

que cada molécula se une a dos de ellas simultáneamente a través del complejo GP IIb-IIIa de la superficie plaquetar.

Figura 7. Formación del tapón hemostático primario. Fuente: elaboración propia.



Se representa una visión, simplificada, de la formación del tapón hemostático primario. Las estructuras fibrosas representan el colágeno subendotelial que entra en contacto con el torrente circulatorio cuando se produce una lesión que compromete la continuidad del endotelio. Los círculos granates representan las plaquetas, que se van adheriendo al colágeno, y agregando entre sí, gracias a sus receptores de superficie y a las moléculas que hacen la función de puente. GP, glicoproteína; FvW, factor von Willebrand; Fgno, fibrinógeno; Fnt, fibronectina.

Este hecho, que se produce en presencia de calcio extracelular, facilita la formación de la red de plaquetas, fortalecida además por la ya mencionada interacción del FvW y la fibronectina con los propios complejos GP IIb-IIIa. De este modo, se consigue obturar el vaso hasta que se recupera la continuidad vascular con la participación de los retículos insolubles de fibrina producidos por la coagulación ^{42,44}. Debe resaltarse que, en la ruptura de un vaso del árbol arterial, las plaquetas juegan un papel preponderante con respecto a la fibrina. En cambio, en el árbol venoso la fibrina contribuye más eficazmente a aportar consistencia al coágulo. Finalmente, las plaquetas también participan en la hemostasia a otros

niveles, contribuyendo a exponer superficies favorables a la activación de la coagulación.

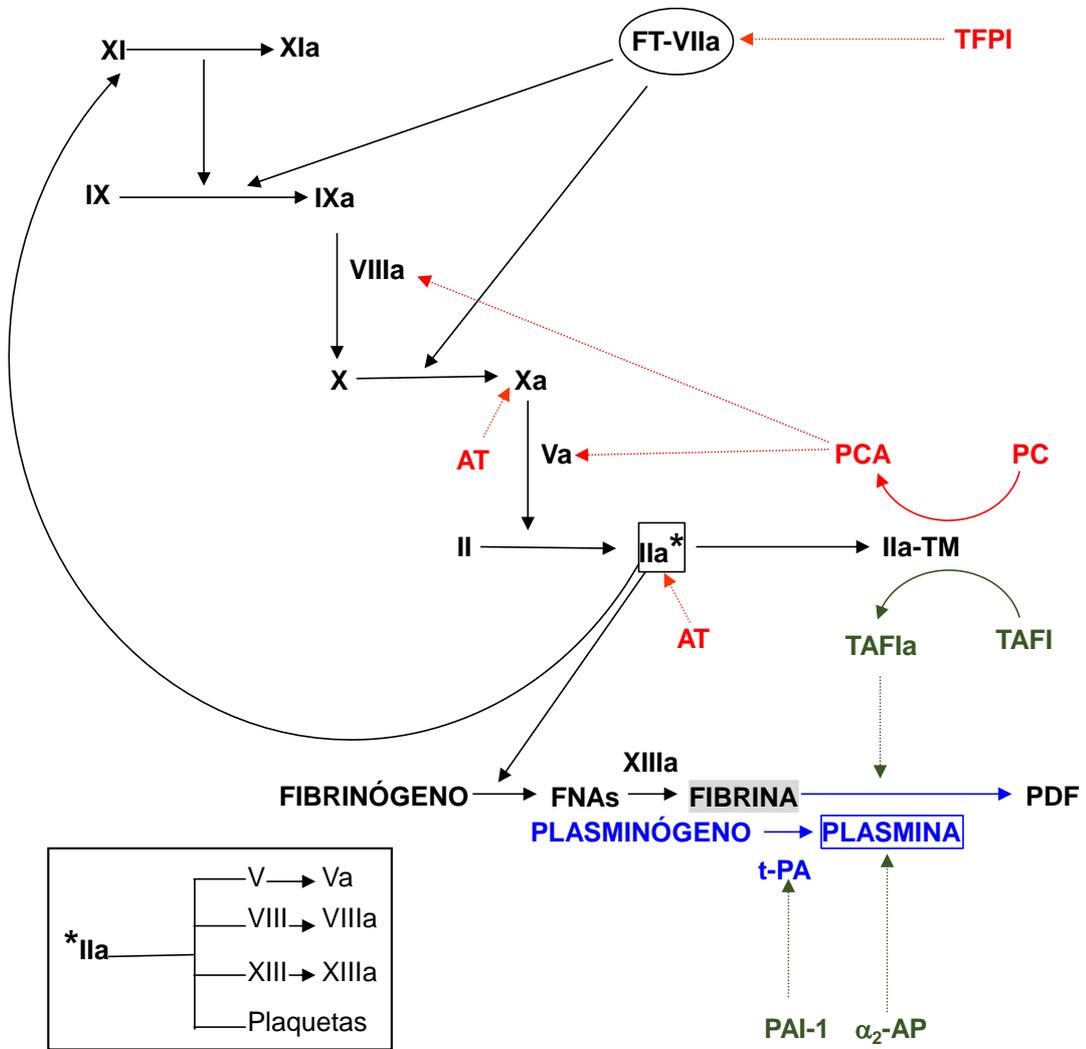
2.1.2. COAGULACIÓN

La coagulación consta de una serie de zimógenos que, activándose en cascada, conducen a la generación de trombina.

La trombina es una enzima encargada de la formación de los retículos de fibrina que, junto con las plaquetas, constituyen el tapón hemostático (**Figura 8**). La exposición del subendotelio al torrente circulatorio tras su rotura facilita la interacción entre el factor tisular (FT) subendotelial y trazas de factor VII activo (FVIIa) circulante. El complejo FT-FVIIa induce la generación de más FVIIa. La “explosión” de complejos FT-FVIIa constituye el desencadenante de la puesta en marcha de la cascada de la coagulación, a través de la llamada vía extrínseca en la que el complejo FT-FVIIa activa a los factores IX (FIX) y X (FX). El propio FIX, sobre superficies cargadas negativamente, aportadas sobre todo por las moléculas de fosfatidilserina expuestas sobre la superficie de las plaquetas activadas presentes en el área lesionada, activa también al FX en presencia del cofactor factor VIII activo (FVIIIa) y de iones calcio (Ca^{2+}). Finalmente, el FX activo (FXa), apoyado asimismo en las superficies negativas, en iones Ca^{2+} y en el cofactor factor V activo (FVa), comienza a generar trombina [factor II activo (FIIa)] a partir del zimógeno protrombina. Esta trombina es la que se encarga de transformar las moléculas de fibrinógeno en fibrina, constituyente esencial del coágulo. Es importante tener presente que la actividad del complejo FT-FVIIa es efímera, debido a su rápida neutralización por el inhibidor de la vía del FT (TFPI, por sus siglas en inglés tissue factor pathway inhibitor), que da por finalizada, de este modo, la fase de iniciación de la coagulación^{45,46}. Sin embargo, si el estímulo procoagulante, es decir, la magnitud de la lesión, ha sido notable, la cantidad de

trombina generada permitirá que se desencadene la fase de propagación, que si conducirá a la formación de cantidades importantes de trombina.

Figura 8. Principales hitos de la coagulación y la fibrinólisis. Fuente: elaboración propia.



Se muestran de forma simplificada las principales reacciones de la coagulación y la fibrinólisis. Por sencillez, los factores se denominan únicamente por su ordinal. Las flechas continuas representan activación y las discontinuas representan inhibición. En rojo se muestran las moléculas involucradas en mecanismos anticoagulantes. En azul, las implicadas en la fibrinólisis y, en verde, los inhibidores de ésta. El recuadro en la esquina inferior izquierda describe otras acciones de la trombina (IIa), que muestran que su papel en la hemostasia posee una importancia capital. FT, factor tisular; TFPI, tissue factor pathway inhibitor; AT, antitrombina; PC, proteína C; PCA, proteína C activada; TM, trombomodulina; TAFI, inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina; PDF, productos de degradación de la fibrina; t-PA, activador tisular del plasminógeno; alpha2-AP, alpha2-antiplasmina; PAI-1, inhibidor del activador del plasminógeno-1.

Esta fase se desencadena por la propia trombina mediante la activación de los cofactores FVIII y FV y también del factor XI (FXI), que, a su vez, es capaz de

activar al FIX. La fase de propagación viene, por tanto, mediada por la llamada vía intrínseca de la coagulación, en la que se produce una activación secuencial de los factores XI, IX, X y, finalmente, de la protrombina en presencia de superficies cargadas negativamente y de iones calcio⁴⁷. En este periodo sí se genera trombina suficiente para transformar el fibrinógeno en fibrina en una cantidad tal que haga factible la formación del coágulo. Para ello es necesario un último paso, que consiste en la transformación de los monómeros de fibrina, todavía solubles, en polímeros que constituyen una red insoluble. Dicha transformación es posible gracias a la acción del factor XIII activo (FXIIIa), que cataliza la formación de enlaces covalentes entre los residuos glutamina (Glu) y lisina (Lys) de los monómeros. El FXIII es una protrasglutaminasa que es activada a FXIIIa por la propia trombina. Esta forma de activación asegura que la fibrina formada va a poder constituir un coágulo resistente. De lo contrario, el coágulo se terminaría diluyendo en el torrente circulatorio, imposibilitando la formación del tapón hemostático⁴⁸.

El tapón hemostático está constituido, por tanto, por plaquetas y fibrina. A pesar de las diferencias comentadas entre la hemostasia del árbol arterial y venoso, la interacción entre la hemostasia primaria y la coagulación es importante para el correcto funcionamiento de ambos mecanismos. Por un lado, las reacciones más importantes de la coagulación se producen en presencia de superficies cargadas negativamente, que como ya hemos dicho son aportadas en buena medida por las plaquetas. Por otro lado, la trombina es también un potente activador plaquetar, por lo que la coagulación también potencia la respuesta de la hemostasia primaria⁴⁹.

2.1.2.1. Las características estructurales de los factores de la coagulación permiten su activación en cascada

La mayor parte de factores de la coagulación se sintetiza en el hígado. Una excepción la constituye el FVIII, de síntesis básicamente endotelial, que circula en complejo con el FvW⁵⁰. Los factores II (protrombina), VII, IX y X, así como algunos anticoagulantes (como veremos más adelante), son serín proteasas que poseen en su estructura el llamado dominio Gla, rico en residuos de ácido glutámico (Glu) **(Tabla 3)**. Estos factores se denominan dependientes de vitamina K debido a que, para su correcto funcionamiento, los residuos Glu deben experimentar una reacción de gamma-carboxilación (adición de un grupo carboxilo en posición gamma), catalizada por la enzima, la gamma-glutamil carboxilasa, cuyo funcionamiento dependiente de la vitamina K⁵¹. Esta transformación de los residuos Glu en Gla es crucial para el proceso coagulativo, ya que los dominios Gla podrán interaccionar con iones Ca²⁺, creando las condiciones propicias para que estas proteínas se unan a las superficies cargadas negativamente que se encuentran en el entorno de la lesión. De este modo, se produce un fenómeno de co-localización de los factores que acelerará su activación en cascada^{46,47}.

2.1.2.2. Existen otras superficies negativas que pueden activar la coagulación

Además de las plaquetas, otras superficies presentes en el entorno de la lesión aportan superficies cargadas negativamente que contribuyen a la co-localización de los factores de la coagulación para conseguir que la activación de la cascada sea más eficaz.

Recientemente se ha visto que existen también cadenas de polifosfatos, aportadas por las plaquetas, que juegan un papel activador⁵². En este contexto, resulta particularmente importante el papel que juegan otros elementos de carga negativa en la trombosis patológica.

Tabla 3. Características de las principales moléculas implicadas en la coagulación y en la fibrinólisis.

	PM (kDa)	Tipo de proteína	nmol/L	Vit-K dependiente
Factor tisular	46	Cofactor	-----	NO
Factor VII	50	Serín proteasa	10	SÍ
Factor XII	80	Serín proteasa	375	NO
Factor XI	160	Proteasa	31	NO
Factor IX	56	Serín proteasa	90	SÍ
Factor VIII	330	Cofactor	0,3	NO
Factor X	58	Serín proteasa	136	SÍ
Factor V	330	Cofactor	30	NO
Protrombina	72	Serín proteasa	1,388	SÍ
Fibrinógeno	330	Glicoproteína adhesiva	9,090	NO
Factor XIII	320	Transglutaminasa	31	NO
Trombomodulina	35	Cofactor	-----	NO
Proteína C	62	Serín proteasa	65	SÍ
Proteína S	69	Serín proteasa	145	SÍ
Antitrombina III	58	Serpina	5,000	NO
TFPI	38	Inhibidor tipo <i>Kunitz</i>	2,25	NO

Se muestra la concentración circulante, en nmol/L, tipo de proteína y dependencia de vitamina K de las proteínas de la coagulación y la fibrinólisis. TFPI, tissue factor pathway inhibitor; PM, peso molecular; Vit-K dependiente, proteína que depende de la vitamina K para adoptar su estructura correcta.

2.1.2.3. Los mecanismos de control de la coagulación impiden su activación más allá de lo necesario

Hasta ahora hemos explicado los mecanismos que conducen a la formación de trombina. Sin embargo, no se debe perder de vista que ésta solo es necesaria en la medida en que se necesite la presencia del coágulo de fibrina, es decir, únicamente cuando existe una lesión. La persistencia o formación de coágulos cuando la continuidad del endotelio no se ve comprometida conduce a la obstrucción vascular y, en último término, puede originar fenómenos de trombosis o embolismo, si el coágulo se moviliza hasta obstruir distalmente otro vaso. Para evitar estos fenómenos existen mecanismos anticoagulantes que ralentizan el

crecimiento del coágulo (**Figura 8, Tabla 3**) y la fibrinólisis que controla la disolución del trombo.

Los mecanismos anticoagulantes comprenden varios aspectos. Por un lado, el TFPI, inhibidor de tipo *Kunitz* de síntesis endotelial inactiva al complejo FT-FVIIa en una acción en la que también participa el FXa, y que pone fin a la fase de activación de la coagulación⁵³. Por otro lado, la antitrombina (AT) es una serpina que, en presencia de su cofactor heparina, posee un papel importante inhibiendo sobre todo a la propia trombina y al FXa⁵⁴. Es igualmente importante el papel anticoagulante de la proteína C (PC). Ésta es una serín proteasa que también posee dominio Gla y es activada por la trombina, siempre y cuando ésta haya interactuado previamente con la trombomodulina, receptor presente en la superficie del endotelio. La trombomodulina predispone estructuralmente a la trombina para que su diana pase a ser la PC en lugar del fibrinógeno. Esta reacción se produce de modo particularmente eficaz gracias a la participación de un segundo receptor endotelial, llamado receptor endotelial de la PC (EPCR, por sus siglas en inglés). La PC activada (PCA), gracias a su dominio Gla, puede acceder a las superficies en las que están teniendo lugar las activaciones en cascada de la coagulación, y allí, en presencia de su cofactor la proteína S (PS), otra serínproteasa dependiente de vitamina K, proteoliza a los cofactores FVIIIa y FVa. Por lo tanto, la propia trombina, activando a la PC, evita su propia generación en cantidades mayores que lo deseable^{55,56}. Finalmente, aunque su relevancia es menor en comparación con los mecanismos explicados hasta ahora, se debe nombrar al inhibidor de proteasas dependiente de la proteína Z (ZPI). Esta serpina, en presencia de su cofactor, la proteína Z (PZ), otra serín proteasa dependiente de vitamina K, es capaz de degradar al FXa⁵⁷.

El hecho de que los déficits hereditarios de AT, PC o PS induzcan unos fenotipos trombóticos graves, deja patente la importancia de la contribución de estos

mecanismos anticoagulantes al equilibrio hemostático⁵⁸. Por otro lado, una prueba adicional de la importancia del mecanismo de la PC es que, entre todos los sujetos que portan mutaciones puntuales de moléculas que participan en alguno de los mecanismos hemostáticos, los portadores de la mutación FV Leiden (FVL), que motiva que el FV sea más resistente a la acción de la PCA, son los que en mayor medida ven incrementado el riesgo de experimentar episodios trombóticos venosos⁵⁹.

2.1.3. FIBRINOLISIS

La fibrinólisis es esencial para que la balanza hemostática se mantenga en equilibrio. Es el mecanismo encargado de disolver el retículo insoluble de fibrina una vez que se ha restablecido la integridad vascular. La fibrinólisis, además, evita que progrese la formación de fibrina en lugares en los que no existe daño endotelial. La molécula capaz de lisar la fibrina es la plasmina (**Figura 8, Tabla 3**). Ésta es otra serín proteasa, originada a partir del plasminógeno, zimógeno de síntesis hepática, a consecuencia de la acción de los activadores uroquinasa (u-PA) y, sobre todo, activador tisular del plasminógeno (t-PA), que tiene un papel más relevante en el árbol vascular⁶⁰. El t-PA es también una serín proteasa, en este caso de síntesis endotelial. Estructuralmente, el plasminógeno y el t-PA poseen unas regiones denominadas *lysine binding sites*. Estas regiones se sitúan en dominios tipo *kringle* y permiten la co-localización de ambas moléculas sobre los residuos Lys de la superficie de fibrina. Este acoplamiento acelera exponencialmente el potencial activador del t-PA, lo cual permite que se genere plasmina en cantidad suficiente para lisar el coágulo⁶¹. El hecho de que la formación de fibrina sea un requisito indispensable para que la generación de plasmina sea eficaz constituye un mecanismo de control para evitar una activación excesiva de la fibrinólisis que pueda originar problemas de sangrado. Para evitar estos problemas de sangrado, se produce un control adicional a otros niveles,

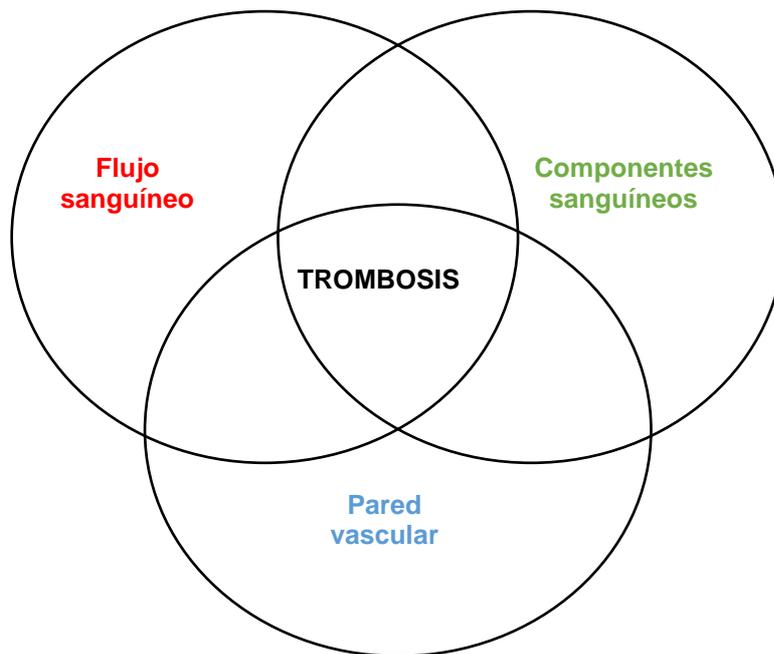
mediante inhibidores que contribuyen a controlar la producción de plasmina⁶² como son: la α_2 -antiplasmina, que es una serpina de síntesis hepática, inhibidor directo de la plasmina⁶³; el inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1), que es una serpina de síntesis endotelial con un importante papel, ya que es el principal inhibidor del t-PA⁶⁴; y finalmente, el inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina (TAFI), que es una carboxipeptidasa de síntesis hepática. El TAFI es activado, como la PC, por el complejo trombina-trombomodulina sobre la superficie endotelial. En su forma activa, el TAFI proteoliza los residuos Lys de la superficie de la fibrina, destruyendo de este modo la superficie de co-localización del plasminógeno y el t-PA y evitando, por tanto, la producción de plasmina en una cantidad por encima de lo deseable⁶⁵.

2.2. ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA

2.2.1. RUPTURA DEL EQUILIBRIO HEMOSTÁTICO. TRÍADA DE VIRCHOW

De lo que acabamos de ver en la sección anterior se puede deducir que la hemostasia sanguínea debe contemplarse como un equilibrio entre la coagulación y los mecanismos anticoagulantes y la fibrinólisis. Consecuentemente, los desequilibrios pueden condicionar eventos trombóticos (venosos o arteriales) o hemorrágicos. Entre los condicionantes que conducen a la trombosis resulta útil recurrir a la tríada de Virchow. Virchow et al propusieron en el siglo XIX, que existen tres actores imprescindibles que actuando coordinadamente deben experimentar cambios para que se llegue a la trombosis: el flujo sanguíneo, los constituyentes de la sangre y la pared del vaso⁶⁶. **(Figura 9)**.

Figura 9. Componentes de la tríada de Virchow.



Se representa gráficamente cómo las alteraciones de los tres componentes de la tríada, más las interacciones que construyen entre sí, culminan con la aparición del evento trombótico.

2.2.1.1. Anomalías del flujo sanguíneo

Para entender las anomalías del flujo sanguíneo conviene recurrir al concepto de estasis. Ésta se define como el estancamiento de la sangre o de otro líquido en alguna parte del cuerpo. En un vaso sano, el flujo sanguíneo es laminar y no se produce ningún tipo de retención. Este fenómeno de “lavado” es particularmente importante para evitar la co-localización espacial de factores de la coagulación que pueda desencadenar la puesta en marcha de su activación en cascada⁴⁶. En zonas de flujo irregular se induce una serie de alteraciones sobre otro de los componentes de la tríada, la pared vascular⁶⁷. Este fenómeno es demostrativo del carácter interactivo de los mecanismos propuestos por Virchow, y se abordarán más abajo. Ejemplos clásicos de condiciones clínicas que pueden originar anomalías en el flujo sanguíneo son la fibrilación auricular, que induce una serie de alteraciones en el llenado ventricular que motiva un estancamiento sanguíneo en la orejuela del ventrículo izquierdo o la inmovilización asociada a cualquier

causa, que puede originar fenómenos tromboembólicos, especialmente en el árbol venoso de los miembros inferiores.

2.2.1.2. Anomalías de los componentes sanguíneos

En la sección 2.1. ya abordamos con detenimiento el papel de los componentes celulares (plaquetas) y moleculares (factores e inhibidores de la coagulación y de la fibrinólisis) en la hemostasia fisiológica y recalamos la importancia del papel que juegan los diversos mecanismos de control para evitar que la balanza se incline a un lado u otro en situaciones en las que no haya una demanda extra del mecanismo procoagulante o del anticoagulante/fibrinolítico. Sin embargo, existen situaciones en las que, sin mediar una lesión vascular que comprometa la continuidad del endotelio, se produce una serie de fenómenos que culminarán con la generación desproporcionada de fibrina o con la activación incontrolada de las plaquetas. A continuación, se describen algunos de esos mecanismos.

Exposición de superficies con carga negativa, idóneas para la activación de la coagulación

En las dos últimas décadas se han realizado avances notables en el conocimiento del funcionamiento de la coagulación en condiciones patológicas. Ante una infección, o en un estado proinflamatorio por cualquier otro motivo, existe una activación de la coagulación que, frecuentemente, se produce a una escala mayor que la necesaria en esa condición clínica. Tal activación se debe, en buena medida, a la exposición al torrente circulatorio, de nuevas estructuras de carga negativa que son capaces de aglutinar a los factores de la coagulación para su activación en cascada en ausencia de alteración endotelial mecánica. Así, por ejemplo, los patógenos bacterianos aportan cadenas de polifosfatos que poseen un peso molecular muy superior al de los polifosfatos de origen plaquetar, por lo que consiguen exponer una amplia superficie que resulta idónea para la activación de la coagulación⁶⁸. Asimismo, en situaciones de alta actividad inflamatoria, en los

lugares en los que se concentran cantidades importantes de neutrófilos activados, éstos liberan retículas fibrosas compuestas sobre todo por ADN denominadas *neutrophil extracellular traps* (NETs), que por su carga negativa y por exponer FT pueden activar la coagulación. Esta activación tiene la finalidad de inmovilizar a los patógenos para facilitar su eliminación, pero, como contrapartida, puede incrementar el riesgo de experimentar un episodio trombótico^{69,70}.

Necrosis celular que induce activación de las plaquetas e, indirectamente, de la coagulación

En situaciones de alta actividad inflamatoria no es extraño que exista una alta tasa de destrucción celular. Esta destrucción celular también resulta perjudicial para el equilibrio hemostático, ya que se ha comprobado que las propias histonas liberadas al torrente circulatorio en tales circunstancias son capaces de inducir una activación plaquetar⁷¹. Consecuentemente, las plaquetas activadas expondrán fosfatidilserina y serán responsables de la activación de la coagulación y, por tanto, de la formación de trombina. Esta trombina, a su vez, realimentará la activación plaquetar y, además, contribuirá a asentar la actividad inflamatoria. Esta relación entre trombina y actividad inflamatoria se debe a algunas de las acciones pleiotrópicas de la trombina. Entre estas acciones pleiotrópicas se encuentra la activación de vías que contribuirán a acentuar el estado inflamatorio a través de mecanismos de señalización celular en los que intervienen los receptores de proteasas activadas presente en la superficie de las células endoteliales, los neutrófilos o los macrófagos, entre otros tipos celulares^{72,73}. Por tanto, el papel de las histonas puede llegar a ser muy relevante en situaciones de necrosis masiva de células expuestas al torrente circulatorio.

Micropartículas como fuente de más superficies con carga negativa, y de FT

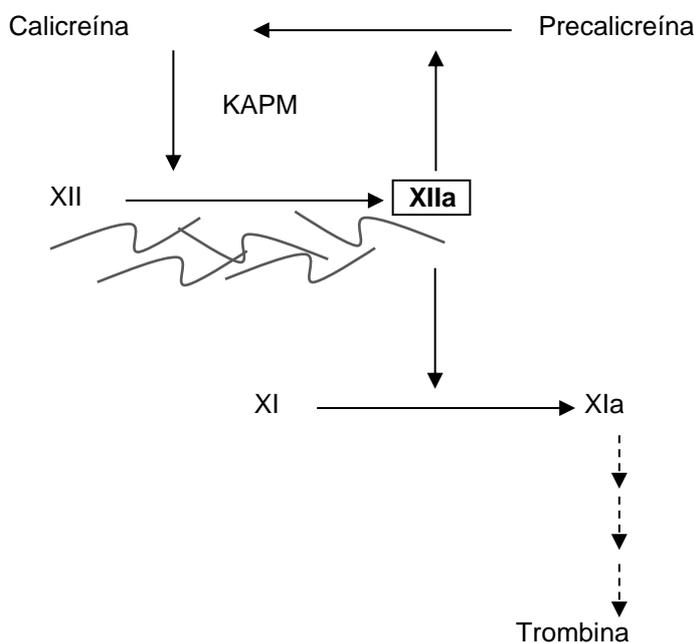
En las últimas décadas, el papel de las micropartículas ha cobrado una relevancia notable en la formación de trombina. Estímulos clásicamente presentes en un entorno inflamatorio, apoptótico o protrombótico, e incluso alteraciones en el flujo motivan la liberación de micropartículas. Estas micropartículas son estructuras que poseen una envuelta fosfolipídica y un diámetro de entre 100 y 1.000 nm y que se forman a partir de diversos tipos celulares como plaquetas, macrófagos, neutrófilos o células endoteliales⁷⁴. Habitualmente, además de contribuir a acrecentar la actividad inflamatoria por su contenido rico en citoquinas proinflamatorias, estas estructuras exponen fosfatidilserina, lo que constituyen una superficie idónea sobre la que ensamblar la cascada de la coagulación a través de la vía intrínseca. En el caso de macrófagos y neutrófilos, son además ricas en FT⁷⁰, lo cual facilita también la activación de la coagulación a través de la vía extrínseca.

Papel relevante del factor XII en la hemostasia patológica

El factor XII (FXII) es una serín proteasa de la vía intrínseca de la coagulación al que tradicionalmente no se le había concedido excesiva importancia, por su escaso peso en la hemostasia fisiológica que hace que los individuos que poseen niveles bajos o indetectables, no experimentan problemas hemorrágicos⁷⁵. El FXII activa los mecanismos procoagulantes y proinflamatorios del llamado sistema contacto. Este sistema actúa tanto sobre el sistema calicreína-quinina, como sobre la vía intrínseca de la coagulación, debido a que el FXIIa activa al FXI. Cuando el FXII entra en contacto con superficies cargadas negativamente se autoactiva y pone en marcha la activación del mecanismo inflamatorio mediado por la precalicreína y por el kininógeno de alto peso molecular (**Figura 10**). Una serie de investigaciones llevadas a cabo en el Instituto Karolinska de Estocolmo han

llevado a la conclusión de que, a pesar de que la participación del FXII en la hemostasia fisiológica no es relevante, sí lo es en condiciones patológicas. Este concepto se ha podido demostrar en modelos animales de trombosis en roedores y en primates. De este modo, el FXII ha pasado a ser una diana atractiva sobre la que trabajar, ya que su neutralización podría, al menos sobre el papel, reducir el riesgo de trombosis sin temor a alterar el equilibrio hemostático fisiológico^{76,77}.

Figura 10. Activación de la coagulación a partir del factor XII.



La presencia de superficies con carga negativa como polifosfatos, agregados proteicos estructuralmente aberrantes, ácidos nucleicos o heparina, representadas por líneas de color gris, motivan la autoactivación de trazas de factor XII (FXII) y, con ella, la puesta en marcha de una activación en bucle de la precalicroína por el FXII activado (FXIIa), y del FXII por la calicreína. A su vez, el FXIIa activará al FXI, desencadenando de este modo la cascada de la vía intrínseca de la coagulación, que culminará con la formación de trombina y, en último término, de fibrina. KAPM, kininógeno de alto peso molecular.

2.2.1.3. Anomalías de la pared vascular

Como ya se ha comentado, el flujo irregular induce alteraciones sobre la pared vascular y en concreto sobre el endotelio. La **Tabla 4** sintetiza las principales anomalías endoteliales ocasionadas por un flujo sanguíneo anormal, que son paradigmáticas de la interacción existente entre los componentes de la tríada de Virchow. Estas alteraciones motivarán que el endotelio, habitualmente

tromborresistente, pase a constituir un órgano protrombótico⁶⁷. Este fenómeno se sustenta en su capacidad para inducir la agregación plaquetar, facilitar la formación de focos celulares ricos en leucocitos que potenciarán la interacción entre los mecanismos inflamatorio y coagulante en virtud de un incremento en la expresión de moléculas de adhesión en su superficie o liberar especies reactivas que incrementarán la necrosis celular y la consiguiente liberación de NETs o histonas⁷⁸, entre otras acciones.

Tabla 4. Efectos del flujo sanguíneo irregular sobre el endotelio vascular.

Actividad endotelial	Flujo sanguíneo	
	Laminar	Irregular
Vasoactividad	Vasodilatación	Vasoconstricción
Permeabilidad	Baja	Alta
Síntesis de ADN	Baja	Alta
Morfología	Alargada, alineada	Poligonal
Expresión Adh/Inf	Baja	Alta
Expresión de genes antioxidantes	Alta	Baja
Agregación plaquetar	Inhibición	Inducción
Agregación leucocitaria	Inhibición	Inducción
Estrés oxidativo/ROS	Bajo	Alto
Activación de músculo liso	Baja	Alta
Reparación (reendotelización)	Inducción	Retardo
Trombosis	Prevención	Inducción

Adh/Inf, moléculas de adhesión y de inflamación respectivamente; ROS, especies reactivas del oxígeno.

Asimismo, el componente sanguíneo de la triada de Virchow también puede condicionar la respuesta del endotelio y acentuar su papel protrombótico. Los neutrófilos y macrófagos activados liberan una serie de citoquinas como el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), la interleuquina 1- β (IL-1 β) o la interleuquina 6 (IL-6), que motivarán que las células endoteliales expresen un fenotipo protrombótico, proapoptótico y proinflamatorio. Dicho fenotipo obedece a la liberación de factor activador de plaquetas (PAF) o de micropartículas, a la exposición de estructuras

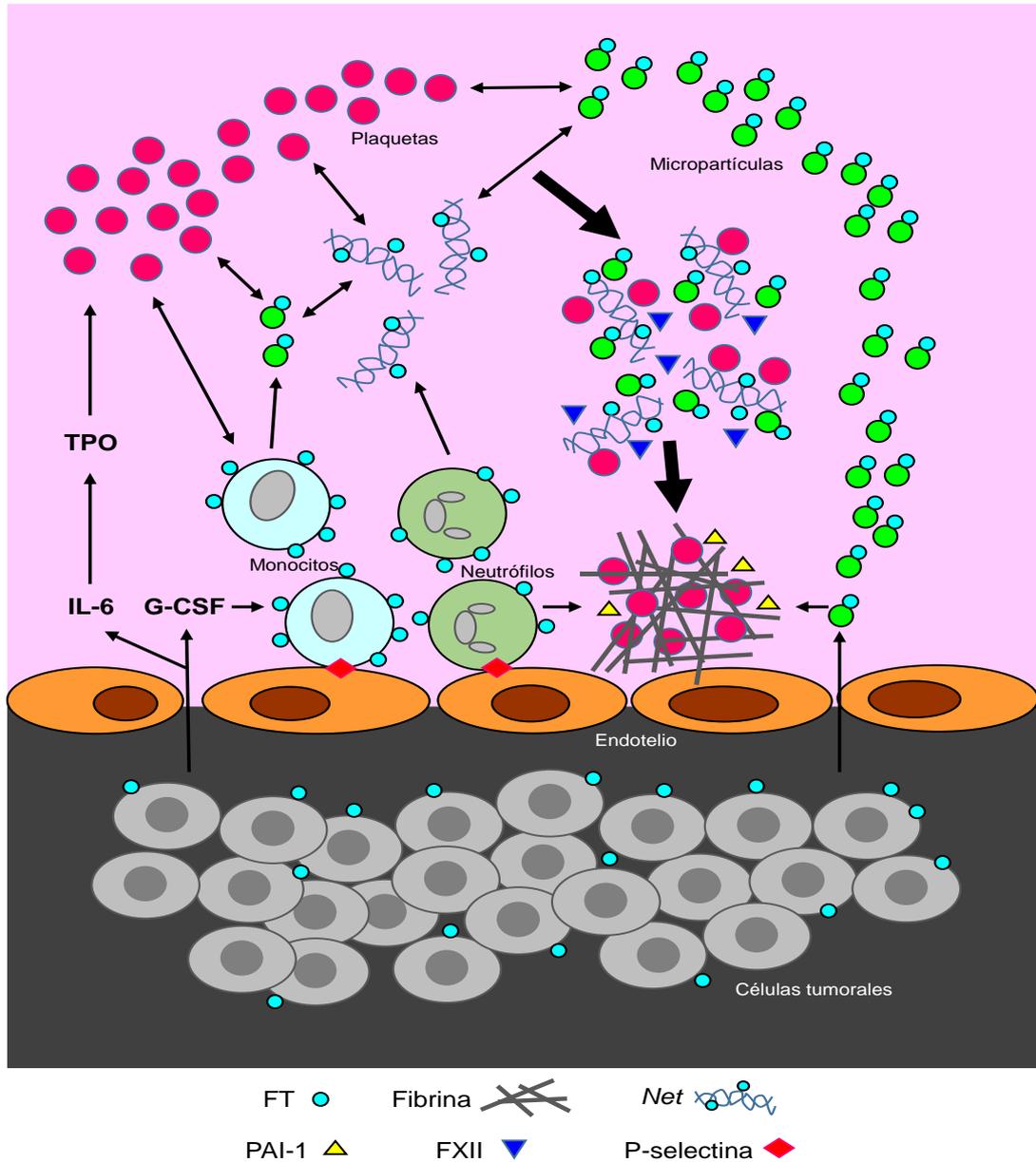
moleculares cargadas negativamente y a la expresión de moléculas de adhesión como las moléculas de adhesión intercelular 1 (ICAM-1, por sus siglas en inglés) o las moléculas de adhesión vascular celular 1 (VCAM-1, por sus siglas en inglés),⁷⁹⁻⁸¹.

Por otra parte, no debe olvidarse que la producción de óxido nítrico (NO) por la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) también es sensible a las fuerzas ejercidas por el flujo sanguíneo sobre la pared vascular y se encuentra comprometida cuando éste es anormalmente lento. Este hecho es relevante, ya que el NO induce un efecto vasodilatador, controla la presión sanguínea, lleva a cabo otra serie de funciones vasoprotectoras y posee potentes efectos antitrombóticos sobre el propio endotelio al inhibir la expresión de PAI-1 y de FT⁸²⁻⁸⁴.

2.3. FISIOPATOLOGÍA DE LA ACTIVACIÓN DE LA HEMOSTASIA ASOCIADA AL CÁNCER

La combinación de modelos experimentales de cáncer y trombosis, especialmente en ratones, junto con la determinación clínica de marcadores y recuentos de células, ya sea localmente o en la circulación, y fenotipado de éstas, han permitido sugerir una serie de mecanismos que pueden predisponer al paciente con cáncer a sufrir eventos tromboticos aun en ausencia del estímulo adicional que pueden suponer los tratamientos antineoplásicos. En este ámbito, los modelos murinos juegan un papel complementario relevante, debido al hecho de que la mayor parte de estudios clínicos que han abordado la determinación de biomarcadores de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en cáncer no han conseguido llegar a conclusiones sólidas. Esta falta de conclusiones es debida no solo a los reducidos tamaños muestrales sino, sobre todo, a que se ha tendido a agrupar a pacientes afectados por neoplasias muy heterogéneas para la realización de los análisis. En la **Figura 11** se representa una serie de mecanismos a los que se atribuye un papel causal de ETV en el contexto del cáncer.

Figura 11. Mecanismos implicados en el desarrollo de ETV en el cáncer.
Fuente: elaboración propia.



Se representan de modo simplificado algunos mecanismos relevantes en la formación de trombos oclusivos en el paciente con cáncer, en los que se constata que los leucocitos desempeñan un papel central. Debido al aumento de la permeabilidad endotelial motivado por un estado proinflamatorio general, citoquinas como G-CSF o IL-6, así como micropartículas ricas en FT, alcanzan el torrente circulatorio. La IL-6 contribuye al incremento de la síntesis hepática de TPO, que induce un proceso de trombopoyesis. G-CSF y otras citoquinas conducen a la activación leucocitaria, a consecuencia de la cual neutrófilos y monocitos, además de interactuar con las plaquetas, se adhieren al endotelio a través de P-selectina y generan Nets y micropartículas ricas en FT, respectivamente. Este último, presente también en la propia superficie de los leucocitos, induce la formación de fibrina a través de la vía extrínseca de la coagulación. Además, los Nets facilitan la co-localización de plaquetas y micropartículas, e inducen la formación de más fibrina activando la vía del FXII, acciones ambas que facilitan la propagación del coágulo hasta generar un trombo oclusivo. A causa de los altos niveles de PAI-1 que, en algunos casos, puede ser liberado por el propio tumor, la actividad fibrinolítica se resiente, lo que dificulta la destrucción del trombo. ETV, enfermedad tromboembólica venosa; TPO, trombopoyetina; G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos; IL-6, interleuquina 6; FT, factor tisular; Net, neutrophil extracellular trap; FXII, factor XII; PAI-1, inhibidor del activador del plasminógeno-1.

2.3.1. PAPEL DE LOS LEUCOCITOS

Un reciente trabajo llevado a cabo en un modelo murino ha permitido desvelar que el papel central que se atribuye a los leucocitos en el desarrollo de ETV se debe a su capacidad de adherirse a la superficie endotelial, a través de un mecanismo en el que juega un papel importante la P-selectina. La acumulación de monocitos y neutrófilos exhibiendo FT en su superficie constituiría uno de los estímulos desencadenantes de la formación de fibrina. Además, las plaquetas interaccionarían con los leucocitos a través del receptor glicoproteína $Ib\alpha$, lo cual permitiría la propagación del coágulo^{85,86}. Algunas citoquinas como el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), producida por el propio tumor, podrían jugar un papel importante como responsables del incremento de neutrófilos activados e, indirectamente, del incremento de NETs. Estos NETs, integrados principalmente por ADN e histonas, además de proporcionar superficies protrombóticas que contribuirían a la formación de fibrina a través de la vía del FXII, atraerían a micropartículas y más plaquetas que aportarían consistencia al coágulo⁸⁷⁻⁸⁹, y dificultarían la inhibición del FT por el TFPI al unirse a elastasa y catepsina G⁹⁰. Debe destacarse que los pacientes con algunos tipos de cáncer, entre ellos el de pulmón, experimentan leucocitosis con frecuencia. Por eso, a la vista de los mecanismos que se acaban de describir, no es de extrañar la existencia de una serie de estudios que asocian la leucocitosis con un incremento del riesgo de ETV en pacientes con diversos cánceres^{91,92}. En bastantes casos, estos sujetos exhiben niveles circulantes altos de citoquinas como G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) o IL-6⁹³. Consecuentemente, algunos autores atribuyen a la neutrofilia, y consiguiente liberación de *NETs*, un papel estelar en el desarrollo de ETV en el cáncer de pulmón^{87,88,94}.

2.3.2. PAPEL DE LAS PLAQUETAS

A menudo se observan recuentos elevados de plaquetas en diversos cánceres, entre ellos el de pulmón⁹⁵. El concepto de que éstas juegan un papel en el desarrollo de ETV se fundamenta en el hecho de que la administración de antiagregantes para prevenir eventos trombóticos en los pacientes con mieloma múltiple en tratamiento con inmunomoduladores como la talidomida posee un efecto protector equiparable al de la heparina de bajo peso molecular (HBPM)⁹⁶. Sin embargo, existe controversia acerca de la asociación entre marcadores de activación plaquetar y la ETV, debido a que la evidencia disponible se basa en estudios que han incluido en los mismos grupos de análisis a pacientes con cánceres muy distintos. De hecho, en un trabajo realizado exclusivamente con pacientes con cáncer de páncreas sí se encontró una asociación entre los niveles del factor plaquetar 4 (PF4, por sus siglas en inglés) y el riesgo de ETV⁹⁷. Este hecho no solo pone de manifiesto la importancia de que en los estudios que se lleven a cabo en este ámbito se deba reclutar siempre a pacientes con cánceres similares, sino que sugiere también que los mecanismos protrombóticos podrían variar dependiendo del tipo de tumor. En relación con éstos, se ha sugerido que la IL-6 producida por el tumor podría inducir la síntesis de trombopoyetina hepática con el consiguiente incremento de la trombopoyesis⁹⁸. Los modelos murinos han permitido comprobar que los antiagregantes plaquetarios disminuyen la llegada de las micropartículas derivadas del tumor al punto donde se está formando el trombo oclusivo⁹⁹, lo cual es relevante porque estas micropartículas, además de aportar superficies negativas y FT, son capaces de activar a las propias plaquetas a través de la trombina. De hecho, los antiagregantes son capaces de prevenir la trombosis inducida por la administración de micropartículas que expresan FT¹⁰⁰.

2.3.3. PAPEL DE LA FIBRINOLISIS

Aunque no existen estudios suficientes para confirmar que la hipofibrinólisis juega un papel en el desarrollo de ETV en los pacientes con cáncer, sí se dispone de una serie de evidencias clínicas y animales que apuntan en esa dirección. Por un lado, se han detectado niveles anormalmente altos de PAI-1 en pacientes con cáncer de páncreas o gliomas, que son neoplasias con riesgo alto de ETV^{101,102}. Por otro lado, en un modelo murino de xenotransplante con la línea celular A549 de adenocarcinoma pulmonar humano, la cual induce trombosis en un modelo de estenosis de la vena cava inferior y es capaz de reducir el tiempo de oclusión venosa inducida por cloruro férrico, se ha visto que bevacizumab incrementa aún más la actividad trombótica en ambas situaciones. Aunque bevacizumab es un anticuerpo monoclonal con propiedades antiangiogénicas, en este contexto es capaz de incrementar la expresión de PAI-1, tanto circulante como localmente en el propio tumor¹⁰³.

2.3.4. PAPEL DE LAS MICROPARTÍCULAS

Las células del tumor y otras presentes en su entorno como los monocitos activados son fuente de micropartículas que exponen fosfatidilserina y FT en su superficie. Por este motivo se cree que estas vesículas pueden jugar un papel relevante en el desarrollo de ETV en el paciente con cáncer¹⁰⁴. Una serie de estudios atribuye al FT un papel particularmente destacado en este contexto^{105,106}. Por tal motivo, es importante señalar que se han detectado micropartículas circulantes ricas en FT, probablemente liberadas desde el propio tumor, en una serie de cánceres, como en el de pulmón^{107,108}. La aportación de las micropartículas al desarrollo de ETV se ha estudiado sobre todo en el cáncer de páncreas, tanto por la alta tasa de trombosis que se asocia con éste como por la alta densidad de micropartículas detectadas en enfermos con esta neoplasia.

Estos estudios, clínicos y en animales, no solo concluyen que estas vesículas pueden jugar un papel real en la aparición de eventos tromboembólicos, sino que muestran una asociación directa entre su concentración circulante y la mortalidad, por lo que también podrían constituir marcadores de agresividad tumoral¹⁰⁸⁻¹¹⁰. Es probable que las micropartículas jueguen asimismo un papel causal en la ETV asociada a neoplasias como la pulmonar. No obstante, se necesitan estudios específicos, y con tamaños muestrales suficientes, para llegar a conclusiones definitivas.

2.4. BIOMARCADORES SÉRICOS DE RIESGO TROMBOEMBÓLICO EN CÁNCER

2.4.1. PLAQUETAS

Como hemos comentado, a pesar de que los trombos venosos son más ricos en fibrina que los arteriales, el papel central de las plaquetas en el desarrollo de una ETV en pacientes con cáncer, su papel como factor de riesgo para ETV¹¹¹, así como el papel de la trombocitosis en el pronóstico del cáncer¹¹², establecen a las plaquetas como un nodo central en la patogenia de esta complicación. Se ha descrito que el riesgo trombótico en cáncer atribuye un valor predictivo de ETV a los recuentos similares o superiores a $\geq 350 \times 10^9/L$ antes del inicio de la quimioterapia⁹¹. En este sentido, los estudios que buscan determinar si existen asociaciones entre las plaquetas y la ETV en el cáncer se centran habitualmente en la determinación de marcadores de activación de las primeras^{113,114}. Sin embargo, no existen estudios que hayan valorado estas variables específicamente en CPNCP.

2.4.2. DÍMERO D

Existen bastantes trabajos en los que se realizan determinaciones de dímero D en el contexto del cáncer. La mayoría de los estudios se han centrado en evaluar su

valor predictivo como marcador de ETV si se va a realizar un procedimiento invasivo^{115,116} o bien como marcador de cáncer subyacente oculto en un paciente con un episodio de ETV¹¹⁷. El *Vienna Cancer and Thrombosis Study* (CATS), centrado en la búsqueda de factores predictivos de ETV en tumores sólidos, determinó que sí existe una asociación entre los niveles altos de dímero D y el incremento de riesgo trombótico en pacientes con cáncer, aunque el ensayo se realizó incluyendo pacientes heterogéneos con distintos tipos de tumores¹¹⁸.

2.4.3. FACTOR VIII

Los niveles elevados de FVIII se consideran factor de riesgo trombótico. En cualquier caso, se debe destacar el hecho de que el estudio CATS confirmó que esta asociación se sigue manteniendo en los pacientes con tumores sólidos, aunque decrece conforme se incrementa la edad del paciente¹¹⁹.

2.4.4. BIOMARCADORES SÉRICOS NO PROPIAMENTE HEMOSTÁTICOS

2.4.4.1. Leucocitos

Es conocido que los leucocitos, especialmente neutrófilos y monocitos, juegan un papel central en la formación de trombos venosos en el contexto neoplásico. Por tanto, aunque no todos los trabajos se centran en CP, no sorprende que exista una serie de trabajos en los que se ha observado una asociación entre los recuentos altos de estas células y el riesgo de ETV en pacientes con cáncer. En el estudio del grupo de Khorana⁹¹ se determinó que los recuentos similares o superiores a 11×10^9 células/L acarrearán un riesgo de ETV que era unas dos veces mayor al de los pacientes con recuentos inferiores. En el estudio CATS y en el Registro Informatizado de la Enfermedad Tromboembólica llevado a cabo en España (RIETE) se obtuvieron resultados en la misma línea^{92,120}. Finalmente, esta tendencia se confirmó en un estudio realizado específicamente en pacientes con gliomas¹²¹.

2.4.4.2. P-selectina

La P-selectina es una glicoproteína presente en los cuerpos de Weibel-Palade de las células endoteliales y en los gránulos α de las plaquetas. Estímulos como citoquinas proinflamatorias o la propia trombina pueden inducir su salida a la membrana plasmática en la que, en el caso de las células endoteliales, funciona como molécula de adhesión para los leucocitos, que interaccionan con ella a través de ligandos como el ligando 1 de la glicoproteína P-selectina (PSGL-1 por sus siglas en inglés). Como ya hemos explicado, esta acción se considera importante en el proceso de formación de trombos oclusivos⁸⁵. Una fracción de la P-selectina se secreta a la circulación, bien como forma soluble o formando parte de micropartículas. Los niveles de esta P-selectina soluble (sP-sel) podrían poseer valor predictivo de eventos isquémicos arteriales y venosos¹²²⁻¹²⁴. En el contexto del cáncer, los análisis vinculados al estudio CATS establecieron una asociación entre los niveles elevados de sP-sel y el riesgo de desarrollo de ETV^{113,125}. De todos modos, no se han realizado estudios para analizar si este vínculo existe específicamente en CP.

2.4.4.3. Hemoglobina

Existe controversia acerca del valor de la hemoglobina como predictor de futuros episodios de ETV en pacientes con cáncer. El estudio CATS no pudo atribuir un valor predictivo de ETV en el cáncer ni a la hemoglobina ni a otras variables relacionadas con los hematíes, como por ejemplo la amplitud de distribución eritrocitaria¹²⁶. Sin embargo, el estudio prospectivo de Khorana sí encontró una asociación entre la hemoglobina y el riesgo de ETV cuando los pacientes presentan niveles de hemoglobina inferiores a 10 g/dL y cuando se emplean agentes estimulantes de la eritropoyesis⁹¹. En cualquier caso, como sucede con prácticamente todos los factores de riesgo que estamos exponiendo, los grupos de

los análisis realizados hasta ahora han integrado a pacientes con tumores muy diferentes y todavía no existen estudios centrados específicamente en el CP.

2.4.4.4. Proteína C reactiva

Como reactante de fase aguda, la proteína C reactiva se considera un marcador del estado inflamatorio, de modo que niveles anormalmente elevados serían indicadores de la existencia de algún proceso de esta naturaleza. Se piensa que las interacciones entre coagulación e inflamación pueden conducir a una sobreactivación de la primera, por lo que no es descabellado pensar que podría existir una asociación entre inflamación y riesgo de trombosis. En este sentido, actualmente los niveles altos de proteína C reactiva se consideran factor de riesgo de trombosis arterial. No obstante, la asociación de éstos con el riesgo de ETV resulta más controvertida. En el contexto del cáncer, el estudio CATS no pudo demostrar que los niveles altos de proteína C reactiva predijeran el desarrollo de episodios venosos, aunque sí que se asocian a un peor pronóstico¹²⁷.

2.4.4.5. Índice de masa corporal

Aunque tradicionalmente la obesidad se ha vinculado más a la trombosis arterial, también se considera factor de riesgo tromboembólico venoso. Esta asociación parece mantenerse en los pacientes con cáncer. El estudio de Khorana⁹¹ encontró una asociación con ETV en el cáncer a valores de índice de masa corporal (IMC) ≥ 35 kg/m².

2.5. BIOMARCADORES GENÉTICOS DE RIESGO TROMBOEMBÓLICO

2.5.1. FACTOR V LEIDEN

A excepción de los déficits de AT, PC y PS, el FVL fue la primera alteración genética a la que se asoció inequívocamente con un incremento del riesgo de ETV y actualmente es, junto con la mutación G20210A del gen de la protrombina, la

única que escapa a la controversia acerca de la solidez de la asociación. Desafortunadamente, en el ámbito de la ETV en el paciente con cáncer no existen muchos estudios sobre el FVL como factor de riesgo y la mayoría de ellos carecen de solidez metodológica, por lo que han originado resultados contradictorios¹²⁸⁻¹³¹. Sin embargo, el grupo de Leiden en su ensayo MEGA y el estudio prospectivo observacional CATS, con diseños sólidos y tamaños muestrales suficientemente amplios, confirmaron que el FVL es también un factor de riesgo de ETV en el cáncer, independientemente de cuáles sean los valores del resto de variables analizadas^{132,133}. No existen evidencias específicas acerca de la asociación en el CP ya que, aunque se realizó un estudio centrado en pacientes con neoplasias en esta localización, una serie de deficiencias en su diseño impidieron extraer conclusiones definitivas¹³⁴.

2.5.2. MUTACIÓN G20210A DEL GEN DE LA PROTROMBINA

Como se ha adelantado más arriba, actualmente no se discute que la mutación G20210A del gen de la protrombina constituya un factor de riesgo de ETV. Con los estudios relativos a esta mutación en el cáncer sucede algo parecido a lo observado con el FVL: no existen muchos trabajos que posean un diseño solvente que permita obtener información relevante, por lo que esta carencia de solidez también ha conducido a resultados contradictorios^{130,131}. Sin embargo, los estudios más robustos como, por ejemplo, el del ensayo MEGA¹³², sí sugieren que existe una asociación entre ser portador de G20210A y poseer un riesgo mayor de ETV en el contexto neoplásico¹³⁵. No obstante, todavía no se puede afirmar que esta mutación sea un factor de riesgo sólido en este contexto clínico, ni cuáles serían sus implicaciones clínicas. Por otra parte, en este caso tampoco existen estudios específicos en CP que posean un mínimo de solidez metodológica desde el punto de vista epidemiológico¹³⁴.

2.5.3. OTRAS MUTACIONES CANDIDATAS COMO FACTOR DE RIESGO DE ETV EN PACIENTES CON CÁNCER

A partir de una serie de estudios llevados a cabo en el contexto del proyecto *Genetic Analysis of Idiopathic Thrombophilia* (GAIT) surgió el concepto sobre la importancia del componente hereditario en el riesgo de desarrollar una ETV en pacientes con cáncer que sería superior al que a día de hoy se atribuye a las alteraciones genéticas ya conocidas. Aunque los déficits congénitos de AT, PC y PS, el FVL y la mutación G20210A del gen de la protrombina contribuyen al aumento de riesgo de ETV, estas alteraciones no son suficientes para explicar el notable peso que las características heredables juegan en el desarrollo de episodios isquémicos venosos¹³⁶. En otras palabras, tiene que existir una serie de polimorfismos adicionales cuya aportación al incremento de riesgo trombótico justifique la influencia atribuible a la heredabilidad. Los estudios llevados a cabo dentro del proyecto GAIT para identificar mutaciones candidatas a jugar este papel se basan en la evaluación de dicha heredabilidad de la susceptibilidad a la trombosis, entendida como la proporción de la variabilidad fenotípica que es atribuible a efectos genéticos. Con este propósito se analizaron los pedigrís de las familias de pacientes que habían experimentado episodios de ETV, lo que condujo a la identificación de una serie de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP, por sus siglas en inglés)¹³⁷. Se trabaja con la hipótesis de que éstos SNP, junto con los ya aceptados FVL y G20210A más una serie de características clínicas (edad, sexo, historia familiar de ETV, IMC, tabaquismo, diabetes, tipo de cáncer y estadio), pueden conformar un algoritmo cuya capacidad predictiva sea superior a la del clásico algoritmo de Khorana o a la de otras variantes de éste. Este nuevo algoritmo recibe el nombre de ThromboinCode (TiC), y los primeros estudios encaminados a poner a prueba la hipótesis citada han originado resultados prometedores, ya que TiC ha demostrado poseer una capacidad predictiva de ETV superior a la del algoritmo clásico de Khorana¹³⁸. Además, resulta de interés para

el presente trabajo el hecho de que su potencial también se ha observado en el contexto del tratamiento quimioterápico. El algoritmo TiC-ONCO, que incluía una serie de variables clínicas además de las propias de TiC, también fue superior al de Khorana, aunque el grupo de pacientes, con tumores en colon, estómago, páncreas o pulmón, no era homogéneo¹³⁹. A continuación, se detallan los SNP incluidos en el algoritmo TiC-ONCO (excepto FVL y G20210A, que también forman parte de él pero que ya se han descrito).

2.5.3.1. SNP 46C>T del gen F12

Este SNP es una transición (mutación puntual) de C a T que se localiza cuatro nucleótidos a continuación del codón de iniciación del gen *F12*, que codifica el FXII. La variante T carece de una secuencia de Kozak importante en la traslación de la proteína, por lo que la mutación altera los niveles plasmáticos de FXII y lo hace de modo más acusado en los homocigotos para la variante¹⁴⁰. Los portadores homocigotos del alelo T presentan un riesgo de eventos tromboembólicos que es cinco veces superior al de los no portadores. La frecuencia del alelo T oscila entre 0,18% en España y 0,67% en Japón^{141,142}. Los resultados obtenidos en un estudio en una población de pacientes españoles con ETV sugieren que esta mutación puede constituir un factor de riesgo de dicha enfermedad¹⁴³. Además, la mutación 46C>T se estudió en el *Cardiovascular Health Study*, observándose que el alelo T se asociaba con una reducción en el pico máximo de ésta y con el riesgo de ictus isquémico en el ensayo de generación de trombina¹⁴⁴.

2.5.3.2. SNP R67X del gen SERPINA10

El gen *SERPINA10* codifica el ZPI, que como ya hemos descrito es una proteína de la familia de las serpinas con actividad anticoagulante mediante la inhibición de los factores Xa y XIa⁵⁷. Se ha identificado recientemente la mutación R67X en el gen *SERPINA10*. Es un SNP sin sentido ya que introduce un codón de parada

premature que trunca la molécula resultante, lo que impide que se produzcan niveles apropiados de la proteína funcional. Los portadores de esta mutación poseen un riesgo de padecer un evento trombótico que es 3,3 veces superior al de los no portadores y es comparable al riesgo asociado a FVL o a G20210A. R67X se ha asociado con un incremento del riesgo tromboembólico venoso en un estudio multicéntrico que incluyó a más de 1.000 pacientes con ETV¹⁴⁵.

2.5.3.3. SNP A384S del gen SERPINC1

El gen *SERPINC1* codifica la antitrombina (AT). Esta mutación, conocida también como 1246G>T o rs121909548, cambia un residuo Ala por uno Ser en una región estructuralmente relevante en el mecanismo de acción inhibitoria de la AT. La molécula resultante, conocida como AT Cambridge II, ve comprometida su función anticoagulante. En un estudio multicéntrico llevado a cabo en la población española se observó que el alelo mutado estaba presente en el 0,2% de los individuos. Este porcentaje, sin embargo, se incrementaba hasta el 1,7% en los pacientes con trombosis venosa. Por tanto, los portadores de esta mutación poseen un riesgo de padecer un evento trombótico que es 10,05 veces superior al de los no portadores¹⁴⁶. La identificación genética de esta variante es fundamental, desde el punto de vista clínico, por dos motivos importantes. En primer lugar, sus efectos no pueden detectarse con los análisis plasmáticos rutinarios. En segundo lugar, debido al defecto que causa en la estructura proteica de la AT, las heparinas no fraccionadas podrían ser ineficaces como tratamiento anticoagulante en los portadores.

2.5.3.4. SNP R306T del gen F5

El gen *F5* codifica el FV. El cambio de un residuo Arg por un residuo Thr en posición 306 es la mutación conocida como rs118203906 y origina el FV Cambridge. Este cambio estructural afecta a uno de los lugares diana de la actividad proteolítica de la PCA, por lo que los individuos portadores de este SNP

presentan, como los portadores de FVL, resistencia a la PCA¹⁴⁷, la cual podría posibilitar el desarrollo de un estado de hipercoagulabilidad y, por tanto, un mayor riesgo trombótico. En un trabajo que reclutó a 104 pacientes con ETV y a 208 controles no se pudo establecer una asociación entre la mutación y la enfermedad¹⁴⁸, aunque no existen estudios que hayan manejado casuísticas que permitan extraer conclusiones definitivas al respecto.

2.5.3.5. SNP R306G del gen F5

En este caso, el cambio del residuo Arg 306 de la molécula de FV, el mismo que desaparecía en el FV Cambridge, pero por un residuo Gly en esta ocasión, origina la mutación conocida como rs118203905, que da lugar al FV Hong Kong. Como sucedía con los sujetos con FV Cambridge, los que poseen FV Hong Kong también presentan cierto grado de resistencia a la PCA. El riesgo trombótico asociado a este SNP tampoco se ha podido determinar con exactitud. En cualquier caso, en los que se ha estudiado no se ha observado una asociación entre la mutación y el riesgo de ETV^{148,149}.

2.5.3.6. SNP V34L del gen F13A1

El gen *F13A1* codifica la subunidad A del FXIII. Este polimorfismo, conocido también como rs5985, sustituye el residuo 34 original, Val, por una Leu. Al estar situado en el péptido de activación, se asocia con un incremento en la tasa de activación por la trombina¹⁵⁰. No obstante, paradójicamente, se le atribuye un efecto protector frente a la ETV^{151,152}. El 10% de la población está constituido por portadores homocigotos de la mutación V34L. En estos casos se estima una reducción del 30% del riesgo de trombosis, que se incrementa hasta el 50% en los pacientes con niveles altos de fibrinógeno. No existe ninguna determinación en plasma que detecte el defecto funcional de la variante Leu34 en la formación del coágulo, por lo que la detección de esta alteración genética es un avance significativo para el diagnóstico de la ETV. De todos modos, ni el estudio CATS ni

otros previos han podido verificar que este SNP posea valor predictivo de ETV en cáncer¹⁵³. No existen estudios realizados específicamente en CP.

2.5.3.7. SNPs del gen ABO que conducen a la expresión del alelo A1 del grupo sanguíneo ABO

En el gen *ABO* existe una serie de SNP que condicionan el grupo sanguíneo del portador. Los SNP rs8176719, rs7853989, rs8176743 y rs8176750 son importantes en la determinación del alelo A1. Este hecho es relevante, ya que se ha asociado al genotipo del grupo ABO con riesgo de ETV en una serie de estudios, algunos de ellos con una casuística amplia. Los portadores de un grupo sanguíneo distinto de 0 presentan un riesgo entre 2 y 4 veces superior de sufrir episodios trombóticos. En concreto, el alelo A1 se ha asociado con un incremento del riesgo de ETV¹⁵⁴⁻¹⁵⁶. Existe un efecto sinérgico entre la mutación del FVL y los genotipos distintos de 0. En los portadores de ambas alteraciones, el riesgo de sufrir episodios tromboembólicos se incrementa unas 23 veces con respecto al de los no portadores del FVL.

En definitiva, no existen evidencias que vinculen de modo individualizado a cada uno de los SNP de los algoritmos TiC y TiC-ONCO con el riesgo de ETV en los pacientes con cáncer. Sin embargo, en conjunto sí han demostrado su utilidad como herramienta predictiva en una cohorte de pacientes con tumores sólidos en localizaciones heterogéneas. Consecuentemente, estudiar su capacidad de predecir el desarrollo de eventos trombóticos en tipos concretos de cáncer resulta de interés.

3. ETV EN EL PACIENTE CON CPNCP

3.1. EPIDEMIOLOGÍA

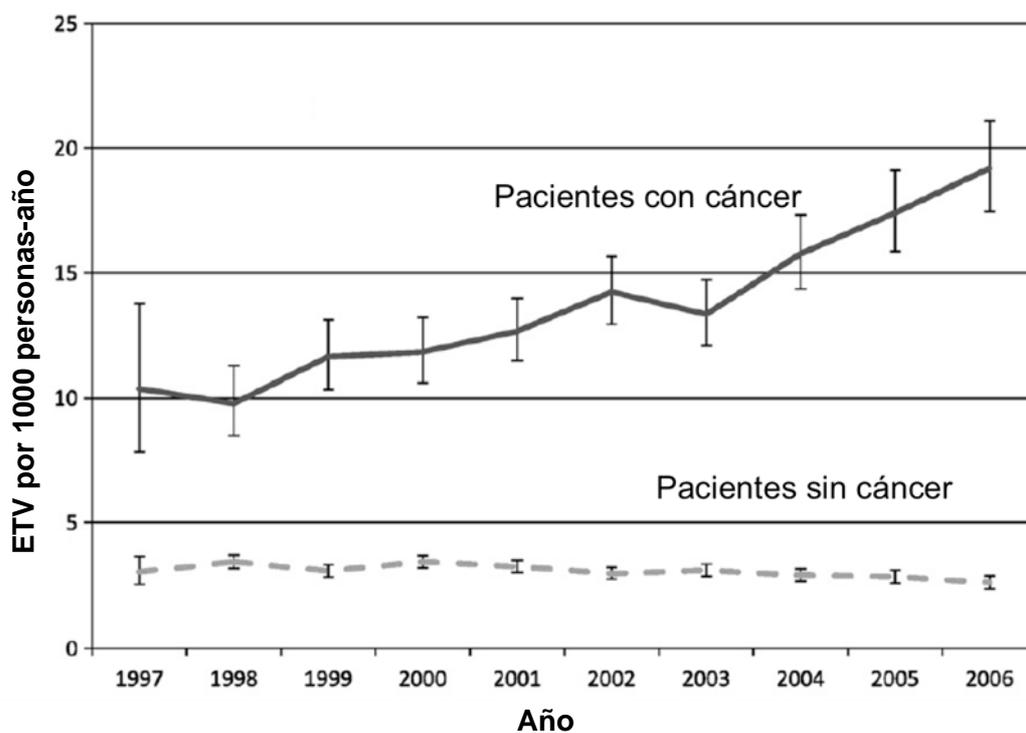
Las complicaciones tromboembólicas son un fenómeno frecuente en los pacientes con cáncer y contribuyen de manera significativa a incrementar su morbilidad y mortalidad. Aproximadamente el 20% de los episodios tromboembólicos se desarrollan en relación con un cáncer activo y constituye la segunda causa de muerte tras la progresión tumoral¹⁵⁷. La población con cáncer activo posee entre 4 y 7 veces más riesgo en comparación con la población general de desarrollar una ETV sintomática¹⁵⁸. Si a ello se le une el hecho de que en España se diagnostican, por término medio y al cabo de un año, unos 200.000 casos de cáncer, esta complicación representa un problema de primer orden. En un reciente metanálisis de 38 estudios, el riesgo global de ETV en cáncer se estimó en 13 casos por 1.000 pacientes-año con un intervalo de confianza al 95% (IC 95%) entre 7 y 23 y con un mayor riesgo entre los afectados por cáncer de páncreas, cerebro y pulmón¹⁵⁹. La **Tabla 5** describe la incidencia de ETV en relación con el estadio y la localización del tumor primario¹⁶⁰.

Tabla 5. Incidencia de ETV al año siguiente del diagnóstico según estadio y localización del tumor primario (adaptado de Chew et al.¹⁶⁰).

Tipo de tumor	Localizado	Localmente avanzado	Metastásico
Páncreas	4,2%	4,9%	20%
Estómago	2,5%	3,8%	10,7%
Linfoma	1,7%	3,5%	2,5%
Riñón	1,2%	3,7%	6%
Pulmón	1,1%	2,3%	5%
Colon/recto	0,9%	2,3%	4,3%
Próstata	0,8%	1%	0,9%
Útero	0,8%	1,5%	6,4%
Ovario	0,7%	2%	3,6%
Vejiga	0,6%	2,6%	7,9%

En los últimos 20 años se ha producido un incremento en la incidencia de ETV en los pacientes con cáncer (**Figura 12**)¹⁶¹. Se ha sugerido que este fenómeno responde a una etiología multifactorial y se ha relacionado con cuatro aspectos diferenciados: la mejoría de los métodos de detección por imagen, la incorporación de fármacos más trombogénicos en los tumores más frecuentes (pulmón, mama y colon), la concienciación por parte de los especialistas médicos de la importancia de la trombosis y el incremento de la supervivencia global (SG) de los pacientes oncológicos^{162,163}.

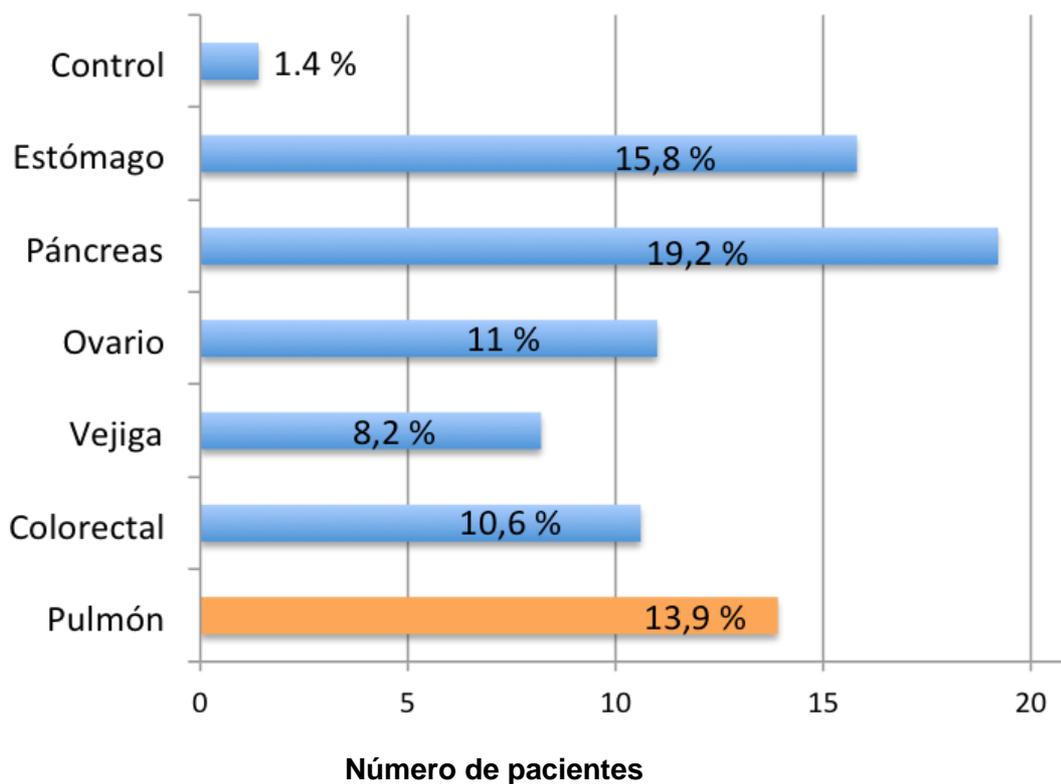
Figura 12. Incremento de la incidencia de ETV en el paciente oncológico (adaptado de Walker et al.¹⁶¹).



Además, cabe destacar que algunos autores sugieren que las tasas de ETV en este contexto se han subestimado, dado que las revisiones de series de autopsias han encontrado tasas de tromboembolia en torno al 50-80%^{164,165}. De hecho, se estima que el número de eventos trombóticos asintomáticos supone el doble que el de eventos sintomáticos¹⁶⁶.

En el caso concreto del CP, la incidencia de ETV registrada hasta la fecha varía de forma significativa. Estudios observacionales retrospectivos, análisis de registros y estudios de casos y controles han demostrado una incidencia acumulada del rango del 10 al 15%¹⁶⁷⁻¹⁷¹. Estas estimaciones son imprecisas, ya que están calculadas a partir de cohortes poco homogéneas con respecto a la histología, estadio y tipo de tratamiento recibido. Sí parece que el CP es uno de los que más se asocia con un incremento en la tasa de ETV durante los tres a doce meses siguientes al inicio del tratamiento quimioterápico ambulatorio (**Figura 13**)¹⁶⁸.

Figura 13. Incidencia de ETV según la localización del tumor en pacientes ambulatorios que reciben quimioterapia (adaptado de Khorana et al.¹⁶⁸).



Por otra parte, Chew et al.¹⁶⁷ investigaron la incidencia y los factores de riesgo de ETV en un amplio estudio en pacientes con CP, que incluía sujetos con CP microcítico (CPCP) y CPNCP. Entre los 91.933 pacientes de reciente diagnóstico,

la incidencia acumulada de ETV acumulada en uno y dos años fue del 3 y 3,4% respectivamente, con una tasa de 7,2 casos por 100 pacientes-año durante los seis primeros meses. Un análisis retrospectivo de 6.732 pacientes con CP, con una cohorte control de 17.284 pacientes, encontró un 13,9% de ETV en el primer grupo frente al 1,4% en el segundo¹⁶⁹. Zhang et al.¹⁷⁰ describieron una alta incidencia de ETV en pacientes hospitalizados con diagnóstico reciente de CPNCP. Tras una mediana de seguimiento de tres meses, se detectaron eventos tromboticos en 89 de los 673 pacientes (13,2%) incluidos en el estudio. 42 (6,2%) enfermos desarrollaron trombosis venosa profunda (TVP) en extremidades inferiores, 33 (4,9%) embolismo pulmonar (EP) y 14 (2,1%) TVP más EP. Finalmente, datos indirectos de otros estudios estiman que la incidencia de ETV en CPNCP con histología de adenocarcinoma y enfermedad avanzada se sitúa cercana al 20%¹⁷¹⁻¹⁷⁵.

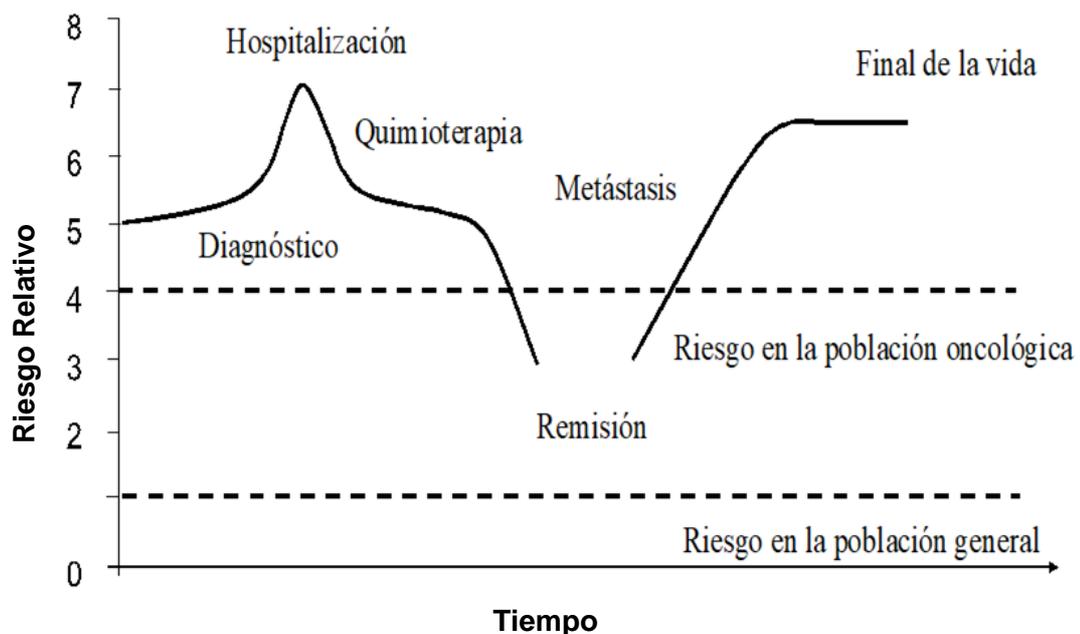
Del análisis conjunto de estos trabajos se puede deducir que no se conoce con certeza la incidencia real de ETV en la población con CPNCP, lo cual se debe al hecho de que ésta puede variar de forma importante en función de algunos factores de riesgo, junto con la heterogeneidad metodológica entre las series de pacientes en los estudios disponibles.

3.2. FACTORES DE RIESGO DE ETV

El riesgo de ETV no es el mismo ni en todos los pacientes con cáncer ni en el mismo paciente a lo largo del tiempo. Se estima que este riesgo puede variar entre un 10 y un 50% en función de la presencia de diferentes factores de riesgo, en un proceso dinámico que evoluciona a lo largo del curso de la propia enfermedad **(Figura 14)**¹⁷⁶.

En el contexto clínico del CP se ha observado que el mayor riesgo de ETV ocurre durante los primeros tres a seis meses tras el diagnóstico^{167,168}. Es posible que la influencia de factores asociados a los cuidados clínicos pueda incluir la realización de pruebas diagnósticas, los periodos de hospitalización, el tratamiento o las intervenciones quirúrgicas. No obstante, también puede existir un factor de riesgo individual relacionado con la dotación genética del paciente, que sumado al cáncer y a otros factores de riesgo podría disparar la probabilidad de padecer un evento trombótico.

Figura 14. Patrón evolutivo de la ETV en el paciente oncológico a lo largo de la enfermedad (adaptado de Rao et al.¹⁷⁶).



Durante los periodos de remisión de la enfermedad el riesgo disminuye. Posteriormente existe un segundo pico de incidencia de ETV en la fase final de la enfermedad, en un contexto paliativo asociado a una inmovilización prácticamente completa y a la rápida progresión de la enfermedad oncológica.

Tabla 6. Factores de riesgo de desarrollo de ETV en pacientes con CPNCP.

Factores relacionados con la neoplasia
<ul style="list-style-type: none"> - Histología: adenocarcinoma (mayor riesgo si mucinoso) - Grado histológico 3 - Enfermedad metastásica - Tiempo de intervalo desde diagnóstico: primeros 3-6 meses - Translocaciones de los genes <i>ALK</i> y <i>ROS-1</i>
Factores relacionados con el tratamiento
<ul style="list-style-type: none"> - Cirugía mayor reciente (neumonectomía) - Quimioterapia (sales de platino y gemcitabina) - Glucocorticoides - Radioterapia - Antiangiogénicos (bevacizumab) - Agentes estimulantes de la eritropoyesis - Transfusión de eritrocitos y plaquetas - Catéter venoso central - Hospitalización
Factores asociados con el paciente
<ul style="list-style-type: none"> - Edad avanzada (>65 años) - Sexo femenino - Comorbilidades médicas - Estado funcional pobre - Obesidad (IMC >35) - Historia previa de ETV - Insuficiencia venosa crónica - Tabaco - Inmovilización prolongada - Traumatismo mayor / inmovilización - Raza afroamericana - Trombofilia hereditaria (FVL)

IMC, índice de masa corporal; FVL, factor V Leiden.

3.2.1. FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON LA NEOPLASIA

- **Histología.** Dentro del conjunto de pacientes con CP, el subgrupo CPNCP posee un riesgo de ETV dos veces mayor que el CPCP. Por otra parte, numerosos estudios sugieren que, entre los pacientes con CPNCP, la estirpe adenocarcinoma confiere entre dos y tres veces más riesgo que la histología escamosa^{167,177,178}. Finalmente, los tumores productores de

mucina también aumentan el riesgo trombótico, así como el grado histológico alto en comparación con el bajo¹⁷⁹.

- **Estadio.** El estadio avanzado es un predictor robusto de ETV en los pacientes con CPNCP, existiendo un riesgo cuatro veces mayor en los pacientes con enfermedad metastásica¹⁶⁷. Lee et al.¹⁷⁸ observaron recientemente que el riesgo trombogénico podía incrementarse unas 2,45 veces por cada avance de estadio.
- **Tiempo desde el diagnóstico.** La mayoría de los eventos tromboembólicos se producen en los tres a seis meses siguientes al diagnóstico del CP, ya que es el periodo de mayor actividad de la enfermedad, y además coincide con el inicio del tratamiento oncológico^{167,177}.
- **Translocación del gen *ALK* y *ROS1*.** Aunque su incidencia en CPNCP metastásico (estirpe adenocarcinoma) es menor del 7%, existen datos recientes sobre la posible relación entre estas translocaciones y el aumento del riesgo de ETV^{180,181}. Un análisis retrospectivo publicado en 2017 por Zer et al.¹⁸² concluyó que la reordenación de *ALK* aumentaba el riesgo trombótico entre tres y cinco veces, con tasas de ETV superiores al 40%.

3.2.2. FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO

- **Cirugía.** La cirugía de CPNCP, especialmente la neumonectomía, es un factor de riesgo bien establecido de ETV en el periodo postoperatorio. En un estudio de ETV postoperatoria en pacientes con CPNCP se observó que la mayor incidencia de eventos trombóticos se registraba durante el mes siguiente a la cirugía, siendo la resección incompleta del tumor el mayor factor de riesgo¹⁸³.

- **QT sistémica y tratamientos dirigidos.** Estos factores de riesgo se desarrollan en el punto 4 de la introducción de la presente Tesis Doctoral.
- **Glucocorticoides.** Son fármacos muy empleados en el paciente con CPNCP metastásico, en ocasiones como parte de los esquemas de QT o bien para complicaciones asociadas al tratamiento (emesis) o a la propia progresión de la enfermedad oncológica (disnea, dolor, anorexia o cefalea secundaria a metástasis cerebrales). La administración de glucocorticoides se asocia con un mayor riesgo de ETV en pacientes con CP¹⁸⁴. Un estudio reciente de casos y controles¹⁸⁵ examinó la asociación entre glucocorticoides y ETV, demostrando que el uso crónico del fármaco (periodo superior a tres meses) incrementaba el riesgo de ETV, particularmente EP, entre 1,2 y dos veces más, con respecto a su uso durante menos de tres meses.
- **Radioterapia.** La RT provoca daño tisular vascular, lo cual justificaría un efecto trombogénico. Sin embargo, el papel de la RT en el desarrollo de ETV se ha estudiado en pocos estudios de pequeña muestra, cuyos resultados son contradictorios. Un estudio con resultado positivo es el de Blom et al.¹⁷⁷ quienes estimaron que el riesgo de ETV en los pacientes con CP que recibían RT era unas dos veces mayor que el de los pacientes no tratados con RT.
- **Tratamiento de soporte.** A lo largo de la enfermedad, el paciente con CP necesitará tratamientos de soporte con frecuencia, bien para el manejo de la toxicidad secundaria a la QT, bien en el contexto de la paliación. La administración de agentes estimuladores de la eritropoyesis, empleados para el tratamiento de la anemia inducida por la QT, ha mostrado en varios metanálisis que incrementa de forma significativa el riesgo de ETV en

pacientes con cáncer^{186,187}. Cuando se estratifica el riesgo de episodios tromboembólicos por el nivel de hemoglobina objetivo o diana, se observa que si la administración de eritropoyetina se interrumpe cuando se alcanzan los 12-13 g/dL de hemoglobina, los pacientes no presentan un aumento del riesgo. Las transfusiones de hematíes también pueden incrementar la actividad trombótica¹⁸⁸. Los antiinflamatorios no esteroideos, a menudo utilizados en el tratamiento del dolor del paciente oncológico, se han relacionado con un aumento del riesgo de trombosis venosa y arterial, que aumenta con la dosis, la duración y el riesgo cardiovascular basal¹⁸⁹.

- **Catéteres venosos centrales (CVC).** La presencia de CVC aumenta el riesgo de ETV en los miembros superiores y, de forma especial, entre los pacientes con CP¹⁹⁰. Existen discrepancias entre los diferentes estudios sobre la incidencia de trombosis relacionadas con los CVC, que podrían deberse a las mejoras recientes de sus materiales y diseño, así como a los diferentes métodos de diagnóstico de trombosis utilizados en dichos trabajos. Actualmente, la incidencia de trombosis clínica relacionada con CVC es baja, en torno al 3-4%.
- **Hospitalización.** La hospitalización es un importante factor de riesgo de ETV, dado que el paciente con CP ingresa de forma frecuente por complicaciones médicas agudas tales como infecciones respiratorias, toxicidad hematológica por citostáticos o dolor oncológico no controlado. Estos ingresos promueven la inmovilización prolongada y la administración de fármacos que favorecen el estatus protrombótico¹⁶⁷.

3.2.3. FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON EL PACIENTE

- **Edad.** La edad avanzada es un factor de riesgo conocido entre la población general, dada su asociación con alteraciones hemostáticas y endoteliales

que inducen un estado de hipercoagulabilidad. De hecho, varios autores han constatado que constituye un factor de riesgo de ETV asociada al cáncer^{184,191}. Sin embargo, el CP podría suponer una excepción. Por un lado, se ha demostrado la existencia de una asociación significativa entre la edad joven y el riesgo de EP en este tipo de pacientes¹⁷⁰. Por otro lado, se ha descrito que los pacientes con CPNCP menores de 45 años poseen un riesgo de ETV tres veces mayor que los pacientes mayores de 75 años¹⁶⁷.

- **Sexo y raza.** Con respecto al sexo existen resultados contradictorios, pero, la mayoría de los estudios no han demostrado que posea un impacto sobre el riesgo de ETV en CP¹⁹². En cuanto a la raza, la población asiática posee menor riesgo de ETV en comparación con la raza negra o afroamericana, y esta característica se mantiene en el contexto del CP¹⁶⁷.
- **Comorbilidades.** La presencia y el número de comorbilidades tales como obesidad (IMC >35), insuficiencia venosa crónica, diabetes, infección, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad renal, insuficiencia cardíaca o hipertensión arterial (HTA), influyen sobre el riesgo de ETV¹⁹⁰ en la población general. Esta asociación también se ha constatado en los pacientes con CP¹⁶⁷.
- **Estado general y movilidad.** Los pacientes con estado funcional pobre e inmovilidad poseen mayor riesgo de trombosis, tanto en la población general como en los sujetos con CP. En un estudio prospectivo se observó que, entre los pacientes con CP que recibían quimioterapia, el 31% de los que mostraban un estado funcional pobre experimentaron ETV, frente al 15% de los que presentaban buen estado general¹⁷³.

- **Historia previa de ETV.** Los pacientes con ETV previa presentan entre seis y siete veces más riesgo de ETV que los que nunca la han sufrido. Estos hallazgos se han confirmado en un estudio realizado específicamente en pacientes con CP¹⁹³.
- **Mutaciones genéticas protrombóticas.** Según diversos estudios, entre el 55 y el 60% de la predisposición a la trombosis es atribuible a factores genéticos individuales. Estos factores están presentes a lo largo de toda la vida y no pueden modificarse¹³⁶. No obstante, hasta el momento sólo se puede atribuir con seguridad un papel protrombótico en los pacientes con cáncer al FVL, cuya presencia aumentaría al doble el riesgo de ETV. En un estudio reciente en el que se realizó un seguimiento de seis meses a pacientes con cáncer, el 13% de los que presentaban FVL experimentó un ETV durante dicho periodo, frente al 5,7% en el grupo de los que no portaban la mutación¹³³. Cabe destacar que, hasta la fecha, ningún estudio ha abordado el papel de las mutaciones potencialmente protrombóticas, ni FVL ni otras, en el subgrupo específico de pacientes con CPNCP.

3.3. MORBIMORTALIDAD DE LA ETV

El desarrollo de una ETV produce una serie de consecuencias clínicas que incluyen el retraso o dificultad para recibir los tratamientos oncológicos, el aumento y la prolongación de los ingresos hospitalarios, o incrementos de costes sanitarios^{194,195}, entre otros. Además, esta complicación produce un impacto clínico adverso muy significativo sobre la calidad de vida con un mayor riesgo de mortalidad. El riesgo de muerte durante el episodio es de cuatro a ocho veces mayor que en los pacientes con cáncer sin ETV o que en los pacientes con ETV sin cáncer¹⁹⁶. Por otro lado, en un estudio poblacional se observó que la supervivencia global al año era del 12% en los pacientes con cáncer y ETV frente al 36% en los pacientes con cáncer sin ETV¹⁹⁷. Por tanto, la ETV constituye un

factor de mal pronóstico en el cáncer que, independientemente del tipo de neoplasia, supone una de las principales causas de mortalidad. En concreto, un estudio la sitúa como la segunda causa de muerte, después de la propia progresión tumoral, entre los pacientes con cáncer en tratamiento con QT ambulatoria¹⁹⁸.

El impacto de la ETV sobre la mortalidad es común a pacientes oncológicos médicos y quirúrgicos. La ETV se ha descrito como la causa más frecuente de muerte precoz en pacientes con cáncer tras una cirugía oncológica a los 30 días de seguimiento¹⁹⁹. En los pacientes médicos, el pronóstico adverso asociado a la ETV es independiente de su localización, observándose tanto en pacientes ambulatorios como ingresados. En un estudio se pudo ver que uno de cada siete pacientes oncológicos hospitalizados moría a causa de un EP. En el 60% de ellos el cáncer estaba localizado, por lo que su supervivencia hubiera sido mayor en ausencia del episodio trombótico²⁰⁰. En otro trabajo se llegó a la conclusión de que la mortalidad era dos veces mayor en los pacientes oncológicos hospitalizados con cáncer y ETV que en los hospitalizados sin ETV. En este mismo estudio realizado en pacientes con cáncer hospitalizados por neutropenia se documentó una mortalidad hospitalaria significativamente mayor en los que experimentaron un episodio de ETV y se estimó que la morbilidad asociada al desarrollo de un evento trombótico en el paciente oncológico implica un incremento de la estancia hospitalaria de unos once días²⁰¹.

En pacientes ambulatorios un estudio realizado en enfermos con cáncer que recibían QT se registró una mortalidad global del 3,2% durante los cuatro primeros ciclos de tratamiento, estando relacionado el 10% de las muertes con un episodio de ETV, lo que convertía a ésta en la principal causa de mortalidad¹⁹⁸. Otro hallazgo de interés acerca de los pacientes que experimentan una ETV sintomática durante la QT es que éstos presentan un riesgo de mortalidad precoz

que es casi cinco veces mayor que el de los que no sufren un episodio tromboembólico a lo largo del tiempo que dura el tratamiento²⁰². Igualmente, el riesgo de recurrencia trombótica es también mayor en los pacientes con cáncer que en los que no padecen la enfermedad, aunque este aspecto se abordará con más detalle en el punto 6 de la Introducción.

En relación con las consecuencias de la ETV, aunque no existan muchos trabajos que se hayan centrado exclusivamente en esta neoplasia, la mayor parte de los que se acaban de citar incluían en buena parte a este tipo de pacientes. Por tanto, no existen motivos para pensar que las ideas expuestas en este apartado no son de aplicación en el CP. En cualquier caso, en CP sí se ha demostrado que la ETV es un factor predictor de incremento de mortalidad en todos los estadios de la enfermedad, aunque su mayor repercusión se observa en los tumores diseminados (**Figura 15**)²⁰³. Un estudio reciente que analizaba el valor predictivo de la escala de Khorana en pacientes con adenocarcinoma de pulmón que iniciaban QT confirmó que sufrir un episodio trombótico durante el seguimiento se correlacionaba significativamente con la mortalidad temprana²⁰⁴. El estudio CANTARISK, un estudio prospectivo de vida real, llegó a la misma conclusión²⁰⁵.

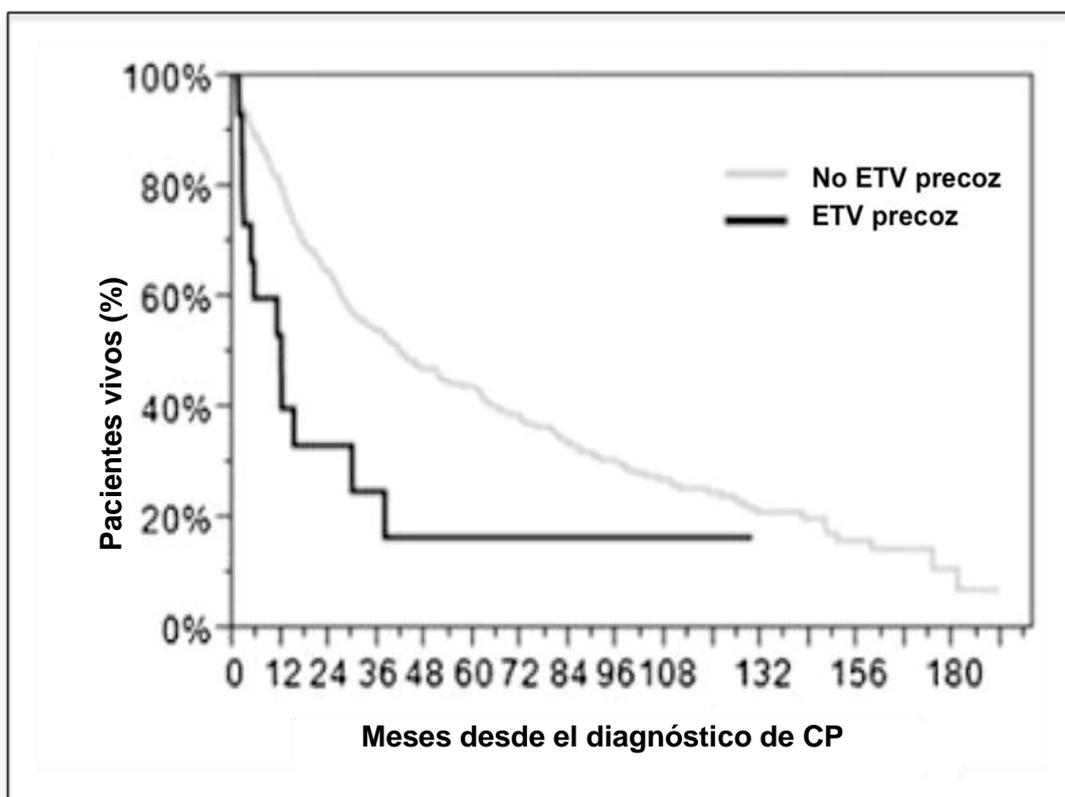
3.4. ETV INCIDENTAL EN EL PACIENTE CON CÁNCER

3.4.1. DEFINICIÓN

La ETV incidental se define como el hallazgo casual de ETV al realizar una prueba complementaria (TAC, RMN o ecografía) durante el diagnóstico, la valoración de respuesta a un tratamiento oncológico o el seguimiento de la enfermedad neoplásica²⁰⁶. En los últimos años se ha producido un incremento muy significativo en la frecuencia de detección de esta entidad clínica debido a los avances tecnológicos en la TAC multicorte, que permiten una mayor precisión en la visualización y detección de trombos localizados en territorios más periféricos o

distales²⁰⁷. La mayoría de los eventos incidentales son EP, TVP y trombosis visceral o de vena esplácnica. El termino incidental no es necesariamente equivalente a asintomático²⁰⁸, ya que un porcentaje elevado de pacientes con ETV incidental reconoce, cuando se realiza la anamnesis retrospectiva, haber experimentado síntomas como disnea o astenia, que eran atribuidos a la propia enfermedad oncológica o a los efectos secundarios del tratamiento quimioterápico²⁰⁹. Esta evidencia permite distinguir entre pacientes con ETV incidental sintomática y pacientes con ETV incidental asintomática, los llamados *truly asymptomatic*.

Figura 15. Aumento de la mortalidad en pacientes con CP que desarrollan ETV precoz (adaptado de Kourelis et al.²⁰³).



3.4.2. EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia global estimada de ETV incidental en pacientes oncológicos varía dependiendo del tipo tumoral y del estadio. Un metanálisis con más de 10.000 pacientes con y sin cáncer recogidos en un total de doce estudios documentó una

prevalencia de EP incidental del 3,1%²¹⁰. Sin embargo, se estima que, en la población oncológica, hasta la mitad de todas las EP diagnosticadas podrían ser incidentales²¹¹. Respecto a la TVP o trombosis visceral, la prevalencia oscila entre el 1,1 y el 2,5%²¹². No obstante, cuando se seleccionan pacientes con tumores gastrointestinales metastásicos en tratamiento quimioterápico, esta prevalencia se ve incrementada hasta el 7,3% de TVP y 2,7% de EP²¹¹.

La prevalencia de ETV incidental puede verse influida por el nivel de experiencia del radiólogo y por el grosor del corte de la TAC, lo cual puede ser especialmente relevante en la identificación del tromboembolismo pulmonar subsegmentario (TEPSS), cuya incidencia se establece, en los últimos trabajos publicados, entre el 6 y el 24% de casos de EP incidental²¹³. Los cortes inferiores a 5 mm permiten una mayor visualización de los vasos distales en la TAC, lo que motiva el “aumento” de la incidencia de EP. Respecto a la variabilidad interobservador entre los radiólogos, se ha descrito hasta un 11% de falsos positivos en la valoración de TEPSS aislado²¹⁴. No obstante, varios estudios han demostrado que el diagnóstico de EP incidental es altamente fiable cuando lo realizan radiólogos especializados en radiología torácica, ya que son capaces de identificar con precisión los eventos subsegmentarios²¹⁵. La realización de pruebas adicionales tras el diagnóstico de EP incidental no es una práctica clínica habitual. Sin embargo, si se realiza una ecografía doppler de extensión, se comprueba que hasta el 50% de los TEPSS aislados cursan con una TVP concomitante en los miembros inferiores²¹³.

La epidemiología de la ETV incidental en el CP en concreto, se ha descrito que la ETV sintomática es un problema común en este tipo de pacientes, con una incidencia documentada de entre el 2 y el 25%¹⁶⁷⁻¹⁷¹. Sin embargo, el estudio de la incidencia del tromboembolismo incidental en esta entidad clínica no se ha abordado en profundidad. Un trabajo documentó una prevalencia de ETV incidental del 4,8% tras el análisis retrospectivo de 207 pacientes con CP durante

un periodo de tres años. De los 31 eventos trombóticos documentados en la cohorte, 10 de ellos (32,2%) fueron descubiertos incidentalmente¹⁷².

3.4.3. FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo más relevantes para el desarrollo de ETV incidental en CP son similares a los descritos para la ETV sintomática: edad avanzada, enfermedad metastásica, histología adenocarcinoma y tratamiento con QT^{172,216}.

3.4.4. PATRÓN TEMPORAL. LOCALIZACIÓN

Respecto al patrón temporal de aparición de la trombosis, la ETV incidental sigue una evolución similar a la ETV sintomática: entre el 60 y el 70% de los eventos se diagnostica durante los primeros tres a seis meses tras el diagnóstico²⁰⁶. Si nos centramos en la localización de los embolismos, desde el punto de vista radiológico, la localización del EP incidental no difiere de la encontrada en los pacientes con embolias sintomáticas, con una distribución central hasta en el 50% de los casos^{206,213,215}. Sin embargo, en el CP, los resultados son dispares, ya que algunos trabajos describen que el EP incidental se visualiza más frecuentemente en arterias segmentarias o subsegmentarias²¹⁶, mientras que otros no observan diferencias en la distribución pulmonar de los trombos entre EP incidental y EP sintomático²¹⁷.

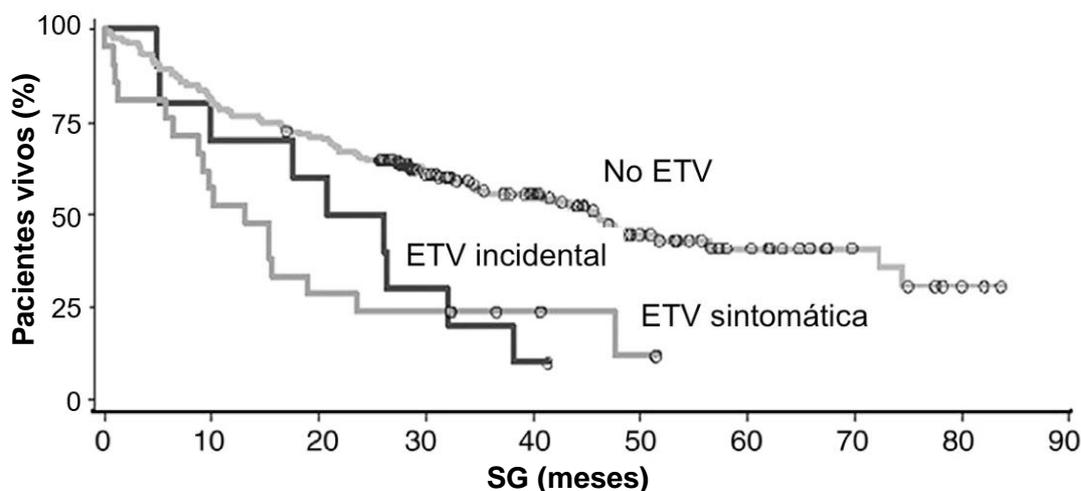
3.4.5. PRONÓSTICO EN COMPARACIÓN CON EL ETV SINTOMÁTICO

El pronóstico de la ETV incidental no parece diferir de forma significativa del pronóstico de la ETV sintomática en términos de recurrencia tromboembólica, riesgo de hemorragia relacionada con el tratamiento anticoagulante o impacto negativo en la supervivencia. Varios estudios de cohortes han comparado la historia natural del EP incidental con la del EP sintomático en los pacientes oncológicos, algunos de ellos centrados en CP y la mayoría de los resultados disponibles proceden de estudios retrospectivos. Uno de ellos describió las

consecuencias clínicas del EP incidental y del sintomático en 51 y 144 pacientes, respectivamente, con diversos tipos de neoplasias²¹⁵. Para ello se realizó un análisis retrospectivo que comprendía un periodo de seguimiento de 12 meses. No se observaron diferencias entre ambos grupos en términos de riesgo de recurrencia, sangrado o tasa de mortalidad. La incidencia acumulada de ETV recurrente a 12 meses fue del 13,3% en el grupo de EP incidental y del 16,9% en el de EP sintomático ($p=0,77$). La tasa de sangrado mayor relacionada con el tratamiento anticoagulante fue también similar en ambos grupos, 12,5% en el de EP incidental y 8,6% en el de EP sintomático ($p=0,5$). Finalmente, la mortalidad a 12 meses fue prácticamente idéntica, 52,9% en EP incidental y 53,3% en EP sintomático ($p=0,7$). En cuanto al TEPSS incidental, existen pocos estudios centrados en su pronóstico. En uno de ellos se llegó a la conclusión de que las tasas de recurrencia, hemorragia y mortalidad eran similares entre los pacientes con TEPSS incidental y los que experimentaron un EP incidental localizado en arterias más proximales²¹⁵.

En cuanto a los trabajos llevados a cabo en este contexto en CP, cabe reseñar un estudio retrospectivo de cohortes citado más arriba, en el que se analizaron, entre otras variables, las características clínicas de los eventos tromboticos incidentales diagnosticados en 207 sujetos con esta neoplasia¹⁷². La mediana de supervivencia global en los pacientes con ETV incidental fue de 23,4 meses, en comparación con los 45,8 meses en los pacientes sin ETV. Por otro lado, no existieron diferencias significativas en términos de supervivencia global entre pacientes con ETV incidental o sintomática, lo cual, unido al resultado descrito previamente, invita a pensar que el desarrollo de una ETV incidental posee un efecto clínico negativo sobre los sujetos con CP, que acarrea un aumento de la mortalidad similar a la de los pacientes con ETV sintomática (**Figura 16**).

Figura 16. Incremento de la mortalidad en pacientes con CP y ETV incidental o sintomática (adaptado de Connolly et al.¹⁷²).



CP, cáncer de pulmón; ETV, enfermedad tromboembólica venosa; SG, supervivencia global.

Un estudio retrospectivo en otra cohorte de 77 pacientes con CP que habían desarrollado EP sintomático o incidental obtuvo unos resultados similares a los que se acaban de describir. No existieron diferencias en relación con la edad o la presencia de enfermedad metastásica entre EP sintomático o incidental.

Se observaron recurrencias en el 20% de los EP incidentales y en el 19% de los sintomáticos, con una mediana de supervivencia de 6,2 y 5,6 meses, respectivamente, tras el evento trombótico²¹⁶. Sin embargo, en un estudio más amplio, aunque también retrospectivo, se obtuvieron resultados contrarios a los que se acaban de describir. En una cohorte de 8.014 pacientes con CP se detectaron 180 EP, lo que constituía una incidencia acumulada del 2,2%. 113 (63%) de ellos se clasificaron como incidentales. El tratamiento con QT y la enfermedad metastásica fueron factores predictores de riesgo de EP. El dato que diferencia a este estudio de los anteriores es que la mediana de supervivencia global fue significativamente superior en el grupo con EP incidental frente al grupo con EP sintomático (9,3 vs. 4,2 meses; $p=0,001$), algo que podría atribuirse al alto porcentaje de embolias mortales que acaecieron en el grupo de EP sintomático²¹⁷.

4. QUIMIOTERAPIA EN CPNCP Y RIESGO ASOCIADO DE ETV

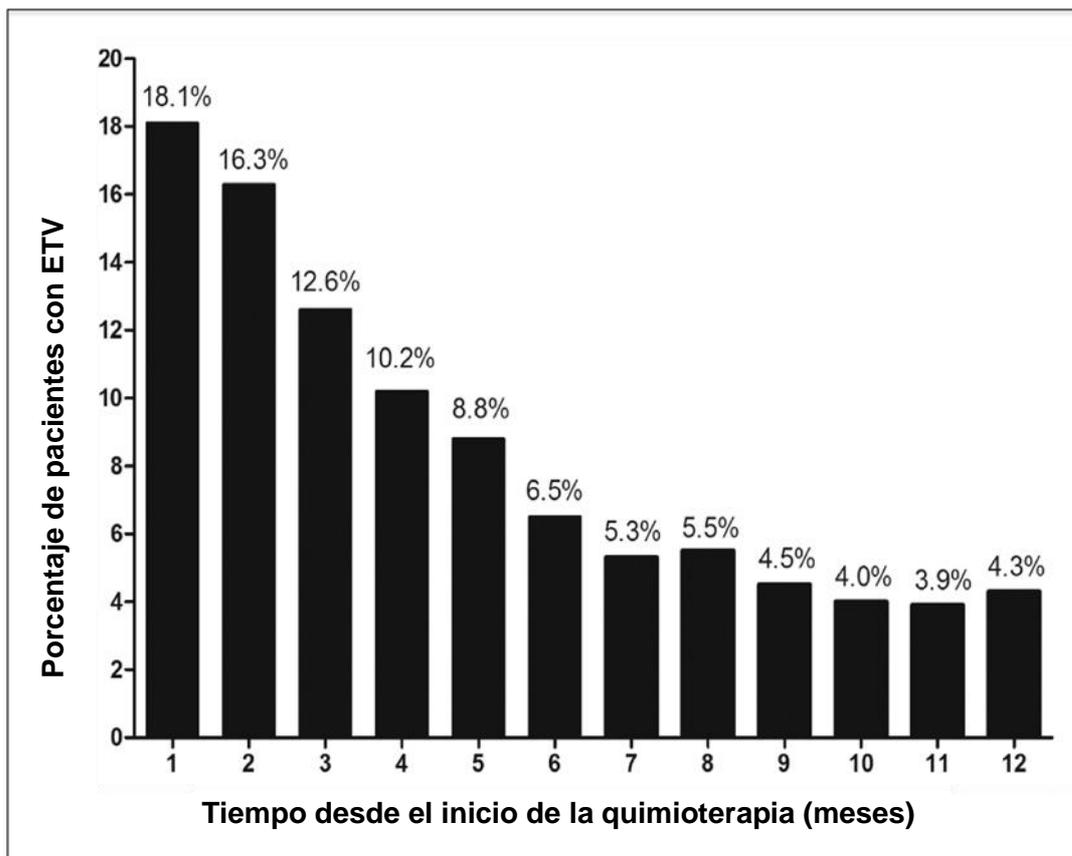
La QT se considera un factor de riesgo independiente para la aparición de ETV. Se estima que la QT incrementa hasta entre seis y siete veces el riesgo de padecer una ETV¹⁵⁸. El riesgo es variable según el tipo de citostático empleado e incluso la molécula dentro de la misma familia de fármacos. El citostático que con mayor frecuencia se ha asociado a un incremento del riesgo de trombosis es el cisplatino, que actualmente constituye la piedra angular en el tratamiento del CP.

Huang et al.¹⁹⁰ realizaron un estudio retrospectivo con más de 15.000 pacientes con CP, en el que la incidencia de ETV fue de 10,8 por 100 personas-año en la cohorte de QT vs. 6,8 por 100 personas-año en la de no QT. Entre los pacientes sometidos a QT, la mayor incidencia de trombosis se produjo en los seis primeros meses tras el inicio del tratamiento oncológico. Además, en pacientes con CPNCP se ha visto que el riesgo de ETV se incrementa en todas las etapas en las que éstos reciben QT, ya sea como terapia adyuvante, terapia de inducción antes de la resección pulmonar o para el tratamiento de la enfermedad avanzada¹⁹³.

En los últimos años se ha considerado a los pacientes que reciben QT en un medio extrahospitalario como una población expuesta a un alto riesgo de experimentar eventos trombóticos, en algunos casos con una incidencia similar a la descrita en los pacientes oncológicos ingresados. El mayor riesgo de ETV se observa entre los tres y seis primeros meses tras el inicio de la QT, y parece existir una variación del riesgo dependiente del tiempo (**Figura 17**)¹⁶⁸.

Recientemente se ha considerado por primera vez, el tipo de citostático empleado en los modelos predictivos de riesgo de ETV en pacientes con cáncer.

Figura 17. Patrón cronológico de incidencia de ETV en pacientes con cáncer desde el inicio del tratamiento quimioterápico (adaptado de Khorana et al.¹⁶⁸).



En este sentido, los investigadores del estudio PROTECT²¹⁸ han propuesto una modificación del modelo de Khorana en la que se añade un punto si el paciente recibe cisplatino, carboplatino o gemcitabina, y dos puntos si recibe la asociación de ambos citostáticos.

4.1. FISIOPATOLOGÍA DE LA ETV ASOCIADA A LA QUIMIOTERAPIA

El mecanismo por el cual el tratamiento citotóxico incrementa el riesgo trombótico es incierto, pero cabe la hipótesis de que se deba a la interacción entre múltiples factores. La **Figura 18** esquematiza las vías potencialmente implicadas. Uno de los principales mecanismos por el que los citotóxicos podrían incrementar el riesgo de enfermedad vascular isquémica es el daño, agudo o crónico, del endotelio. Adicionalmente, también se han descrito otros mecanismos, como el desequilibrio

entre agentes protrombóticos vs. Antitrombóticos, ya que se han observado incrementos en moléculas y estructuras procoagulantes y antifibrinolíticas, frente a descensos en los niveles de anticoagulantes o profibrinolíticos²¹⁹ (**Tabla 7**).

Tabla 7. Modificación de los factores de la coagulación en relación con la QT.

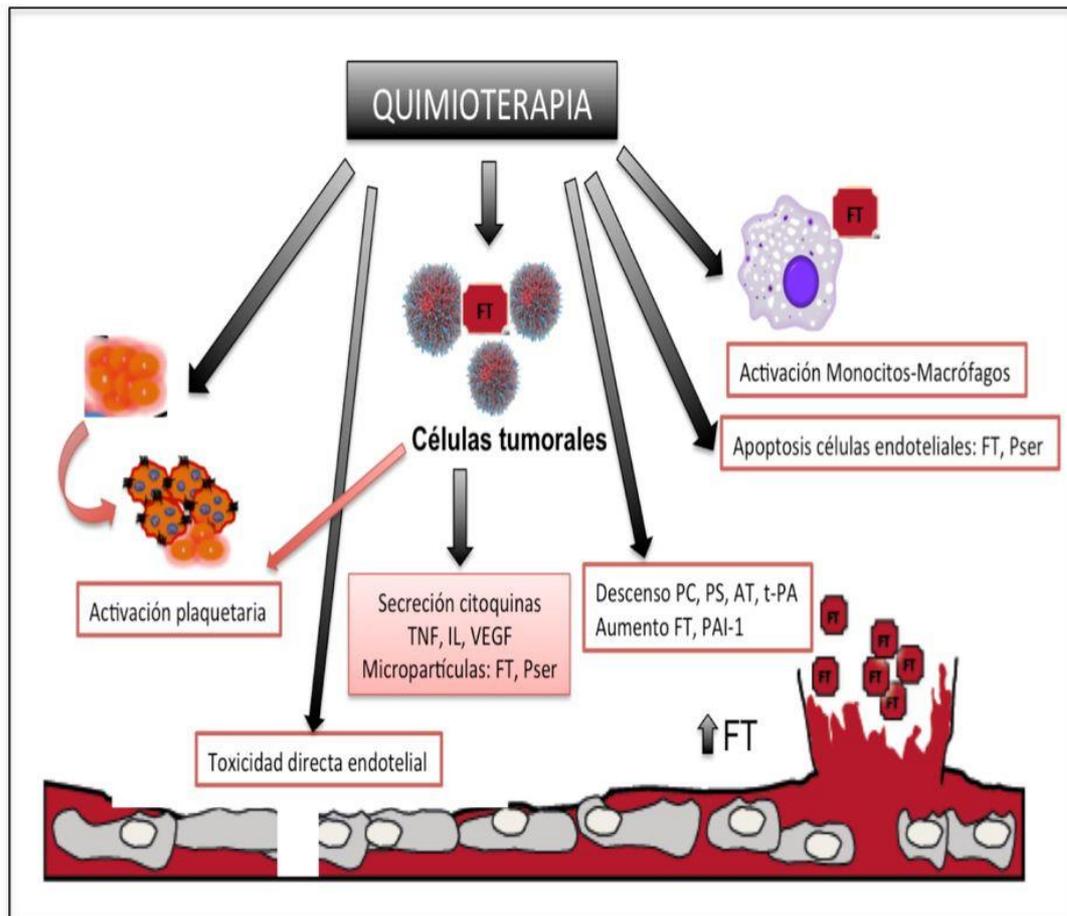
Factores anticoagulantes o profibrinolíticos disminuidos	Factores procoagulantes o antifibrinolíticos aumentados
Antitrombina	Fosfatidilserina
Proteínas C y S	Moléculas de adhesión celular
Trombomodulina	Micropartículas
t-PA	FT
Heparán sulfato	PAI-1
Inhibidor de la vía del FT	

QT, quimioterapia; t-PA, activador tisular del plasminógeno; FT, factor tisular; PAI-1, inhibidor del activador del plasminógeno-1.

En pacientes tratados con gemcitabina o cisplatino se ha demostrado una elevación en la expresión de agentes procoagulantes como el FT o la fosfatidilserina, así como un incremento en la liberación de micropartículas que también poseen actividad coagulante²²⁰, al presentar fosfatidilserina y FT en su superficie. Otros trabajos sugieren^{85,92,95} que la QT puede inducir la apoptosis de células tumorales y de células endoteliales, provocando un estado proinflamatorio con activación de macrófagos y monocitos. El FT y las citoquinas producidas por estos, más la fosfatidilserina de las células apoptóticas activarían un “diálogo” entre los mecanismos coagulante e inflamatorio, que favorecería la aparición del evento trombótico. Finalmente, también se ha descrito una activación plaquetar directa motivada por el tratamiento con QT¹¹³.

Existen otras complicaciones cardiovasculares relacionadas con la administración de QT como la hipertensión, los síndromes coronarios agudos y la trombosis arterial.

Figura 18. Fisiopatología de la enfermedad tromboembólica y quimioterapia.
Fuente: elaboración propia.

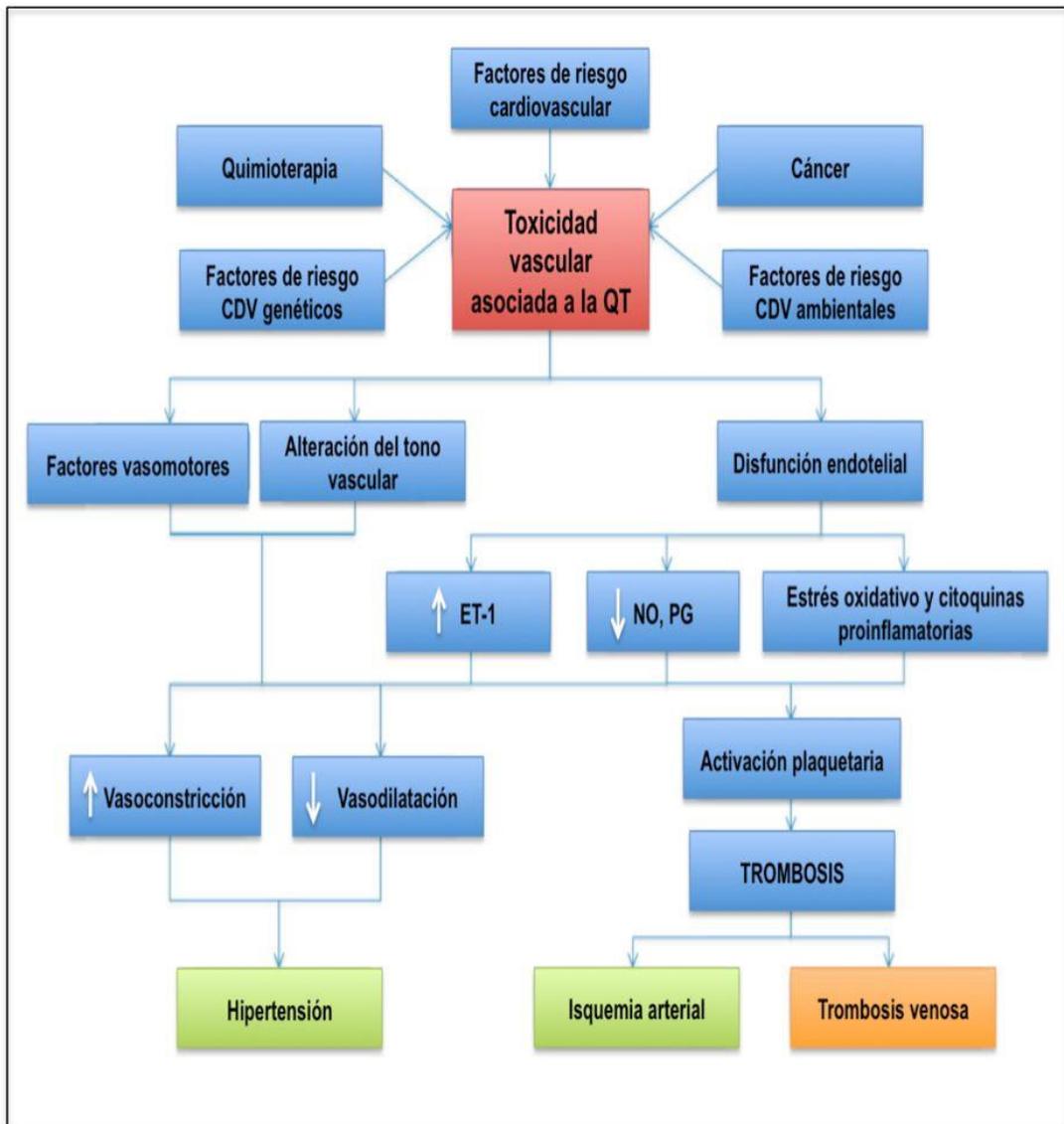


FT, factor tisular; IL, interleuquina; TNF, factor de necrosis tumoral; VEGF, factor de crecimiento del endotelio vascular; Pser, fosfatidilserina.

Aunque estos eventos tienen un claro interés clínico, los eventos isquémicos arteriales no forman parte de los objetivos de la presente Tesis Doctoral, que se centrará en el riesgo de ETV asociado a la quimioterapia en el CPNCP, por lo que no los analizaremos pormenorizadamente. No obstante, es conocido que diversos estímulos como citoquinas u otros condicionantes que incrementen el estrés oxidativo pueden inducir la activación de las células endoteliales y las plaquetas, permitiendo la generación de un entorno que favorezca la aparición de procesos trombóticos e inflamatorios, y con ello incrementando el riesgo vascular (**Figura 19**)²²¹. La toxicidad vascular asociada a la QT refleja una compleja interacción entre el riesgo cardiovascular inicial de un paciente, los factores genéticos y la

enfermedad vascular preexistente, en particular la hipertensión y la diabetes. Por tanto, la función endotelial basal es un marcador de riesgo para el desarrollo de eventos cardiovasculares tras iniciar un tratamiento citostático.

Figura 19. Factores que contribuyen a la toxicidad vascular asociada a la quimioterapia (adaptado de Cameron et al.²²¹).



QT, quimioterapia; ET-1, endotelina 1; NO, óxido nítrico; PG, prostaglandinas; CDV, cardiovascular.

4.2. CITOSTÁTICOS Y RIESGO DE ETV

Existe controversia sobre la magnitud del incremento del riesgo de trombosis originado por los fármacos antineoplásicos. La mayoría de los estudios que abordan esta pregunta clínica están realizados con pacientes con cáncer de mama. La capacidad trombogénica de los tratamientos sistémicos empleados en CP también se ha evaluado en varios estudios.

- **Cisplatino** es un fármaco citotóxico alquilante que constituye la base del tratamiento quimioterápico del CP. Entre los quimioterápicos convencionales, es del que existen más evidencias acerca de su relación con la enfermedad tromboembólica, tanto venosa como arterial. Aunque la actividad principal del cisplatino parece ser la inhibición de la síntesis del ADN, posee otras propiedades inmunosupresoras, radiosensibilizantes y antibacterianas. Produce daño endotelial, activación plaquetaria y liberación, por parte de las células tumorales, de micropartículas ricas en FT, aumentando así el riesgo de desarrollo de eventos trombóticos, tanto venosos como arteriales. Asimismo, el daño renal se propone como un posible marcador subrogado de la alteración vascular producida por el fármaco²²¹.

Existen numerosas series de casos y muchos estudios retrospectivos que demuestran este incremento del riesgo asociado al cisplatino. El grupo de Moore et al.²²² publicó recientemente los resultados de un estudio que analizó retrospectivamente una cohorte de 932 pacientes que habían recibido QT basada en cisplatino en diferentes tipos de tumores, de los cuales un 21,9% correspondían a CP. El estudio demostró una incidencia acumulada de enfermedad tromboembólica del 18% durante el tratamiento con cisplatino. Hasta la fecha, el metaanálisis que mayor peso ha tenido a la hora de confirmar estos resultados ha sido el publicado en 2012 por

Seng et al.²²³, que incluyó 549 estudios de los que 38 eran randomizados. El trabajo encontró que el riesgo relativo (RR) de padecer un evento trombótico era 1,67 (IC95%: 1,25-2,23, p=0,01). En el estudio por subgrupos se apreciaba un riesgo mayor cuando la dosis de cisplatino era superior a 30 mg/m²/semana con un RR de 2,71 (IC95%: 1,17-6,30, p=0,02).

En CPNCP, distintos estudios han demostrado la asociación entre la administración de cisplatino y la aparición de enfermedad tromboembólica. Numico et al.¹⁷³ realizaron un estudio prospectivo llevado a cabo durante tres años con 108 pacientes con CPNCP que se sometieron a QT. Los autores observaron un total de 22 eventos, 10 arteriales y 12 venosos, en 19 pacientes, lo que les permitió calcular una incidencia acumulada de episodios tromboembólicos al año de comenzar la QT del 22,0% (IC 95%: 12,7-31,3%). Por su parte, Mellema et al.²²⁴ evaluaron los eventos tromboembólicos asociados a la QT basada en platino en un estudio retrospectivo con 784 pacientes con CPNCP. Un 8% de los sujetos experimentó algún episodio, de los cuales el 70% de ellos lo sufrieron durante los dos primeros ciclos. La supervivencia global fue significativamente menor en el subgrupo de enfermos que tuvieron trombosis (9,5 vs. 12,9 meses en los que no sufrieron episodios tromboembólicos, p=0,03). No se observaron diferencias significativas en la incidencia de eventos entre carboplatino o cisplatino (p=0,42).

- **Carboplatino** es un compuesto inorgánico basado también en el platino, que interactúa con el ADN siguiendo un mecanismo similar al de los agentes alquilantes. Si bien los estudios apoyan un incremento del riesgo trombótico asociado al carboplatino, este hecho no parece tan evidente como con el cisplatino. En el estudio PROTECHT²¹⁸, que incluía pacientes

con cáncer en diversas localizaciones y tratados con diferentes agentes quimioterápicos, la incidencia de ETV con carboplatino fue del 5,5%. Por otro lado, entre los enfermos que más se beneficiaron del tratamiento profiláctico anticoagulante con nadroparina, una HBPM, se encontraban los tratados con carboplatino, además de los que recibieron cisplatino y gemcitabina. Como ya comentamos previamente, los investigadores del estudio PROTECHT han propuesto una modificación del modelo de Khorana añadiendo un punto a los regímenes de QT basados en platino o gemcitabina, y dos puntos a la asociación de ambos citostáticos.

- **Gemcitabina** es un metabolito que actúa como un análogo de la pirimidina y que está indicado en CPNCP localmente avanzado o metastásico, en monoterapia o en combinación con otros agentes. La gemcitabina se ha asociado con un mayor riesgo de trombosis venosa y arterial, aunque la magnitud real sigue siendo incierta. Diversas investigaciones clínicas sugieren que el mayor riesgo trombótico podría estar en relación con la trombocitopenia y la trombocitosis relacionadas con el uso de este fármaco, pero la patogénesis aún es un misterio. La información más sólida sobre este citostático y el riesgo trombótico la ha proporcionado un metaanálisis publicado en 2013, que incluyó 4.845 pacientes con tumores sólidos en diversas localizaciones, procedentes de 19 ensayos²²⁵. En los pacientes tratados con QT basada en gemcitabina, la incidencia acumulada de ETV y enfermedad trombótica arterial fue, respectivamente, del 2,1% y del 2,2%. Los autores concluyeron que, aunque se observara una tendencia a un incremento del riesgo tromboembólico asociado a la gemcitabina, el hallazgo no se veía refrendado estadísticamente, posiblemente porque la población tratada era muy heterogénea (distintas neoplasias y diferentes esquemas de combinación con gemcitabina).

- **Pemetrexed** es un agente antineoplásico antifolato multidiana, aprobado para el tratamiento de pacientes con CPNCP con enfermedad avanzada e histología no escamosa, como primera línea en combinación con platino, tratamiento de mantenimiento o de segunda línea. La incidencia de tromboembolismo venoso o arterial documentada hasta febrero de 2014 es <0,01%. Por tanto, el efecto protrombótico se puede definir como muy infrecuente.
- Los **taxanos (docetaxel y paclitaxel)** son agentes pertenecientes a un grupo farmacológico que proviene de la corteza del tejo del Pacífico (*Taxus brevifolia*). Son muy utilizados en CPNCP, tanto en monoterapia como en combinación con sales de platino. Actúan específicamente sobre el ciclo celular, en concreto sobre la fase M de la mitosis. Su relación con la trombosis no se ha estudiado ampliamente, pero en sus fichas técnicas esta complicación aparece como uno de los posibles efectos secundarios. Al igual que otros quimioterápicos, pueden alterar las propiedades del endotelio vascular y con ello incrementar el riesgo trombótico.
- Los **inhibidores de la tirosina quinasa** están indicados para el tratamiento de pacientes con CPNCP en enfermedad avanzada que presentan mutaciones activadoras de EGFR, casos en los que se emplean inhibidores como gefitinib, erlotinib, osimertinib o afatinib o translocación de ALK, casos en los que se opta por los inhibidores crizotinib o alectinib. La evidencia disponible no los relaciona con un aumento en la incidencia de eventos tromboembólicos, ni venosos ni arteriales²²⁶. En los estudios pivotaes de los diferentes ITK descritos no se han documentado casos de ETV.

- **Bevacizumab** es un anticuerpo monoclonal humanizado de isotipo IgG1, dirigido frente al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Está indicado, en combinación con QT basada en platino, para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNCP avanzada de histología no escamosa. Se ha constatado una mayor predisposición de complicaciones trombóticas como resultado de la inhibición de VEGF, pero el mecanismo por el que éstas se producen no está bien definido. Las funciones fisiológicas de VEGF incluyen el mantenimiento y la protección del endotelio. El endotelio es un órgano dinámico con capacidad reguladora sobre funciones biológicas tales como la producción de mediadores vasoactivos o la expresión de componentes implicados en las rutas de la coagulación y la trombosis. Por tanto, se trata de un órgano tromborresistente. La inhibición farmacológica de algunas de sus funciones, en concreto de las dependientes de VEGF, podría inducir una disfunción que desencadenaría efectos adversos vasculares que culminarían en eventos tromboembólicos de localización venosa o arterial. La inhibición de VEGF también se ha visto asociada con un incremento de la producción de eritropoyetina, que posee una acción directa sobre la viscosidad sanguínea al elevar el hematocrito, creando así un entorno de hipercoagulabilidad²²⁷.

Inicialmente, tras los análisis de seguridad de los estudios iniciales llevados a cabo con bevacizumab, se consideró que el tratamiento constituía un factor de riesgo de trombosis venosa y arterial. Este hecho sí parece haberse confirmado en relación con los eventos arteriales, no así con los venosos. Por un lado, en un metaanálisis de 20 estudios aleatorizados que incluyó a un total de 13.026 pacientes con cánceres diversos, se pudo observar que la adición de bevacizumab al esquema quimioterápico

incrementaba los episodios arteriales de manera significativa, sobre todo en los sujetos mayores de 65 años o con antecedentes de enfermedad arterial²²⁸. Por otro lado, un análisis que recogió información de 6.055 pacientes, también con diversos tipos de cáncer, procedentes de diez estudios aleatorizados, no pudo confirmar la existencia de una asociación causal entre el tratamiento con bevacizumab y la aparición de ETV²²⁹. Finalmente, en un estudio de Sandler et al.²³⁰ que incluyó a 878 pacientes con CPNCP en los que se comparó la combinación de paclitaxel más carboplatino frente a los mismos agentes en combinación con bevacizumab, solo se documentaron dos eventos trombóticos, ambos en el grupo que incluía bevacizumab: un exitus por EP y un infarto agudo de miocardio que se produjo 40 días tras la última dosis de bevacizumab, por lo que no se consideró relacionado con el tratamiento.

5. TROMBOPROFILAXIS EN EL PACIENTE CON CPNCP QUE RECIBE QUIMIOTERAPIA EN UN MEDIO EXTRAHOSPITALARIO

La decisión acerca de si debe o no administrarse profilaxis antitrombótica durante los seis meses posteriores al diagnóstico de CPNCP es clínicamente relevante. Al igual que en el resto de los oncológicos, el riesgo de ETV es mayor entre el tercer y sexto mes en estos pacientes. Este periodo de tiempo habitualmente coincide con el inicio del tratamiento oncológico, sea este local o sistémico^{162,168}. Además, un evento tromboembólico durante los primeros meses constituye un factor pronóstico adverso en los pacientes con CP¹⁶⁷.

Podemos distinguir hasta cuatro escenarios diferentes en los que plantear la conveniencia o no de aplicar tromboprofilaxis en CPNCP (y en general en cualquier tipo de cáncer): ante una cirugía oncológica, en una hospitalización por

una complicación médica, cuando se requiera la colocación de un CVC, y en aquellos pacientes que comienzan un tratamiento quimioterápico ambulatorio (Tabla 8).

Tabla 8. Indicaciones de tromboprofilaxis en el paciente con cáncer de pulmón.

Contexto clínico	Tromboprofilaxis
Cirugía oncológica	Sí
Hospitalización por complicación médica	Sí
CVC	No
Tratamiento quimioterápico ambulatorio	En pacientes seleccionados

CVC, catéter venoso central.

Aunque la presente Tesis Doctoral se centra en el último supuesto, con objeto de situar el marco contextual, abordaremos brevemente los otros tres. En relación con la cirugía, el papel de la tromboprofilaxis está claramente establecido. Las distintas guías de práctica clínica indican la utilización de HBPM al menos durante 10 días, iniciándola en el preoperatorio, tras toracotomía o toracoscopia con duración superior a treinta minutos. La escala de Caprini²³¹, que recoge una serie de factores de riesgo trombótico que permiten estratificar a los pacientes en grupos de riesgo bajo, moderado o alto, puede resultar útil en este contexto. Su valor como herramienta predictora de ETV se puso de manifiesto en una cohorte de más de 200 pacientes sometidos a resección pulmonar, ya que la incidencia de ETV fue del 0, 1,7 y 10,3% en los grupos de riesgo bajo, moderado y alto respectivamente²³². Por tanto, esta herramienta podría emplearse como instrumento de identificación de los pacientes con CP que podrían beneficiarse de una tromboprofilaxis extendida hasta 30 días en el periodo postoperatorio. Por otra parte, en los casos de hospitalizaciones por procesos agudos, los resultados de una serie de estudios aleatorizados condujeron a la decisión de que conviene instaurar tromboprofilaxis con HBPM^{233,234}. Finalmente, cabe añadir que la implantación de un CVC no justifica per se la administración de tromboprofilaxis. Si

bien es cierto que un CVC podría incrementar el riesgo de ETV, se busca minimizar dicho aumento mediante el uso de materiales menos trombogénicos y procedimientos más seguros llevados a cabo por profesionales adiestrados²³⁵.

La prescripción de trombotprofilaxis en el paciente ambulatorio en tratamiento con QT sistémica constituye el escenario más controvertido. Sin embargo, como se ha comentado anteriormente, la mayoría de los eventos trombóticos oncológicos ocurren en un medio extrahospitalario. De este modo, este grupo de pacientes es el más numeroso en términos de riesgo de padecer estas complicaciones. En los últimos seis años se han publicado cuatro estudios prospectivos aleatorizados al respecto, que han demostrado de forma inequívoca el beneficio de la trombotprofilaxis con HBPM o heparina de ultra-bajo peso molecular (**Tabla 9**). Aunque en los primeros se emplearon antagonistas de la vitamina K (AVK), la eficacia y el sencillo manejo clínico de las HBPM hicieron que éstas sustituyeran a los primeros como fármaco de elección.

Tabla 9. Ensayos clínicos de trombotprofilaxis en pacientes oncológicos que reciben quimioterapia en un medio ambulatorio.

Estudio Año	Duración profilaxis	ETV (%) QT+HBPM vs. QT	Sangrado mayor (%) QT+HBPM vs. QT	Sangrado menor (%) QT+HBPM vs. QT
PROTECHT ²³⁶ 2009	4 meses	2,0% vs. 3,9% (ETV+ ETA) p=0,02	0,7% vs. 0% p=0,18	7,4% vs. 7,9%
FRAGEM-UK ²³⁷ 2012	12 semanas	3,4% vs. 23% RR: 0,145 p=0,002	3,4% vs. 3,2%	9,0% vs. 3,0%
SAVE ONCO ²³⁸ 2012	Hasta cambio de línea de QT	1,2% vs. 3,4% HR: 0,36 p<0,001	1,2% vs. 1,2%	1,6% vs. 0,9%
CONKO-004 ²³⁹ 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	-

ETV, enfermedad tromboembólica venosa; QT, quimioterapia; HBPM, heparina de bajo peso molecular; ETA, enfermedad tromboembólica arterial; RR, riesgo relativo; HR, hazard ratio.

El primer estudio, ensayo PROTECHT²³⁶, publicado en 2009, reclutó a 1.150 pacientes con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos en tratamiento quimioterápico ambulatorio. La localización de las neoplasias era muy heterogénea, incluyendo pacientes con alto y bajo riesgo de padecer un ETV con neoplasias de pulmón (n=279), tracto gastrointestinal, páncreas, mama, ovario, cabeza y cuello. Se aleatorizó a los pacientes de modo que éstos recibieran o bien 3.800 unidades internacionales (UI) de una HBPM, nadroparina, durante el periodo de tratamiento con QT hasta un máximo de cuatro meses, o bien placebo, en una relación 2:1. El estudio alcanzó el objetivo primario, objetivándose que la HBPM logró disminuir significativamente la incidencia de ETV sintomática, sin incrementar el número de hemorragias mayores. No se observaron diferencias significativas en SG. Debe destacarse que el mayor beneficio de la profilaxis con nadroparina se observó en el subgrupo de pacientes con CP, el cual registró la mayor proporción de ETV.

Los dos siguientes estudios comunicados, FRAGEM-UK²³⁷ y CONKO-004²³⁹, incluyeron pacientes con diagnóstico exclusivo de cáncer de páncreas (población considerada de muy alto riesgo de ETV), donde se demostró el beneficio de la tromboprofilaxis ambulatoria con HBPM. En el estudio FRAGEM-UK²³⁷ se comparó el tratamiento profiláctico con dalteparina más QT (gemcitabina) frente a QT exclusiva. Con tan sólo 123 pacientes incluidos en el estudio, se constató que la tromboprofilaxis es efectiva, con un 23% de eventos trombóticos en la rama de gemcitabina frente a 3,5% en la rama de dalteparina (p 0,002). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en SG. En el estudio CONKO-004²³⁹, se incluyeron 312 pacientes a recibir QT o QT más enoxaparina. El objetivo primario era la reducción de la incidencia de ETV. En el análisis por intención de tratar se vio una reducción significativa de estos eventos en los enfermos en profilaxis con enoxaparina a los tres y a los 12 meses (1,25% vs. 9,87% y 5% vs. 15,3%,

respectivamente, en los grupos de profilaxis vs. no profilaxis). Este estudio tampoco fue capaz de objetivar diferencias en la SG.

Recientemente se ha publicado el ensayo SAVE ONCO²³⁸ que constituye el estudio más importante y mejor diseñado hasta el momento. Este trabajo ha conseguido incluir el mayor número de pacientes hasta el momento con 3.212 casos. Si bien solo una tercera parte de ellos tenían un diagnóstico de CP. En este caso los pacientes se aleatorizaron a recibir QT estándar más una heparina de ultra-bajo peso molecular, semuloparina, o QT más placebo. Los resultados también fueron alentadores desde el punto de vista de la ETV, tanto en el ámbito de la totalidad de los pacientes, ya que se constató una disminución estadísticamente significativa de episodios trombóticos no acompañada de hemorragias, como en el subgrupo de CP, en el que solo se observaron complicaciones trombóticas en 9 de los 591 pacientes del brazo de semuloparina, mientras que éstas se detectaron en 25 de los 589 enfermos del brazo placebo. Además, en el subgrupo de CP no existieron diferencias en la incidencia de sangrados mayores según el brazo de tratamiento. Finalmente, tampoco se observaron diferencias en SG.

Tras la publicación de estos cuatro estudios, tres metanálisis han confirmado el valor de la tromboprofilaxis ambulatoria en pacientes oncológicos^{238,240-242}, observando una reducción significativa del riesgo de ETV sintomática con la HBPM sin incremento de los sangrados mayores. Como resultado se ha originado un cambio en las diferentes guías de práctica clínica abriendo una nueva indicación de tromboprofilaxis en el paciente oncológico. La primera guía que recogió esta evidencia fue la guía ESMO publicada en 2011²⁴³.

En el contexto de la presente Tesis Doctoral es destacable el ensayo TOPIC-2, que se centró en pacientes con CPNCP. El estudio buscaba conocer si 3.000 UI

de la HBPM certoparina administrada subcutáneamente durante seis meses lograba reducir la incidencia de ETV en una cohorte de 547 pacientes estadios III o IV que estaban recibiendo QT²⁴⁴. En el brazo de certoparina se observó, con respecto al brazo placebo, una reducción de la ETV, aunque también un aumento del sangrado mayor. De todos modos, ninguno de estos resultados alcanzó significación estadística. Sí se pudo observar una reducción estadísticamente significativa en la incidencia de ETV asociada al tratamiento con certoparina en un análisis *post hoc* limitado a los pacientes en estadio IV, (3,5% vs. 10,2%, $p=0,032$), sin incrementarse el riesgo de sangrado.

El estudio FRAGMATIC incluyó 2.202 pacientes con CP de cualquier histología y estadio al diagnóstico para analizar la eficacia antitrombótica de otra HBPM, dalteparina, administrada durante seis meses coincidiendo con el tratamiento quimioterápico estándar²⁴⁵. El estudio obtuvo unos resultados en la línea de los anteriores. Dalteparina consiguió reducir significativamente el riesgo de ETV (RR: 0,57; IC 95%: 0,42-0,79, $p=0,001$). No se observaron diferencias en la incidencia de sangrado mayor entre ambos brazos.

Un metaanálisis publicado en 2017 integraba hasta once estudios y un total de 5.107 pacientes con CP, con tromboprofilaxis que incluía también el uso de AVK²⁴⁶. El estudio concluía que la HBPM era capaz de reducir la incidencia de ETV. Sin embargo, cabe destacar que, aunque ambos tipos de anticoagulantes incrementaban el riesgo hemorrágico, las HBPM, a diferencia de los AVK, no aumentaban el riesgo de hemorragia mayor o clínicamente relevante.

Además, en un metanálisis publicado este año por Becattini et al.²⁴⁷, donde se evaluó la eficacia y seguridad de la tromboprofilaxis ambulatoria con HBPM o con nuevos anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), se pudo concluir que la

profilaxis con HBPM o con ACOD disminuía significativamente el riesgo de ETV [RR 0,42 (IC 95%: 0,26-0,67)] en el subgrupo de pacientes con CP.

Otro aspecto a valorar en la decisión de aplicar tromboprofilaxis en este contexto clínico es una posible acción pleiotrópica adicional de las HBPM, mediante la cual ésta lograría dificultar los procesos de metástasis tumoral, con el consiguiente impacto en la SG. Los estudios al respecto realizados hasta ahora para verificar si realmente existe este beneficio extra asociado a esta terapia han presentado resultados controvertidos. Por un lado, existen dos trabajos con resultados positivos. En uno de ellos, con 84 pacientes diagnosticados de CPCP con enfermedad limitada y sin ETV que iban a recibir QT, se observó un incremento estadísticamente significativo en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y en la supervivencia global en aquellos a los que se administró 5000 UI diarias de dalteparina durante 18 semanas de modo concomitante con el tratamiento citostático, no apreciándose diferencias significativas en la incidencia de ETV entre los dos brazos del estudio²⁴⁸. Un resultado similar se obtuvo en el ensayo ABEL, en 38 pacientes con CPCP con enfermedad limitada²⁴⁹. En este caso, los pacientes fueron randomizados a recibir tratamiento estándar con QT más RT vs. el mismo tratamiento más 3.500 UI diarias de bemiparina subcutánea, durante 26 semanas. La HBPM también mejoró significativamente la SG, además de reducir de forma significativa la incidencia de ETV, que fue del 0% en los pacientes tratados con bemiparina frente al 22% en los tratados exclusivamente con QT y RT ($p=0,04$). En esta misma línea, un metanálisis detectaba un aumento de la supervivencia asociada a las HBPM en pacientes con CPCP²⁴⁶. Sin embargo, otros dos metaanálisis recientes han sido incapaces de demostrar un beneficio de las HBPM sobre la variable supervivencia en pacientes con cáncer sin ETV, si bien es cierto que la localización del tumor en los enfermos incluidos no era exclusivamente pulmonar^{240,250}. De todos modos, en el ya citado ensayo

FRAGMATIC, que sí se centraba en pacientes con CP, tampoco se pudo constatar una mejora significativa asociada al uso de HBPM en la supervivencia global o libre de metástasis, a pesar de que la HBPM reducía notablemente el riesgo de ETV²⁴⁵. En la **Tabla 10** se resumen los diversos estudios que han analizado en los últimos 15 años el beneficio de realizar una trombotprofilaxis con HBPM en los pacientes con CP en exclusiva o integrando cohortes de pacientes con tumores sólidos en otras localizaciones.

Tabla 10. Ensayos clínicos que abordan la eficacia de la trombotprofilaxis en pacientes ambulatorios con cáncer de pulmón en tratamiento con quimioterapia.

ENSAYO	CARACTERÍSTICAS Y RESULTADOS
Altinbas ²⁴⁸ 2004	<ul style="list-style-type: none"> ● Diseño <ul style="list-style-type: none"> ○ CPCP, enfermedad limitada, n=84 ○ 1:1 dalteparina (D) vs. PI x 18 semanas ● Resultados <ul style="list-style-type: none"> ○ ETV: 0% (D) vs. 2,4% (PI), p=ns
PROTECHT ²³⁶ 2009	<ul style="list-style-type: none"> ● Diseño <ul style="list-style-type: none"> ○ Tumores sólidos, n=1.150 (CP, n=279) ○ Estadio: localmente avanzado o metastásico. ○ 2:1 nadroparina (N) vs. PI x 4 meses ● Resultados <ul style="list-style-type: none"> ○ ETV (global): 2,0% (N) vs. 3,9% (PI), p=0,02 ○ ETV (pulmón): 3,5% (N) vs. 8,8% (PI), p=0,07 ○ Sin diferencias en sangrado mayor
TOPIC-2 ²⁴⁴ 2012	<ul style="list-style-type: none"> ● Diseño <ul style="list-style-type: none"> ○ CPNCP (estadios III-IV), n=547 ○ 1:1 certoparina (C) vs. PI x 6 meses ● Resultados <ul style="list-style-type: none"> ○ ETV: 4,8% (C) vs. 8,3% (PI), p=0,07 ○ Estadio IV: 3,5% (C) vs. 10,2% (PI), p=0,032 ○ Sin diferencias significativas en sangrado mayor

Tabla 10. Ensayos clínicos que abordan la eficacia de la tromboprofilaxis en pacientes ambulatorios con cáncer de pulmón en tratamiento con quimioterapia. (continuación)

ENSAYO	CARACTERÍSTICAS Y RESULTADOS
SAVE ONCO ²³⁸ 2012	<ul style="list-style-type: none"> ● Diseño <ul style="list-style-type: none"> ○ Tumores sólidos, n=3.212 (CP, n=1.180) ○ Estadio: metastásico o localmente avanzado. ○ 1:1 semuloparina (S) vs. PI hasta cambio en QT ● Resultados <ul style="list-style-type: none"> ○ ETV (global): 1,2% (S) vs. 3.4% (PI), p<0,001 ○ ETV (pulmón): 1,5% (S) vs. 4.2% (PI), p<0,001 ○ Sin diferencias en sangrado mayor
ABEL ²⁴⁹ 2013	<ul style="list-style-type: none"> ● Diseño <ul style="list-style-type: none"> ○ CPCP ENFERMEDAD LIMITADA, n=38 ○ 1:1 bemiparina (B) vs. PI x 26 semanas ● Resultados <ul style="list-style-type: none"> ○ ETV: 0% (B) vs. 22% (PI), p=0,04
FRAGMATIC ²⁴⁵ 2016	<ul style="list-style-type: none"> ● Diseño <ul style="list-style-type: none"> ○ CP (cualquier estadio) n=2.202 ○ 1:1 dalteparina (D) vs. PI x 6 meses ● Resultados <ul style="list-style-type: none"> ○ ETV: 5,5% (D) vs. 9,7% (PI), p=0,001 ○ Sin diferencias en sangrado mayor

PI, placebo; CP, cáncer de pulmón; CPNCP, cáncer de pulmón no de células pequeñas; ETV, enfermedad tromboembólica venosa; QT, quimioterapia; ns, no significativo.

El hecho de que la mayor parte de los estudios que se acaban de describir no se centraran en un tipo concreto de tumor, así como la controversia observada entre algunos resultados, han motivado que las guías de práctica clínica no aconsejen la tromboprofilaxis como procedimiento rutinario en los pacientes con cáncer que inicien un tratamiento quimioterápico ambulatorio en sus últimas actualizaciones. Sin embargo, es importante destacar que sí contemplan su uso en aquellos enfermos a los que el clínico considere de alto riesgo. Cabe añadir que en base a la evidencia científica aportada por dos ensayos clínicos fase III publicados en 2019 (AVERT²⁵¹ y CASSINI²⁵²), las últimas guías incluyen la posibilidad de realizar la tromboprofilaxis con ACOD (ribaroxaban o apixaban) (**Tabla 11**).

Tabla 11. Recomendaciones de las guías de práctica clínica sobre tromboprolifaxis en los pacientes ambulatorios con tumores sólidos en tratamiento quimioterápico.

GUÍA	RECOMENDACIÓN (grado)
ESMO ²⁴³ 2011	<ul style="list-style-type: none"> • No de rutina (IIC) • Valorar en pacientes de alto riesgo (IIC) • FR de ETV: no definidos
ASCO ²⁵⁴ 2014	<ul style="list-style-type: none"> • No de rutina (nivel de evidencia no definido) • Valorar en pacientes de alto riesgo con bajo riesgo de sangrado • FR de ETV: no definidos
ISTH ²⁵³ 2016	<ul style="list-style-type: none"> • No de rutina (IB) • Valorar en pacientes de alto riesgo con bajo riesgo de sangrado, entre los que se incluye el CP (IIC) • Tromboprolifaxis con HBPM • FR de ETV: cáncer de páncreas localmente avanzado o metastásico, CP localmente avanzado o metastásico
NCNN ²⁵⁵ 2018	<ul style="list-style-type: none"> • No de rutina (nivel de evidencia no definido) • Valorar en pacientes de alto riesgo • FR de ETV: escala de Khorana ≥ 2
SEOM ²⁰⁷ 2019	<ul style="list-style-type: none"> • No de rutina (IB) • Valorar en pacientes de alto riesgo con bajo riesgo de sangrado • Tromboprolifaxis con HBPM o ACOD^{251,252} • FR de ETV: cáncer de páncreas localmente avanzado o metastásico, CP avanzado con traslocación de ALK o ROS1, escala de Khorana ≥ 2
ITAC ²⁵⁶ 2019	<ul style="list-style-type: none"> • No de rutina (IB) • Valorar en pacientes de alto riesgo con bajo riesgo de sangrado • Tromboprolifaxis con HBPM o ACOD (rivaroxaban²⁵² o apixaban²⁵¹) • FR de ETV: cáncer de páncreas localmente avanzado o metastásico, escala de Khorana ≥ 2

ESMO, European Society for Medical Oncology; SEOM, Sociedad Española de Oncología Médica; ASCO, American Society of Clinical Oncology; ISTH, International Society on Thrombosis and Haemostasis; NCNN, National Comprehensive Cancer Network; ITAC, The International Initiative on Thrombosis and Cancer; CP, cáncer de pulmón; FR de ETV, factores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa.

En este contexto clínico, la pregunta sobre qué se considera un paciente de alto riesgo resulta crucial. La presente Tesis Doctoral pretende aportar evidencias que ayuden a responder a esta pregunta con una mayor precisión. Actualmente, el riesgo se determina según la escala de Khorana, que se describirá en detalle más

adelante. Las pautas de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasis (ISTH, por sus siglas en inglés) recomiendan valorar la tromboprofilaxis en los pacientes con CP que reciban QT ambulatoria, siempre y cuando el cáncer sea localmente avanzado o metastásico y el riesgo de sangrado sea bajo²⁵³. Es importante destacar que por primera vez se incluye una alteración molecular como factor de riesgo de ETV. La guía de la Sociedad Española de Oncología Médica²⁰⁷ recomienda valorar tromboprofilaxis en CPNCP avanzado con traslocación de ALK o ROS1.

Existe por tanto la necesidad de identificar al sujeto “candidato ideal”, es decir, aquel con alto riesgo de desarrollo de ETV que, por tanto, se beneficie con total certeza de la tromboprofilaxis. Quedaría pendiente de optimización una serie de aspectos relativos a la dosis de HBPM, seguridad de la administración conjunta de ACOD y citostáticos, la duración de la profilaxis o el paciente en tratamiento adyuvante, que deberán constituir el objetivo de futuros ensayos.

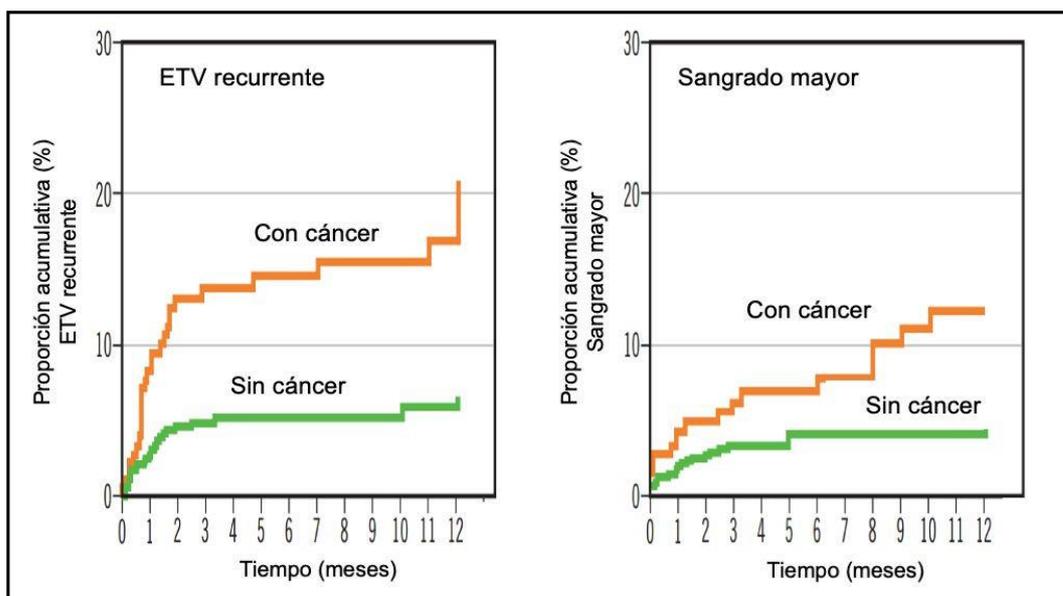
6. TRATAMIENTO DE LA ETV EN PACIENTES CON CPNCP

El tratamiento de la ETV es más complejo en los pacientes con cáncer, por dos motivos principalmente: el riesgo de recurrencia es mayor que en la población general y también experimentan un mayor número de complicaciones hemorrágicas asociadas a la terapia anticoagulante. No obstante, las recomendaciones para el tratamiento de la ETV en el cáncer se realizan con carácter general y no contemplan matizaciones atendiendo a la localización del tumor, por lo que no existen pautas específicas para el CP.

Prandoni et al.²⁵⁷ publicaron hace más de una década un estudio prospectivo en el que se evaluaba el riesgo de recurrencia de ETV y sangrado durante el

tratamiento anticoagulante de 842 pacientes con TVP con o sin cáncer. Los autores concluyeron que los pacientes con cáncer poseían una incidencia de recurrencia de ETV a los 12 meses del 20,7%, frente al 6,8% en los no oncológicos (RR 3,2, IC 95%: 1,9-5,4). El riesgo de sangrado mayor asociado a la terapia anticoagulante también se incrementaba 2,2 veces (IC 95%: 1,2-4,1) en el paciente con cáncer (12,4% vs. 4,9%) (**Figura 20**). Ambas complicaciones ocurrían durante el primer mes de tratamiento y se relacionaban con la extensión de la enfermedad oncológica.

Figura 20. Incidencia de recurrencia de enfermedad tromboembólica venosa y sangrado mayor en pacientes con y sin cáncer (adaptado de Prandoni et al.²⁵⁷).



El estudio RIETE, en el que se recopilan datos de la práctica clínica real de pacientes consecutivos con ETV ha comunicado un incremento significativo de la ETV recurrente, con un sangrado mayor asociado a la terapia anticoagulante y un mayor riesgo de EP mortal entre la población con cáncer.

A largo plazo, las principales complicaciones médicas que se observan tras un episodio de ETV son el desarrollo de un síndrome posttrombótico y la hipertensión pulmonar. Aproximadamente uno de cada tres pacientes con TVP sintomática

desarrolla complicaciones postrombóticas dentro de los primeros cinco años y en el 8,1% de los casos existen complicaciones graves cinco años después del episodio²⁵⁸. No existen estudios sobre esta complicación en la población oncológica. Las características típicas incluyen dolor crónico, pesadez, edema y cambios cutáneos en el miembro afecto. La complicación más grave es la úlcera venosa (Figura 21).

Figura 21. Manifestaciones clínicas del síndrome postrombótico.



A, cambios cutáneos y edema en miembro; B, úlcera venosa secundaria a síndrome postrombótico.

Los factores de riesgo más importantes para desarrollar un síndrome postrombótico son la localización proximal de la TVP, la trombosis ipsilateral recurrente y la obstrucción residual tras la trombosis. El tratamiento inicial de la TVP puede influir en la presencia y la gravedad del síndrome postrombótico, pudiéndose reducir la probabilidad de desarrollarlo si la duración e intensidad de la anticoagulación son las adecuadas. La prevención del síndrome postrombótico es fundamental, ya que, una vez instaurado el cuadro, reduce de forma significativa la calidad de vida del paciente e incrementa los costes sanitarios. Además, no hay ningún tratamiento efectivo para esta complicación. Un estudio aleatorizado reciente no ha conseguido demostrar que el uso diario de medias de compresión

elásticas tras un primer episodio de TVP proximal prevenga el síndrome postrombótico²⁵⁹.

La hipertensión pulmonar es un cuadro secundario al aumento de presión en las arterias pulmonares que desde el punto de vista clínico presenta disnea, cianosis, fatiga, dolor torácico y edemas generalizados. Tal y como sucede con el síndrome postrombótico, tampoco disponemos de datos en los pacientes con cáncer. La incidencia descrita en la población general es del 4-5% a los dos años de haberse producido un episodio de EP sintomático²⁶⁰. La hipertensión pulmonar es una enfermedad invalidante, progresiva y se asocia con un incremento en la mortalidad y en los costes sociosanitarios.

Podemos diferenciar dos periodos sobre el tratamiento anticoagulante en la ETV establecida: el **tratamiento inmediato**, en los primeros cinco a siete días, que tiene como objetivos evitar la extensión del trombo y disminuir la mortalidad por EP y el **tratamiento prolongado o profilaxis secundaria**, que intenta prevenir la recurrencia del evento trombótico y las secuelas, fundamentalmente el síndrome postrombótico y la hipertensión pulmonar. Los fármacos de elección para tratar la ETV durante los primeros cinco a siete días en los pacientes con cáncer son las HBPM. En cuanto al tratamiento prolongado, los resultados de una serie de ensayos aleatorizados que se van a describir a continuación inclinan la balanza a favor de las HBPM como primera opción terapéutica en detrimento de los AVK (**Tabla 12**). Además, en los pacientes oncológicos los AVK son de difícil manejo debido a las interacciones farmacológicas, la malnutrición, y los efectos adversos como náuseas o vómitos, mucositis, alteración de la función hepática y las trombocitopenias inducidas por la quimioterapia.

Tabla 12. Principales ensayos que comparan la eficacia de las HBPM y los AVK para el tratamiento de la ETV en los pacientes con cáncer.

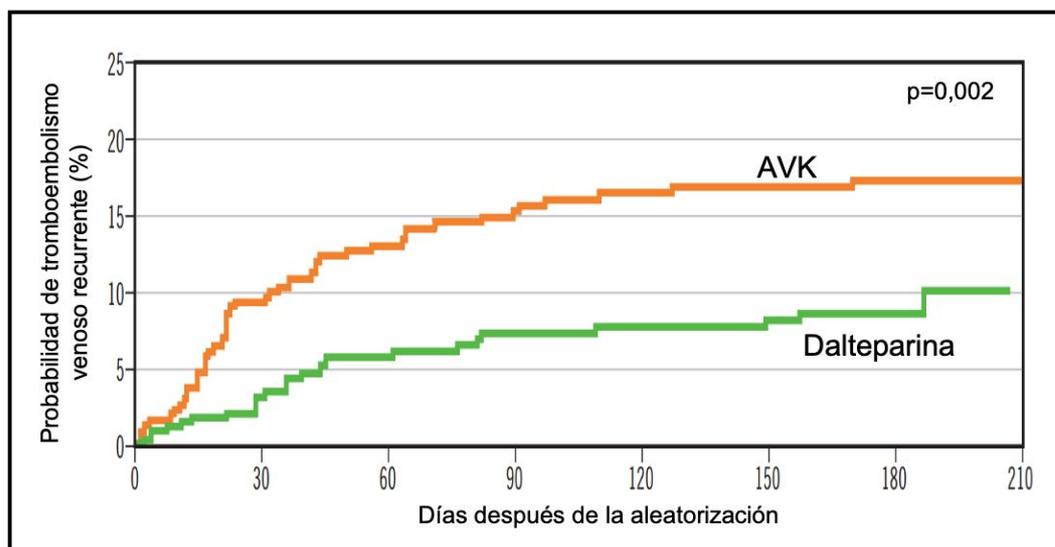
Estudio	Grupos de tratamiento	N	Recurrencia de ETV (%)	p*	Hemorragia (%)	Muerte (%)
CLOT ²⁶¹	● Dalteparina, 200 U/kg x 1 m + 150 U/kg x 5 m	338	9		6	39
	● Dalteparina, 200 U/kg x 5-7 d + AVK x 6 m	338	17	0,002	4	41
	● Tinzaparina, 175 U/kg x 3 m	100	6	nst	7	20
LITE ²⁶²	● HNF x 6 d + AVK x 3 m	100	10		7	19
	● Tinzaparina, 175 U/kg x 6 m	449	7		3	31
	● Tinzaparina, 175 U/kg x 5-10 d + AVK x 6 m	451	11	0,07	3	33
ONCENOX ²⁶⁴	● Enoxaparina, 1 mg/kg/12 h x 5 d + 1,5 mg/kg x 6 m	32	6		11	19
	● Enoxaparina, 1 mg/kg/12 h x 5 d + 1 mg/kg x 6 m	29	7	ns	6	6
	● Enoxaparina, 1 mg/kg/12 h x 5 d + AVK x 6 m	30	10		3	9
CANTHANOX ²⁶⁵	● Enoxaparina, 1,5 mg/kg x 3 m	71	3		7	11
	● Enoxaparina, 1,5 mg/kg x 4 d + AVK x 3 m	75	4	ns	16	23

*Comparación de la tasa de recurrencia entre grupos de tratamiento. †Al ampliar el periodo de seguimiento a 12 meses (objetivo secundario del ensayo), la eficacia de la tinzaparina en la prevención de ETV recurrente era significativamente superior (7% vs. 16% en el grupo de HNF + AVK, P=0,044). HBPM, heparina de bajo peso molecular; AVK, antagonistas de la vitamina K; ETV, enfermedad tromboembólica venosa; U, unidades; m, meses; d, días; h, horas; ns, no significativa.

Por diseño y tamaño muestral, el ensayo CLOT constituye uno de los estudios más relevantes²⁶¹. En este estudio se incluyeron 670 pacientes con diversos cánceres, en su mayoría metastásicos, que habían experimentado TVP, EP o ambos. Se aleatorizaron con una distribución 1:1 de modo que un grupo recibió una HBPM, dalteparina, a dosis terapéuticas durante seis meses, y el otro fue tratado con dalteparina a dosis terapéuticas durante la primera semana, tras la que ésta se sustituyó por un derivado cumarínico, warfarina o acenocumarol, con el objetivo de mantener un INR entre 2 y 3 hasta completar los seis meses de seguimiento.

El hallazgo más relevante (**Figura 22**) fue que la probabilidad de recurrencia del evento tromboembólico era significativamente mayor en el brazo de AVK (17% frente a 9%; $p=0,002$), sin observarse diferencias entre ambos patrones en cuanto a complicaciones hemorrágicas o mortalidad.

Figura 22. Probabilidad de recurrencia de ETV (adaptado de Lee et al.²⁶¹).



AVK, antagonistas de la vitamina K.

La eficacia de otra HBPM, tinzaparina, también se comparó con la de los AVK en dos ensayos. En el estudio LITE²⁶² se analizó la eficacia de tinzaparina a dosis

terapéuticas durante tres meses frente a heparina no fraccionada (HNF) en los seis primeros días seguida de warfarina hasta completar los tres meses. El ensayo incluía un total de 737 pacientes, aunque solo 200 de ellos estaban diagnosticados de cáncer. En este subgrupo, la recurrencia a los tres meses, que era el objetivo principal del estudio, fue menor en el grupo de tinzaparina, aunque no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas. No obstante, éstas sí se observaban si se ampliaba el periodo de seguimiento a doce meses, momento en el que la tasa de recurrencia era significativamente mayor con warfarina. Las tasas de sangrado fueron similares en ambos grupos. En el ensayo CATCH, de referencia tanto por su diseño como por el amplio número de participantes, la comparación entre los grupos de pacientes tratados con tinzaparina vs. warfarina se llevó a cabo a los seis meses de seguimiento²⁶³. El número de eventos tromboembólicos fue menor en los pacientes tratados con HBPM, aunque la diferencia no llegó a ser significativa. Tampoco se observaron diferencias estadísticamente relevantes ni en cuanto a complicaciones hemorrágicas ni en la mortalidad.

Finalmente, los ensayos ONCENOX²⁶⁴ y CANTHANOX²⁶⁵, que compararon la eficacia de otra HBPM, enoxaparina, frente a warfarina, tras un seguimiento de seis y tres meses respectivamente, tampoco encontraron diferencias significativas ni en la tasa de recurrencia de ETV ni en cuanto a complicaciones hemorrágicas. Si bien en CANTHANOX sí se pudo observar un mayor número de ETV recurrentes y de complicaciones hemorrágicas en los pacientes tratados con AVK. De todos modos, conviene tener en cuenta que el tamaño de las cohortes en estos dos últimos estudios, especialmente en ONCENOX, era reducido, por lo que sus hallazgos poseen una validez externa limitada.

Las revisiones sistemáticas de los estudios realizados concluyen que las HBPM reducen la recurrencia de los fenómenos trombóticos en los pacientes con cáncer

(RR: 0,47; IC 95%: 0,32-0,71), sin que existan diferencias significativas en las complicaciones hemorrágicas o la mortalidad.

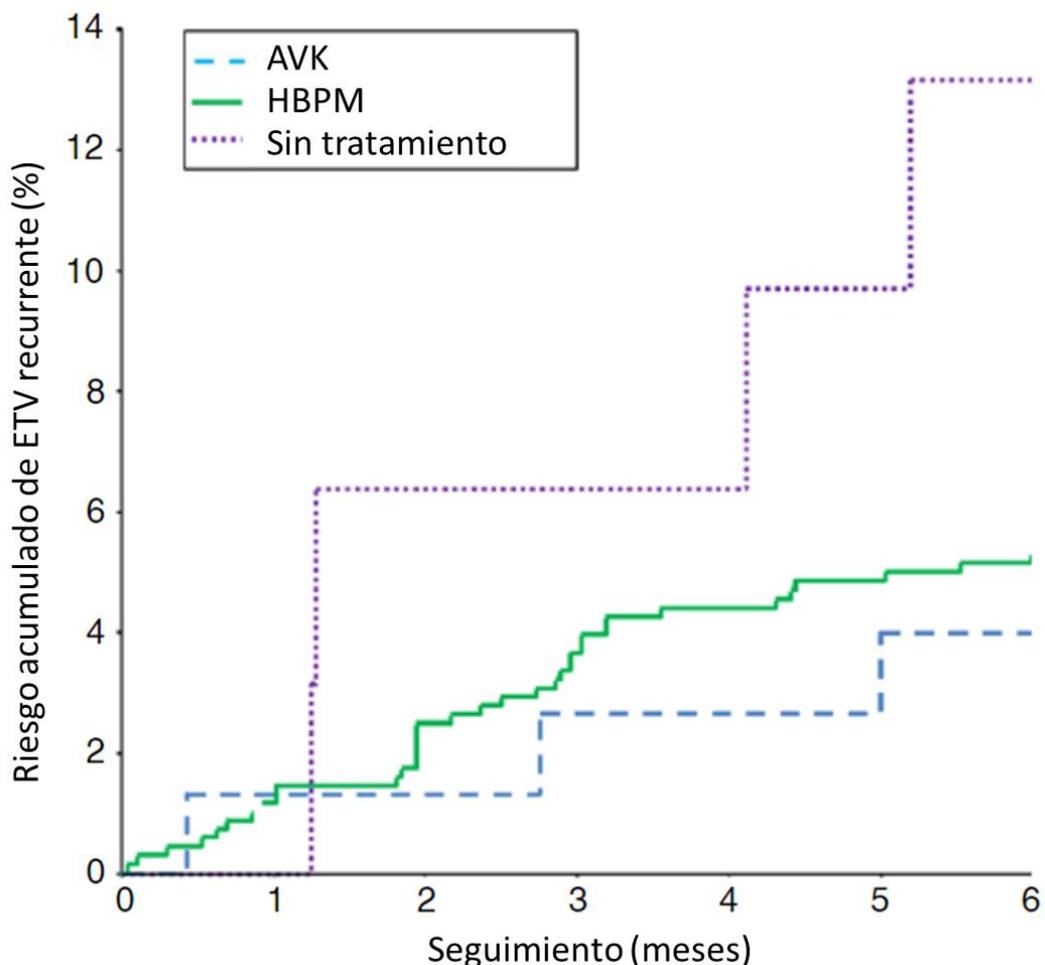
Con respecto al tratamiento de la ETV incidental, se recomienda terapia anticoagulante con HBPM, de la misma duración e intensidad que la empleada para los eventos sintomáticos^{207,256}. No obstante, existe controversia con las recomendaciones del tratamiento anticoagulante en el grupo de pacientes con trombosis venosa esplácnica incidental y en aquellos con TEPSS, debido a la escasa evidencia científica disponible. Un reciente estudio²⁶⁶, que incluyó 193 pacientes con TEPSS incidental, sugiere que estos eventos poseen un alto riesgo de recurrencia cuando no se tratan con HBPM. El riesgo sería similar al del grupo de pacientes con EP más proximal (**Figura 23**). En estas situaciones, la decisión de tratar debe ser individualizada caso a caso, teniendo en cuenta tipo de neoplasia, estadio, tratamiento oncológico, riesgo de sangrado, estado funcional y preferencias del paciente.

En resumen, aunque no existan pautas específicas para CP, deben seguirse las recomendaciones de las guías de práctica clínica para el tratamiento de la ETV en el cáncer en general. Ante un episodio tromboembólico, la HBPM constituye el tratamiento de elección para el periodo agudo y durante los seis primeros meses. No existen evidencias que señalen la decisión a adoptar una vez transcurrido este tiempo. No obstante, las guías recomiendan continuar con el tratamiento anticoagulante si persistieran factores de riesgo como el cáncer activo o el tratamiento quimioterápico, a dosis que dependerán de las características particulares de cada caso²⁵³.

En los próximos años es posible que los ACOD, capaces de inhibir directamente al FXa o a la trombina, puedan emplearse en este escenario y se incorporen a la práctica clínica habitual.

En 2020 se han publicado los datos del estudio CARAVAGGIO²⁶⁷, un ensayo fase III aleatorizado de no-inferioridad que comparó el tratamiento anticoagulante con un ACOD, apixaban (10 mg/12 horas durante siete días seguido de 5 mg/12 horas), vs. dalteparina subcutánea (200 UI/kg/24 horas durante un mes seguido de 150 mg/kg/24 horas), durante seis meses en pacientes con cáncer y una TVP proximal de miembros inferiores o EP, sintomática o incidental. El objetivo primario del estudio era valorar la recurrencia de la ETV durante los seis meses del estudio y el principal objetivo de seguridad era la incidencia de sangrado mayor.

Figura 23. Riesgo de recurrencia de ETV en pacientes con EP incidental (adaptado de Van der Hulle et al.²⁶⁶).



ETV, enfermedad tromboembólica venosa; EP, embolismo pulmonar; HBPM, heparina de bajo peso molecular; AVK, antagonista de la vitamina K.

La recurrencia de ETV ocurrió en el 5,6% de los pacientes de la rama de apixaban y en el 7,9% de los de la rama de dalteparina (RR 0,63, IC 95%: 0,37-1,07, $p < 0,001$ para no-inferioridad, $p = 0,09$ para superioridad). Ocurrieron sangrados mayores en el 3,8% y 4,0% de los pacientes con apixaban y dalteparina respectivamente (sangrados mayores gastrointestinales en el 1,9% y 1,7%). Dos de éstos fueron fatales en la rama de dalteparina, ninguno en la de apixaban. La mortalidad por cualquier causa fue del 23,4% con apixaban y del 26,4% con dalteparina. El beneficio de apixaban se objetivó fundamentalmente en pacientes menores de 65 años.

7. MODELOS PREDICTIVOS DE RIESGO DE ETV EN PACIENTES ONCOLÓGICOS QUE RECIBEN QUIMIOTERAPIA EN UN MEDIO EXTRAHOSPITALARIO

Los modelos predictivos son sistemas de puntuación que intentan calcular la probabilidad de que el paciente experimente una ETV en función de sus factores de riesgo. Su utilidad radica en identificar subgrupos de pacientes con mayor riesgo para valorar la indicación de profilaxis primaria. Sin embargo, pese a su importancia, no existen modelos suficientemente robustos que hayan demostrado poseer un alto valor predictivo positivo que permita apoyar el uso de tromboprofilaxis primaria.

Una profilaxis antitrombótica correcta en los pacientes con cáncer que reciben QT ambulatoria facilita su manejo clínico y puede mejorar su calidad de vida. La identificación precisa de los enfermos que realmente requieren el uso de esta terapia constituye una necesidad de primer orden. De lo contrario, algunos podrían exponerse innecesariamente a un riesgo alto de sangrado clínicamente relevante. Además, la valoración de la necesidad real de anticoagulación es una obligación

cuando existen comorbilidades que, per se o por efecto de los medicamentos utilizados para combatirlas, pueden incrementar el riesgo hemorrágico de manera sustancial. Por ese motivo, la mejora de las limitadas herramientas predictivas de las que hoy en día se dispone para identificar a los pacientes con cáncer en tratamiento ambulatorio que más puedan beneficiarse de la profilaxis primaria anticoagulante, es un objetivo prioritario y constituye un campo de investigación activo.

7.1. MODELO DE KHORANA

Actualmente, la escala desarrollada por el Dr. Alok A. Khorana (*Cleveland Clinic*, Cleveland, OH, EE.UU.) es el único modelo predictivo validado para evaluar individualmente el riesgo de ETV sintomática en pacientes oncológicos que reciben QT⁹¹. Se han realizado otras propuestas, pero éstas no han conseguido implantarse por tener limitaciones metodológicas relevantes, como un reducido tamaño muestral o la no consideración de variables clínicas relevantes como la localización del tumor. La escala de Khorana valora tanto la localización del tumor como otras características de cada paciente individual (**Tabla 13**).

Tabla 13. Modelo predictivo de riesgo de Khorana.

Características de los pacientes	Puntos de riesgo
Tipo de tumor:	
Muy alto riesgo: estómago, páncreas	2
Alto riesgo: pulmón , linfomas, ginecológico, vejiga, testículo	1
Recuento de plaquetas pre-QT $\geq 350.000/\text{mm}^3$	1
Hemoglobina $< 10 \text{ g/dl}$ o uso de EPO	1
Recuento de leucocitos pre-QT $> 11.000/\text{mm}^3$	1
IMC $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	1

La suma total de 0 puntos define la categoría de riesgo bajo, 1 o 2 puntos la de riesgo intermedio, y ≥ 3 puntos la de riesgo alto. EPO, factores de crecimiento eritropoyéticos; IMC, índice de masa corporal; QT, quimioterapia.

La escala de Khorana se generó a partir de un estudio que incluyó a un total de 4.066 pacientes con diversos tipos de cáncer que se disponían a iniciar tratamiento con QT. 2.701 de ellos constituyeron la cohorte de derivación y 1.365 integraron una cohorte de validación independiente⁹¹. Los pacientes fueron monitorizados durante cuatro ciclos de QT, periodo durante el cual 60 (2,2%) y 28 (2,1%) enfermos de las cohortes de derivación y validación, respectivamente, sufrieron un ETV. En la cohorte de derivación, la estratificación del riesgo según el modelo descrito en la **Tabla 13** dio como resultado unas tasas de ETV del 0,8%, 1,8% y 7,1% para los pacientes considerados por la escala como de bajo (0 puntos), intermedio (1-2 puntos) y alto (≥ 3 puntos) riesgo, respectivamente, tras una mediana de seguimiento de 2,5 meses. Los valores obtenidos en la cohorte de validación, 0,3%, 2,0% y 6,7% en los grupos de riesgo bajo, intermedio y alto, respectivamente, siguieron un patrón similar.

Según este modelo, los pacientes incluidos en las categorías de riesgo bajo e intermedio no se beneficiarían de la tromboprolifaxis primaria. Es importante destacar que en la categoría de alto riesgo el valor predictivo positivo fue de un 7,1% y el valor predictivo negativo del 98,5%, mientras que la sensibilidad fue del 40% y la especificidad del 88%. Vistos en conjunto, estos resultados ponen de manifiesto que existen ciertas limitaciones en la capacidad de predicción del modelo.

7.1.1. VALIDACIÓN EXTERNA DEL MODELO DE KHORANA

Hasta la fecha se han realizado tres estudios de validación prospectiva e independiente del modelo de Khorana: el estudio de Moore et al.²²², el estudio CATS²⁶⁸ y el estudio de Mandala et al.²⁶⁹.

El **estudio de Moore et al.**²²² analizó de forma retrospectiva a 932 pacientes con distintos tumores sólidos tratados con QT. Se realizó un análisis conjunto de los

eventos venosos y arteriales y, por tanto, los resultados no son comparables con los del estudio de Khorana. La incidencia de ETV fue del 13% en los pacientes categorizados como de bajo riesgo, del 17,1% en los de riesgo intermedio y del 28,2% en los de alto riesgo.

El **estudio CATS**²⁶⁸, es un estudio prospectivo observacional que también realizó una validación externa del modelo de Khorana. Se utilizó la escala en 819 pacientes con cáncer que iniciaban tratamiento ambulatorio a los que se seguiría durante una mediana de 21 meses. Durante el seguimiento el 7,4% de los pacientes experimentaron una ETV. En este estudio, la probabilidad de experimentar un ETV a los seis meses según la estratificación de Khorana fue del 1,5%, 3,8%, 9,6% y 17,7% para los pacientes de bajo, medio y alto riesgo respectivamente, con una puntuación de 0, 1, 2 y ≥ 3 , respectivamente. Además de la mayor proporción de ETV en esta serie en comparación con la serie de Khorana (que no recogió los eventos incidentales), resulta relevante señalar que CATS se llevó a cabo sobre una población mixta, con diferentes tratamientos y sin ellos, por lo que no resultaba exactamente igual que la del estudio original.

El **estudio de Mandala et al.**²⁶⁹ determinó el riesgo de ETV según la escala de Khorana en 1.415 pacientes con cáncer metastásico que recibían tratamiento oncológico en ensayos fase I. La incidencia de ETV fue del 1,5%, 4,8% y 12,9% en los grupos de riesgo bajo, intermedio y alto, respectivamente.

Finalmente, resulta de interés para la presente Tesis Doctoral citar un reciente estudio en el que se validó, retrospectivamente, el modelo de Khorana en 719 pacientes con CP, y casi la mitad de ellos con enfermedad metastásica²⁷⁰. Tras una mediana de seguimiento de 15 meses, el resultado no fue alentador ya que la incidencia acumulada de ETV en el grupo estratificado como de alto riesgo (12,4%, IC 95%: 6,4-20,5%) no era mayor que la observada en el grupo de riesgo

intermedio (12,1%, 9,5-15,0%). No obstante, según este mismo estudio la escala de Khorana sí sería predictora de mortalidad.

7.1.2. LIMITACIONES DEL MODELO DE KHORANA

De lo expuesto en el punto anterior puede deducirse que, aun constituyendo la escala de Khorana una herramienta de utilidad validada, se necesitan instrumentos más precisos de predicción de ETV en el contexto del cáncer para identificar correctamente a aquellos pacientes de alto riesgo en los que el beneficio que vayan a obtener de la profilaxis antitrombótica pese más que el riesgo hemorrágico inherente a esta terapia. El procedimiento empleado para la elaboración del modelo de Khorana adolecía de un error de diseño relevante. El número de casos con los cánceres considerados más trombogénicos (mielomas, linfomas, carcinomas de células renales, gliomas y cánceres pancreático o gástrico) era bajo en la cohorte Khorana¹⁶⁰. Además, tampoco existía una representación suficientemente amplia de pacientes clasificados como “con mal estado general” por las escalas de valoración de la calidad de vida (estado funcional). Esto impidió evaluar apropiadamente esta variable como un posible factor de riesgo de ETV e imposibilitó, por tanto, su inclusión en el modelo final. Finalmente, como ya se ha dicho más arriba sólo se documentaron las trombosis sintomáticas, por lo que no se registraron las de carácter incidental.

Como consecuencia a las debilidades del modelo Khorana comentadas, se ha descrito que entre el 40% y el 60% de los pacientes se estratifican en el grupo de riesgo intermedio, en el que podría encontrarse una alta proporción de sujetos que tendrían que haber sido incluidos en el grupo de muy bajo riesgo¹⁸⁴. Por eso, no resulta infrecuente localizar en la literatura trabajos que sugieren modificaciones del modelo de Khorana o, incluso, la elaboración de nuevos algoritmos, a la vista del pobre resultado de la aplicación del algoritmo original a las cohortes empleadas en los citados trabajos^{139,271}.

7.1.3. MODIFICACIONES DEL MODELO DE KHORANA

Las limitaciones del modelo original de Khorana condujeron a varios grupos a introducir modificaciones en la escala, con la inclusión de diferentes variables que posibilitaran una mejora de la capacidad predictiva del riesgo de ETV.

7.1.3.1. Modelo Vienna CATS

El grupo de la Dra. I. Pabinger (*Medical University of Vienna*, Viena, Austria) lleva más de una década tratando de encontrar nuevos factores de riesgo que faciliten la predicción del riesgo tromboembólico. En este tiempo han identificado una serie de moléculas, células o estructuras derivadas de éstas, cuyo incremento podría asociarse con un mayor riesgo de ETV^{133,192}. Aunque trasladar a la práctica clínica diaria la determinación de todos estos elementos no resultaría sencillo, sí se podrían implementar algunos de ellos.

En la cohorte del estudio CATS de Viena²⁶⁸, se amplió la escala de Khorana incluyendo dos nuevas variables: el dímero D y la sP-sel. En esta propuesta se asigna un punto positivo en cada caso cuando los niveles circulantes se encuentran elevados (dímero D $\geq 1,44 \mu\text{g/L}$ y sP-sel $\geq 53,1 \text{ ng/mL}$), que se añaden a la puntuación obtenida por la escala de Khorana (**Tabla 14**).

La incorporación del dímero D venía sustentada en una serie de precedentes que sugerían su utilidad en la predicción de ETV y en el pronóstico de la neoplasia¹¹⁸ y en concreto del CP²⁷². Un estudio posterior confirmó la asociación del dímero D con el pronóstico de los pacientes con CPNCP²⁷³. En cualquier caso, tampoco se debe olvidar el hecho de que el dímero D es un reactante de fase aguda. Es decir, su incremento podría, en ocasiones, verse motivado por una activación del estado inflamatorio del paciente más que por un proceso trombogénico activo, aunque en esas situaciones la subida de los niveles no suele ser tan acusada.

Tabla 14. Modelo de Khorana ampliado.

Características de los pacientes	Puntos de riesgo
Tipo de tumor:	
Muy alto riesgo: estómago, páncreas	2
Alto riesgo: pulmón , linfomas, ginecológico, vejiga, testículo	1
Recuento de plaquetas pre-QT $\geq 350.000/\text{mm}^3$	1
Hemoglobina $< 10 \text{ g/dL}$ o uso de EPO	1
Recuento de leucocitos pre-QT $> 11.000/\text{mm}^3$	1
IMC $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	1
Modelo Vienna CATS añade:	
Dímero D $\geq 1,44 \mu\text{g/L}$	1
sP-sel $\geq 53,1 \text{ ng/ml}$	1

EPO, factores de crecimiento eritropoyéticos; QT, quimioterapia; IMC, índice de masa corporal; sP-sel, fracción soluble de la P-selectina.

Por otra parte, el proyecto CATS permitió establecer una asociación entre los niveles circulantes de sP-sel y el riesgo de ETV en una cohorte de 687 pacientes con tumores sólidos en diversas localizaciones¹²⁵. También se ha observado un incremento de la sP-sel en varios tipos de cánceres, entre ellos el de pulmón, independientemente del estadio de los mismos, lo cual sugiere que la causa del aumento podría guardar relación con el estado de activación plaquetar²⁷⁴. Estos precedentes hacen de este marcador un candidato atractivo para su inclusión en los modelos.

Por los motivos expuestos en el párrafo anterior, el modelo Vienna CATS incorporó el dímero D y la sP-sel a la escala de Khorana. Aunque no ha sido validado interna ni externamente, el modelo parece mejorar la capacidad de predicción del original, ya que la incidencia acumulada de ETV a los seis meses para cada categoría de riesgo con el modelo ampliado fue: categoría 0: 1%, categoría 1: 4,4%, categoría 2: 3,5%, categoría 3: 10,3%, categoría 4: 20,3%, categoría ≥ 5 : 35%, con un RR de ETV muy superior en los sujetos de mayor puntuación en comparación con los de menor puntuación que alcanzaron un RR

25,9 (IC 95%: 8,0-84,6)²⁶⁸. Su principal limitación es la medición de la sP-sel. Aunque la determinación de sP-sel mediante un inmunoensayo del tipo ELISA no es particularmente compleja¹²⁴, esta técnica no se encuentra disponible en la práctica clínica habitual.

7.1.3.2. Modelo PROTECHT

Los investigadores del grupo de trabajo PROTECHT consideraron que el tipo de QT, como ya se ha planteado en el punto 4 de la presente Tesis Doctoral, podría condicionar el riesgo de ETV, algo que la escala de Khorana no contemplaba. El modelo PROTECHT incorpora la variable QT. Este modelo añade un punto al hecho de recibir tratamiento con cisplatino/carboplatino o gemcitabina y dos puntos a la asociación de ambos fármacos, que se suman a los obtenidos utilizando las cinco variables originales de Khorana²¹⁸. Los pacientes con una puntuación ≥ 3 se considerarían de alto riesgo. De los pacientes analizados, un 11,9% y un 32,8% se incluyeron en el grupo de alto riesgo según los modelos de Khorana y PROTECHT, respectivamente. La incidencia de ETV en el grupo de alto riesgo de cada escala fue del 33,3% con Khorana y del 66,7% con PROTECHT. No obstante, por el momento este modelo no ha sido validado y ninguna de las guías clínicas recomienda su uso.

7.1.3.3. Modelo CONKO

El grupo de trabajo responsable de los diversos ensayos CONKO en el contexto del cáncer de páncreas propuso otra modificación de la escala de Khorana, que consistía en la sustitución del IMC por el estado funcional del paciente de modo que, cuando éste presentara un valor ≥ 2 con arreglo a la escala *WHO performance status*, se le asignara un punto²⁷⁵. La eliminación del IMC obedecía a la baja prevalencia de obesidad que existe entre los pacientes oncológicos. En cualquier caso, un reciente y exhaustivo estudio prospectivo llevado a cabo con 876 pacientes con diversos cánceres en estadio III y IV en los que se comparó la

eficacia del modelo de Khorana con las escalas CONKO, PROTECHT y Vienna CATS no pudo demostrar que la sustitución del IMC por el estatus funcional aportara mejora alguna a la capacidad predictiva de ETV de Khorana. El estudio valoraba la incidencia de TVP y EP, tanto incidental como sintomáticos y puso de manifiesto que todas las escalas predicen pobremente los ETV en pacientes con cáncer. Los modelos PROTECHT y Vienna CATS son los que discriminan mejor entre bajo y alto riesgo. Sin embargo, existe una clara necesidad de mejorar la predicción de ETV en los pacientes con cáncer²⁷⁶.

En resumen, las modificaciones de la escala de Khorana han originado nuevos instrumentos de predicción que mejoran al original. Sin embargo, aún existe recorrido para optimizar estos recursos. Particularmente se debe redirigir a muchos de los pacientes que continúan estratificados en el grupo de riesgo intermedio, hacia los de riesgo bajo o alto. En este sentido, las variables genéticas podrían poseer cierta utilidad ya que, como hemos podido ver, no han sido tenidas en cuenta por los modelos que se acaban de describir.

7.2. MODELOS ALTERNATIVOS DE RIESGO DE ETV

7.2.1. MODELO DE RIESGO GENÓMICO TIC-ONCO

La ETV es una enfermedad multifactorial en la que el componente genético juega un papel relevante. Por supuesto, dicho componente no es competencia exclusiva de los déficits hereditarios de AT, PC o PS. A partir de la década de 1990, con la irrupción del FVL como factor de riesgo tromboembólico, se abrió un campo de investigación que perseguía asociar la tendencia a la trombogenicidad con una serie de polimorfismos en los genes codificadores de moléculas involucradas en los procesos hemostáticos. A pesar del enorme interés de la comunidad científica y los esfuerzos invertidos, esta búsqueda no consiguió inicialmente la identificación de nuevos factores de riesgo hereditarios de suficiente entidad

clínica. Sólo la variante G20210A del gen de la protrombina y, en menor medida, V34L del FXIII y el grupo sanguíneo distinto de 0 consiguieron asociarse con la ETV con cierta solidez. Sin embargo, las investigaciones llevadas a cabo en el marco del Proyecto GAIT (Hospital Sant Pau, Barcelona) condujeron al hallazgo de que al menos un 60% de la tendencia individual a desarrollar eventos tromboembólicos venosos depende de la dotación genética del sujeto¹³⁶. Posteriormente, mediante la aplicación a los fenotipos de familias con una incidencia trombótica alta a lo largo de varias generaciones, este mismo grupo consiguió identificar una serie de SNP, ya citados en el punto 2 de la presente Tesis Doctoral, cuya heredabilidad se asociaba con el riesgo de ETV. Además, la herramienta que se diseñó según esta información (**Tabla 15**), conocida como escala TiC, se mostró eficaz en la predicción del riesgo trombótico en dos poblaciones, SANTPAU y MARTHA, que incluían, respectivamente, más de 200 y de 450 casos y controles¹³⁸.

Tabla 15. SNPs que conforman Thrombo inCode (TiC).

Gen	SNP*
F5	rs6025†
	rs118203906
	rs118203905
F2	rs1799963‡
F12	rs1801020
F13	rs5985
SERPINC1	rs121909548
SERPINA10	rs2232698
ABO	rs8176719
	rs7853989
	rs8176743
	rs8176750

*La nomenclatura de los SNPs corresponde a los identificadores asignados por el National Center for Biotechnology Information (NCBI) durante el proceso de mapeo de los correspondientes loci. La escala se describe por primera vez en Soria et al.¹³⁸. SNPs, polimorfismos de un solo nucleótido; †factor V Leiden; ‡Mutación G20210A del gen de la protrombina.

La mayor parte de los estudios encaminados a buscar rasgos genéticos asociados al riesgo trombótico, incluidos los enmarcados en el contexto del proyecto GAIT, no se han llevado a cabo en cohortes de pacientes con cáncer, o al menos no exclusivamente. No obstante, el estudio CATS ha logrado demostrar recientemente que, en el ámbito específico del cáncer, el FVL multiplica por dos el riesgo tromboembólico venoso¹³³. Teniendo en cuenta que la escala de riesgo genético diseñada por el grupo del proyecto GAIT incluye al FVL, parece lógico pensar que la aplicación de este modelo combinado con otras variables clínicas individuales ya contempladas en el modelo de Khorana o en sus modificaciones posteriores podría mejorar la predicción del riesgo de ETV en los pacientes con cáncer. Un primer estudio para evaluar esta hipótesis se ha documentado recientemente en una cohorte de 391 pacientes con cánceres de diferentes localizaciones candidatos a QT ambulatoria, a los que se siguió durante dieciocho meses. En este estudio, la escala TiC combinada con variables clínicas del paciente para originar el modelo TiC-ONCO¹³⁹ se mostró más eficaz que la escala de Khorana en la predicción de ETV. Este modelo incluye cinco variables de las que cuatro son clínicas e incluyen el tipo de tumor, el estadio, el IMC y los antecedentes familiares. Además, incorpora el perfil genético, “*genetic risk score*” (GRS), como quinta variable. TiC-ONCO es el primer modelo que utiliza variables genómicas en la predicción del riesgo de ETV en los pacientes con cáncer. Durante el seguimiento inicial a seis meses se diagnosticaron un total de 71 episodios de ETV (18%), tanto incidentales como sintomáticos. El estudio confirmó que el modelo TiC-ONCO es significativamente mejor en la identificación de pacientes de alto riesgo de ETV que el modelo de Khorana con un área bajo la curva (AUC) de 0,73 vs. 0,58; una sensibilidad de 49% vs. 22% y un valor predictivo positivo (VPP), 37% vs. 22%, respectivamente.

7.2.2. MODELO COMPASS-CAT

A partir de una población oncológica de 1.023 pacientes ambulatorios en tratamiento con QT, el grupo francés de los Drs. Elalamy y Gerotziafas desarrolló y validó un modelo predictivo específico de cáncer de mama, pulmón, ovario y colorrectal, en el que se incluyen variables relacionadas con factores de riesgo clínicos clásicos, factores relacionados con el cáncer y la cifra de plaquetas (Tabla 16). En este trabajo se establecieron dos grupos de riesgo: un grupo de riesgo bajo-intermedio entre 0 y 6 puntos y un grupo de riesgo alto con >7 puntos. El estudio observó una incidencia de ETV a seis meses de 1,7% y 13,3% respectivamente. Este modelo se validó posteriormente en una cohorte retrospectiva de CP que analizaba 118 pacientes incluidos, de los que un 12,7% y un 71,2% se incluyeron en el grupo de alto riesgo según Khorana y COMPASS-CAT, respectivamente. La incidencia de ETV en los grupos de bajo y alto riesgo de ambos modelos fue del 13% y del 23,8%, respectivamente²⁷⁷.

Tabla 16. Variables incluidas en el modelo COMPASS-CAT.

Predictores de riesgo de ETV	Puntuación
Factores de riesgo relacionados con el cáncer	
Terapia hormonal en cáncer de mama o tratamiento con antraciclinas	6
Tiempo transcurrido desde el diagnóstico del cáncer ≤6 meses	4
Catéter venoso central	3
Estadio avanzado	2
Factores de riesgo clínicos	
Factores de riesgo cardiovascular, compuesto al menos por dos de los siguientes: historia personal de arteriopatía periférica, ictus isquémico, enfermedad coronaria, hipertensión arterial, hiperlipemia, diabetes mellitus y obesidad	5
Hospitalización reciente por enfermedad médica aguda	5
Historia personal de ETV	1
Biomarcadores	
Cifra de plaquetas ≥350x10 ⁹ /L	2

7.2.3. MODELO ONKOTEV

El estudio ONKOTEV incluyó de forma prospectiva a 843 pacientes con cáncer activo y trataba de valorar el riesgo de ETV en pacientes oncológicos ambulatorios. Este modelo se fundamenta en el análisis de cuatro variables independientes a las que se otorga un punto si están presentes, que incluían la enfermedad metastásica, la compresión vascular o linfática macroscópica, la historia previa de ETV y > 2 puntos en la escala de Khorana²⁷⁸. Cabe señalar que este modelo incluye el estadio de la enfermedad fuertemente asociado con el riesgo de ETV y que no había sido incluido en el modelo de Khorana. Los autores proponen cuatro categorías de riesgo: 0 puntos, 3,5% de probabilidad de ETV acumulada a 12 meses; 1 punto, 9,7%; 2 puntos, 19,4%; ≥ 3 puntos, 33,9%. Cuando esta escala se comparó con la de Khorana se objetivó una mejora significativa en el AUC a 3 meses (71,9% vs. 57,9%, $p=0,001$), 6 meses (75,4% vs. 58,6%, $p<0,001$) y 12 meses (69,8% vs. 58,3%, $p=0,014$). Este modelo ha sido recientemente validado en una población portuguesa de cáncer de páncreas²⁷⁹ y constituye una de las aproximaciones clínicas de mayor interés al incluir las principales variables implicadas en el riesgo.

7.2.4. MODELO VIENNA CATS-MICA

El último modelo publicado es una escala basada únicamente en dos variables clínicas fácilmente disponibles en la práctica asistencial diaria, el dímero D y el tipo de tumor²⁸⁰. Para seleccionar las variables a incluir en el modelo, los autores utilizaron los datos procedentes de 1.423 pacientes de la antes mencionada cohorte prospectiva CATS. Posteriormente, el modelo seleccionado se validó externamente en 832 pacientes procedentes de la cohorte prospectiva holandesa *Multinational Cohort Study to Identify Cancer Patients at High Risk of Venous Thromboembolism* (MICA). Se calcularon los estadísticos C en las dos cohortes y finalmente, tras el análisis de una gran cantidad de parámetros clínicos y de

laboratorio sometidos a proceso de selección preespecificado, se seleccionaron las dos variables citadas para conformar con ellas el modelo de predicción clínica. En esta propuesta el tipo de tumor se estratificó como de riesgo muy alto, alto o intermedio-bajo. Las concentraciones de dímero D se trataron como variable cuantitativa continua. Las dos poblaciones, CATS y MICA, no eran homogéneas en cuanto a los tipos de tumores incluidos, con diferencias relevantes entre ellas en cánceres esofágicos y en linfomas. Los RR fueron 1,96 (IC 95%: 1,41-2,72, $p=0,0001$) para riesgo alto o muy alto vs. riesgo bajo o intermedio, y 1,32 (IC 95%: 1,12-1,56, $p=0,001$) para la duplicación de la concentración de dímero D. Los c-índices alcanzados en las dos cohortes fueron 0,66 (IC 95%: 0,63-0,67) en CATS y 0,68 (0,62-0,74) en MICA. La sensibilidad del modelo fue del 15%, con una especificidad del 96%. Se obtuvo un nomograma con el que se podía calcular la incidencia de ETV a seis meses. El modelo de predicción clínica se calibró adecuadamente en ambas cohortes. Uno de los aspectos que destacan de este estudio es la no inclusión de una variable clínica, el estadio de la enfermedad, que es una de las clásicamente reconocidas como de mayor peso predictivo de ETV. También cabe destacar el hecho de que los estadísticos C observados en las cohortes de desarrollo y validación, 0,66 y 0,68 respectivamente, eran inferiores a las AUC observadas en las cohortes iniciales del algoritmo de Khorana. Este modelo es interesante porque intenta simplificar la evaluación del riesgo de ETV en pacientes con cáncer.

7.2.5. MODELOS ESPECÍFICOS POR TIPO DE TUMOR

En los últimos seis años se ha desarrollado una estrategia alternativa generando modelos de predicción de riesgo exclusivos para neoplasias específicas. Entre éstos destaca la escala THROLY para linfomas²⁸¹. Una de las principales críticas a esta aproximación de la valoración del riesgo es la imposibilidad de establecer un modelo específico por cada tipo de tumor y que fuera práctico a nivel clínico

rutinario por la imposibilidad de manejar decenas de modelos con arreglo al tipo o incluso subtipo molecular de tumor. Sin embargo, en los tumores con mayor prevalencia y con alto riesgo trombótico, como es el CP, cabría establecer un modelo específico que considere las particularidades de este cáncer y valore la histología, el perfil molecular (translocación de *ALK* o *ROS1*), el estadio tumoral, las variables clínicas o analíticas y las características heredables específicas. Sin embargo, a pesar de que la mejora de las actuales herramientas predictivas constituye una prioridad y una necesidad real, aun no se ha desarrollado una escala que contemple estas particularidades del CP. En esta línea, con esta Tesis Doctoral pretendemos dar continuidad a una línea de investigación sobre biomarcadores clínicos y genómicos de riesgo de trombosis en pacientes con CPNCP, que ya comenzamos con el estudio ONCOTHROMB12-01¹³⁹. El propósito es identificar a aquellos enfermos con alto riesgo de desarrollar un evento trombótico y que, por tanto, identifique a los candidatos a recibir una trombopprofilaxis farmacológica dirigida.

8. CONCLUSIONES

1. El CPNCP es uno de los cánceres en los que **el riesgo de ETV es ALTO**, aunque la falta de estudios centrados específicamente en esta patología impida manejar cifras concretas.
2. Algunos **fármacos quimioterápicos incrementan el riesgo de ETV en el CPNCP**, especialmente el cisplatino.
3. La **ETV, y más en el cáncer, es un proceso multifactorial**. En la última década se han descubierto nuevos agentes causales. Entre otros las micropartículas, los *NETs* y los polifosfatos.

4. La **ETV en el cáncer es el resultado de múltiples interacciones** entre células, estructuras derivadas de éstas, moléculas del sistema hemostático, moléculas de adhesión, citoquinas y otras.
5. La conveniencia de **tromboprofilaxis anticoagulante se debe valorar cuidadosamente** en el paciente con CPNCP que inicia QT ambulatoria, por el riesgo hemorrágico inherente a esta terapia en esta condición clínica.
6. Para la tromboprofilaxis en el cáncer, **el fármaco de elección es la HBPM**, más segura que los AVK, aunque **no carente de riesgo hemorrágico**.
7. Los ACOD podrían desplazar a la HBPM y reducir el riesgo hemorrágico. Hasta que llegue ese momento, es **obligado el diseño de herramientas que identifiquen al candidato ideal** a la tromboprofilaxis: paciente con CPNCP que vaya a recibir QT y **cuyo riesgo de ETV sea tan alto que éste “compense” el riesgo hemorrágico** inherente al uso de la HBPM.
8. La herramienta predictiva de riesgo trombótico más empleada, **la escala de Khorana, presenta limitaciones evidentes**, especialmente en la identificación de los sujetos de alto riesgo. Queda **camino por recorrer para desenmascarar nuevas variables predictoras** que sean capaces de mejorar las escalas.
9. En el ámbito de la determinación de nuevos factores de riesgo de ETV en el cáncer, en general **se carece de estudios epidemiológicos centrados específicamente en tumores concretos**. El CPNCP no constituye una excepción.

En definitiva, **la identificación de los factores de riesgo de ETV en los pacientes con CPNCP que van a comenzar QT ambulatoria es un objetivo prioritario**, cuya consecución permitirá elaborar **ESCALAS DE PREDICCIÓN DE RIESGO TROMBÓTICO MÁS PRECISAS**. En último término, estas acciones mejorarán la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Nuestra hipótesis de trabajo establece que es posible seleccionar a individuos de alto riesgo para el desarrollo de ETV que se beneficien de una tromboprofilaxis farmacológica dirigida mediante el análisis de biomarcadores séricos y genómicos previos al inicio del tratamiento quimioterápico ambulatorio en pacientes con CPNCP.

Para demostrar esta hipótesis pretendemos abordar los siguientes objetivos:

Objetivo principal

Creación de una escala de predicción de riesgo de ETV basada en la identificación de biomarcadores clínicos, séricos y genómicos, en pacientes con CPNCP que van a iniciar tratamiento con QT en un medio extrahospitalario y comparar su capacidad de predicción con la escala clásica de Khorana.

Objetivos secundarios

1. Emplear nuestra cohorte de pacientes con CPNCP para llevar a cabo una validación externa del modelo TiC-ONCO de predicción de riesgo de trombosis.
2. Caracterizar la naturaleza de los eventos tromboembólicos detectados incluyendo la incidencia, su localización, la tasa de embolismo pulmonar, el número de recurrencias y la tasa de mortalidad, en comparación con la descrita en la literatura existente.
3. Valorar la asociación entre la mortalidad y los biomarcadores clínicos, séricos y genómicos determinados antes del inicio de la QT.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se ha llevado a cabo un estudio observacional, longitudinal, prospectivo y analítico en una cohorte de pacientes consecutivos con CPNCP localmente avanzado o metastásico, diagnosticados entre marzo de 2015 y abril de 2016 en el Hospital Universitario Torrecárdenas (Almería) y que iniciaban por primera vez un tratamiento con QT o quimiorradioterapia. El estudio comenzó para cada paciente en el momento en el que éste se disponía a iniciar QT ambulatoria y concluyó tras un seguimiento de doce meses, excepto en caso de muerte o pérdida de seguimiento. Con objeto de estudiar si los valores de una serie de variables analíticas en el momento del inicio del tratamiento podrían ayudar a predecir el riesgo de ETV, inmediatamente antes de la administración del primer ciclo se extrajo una muestra de sangre a todos los pacientes, en la que se determinaron las variables que se enumeran más abajo.

2. ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Torrecárdenas de Almería (**anexo 1**) y su realización se ha ceñido estrictamente a la Declaración de Helsinki (revisión de Brasil, octubre de 2013) y a las leyes de protección de datos (Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre de protección de datos personales y garantía de los derechos digitales). Antes de incluir a cada paciente en el estudio se estableció como requisito obligatorio la obtención del consentimiento informado por escrito (**anexo 2**) por parte del propio paciente o por la persona autorizada si procediera.

3. POBLACIÓN DE ESTUDIO

La cohorte la constituyeron los pacientes mayores de 18 años diagnosticados de CPNCP localmente avanzado o metastásico que, entre marzo de 2015 y abril de

2016, iniciaron por primera vez un tratamiento de QT o quimiorradioterapia ambulatoria en el Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario Torrecárdenas (Almería).

3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- a. Edad superior a 18 años.
- b. Diagnóstico histológico o citológico confirmado de CPNCP.
- c. Disponerse a iniciar por primera vez un tratamiento con QT o quimiorradioterapia de forma ambulatoria.
- d. Realizada la estadificación radiológica mediante TAC con contraste o PET-TAC, ser clasificado, de acuerdo con la séptima edición TNM de CP²⁸², dentro de uno de los siguientes estadios: IIIA (enfermedad mediastínica N2 o criterios de irresecabilidad), IIIB o IV.
- e. Valoración de la escala ECOG²⁸³ con un estado funcional entre 0 y 2 puntos.
- f. Haber firmado el consentimiento informado (**anexo 2**).

3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- a. Expectativa de vida inferior a doce semanas.
- b. Tromboembolismo venoso o arterial en los últimos tres meses antes de la inclusión en el estudio.
- c. Tratamiento anticoagulante continuado con HBPM, AVK o ACOD.
- d. Antecedentes de neoplasia maligna previa, con la excepción de carcinoma cutáneo de células basales, carcinoma cutáneo escamoso o carcinoma cutáneo no melanoma.

3.3. TAMAÑO MUESTRAL

Se incluyeron, de manera consecutiva, 90 pacientes que cumplían los criterios de inclusión previamente descritos, valorados en consulta externa de Oncología

Médica del Hospital Universitario Torrecárdenas desde marzo de 2015 hasta abril de 2016.

4. DEFINICIÓN DE EVENTO TROMBOEMBÓLICO VENOSO

A efectos de este estudio, se ha considerado como tal a cualquier TVP, EP, trombosis asociada a catéter, trombosis visceral o trombosis de localización atípica, ya fueran estos eventos sintomáticos o incidentales, y observados en cualquier momento durante el tiempo de seguimiento tras el inicio del primer ciclo de QT en los pacientes que integraron nuestra cohorte. Se excluyeron las trombosis venosas superficiales. El diagnóstico de TVP se realizó mediante ultrasonografía de compresión-ecografía doppler (miembros superiores o inferiores) y el EP se confirmó mediante angiografía pulmonar por TAC (Angio-TAC) o gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión. Se definió ETV incidental como el hallazgo casual de eventos tromboembólicos al realizar una prueba complementaria (RMN, TAC helicoidal torácico y/o abdominal...) por otro motivo distinto a la sospecha clínica de ETV. En los pacientes con TEPSS aislados se completó el estudio con una ecografía doppler de miembros inferiores para detectar TVP incidental sincrónica.

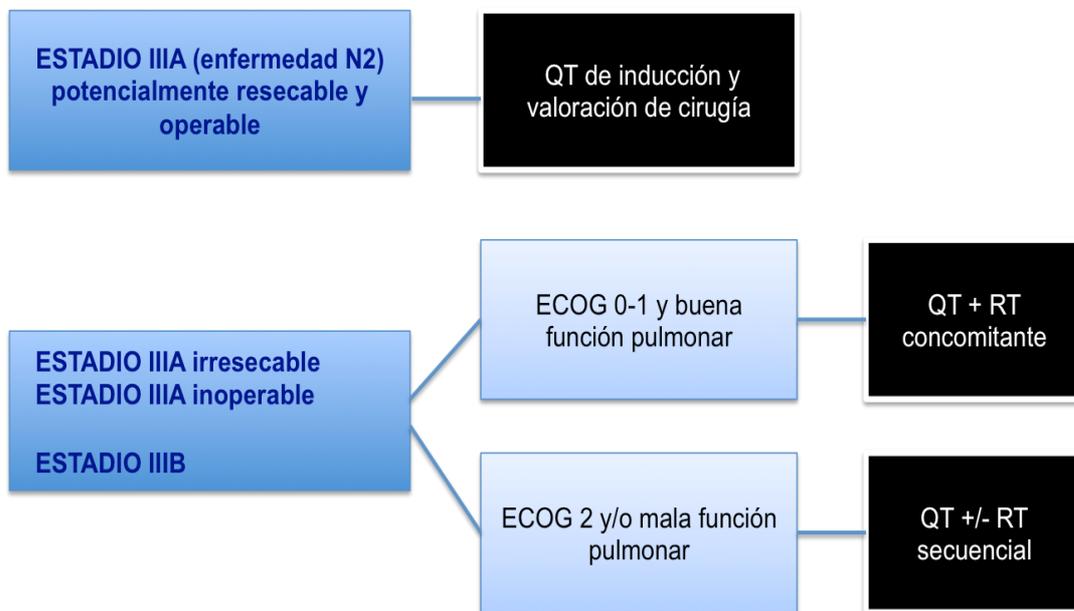
5. TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO

Todos los pacientes recibieron tratamiento oncológico con QT o quimiorradioterapia según estadio y comorbilidades, de acuerdo con el Protocolo de Manejo del Cáncer de Pulmón del Servicio de Oncología Médica, basado en las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Oncología Médica²⁸⁴ y Sociedad Española de Oncología Médica²⁸⁵.

5.1. TRATAMIENTO DE CPNCP LOCALMENTE AVANZADO (ESTADIOS IIIA Y IIIB)

Cada paciente fue valorado individualmente en el Comité Multidisciplinar de Tumores Torácicos de nuestro centro, previo a la visita en la consulta de Oncología Médica, para definir la mejor opción de tratamiento adaptado a comorbilidades, criterios de irresecabilidad o criterios de inoperabilidad. En la **Figura 24** se esquematizan las pautas que se siguieron al respecto.

Figura 24. Algoritmo de tratamiento multidisciplinar de pacientes con CPNCP en estadios IIIA o IIIB incluidos en el estudio.



QT, quimioterapia; RT, radioterapia; ECOG, escala Eastern Cooperative Oncology Group²⁸³.

5.1.1. REGÍMENES DE QT DE INDUCCIÓN (TABLA 17)

5.1.1.1. Pacientes aptos para ser tratados con cisplatino:

Cisplatino más gemcitabina.

5.1.1.2. Pacientes con comorbilidades o no candidatos a cisplatino:

Paclitaxel más carboplatino.

Tabla 17. Esquemas de quimioterapia de inducción.

CISPLATINO – GEMCITABINA					
	Dosis (mg/m ²)	Vía	Días	Ciclos	Número de ciclos
Cisplatino	75	iv	1	Cada 21 días	4
Gemcitabina	1.250	iv	1 y 8	Cada 21 días	4
PACLITAXEL – CARBOPLATINO					
	Dosis (mg/m ²)	Vía	Días	Ciclos	Número de ciclos
Paclitaxel	200	iv	1	Cada 21 días	4
Carboplatino	AUC 5	iv	1	Cada 21 días	4

iv, intravenoso; AUC, área bajo la curva según fórmula de Calvert ²⁸⁶.

5.1.2. REGÍMENES DE QT CONCOMITANTE CON RT (TABLA 18)

5.1.2.1. Pacientes aptos para ser tratados con cisplatino:

Cisplatino más etopósido concomitante con RT torácica (2 Gray por sesión diaria durante 6 o 7 semanas).

5.1.2.2. Pacientes no aptos para ser tratados con cisplatino:

Paclitaxel más carboplatino concomitante con RT torácica (2 Gray por sesión diaria durante 6 o 7 semanas).

Tabla 18. Esquemas de quimioterapia concomitante con radioterapia torácica.

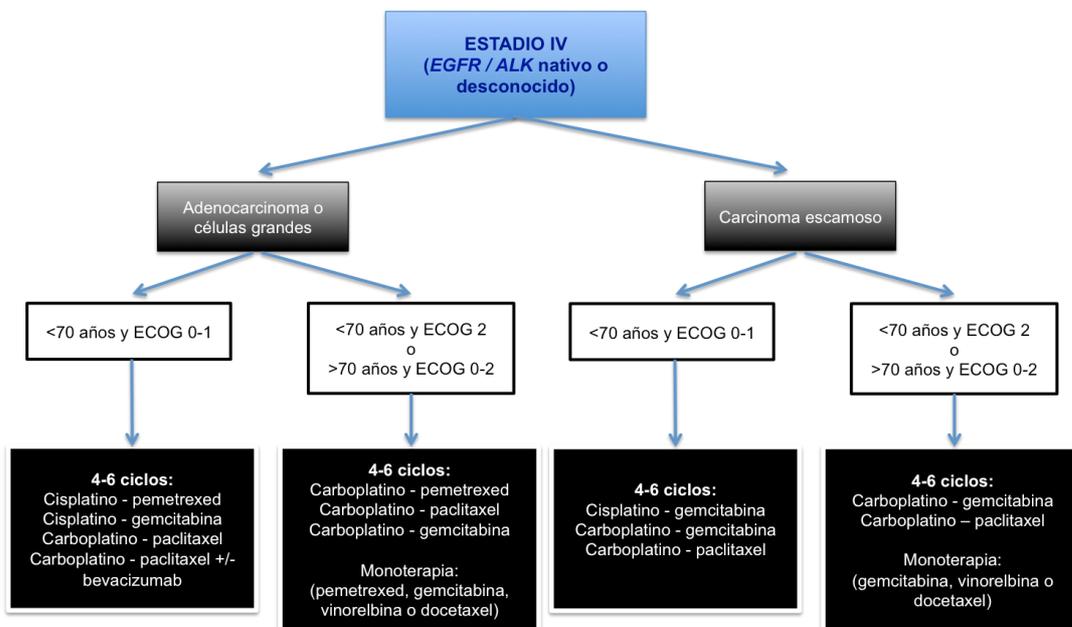
CISPLATINO – ETOPÓSIDO					
	Dosis (mg/m ²)	Vía	Días	Ciclos	Número de ciclos
Cisplatino	50	iv	1, 8, 29, 36	2	Durante la RT
Etopósido	50	iv	1 a 5, 29 a 33	2	Durante la RT
PACLITAXEL – CARBOPLATINO					
	Dosis (mg/m ²)	Vía	Días	Ciclos	Número de ciclos
Paclitaxel	50	iv	1	Cada 7 días	Durante la RT
Carboplatino	AUC 2	iv	1	Cada 7 días	Durante la RT

RT, radioterapia; iv, intravenoso; AUC, área bajo la curva según fórmula de Calvert ²⁸⁶.

5.2. TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO DE CPNCP METASTÁSICO (ESTADIO IV, EGFR/ALK NATIVO O DESCONOCIDO):

La elección del esquema citostático se realizó considerando la histología, edad, sintomatología, perfil de toxicidad y comorbilidades del paciente. Cada caso se valoró de manera individualizada en nuestra sesión clínica de oncología médica, previo al inicio del tratamiento sistémico. En la **Figura 25** se esquematizan las pautas que se siguieron.

Figura 25. Algoritmo de tratamiento de pacientes con CPNCP en estadio IV incluidos en el estudio.



ECOG, escala Eastern Cooperative Oncology Group²⁸³.

5.2.1. ADENOCARCINOMA O CARCINOMA DE CÉLULAS GRANDES; ECOG 0-1 (TABLA 19)

5.2.1.1. Pacientes aptos para ser tratados con cisplatino:

Cisplatino más pemetrexed o cisplatino más gemcitabina.

5.2.1.2. Pacientes aptos para ser tratados con bevacizumab:

Paclitaxel más carboplatino más bevacizumab.

5.2.1.3. Pacientes no aptos para ser tratados con cisplatino:

Carboplatino más pemetrexed o paclitaxel o gemcitabina.

**5.2.2. ADENOCARCINOMA O CARCINOMA DE CÉLULAS GRANDES;
ECOG 2 (TABLA 19)**

5.2.2.1. Esquemas de combinación:

Carboplatino más pemetrexed o paclitaxel o gemcitabina.

5.2.2.2. Monoterapia:

Gemcitabina, vinorelbina, pemetrexed o docetaxel.

Tabla 19. Esquemas de quimioterapia para CPNCP avanzado o metastásico e histología adenocarcinoma o carcinoma de células grandes.

CISPLATINO – PEMETREXED					
	Dosis (mg/m ²)	Vía	Días	Ciclos	Número de ciclos
Cisplatino	75	iv	1	Cada 21 días	4 a 6 ciclos
Pemetrexed	500	iv	1	Cada 21 días	4 a 6 ciclos
CARBOPLATINO – PEMETREXED					
	Dosis (mg/m ²)	Vía	Días	Ciclos	Número de ciclos
Carboplatino	AUC 5	iv	1	Cada 21 días	4 a 6 ciclos
Pemetrexed	500	iv	1	Cada 21 días	4 a 6 ciclos

Tabla 19. Esquemas de quimioterapia para CPNCP avanzado o metastásico e histología adenocarcinoma o carcinoma de células grandes. (continuación)

PACLITAXEL – CARBOPLATINO					
	Dosis (mg/m ²)	Vía	Días	Ciclos	Número de ciclos
Paclitaxel	200	iv	1	Cada 21 días	4 a 6 ciclos
Carboplatino	AUC 5	iv	1	Cada 21 días	4 a 6 ciclos
PACLITAXEL – CARBOPLATINO – BEVACIZUMAB					
	Dosis (mg/m ²)	Vía	Días	Ciclos	Número de ciclos
Paclitaxel	200	iv	1	Cada 21 días	4 a 6 ciclos
Carboplatino	AUC 6	iv	1	Cada 21 días	4 a 6 ciclos
Bevacizumab	15 mg/kg	iv	1	Cada 21 días	4 a 6 ciclos
CISPLATINO – GEMCITABINA					
	Dosis (mg/m ²)	Vía	Días	Ciclos	Número de ciclos
Cisplatino	80	iv	1	Cada 21 días	4 a 6 ciclos
Gemcitabina	1.000	iv	1 y 8	Cada 21 días	4 a 6 ciclos
CARBOPLATINO – GEMCITABINA					
	Dosis (mg/m ²)	Vía	Días	Ciclos	Número de ciclos
Carboplatino	AUC 5	iv	1	Cada 21 días	4 a 6 ciclos
Gemcitabina	1.000	iv	1 y 8	Cada 21 días	4 a 6 ciclos
GEMCITABINA					
	Dosis (mg/m ²)	Vía	Días	Ciclos	Número de ciclos
Gemcitabina	1.000	iv	1 y 8	Cada 21 días	4 a 6 ciclos

Tabla 19. Esquemas de quimioterapia para CPNCP avanzado o metastásico e histología adenocarcinoma o carcinoma de células grandes. (continuación)

VINORELBINA					
	Dosis (mg/m ²)	Vía	Días	Ciclos	Número de ciclos
Vinorelbina	30	iv	1 y 8	Cada 21 días	4 a 6 ciclos
DOCETAXEL					
	Dosis (mg/m ²)	Vía	Días	Ciclos	Número de ciclos
Docetaxel	75	iv	1	Cada 21 días	4 a 6 ciclos
PEMETREXED					
	Dosis (mg/m ²)	Vía	Días	Ciclos	Número de ciclos
Pemetrexed	500	iv	1	Cada 21 días	4 a 6 ciclos

iv, intravenoso; AUC, área bajo la curva según fórmula de Calvert²⁸⁶.

5.2.3. CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS; ECOG 0-1 (TABLA 20)

5.2.3.1. Pacientes aptos para ser tratados con cisplatino:

Cisplatino más gemcitabina.

5.2.3.2. Pacientes no aptos para ser tratados con cisplatino:

Carboplatino más gemcitabina o paclitaxel.

5.2.4. CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS; ECOG 2 (TABLA 20)

5.2.4.1. Esquemas de combinación:

Carboplatino más gemcitabina o paclitaxel.

5.2.4.2. Monoterapia:

Gemcitabina, vinorelbina o docetaxel.

Tabla 20. Esquemas de quimioterapia para CPNCP avanzado o metastásico e histología escamosa.

CISPLATINO – GEMCITABINA					
	Dosis (mg/m ²)	Vía	Días	Ciclos	Número de ciclos
Cisplatino	80	iv	1	Cada 21 días	4 a 6 ciclos
Gemcitabina	1.000	iv	1 y 8	Cada 21 días	4 a 6 ciclos
CARBOPLATINO – GEMCITABINA					
	Dosis (mg/m ²)	Vía	Días	Ciclos	Número de ciclos
Carboplatino	AUC 5	iv	1	Cada 21 días	4 a 6 ciclos
Gemcitabina	1.000	iv	1 y 8	Cada 21 días	4 a 6 ciclos
PACLITAXEL – CARBOPLATINO					
	Dosis (mg/m ²)	Vía	Días	Ciclos	Número de ciclos
Paclitaxel	200	iv	1	Cada 21 días	4 a 6 ciclos
Carboplatino	AUC 5	iv	1	Cada 21 días	4 a 6 ciclos
GEMCITABINA					
	Dosis (mg/m ²)	Vía	Días	Ciclos	Número de ciclos
Gemcitabina	1.000	iv	1 y 8	Cada 21 días	4 a 6 ciclos
VINORELBINA					
	Dosis (mg/m ²)	Vía	Días	Ciclos	Número de ciclos
Vinorelbina	30	iv	1 y 8	Cada 21 días	4 a 6 ciclos
DOCETAXEL					
	Dosis (mg/m ²)	Vía	Días	Ciclos	Número de ciclos
Docetaxel	75	iv	1	Cada 21 días	4 a 6 ciclos

iv, intravenoso; AUC, área bajo la curva según fórmula de Calvert ²⁸⁶.

6. VISITAS Y SEGUIMIENTO

Cada paciente fue valorado clínicamente cada dos o tres semanas durante su visita programada para tratamiento quimioterápico en la consulta ambulatoria de CP. Tras finalizar el tratamiento con QT o quimiorradioterapia, se concertaba nueva visita con pruebas radiológicas de reevaluación del proceso neoplásico en un plazo aproximado de cuatro semanas. Todos los pacientes se siguieron prospectivamente de forma regular y continua por el oncólogo según la práctica clínica habitual. El seguimiento completo de los pacientes se programó para una duración de 12 meses.

7. VARIABLES A DETERMINAR

Los resultados de las diversas pruebas realizadas básicamente con cada uno de los pacientes se recogieron en una base de datos creada específicamente para ello en el programa estadístico IBM SPSS Statistics (IBM corporation, Armonk NY) versión 21.0. A continuación, se enumeran las variables que se determinaron.

7.1. VARIABLES BASALES RELACIONADAS CON EL PACIENTE

Edad al diagnóstico de CPNCP

Sexo

Peso y talla

Hábito tabáquico

Índice de masa corporal (IMC)

Historia previa de ETV

Historia familiar de ETV

Comorbilidades

- a. EPOC (SÍ / NO)
- b. Enfermedad renal (SÍ / NO)
- c. Insuficiencia cardíaca (SÍ / NO)
- d. Cardiopatía isquémica (SÍ / NO)
- e. Hipertensión arterial (SÍ / NO)
- f. Diabetes mellitus (SÍ / NO)
- g. Dislipemia (hipercolesterolemia / hipertrigliceridemia) (SÍ / NO)
- h. Antecedentes de insuficiencia venosa / varices (SÍ / NO)
- i. Historia previa de trombosis arterial (SÍ / NO)

Calidad de vida del paciente o estado funcional, valorada según la escala ECOG²⁸³, que se puntúa de 0 a 5 y cuyos valores son:

- a. ECOG 0: el paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.
- b. ECOG 1: el paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas. El paciente solo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno.
- c. ECOG 2: el paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales solo.
- d. ECOG 3: El paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria como por ejemplo el vestirse.
- e. ECOG 4: El paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como por ejemplo la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso la alimentación.
- f. ECOG 5: El paciente está moribundo o morirá en horas.

Escala de Khorana

Se calculó el riesgo de ETV en cada paciente previo al inicio del tratamiento quimioterápico ambulatorio, de acuerdo con el modelo predictivo de Khorana⁹¹.

Factores de riesgo genéticos

a. Mutación R506Q (FVL) en el gen del FV (*F5*)

SÍ (homocigoto, heterocigoto) / NO

b. Mutación G20210A del gen de la protrombina (*F2*)

SÍ (homocigoto, heterocigoto) / NO

c. Grupo sanguíneo ABO (*ABO*)

Alelos A1, SÍ (homocigoto, heterocigoto) / NO

d. Mutación C46T del gen del FXII (*F12*)

SÍ (homocigoto, heterocigoto) / NO

e. Mutación R67X en el gen del ZPI (*SERPINA10*)

SÍ (homocigoto, heterocigoto) / NO

f. Mutación A384S en el gen de la AT (*SERPINC1*)

SÍ (homocigoto, heterocigoto) / NO

g. Mutación R306T (FV Cambridge) en el gen del FV (*F5*)

SÍ (homocigoto, heterocigoto) / NO

h. Mutación R306G (FV Hong-Kong) en el gen del FV (*F5*)

SÍ (homocigoto, heterocigoto) / NO

i. Mutación V34L en el gen del FXIII (*F13A*)

SÍ (homocigoto, heterocigoto) / NO

Biomarcadores séricos y plasmáticos

a. Hemoglobina

Rango de normalidad: 13,0-16,5 g/dL.

b. Plaquetas

Rango de normalidad: 130.000-450.000/ μ L.

c. Leucocitos

Rango de normalidad: 4.400-11.300/ μ L.

d. Dímero D

Rango de normalidad: 0,0-0,5 mg/L.

e. Proteína C reactiva (PCR)

Rango de normalidad: 0,0-0,5 mg/dL.

f. Fibrinógeno

Rango de normalidad: 200-350 mg/dl.

g. FVIII

Rango de normalidad: 60-170%.

h. sP-sel

Rango de normalidad: expresión semicuantitativa según unidades densitométricas arbitrarias (UDA) tras análisis por técnica *dot-blot* (se expondrá detalladamente más abajo).

i. Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA)

Rango de normalidad: 26-37 s.

j. Tiempo de protrombina (TP)

Rango de normalidad: 10,4-13 s.

k. *International Normalized Ratio* (INR)

Rango de normalidad: 0,84-1,16.

7.2. VARIABLES BASALES RELACIONADAS CON EL TUMOR

Estadio tumoral (según la clasificación TNM CPNCP 7ª Edición²⁸²)

- a. Estadio IIIA (T2N2, T3N2, T4N0, T4N1).
- b. Estadio IIIB (T2N3, T3N3, T4N3, T4N2).
- c. Estadio IV (cualquier T, cualquier N más M1a o M1b).

Histología

- a. Adenocarcinoma.
- b. Carcinoma epidermoide.
- c. Carcinoma de células grandes.
- d. Otros (excluyendo células pequeñas).

Grado de diferenciación histológica

- a. G1: bien diferenciado.
- b. G2: moderadamente diferenciado.
- c. G3: indiferenciado.

Localización anatómica de las metástasis

Fecha del diagnóstico del tumor

Definida como la fecha de biopsia positiva para malignidad.

7.3. VARIABLES BASALES RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO

Tratamiento quimioterápico

Fármacos recibidos antes del diagnóstico de ETV.

Bevacizumab

SÍ / NO

Tratamiento radioterápico

SÍ / NO

Concomitante / Secuencial

Radical / Paliativo

Cirugía oncológica pulmonar

SÍ / NO

Fecha de la cirugía.

Transfusiones

SÍ / NO

Eritropoyetina

SÍ / NO

Acetato de megestrol

SÍ / NO

Corticoides

SÍ / NO

Catéter venoso central

SÍ / NO

Valoración de la respuesta radiológica al tratamiento oncológico siguiendo los criterios RECIST 1.1. (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*)²⁸⁷

- a. Respuesta completa (RC): desaparición de todas las lesiones.
- b. Respuesta parcial (RP): reducción de más del 30% en la suma de los diámetros mayores de todas las lesiones diana, tomando como referencia la suma de los diámetros mayores de la situación inicial.
- c. Estabilización de la enfermedad (EE): no existencia de una reducción suficiente como para calificar la respuesta como parcial ni para considerar que exista progresión.
- d. Progresión de la enfermedad (PE): incremento de, al menos, un 20% en la suma de los diámetros mayores de la lesión diana, o aparición de lesiones nuevas (entendiendo por lesiones diana todas las lesiones, hasta un máximo de cinco por órgano y diez en total, que se seleccionan por su tamaño y por la disponibilidad repetida en distintos cortes de TAC).

Supervivencia global (SG)

Definida como el tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la fecha de la muerte como resultado de cualquier causa.

Situación actual

Vivo sin enfermedad / Vivo con enfermedad / Pérdida de seguimiento / Exitus

Fecha de exitus

7.4. VARIABLES RELACIONADAS CON EL ETV

ETV durante el seguimiento

SÍ / NO

Fecha del diagnóstico de ETV

Fecha del último ciclo de QT previo al ETV

Localización y sintomatología de ETV

a. TVP de miembros inferiores (MMII)

Incidental / Sintomática.

Proximal / Distal.

b. TVP de miembros superiores (MMSS)

Incidental / Sintomática.

c. EP

Incidental / Sintomático.

Pulmón derecho / izquierdo.

Unilateral / Bilateral.

Central / Lobar / Segmentario / Subsegmentario.

d. TVP + EP

e. TVP visceral (vena porta, mesentérica superior, esplénica, renal, cava inferior...)

Incidental / Sintomática.

f. Trombosis venosa de localización atípica (yugular, cerebral...).

Incidental / Sintomática.

g. TVP asociada a CVC

Incidental / Sintomática.

Recurrencia del ETV

SÍ / NO

Fecha de la recurrencia.

Sintomatología: Incidental / Sintomática.

Localización: TVP / EP.

8. METODOLOGÍA

8.1. OBTENCIÓN DE LAS MUESTRAS BIOLÓGICAS

Las extracciones de sangre venosa periférica se llevaron a cabo en la Consulta de Enfermería Oncológica, mediante venopunción estéril en fosa ante-cubital, antebrazo o dorso de la mano con sistema de vacío. La extracción basal (**Tabla 21**) se realizó antes de iniciar el primer ciclo de QT (día -3 a -1). Para ello se utilizaron los siguientes tubos (BD Biosciences, San José, CA, EE.UU.):

- **BD Vacutainer 9NC** (citrato sódico al 3.2%): dos tubos de 2,7 mL para obtener plasma.
- **BD Vacutainer SST™ II Advance** con gel: un tubo de 8,5 mL para determinación en suero.
- **BD Vacutainer EDTA K3E**: un tubo de 3 mL para obtener sangre total anticoagulada.
- **BD Vacutainer EDTA K2E**: dos tubos de 10 mL para obtener sangre total anticoagulada y congelarla de inmediato a -80°C en el Laboratorio de Hematología.

8.2. DETERMINACIONES CON SANGRE TOTAL

El análisis de las muestras biológicas (hemograma completo, bioquímica general, estudio de coagulación básico, fibrinógeno y dímero D) se llevó a cabo en el Laboratorio de Análisis Clínicos y Hematología del Hospital Universitario Torrecárdenas (Almería).

8.2.1. HEMATIMETRÍA

El recuento de los parámetros hematimétricos (leucocitos, plaquetas y hemoglobina) se determinó rutinariamente en las dos horas siguientes a la extracción utilizando un analizador automático de hematología Siemens Advia 120/2120 (Siemens, Erlangen, Alemania).

Tabla 21. Extracción de muestras biológicas.

Extracción basal (días -3 a -1 previos a iniciar 1º ciclo QT)
<ul style="list-style-type: none">- Hemograma completo- Bioquímica general- Estudio básico de coagulación (TP, TTPA, INR, fibrinógeno)- Dímero D y FVIII (%)- sP-sel- Estudio de trombofilia genética

TP, tiempo de protrombina; TTPA, tiempo de tromboplastina parcial activada; INR, International Normalized Ratio; QT, quimioterapia; FVIII (%), factor VIII coagulante; sP-sel, fracción soluble de la P-selectina.

8.2.2. FRACCIÓN SOLUBLE DE LA P-SELECTINA

La expresión de sP-sel en plasma se detectó mediante la técnica de inmunodetección indirecta de *dot-blot*, que incluye un análisis densitométrico. Este método, ampliamente utilizado²⁸⁸, determina la expresión en unidades densitométricas arbitrarias (UDA), lo cual permite comparar la expresión de la proteína entre los distintos grupos de pacientes de forma semicuantitativa. Por su importancia en el presente trabajo, vamos a explicar este procedimiento de modo detallado.

a. Extracción de muestra biológica

Antes de iniciar el primer ciclo de tratamiento quimioterápico se extrajo sangre en un tubo de 10 mL (BD Vacutainer EDTA K2E) para la congelación inmediata de sangre total a -80°C en el Laboratorio de Hematología. Al finalizar el reclutamiento

de todos los pacientes, se realizó el envío de las 90 muestras en nieve carbónica a la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

b. Dot-blot

El *dot-blot* es una técnica analítica para la detección y cuantificación de proteínas dentro de una muestra biológica. Es similar al *Western blot* excepto por el hecho de que las proteínas no se separan previamente por electroforesis, sino que son depositadas directamente sobre una membrana sintética en forma de una pequeña gota de una solución concentrada. El método se ha adaptado a equipos de 96 pocillos compatibles con microplacas, con las consiguientes ventajas tanto en términos de manipulación como de cantidad de muestras que se pueden analizar simultáneamente. La absorción de la gota provoca la adhesión de la proteína a la membrana a modo de mancha (*dot*). Existen dispositivos que, aplicando una succión que induce la penetración de la solución, facilitan la aplicación de las proteínas sobre la membrana (**Figura 26**).

c. Material requerido

- Dispositivo *dot-blot*
- Papel de filtro
- Membrana de nitrocelulosa de polifluoruro de vinilideno (PVDF)
- Tampón fosfato salino (PBS) para lavado
- Albúmina de suero bovino (BSA)
- Anticuerpo primario:
 - *Mouse anti-human P-selectin* (Santa Cruz, Santa Cruz, CA, EE.UU.), Sc-8419 (dilución 1:1.000).
- Anticuerpo secundario:
 - *Goat anti-mouse IgG-HRP* (Santa Cruz), Sc-2031 (dilución 1:500).
- Kit de detección ECL plus (Amersham, RPN 2132)

d. Protocolo

1. Para preparar la membrana de PVDF (fluoruro de polivinilideno) con un tamaño de poro de 0,45 μm para la inmovilización de proteínas, ésta se

activó durante 10 minutos con metanol, para hidratarla a continuación durante otros 10 minutos con PBS (solución salina de fosfatos).

2. La membrana se introdujo en el equipo de *dot-blot* y se añadieron 100 μL de PBS a cada uno de los 96 pocillos, para optimizar su hidratación. La solución se filtró por gravedad.

Figura 26. Ejemplo de dispositivo dot-blot.



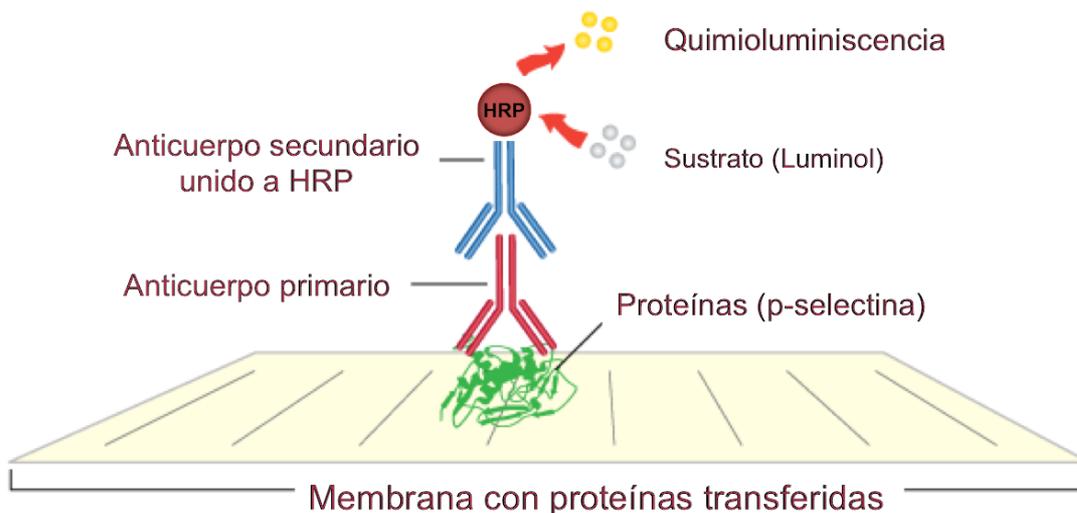
3. Una vez filtrado todo el líquido, se añadieron 20 μg de cada muestra por pocillo, que se dejaron durante toda la noche a 4°C para que se filtraran por gravedad.
4. A continuación, se realizó una serie de lavados, primero con 25 μL de PBS filtrando por gravedad, y luego con otros 400 μL de PBS filtrando al vacío.
5. Se extrajo la membrana del aparato y se introdujo en la solución de bloqueo con BSA (albúmina de suero bovino) al 5% en PBS durante una hora, para evitar uniones inespecíficas del anticuerpo a la membrana. Tras el bloqueo se añadió el anticuerpo primario anti-P-selectina, diluido en BSA

al 2%. La membrana se incubó durante una hora a temperatura ambiente, o durante 24 horas a 4°C.

6. Tras dos lavados de la membrana con PBS durante cinco minutos, ésta se incubó con el anticuerpo secundario marcado, diluido en BSA al 5%, y se dejó durante una hora a temperatura ambiente o toda la noche a 4°C. Finalmente, tras otros dos lavados similares a los anteriores, se procedió a la detección de las proteínas por quimioluminiscencia mejorada con ECL plus. Esta imagen se analizó por densitometría para evaluar la cantidad relativa de mancha y cuantificar el resultado en términos de densidad óptica (*Quantity One*, Bio-Rad, Hercules, CA, EE.UU.).

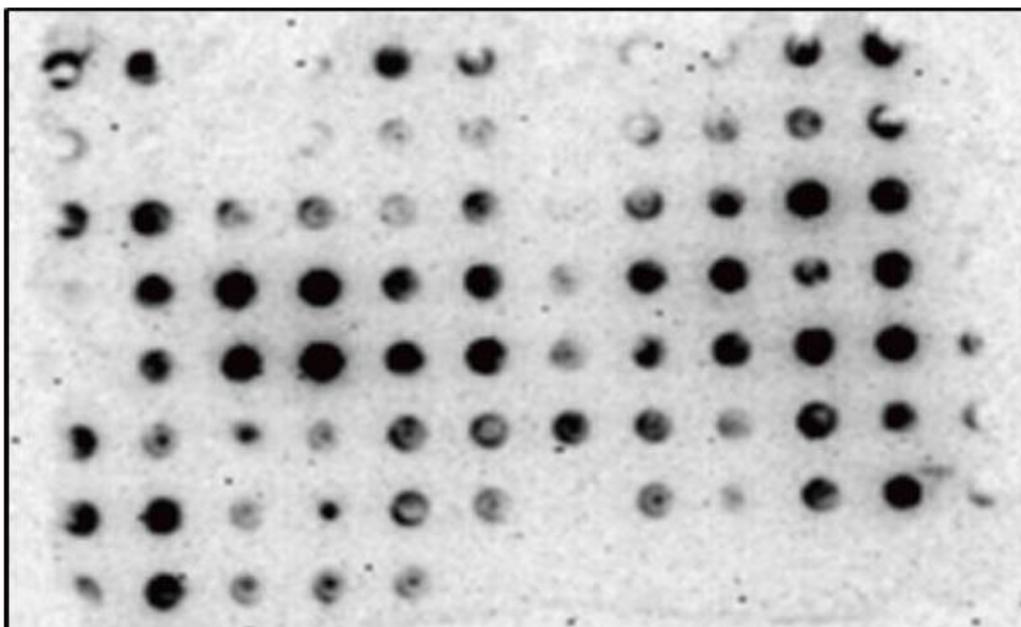
En nuestro experimento se emplearon un anticuerpo monoclonal (Ac Mo) murino (IgG) anti P-selectina (Sc-8419, Santa Cruz Biotechnology, Dallas, Texas, EE.UU.) como anticuerpo primario y un anticuerpo policlonal anti-IgG murina, acoplado a la enzima *horseradish peroxidase* (HRP) como anticuerpo secundario (Sc-2031, Santa Cruz Biotechnology, Dallas, Texas, EE.UU.) (**Figura 27**). Para el revelado se utilizó el kit de quimioluminiscencia ECL plus (GE Healthcare, Piscataway, NJ, EE.UU.), que emplea luminol, sustrato quimioluminiscente de la HRP. La captura de la imagen digital de la mancha o *dot* se llevó a cabo mediante un dispositivo que incluía una cámara CCD (*cooled-Charge-coupled device*) y se analizó mediante densitometría para “semicuantificar” el resultado en términos de UDA gracias al *software* Quantity One (Bio-Rad). La **Figura 28** muestra la imagen de la membrana una vez llevado a cabo el revelado: cada *dot* corresponde a una muestra, y su intensidad es proporcional a la cantidad de sP-sel presente en cada paciente del estudio.

Figura 27. Ilustración de la detección de proteínas mediante dot-blot.



HRP: peroxidasa de rábano (horseradish peroxidase).

Figura 28. Imagen de membrana del dot-blot de nuestro estudio tras su revelado.



Cada punto corresponde a un pocillo, es decir, a la muestra de un paciente. La intensidad del marcaje quimioluminiscente es, en último término, proporcional a la cantidad de sP-sel presente en la muestra.

8.2.3. ESTUDIO DE BIOMARCADORES GENÓMICOS

Para el estudio de trombofilia se empleó el kit Thrombo inCode Kit Universal (Ferrer inCode, Barcelona, España), que permite el genotipado simultáneo *in vitro* de 12 SNP potencialmente asociados a trombosis a partir de muestras de sangre (**Tabla 22**). El método se basa en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real (RT-PCR) y emplea sondas Taqman (Applied Biosystems, Foster City, CA, EE.UU.)¹³⁸. Previamente al inicio del tratamiento quimioterápico se realizó una extracción de 10 mL de sangre total en tubos BD Vacutainer EDTA K2E, que posteriormente fueron almacenados a -80°C hasta la finalización del reclutamiento, momento en el que las muestras se enviaron al Instituto de Investigación Biomédica del Hospital Santa Creu y Sant Pau (Barcelona), donde se llevaron a cabo las determinaciones.

Tabla 22. Variantes detectadas por *Thrombo inCode*.

AmpliMix	Gen	SNP	Mutación	Fluoróforo	Alelo
1	F2	rs1799963	G20210A	FAM	G
				HEX	A
	F5	rs6025	R506Q (FVL)	TxR	G
				Atto	A [†]
2	F5	rs118203905	R306G (FV Hong Kong)	FAM	G
				HEX	A [†]
		rs118203906	R306T (FV Cambridge)	TxR	G
				Atto	C [†]
3	F12	rs1801020	C46T	FAM	C
				HEX	T [†]
	F13A	rs5985	V34L	TxR	T [‡]
				Atto	G
4	ABO	rs7853989	n.a.*	FAM	G
				HEX	C
		rs8176719	n.a.*	TxR	delG
				Atto	G

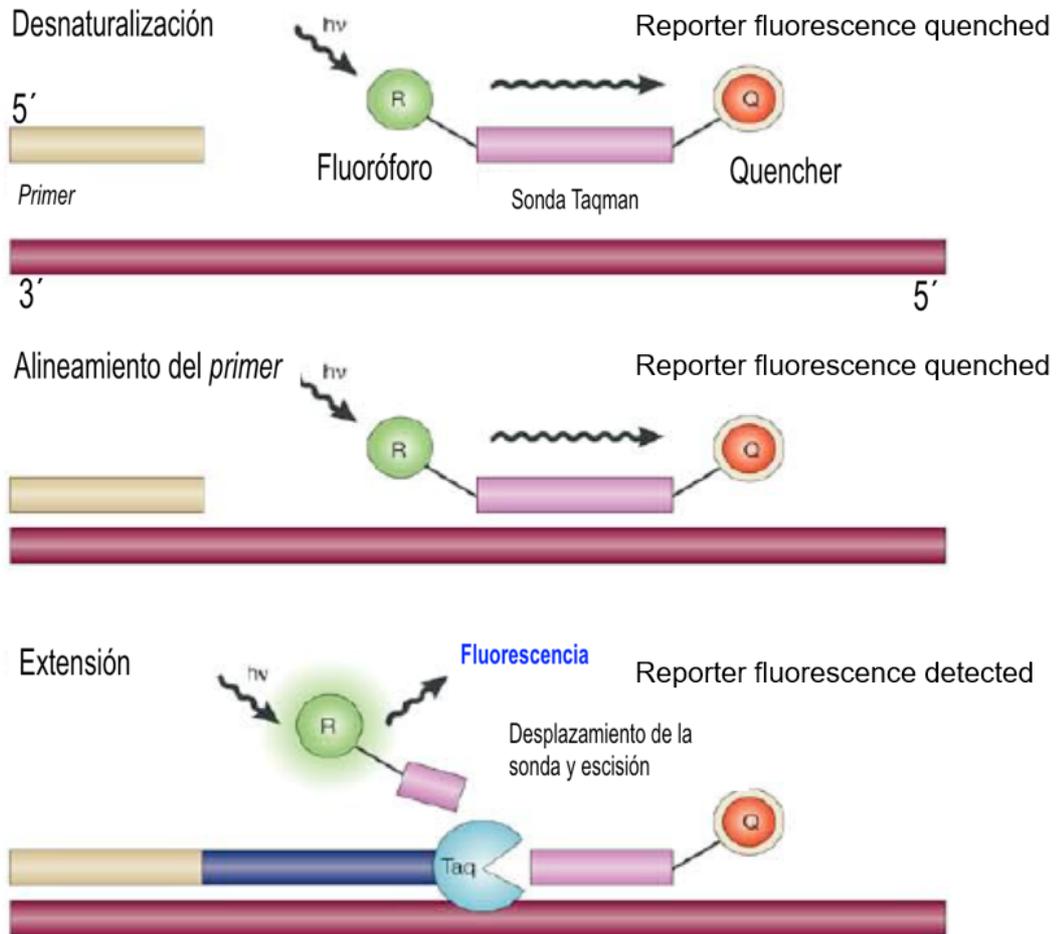
Tabla 22. Variantes detectadas por *Thrombo inCode*. (continuación)

AmpliMix	Gen	SNP	Mutación	Fluoróforo	Alelo
5	ABO	rs8176743	n.a.*	FAM	A
				HEX	G
		rs8176750	n.a.*	TxR	delC
				Atto	C
6	SERPINA10	rs2232698	R67X	FAM	C
				HEX	T [†]
	SERPINC1	rs121909548	A384S	TxR	G
				Atto	T [†]

En cada reacción se analizan dos mutaciones diferentes (o presencia/ausencia del alelo A1 en el caso de ABO). Las sondas y cebadores diseñados para detectar los SNPs se concentran en AmpliMixes (Amx). Existe un Amx por reacción, de modo que el kit consta de un total de seis Amx diferentes. SNPs, polimorfismos de un solo nucleótido; FV, factor V; FVL, factor V Leiden. *n.a., no aplicable ya que no se busca la presencia de una mutación, sino si el individuo es portador del alelo A1 del gen ABO, y de serlo, si lo es en homocigosis o heterocigosis. [†]Alelo de riesgo. [‡]Alelo protector.

TiC es una prueba alelo-específica basada en seis reacciones simultáneas de RT-PCR en las que se utilizan sondas de hidrólisis Taqman (Applied Biosystems), una vez que se ha extraído el ADN de las muestras mediante el equipo de extracción automático Maxwell 16 IVD (Promega, Madison, WI, EE.UU.). La RT-PCR es una variante de la PCR que se utiliza para amplificar una región específica del ADN y, simultáneamente, cuantificarla. Para llevar a cabo esta reacción se utiliza una sonda, es decir, un fragmento de ADN complementario a la parte del ADN que queremos amplificar. La sonda lleva adheridas dos moléculas: la primera fluorescente, llamada fluoróforo y la segunda, capaz de inhibir la emisión de fluorescencia por parte de la primera, llamada *quencher*. Sólo cuando la sonda es desplazada de su sitio por acción de la ADN polimerasa durante la fase de extensión, el fluoróforo se libera de la acción del *quencher* y emite fluorescencia al ser iluminado con un láser. Lógicamente, este fenómeno solo se produce si en el ADN del sujeto en estudio existe la secuencia complementaria a la sonda (Figura 29).

Figura 29. Representación esquemática de un ensayo de RT-PCR usando el método Taqman.

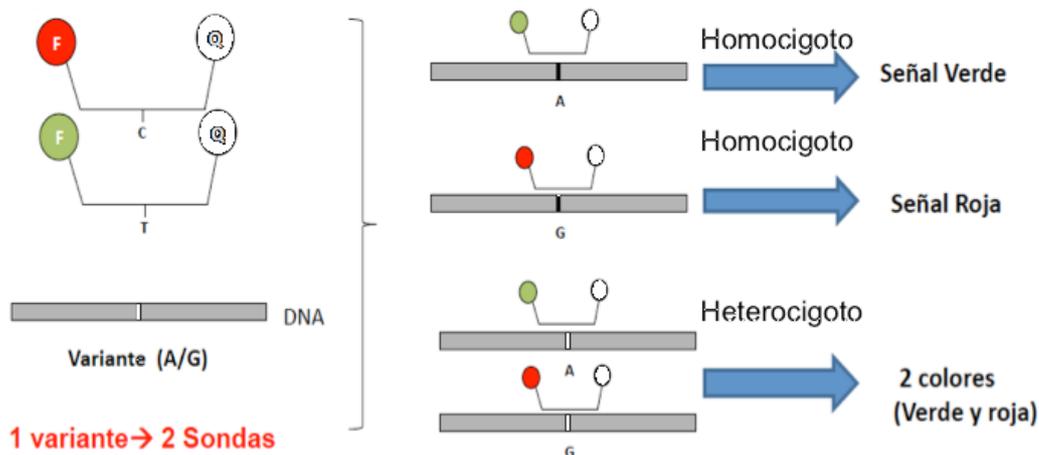


Para cada polimorfismo, el método emplea un fragmento de ADN (sonda) complementario a la parte que se pretende amplificar. A la sonda se le ha conjugado una molécula fluorescente, fluoróforo, y otra molécula que inhibe la fluorescencia, quencher, de tal forma que el fluoróforo se libera de la acción del quencher solo cuando la sonda es desplazada de su sitio por acción de la ADN polimerasa. Únicamente en esas circunstancias el fluoróforo es capaz de emitir fluorescencia al ser iluminado con un láser. En la secuencia de imágenes se aprecia cómo la emisión de fluorescencia (verde) ante el estímulo del láser (flecha quebrada) se produce solo cuando la ADN polimerasa (azul claro) induce la separación del quencher (naranja) durante el proceso de extensión del ADN (azul oscuro). Primer, cebador que se requiere para que la ADN polimerasa lleve a cabo su acción de generación de la hebra complementaria a la original (a la que dicho cebador se ha unido específicamente).

Para cada locus concreto se determina la generación de productos de RT-PCR mediante un sistema de dos sondas Taqman® marcadas mediante sendos fluoróforos. El ensayo utiliza la actividad 5' exonucleasa de la ADN polimerasa y las citadas sondas para determinar la presencia o ausencia del SNP a examen. El fluoróforo correspondiente a la sonda específica del SNP emite en una longitud de

onda concreta mientras que el correspondiente a la sonda específica del ADN “no mutado” emite en una diferente. El termociclador cuantifica la fluorescencia emitida durante cada ciclo de la RT-PCR de tal manera que, en último término, dicha fluorescencia será proporcional a la cantidad de ADN que se esté amplificando. De esta manera, los colores indicarán no solo si el paciente porta o no el SNP a examen, sino si lo hace de forma homo o heterocigota. La **Figura 30** propone un ejemplo práctico de cómo interpretar las fluorescencias obtenidas para determinar correctamente la presencia/ausencia de uno u otro genotipo.

Figura 30. Determinación de los genotipos mediante sondas Taqman.



Se muestra cómo, en virtud del tipo de fluorescencia emitida (monocolor verde, monocolor roja o bicolor), se puede determinar el genotipo de un locus concreto. El kit consta de seis Amx diferentes, y cada Amx contiene todo el material necesario (sondas, cebadores, ADN polimerasa, etc.) para ofrecer información acerca de un total de dos loci. Amx, AmpliMix.

Para interpretar las señales de fluorescencia detectadas con cada muestra (tubo de reacción) se llevó a cabo una serie de cálculos específicos que permitirían determinar los genotipos de las muestras clínicas en la Plataforma EP1 Fluidigm (Fluidigm Corporation, South San Francisco, CA, EE.UU.). La aplicación informática TIC facilita finalmente el cálculo de los genotipos y la generación de informes individualizados por muestra.

8.3. DETERMINACIONES CON PLASMA

Las muestras de sangre total fueron recogidas en tubos con citrato sódico al 3.2% (BD Vacutainer 9NC) y procesadas en las primeras cuatro horas tras la extracción. Se obtuvo plasma citratado pobre en plaquetas mediante centrifugación a 2.500 g durante 15 minutos, y con él se realizaron los estudios básicos de coagulación (TP, TTPA y fibrinógeno), además de la determinación de los niveles de dímero D y de FVIII (%).

8.3.1. ESTUDIOS BÁSICOS DE COAGULACIÓN

La determinación del TP, del TTPA, del fibrinógeno y del dímero D se realizó de forma automática en un coagulómetro CS5100 integrado en un sistema robotizado LabCell (Siemens, Múnich, Alemania).

8.3.1.1. TP

El plasma se incuba con tromboplastina y calcio, y se determina el tiempo transcurrido hasta la formación del coágulo de fibrina. Los rangos de normalidad para nuestro laboratorio oscilaban entre 10,4 y 13,0 segundos. En nuestro estudio, como fuente de FT se utilizó tromboplastina liofilizada extraída de placenta humana Thromborel S (Siemens, Múnich, Alemania).

8.3.1.2. TTPA

En este caso, el plasma se incuba con fosfolípidos, que proporcionan las superficies con carga negativa, y calcio, para determinar a continuación el tiempo transcurrido hasta la formación del coágulo de fibrina. Los rangos de normalidad para nuestro laboratorio oscilaban entre 26 y 37 segundos. En nuestro estudio, para activar la vía intrínseca se utilizaron partículas de bióxido de silicio y fosfolípidos vegetales Pathromtin SL (Siemens, Múnich, Alemania).

8.3.1.3. INR

Para calcular el INR se utilizó el TP de cada paciente en cuestión. En concreto se dividió el valor obtenido por el valor del TP correspondiente al plasma de referencia, y el cociente se multiplicó por el índice de sensibilidad internacional (ISI).

8.3.1.4. Fibrinógeno

La determinación cuantitativa de fibrinógeno en plasma se realizó durante la determinación del TP. Diferentes aparatos foto-ópticos de medida de la coagulación presentan adicionalmente la capacidad de calcular los niveles de fibrinógeno durante la determinación del TP. La curva de calibración con la que calcular la concentración de fibrinógeno en cada muestra se construye en cada experimento atendiendo a la tabla de valores específicos de cada lote de reactivo. Los rangos de normalidad en nuestro laboratorio estaban establecidos entre 200 y 350 mg/dL. Como se ha dicho al describir el TP, en nuestro estudio se utilizó el reactivo Thromborel S (Siemens, Múnich, Alemania).

8.3.2. DÍMERO D

Para cuantificar el dímero D se utilizó un ensayo cuantitativo inmunoturbidimétrico, que se basa en la aglutinación entre el dímero D presente en la muestra y partículas de poliestireno recubiertas covalentemente por un Ac Mo dirigido frente al propio dímero D. La región de reconocimiento del Ac Mo en éste es capaz de unirse, simultáneamente, a dos epítomos. Por consiguiente, un Ac Mo es suficiente para poner en marcha una reacción de agregación, la cual se detecta debido al incremento de la turbidez. Los valores de sensibilidad y especificidad para esta técnica oscilan entre un 96 y un 99,5% y entre un 35 y un 40% respectivamente. Los rangos de normalidad en nuestro laboratorio estaban establecidos entre 0,00 y 0,50 mg/L. En este estudio se utilizó el kit INNOVANCE D-Dimer (Siemens, Múnich, Alemania).

8.3.3. FACTOR VIII (%)

La actividad coagulante en plasma del FVIII circulante, FVIII (%), se determinó mediante un método coagulativo en un coagulómetro BCS XP System (Siemens, Múnich, Alemania). Un plasma con una deficiencia en alguno de los factores que forman parte de la vía intrínseca, en este caso el FVIII, dará lugar a un TTPA prolongado. El plasma deficiente en un factor de coagulación concreto puede utilizarse, en combinación con el plasma “problema” del paciente para identificar y cuantificar en el paciente el déficit de ese factor de coagulación. En este caso, se analiza una mezcla del plasma deficiente en FVIII y del plasma del paciente en el contexto de un TTPA y el resultado se interpreta utilizando una curva de referencia obtenida a partir de diluciones de plasma humano estándar. Un plasma de paciente que carezca de FVIII o lo presente a una concentración anormalmente baja no será capaz de compensar la ausencia de dicho factor en el plasma deficiente en FVIII aportado por el ensayo y, por tanto, dará como resultado un TTPA prolongado. Nuestros valores de normalidad para el FVIII oscilaban entre el 60% y el 170% (porcentaje de tiempo obtenido en el TTPA con respecto al obtenido con el plasma estándar de referencia). En nuestro estudio se utilizó plasma deficiente en FVIII (Siemens, Múnich, Alemania) y, como reactivo para determinación del TTPA, el ya mencionado Pathromtin SL (Siemens, Múnich, Alemania).

En este trabajo siempre nos vamos a referir a esta variable como FVIII (%), para que no queden dudas de que el método utilizado no es antigénico. El procedimiento empleado es particularmente informativo, en el sentido de que refleja la cantidad de FVIII potencialmente activable.

8.4. DETERMINACIONES CON SUERO

Las muestras de sangre total fueron recogidas en tubos con gel separador (BD Vacutainer SST™ II Advance) a primera hora de la mañana tras ocho horas de

ayuno, y procesadas en las primeras cuatro horas tras la extracción. El suero se obtuvo mediante centrifugación a 2.000 g durante 12 minutos, y la determinación de las variables bioquímicas se realizó en el Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario Torrecárdenas.

8.4.1. BIOQUÍMICA GENERAL

Como práctica clínica habitual, previo al inicio del primer ciclo de tratamiento quimioterápico se determinaron los siguientes parámetros en el analizador Cobas 701 (cadena analítica COBAS 8000, Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania): glucosa (rango de normalidad: 60-110 mg/dL), urea (10-50 mg/dl), creatinina (0,2-1,3 mg/dL), bilirrubina total (0,1-1,3 mg/dL), gamma glutamiltransferasa (8-65 U/L), aspartato transaminasa (4-38 U/L), alanina transaminasa (4-40 U/L), lactato deshidrogenasa (6-480 U/L), fosfatasa alcalina (40-129 U/L), sodio (136-145 mEq/L), potasio (3,3-5,1 mEq/L), calcio (8,4-10,2 mg/dL), albúmina (3,4-4,8 g/dL) y colesterol total (110-200 mg/dL).

8.4.2. PROTEÍNA C REACTIVA

Se realizó un test *in vitro* CRPLX (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania) para la determinación cuantitativa de la PCR mediante un sistema automatizado Cobas C 701 en una cadena analítica COBAS 8000 (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania). Éste es un test inmunoturbidimétrico. La PCR humana se aglutina con las partículas de látex recubiertas con los Ac Mo anti-PCR. El precipitado se determina por turbidimetría en el citado sistema automatizado. Los rangos de normalidad oscilaban entre 0,00 y 0,50 mg/dL. En este estudio se emplearon como reactivos partículas de látex recubiertas con Ac Mo murinos anti-PCR en tampón de glicina y un tampón Tris con albúmina de suero bovino e inmunoglobulinas de ratón.

9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

9.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Se realizó un análisis descriptivo de las variables recogidas en el estudio. Se calcularon medidas de tendencia central y dispersión para las variables numéricas, y frecuencias absolutas y relativas para las cualitativas.

9.2. ANÁLISIS BIVARIANTE Y MULTIVARIANTE

Con el propósito de contrastar los resultados entre los grupos de pacientes (estratificados según hubieran tenido o no un ETV después del inicio de la QT ambulatoria), para comparar las variables cuantitativas se utilizó el test de la U de Mann-Whitney y para las cualitativas se empleó el test exacto de Fisher.

Posteriormente, en un análisis bivalente se identificó la asociación de cada una de las variables independientes con respecto a la variable dependiente “evento trombótico” (ETV) mediante el cálculo de sus correspondientes cocientes de riesgo (*hazard ratios*) crudos (HRc), definiendo el tiempo de seguimiento como el transcurrido desde el diagnóstico hasta la aparición de ETV, muerte o final de seguimiento. A continuación, se llevó a cabo un análisis de regresión de Cox multivariante para la variable dependiente, con el que se calcularían los cocientes de riesgo ajustados (HRa). En esta prueba solo se incluyeron las variables independientes cuya p había sido similar o inferior a 0.10 ($p \leq 0.10$) en el análisis bivalente. Este análisis se realizó mediante la eliminación progresiva o hacia atrás (*multivariate Cox-regression analysis with stepwise backward selection*), que permitiría seleccionar las variables que integrarían la escala predictiva definitiva. Una vez identificadas dichas variables, para construir la escala se empleó el método descrito por Sullivan et al.²⁸⁹. Como se verá más adelante, a la escala la llamamos “escala Thrombo-NSCLC”. Para valorar su capacidad predictiva se calculó la curva ROC y el AUC, asignando aquel punto de corte que garantizara

unos niveles de sensibilidad y especificidad adecuados. Además, se construyeron curvas de supervivencia (curvas de Kaplan-Meier), que se compararon mediante el test de Log-rank.

El mismo tipo de análisis bivalente descrito en el párrafo anterior se utilizó también para valorar la asociación entre las diversas variables basales recogidas en el estudio y la mortalidad. Se calcularon los correspondientes HRc, definiendo el tiempo de supervivencia como el transcurrido desde el diagnóstico hasta la muerte.

9.3. COMPARACIÓN DE LA CAPACIDAD PREDICTIVA DE ETV ENTRE LA ESCALA THROMBO-NSCLC Y EL RESTO DE LOS MODELOS

Se calculó para cada paciente la puntuación obtenida al aplicar cada escala, para analizar a continuación los parámetros de validez para pruebas diagnósticas incluyendo el cálculo de la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo (VPP), el valor predictivo negativo (VPN), la razón de verosimilitud positiva (LR+) y la razón de verosimilitud negativa (LR-). Por otro lado, se compararon las curvas ROC de los distintos modelos siguiendo el algoritmo usado por DeLong et al.²⁹⁰. El *software* que se utilizó para todo el análisis estadístico fue SPSS para Windows vs 21 y STATA/SE vs 12.

RESULTADOS

La cohorte elegida para el estudio la constituyeron 90 pacientes recién diagnosticados de CPNCP localmente avanzado o metastásico que iniciaron por primera vez un tratamiento de QT o quimiorradioterapia ambulatoria entre marzo de 2015 y abril de 2016 en el Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario Torrecárdenas de Almería. Antes de comenzar a describir los principales resultados cabe decir que, durante el periodo de 12 meses de seguimiento de los enfermos, éste no se perdió en ninguno de ellos.

1. DEMOGRAFÍA

La **Tabla 23** describe las principales características clínicas basales de la cohorte. Más del 85% de los pacientes eran hombres, casi la mitad eran fumadores activos y el 8% de la cohorte poseía antecedentes de ETV. Las variables analíticas basales se muestran en la **Tabla 24**. Resulta relevante señalar la elevación de la concentración de fibrinógeno, FVIII (%), dímero D y PCR, con medianas por encima del límite superior de normalidad (LSN). De manera interesante, la PCR presentaba una variabilidad considerable con una media y desviación estándar (DS) de 3,5 (4,9) mg/dL.

Tabla 23. Variables demográficas y clínicas de los pacientes al inicio del estudio.

VARIABLE	Valor promedio †
Edad (años)	62 (56-68)
Sexo	
Masculino	78 (86,6)
Femenino	12 (13,3)
Comorbilidades	
Diabetes mellitus	16 (17,8)
Obesidad (IMC \geq 30 kg/m ²)	13 (14,4)
Hipertensión arterial	31 (34,4)
Enfermedad renal	4 (4,4)
Dislipemia	21 (23,3)

Tabla 23. Variables demográficas y clínicas de los pacientes al inicio del estudio. (continuación)

VARIABLE	Valor promedio †
EPOC	20 (22,2)
Insuficiencia cardiaca	3 (3,3)
Historia personal de ETV	2 (2,2)
Historia personal de ETAR	1 (1,1)
Historia familiar de ETV	7 (7,7)
Hábito tabáquico	
Fumador activo	41 (45,5)
Ex-fumador	39 (43,3)
Nunca fumador	10 (11,1)
IMC (kg/m²)	25,1 (22,0-28,3)
Khorana ≥ 3	22 (22,2)

*Excepto donde se especifique lo contrario. †Valores expresados en frecuencias absolutas y relativas entre paréntesis o bien como mediana y rango intercuartílico, según la naturaleza de la variable. EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ETA, enfermedad tromboembólica arterial; ETV, enfermedad tromboembólica venosa; IMC, índice de masa corporal; RIC, rango intercuartílico.

Tabla 24. Variables analíticas de los pacientes al inicio del estudio.

VARIABLE	Mediana (RIC)	VN
Plaquetas (x 10 ⁹ /L)	304 (239-392)	130-450
Leucocitos (x 10 ⁹ /L)	10,6 (8,2-13,4)	4,4-11,3
TTPA (s)	29,4 (27,4-32,1)	26-37
TP (s)	10,7 (10,4-12,4)	10,4-13
INR	1,03 (0,98-1,09)	0,84-1,16
Hemoglobina (g/dL)	13,8 (12,2-14,9)	13-16,5
Fibrinógeno (mg/mL)	503 (390-643)	200-350
FVIII (%)	209 (151-259)	60-170
AT (%)	102 (94-115)	80-120
Dímero D (mg/L)	0,78 (0,40-1,90)	0,0-0,5
sP-sel (UDA)	11.069 (4.306-20.917)	--
Albúmina (g/dL)	4,1 (3,8-4,4)	3,4-4,8

**Tabla 24. Variables analíticas de los pacientes al inicio del estudio.
(continuación)**

VARIABLE	Mediana (RIC)	VN
Aclaramiento de creatinina (mL/min)	102 (76-125)	> 60 ml/min
LDH (UI/L)	497 (420-614)	6-530
PA (UI/L)	80 (73-95)	40-129
PCR (mg/dL)	1,67 (0,62-3,16)	0,0-0,5

AT, antitrombina; PCR, proteína C reactiva; FVIII (%), factor VIII coagulante; INR, international normalized ratio; LDH, lactato deshidrogenasa; min, minutos; PA, fosfatasa alcalina; RIC, rango intercuartílico; s, segundos; sP-sel, fracción soluble de la P-selectina; TTPA, tiempo de tromboplastina parcial activada; TP, tiempo de protrombina; UDA, unidades densitométricas arbitrarias; UI, unidades internacionales; VN, valor de normalidad de nuestro laboratorio.

La **Tabla 25** recoge las variables basales relacionadas con el tumor y el estado funcional. La muestra estaba compuesta por adenocarcinomas y carcinomas epidermoides. La mayor parte de los tumores tenían un grado de diferenciación moderado o escaso y apenas se observaron mutaciones en *EGFR* y *ALK*, ya que estos pacientes iniciaban tratamiento oral con ITK, a excepción de dos enfermos con translocación de *ALK* que habían comenzado el tratamiento con QT ambulatoria de forma precoz antes de conocer el resultado molecular. En alrededor del 60% de los casos se detectaron metástasis y casi la mitad de los sujetos se estadificaron como estadio IV M1b según la 7ª edición de los criterios TNM²⁸². El estado funcional de partida de los pacientes se encontraba bien preservado.

Tabla 25. Variables relacionadas con el tumor y estado funcional de los pacientes al inicio del estudio.

VARIABLE	n (%)
Histología	
Adenocarcinoma	52 (57,7)
Carcinoma epidermoide	38 (42,2)
Grado de diferenciación*	
G1	14 (15,5)
G2	33 (36,6)
G3	43 (47,7)

Tabla 25. Variables relacionadas con el tumor y estado funcional de los pacientes al inicio del estudio. (continuación)

VARIABLE	n (%)
Mutaciones	
EGFR	0 (0)
ALK	2 (2,2)
Metástasis	
Sí	55 (61,1)
No	35 (38,8)
Localización de las metástasis	
Cerebro	3 (3,3)
Hígado	5 (5,5)
Hueso	8 (8,8)
Suprarrenal	10 (11,1)
Pulmón	14 (15,5)
Varias localizaciones	15 (16,6)
Estadio TNM	
IIIA	17 (18,8)
IIIB	18 (20,0)
IV M1a	14 (15,5)
IV M1b	41 (45,5)
Estado funcional (ECOG)	
0	44 (48,8)
1	40 (44,4)
2	6 (6,6)

*G1, grado bajo (bien diferenciado); G2, grado intermedio (moderadamente diferenciado); G3, grado alto (escasamente diferenciado). ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group.

2. ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO

La Tabla 26 recoge las diferentes combinaciones de fármacos quimioterápicos administrados a los pacientes de la cohorte tras su diagnóstico, considerando tanto la población total como cada uno de los subgrupos según la estirpe histológica.

Tabla 26. Tratamientos oncológicos en la población de pacientes.

POBLACIÓN TOTAL (n=90)	n (%)*
Doblete basado en cisplatino	41 (46)
Doblete basado en carboplatino	42 (47)
Antiangiogénicos	1 (1)
Gemcitabina	4 (4)
Vinorelbina	1 (1)
Pemetrexed	1 (1)
RT concomitante	7 (7)
POR DIAGNÓSTICO	n (%)
Adenocarcinoma	
Localmente avanzado (n=12)	
Cisplatino-Gemcitabina	2 (16,5)
Carboplatino más gemcitabina o paclitaxel	8 (67,0)
Carboplatino-Paclitaxel más RT concomitante	2 (16,5)
Metastásico (n=40)	
Cisplatino-Pemetrexed	16 (40)
Carboplatino-Pemetrexed	20 (50)
Carboplatino-Taxol más bevacizumab	1 (3)
Gemcitabina	1 (3)
Vinorelbina	1 (3)
Pemetrexed	1 (3)
Carcinoma epidermoide	
Localmente avanzado (n=23)	
Cisplatino-Gemcitabina	9 (39)
Carboplatino más gemcitabina o paclitaxel	8 (35)
Cisplatino-Etopósido más RT concomitante	5 (22)
Gemcitabina	1 (4)
Metastásico (n=15)	
Cisplatino-Gemcitabina	9 (60)
Carboplatino más gemcitabina o paclitaxel	4 (27)
Gemcitabina	2 (13)

*Los porcentajes están expresados con respecto al número de pacientes de la cohorte completa (población total) o con respecto al número de pacientes que compartían un mismo diagnóstico histológico (población estratificada por estirpe anatomopatológica). RT, radioterapia.

En más del 90% de los casos la terapia se basó en derivados del platino en diversas combinaciones. Los fármacos más frecuentes fueron el carboplatino en el

adenocarcinoma no metastásico y el cisplatino en el carcinoma epidermoide metastásico. En casos esporádicos se utilizaron otros agentes tales como gemcitabina, vinorelbina o pemetrexed en monoterapia.

La **Tabla 27** describe la respuesta radiológica según los criterios RECIST²⁸⁷ de la primera reevaluación que se realizó tras cuatro o seis ciclos de QT (con o sin RT concomitante) en los enfermos incluidos en el estudio. Esta respuesta fue mejor en los pacientes sin enfermedad metastásica. De este grupo cabe destacar la respuesta al cisplatino en el grupo de sujetos con carcinoma epidermoide. Por el contrario, destaca la escasa eficacia de las terapias basadas en carboplatino en el tratamiento de los adenocarcinomas y carcinomas epidermoides metastásicos.

Tabla 27. Respuesta radiológica tras cuatro-seis ciclos de tratamiento oncológico.

POBLACIÓN	RP	EE	PT
TOTAL (n=90)	36 (40)	18 (20)	36 (40)
POR DIAGNÓSTICO Y RÉGIMEN			
Adenocarcinoma			
Localmente avanzado			
Cisplatino (n=2)	0 (0)	1 (50)	1 (50)
Carboplatino (n=10)	6 (60)	4 (40)	0 (0)
Metastásico			
Cisplatino (n=16)	7 (44)	2 (12)	7 (44)
Carboplatino (n=21)	3 (14)	4 (19)	14 (67)
Gemcitabina (n=1)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
Vinorelbina (n=1)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
Pemetrexed (n=1)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
Carcinoma epidermoide			
Localmente avanzado			
Cisplatino (n=14)	10 (71)	1 (7)	3 (21)
Carboplatino (n=8)	3 (38)	3 (38)	2 (25)
Gemcitabina (n=1)	1 (100)	0 (0)	0 (0)

Tabla 27. Respuesta radiológica tras cuatro-seis ciclos de tratamiento oncológico. (continuación)

POR DIAGNÓSTICO Y RÉGIMEN			
Carcinoma epidermoide			
Metastásico			
Cisplatino (n=9)	4 (44)	3 (33)	2 (22)
Carboplatino (n=4)	0 (0)	0 (0)	4 (100)
Gemcitabina (n=2)	1 (50)	0 (0)	1 (50)

Los porcentajes se calcularon con respecto al número de pacientes de la cohorte completa (población total), o con respecto al número de pacientes que compartían similar diagnóstico y tratamiento (población estratificada por tipo de tumor y esquema de QT). Para facilitar la realización de los análisis, todos los pacientes que recibieron tratamiento basado bien en cisplatino o bien en carboplatino, integraron un único grupo. EE, enfermedad estable; PT, progresión tumoral; RP, respuesta parcial.

3. MORBIMORTALIDAD

En la Tabla 28 se detalla el número y porcentaje de eventos tromboticos venosos o arteriales, de pacientes en progresión tumoral y de fallecidos desde el inicio de la QT ambulatoria hasta el final del periodo de seguimiento. 18 sujetos experimentaron al menos un evento venoso y 9 al menos un evento arterial. Los porcentajes de pacientes con episodios isquémicos fueron mayores en los grupos con metástasis. La mortalidad superó el 50% y casi el 80% de los enfermos experimentó progresión de la enfermedad. Los porcentajes de estas dos variables fueron mayores en los pacientes en los que ya se habían diagnosticado metástasis al diagnóstico.

Tabla 28. Morbimortalidad de los pacientes a lo largo del ensayo.

POBLACIÓN	EVENTO, n (%)*			
	ETV	ETA	PT	MCC
TOTAL (n=90)	18 (20)	9 (10)	69 (77)	51 (57)
POR DIAGNÓSTICO Y RÉGIMEN				
Adenocarcinoma				
Localmente avanzado				
Cisplatino (n=2)	0 (0)	1 (50)	2 (100)	0 (0)
Carboplatino (n=10)	0 (0)	0 (0)	4 (40)	4 (40)

Tabla 28. Morbimortalidad de los pacientes a lo largo del ensayo. (continuación)

POR DIAGNÓSTICO Y RÉGIMEN				
Adenocarcinoma				
Metastásico				
Cisplatino (n=16)	4 [†] (25)	5 [†] (31)	13 (81)	10 (62)
Carboplatino (n=21)	5 (24)	1 (5)	20 (95)	15 (71)
Monoterapia* (n=3)	0 (0)	0 (0)	3 (100)	3 (100)
Carcinoma epidermoide				
Localmente avanzado				
Cisplatino (n=14)	2 (14)	1 (7)	8 (57)	4 (29)
Carboplatino (n=8)	3 (37)	0 (0)	5 (62)	4 (50)
Gemcitabina (n=1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Metastásico				
Cisplatino (n=9)	4 (44)	0 (0)	8 (89)	6 (67)
Carboplatino (n=4)	0 (0)	1 (25)	4 (100)	4 (100)
Gemcitabina (n=2)	0 (0)	0 (0)	2 (100)	1 (50)

*Dos pacientes diagnosticados de adenocarcinoma en estadio IV y tratados con cisplatino más pemetrexed, experimentaron tanto un episodio de ETV como un episodio de ETA. Los porcentajes se calcularon con respecto a la población total (primera fila) o con respecto al número de pacientes que compartían diagnóstico y tipo de tratamiento (resto de filas). Para facilitar la realización de los análisis, todos los pacientes que recibieron tratamiento basado bien en cisplatino o bien en carboplatino, integraron un único grupo. *Gemcitabina, vinorelbina o pemetrexed. [†]2 pacientes experimentaron un ETV y un ETA. ETA, enfermedad trombótica arterial; ETV, enfermedad tromboembólica venosa; MCC, muerte por cualquier causa; PT, progresión tumoral.*

4. EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS VENOSOS

En las siguientes tablas se analiza la caracterización de los ETV documentados durante el periodo de duración del estudio. En la **Tabla 29** se detalla el número y naturaleza (primaria o recurrente) de los episodios de ETV, así como algunas características basales y posteriores al inicio del tratamiento de los pacientes que los sufrieron. Dieciocho pacientes experimentaron una ETV primaria, el 20% de la población total del estudio, durante el seguimiento y 4 pacientes presentaron una recurrencia de la ETV. La incidencia fue equiparable en los sujetos con adenocarcinoma o con carcinoma epidermoide. Más del 60% de los casos se observaron en enfermos metastásicos, en estadio IV M1b. Solo uno de los 18 pacientes había sido categorizado como de alto riesgo trombótico según la escala

de predicción de Khorana. Alrededor del 80% de los eventos se produjeron dentro de los tres primeros meses desde el inicio del tratamiento ambulatorio y casi el 20% de ellos aparecieron tras haber recibido el paciente un único ciclo de tratamiento. Tan solo un paciente tuvo un episodio trombótico más allá de los seis primeros meses, coincidiendo con la progresión tumoral. Respecto al tratamiento citostático, todos los pacientes que tuvieron un episodio de ETV estaban recibiendo, o habían recibido, un doblete de platino (en 10 de ellos basado en cisplatino y en 8 en carboplatino). Sólo el 17% de los sujetos había experimentado respuesta al tratamiento citostático y en prácticamente el 40% se había observado una progresión de la enfermedad. La mortalidad al final del periodo de seguimiento fue alta, 94%, aunque solo en uno de los casos (6%) pudo atribuirse directamente al episodio de ETV.

Tabla 29. Características de los pacientes que experimentaron ETV.

VARIABLE	n (%)
Nº de pacientes con ≥ 1 ETV	18
Nº de pacientes con recurrencia de ETV	4
Nº total de ETV	22
Diagnóstico anatomopatológico	
Adenocarcinoma	9 (50)
Carcinoma epidermoide	9 (50)
Estadio TNM	
IIIA	2 (11)
IIIB	3 (17)
IV M1a	2 (11)
IV M1b	11 (61)
Puntuación de Khorana	
1-2 puntos (riesgo intermedio)	17 (94)
≥ 3 puntos (alto riesgo)	1 (6)

Tabla 29. Características de los pacientes que experimentaron ETV. (continuación)

VARIABLE	n (%)
Tiempo transcurrido desde inicio de QT hasta ETV (semanas)*	
≤4	4 (22)
5-8	4 (22)
9-12	7 (39)
≥13	3 (17)
Nº de ciclos de QT antes de ETV*	
1	3 (17)
2	2 (11)
3	3 (17)
4	9 (50)
5	1 (6)
Respuesta temprana al tratamiento[†]	
RP	3 (17)
EE	8 (44)
PT	7 (39)
Mortalidad al final del periodo de seguimiento	17 (94)
Mortalidad asociada directamente al ETV	1 (6)

Los porcentajes se calcularon con respecto al total de pacientes con un episodio de ETV. *En los casos en los que existieron episodios recurrentes se presenta el dato correspondiente al primero de los eventos experimentados. [†]Determinada a los 4-6 ciclos tras el inicio del tratamiento. EE, enfermedad estable; ETV, enfermedad tromboembólica venosa; PT, progresión tumoral; QT, quimioterapia; RP, respuesta parcial; RT, radioterapia.

La **Tabla 30** contiene una primera descripción de la naturaleza de los eventos. Hasta cinco de ellos se descubrieron de forma incidental en el curso de exploraciones y pruebas no encaminadas directamente a descartar su presencia. El evento más frecuente fue el EP, documentado en 12 de los 22 eventos registrados, y detectado de modo incidental en tres ocasiones. Se diagnosticaron 11 TVP de MMII, todas sintomáticas, siendo la TVP de MMII con EP la combinación de eventos más común. Otras localizaciones esporádicas fueron los territorios yugular y renal, junto con una TVP en miembro superior derecho, en este caso en relación con la colocación de un CVC. En concreto, este enfermo ingresó a las 72 horas en urgencias con un EP mortal a pesar de estar recibiendo

tratamiento anticoagulante con HBPM. Este paciente fue el único cuya muerte fue motivada por el episodio tromboembólico. Los 17 pacientes restantes con trombosis que murieron lo hicieron por la progresión tumoral de la enfermedad. Se registraron cuatro episodios recurrentes: un EP y una TVP de MMII en dos pacientes con adenocarcinoma tratados con carboplatino más pemetrexed, que habían sufrido previamente un EP y una TVP MMII más EP, respectivamente; dos TVP MMII en dos pacientes con carcinoma epidermoide tratados con cisplatino más gemcitabina que habían sufrido previamente dos TVP MMII.

Tabla 30. Características de los ETV según sintomatología y localización.

LOCALIZACIÓN	POR SINTOMATOLOGÍA (n)		TOTAL, n (%)
	Sintomático	Incidental	
Evento primario (n=18)			
TVP MMII	4	0	4 (22)
TVP MMII + EP	4	0	4 (22)
EP	5	2	7 (38)
TVP MSD asociada a CVC	1	0	1 (6)
TVY*	0	1	1 (6)
TVR	0	1	1 (6)
Evento recurrente (n=4)[†]			
TVP MMII	3	0	3 (75)
EP	0	1	1 (25)

*El evento se originó por compresión tumoral. CVC, catéter venoso central; EP, embolismo pulmonar; ETV, enfermedad tromboembólica venosa; MMII, miembros inferiores; MSD, miembro superior derecho; TVP, trombosis venosa profunda; TVR, trombosis de vena renal; TVY, trombosis de vena yugular.

En la **Tabla 31** se definen con mayor profundidad las características anatómicas de las TVP y los EP. Las primeras se produjeron en los MMII en localizaciones proximales y distales. Los EP fueron sobre todo de localización unilateral, especialmente en el hemitórax derecho, y solo dos de ellos se asociaron con infarto pulmonar.

Tabla 31. Características anatómicas de las TVP y los EP.

CARACTERÍSTICAS DE TVP Y EP	TOTAL, n
TVP	8
Localización	
Proximal (ilíaca común, ilíaca externa, femoral profunda y poplítea)	5
Distal (venas sóleo-gemelares, tronco tibio-peroneo, tibiales anteriores o posteriores y perineales)	3
EP	11
Localización en el árbol arterial pulmonar	
Central	3
Lobar	3
Segmentaria	5
Localización anatómica	
Hemitórax derecho	8
Hemitórax izquierdo	4
Lateralidad	
Unilateral	10
Bilateral	1
Asociación con infarto pulmonar	
Sí	2
No	9

Se incluyen tanto los eventos primarios como los recurrentes, así como las TVP y los EP que se presentaron de forma simultánea. EP, embolismo pulmonar; TVP, trombosis venosa profunda.

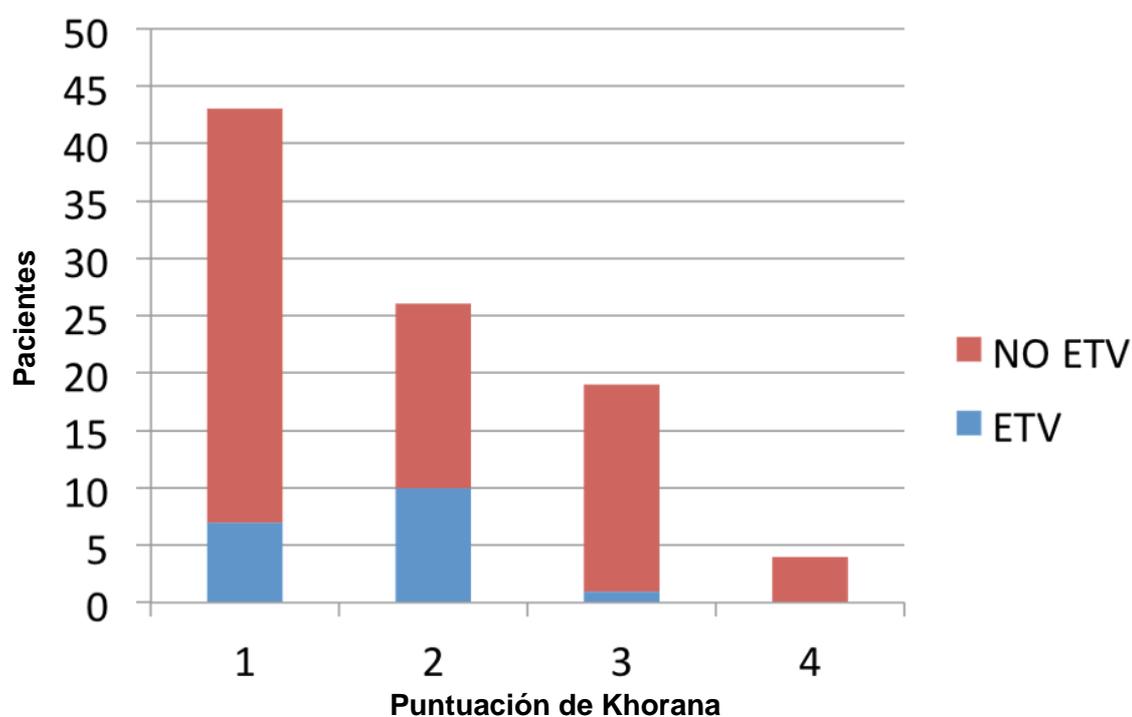
El 22% de los pacientes fueron clasificados según la puntuación de Khorana como de alto riesgo y el 78% de riesgo intermedio (Tabla 32 y Figura 31). Sin embargo, en la misma tabla se puede observar que tan solo uno de los 18 sujetos que sufrieron al menos un ETV, había sido clasificado por la escala de Khorana como de alto riesgo en el momento del inicio de la QT. A los otros 17 pacientes se les consideraba de riesgo intermedio.

Tabla 32. Escala de Khorana en la cohorte y en los pacientes que sufrieron un ETV.

Khorana	Cohorte (n=90), n (%)	≥1 ETV (n=18), n (%)
1	43 (48)	7 (39)
2	27 (30)	10 (55)
3	18 (20)	1 (6)
4	2 (2)	0 (0)

Los porcentajes se calcularon con respecto a la cohorte total (n=90) o al número de pacientes que experimentaron al menos un ETV (n=18), respectivamente. ETV, enfermedad tromboembólica venosa.

Figura 31. Incidencia de ETV según la puntuación de la escala de Khorana.



ETV, enfermedad tromboembólica venosa.

Finalmente, en la **Tabla 33** se incluyen las características clínicas más relevantes de todos los ETV durante el seguimiento desglosados por pacientes.

Tabla 33. Desglose de las características clínicas de los pacientes que experimentaron ETV durante el seguimiento.

Paciente	Sexo	Edad	Histología	Estadio TNM	Khorana	Esquema de QT	Tipo		Número de ciclos de QT previos a ETV	Clínica
							Localización			
1	V	59	E	IV	1	Cisplatino-Gemcitabina	EP + TVP MII		Tras 4º ciclo	Sintomático
2	V	56	E	IV	1	Cisplatino-Gemcitabina	TVena yugular derecha		Tras 4º ciclo	Incidental
3	M	45	A	IV	2	Taxol-Carboplatino	TVP MID		Tras 4º ciclo	Sintomático
4	V	64	E	IIIB	2	Carboplatino-Gemcitabina	EP		Tras 3º ciclo	Sintomático
5	V	67	E	IIIA	1	Taxol-Carboplatino	EP		Tras 4º ciclo	Incidental
6	V	50	A	IV	2	Cisplatino-Pemetrexed	TVena renal izquierda		Tras 4º ciclo	Incidental
7	V	67	E	IIIB	2	Cisplatino-Gemcitabina	EP		Tras 4º ciclo	Sintomático
8	V	60	A	IV	1	Carboplatino-Pemetrexed	EP		Tras 4º ciclo	Sintomático
9	V	51	E	IIIA	2	Taxol-Carboplatino + RT	EP		Tras fin QT + RT	Incidental
10	V	53	E	IV	1	Cisplatino-Gemcitabina	TVP MII		Tras 1º ciclo	Sintomático

V, varón; M, mujer; A, adenocarcinoma; E, epidermoide; EP, embolismo pulmonar; TVP, trombosis venosa profunda; MID, miembro inferior derecho; MII, miembro inferior izquierdo; MSD, miembro superior derecho; CVC, catéter venoso central.

Tabla 33. Desglose de las características clínicas de los pacientes que experimentaron ETV durante el seguimiento. (continuación)

Paciente	Sexo	Edad	Histología	Estadio TNM	Khorana	Esquema de QT	Tipo		Número de ciclos de QT previos a ETV	Clínica
							Localización			
11	V	55	A	IV	2	Cisplatino-Pemetrexed	EP		Tras 3º ciclo	Sintomático
12	V	51	E	IV	2	Cisplatino-Gemcitabina	TVP MID		Tras 4º ciclo	Sintomático
13	V	55	A	IV	2	Taxol-Carboplatino	TVP MSD asociada a CVC		Tras 3º ciclo	Sintomático
14	M	57	A	IV	2	Carboplatino-Pemetrexed	EP		Tras 2º ciclo	Sintomático
15	M	61	A	IV	3	Cisplatino-Pemetrexed	EP + TVP MID		Tras 1º ciclo	Sintomático
16	V	71	E	IIIB	1	Cisplatino-Gemcitabina	TVP MID + EP		Tras 3º ciclo	Sintomático
17	V	59	A	IV	2	Carboplatino-Pemetrexed	EP + TVP MII		Tras 2º ciclo	Sintomático
18	V	56	A	IV	1	Cisplatino-Pemetrexed	TVP MID		Tras 1º ciclo	Sintomático

V, varón; M, mujer; A, adenocarcinoma; E, epidermoide; EP, embolismo pulmonar; TVP, trombosis venosa profunda; MID, miembro inferior derecho; MII, miembro inferior izquierdo; MSD, miembro superior derecho; CVC, catéter venoso central.

5. VALORES BASALES DE LAS VARIABLES ANALIZADAS Y DESARROLLO DE ETV

En esta sección se expone una serie de tablas en las que se puede ver la comparación de una serie de variables clínicas, analíticas, genéticas y tumorales determinadas inmediatamente antes del inicio de la QT entre los sujetos que experimentaron un episodio de ETV y los que no. La **Tabla 34** consigna las variables clínicas asociadas a la aparición de un episodio de ETV. Debe destacarse la diferencia que se observó en la edad, que fue significativamente inferior en los sujetos que sufrieron un ETV, cuya mediana era hasta 7 años menor. El hábito tabáquico activo en el momento del diagnóstico era notable y significativamente mayor en el grupo de enfermos que tuvieron un ETV. Finalmente, el número de hipertensos y de sujetos con dislipemia fue significativamente mayor en el grupo de pacientes que no sufrieron ETV.

Tabla 34. Variables clínicas basales en los pacientes estratificados con arreglo a haber sufrido o no un ETV en los doce meses posteriores al inicio de la QT.

VARIABLE	Con ETV (n=18)	Sin ETV (n=72)	Valor p
Edad (años) [mediana (RIC)]	56 (52-62)	63 (58-69)	0,012
Sexo masculino	15 (83)	63 (87)	0,700
Obesidad*	2 (11)	11 (15)	1,000
Enfermedad renal	0 (0)	4 (5)	0,580
Hipertensión arterial	2 (11)	29 (40)	0,020
Dislipemia	0 (0)	21 (29)	0,010
Diabetes	2 (11)	14 (19)	0,511
EPOC	4 (22)	16 (22)	1,000
Insuficiencia cardiaca	1 (5)	2 (3)	0,492
Historia personal de ETV	1 (5)	1 (1)	0,362
Historia personal de ETA	0 (0)	1 (1)	1,000
Historia familiar de ETV	2 (11)	5 (7)	0,624

Tabla 34. Variables clínicas basales en los pacientes estratificados con arreglo a haber sufrido o no un ETV en los doce meses posteriores al inicio de la QT. (continuación)

VARIABLE	Con ETV (n=18)	Sin ETV (n=72)	Valor p
Hábito tabáquico			
Fumador activo	14 (78)	27 (37)	0,001
Ex-fumador	1 (5)	38 (53)	
Nunca	3 (17)	7 (10)	
IMC (kg/m²) [mediana (RIC)]	24,8 (21,1-28,8)	25,3 (22,3-28,3)	0,653
Khorana \geq3	1 (5)	20 (28)	0,061

*IMC \geq 30. Salvo que se especifique lo contrario, las variables se expresan como n (%), siendo n el número de pacientes del grupo correspondiente (ETV o No ETV) que son positivos para la variable en cuestión, y % el porcentaje de pacientes positivos para la variable dentro del citado grupo. QT, quimioterapia; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ETA, enfermedad trombótica arterial; ETV, enfermedad tromboembólica venosa; IMC, índice de masa corporal; RIC, rango intercuartílico.

La comparación de las variables analíticas entre los grupos de estudio están resumidas en la **Tabla 35**. En relación a la capacidad hemostática, se observaron concentraciones significativamente más altas de FVIII (%) y de dímero D en los sujetos que sufrieron un ETV. Por otro lado, las concentraciones de albúmina fueron ligera pero significativamente inferiores en ese mismo grupo de pacientes. Las concentraciones circulantes de sP-sel estaban considerablemente elevadas en el grupo con ETV.

Tabla 35. Variables analíticas basales en los pacientes estratificados con arreglo a haber sufrido o no un ETV en los doce meses posteriores al inicio de la QT.

VARIABLE	Con ETV (n=18)	Sin ETV (n=72)	Valor p
Plaquetas (x 10⁹/L)	260 (234-379)	333 (244-402)	0,315
Leucocitos (x 10⁹/L)	10,5 (8,1-13,3)	10,7 (8,3-13,5)	0,562
TTPA (s)	29,2 (26,3-34,2)	29,4 (27,5-31,9)	0,960
TP (s)	10,4 (9,8-12,1)	10,6 (9,9-11,9)	0,542
INR	1,00 (0,92-1,07)	1,04 (0,98-1,10)	0,159
Hemoglobina (g/dL)	13,3 (12,1-14,2)	13,9 (12,3-15,0)	0,399
Fibrinógeno (mg/mL)	485 (387-603)	503 (404-648)	0,374
FVIII (%)	257 (227-295)	186 (149-245)	0,002

Tabla 35. Variables analíticas basales en los pacientes estratificados con arreglo a haber sufrido o no un ETV en los doce meses posteriores al inicio de la QT. (continuación)

VARIABLE	Con ETV (n=18)	Sin ETV (n=72)	Valor p
AT (%)	112 (91-135)	100 (94-111)	0,057
Dímero D (mg/L)	1,90 (1,79-3,28)	0,60 (0,34-1,28)	<0,001
sP-sel (UDA)	31.061 (25.836-47.989)	7.949 (3.406-14.193)	<0,001
Albúmina (g/dL)	3,9 (3,7-4,1)	4,1 (3,8-4,4)	0,031
Aclaramiento de creatinina*	92 (74-117)	103 (76-126)	0,628
LDH (UI/L)	545 (461-594)	478 (405-640)	0,244
PA (UI/L)	78 (73-83)	81 (72-101)	0,112
PCR (mg/dL)	2,32 (0,56-7,14)	1,61 (0,65-2,81)	0,287

*Fórmula de Cockroft-Gault (mL/min). Las variables se expresan como mediana (RIC). AT, antitrombina; PCR, proteína C reactiva; ETV, enfermedad tromboembólica venosa; FVIII (%), factor VIII coagulante; INR, international normalized ratio; LDH, lactato deshidrogenasa; min, minutos; PA, fosfatasa alcalina; QT, quimioterapia; RIC, rango intercuartílico; s, segundos; sP-sel, fracción soluble de la P-selectina; TP, tiempo de protrombina; TTPA, tiempo de tromboplastina parcial activada; UDA, unidades densitométricas arbitrarias; UI, unidades internacionales.

Las diferencias en las variables tumorales basales según los grupos de estudio están resumidas en la Tabla 36. No existieron grandes diferencias entre ambos grupos en términos de características definitorias de los tumores. Consecuentemente, el tipo histológico no suponía un factor que predispusiera al desarrollo de un ETV. Tampoco se observaron diferencias según el grado de diferenciación, el estadio TNM o el estado funcional definido por la escala del ECOG. Por otro lado, se observó una mayor proporción de episodios en los enfermos con enfermedad metastásica.

Tabla 36. Variables tumorales basales en los pacientes estratificados con arreglo a haber sufrido o no un ETV en los doce meses posteriores al inicio de la QT.

VARIABLE	Con ETV (n=18)	Sin ETV (n=72)	Valor p
Histología			
Adenocarcinoma	9 (50)	43 (60)	0,455
Carcinoma epidermoide	9 (50)	29 (40)	

Tabla 36. Variables tumorales basales en los pacientes estratificados con arreglo a haber sufrido o no un ETV en los doce meses posteriores al inicio de la QT. (continuación)

VARIABLE	Con ETV (n=18)	Sin ETV (n=72)	Valor p
Grado de diferenciación*			
G1	5 (28)	9 (12)	0,260
G2	5 (28)	28 (39)	
G3	8 (44)	35 (49)	
Mutaciones			
<i>EGFR</i>	0	0	n.c.
<i>ALK</i>	1 (6)	1 (1)	0,362
Metástasis			
Sí	13 (72)	42 (58)	0,280
No	5 (28)	30 (42)	
Estadio TNM			
IIIA	2 (11)	15 (21)	0,659
IIIB	3 (17)	15 (21)	
IV (M1a, M1b)	13 (72)	42 (58)	
Estado funcional (ECOG)			
0	7 (39)	37 (51)	0,657
1	10 (56)	30 (42)	
2	1 (5)	5 (7)	

Las variables se expresan como n (%), siendo n el número de pacientes del grupo correspondiente que son positivos para dicha variable, y % el porcentaje con respecto al número total de pacientes de ese mismo grupo. *G1, grado bajo (bien diferenciado); G2, grado intermedio (moderadamente diferenciado); G3, grado alto (escasamente diferenciado). QT, quimioterapia; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; ETV, enfermedad tromboembólica venosa; n.c., no calculable.

Finalmente, no se observaron diferencias significativas entre los grupos de estudio en la expresión de mutaciones que, o bien se han asociado clásicamente con riesgo de ETV (FVL, G20210A), o bien podrían asociarse aunque no existen todavía evidencias suficientes para afirmarlo (**Tabla 37**).

Tabla 37. Incidencia de ETV en los pacientes estratificados con arreglo a una serie de polimorfismos en genes potencialmente asociados con la actividad trombótica.

POLIMORFISMO	Con ETV (n=18)	Sin ETV (n=72)	Valor p
rs1801020* (F12)			
CC	15 (83)	49 (68)	0,255
CT+TT	3 (17)	23 (32)	
rs2232698† (SERPINA10)			
CC	18 (100)	70 (97)	1,000
CT+TT	0 (0)	2 (3)	
rs121909548‡ (SERPINC1)			
GG	18 (100)	70 (97)	1,000
GT+TT	0 (0)	2 (3)	
rs6025§ (F5)			
GG	17 (94)	72 (100)	0,200
GA+AA	1 (6)	0 (0)	
rs118203906# (F5)			
GG	18 (100)	72 (100)	-
GC+CC	0 (0)	0 (0)	
rs118203905¶ (F5)			
AA	18 (100)	72 (100)	-
AG+GG	0 (0)	0 (0)	
rs5985 (F13A)**			
TT	0 (0.00)	3 (4)	1,000
GT+GG	18 (100)	69 (96)	
rs1799963†† (F2)			
GG	15 (83)	69 (96)	0,092
GA+AA	3 (17)	3 (4)	
Copias del alelo A1‡‡ (ABO)			
0	12 (67)	50 (69)	0,785
≥1	6 (33)	22 (31)	

Se detalla la expresión de los polimorfismos en la población de pacientes con CPNCP. *-4T>C. †94290332G>A (Arg88Ter). ‡1246G>C (Ala416Pro). §1601G>A (Arg534Gln), factor V Leiden. #1001G>C (Arg334Thr), factor V Cambridge. ¶1000A>G (Arg334Gly), factor V Hong Kong. **103G>T (Val35Leu, aunque es conocido como Val34Leu). ††20210G>A. ‡‡La expresión del alelo A1 del gen ABO se asocia a los SNPs rs8176719, rs7853989, rs8176743 y rs8176750. ETV, enfermedad tromboembólica venosa.

6. PREDICCIÓN DE RIESGO DE ETV: ANÁLISIS DE REGRESIÓN DE COX

Tras la primera aproximación a la relación entre las variables basales (clínicas, analíticas, tumorales y genéticas) y el posterior desarrollo de ETV durante la QT, descrita en el punto anterior, se llevó a cabo una serie de análisis para determinar cuáles de ellas se asociaban con el riesgo trombótico de manera independiente. Los resultados de ambos modelos, bivariante y multivariante, se muestran en la **Tabla 38**. En algunos casos, el análisis de las variables cuantitativas no se llevó a cabo considerando éstas de modo continuo, sino que se estratificó a los pacientes en dos grupos, según presentaran valores por encima o por debajo de un umbral concreto. De este modo se pretendía tanto facilitar la comparación de los resultados con los de algunos estudios previos, como poner de manifiesto las diferencias, si las hubiera, de modo más patente. Para plaquetas y leucocitos se empleó el umbral utilizado en la escala de Khorana⁹¹, para la hemoglobina se recurrió a la mediana [percentil 50 (p50)], y con dímero D, sP-sel, FVIII (%) y fibrinógeno se calculó el punto de corte óptimo a partir del método de Youden²⁹¹, para obtener un adecuado balance de sensibilidad-especificidad.

Tabla 38. Análisis bivariante y multivariante del riesgo de ETV asociado a las variables clínicas, analíticas y genéticas determinadas en la cohorte de pacientes antes de la QT.

VARIABLE	ANÁLISIS DE COX			
	BIVARIANTE		MULTIVARIANTE*	
	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
VARIABLES CLÍNICAS				
Edad	0,95 (0,90-0,99)	0,030	----	----
Sexo	1,41 (0,41-4,89)	0,581	----	----
ECOG 2	1,54 (0,20-11,69)	0,675	----	----
Obesidad [†]	0,67 (0,15-2,95)	0,605	----	----
Enfermedad renal	1,20 (0,47-3,04)	0,701	----	----

Tabla 38. Análisis bivariante y multivariante del riesgo de ETV asociado a las variables clínicas, analíticas y genéticas determinadas en la cohorte de pacientes antes de la QT. (continuación)

VARIABLE	ANÁLISIS DE COX			
	BIVARIANTE		MULTIVARIANTE*	
	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
VARIABLES CLÍNICAS				
EPOC	1,16 (0,38-3,54)	0,787	----	----
HTA	0,22 (0,05-4,99)	0,210	----	----
Dislipemia	1,30 (0,57-4,03)	0,750	----	----
Diabetes mellitus	0,36 (0,08-1,59)	0,179	----	----
Insuficiencia cardiaca	1,08 (0,14-8,20)	0,934	----	----
Historia personal de ETV	1,66 (0,22-12,52)	0,621	----	----
Historia personal de ETA	1,89 (0,44-9,70)	0,749	----	----
Historia familiar de ETV	1,46 (0,33-6,37)	0,611	----	----
Fumador activo	5,14 (1,69-15,63)	0,004	----	----
IMC	0,94 (0,84-1,05)	0,333	----	----
VARIABLES ANALÍTICAS (BIOMARCADORES SÉRICOS)				
Plaquetas (≥350 x 10 ⁹ /L)	1,07 (0,40-2,87)	0,886	----	----
Leucocitos (≥11 x 10 ⁹ /L)	2,09 (0,82-5,32)	0,122	----	----
TTPA	0,96 (0,86-1,07)	0,521	----	----
TP	1,09 (0,96-2,08)	0,432	----	----
INR	0,18 (0,00-50,38)	0,555	----	----
Hemoglobina [≤13,8 g/L (p50)]	0,89 (0,69-1,15)	0,400	----	----
Fibrinógeno ≥502 mg/mL	1,26 (0,50-3,19)	0,621	----	----
FVIII (%) ≥259%	7,35 (2,12-25,48)	0,002	4,15 (1,17-14,71)	0,027
AT	1,05 (1,02-1,09)	0,27	----	----

Tabla 38. Análisis bivariante y multivariante del riesgo de ETV asociado a las variables clínicas, analíticas y genéticas determinadas en la cohorte de pacientes antes de la QT. (continuación)

VARIABLE	ANÁLISIS DE COX			
	BIVARIANTE		MULTIVARIANTE*	
	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
VARIABLES ANALÍTICAS (BIOMARCADORES SÉRICOS)				
Dímero D ≥1,44 mg/L	24,06 (5,51-105,00)	<0,001	----	----
sP-seI ≥20.918 UDA	82,03 (10,85-620,31)	<0,001	66,40 (8,70-506,69)	<0,001
Albúmina	0,40 (0,17-0,90)	0,25	----	----
Aclaramiento de creatinina	0,99 (0,97-1,01)	0,486	----	----
LDH	1,00 (0,99-1,00)	0,32	----	----
PA	2,12 (0,80-4,32)	0,27	----	----
PCR	1,05 (0,97-1,14)	0,174	----	----
VARIABLES ONCOLÓGICAS				
QT basada en cisplatino	1,20 (0,47-3,04)	0,701	----	----
Radioterapia	1,25 (0,42-4,18)	0,612	----	----
Histología adenocarcinoma	1,05 (0,41-2,66)	0,905	----	----
Grado histológico G3	0,62 (0,18-2,17)	0,463	----	----
Estadio IV	2,53 (0,90-7,13)	0,079	----	----
Khorana ≥3	1,91 (0,70-5,79)	0,592	----	----
VARIABLES GENÉTICAS (SNPs DE LA ESCALA TiC ONCO)				
rs1801020 (CT, TT)	0,54 (0,15-1,87)	0,333	----	----
rs2232698 (CT, TT)	n.a.	n.a.	----	----
rs121909548 (GT, TT)	n.a.	n.a.	----	----
rs6025, FVL (GA, AA)	11,97 (1,44-99,56)	0,02	----	----

Tabla 38. Análisis bivalente y multivalente del riesgo de ETV asociado a las clínicas, analíticas y genéticas determinadas en la cohorte de pacientes antes de la QT. (continuación)

VARIABLE	ANÁLISIS DE COX			
	BIVARIANTE		MULTIVARIANTE*	
	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
VARIABLES GENÉTICAS (SNPs DE LA ESCALA TiC ONCO)				
rs118203906 (GC, CC)	n.a.	n.a.	----	----
rs118203905 (AG, GG)	n.a.	n.a.	----	----
rs5985 (TT)	n.a.	n.a.	----	----
rs1799963 (GA, AA)	2,66 (0,77-9,21)	0,122	----	----
Alelo A1 de ABO (≥1 copia)	0,90 (0,34-2,42)	0,848	----	----

Se destacan en **negrita** las variables significativas en el análisis bivalente, y en **negrita con sombreado amarillo** las asociadas de modo independiente con el riesgo de experimentar ETV en los doce meses siguientes al inicio de la quimioterapia. *IMC ≥30. PCR, proteína C reactiva; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ETA, enfermedad trombotica arterial; ETV, enfermedad tromboembólica venosa; FVIII (%), factor VIII coagulante; FVL, factor V Leiden; HR, hazard ratio; HTA, hipertensión arterial; IC 95, intervalo de confianza al 95%; IMC, índice de masa corporal; INR, International Normalized Ratio; LDH, lactato deshidrogenasa; n.a., no aplicable; p50, percentil 50 (mediana) de nuestra cohorte; PA, fosfatasa alcalina; SNPs, single chain nucleotide polymorphisms; sP-sel, fracción soluble de la P-selectina; TP, tiempo de protrombina; TTPA, tiempo de tromboplastina parcial activada; UDA, unidades densitométricas arbitrarias; QT, quimioterapia.

Considerando el nivel de significación de $p \leq 0,10$, edad, estadio IV, tabaquismo, dímero D, FVIII (%), sP-sel y FVL se asociaron con la aparición de ETV en el análisis de regresión bivalente, y fueron por tanto las variables seleccionadas para llevar a cabo el análisis de regresión multivalente de Cox con exclusión secuencial de variables, con el que se obtendría el modelo definitivo que integraría a aquellas asociadas de modo independiente con el riesgo de ETV. No se incluyó finalmente al FVL en el análisis multivalente (las razones se explican más abajo). La exclusión de variables se llevó a cabo mediante el test de la razón de verosimilitud, y las únicas que consiguieron permanecer en el modelo fueron la sP-sel ($p < 0,001$) y el FVIII (%) ($p = 0,027$). Dicho de otro modo, en nuestra cohorte de pacientes con CPNCP que se disponían a iniciar QT ambulatoria, sólo los valores

basales de sP-sel y FVIII (%) se asociaron independientemente con el riesgo de ETV.

La mediana de la concentración de dímero D inmediatamente antes del inicio de la QT triplicaba al de aquellos que posteriormente no experimentarían problemas trombóticos (1,90 mg/L vs. 0,60 mg/L, $p < 0,001$) (**Tabla 35**). Por otro lado, se encontró asimismo una correlación notablemente alta entre esta variable y la sP-sel en la totalidad de la cohorte (Rho de Spearman = 0,790, $p < 0,001$). Esta correlación entre ambas variables podría explicar la pérdida de significación estadística del dímero D en el paso del análisis bivariante al multivariante. Para confirmar la validez de esta hipótesis, llevamos de nuevo a cabo el análisis multivariante, pero en esta ocasión sin incluir a la sP-sel con el resto de las variables seleccionadas. En estas circunstancias, el dímero D sí se asociaba significativamente con el riesgo de experimentar un ETV tras el inicio de la QT (HR 14,70; IC 95% 3,40-80,22; $p < 0,001$).

Finalmente, cabe añadir que, entre las variantes genéticas seleccionadas, solo rs6025 (FVL) se asoció con el riesgo trombótico en el análisis bivariante. Sin embargo, el tamaño de la cohorte no era el más idóneo para valorar con precisión el efecto aislado de polimorfismos cuya prevalencia en la población general es en muchos casos bastante baja (de hecho, solo uno de los pacientes de toda la cohorte era portador de rs6025), motivo por el cual esta variable no se introdujo en el análisis multivariante, como se ha dicho más arriba.

6.1. FRACCIÓN SOLUBLE DE LA P-SELECTINA

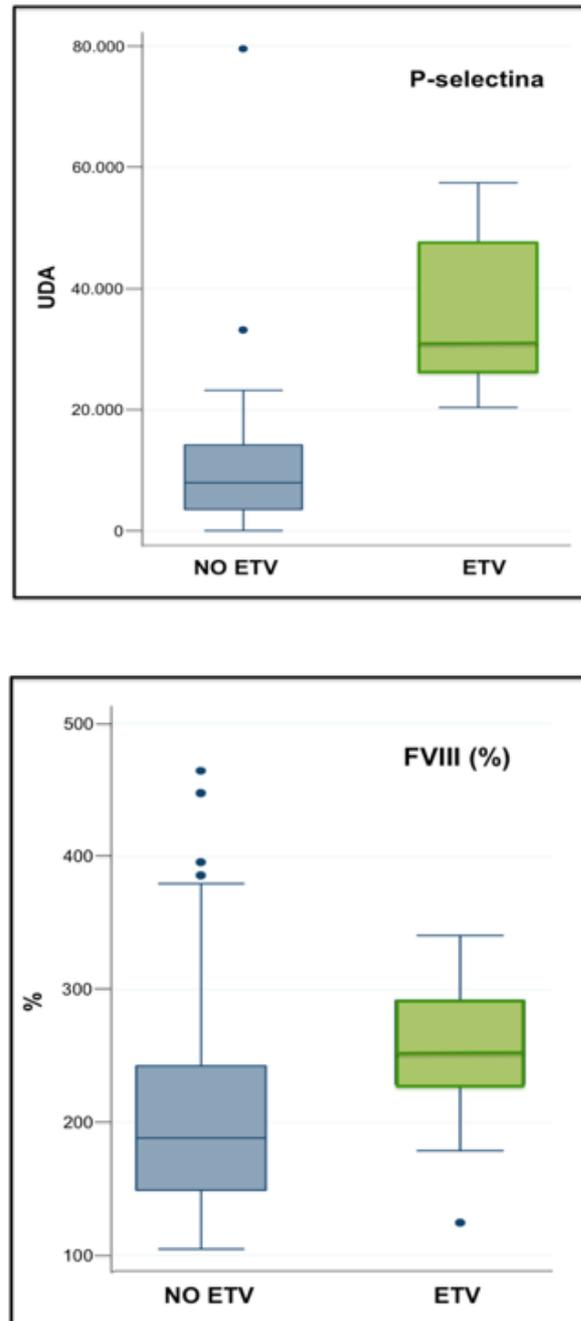
La **Tabla 39** y la **Figura 32** muestran los resultados obtenidos en nuestra cohorte con las dos variables cuyos niveles basales se asociaron independientemente con el riesgo de experimentar un ETV una vez iniciada la QT. De ellas, la sP-sel fue la que exhibió una diferencia más notable entre los pacientes que experimentarían

un ETV y los que no. La parte izquierda de la **Tabla 39** muestra un análisis clásico por cuartiles. Se calcularon los percentiles 25, 50 (mediana) y 75 de los valores de sP-sel obtenidos en la totalidad de la cohorte inmediatamente antes del inicio del tratamiento, para comprobar a continuación cuántos pacientes de cada grupo, es decir, de ETV posterior vs. no ETV, se distribuían en cada uno de los cuartiles delimitados por dichos percentiles. En los dos cuartiles inferiores de sP-sel solo se encontraban pacientes que no sufrieron un ETV en el periodo comprendido entre el inicio de la QT y el final del periodo de seguimiento. Dicho de otro modo, ninguno de los pacientes que experimentarían complicaciones trombóticas presentó valores basales de sP-sel por debajo de la mediana. En el tercer cuartil solo se encontró un paciente que posteriormente tuvo un ETV y este enfermo presentaba unos niveles de 20.348 UDA, muy próximos al citado percentil 75, 20.918 UDA. Los otros 17 pacientes del grupo ETV se concentraron en el cuartil superior, exhibiendo en general concentraciones notablemente mayores que el propio percentil (en 10 de ellos fueron mayores que 30.000 UDA, y en 5 estaban por encima de 45.000 UDA). En cambio, sólo 5 de los 72 pacientes que no experimentarían trombosis encajaron en este cuartil y 3 de ellos presentaban valores inferiores a 25.000 UDA. El panel superior de la **Figura 32** muestra gráficamente la diferencia entre ambos grupos. Se puede apreciar que la mediana de los valores de sP-sel en el grupo ETV no solo era mayor que el percentil 75 del grupo que no experimentó ETV, sino que también era mayor que el valor máximo de éste una vez excluidos los *outliers*.

6.2. FACTOR VIII (%)

Aunque las diferencias en la distribución de los valores basales de esta variable entre ambos grupos de pacientes no fueron tan llamativas como en el caso de la sP-sel, sí fueron lo suficientemente patentes para alcanzar la significación estadística.

Figura 32. Valores basales de sP-sel (arriba) y FVIII (%) (abajo) en los pacientes estratificados según hubieran o no hubieran experimentado un episodio de ETV.



Se muestran las gráficas de cajas correspondientes a la distribución de los valores de sP-sel (panel superior) y FVIII (%) (panel inferior) en los pacientes categorizados según hubieran o no experimentado una ETV en el periodo comprendido desde el inicio de la QT hasta el final de los doce meses del periodo de seguimiento. Los gráficos muestran las medianas, los percentiles 25 y 75 (que definen el RIC) y los valores máximo y mínimo. Se representan asimismo los valores atípicos identificados en cada grupo. ETV, enfermedad tromboembólica venosa; QT, quimioterapia; RIC, rango intercuartílico; sP-sel, fracción soluble de la P-selectina; FVIII (%), factor VIII coagulante; UDA, unidades densitométricas arbitrarias.

Tabla 39. Distribución por cuartiles de los valores basales de sP-sel y FVIII (%) en los grupos de pacientes que experimentaron o no un episodio de ETV.

P-selectina (UDA)			FVIII (%)		
Cuartil	ETV, n (%)		Cuartil	ETV, n (%)	
	No	Sí		No	Sí
Q1 (≤ 4.307)	22 (30,6)	0 (0)	Q1 (≤ 151)	21 (29,2)	1 (5,6)
Q2 (4.308-11.069)	23 (31,9)	0 (0)	Q2 (152-209)	21 (29,2)	2 (11,1)
Q3 (11.070-20.918)	22 (30,6)	1 (5,6)	Q3 (210-259)	16 (22,2)	7 (38,9)
Q4 (>20.918)	5 (6,9)	17 (94,4)	Q4 (>259)	14 (19,4)	8 (44,4)

Con los valores de la totalidad de la cohorte se calcularon los percentiles 25, 50 y 75 para determinar los cuartiles (Q) 1, 2, 3 y 4 de ambas variables. Se estratificó a los pacientes en dos grupos según hubieran experimentado o no un ETV, y a continuación se calculó el número de sujetos de cada grupo (y porcentaje con respecto al total de individuos de su propio grupo) que entraban en cada cuartil. UDA, unidades densitométricas arbitrarias; QT, quimioterapia.

Como muestra la parte derecha de la **Tabla 39**, sólo 3 de los 18 pacientes que experimentarían posteriormente una ETV presentaron niveles basales de FVIII (%) por debajo de la mediana. Además, el cuartil superior fue el que agrupó a un mayor número de pacientes de dicho grupo y a un menor número de pacientes que no tuvieron complicaciones trombóticas. Por otro lado, el panel inferior de la **Figura 32** muestra gráficamente la distribución de los valores basales de FVIII (%) en ambos grupos. La mediana correspondiente al grupo ETV era ligeramente mayor que el límite superior del rango intercuartílico del grupo de pacientes sin trombosis, y el percentil 25 del primero se encontraba muy por encima del valor de la mediana del segundo grupo.

7. DESARROLLO DEL MODELO PREDICTIVO DE RIESGO DE ETV EN LA COHORTE DE PACIENTES CON CPNCP

Aunque el método estadístico empleado ya se explicó en Métodos, conviene recordar algunos detalles: para calcular la escala predictiva de ETV se consideraron los coeficientes del modelo de regresión de Cox multivariante siguiendo el método de Sullivan²⁸⁹. Se dividió cada coeficiente por el menor de

todos, y la puntuación obtenida se redondeó al entero más próximo, siendo éste el peso que tendría cada factor en la puntuación de la escala final. La escala que se construyó, a la que nos referiremos en lo sucesivo como “escala Thrombo-NSCLC”, incluía las dos únicas variables cuyos valores basales consiguieron asociarse de modo independiente con el riesgo de experimentar una ETV una vez iniciado el tratamiento quimioterápico, es decir, los niveles circulantes de sP-sel y de FVIII (%). La **Tabla 40** muestra los coeficientes que se obtuvieron con las citadas variables.

Tabla 40. Coeficientes del modelo de regresión de Cox para sP-sel y FVIII (%).

Variable	Coeficiente	DE	z	p	IC 95%
sP-sel ≥ 20.918 UDA	4,167	1,037	4,02	<0,001	2,14-6,20
FVIII $\geq 259\%$	1,381	0,644	2,15	0,032	0,12-2,64

sP-sel, fracción soluble de la P-selectina; FVIII (%), factor VIII coagulante; DE, desviación estándar; IC, intervalo de confianza; UDA, unidades densitométricas arbitrarias.

Para cada sujeto se calculó la puntuación de la escala según la presencia o no de cada uno de los factores intervinientes, asignando los puntos correspondientes tal y como se muestra en la **Tabla 41**. A cada paciente se le asignaría de este modo una puntuación entre 0 y 4.

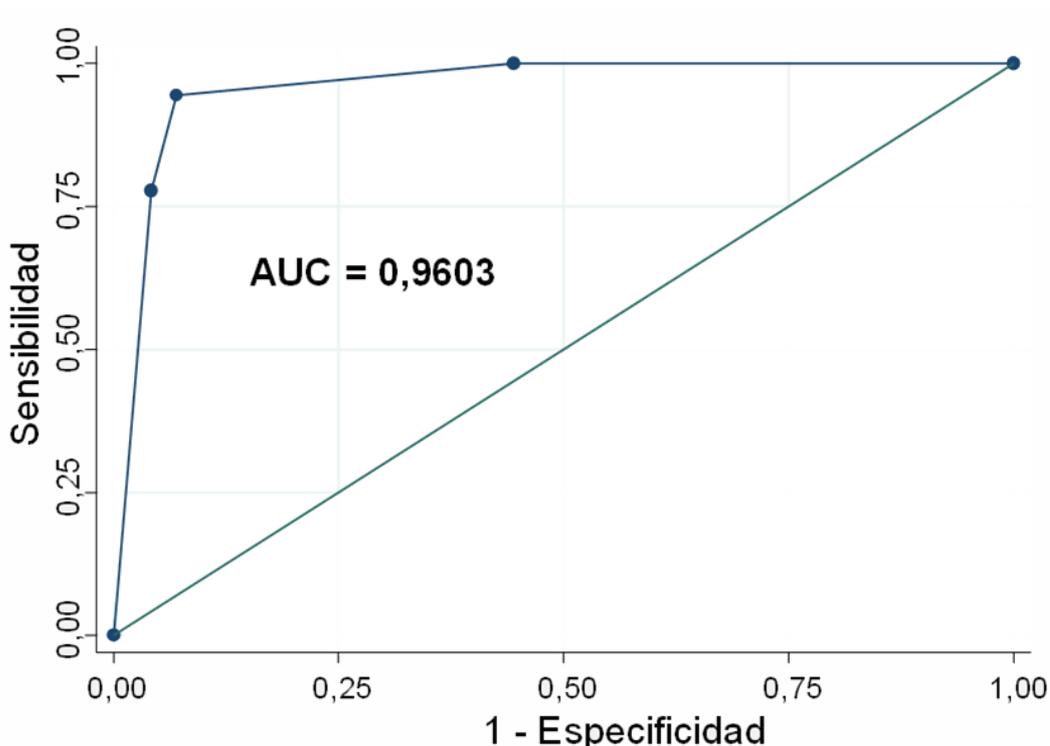
Tabla 41. Modelo de predicción de riesgo de ETV en la cohorte de pacientes con CPNCP que inician tratamiento quimioterápico ambulatorio.

ESCALA Thrombo-NSCLC	
Variable	Puntuación
sP-sel ≥ 20.918 UDA	3
FVIII (%) $\geq 259\%$	1
Probabilidad	
Riesgo bajo	0
Riesgo intermedio	1
Riesgo alto	3-4

sP-sel, fracción soluble de la P-selectina; FVIII (%), factor VIII coagulante; ETV, enfermedad tromboembólica venosa; UDA, unidades densitométricas arbitrarias.

Con la valoración de la curva ROC resultante, se seleccionó el punto de corte ≥ 3 puntos, que garantizaba unos niveles altos de sensibilidad (94,4%) y especificidad (93,1%). Una vez asignado dicho punto, el valor del AUC resultante, 0,9603, demostraba que esta escala podría poseer una buena capacidad predictiva para la cohorte estudiada (**Figura 33**). El índice C de Harrell fue 0,9377, un valor lo suficientemente alto para confirmar que el modelo posee una buena capacidad de discriminación.

Figura 33. Curva ROC para valorar la capacidad predictiva de ETV de la escala Thrombo-NSCLC.



Se calculó la curva ROC de la escala Thrombo-NSCLC [que incluye las variables sP-sel (≥ 20.918 UDA) y FVIII (%) ($\geq 259\%$)] para obtener una representación gráfica de la sensibilidad frente a la especificidad con arreglo al umbral determinado por el punto de corte elegido para garantizar la mejor discriminación posible (≥ 3 puntos). sP-sel, fracción soluble de la P-selectina; FVIII (%), factor VIII coagulante; AUC, área bajo la curva ROC; ETV, enfermedad tromboembólica venosa.

Tal y como se pone de manifiesto en la **Tabla 42**, la escala Thrombo-NSCLC mejoró considerablemente los resultados obtenidos con la escala de Khorana. Estas diferencias eran notables en todas y cada una de las variables que definen la precisión del modelo predictivo. Este resultado era esperable, debido a la alta

capacidad predictiva de la escala Thrombo-NSCLC en nuestra cohorte y al evidente fracaso de la escala de Khorana en el mismo grupo de enfermos, como ya se ha argumentado.

Tabla 42. Comparación de la capacidad predictiva de ETV de las escalas Thrombo-NSCLC y Khorana en nuestra cohorte de pacientes con CPNCP.

Variable	Escala	
	Thrombo-NSCLC	Khorana
AUC (IC 95%)	0,93 (0,87-0,98)	0,55 (0,44-0,65)
Sensibilidad (%)	94,40 (91,1-97,8)	35,10 (15,4-59,2)
Especificidad (%)	93,10 (88,7-95,2)	60,30 (54,0-85,2)
VPP (IC 95%) (%)	77,30 (54,6-92,2)	21,82 (11,9-30,3)
VPN (IC 95%) (%)	98,51 (92,1-99,2)	81,73 (77,4-85,4)
LR+ (%)	13,63 (8,2-17,3)	0,92 (0,7-3,0)
LR- (%)	0,35 (0,1-0,4)	1,12 (0,6-1,3)

AUC, área bajo la curva ROC; IC 95, intervalo de confianza al 95%; ETV, enfermedad tromboembólica venosa; VPP, valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo; LR+, razón de verosimilitud positiva; LR-, razón de verosimilitud negativa.

8. VALIDACIÓN EXTERNA DEL MODELO TiC-ONCO EN NUESTRA POBLACIÓN CON CPNCP

El objetivo secundario 1 consistía en validar la escala clínico-genética TiC-ONCO¹³⁹ en nuestra cohorte de pacientes con CPNCP. En la **Tabla 43** se muestra la comparación entre TiC-ONCO y Khorana de los estimadores que evalúan la capacidad predictiva de los modelos. Dicha capacidad se evaluó usando la curva ROC. Para la escala de Khorana, el límite de definición de alto riesgo se estableció en ≥ 3 (el valor de corte normal). La determinación del punto de corte óptimo de la escala TiC-ONCO para un adecuado balance de sensibilidad-especificidad se calculó a partir del método de Youden²⁹¹. En esos puntos de corte, TiC-ONCO mostró una sensibilidad más alta que Khorana, mejor VPP y VPN. La especificidad de TiC-ONCO no fue significativamente diferente a la de Khorana (81 versus 60, $p = 0,35$, TiC-ONCO y Khorana, respectivamente). Interesantemente, ninguna de las variantes genéticas incluidas en TiC-ONCO se

expresaron de modo significativamente diferente en aquellos pacientes que experimentaron un ETV.

Tabla 43. Comparación de la capacidad predictiva de ETV de las escalas TiC-ONCO y Khorana en nuestra cohorte de pacientes con CPNCP.

Variable	TiC-ONCO	Khorana	p
AUC (IC 95%)	0,76 (0,66-0,85)	0,55 (0,44-0,65)	0,009
Sensibilidad (%)	60,00 (36,1-80,9)	35,10 (15,4-59,2)	0,008
Especificidad (%)	81,43 (70,3-89,7)	60,30 (54,0-85,2)	0,351
VPP (%)	36,20 (22,7-44,1)	21,82 (11,9-30,3)	0,005
VPN (%)	86,7 (83,2-90,4)	81,73 (77,4-85,4)	<0,001
LR+ (%)	3,23 (1,8-5,9)	0,92 (0,7-3,0)	<0,001
LR- (%)	0,49 (0,3-0,9)	1,12 (0,6-1,3)	<0,001

AUC, área bajo la curva ROC; IC 95, intervalo de confianza al 95%; ETV, enfermedad tromboembólica venosa; VPP, valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo; LR+, razón de verosimilitud positiva; LR-, razón de verosimilitud negativa.

9. EVALUACIÓN DEL RIESGO DE ETV EN CPNCP EN EL CONTEXTO DE LOS MODELOS DE PREDICCIÓN DE RIESGO EXISTENTES

A continuación, comparamos la capacidad predictiva de la escala Thrombo-NSCLC con la de las principales escalas actualmente descritas en la literatura. La **Tabla 44** resume los criterios que cada una de ellas utiliza para estratificar a los pacientes oncológicos que van a iniciar QT en relación con el riesgo trombótico. Sólo la escala Vienna-CATS incluye a la sP-sel. El dímero D sólo se valora en la escala Vienna-CATS (de hecho, el umbral de dímero D empleado en VIENNA-CATS fue el elegido para nuestro estudio) y en la escala CATS-MICA. En la escala CATS-MICA los rangos de concentración del dímero D poseen mucha relevancia en el resultado final ya que la escala solo contempla la localización del tumor primario aparte de este estimador. Ninguna escala tiene en cuenta al FVIII (%) como componente de la misma.

Tabla 44. Características de las principales escalas existentes de predicción de ETV en pacientes con cáncer que van a iniciar QT así como de las diseñadas específicamente para el estudio en la cohorte de CPNCP.

Variable	Khorana	Protecht	Conko	Vienna-CATS	CATS-MICA	COMPASS-CAT	ONKOTEV	TIC-ONCO	Thrombo-NSCLC
Localización tumor primario: pulmón	1	1	1	1	50			#	
Estadio tumoral						2	1	#	
Plaquetas $\geq 350 \times 10^9/L$	1	1	1	1		2			
Hgb $< 10 \text{ g/dL}^*$	1	1	1	1					
Leucocitos $> 11 \times 10^9/L$	1	1	1	1					
IMC (kg/m^2) ≥ 35	1	1		1					
IMC (kg/m^2) ≥ 25								#	
QT con gemcitabina		1							
QT basada en platino		1							
Estado funcional ≥ 2 (WHO performance status †)			1						
sP-sei $\geq 20.918 \text{ UDA}$									3
sP-sei $\geq 53,1 \text{ ng/L}$				1					
FVIII (%) $\geq 259\%$									1
Dímero D $\geq 1,44 \text{ mg/L}$				1					
Dímero D (mg/L)									
0,1-0,5					0-10				
0,5-2,0					10-30				
2,0-8,0					30-60				
$> 8,0$					> 60				
Alto riesgo	≥ 3	≥ 3	≥ 3	≥ 3	≥ 110	≥ 7	≥ 2	#	≥ 3

Tabla 44. Características de las principales escalas existentes de predicción de ETV en pacientes con cáncer que van a iniciar QT así como de las diseñadas específicamente para el estudio en la cohorte de CPNCP. (continuación)

Variable	Khorana	Protecht	Conko	Vienna-CATS	CATS-MICA	COMPASS-CAT	ONKOTEV	TiC-ONCO	Thrombo-NSCLC
≥2 factores de riesgo CV						5			
Tiempo desde el diagnóstico ≤6 meses						4			
CVC						3			
Compresión linfática o vascular por el tumor							1		
Hospitalización reciente por patología médica aguda						5			
Khorana ≥2							1		
SRG ^s								#	
Alto riesgo	≥3	≥3	≥3	≥3	≥110	≥7	≥2	#	≥3

Los umbrales de alto riesgo se determinaron del siguiente modo: los de las escalas previamente publicadas (Khorana⁹⁰, Protecht²³⁹, Conko²⁴¹, Vienna-CATS²⁷¹, CATS/MICA²⁸³, COMPAS-CAT²⁸⁰ y ONKOTEV²⁸¹) se mantuvieron tal y como aparecían en los trabajos originales; en el caso de la escala Thrombo-NSCLC, el riesgo alto se consideró para los valores ≥3. *O uso de factores de crecimiento hematopoyéticos. †Escala de calidad de vida de la Organización Mundial de la Salud (OMS-WHO), accesible en [192](https://www.nbt.nhs.uk/files/filedepot/incoming/$rs6025_rs4524(F5)_rs1799963(F2)_rs1801020(F12)_rs5985(F13)_rs121909548(SERPINA10)_rs2232698(SERPINA10)_grupo_sanguineo_A1.#El_peso_de_cada_una_de_las_variables_contempladas_en_la_escal_a_TiC-ONCO_se_determino_mediante_un_analisis_de_regresion_logistica_multivariante_a_los_6_meses.El_punto_de_corte_para_la_estratificacion_en_alto_riesgo_se_selecciono_como_el_punto_en_la_curva_ROC_que_posee_la_misma_especificidad_proporcionada_por_la_escal_a_Khorana_(alrededor_del_80%).Para_definir_a_los_pacientes_de_riesgo_intermedio_y_bajo_se_selecciono_el_punto_ROC_que_proporciona_una_sensibilidad_del_90%139.CV,cardiovascular;CVC,cateter_venoso_central;ETV,enfermedad_tromboembolica_venosa;FVIII(%),factor_VIII_coagulante;Hgb,hemoglobina;IMC,indice_de_masa_corporal;QT,quimioterapia;sP-sel,fraccion_soluble_de_la_P-selectina;SRG,score_de_riesgo_genetico;UDA,unidades_densitometricas_arbitrarias;WHO,World_Health_Organization.</p>
</div>
<div data-bbox=)

La **Tabla 45** muestra los resultados de la comparación de las distintas escalas y la desarrollada por nuestro grupo. Esta comparación no fue posible para las escalas Vienna-CATS ni CATS-MICA. En el primer caso por los distintos métodos empleados para la evaluación de la sP-sel y, en el segundo, por no haber alcanzado ninguno de nuestros pacientes los 110 puntos que marcan el umbral de alto riesgo de ese modelo. Para el resto de escalas, todos los estimadores de valor predictivo fueron notablemente mejores al aplicar la escala Thrombo-NSCLC. El AUC de la escala Thrombo-NSCLC era superior en todas las comparaciones. La escala TiC-ONCO obtuvo la segunda mejor AUC, aunque su límite superior del IC 95% era más bajo que el límite inferior del IC 95% de la escala Thrombo-NSCLC. Igualmente, ninguna escala alcanzó a la desarrollada por nuestro grupo en sensibilidad ni especificidad. Las que se aproximaron más fueron la sensibilidad de la escala PROTECHT y la especificidad de la escala ONKOTEV (**Tabla 45**). Los VPP y VPN también fueron superiores al aplicar Thrombo-NSCLC. La escala TiC-ONCO fue la que consiguió un mejor VPP entre los modelos externos aplicados, con un valor de 35,6%. En cuanto al VPN, el resultado más destacado fue el 89,7% de la escala PROTECHT.

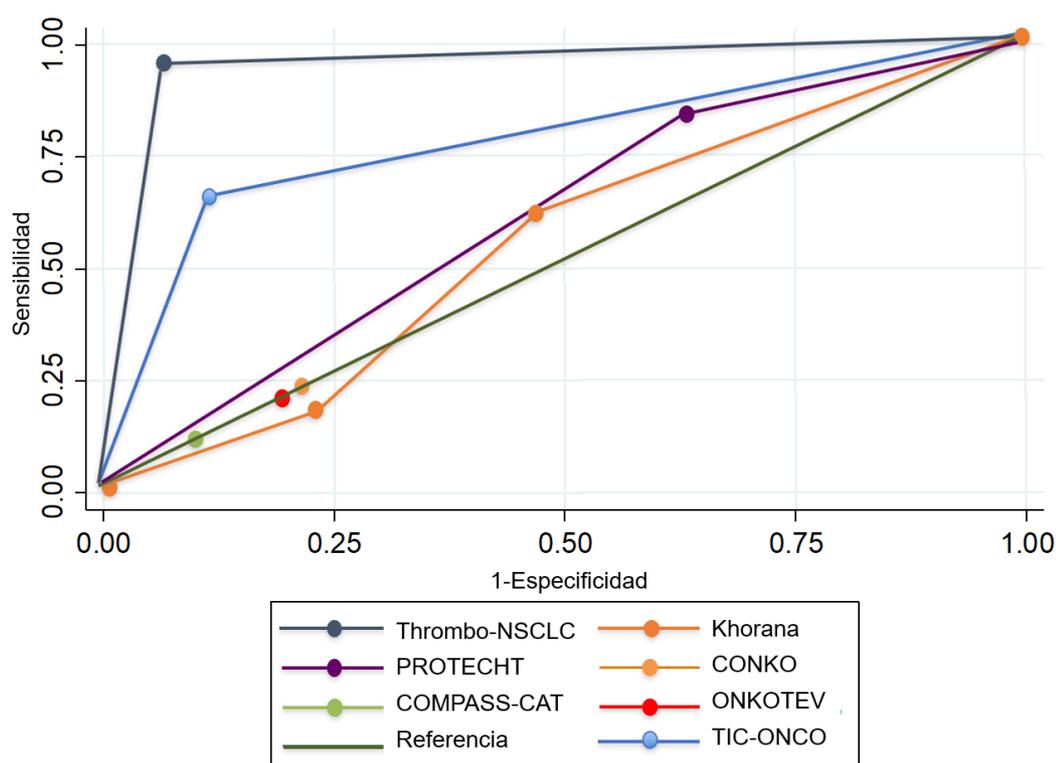
Tabla 45. Estimación del riesgo de experimentar un ETV tras el inicio de la QT ambulatoria en la cohorte de pacientes con CPNCP, con arreglo a las escalas convencionales y a la diseñada en este trabajo.

MODELO	AUC (IC 95%)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (IC 95%) (%)	VPN (IC 95%) (%)	LR+	LR-
Khorana ⁸⁰	0,55 (0,44-0,66)	35,0	60,0	21,8 (11,9-30,3)	81,70 (77,4-85,4)	0,92	1,12
Vienna CATS ²⁷¹	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
PROTECHT ²³⁹	0,59 (0,49-0,70)	83,3	36,1	24,6 (14,5-37,3)	89,7 (72,6-97,8)	1,30	0,46
CONKO ²⁴¹	0,50 (0,39-0,61)	22,2	77,8	20,0 (5,7-43,7)	80,0 (68,7-88,6)	1	1
ONKOTEV ²⁸¹	0,54 (0,44-0,65)	22,2	87,5	30,8 (9,0-61,4)	81,8 (71,4-89-7)	1,78	0,88
COMPASS-CAT ²⁸⁰	0,40 (0,32-0,47)	5,5	75,0	5,2 (0,13-26)	76,1 (64,5-85,4)	0,22	1,26
CATS/MICA ²⁸³	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
TiC-ONCO ¹³⁹	0,76 (0,66-0,85)	60,0	81,4	36,20 (22,7-44,1)	86,7 (83,2-90,4)	3,23	0,49
Thrombo-NSCLC	0,93 (0,87-0,98)	94,4	93,1	77,3 (54,6-92,2)	98,5 (92,1-99,2)	13,6	0,35

Las escalas se han ordenado con arreglo a su fecha de publicación, de más antigua a más reciente. AUC, área bajo la curva; ETV, enfermedad tromboembólica venosa; QT, quimioterapia; IC 95, intervalo de confianza al 95%; n.a., no aplicable; VPP, valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo; LR+, razón de verosimilitud positiva; LR-, razón de verosimilitud negativa.

La **Figura 34** muestra una aproximación visual a la calidad de cada uno de los modelos utilizados, al mostrar las curvas ROC de todos ellos. Visualmente puede apreciarse la superioridad de la escala Thrombo-NSCLC frente al resto.

Figura 34. Curvas ROC correspondientes a cada una de las escalas aplicadas a la cohorte de pacientes con CPNCP.



10. MORTALIDAD

A los doce meses del inicio de la QT habían fallecido 51 pacientes (56,7%) y 39 permanecían vivos, 21 de ellos (23,3%) con enfermedad y 18 (20,0%) sin evidencia de enfermedad neoplásica activa en toda la cohorte.

10.1. ANÁLISIS BIVARIANTE Y MULTIVARIANTE DE MORTALIDAD

Los resultados del análisis bivalente y multivalente sobre las variables asociadas a la mortalidad se muestran en la **Tabla 46**. En el análisis bivalente, las variables

Resultados

que se asociaron significativamente con menor supervivencia global fueron la ETV, una puntuación ECOG de 2, el hábito tabáquico, un recuento de leucocitos $\geq 11 \times 10^9/L$, una hemoglobina $\leq 13,8$ g/L, un FVIII (%) $\geq 259\%$, un dímero D $\geq 1,44$ mg/L, una sP-sel ≥ 20.918 UDA, el grado histológico G3 y el estadio IV. Las variables que se asociaron independientemente con la mortalidad a los doce meses en el modelo multivariante fueron la ETV, un dímero D $\geq 1,44$ mg/L, una sP-sel ≥ 20.918 UDA, el grado histológico G3 y el estadio IV.

Tabla 46. Análisis bivariante y multivariante de la asociación, tras doce meses de seguimiento, de las variables basales con la mortalidad.

VARIABLE	ANÁLISIS DE COX			
	BIVARIANTE		MULTIVARIANTE*	
	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
VARIABLES CLÍNICAS				
Edad	0,97 (0,94-1,44)	0,236	----	----
Sexo	1,30 (0,61-2,78)	0,484	----	----
ETV	3,29 (1,22-8,90)	0,018	2,28 (1,22-4,27)	0,042
ECOG 2	2,04 (1,11-3,74)	0,021	----	----
Obesidad [†]	0,57 (0,25-2,85)	0,507	----	----
Enfermedad renal	1,61 (0,50-5,20)	0,419	----	----
EPOC	1,07 (0,54-2,09)	0,837	----	----
HTA	0,77 (0,42-1,42)	0,413	----	----
Dislipemia	0,58 (0,28-1,19)	0,142	----	----
Diabetes mellitus	1,42 (0,52-4,25)	0,319	----	----
Insuficiencia cardiaca	n.a.	n.a.	----	----
Historia personal de ETV	n.a.	n.a.	----	----
Historia personal de ETA	n.a.	n.a.	----	----
Historia familiar de ETV	0,99 (0,35-2,76)	0,994	----	----
Fumador activo	0,53 (0,28-0,97)	0,040	----	----
IMC	0,90 (0,84-3,97)	0,417	----	----

Tabla 46. Análisis bivariante y multivariante de la asociación, tras doce meses de seguimiento, de las variables basales con la mortalidad. (continuación)

VARIABLE	ANÁLISIS DE COX			
	BIVARIANTE		MULTIVARIANTE*	
	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
VARIABLES ANALÍTICAS (BIOMARCADORES SÉRICOS)				
Plaquetas ($\geq 350 \times 10^9/L$)	1,00 (0,99-1,00)	0,088	----	----
Leucocitos ($\geq 11 \times 10^9/L$)	1,00 (1,00-1,00)	0,017	----	----
TTPA	0,92 (0,76-1,27)	0,532	----	----
TP	1,32 (0,92-2,10)	0,427	----	----
INR	0,22 (0,62-1,38)	0,515	----	----
Hemoglobina [$\leq 13,8$ g/dL (p50)]	0,84 (0,72-0,98)	0,028	----	----
Fibrinógeno ≥ 502 mg/mL	1,00 (0,99-1,00)	0,081	----	----
FVIII (%) $\geq 259\%$	7,80 (2,49-24,30)	0,002	----	----
AT	1,15 (1,12-1,19)	0,290	----	----
Dímero D $\geq 1,44$ mg/L	3,20 (1,40-8,49)	0,004	2,72 (1,51-4,90)	0,045
sP-sel ≥ 20.918 UDA	10,80 (3,49-34,50)	<0,001	7,52 (2,38-22,58)	<0,001
Albúmina	0,38 (0,27-0,93)	0,240	----	----
Aclaramiento de creatinina	0,97 (0,94-1,24)	0,327	----	----
LDH	1,03 (0,92-1,12)	0,410	----	----
PA	0,66 (0,44-1,22)	0,390	----	----
PCR	0,60 (0,38-1,39)	0,190	----	----
VARIABLES TUMORALES				
QT basada en cisplatino	0,62 (0,35-1,10)	0,106	----	----
Radioterapia	1,25 (0,42-4,18)	0,612	----	----
Histología adenocarcinoma	0,67 (0,38-1,20)	0,184	----	----
Grado histológico G3	4,63 (3,01-10,82)	0,047	2,95 (1,10-7,89)	0,031
Estadio IV	5,92 (2,54-15,60)	0,001	3,74 (1,97-8,25)	<0,001
Khorana ≥ 3	0,67 (0,46-1,31)	0,410	----	----

Se destacan en negrita las variables significativas en el análisis bivariante, y en negrita con sombreado amarillo las variables que conforman el modelo multivariante final de mortalidad. Las variables n.a. en el análisis bivariante presentaban solo uno o dos casos positivos, lo cual hacía inviables los cálculos. [†]IMC ≥ 30 . PCR, proteína C reactiva; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ETA, enfermedad trombótica arterial; ETV, enfermedad tromboembólica venosa; FVIII (%), factor VIII coagulante; HR, hazard ratio; HTA, hipertensión arterial; IC 95, intervalo de confianza al 95%; IMC, índice de masa corporal; INR, International Normalized Ratio; LDH, lactato deshidrogenasa; p50, percentil 50 (mediana) de nuestra cohorte; PA, fosfatasa alcalina; UDA, unidades densitométricas arbitrarias; sP-sel, fracción soluble de la P-selectina; QT, quimioterapia; TP, tiempo de protrombina; TTPA, tiempo de tromboplastina parcial activada.

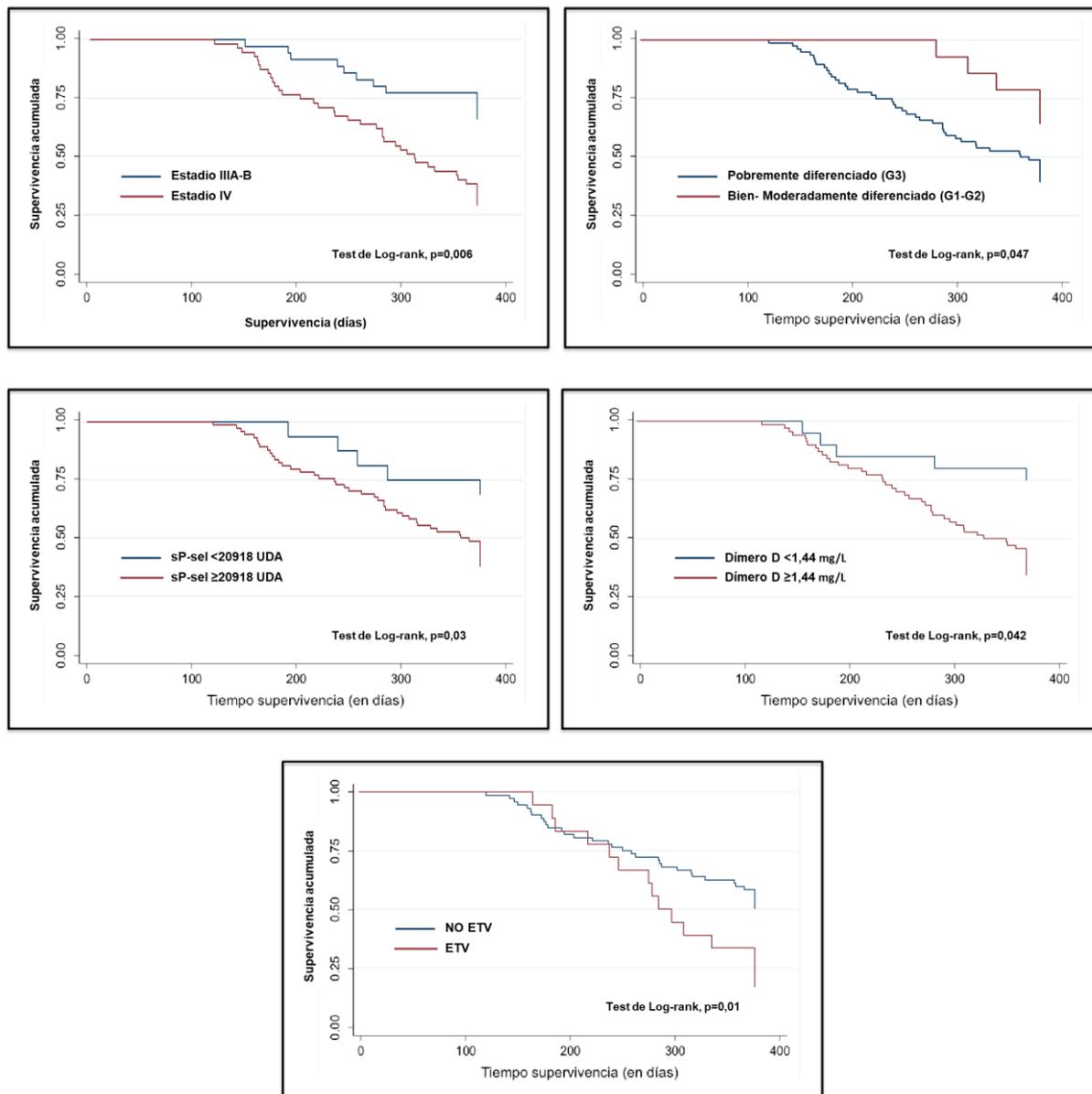
10.2. PROBABILIDAD DE SUPERVIVENCIA EN RELACIÓN CON LAS VARIABLES ASOCIADAS INDEPENDIENTEMENTE CON LA MORTALIDAD

Para profundizar en la asociación entre la mortalidad a los doce meses y cada una de las variables que se habían asociado con ésta de modo independiente, se construyeron 5 curvas de Kaplan-Meier de probabilidad acumulada de supervivencia. Estas curvas mostraban las diferencias en supervivencia para 5 grupos de comparación que incluían la presencia de una ETV durante el seguimiento, el grado histológico, el estadio al diagnóstico, el valor basal de dímero D por encima o por debajo del índice de Youden y el valor basal de sP-sel por encima o por debajo del índice de Youden. Para cada una de las variables, las curvas de supervivencia se compararon mediante el test de Log-rank. Finalmente, a pesar de que nuestra escala había sido originalmente diseñada para valorar el riesgo trombótico, evaluamos la capacidad de nuestra escala Thrombo-NSCLC, para predecir la mortalidad y la comparamos con la escala de Khorana.

10.3. SUPERVIVENCIA ACUMULADA CON ARREGLO A LAS VARIABLES QUE CONFORMARON EL MODELO MULTIVARIANTE FINAL

La **Figura 35** recoge, en cada uno de sus cinco paneles, la probabilidad de supervivencia en relación con cada una de las siguientes variables: la presencia de una ETV, un dímero D $\geq 1,44$ mg/L, una sP-sel ≥ 20.918 UDA, el grado histológico y el estadio al diagnóstico. Como se observa, encontramos una diferencia estadísticamente significativa entre las curvas de supervivencia de todas las variables citadas.

Figura 35. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia acumulada en relación con las variables asociadas con la mortalidad en el modelo multivariante final.



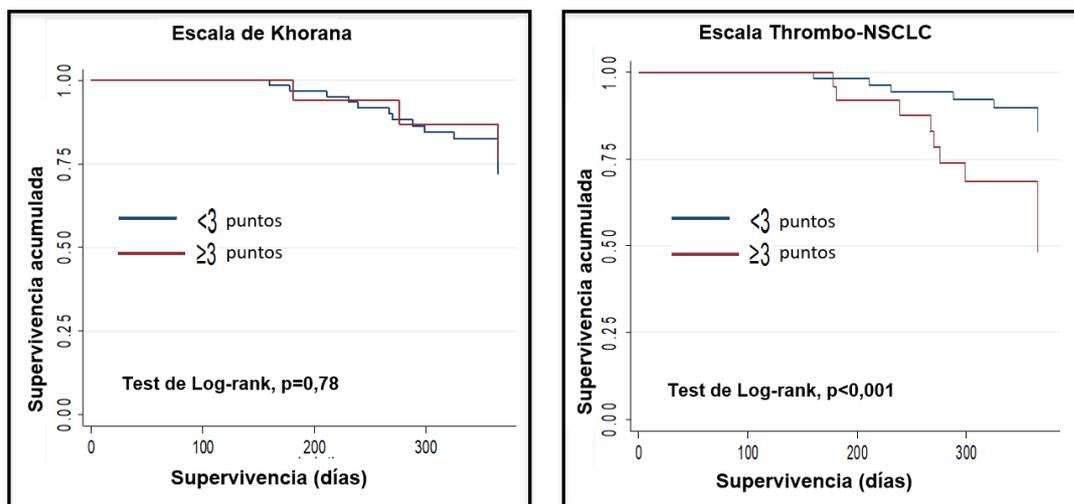
ETV, enfermedad tromboembólica venosa.

Es destacable que 20 de los 22 enfermos cuyos niveles de sP-sel se encontraban en el cuartil superior, así como 15 de los 18 que sufrieron al menos un ETV y en 29 de los 34 cuyos niveles circulantes de dímero D se encontraban por encima del índice de Youden habían muerto antes del final del periodo de seguimiento.

10.4. SUPERVIVENCIA ACUMULADA CON ARREGLO AL MODELO DE PREDICCIÓN DE ETV

En la **Figura 36** se comparan las curvas de probabilidad de supervivencia acumulada tras estratificar a los pacientes con arreglo a su pertenencia o no al grupo de alto riesgo de presentar un ETV en el modelo predictivo Thrombo-NSCLC construido por nosotros, así como en el de Khorana. Con respecto a este último, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las curvas de supervivencia entre los grupos de alto y bajo riesgo trombótico. Sin embargo, la probabilidad de supervivencia acumulada en los pacientes de alto riesgo trombótico (≥ 3 puntos) según nuestra escala Thrombo-NSCLC fue llamativa y significativamente inferior. En concreto, la probabilidad de supervivencia tras este periodo en los enfermos con una puntuación ≥ 3 en Thrombo-NSCLC fue inferior al 50%.

Figura 36. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia acumulada en los pacientes estratificados como de bajo o alto riesgo de ETV según las escalas Thrombo-NSCLC y Khorana.



DISCUSIÓN

Los tratamientos oncológicos administrados de forma ambulatoria constituyen una ventaja para el paciente con cáncer, ya que evita ingresos durante periodos prolongados y, con ello, complicaciones inherentes a la hospitalización, como las infecciones nosocomiales. Además, el tratamiento ambulatorio reduce el coste asociado al ingreso hospitalario, aumenta la eficiencia de los recursos sanitarios y, de manera más notable, contribuye a la mejora de la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, la QT sistémica no está exenta de complicaciones. En concreto, una complicación muy frecuente, con un aumento progresivo en las últimas décadas y que está asociada a una alta morbimortalidad es la ETV¹⁹⁸. Por este motivo, el desarrollo de modelos predictivos de riesgo que permitan identificar de modo eficaz cuáles son los pacientes oncológicos que presentan un alto riesgo de sufrir un ETV durante el tratamiento QT extrahospitalario constituye un objetivo prioritario para la medicina del siglo XXI. Por desgracia, tal objetivo no ha sido cubierto satisfactoriamente hoy en día, por lo que todavía resulta complicada la identificación de los candidatos más idóneos a recibir tromboprofilaxis primaria. El establecimiento de una estrategia de identificación de casos en riesgo de padecer una ETV tendría unas ventajas relevantes para los pacientes, ya que potencialmente se reduciría la morbimortalidad asociada al binomio cáncer-trombosis, evitaría a muchos pacientes la exposición innecesaria a un riesgo hemorrágico y derivaría en una medicina más eficiente como consecuencia del ahorro en recursos materiales y humanos derivados de la administración de estos tratamientos y sus posibles complicaciones. Este objetivo resulta especialmente relevante en el CP, al ser éste el tumor que ocasiona una mayor mortalidad a nivel mundial^{2,3} y uno de los más frecuentemente asociados al desarrollo de fenómenos trombóticos, particularmente el EP. En concreto, se ha descrito que el EP constituye la segunda causa de muerte en pacientes con CP²⁰³⁻²⁰⁵. El hecho de que casi el 85% de los carcinomas de pulmón sean CPNCP, nos animó a explorar

la identificación de variables predictivas de riesgo tromboembólico en una cohorte homogénea constituida exclusivamente por pacientes con estas características.

1. DEMOGRAFÍA

Nuestra cohorte estuvo constituida por 90 pacientes diagnosticados de CPNCP reclutados de manera consecutiva en nuestra consulta del hospital de día oncológico. El CP es más común en hombres que en mujeres. En concreto, las predicciones para 2017 en Europa atribuían unas incidencias de 33,3 casos por 100.000 hombres frente a 14,6 casos por 100.000 mujeres⁴ y algunas series también recientes confirman estas tendencias^{292,293}. En cualquier caso, en nuestra muestra el número de hombres, superior al 85%, fue particularmente alto, probablemente debido a la alta exposición al tabaco, ya que hasta el 91% de ellos eran, o habían sido, fumadores. La edad de nuestros enfermos, una mediana en la séptima década de la vida, sí se mantuvo en la línea de otros estudios. En cuanto al tipo histológico, en los últimos años se ha descrito un incremento del adenocarcinoma y una disminución del carcinoma epidermoide en los hombres europeos, mientras que en las mujeres ambos tipos se encuentran en aumento¹¹. Nuestra serie, con predominio de adenocarcinomas, responde a esta tendencia. Asimismo, en nuestra cohorte cerca de dos terceras partes de los pacientes se encontraban en estadio IV, especialmente en el estadio IV M1b, y una tercera parte en estadio III. Sin embargo, el estado funcional no estaba muy comprometido según los valores de la escala ECOG que estaban casi siempre por debajo de 2 puntos. Todas estas características son equiparables a las de las otras series, mencionadas más arriba, de países de nuestro entorno^{292,293}. En nuestra población la comorbilidad más habitual al diagnóstico fue la hipertensión arterial, en cerca del 35% de los pacientes. También se documentaron la dislipemia, la EPOC y la diabetes como comorbilidades frecuentes con una prevalencia alrededor del 20%. Nuestro perfil de comorbilidades es similar al

referido por cohortes más amplias²⁹² y responde al habitualmente observado en los ensayos clínicos llevados a cabo con esta enfermedad^{35,39}.

Debemos destacar, por su interés en el ámbito de esta investigación, el estado pro-coagulante y pro-inflamatorio que presentaban los pacientes en el momento del inicio de la QT. Por un lado, los pacientes evaluados presentaban un incremento de las concentraciones de fibrinógeno y FVIII (%) que podría justificar, al menos en parte, el aumento de la concentración de dímero D. Por otro lado, se observa un aumento de la PCR en comparación con los valores observados en la población general. Esta preactivación de la coagulación y de la inflamación se ha descrito precisamente en otros estudios de CP en estadios avanzados²⁹⁴⁻²⁹⁶ y se especula que la interacción entre ambos actores podría inducir la generación de un sustrato trombogénico²⁹⁷, aun no percibiéndose un incremento de los tiempos de coagulación. En este contexto, los agentes quimioterápicos podrían proporcionar el estímulo adicional definitivo para la formación de coágulos tromboembólicos²¹⁹.

2. ESQUEMAS DE QT Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Según los algoritmos descritos en nuestro método, los pacientes recibieron una proporción similar de cisplatino o carboplatino, alrededor del 46%. Como cabía esperar, los pacientes con carboplatino presentaban un mayor número de comorbilidades, edades más avanzadas o estados funcionales más comprometidos, lo que hacía recomendable evitar una terapia con cisplatino que, en principio, resultaría más agresiva^{298,299}. A pesar de que esta estrategia en la elección del tratamiento está muy extendida en la práctica clínica, actualmente se acepta que la edad no debe considerarse un factor decisivo en la elección del tratamiento. Por tanto, en pacientes de edad avanzada se recomienda una

valoración geriátrica integral que ayude a determinar el estado biológico y sirva de ayuda en la toma de decisiones clínicas³⁰⁰. En seis pacientes se siguió una estrategia distinta, basada en la administración de un único agente citostático en monoterapia, probablemente en relación con su pluripatología asociada. Uno de estos casos correspondía a un enfermo con antecedentes personales de trombocitopenia inmune que, a pesar de presentar un ECOG de 0 puntos, no pudo recibir un doblete de platino.

El control radiológico tras cuatro o seis ciclos de QT con o sin RT permitió observar un 40% de respuestas parciales, un 20% de estabilización de la enfermedad y un 40% de pacientes con progresión tumoral. Durante el seguimiento se obtuvo una mayor tasa de respuestas objetivas con cisplatino frente a carboplatino (23% vs. 16%, respectivamente). Estos resultados sugieren la mayor eficacia de las combinaciones basadas en cisplatino en comparación con aquellas basadas en carboplatino, aunque la diferencia entre ambas no sea muy grande³⁰¹. No obstante, conviene no olvidar que los individuos a los que se administró carboplatino respondían a un perfil de mayor fragilidad, que podría por tanto haber condicionado la respuesta al tratamiento.

A lo largo de los 12 meses de duración del estudio, casi el 80% de pacientes de la cohorte presentaron en algún momento progresión tumoral y el 60% había muerto a la finalización del mismo. Estos eventos se produjeron especialmente dentro del grupo de enfermos con metástasis al diagnóstico y confirman que nuestra cohorte presentó una morbimortalidad similar a la documentada en la mayoría de los ensayos clínicos fase III con dobletes de platino, en los que la mediana de supervivencia de esta enfermedad no superaba el año de vida³⁰².

3. NÚMERO Y NATURALEZA DE LOS EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS VENOSOS

El CPNCP posee a priori un mayor potencial protrombótico que el CPCP³⁰³. En nuestra serie, 18 pacientes sufrieron al menos un episodio de ETV dentro de los 12 meses posteriores al inicio de la QT ambulatoria. Esta cifra corresponde al 20% de sujetos del total de la cohorte. No resulta fácil comparar la incidencia de ETV en nuestra serie frente a la observada en otros estudios, ya que el resultado siempre se va a ver condicionado por las características heterogéneas de las cohortes a comparar, siempre integradas por enfermos con diferentes tipos de neoplasia.

Se considera que los principales factores de riesgo de ETV son la histología de adenocarcinoma, la enfermedad neoplásica avanzada, las comorbilidades, la realización de una neumonectomía y la exposición a tratamiento quimioterápico con sales de platino, especialmente cisplatino, y gemcitabina^{303,304}. No obstante, en nuestro análisis observamos una mayor frecuencia de eventos entre los pacientes con adenocarcinoma frente a los diagnosticados de carcinoma epidermoide, a pesar de que la literatura describe un riesgo trombótico entre dos y tres veces superior en los primeros¹⁶⁴. De manera interesante, observamos que un 72% de los episodios de ETV se produjeron en enfermos en estadio IV y, más en concreto, en IV M1b hasta un 60%. Esta observación tiene coherencia con lo descrito en la literatura, donde se ha descrito que el riesgo de ETV es cuatro veces superior entre los pacientes con enfermedad metastásica, riesgo que se incrementaría en casi 2,5 veces con cada evolución a un estadio más avanzado^{167,178}.

En el 83% de los casos el episodio de ETV se produjo dentro de los tres primeros meses desde el inicio de la QT. Esta observación nos permite confirmar la idea

aceptada de que el riesgo trombótico es mayor en el periodo inicial posterior al diagnóstico, posiblemente en relación con el inicio de la QT y, por tanto, constituye otro eslabón más sobre la contribución de la QT al desequilibrio hemostático³⁰⁵. En concreto, se ha atribuido a los platinos un potencial protrombótico importante, ligado a una activación endotelial notable, entre otros mecanismos³⁰⁶. Todos los enfermos del estudio que sufrieron un episodio de ETV estaban siendo tratados con combinaciones de cisplatino o de carboplatino, aunque este hecho no resulta sorprendente, ya que únicamente seis pacientes se sometieron a terapias que no contenían platinos. Por otro lado, al igual que otros autores, no detectamos diferencias llamativas en cuanto a la incidencia de trombosis según el uso de cisplatino vs. carboplatino³⁰⁷, a pesar de que se ha llegado a afirmar que el segundo se asocia con un menor número de eventos trombóticos³⁰⁸. De entre los pacientes tratados con platinos, siete de los 33 que además recibieron gemcitabina y siete de los 31 que además recibieron pemetrexed también sufrieron una ETV. A pesar de que la evidencia no es completamente contundente, algunos autores atribuyen cierto potencial trombogénico a la gemcitabina pero no al pemetrexed²²⁵. En cualquier caso, la valoración del papel de la gemcitabina en nuestra serie resulta complicada, ya que los platinos podrían haber jugado un papel determinante en la formación de los coágulos. Finalmente, aunque abordaremos este punto con mayor detenimiento más adelante, cabe adelantar que solo uno de los 18 pacientes que tuvieron una ETV poseía una puntuación >2 en la escala predictiva de Khorana⁹¹, mientras que ésta subía a 3 o 4 puntos en 19 de los 72 que no presentaron esta complicación.

Cuatro de los 18 episodios de ETV, dos de ellos por EP, se descubrieron de modo incidental. Este hallazgo es consistente con lo documentado por otros autores que afirman que aproximadamente un tercio de los eventos venosos de pacientes con CP se descubren incidentalmente, con una elevada incidencia de EP que se

detectan en pruebas radiológicas de control evolutivo de la enfermedad oncológica¹⁷². De los 18 pacientes con ETV, en 16 casos experimentaron una TVP o un EP, mientras que en 4 casos tuvieron ambas presentaciones. Estos hallazgos son concordantes con la literatura en la que se describe a la TVP y el EP como los tipos de ETV más frecuentes en esta neoplasia¹⁹⁷. En las TVP no existió una preferencia clara por la localización proximal o distal. Dos tercios de los EP se detectaron en el hemitórax derecho, sólo uno fue bilateral y dos de ellos se asociaron con infarto pulmonar. Únicamente dos de los eventos trombóticos se produjeron en otras localizaciones, en concreto en el riñón y la vena yugular, en este último caso por compresión tumoral. Por otro lado, cuatro de los 18 enfermos volvieron a sufrir nuevos episodios, lo que significa que la tasa de recurrencia fue del 22%. El cáncer activo se asocia con un incremento del riesgo de recurrencia que oscila entre dos y nueve veces^{257,309} y se ha identificado al CP como uno de los más proclives a desencadenar este tipo de eventos³¹⁰. Otras variables que se asocian con la retrombosis son el estadio IV del tumor primario y la paresia en las extremidades inferiores³¹⁰. Cabe destacar que los cuatro pacientes que presentaron una recurrencia se encontraban en estadio IV y recibiendo una nueva línea de tratamiento QT por progresión tumoral.

4. VALORES BASALES DE LAS VARIABLES Y ETV

Independientemente de que exista o no una asociación significativa con el riesgo trombótico, existen algunas variables cuyos valores basales es necesario comentar en el contexto del presente trabajo. Entre estas variables deben tenerse en cuenta la edad, las mutaciones asociadas al cáncer y a un fenotipo trombótico, la albúmina, el FVIII (%), el dímero D y la sP-sel. Al igual que en otros estudios previos de diseño similar al nuestro, la naturaleza de nuestro trabajo impide analizar el impacto de otros factores potenciales de riesgo trombótico como la

dislipemia, la hipertensión arterial o la diabetes. Este hecho se debe a que, en el momento de la entrada en el estudio, la historia clínica simplemente recogía si los enfermos estaban diagnosticados de estos cuadros clínicos. En caso afirmativo, se asumía que estos pacientes se encontrarían siguiendo tratamiento hipolipemiente, antihipertensivo o hipoglucemiante y que, por lo tanto, los niveles de triglicéridos y colesterol, su presión arterial y su hemoglobina glicosilada se mantendrían razonablemente bajo control. De hecho, ésta podría constituir una explicación al hecho, aparentemente sorprendente, de la existencia de un número significativamente mayor de enfermos con diagnóstico de dislipemia e hipertensión arterial en el grupo de aquellos que no sufrieron una ETV con un aumento numérico de diabéticos, aunque en este último caso sin alcanzar la significación estadística.

Otro resultado que podría sorprender de entrada es que la edad de los pacientes que experimentaron un episodio trombótico era significativamente inferior, con una diferencia promedio de hasta siete años con respecto a los que no tuvieron esta complicación. Se asume que la edad avanzada constituye un factor de riesgo trombótico en la población general, debido a una serie de alteraciones hemostáticas y endoteliales que motivan el desarrollo de un estado hipercoagulable³¹¹. Asimismo, se ha documentado en varios estudios que la edad es un factor de riesgo de ETV también en los enfermos con cáncer^{184,191}. No obstante, existen dos estudios en CP en los que los episodios de ETV se producen en mayor medida en la población más joven. En uno de ellos realizado en una cohorte de pacientes con CPNCP, el riesgo trombótico se triplicaba en los menores de 45 años en comparación con los mayores de 75¹⁶⁷. En consonancia con estos hallazgos, otro grupo encontró una asociación significativa entre la edad joven y el riesgo de EP en pacientes con CP¹⁷⁰. Por tanto, aunque en la literatura no existan datos que avalen con seguridad que la edad menos avanzada

constituya un factor independiente de riesgo trombótico³¹², no debe descartarse que esta variable pueda contribuir, aunque fuera en menor medida que otras, a la aparición de ETV en el paciente con CP. Por supuesto, las causas de esta asociación no se conocen, aunque podrían asociarse con un tratamiento antineoplásico más intenso en los enfermos más jóvenes, un proceso patológico más agresivo en la misma población o un uso más frecuente de profilaxis antitrombótica en los pacientes mayores¹⁶⁷.

El análisis del posible efecto protrombótico de las mutaciones asociadas con el CPNCP (EGFR, ALK o ROS1) no resulta factible en un estudio como el nuestro, ya que estos pacientes reciben tratamiento de primera línea con fármacos orales (ITK), dejando la QT para líneas posteriores. En cualquier caso, existen estudios muy recientes que han encontrado un aumento de riesgo trombótico en pacientes con translocación de *ALK* o *ROS1*, comunicando tasas de tromboembolismo superiores al 40%^{181,313}. Cabe señalar que, en nuestra cohorte, uno de los dos enfermos con translocación en *ALK*, tuvo una ETV. El mismo obstáculo de tamaño muestral se presenta al tratar de analizar el papel de las mutaciones tradicionalmente asociadas a un fenotipo trombótico, tales como el FVL y la mutación G20210A del gen de la protrombina. Con unas prevalencias de 3,3% y 3,0% respectivamente en la población general española, no resulta fácil valorar su influencia en una cohorte de 90 pacientes⁵⁹. El grupo de Viena asoció el FVL al incremento de riesgo trombótico en una cohorte de casi 1.000 pacientes con diversos tipos de cáncer¹³³. Sólo podemos decir, sin justificación estadística que lo avale, que los hallazgos de nuestro estudio podrían ir en la línea de atribuir un papel patológico a ambos polimorfismos, ya que el único paciente de la cohorte que portaba el FVL sufrió una trombosis y la mutación G20210A estaba presente en el 16,7% de los enfermos con trombosis y en el 4,2% de los que no la tuvieron. Como veremos con más detalle más adelante, un modo de sacar partido a estas

peculiaridades genéticas pasa por agrupar una serie de polimorfismos con sospecha de asociarse con trombosis, no solo FVL y G20210A, y generar con ellos un modelo para predecir el riesgo trombótico individual con arreglo al genotipo global de cada sujeto.

En nuestra serie, la concentración basal de albúmina fue significativamente inferior en los enfermos que posteriormente sufrirían una trombosis, aunque cuantitativamente la diferencia no fue muy grande. Esta observación podría obedecer al hecho de que los pacientes metastásicos, que constituyeron un grupo de alto riesgo trombótico en nuestro estudio, suelen presentar un grado importante de desnutrición y caquexia que se refleja en una reducción de la concentración de albúmina. De hecho, se acepta que la concentración baja de albúmina es un indicador de mal pronóstico³¹⁴. Finalmente, las concentraciones basales de FVIII (%), dímero D y sP-sel fueron significativamente superiores en los pacientes que posteriormente tuvieron una ETV. Por su importancia para el estudio, estas variables se abordarán con mayor profundidad en la siguiente sección.

5. PREDICCIÓN DE RIESGO DE ETV: ANÁLISIS DE REGRESIÓN DE COX

En el camino hacia nuestro objetivo principal, desarrollar un modelo de predicción de riesgo de padecer una ETV, el siguiente paso consistió en un análisis bivariante para identificar las variables asociadas con la aparición de una ETV. Posteriormente se realizó el modelo de regresión de Cox multivariante para explorar el efecto de las variables independientes sobre el riesgo de ETV.

En el análisis bivariante se encontró que las siguientes variables estaban asociadas significativamente con la aparición de ETV: edad, estadio IV, tabaquismo, dímero D, FVIII (%), sP-sel y FVL. Aunque este análisis deba verse como un paso preliminar cuya única finalidad era la preselección de las variables

candidatas a asociarse de modo independiente con el riesgo trombótico, sería importante realizar un pequeño comentario al respecto. Recordando la información obtenida a partir de las pruebas básicas iniciales, la U de Mann-Whitney o la prueba exacta de Fisher, estos resultados no sorprenden y tampoco lo hacen desde el punto de vista conceptual. Ya hemos hablado antes de la asociación inversa entre la edad y el riesgo trombótico en los pacientes con CPNCP, así como de que los estadios avanzados se asocian con una sobreactivación de los mecanismos inflamatorios y coagulantes que se potencian mutuamente. En este caso, el estadio IV se asoció con el riesgo de ETV en el análisis bivariante (aunque, como sucediera con edad, tabaquismo y dímero D, perdiera posteriormente la significación tras el ajuste por el resto de variables en el modelo multivariante). En un reciente estudio multicéntrico retrospectivo llevado a cabo en España con 241 pacientes con diagnóstico de CPNCP en estadio III o IV con reordenamiento de *ALK*, las variables que se asociaron significativamente con el riesgo de ETV fueron la presencia de metástasis y la leucocitosis (desafortunadamente, no se determinaron variables séricas excepto hemoglobina y albúmina)¹⁸⁰. No se puede descartar que, en nuestro caso, el tamaño muestral nos haya impedido constatar una asociación independiente entre el estadio IV y riesgo de ETV. No obstante, en este punto, es importante poner de manifiesto que las dos series no son totalmente comparables ya que, en nuestro caso, solo 2 de los 90 pacientes presentaban translocación en *ALK*, que confiere a la patología unas características clínicas específicas.

La magnitud de la HR asociada a la sP-sel y al dímero D en la aproximación bivariante es reseñable. La literatura lleva considerando desde hace décadas la asociación entre estas variables y el mecanismo coagulante. También se estudia la relación entre este mecanismo coagulante y el FVIII (%). Es notorio señalar que en el caso de la sP-sel y el FVIII (%) se ha valorado una posible causalidad,

mientras que en el del dímero D se ha valorado su papel como marcador. Finalmente, el carácter protrombótico del FVL está ampliamente aceptado³¹⁵. No obstante, el hecho de que sólo un sujeto de toda la cohorte fuera portador de este polimorfismo impidió su inclusión en el análisis multivariante. En el apartado de las variables en las que no se observaron diferencias, cabe destacar que no se observó una mayor frecuencia de ETV en los pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma, a pesar de que se ha afirmado que éstos son a priori más proclives a esta complicación que los de histología epidermoide¹⁷⁷.

En el análisis multivariante, las variables que se asociaron de modo independiente con el riesgo de ETV, fueron la sP-sel y el FVIII (%). Llama de nuevo la atención la magnitud del incremento de riesgo trombótico asociada a la concentración elevada de sP-sel. A primera vista, podría sorprender la pérdida de significación estadística experimentada por el dímero D, teniendo en cuenta el riesgo trombótico que conferían sus concentraciones elevadas en el análisis bivariante. Según este análisis bivariante, a la vista del valor del límite inferior del IC 95% de la HR, las concentraciones circulantes de dímero D superiores a 1,44 mg/L incrementarían al menos cinco veces el riesgo de sufrir un ETV. No obstante, este resultado debe analizarse en el contexto de la alta correlación observada entre las concentraciones basales de sP-sel y dímero D. Este comportamiento penaliza, en las aproximaciones multivariantes, a la asociación menos sólida, en este caso la del dímero D. De hecho, la eliminación de sP-sel de las variables a incluir en el modelo multivariante mostró una asociación entre el dímero D y el riesgo trombótico con significación estadística. Estos datos están, en coherencia con los datos crudos en los que se observa que los 18 pacientes del grupo con ETV presentaron valores basales del dímero D por encima del índice de Youden, mientras que 56 de los 72 enfermos que no tuvieron ETV tenían sus cifras de dímero D por debajo de ese umbral. El dímero D es un producto de degradación

de la fibrina que resulta ser un marcador indirecto de la actividad coagulante. Entrando en un terreno más especulativo, podría plantearse que la sP-sel podría contribuir causalmente a ese aumento de la generación de trombina, aunque tampoco se podría descartar que ésta fuera, a su vez, un marcador de otro agente causal. De este modo, el dímero D se modificaría en la medida en que se modificara la sP-sel, lo cual explicaría la evolución “en paralelo” de ambas variables. En cualquier caso, cabe insistir en la solidez de la asociación entre sP-sel y trombosis, capaz de “resistir” la presencia del dímero D entre las variables incluidas en el análisis. Por supuesto, tampoco se puede descartar que un tamaño muestral mayor hubiera logrado demostrar una asociación independiente entre el dímero D y el riesgo trombótico.

5.1. FRACCIÓN SOLUBLE DE LA P-SELECTINA, TROMBOSIS Y CÁNCER

Una de las principales contribuciones de la presente Tesis Doctoral es la identificación de la sP-sel como marcador de la aparición de una ETV en los pacientes que inician tratamiento QT. El método de determinación de la concentración circulante de sP-sel empleado en este estudio era semicuantitativo. Este método es, por tanto, distinto del método cuantitativo utilizado por el grupo de Pabinger et al. en sus estudios del proyecto CATS¹²⁵. Consecuentemente, no se puede comparar numéricamente sus hallazgos con los del presente trabajo. En cualquier caso, nuestro método ha sido empleado en estudios previos con resultados reproducibles^{288,316}. Además, la magnitud de las diferencias entre los valores de los sujetos que sufrirían posteriormente un ETV y los del resto de la cohorte constituye una garantía de la solidez del resultado. La P-selectina es un receptor de membrana que puede sobreexpresarse en la superficie del endotelio y de las plaquetas activadas en un contexto inflamatorio y que media la adhesión de neutrófilos y monocitos, induciendo la liberación por parte de éstos de *nets* y de

micropartículas, respectivamente. Ambas estructuras incrementan de manera notable la actividad coagulante mediante la exposición de superficies cargadas negativamente en el caso de los *nets*, y de factor tisular en el caso de las micropartículas, entre otras acciones³¹⁷⁻³¹⁹. Además, la unión entre el PSGL-1 de la membrana de los leucocitos y la P-selectina de la superficie endotelial juega un papel proagregante que resulta importante al promover interacciones entre los leucocitos y las plaquetas^{320,321}. Consecuentemente, se ha descrito que la sobreexpresión de P-selectina juega un papel causal en la aparición de eventos trombóticos en modelos de TVP, ictus isquémico, aterosclerosis y otras patologías cardiovasculares^{320,321}.

La sP-sel consta de la mayor parte del ectodominio de la molécula y es producto de una acción proteolítica sobre la membrana de las células endoteliales y las plaquetas que requiere la participación del ligando PSGL-1, que se expone en la superficie de los leucocitos. Es decir, la proteólisis sólo se produce cuando sP-sel y PSGL-1 se han adherido al endotelio o a las plaquetas activadas³²². Según esta observación, las concentraciones de sP-sel reflejan el grado de actividad inflamatoria dependiente de P-selectina que se está produciendo sobre las superficies celulares en el momento de la extracción de la muestra, lo que conceptualmente lo establece como un biomarcador atractivo a explorar en nuestro contexto clínico. Adicionalmente a nuestros hallazgos y a los informados por el proyecto CATS^{125,323}, se ha observado que la sP-sel se encuentra elevada en condiciones clínicas tales como la hiperlipidemia, la hipertensión arterial, la aterosclerosis, la reestenosis coronaria post angioplastia o el infarto de miocardio, que son condiciones o bien asociadas a un alto riesgo trombótico o bien directamente relacionadas con la actividad trombótica³²⁴.

Un debate científico relevante es la potencial participación activa de la sP-sel en algún mecanismo que contribuya al estado proinflamatorio o procoagulante.

Existen modelos experimentales que apoyan esta hipótesis. Por un lado, en ratones que expresaban P-selectina sin dominio citoplasmático, por lo que su grado de proteólisis era mayor, las concentraciones elevadas de la fracción soluble de la molécula se asociaban con una mayor susceptibilidad a trombosis, ictus isquémico o aterosclerosis³²⁵. Además, la administración de moléculas quiméricas que constaban de sP-sel y de la fracción inmunoglobulínica Fc, motivaba la liberación de partículas procoagulantes de origen leucocitario, fomentaba la adhesión de los neutrófilos a las plaquetas y al endotelio^{326 327}. Finalmente, la inmuno-depleción de la sP-sel del plasma de pacientes con enfermedad arterial periférica oclusiva impedía la activación *in vitro* de las integrinas de los neutrófilos por parte de ese plasma³²⁸. Por otro lado, sin embargo, otros autores consideran que el papel activo de la sP-sel es anecdótico. Estos autores basan su afirmación en el hecho de que la forma soluble de la molécula es monomérica, a diferencia de la de membrana que es dimérica o multimérica³²⁹. La hipótesis sostiene que el monómero sería notablemente ineficaz en su interacción con PSGL-1 debido a una alta constante de disociación de dicha interacción, que exigiría unas concentraciones de sP-sel mucho más altas de las que se pueden producir incluso en situaciones de estrés inflamatorio³²⁴. Incluso se ha llegado a sugerir que una acción proteolítica de alta intensidad sobre el endotelio o las plaquetas activadas produciría una depleción de la forma de membrana de la P-selectina y, con ello, una ralentización de su actividad inflamatoria y coagulante³³⁰. Esta especulación podría encajar en el contexto de nuestros hallazgos, ya que, aunque el incremento de la forma soluble de la molécula pudiera indicar una reducción en la actividad de la forma de membrana, la proteólisis a gran escala se produciría en un momento en el que las actividades inflamatorias y coagulantes habrían alcanzado un nivel de intensidad tal que el proceso trombótico sería difícil de detener.

Existen diversos estudios que han valorado la asociación entre la sP-sel y la ETV en el cáncer. Nuestro trabajo viene precedido por las investigaciones del grupo de Viena de Pabinger et al.^{125,323}. No obstante, queremos destacar que el nuestro es el primer estudio en el que se demuestra dicha asociación en un tipo concreto de cáncer. De esta manera, se evita la posible confusión en la interpretación de los resultados que podría derivarse del hecho de que la cohorte de pacientes constara de enfermos con distintos tipos de neoplasia, tal y como sucedía en el proyecto CATS. Por lo demás, el estudio CATS era parecido al nuestro, ya que incluía pacientes recién diagnosticados de la neoplasia que se disponían a iniciar tratamiento. CATS reclutó a un total de 687 pacientes de los que solo 86 tenían CP, siendo el resto cánceres de mama, gastrointestinales, de páncreas, de riñón, de próstata, cerebrales, hematológicos o de otras localizaciones. Se observó un incremento significativo del riesgo trombótico de entre 2 y 3 veces en los sujetos con concentraciones basales de sP-sel por encima del percentil 75. La incidencia acumulada de ETV a los seis meses era del 11,9% para los enfermos con valores por encima de ese percentil y sólo del 3,7% en los que tenían valores inferiores¹²⁵. El efecto observado en nuestro estudio es cuantitativamente mayor, pero debemos tener en cuenta que los resultados no son totalmente comparables, tanto por el hecho de que nuestra cohorte es homogénea en cuanto a tipo de neoplasia, como por los métodos de determinación de las concentraciones de sP-sel, que no son los mismos.

Un relevante estudio demostró que las micropartículas ricas en PSGL-1 jugaban un papel protrombótico en un modelo murino de cáncer a través de mecanismos mediados necesariamente por la P-selectina³³¹. Además, recientemente se ha observado en un grupo de pacientes que tuvieron una ETV espontánea, que aquellos en los que se diagnosticó un cáncer que estaba silente hasta ese momento, poseían concentraciones de sP-sel notable y significativamente más

elevadas. Este hallazgo constituye un argumento a favor de que la actividad P-selectina, puesta de manifiesto indirectamente mediante las concentraciones de la forma soluble, es alta en los pacientes con cáncer y trombosis³³². Además, en otro estudio en pacientes con cáncer y sospecha de ETV se observaron concentraciones significativamente mayores de sP-sel en aquellos en los que finalmente se confirmó la existencia del evento trombótico³³³.

Finalmente, cabe añadir, aunque ya fuera del contexto de la trombosis, que existen autores que afirman que la concentración de sP-sel es más alta en los pacientes con carcinoma epidermoide que en los adenocarcinomas³³⁴. En nuestro caso, no encontramos esta asociación. De hecho, las concentraciones de sP-sel eran similares en ambos grupos de neoplasias en los sujetos que después tuvieron una ETV y eran mayores en los adenocarcinomas que en los carcinomas epidermoides entre los enfermos sin complicaciones trombóticas posteriores (datos no mostrados).

5.2. FACTOR VIII (%), TROMBOSIS Y CÁNCER

En nuestro estudio, las concentraciones circulantes basales de FVIII (%) también se asociaron de modo independiente con un mayor riesgo de ETV. Desde hace décadas se acepta que las concentraciones elevadas de FVIII (%) son un factor de riesgo de ETV en la población general^{335,336}. Además, un reciente estudio del grupo de Leiden que recogió información de más de 5.000 pacientes ha documentado que el riesgo tromboembólico venoso asociado a concentraciones elevadas de FVIII es notablemente mayor que el impartido por el fibrinógeno o los factores FII, FVII, FVIII, FIX, FX o FXI, y que, a su vez, es equiparable únicamente al asociado al FvW, en ambos casos con unos riesgos relativos del orden de 16 y unos límites inferiores del intervalo de confianza de entre 9 y 10, una vez ajustados por el resto de factores procoagulantes³³⁷. Una vez activado por la trombina, el FVIII funciona como un cofactor de la activación del FX por el FIXa,

permitiendo así la progresión de la cascada de la coagulación, cuyo resultado final será la generación de más trombina. El FVIII circula formando un complejo con el FvW. La razón FVIII:FvW es importante, debido a que la vida media de las moléculas de FVIII que no circulan ligadas al FvW es más limitada, por lo que juegan un papel coagulante más modesto³³⁸. El grupo sanguíneo condiciona notablemente las concentraciones plasmáticas del complejo FVIII-FvW, siendo los sujetos del grupo 0 los que presentan concentraciones más bajas de ambas moléculas, mientras que los del grupo AB poseen las concentraciones más altas de FvW. El mecanismo protrombótico inducido por las concentraciones elevadas de FVIII no se ha definido con exactitud, aunque cabe esperar que guarde relación con un incremento en la producción de trombina³³⁹.

Al igual que sucedía con la P-selectina, no existe ningún trabajo que explore el valor predictivo de las concentraciones circulantes de FVIII en la aparición de trombosis en pacientes oncológicos en un tipo concreto de neoplasia. Cabe destacar, no obstante, un estudio del grupo de Viena dentro del proyecto CATS, en el que se documentó la capacidad predictiva de ETV de las concentraciones elevadas de FVIII (%) en 841 pacientes con cáncer (111 con tumores hematológicos y 729 con tumores sólidos, de éstos sólo 120 de pulmón). Como ya se ha visto más arriba, el diseño era parecido al nuestro en el sentido de que eran pacientes recién diagnosticados que iban a iniciar QT. Como umbral de referencia se empleó un FVIII (%) del 232%, que correspondía al percentil 95 de los valores obtenidos en un grupo de 75 sujetos sanos. Después de seis meses se observó una probabilidad acumulada de ETV del 14% en los sujetos con concentraciones de FVIII (%) por encima del umbral citado y sólo un 4% en los que exhibían concentraciones por debajo del mismo. En general, el efecto fue mayor entre los participantes jóvenes¹¹⁹. Este resultado, que implica un aumento del riesgo entre 3 y 4 veces, es equiparable al obtenido en nuestro estudio, incluso en lo que se

refiere al umbral de corte empleado que fue 259% en nuestro caso. Además, en otro trabajo en el que se reclutó a una cohorte de 241 pacientes con distintos tipos de tumores sólidos, las concentraciones basales elevadas (>261%) antes de la QT incrementaban significativamente el riesgo trombótico hasta tres veces una vez realizados los ajustes por el resto de los factores de riesgo³⁴⁰. Un resultado que también es muy parecido al nuestro.

Finalmente, fuera del ámbito de la trombosis cabe reseñar un estudio en pacientes con CP en el que se observaron concentraciones elevadas de FVIII (%) y de FvW en pacientes con metástasis a distancia, en comparación con los que no presentaban metástasis o con controles sanos. En coherencia con lo explicado más arriba, los pacientes de grupo sanguíneo no 0 tenían mayores concentraciones de FVIII (%) y FvW³⁴¹.

6. EL MODELO PREDICTIVO DE RIESGO TROMBÓTICO THROMBO-NSCLC EN EL CONTEXTO DE LOS OTROS MODELOS DISPONIBLES

A día de hoy no existe un modelo que haya suscitado un consenso internacional para identificar a los pacientes oncológicos con mayor riesgo de desarrollar una ETV asociada a la QT, ni considerando genéricamente todo tipo de tumores, ni aplicado a un tipo concreto de neoplasia. Tal y como afirma una reciente revisión³⁴², la heterogeneidad de las cohortes de enfermos utilizadas en los distintos estudios que han valorado la utilidad de los diversos algoritmos no ha facilitado esta investigación. Por una parte, esta heterogeneidad dificulta las comparaciones entre los distintos trabajos. Por otra, dicha heterogeneidad dificulta la interpretación de los resultados, porque es esperable que existan variables de confusión asociadas a los distintos tipos de neoplasia. Un ejemplo de variable

predictora de riesgo de trombosis en un grupo específico de pacientes oncológicos es la translocación de *ALK* o *ROS1* en el CPNCP, con tasas de trombosis superiores al 40%^{178,181,313}. El hecho de no contemplar estas mutaciones en un modelo predictivo para pacientes oncológicos en general podría conducir a subestimar el riesgo de los pacientes con adenocarcinoma de pulmón, aunque probablemente no supondría un inconveniente para valorar el riesgo en la mayor parte de enfermos. Por tal motivo, deben buscarse modelos predictivos específicos para cada neoplasia³⁴².

El método de Sullivan²⁸⁹ empleado en la construcción de nuestro modelo predictivo recomendaba otorgar 1 y 3 puntos en la escala a los pacientes con valores de FVIII (%) $\geq 259\%$ y sP-sel ≥ 20.918 UDA, respectivamente. Con el análisis de la eficacia de esta escala en nuestra cohorte se cubría nuestro principal objetivo. Aunque los resultados se deben examinar sin perder de vista que se han obtenido en una cohorte con un tamaño muestral relativamente limitado y todavía no han sido validados externamente, cabe destacar que, en el contexto de la literatura existente, nuestra escala Thrombo-NSCLC es la que más eficacia ha mostrado hasta el momento a la hora de valorar el riesgo trombótico del paciente que va a iniciar tratamiento antineoplásico. Un AUC de 0,960, una sensibilidad y una especificidad por encima del 90% y unos VPP y VPN del 77 y del 98% respectivamente, la establecen como una herramienta prometedora para identificar qué pacientes con CPNCP serían candidatos a tromboprofilaxis cuando inicien la QT a falta de validación en una cohorte externa y más amplia. Este perfil diagnóstico resulta más evidente cuando se compara con el obtenido al aplicar el resto de los algoritmos de predicción propuestos por otros autores a nuestra cohorte. En concreto, deben resaltarse los pobres resultados que se observaron al aplicar el modelo original de Khorana⁹¹. Solo uno de los 18 pacientes que tuvieron una ETV había sido clasificado de alto riesgo según esta escala y, sin embargo, sí

lo habían sido 20 de los 72 que finalmente no tuvieron complicaciones trombóticas. La sensibilidad y la especificidad de Khorana fueron del 35 y 60% respectivamente, y los VPP y VPN del 22 y 82% respectivamente. A pesar de que durante años el modelo de Khorana haya constituido la principal referencia como herramienta de predicción, el modelo contiene una serie de limitaciones importantes ya comentadas en la introducción de esta Tesis Doctoral. Además, debe añadirse que los pacientes con CPNCP y gran carga metastásica poseen un grado importante de desnutrición y caquexia, por lo que su IMC es bajo. Sin embargo, en la escala de Khorana el riesgo asociado al IMC se valora y puntúa cuando éste es alto y cuando es bajo. No es por tanto de extrañar que la escala funcione particularmente mal en CPNCP, como ya se había sugerido en una amplia cohorte de pacientes con CPNCP metastásico²⁷⁰. Este mal funcionamiento del modelo de Khorana acaba de ser demostrado en un importante metaanálisis en el que se ha estudiado a más de 3.000 pacientes oncológicos (de los que 1.913 padecían CP) y en el que la escala de Khorana fue incapaz de seleccionar a los pacientes con alto riesgo trombótico³⁴³. Finalmente, otro reciente estudio más modesto tampoco pudo asociar las puntuaciones altas en Khorana con el aumento de riesgo de EP en pacientes con CP en estadios avanzados³⁴⁴. Con toda esta información disponible, creemos que este modelo no es útil para valorar la trombopprofilaxis en pacientes con CPNCP. En un reciente metaanálisis tampoco se obtuvieron resultados satisfactorios al analizar la capacidad predictiva de esta escala en cáncer en general³⁴⁵.

Los poco satisfactorios resultados que se iban haciendo públicos con la escala de Khorana condujeron a una serie de autores a intentar mejorarla añadiendo nuevas variables o eliminando alguna de las originales (PROTECHT, Vienna-CATS, CONKO). Como sucedía con la escala de Khorana, estos modelos alternativos buscaban ser aplicables a cualquier tipo de cáncer, por lo que el tipo de tumor

constituía también uno de los criterios de puntuación. PROTECHT añadía al algoritmo de Khorana el tipo de tratamiento, de tal modo que puntuaban los platinos y gemcitabina, y lo hacían por partida doble si se utilizaban de modo concomitante²¹⁸. En nuestra cohorte la aplicación de PROTECHT no se acercó a los resultados obtenidos por nuestro modelo Thrombo-NSCLC. La sensibilidad de PROTECHT en nuestra corte del 83% mejoraba notablemente la de Khorana, pero sin embargo la especificidad del 36% era todavía más pobre. Probablemente el peso de los criterios de Khorana aun considerables en esta escala impidieron obtener un resultado más positivo. No existen muchas referencias en la literatura que reflejen el uso de la escala PROTECHT. Se ha documentado un estudio en 129 pacientes precisamente con CPNCP en el que la aplicación de este modelo obtuvo una sensibilidad y especificidad del 69% y el 37%, respectivamente³⁴⁶. Considerando en conjunto estos resultados y los nuestros, el algoritmo PROTECHT adolecería de una incapacidad notable para identificar correctamente a los pacientes de alto riesgo trombótico, al menos en este tipo de CP. Finalmente, debe mencionarse otro estudio en el que el modelo tampoco predijo con éxito los eventos trombóticos en una serie de 876 pacientes con diversos tipos de cáncer²⁷⁶.

La escala Vienna-CATS viene precedida de una serie de aportaciones del grupo de Viena en un intento de dotar a los clínicos de mejores herramientas predictivas. El grupo que ideó el algoritmo Vienna-CATS ha realizado posteriormente iniciativas para tratar de identificar factores de riesgo trombótico en pacientes con cáncer, tales como el fragmento 1+2 de la protrombina, la capacidad de generación de trombina, las micropartículas, el volumen plaquetar o incluso el FVIII (%)¹⁹². Sin embargo, hasta el momento no se ha modificado esta escala con respecto a su diseño original. La propuesta Vienna-CATS incorporaba a la escala de Khorana la sP-sel y el dímero D. Por desgracia, el hecho de haber determinado

la sP-sel mediante un método diferente al nuestro nos impidió aplicar la escala Vienna-CATS en nuestra serie. Entrando en un terreno meramente especulativo, se podría pensar que la mayor parte de enfermos que sumaran un punto en Vienna-CATS a causa de la concentración elevada de sP-sel, sumarían otro más debido a las concentraciones circulantes de dímero D, que muy probablemente también se encontrarían elevados. Este hecho podría facilitar el encaje de estos sujetos en el grupo considerado de alto riesgo de trombosis. Sin embargo, el modelo se podría ver lastrado, al menos en su aplicación a esta cohorte, por la carga de los criterios del modelo original de Khorana, también presentes en el modelo Vienna-CATS y que tan mal funcionaron con nuestros pacientes. Acerca del comportamiento de Vienna-CATS en otras series, cabe decir que los propios autores que diseñaron el algoritmo comprobaron en 819 pacientes con distintos tipos de cáncer que los resultados al aplicarlo eran más positivos que los obtenidos con el de Khorana, aunque no se mostraba tan eficaz como nuestra propuesta Thrombo-NSCLC lo hizo en nuestra cohorte²⁶⁸. Por lo demás, no existen muchas referencias más acerca del funcionamiento del modelo Vienna-CATS. Este modelo se probó en las dos series mencionadas más arriba al discutir los resultados de PROTECHT, esto es, en el estudio ceñido a CPNCP donde Vienna-CATS mostró una sensibilidad y especificidad del 64 y el 82% respectivamente³⁴⁶ y en el estudio con casi 900 pacientes con tumores heterogéneos, donde el modelo no predijo eficazmente los episodios trombóticos²⁷⁶.

La escala CONKO incorpora el estado funcional a la escala de Khorana y prescinde de la variable IMC. Al igual que sucedió con el resto de los algoritmos basados en Khorana, en nuestro estudio obtuvimos unos resultados pobres al aplicarla, con una sensibilidad de solo el 22%. Resulta notable destacar que esta sensibilidad se obtenía aun habiéndose eliminado el IMC, que podría constituir un

obstáculo en la valoración de los pacientes con CP. Al inicio del estudio solo 6 de nuestros 90 pacientes presentaban un valor de ECOG mayor que 1 punto, por lo que era improbable que la incorporación de esta variable al algoritmo de Khorana mejorara los resultados. En otros trabajos, la aplicación de CONKO apenas mejoró los resultados de Khorana, como se mostró en las cohortes de pacientes con CPNCP y pacientes con diversos tipos de tumores^{276,346}. Por otro lado, no pudimos aplicar en nuestra cohorte la escala CATS-MICA, creada por el grupo de Viena, que combinaba la localización del tumor y el dímero D, debido a que ninguno de nuestros pacientes alcanzaba la puntuación ≥ 110 en esta escala, requisito para la consideración de alto riesgo²⁸⁰.

La escala COMPASS-CAT resulta original en relación a la de Khorana, puesto que sólo coincide con la de Khorana en considerar el recuento plaquetario. En cambio, COMPASS-CAT incorpora variables como el estadio del tumor y otras más novedosas como factores de riesgo cardiovascular, tiempo transcurrido desde el diagnóstico o historia personal de ETV. Desafortunadamente, esta nueva escala, también funcionó llamativamente mal en nuestra serie, con una sensibilidad de solo el 5%, la más baja entre todos los modelos analizados. En el segundo estudio del grupo que propuso este modelo, con casi 4.000 pacientes con una mezcla heterogénea de tumores que incluían mama, ovario, pulmón (1.108 casos) o colorrectal, se obtuvieron resultados adecuados para la sensibilidad (95%), pero la especificidad fue muy baja (12%)³⁴⁷. En la primera cohorte en la que el mismo grupo valoró su utilidad, con 1.023 pacientes de los que solo el 13% tenía CP, la sensibilidad y la especificidad fueron 88% y 52% respectivamente, con un AUC de 0,85²⁷⁷. Debe mencionarse que, recientemente, otro grupo ha probado este algoritmo en una serie de 373 pacientes con CPNCP, encontrando que el riesgo de ETV era significativamente mayor en los sujetos con una puntuación COMPASS-CAT ≥ 7 . Este trabajo encontró una asociación entre la aparición de un

evento trombótico con el dímero D y la hemoglobina. Al incorporar al dímero D y a la hemoglobina al modelo, encontraron que el AUC se incrementaba de 0,745 a 0,804³⁴⁸.

ONKOTEV tampoco funcionó en nuestros pacientes. Aunque ONKOTEV no se desarrolló a partir de la de Khorana, en esta escala se puntuaba el hecho de que el paciente tuviese ≥ 2 puntos en la escala de Khorana. ONKOTEV tiene en cuenta el estadio tumoral, la historia personal de ETV y, como novedad, la compresión linfática o vascular por el tumor. Como sucedió con otras escalas, su comportamiento en nuestra serie mostró una limitación con la sensibilidad, que en este caso fue del 22%. Existen pocas evidencias que ilustren la capacidad predictiva de este modelo. Los autores que lo propusieron sí demostraron su superioridad sobre Khorana en una serie de 843 pacientes con una mezcla heterogénea de tumores²⁷⁸. Posteriormente se demostró que una puntuación ≥ 2 se asociaba con mayor tasa de ETV en un estudio retrospectivo en cáncer de páncreas²⁷⁹.

Para concluir esta parte de la Discusión citamos un estudio de un grupo australiano que, obtuvieron resultados interesantes en una serie de 129 pacientes con CPNCP a los que se hizo un seguimiento de entre 6 y 31 meses utilizando una escala ideada por los propios autores. Mientras que las escalas tradicionales (Khorana, CATS, PROTECHT, CONKO, CATS/MICA) no consiguieron una buena capacidad predictiva, estos autores identificaron una serie de variables basales que, combinadas, eran capaces de predecir los eventos tromboembólicos con un 100% de sensibilidad y un 34% de especificidad. Los pacientes eran considerados de alto riesgo si recibían QT en el contexto de las siguientes características: fibrinógeno y dímero D basales ≥ 4 g/L y $\geq 0,5$ mg/L respectivamente, o dímero D basal $\geq 1,5$ mg/L, o dímero D en el primer mes $\geq 1,5$ mg/L. Con estos criterios, los

autores pudieron observar un 27% vs. un 0% de incidencia de ETV según se estratificara a los enfermos como de alto o bajo riesgo, respectivamente³⁴⁶.

En definitiva, los resultados que hemos obtenido con nuestra escala Thrombo-NSCLC en una cohorte de 90 pacientes con CP son, al menos numéricamente, los más prometedores de todos los que se han publicado hasta el momento. Nuestros resultados cuentan además con la ventaja de centrarse en un tipo específico de cáncer. Desde luego, la confirmación de su utilidad para identificar pacientes candidatos a trombopprofilaxis pasa por una confirmación de su capacidad predictiva en un nuevo estudio prospectivo más amplio con una cohorte externa. Resulta llamativa la falta de asociación con el dímero D. Según nuestros resultados, no podemos descartar que esta variable pueda resultar de utilidad en un modelo de predicción de riesgo trombótico en CPNCP en un futuro, ya que presenta unas concentraciones paralelas a las de la sP-sel y existe una asociación con el riesgo de ETV al desaparecer la sP-sel de las variables analizadas en el análisis multivariante. De este modo, resultará interesante observar el comportamiento del dímero D en futuros estudios con series más amplias en los que se busque la validación de nuestra escala Thrombo-NSCLC. La confirmación de esta hipótesis sería relevante para la práctica clínica diaria, ya que se podría plantear la sustitución de la determinación de la sP-sel por la del dímero D, más sencilla, económica y rutinaria. En cualquier caso, tampoco se puede perder de vista que al dímero D también se le considera como un reactante de fase aguda por lo que, en ocasiones, su incremento no implicaría la existencia de una actividad protrombótica que condujera necesariamente a la aparición de un evento isquémico. Finalmente, cabe añadir que, a la hora de decidir anticoagular o no al paciente, deberán tenerse asimismo en cuenta otros factores que, a la vista del tamaño muestral de nuestra cohorte, nos ha sido imposible valorar. El ejemplo

más patente es la translocación de *ALK*, de la que se acepta que es capaz de incrementar el riesgo de ETV¹⁸².

7. VALIDACIÓN EXTERNA DEL MODELO TiC-ONCO EN NUESTRA SERIE

Hemos preferido discutir en una sección aparte los resultados obtenidos al aplicar el modelo clínico-genómico TiC-ONCO en nuestra serie. En el primer trimestre de 2019 se realizó una validación externa retrospectiva del modelo TiC-ONCO en la cohorte Vienna-CATS³⁴⁹. El nuestro es el primer trabajo que evalúa la escala de riesgo TiC-ONCO en pacientes con una localización específica tumoral.

TiC-ONCO nace a partir de un algoritmo genético, TiC, que había demostrado una alta capacidad predictiva del riesgo de trombosis en la población general. Esta escala había mejorado los diferentes modelos publicados hasta el momento¹³⁸, combinado las variables genéticas con parámetros clínicos. Hasta un 60% de la predisposición individual a la trombosis es atribuible a factores genéticos¹³⁶, por lo que a priori resulta razonable tener en cuenta el componente hereditario de cada paciente oncológico para valorar el riesgo de ETV al iniciar el tratamiento con QT. El componente genético de TiC-ONCO, ya descrito en la introducción, recoge los polimorfismos que se han identificado hasta el momento como más probablemente asociados con la trombosis. No obstante, conviene puntualizar que con varios de estos polimorfismos no se ha demostrado todavía un papel trombogénico causal en el paciente oncológico. No existen dudas acerca del FVL, cuya capacidad predictiva de ETV en el cáncer se ha demostrado en el proyecto CATS¹³³. Es posible que la mutación G20210A de la protrombina, asociada con la ETV en la población general, incremente el riesgo en el paciente oncológico¹³⁵. El papel real del resto de los polimorfismos descritos no está tan claro y tampoco se debe olvidar que es probable que algunos factores genéticos todavía no hayan sido

identificados. Por tanto, un algoritmo que incluya un componente genético debe verse como una herramienta dinámica y susceptible de mejora.

Desarrollado a partir del estudio ONCOTHROMB12-01¹³⁹, TiC-ONCO fue el primer algoritmo que combinaba variables genéticas y clínicas, obtenidas en el momento del diagnóstico del cáncer. El estudio ONCOTHROMB12-01, impulsado por el Grupo de Trabajo de Cáncer y Trombosis de la Sociedad Española de Oncología Médica, incluyó a 406 enfermos diagnosticados de cáncer colorrectal, esofágico-gástrico, pancreático y pulmonar, que recibían tratamiento quimioterápico ambulatorio en ocho hospitales españoles, en el que nuestro centro aportó 30 pacientes con CP. El diseño era similar al de nuestra cohorte de CPNCP, es decir, las variables se determinaron antes del inicio de la QT y se llevó a cabo un seguimiento para monitorizar la aparición de ETV. Los pacientes se siguieron durante 18 meses. Ya han sido publicados los resultados del análisis intermedio que se realizó a los seis meses. En ese tiempo se documentaron un total de 71 ETV y el algoritmo TiC-ONCO se mostró notablemente más eficaz que Khorana. El AUC fue de 0,73 vs. 0,58, la sensibilidad del 49% vs. 22%, la especificidad del 81% vs. 82%, el VPP del 37% vs. 22%, y el VPN del 88% vs. 82%, respectivamente¹³⁹. Este resultado situaba a la escala TiC-ONCO en una mejor posición para usarla en nuestra serie de 90 pacientes con CPNCP. Con estos datos nos planteamos un doble objetivo. Por un lado, validar externamente TiC-ONCO en nuestra cohorte prospectiva distinta de ONCOTHROMB12-01. Por otro lado, comparar TiC-ONCO con nuestro modelo Thrombo-NSCLC. El primer objetivo se cumplió satisfactoriamente en el sentido de que TiC-ONCO mostró una capacidad predictiva superior a Khorana, con una sensibilidad y especificidad del 60% y 81% respectivamente frente al 35% y 60% de Khorana, unos VPP y VPN del 36% y 87% frente al 22% y 82% de Khorana, y una AUC de 0,76 frente a 0,55 de Khorana. De hecho, TiC-ONCO mostró tener un mejor perfil diagnóstico que

todas las escalas publicadas que analizamos. No obstante, sus resultados quedaron lejos de los obtenidos por la escala Thrombo-NSCLC, que se mostró superior en sensibilidad, especificidad, VPP y VPN. En cualquier caso, los resultados obtenidos con TiC-ONCO demuestran su superioridad frente a la escala de Khorana y una capacidad predictiva en CP similar a la observada cuando se usa en pacientes con diferentes tipos de tumores.

8. VARIABLES BASALES Y MORTALIDAD

Las cifras de mortalidad obtenidas en nuestra cohorte a la finalización del estudio, con cerca de un 60% de fallecidos y solo un 20% de pacientes vivos sin evidencia de progresión tumoral, responden a los porcentajes esperables en esta patología teniendo en cuenta que el 61% de los enfermos eran metastásicos al inicio del estudio y que la mediana de supervivencia en este estadio no superaba el año de vida^{2,3,5}.

En el análisis bivariante de las variables basales se comprobó que la presencia de una ETV, una puntuación ECOG de 2 puntos, el hábito tabáquico, el recuento de leucocitos $\geq 11 \times 10^9/L$, la hemoglobina $\leq 13,8 \text{ g/dL}$, el FVIII (%) $\geq 259\%$, el dímero D $\geq 1,44 \text{ mg/L}$, la sP-sel $\geq 20.918 \text{ UDA}$, el grado histológico G3 y el estadio IV estaban relacionadas significativamente con la mortalidad en el análisis bivariante. Las variables finalmente asociadas con la mortalidad en el modelo multivariante fueron el haber sufrido una ETV durante el seguimiento, el dímero D $\geq 1,44 \text{ mg/L}$, la sP-sel $\geq 20.918 \text{ UDA}$, el grado histológico G3 y el estadio IV. Comenzando por las dos últimas, el resultado es esperable y poco sujeto a discusión, ya que el grado escasamente diferenciado y la presencia de metástasis se asocian con mal pronóstico a corto plazo³⁵⁰. No obstante, la sP-sel volvió a ser la variable con mayor capacidad predictiva, asociándose de forma muy significativa con la mortalidad ($p < 0,001$). Las concentraciones de sP-sel ya se habían asociado

previamente con mal pronóstico en una serie de pacientes con tumores sólidos de origen heterogéneo en estadios avanzados³⁵¹, pero hasta donde nosotros conocemos, ésta es la primera vez que la asociación se demuestra específicamente en CPNCP. Existen modelos animales en los que se ha demostrado que las selectinas participan activamente en los mecanismos biológicos que conducen a las metástasis. Experimentos *ex vivo* apoyan específicamente el papel de la P-selectina en CPNCP puesto que mediaría la activación de las plaquetas y favorecería la interacción con las células tumorales a través del PSGL-1 de éstas, incrementando así la actividad metastásica^{352,353}. Uno de los trabajos en los que se describieron estas acciones afirma también que la expresión de P-selectina en las plaquetas de los enfermos con adenocarcinoma de pulmón es superior a la de los que sufren carcinoma epidermoide. En nuestra serie no se detectaron diferencias notables en las concentraciones circulantes de sP-sel entre ambos subtipos histológicos (datos no mostrados). En cualquier caso, si la concentración de sP-sel constituye un reflejo de la actividad de la P-selectina de membrana podría pensarse que los pacientes con concentraciones circulantes altas se encuentran sujetos a un proceso metastásico más agresivo³⁵⁴. Además, ya conocemos que, en nuestra cohorte, la sP-sel se asoció con un notable aumento del riesgo de ETV, que es a su vez un predictor independiente de mortalidad. Se debe insistir en la solidez del resultado de la sP-sel, porque la HR de mortalidad asociada a concentraciones altas prácticamente triplica al obtenido con una variable como la ETV, de cuya contribución a la mortalidad no existen dudas, como argumentaremos más abajo.

A diferencia de lo sucedido en el modelo de predicción de ETV, el dímero D en este caso sí mantuvo la asociación con la mortalidad, lo cual constituye un argumento que pone de manifiesto su papel como herramienta predictiva. La relación del dímero D con la mortalidad no es nueva en el contexto oncológico y

existen diversos estudios que relacionan este marcador con la progresión tumoral, la mortalidad y la quimiorresistencia. El dímero D, además de constituir un reflejo de la actividad fibrinolítica, es considerado un reactante de fase aguda, por lo que los sujetos con concentraciones altas de este marcador sugerirían la existencia de un estado inflamatorio exacerbado³⁵⁵. Este estado proinflamatorio contribuye a un mal pronóstico en el CPNCP, ligado a la actividad descontrolada de determinados tipos celulares que pueden facilitar la progresión tumoral³⁵⁶. Debe destacarse el rol predictivo de las concentraciones preoperatorios de dímero D, especialmente a la hora de valorar el pronóstico asociado a la resección quirúrgica del tumor en los enfermos con CPNCP^{273,357-359}, pero también en pacientes con CPNCP sometidos a terapia de primera línea de QT, tal y como sería nuestro caso³⁶⁰.

Como cabía esperar, el haber sufrido una ETV se asoció de forma significativa con la mortalidad en nuestra cohorte. De los 18 enfermos que habían sufrido un ETV, 15 habían muerto al final del periodo de seguimiento. Además, un paciente murió por causas directamente relacionadas con el evento trombótico. Es reconocido que la ETV constituye un factor de mal pronóstico en el cáncer¹⁹⁷. De hecho, se sitúa como la segunda causa de muerte, después de la propia progresión tumoral, entre los pacientes oncológicos en tratamiento con QT ambulatoria¹⁹⁸. Dos estudios recientes realizados en enfermos con CP mostraron que sufrir una trombosis durante la QT se asocia significativamente con una mortalidad precoz^{204,205}, tal y como hemos observado en nuestra cohorte. También se ha documentado que el riesgo de mortalidad en CP es similar independientemente de si la ETV es incidental o sintomática¹⁷².

Finalmente, cabe destacar la buena capacidad de discriminación entre supervivientes y no supervivientes demostrada por cada una de las cinco variables que finalmente se asociaron con la mortalidad de forma independiente en nuestra serie, según los análisis mediante las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y

test de Log-rank. Para concluir el estudio quisimos realizar una comparación entre nuestra escala Thrombo-NSCLC y la escala de Khorana mediante curvas de supervivencia. Aunque se había diseñado como herramienta de predicción del riesgo de ETV, la escala Thrombo-NSCLC fue capaz de discriminar con claridad a los pacientes que iban a sobrevivir al periodo de seguimiento frente a los que no lo iban a hacer, volviendo a poner de manifiesto la fortaleza de la asociación entre la concentración basal de sP-sel y la supervivencia. De nuevo, se volvió a obtener un resultado decepcionante con la escala de Khorana, que fue incapaz de separar las curvas de ambos grupos de pacientes. Aun con todo, algunos autores atribuyen al algoritmo de Khorana un valor pronóstico en pacientes con adenocarcinoma de pulmón²⁰⁴ o en mezclas de tumores heterogéneos³⁶¹.

9. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Este trabajo presenta una serie de limitaciones. La principal de ellas tiene que ver con el tamaño muestral de la cohorte, que ha limitado el poder estadístico del análisis. De este modo, se ha podido impedir el desenmascaramiento de las variables basales con valor predictivo de ETV asociada a QT ambulatoria, bien porque éstas no se hayan asociado en el análisis bivalente o porque no hayan permanecido en el modelo tras el ajuste por el resto de las variables en el análisis multivariante. Otra limitación importante la constituye el hecho de que los resultados no se hayan validado en una cohorte externa más amplia. Además, no hemos incluido pacientes con mutaciones en *EGFR* y sólo a dos casos con translocación de *ALK*, lo cual ha impedido evaluar tendencias asociadas a esos subtipos de CP. En cambio, esto nos ha permitido conseguir que la población estudiada fuera más homogénea. En cualquier caso, pensamos que los hallazgos que hemos obtenido, particularmente los relativos al valor predictivo de la sP-sel, poseen especial valor precisamente por haberse conseguido con una cohorte pequeña. A pesar de la limitación del tamaño muestral, hemos mostrado notables

diferencias cuantitativas en las concentraciones basales de esta variable entre los pacientes que tuvieron una ETV y los que no. Además, hemos mostrado una clara asociación de sP-sel con la mortalidad. Nuestros datos sugieren que el hallazgo no es casual. Consecuentemente, estos resultados constituyen un nuevo punto de partida para explorar en un futuro el potencial de la sP-sel y de nuestra escala Thrombo-NSCLC como marcadores para identificar a los candidatos a recibir tromboprolifaxis, en los pacientes con CPNCP que van a iniciar QT ambulatoria. Nuestro siguiente objetivo será tratar de realizar una validación externa de estos hallazgos en una nueva cohorte de mayor tamaño de enfermos con CPNCP.

CONCLUSIONES

1. El veinte por ciento de los enfermos sufrió al menos un episodio tromboembólico venoso durante el periodo de seguimiento. Los episodios se produjeron sobre todo durante los tres primeros meses tras el inicio del tratamiento y afectaron especialmente a los pacientes en estadio IV.
2. No se observaron más complicaciones trombóticas en los enfermos tratados con cisplatino en comparación con los que recibieron carboplatino. La incidencia tampoco fue mayor en los pacientes con histología adenocarcinoma que en los que presentaban histología epidermoide.
3. La práctica totalidad de los eventos se presentaron como trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar de forma precoz durante los tres primeros meses. Sólo cuatro de los eventos se descubrieron de modo incidental.
4. De las variables que se determinaron antes del inicio de la quimioterapia, solo la fracción soluble de la P-selectina y el factor VIII coagulante se asociaron independientemente con el riesgo de tromboembolismo venoso. La magnitud de la asociación fue notable en el caso de la primera de ellas.
5. La escala de Khorana para la predicción del riesgo trombótico en pacientes oncológicos que inician quimioterapia se mostró particularmente ineficaz en nuestra cohorte.
6. La escala de predicción de riesgo trombótico que diseñamos integrando en un único modelo la fracción soluble de la P-selectina y el factor VIII coagulante, llamada escala Thrombo-NSCLC, fue capaz de identificar a los pacientes que iban a sufrir un tromboembolismo venoso con una alta sensibilidad y especificidad, superiores a las observadas no solo con la escala de Khorana, sino con el resto de las escalas propuestas por la literatura hasta el día de hoy.
7. La escala clínico-genómica TiC-ONCO, diseñada para la valoración del riesgo trombótico en pacientes oncológicos, se mostró más eficaz que la de Khorana logrando identificar a los pacientes de alto riesgo. Por tanto, la inclusión de

- variables genómicas en las escalas de predicción de riesgo mejora la capacidad de predicción de riesgo de ETV en los pacientes oncológicos.
8. La evolución de la cohorte tras doce meses de seguimiento, con una supervivencia inferior al cincuenta por ciento, fue la esperada para una población de pacientes con cáncer de pulmón no de células pequeñas en estadios avanzados.
 9. En nuestra cohorte, el grado histológico G3, el estadio IV, los valores circulantes basales de la fracción soluble de la P-selectina, el dímero D y el haber sufrido un episodio tromboembólico durante el seguimiento, se asociaron de forma independiente con la mortalidad. De nuevo llamó la atención la magnitud de la asociación cuando la variable era la fracción soluble de la P-selectina.
 10. Nuestra escala Thrombo-NSCLC, aun habiendo sido diseñada para predecir riesgo trombótico, fue capaz de discriminar significativamente a los enfermos que iban a morir antes del final del periodo de seguimiento, de los que sobrevivirían tras ese tiempo. En cambio, la escala de Khorana se volvió a mostrar ineficaz para distinguir ambos grupos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(1):7-30.
2. de Groot PM, Wu CC, Carter BW, et al. The epidemiology of lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 2018;7(3):220-33.
3. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer.* 2019;144(8):1941-53.
4. Estadística de defunciones según causa de muerte: Instituto Nacional de Estadística; 2019 [Available from: <https://www.ine.es/> accessed 08/10/2020.
5. Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P, et al. European cancer mortality predictions for the year 2017, with focus on lung cancer. *Ann Oncol.* 2017;28(5):1117-23.
6. Martín-Sánchez JC, Lunet N, González-Marrón A, et al. Projections in Breast and Lung Cancer Mortality among Women: A Bayesian Analysis of 52 Countries Worldwide. *Cancer Res.* 2018;78(15):4436-42.
7. Nanavaty P, Alvarez MS, Alberts WM. Lung cancer screening: advantages, controversies, and applications. *Cancer Control.* 2014;21(1):9-14.
8. Godtfredsen NS, Prescott E, Osler M. Effect of smoking reduction on lung cancer risk. *JAMA.* 2005;294(12):1505-10.
9. Hecht SS. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(14):1194-210.
10. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, et al. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics. Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Geneva: WHO, 2004.
11. Osmani L, Askin F, Gabrielson E, et al. Current WHO guidelines and the critical role of immunohistochemical markers in the subclassification of non-small cell lung carcinoma (NSCLC): Moving from targeted therapy to immunotherapy. *Semin Cancer Biol.* 2018;52(Pt 1):103-9.
12. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* 2011;6(2):244-85.
13. Qiu ZW, Bi JH, Gazdar AF, et al. Genome-wide copy number variation pattern analysis and a classification signature for non-small cell lung cancer. *Genes Chromosomes Cancer.* 2017;56(7):559-69.
14. Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. Global Epidemiology of Lung Cancer. *Ann Glob Health.* 2019;85(1):8.
15. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142(3):321-46.
16. Kalemkerian GP, Narula N, Kennedy EB, et al. Molecular Testing Guideline for the Selection of Patients With Lung Cancer for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the Study of Lung Cancer/Association for Molecular Pathology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2018;36(9):911-9.
17. Ost DE, Jim Yeung SC, Tanoue LT, et al. Clinical and organizational factors in the initial evaluation of patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e121S-e41S.

18. Kanaji N, Watanabe N, Kita N, et al. Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. *World J Clin Oncol*. 2014;5(3):197-223.
19. Dietel M, Bubendorf L, Dingemans AM, et al. Diagnostic procedures for non-small-cell lung cancer (NSCLC): recommendations of the European Expert Group. *Thorax*. 2016;71(2):177-84.
20. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e211S-e50S.
21. Um SW, Kim HK, Jung SH, et al. Endobronchial ultrasound versus mediastinoscopy for mediastinal nodal staging of non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2015;10(2):331-7.
22. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016;11(1):39-51.
23. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg*. 1995;60(3):615-22; discussion 22-3.
24. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3552-9.
25. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(4):351-60.
26. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, et al. Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e314S-e40S.
27. Pisters KM, Vallières E, Crowley JJ, et al. Surgery with or without preoperative paclitaxel and carboplatin in early-stage non-small-cell lung cancer: Southwest Oncology Group Trial S9900, an intergroup, randomized, phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(11):1843-9.
28. Felip E, Rosell R, Maestre JA, et al. Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(19):3138-45.
29. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(20):1919-29.
30. Qin H, Wang F, Liu H, et al. New advances in immunotherapy for non-small cell lung cancer. *Am J Transl Res*. 2018;10(8):2234-45.
31. Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies. *Oncologist*. 2009;14(3):253-63.
32. Mok T, Carbone D, Hirsh FR. The IASLC Atlas on EGFR Testing in Lung Cancer. Denver, CO: IASLC, 2017.
33. Mok TSK, Kim SW, Wu YL, et al. Gefitinib Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy in Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer Resistant to First-Line Gefitinib (IMPRESS): Overall Survival and Biomarker Analyses. *J Clin Oncol*. 2017;35(36):4027-34.
34. Paz-Ares L, Tan EH, O'Byrne K, et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol*. 2017;28(2):270-7.

35. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(2):113-25.
36. Tsao M, Hirsch F, Yatabe Y. IASLC Atlas of ALK and ROS1 Testing in Lung Cancer. Denver, CO: International Association for the Study of Lung Cancer, 2016.
37. Hida T, Nokihara H, Kondo M, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390(10089):29-39.
38. Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(12):1600-9.
39. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(22):2078-92.
40. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(21):2040-51.
41. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(8):733-42.
42. Goto S, Hasebe T, Takagi S. Platelets: Small in Size But Essential in the Regulation of Vascular Homeostasis - Translation From Basic Science to Clinical Medicine. *Circ J.* 2015;79(9):1871-81.
43. Ruggeri ZM, Mendolicchio GL. Interaction of von Willebrand factor with platelets and the vessel wall. *Hamostaseologie.* 2015;35(3):211-24.
44. Fullard JF. The role of the platelet glycoprotein IIb/IIIa in thrombosis and haemostasis. *Curr Pharm Des.* 2004;10(14):1567-76.
45. Butenas S, Orfeo T, Mann KG. Tissue factor in coagulation: Which? Where? When? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(12):1989-96.
46. Mann KG, Orfeo T, Butenas S, et al. Blood coagulation dynamics in haemostasis. *Hamostaseologie.* 2009;29(1):7-16.
47. Monroe DM, Hoffman M. What does it take to make the perfect clot? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(1):41-8.
48. Muszbek L, Bereczky Z, Bagoly Z, et al. Factor XIII: a coagulation factor with multiple plasmatic and cellular functions. *Physiol Rev.* 2011;91(3):931-72.
49. Strukova SM. Role of platelets and serine proteinases in coupling of blood coagulation and inflammation. *Biochemistry (Mosc).* 2004;69(10):1067-81.
50. Terraube V, O'Donnell JS, Jenkins PV. Factor VIII and von Willebrand factor interaction: biological, clinical and therapeutic importance. *Haemophilia.* 2010;16(1):3-13.
51. Nelsestuen GL, Shah AM, Harvey SB. Vitamin K-dependent proteins. *Vitam Horm.* 2000;58:355-89.
52. Morrissey JH, Smith SA. Polyphosphate as modulator of hemostasis, thrombosis, and inflammation. *J Thromb Haemost.* 2015;13 Suppl 1(01):S92-7.
53. Mast AE. Tissue Factor Pathway Inhibitor: Multiple Anticoagulant Activities for a Single Protein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016;36(1):9-14.
54. Quinsey NS, Greedy AL, Bottomley SP, et al. Antithrombin: in control of coagulation. *Int J Biochem Cell Biol.* 2004;36(3):386-9.
55. Griffin JH, Zlokovic BV, Mosnier LO. Protein C anticoagulant and cytoprotective pathways. *Int J Hematol.* 2012;95(4):333-45.
56. Montes R, Puy C, Molina E, et al. Is EPCR a multi-ligand receptor? Pros and cons. *Thromb Haemost.* 2012;107(5):815-26.

57. Han X, Fiehler R, Broze GJ, Jr. Characterization of the protein Z-dependent protease inhibitor. *Blood*. 2000;96(9):3049-55.
58. Allaart CF, Briët E. Familial venous thrombophilia. In: Bloom AL, Forbes CD, Thomas DP, et al., eds. *Haemostasis and Thrombosis*. London, UK: Churchill Livingstone 1994:1349-60.
59. Van Cott EM, Khor B, Zehnder JL. Factor V Leiden. *Am J Hematol*. 2016;91(1):46-9.
60. Longstaff C, Kolev K. Basic mechanisms and regulation of fibrinolysis. *J Thromb Haemost*. 2015;13 Suppl 1:S98-105.
61. Lijnen HR, Collen D. Mechanisms of physiological fibrinolysis. *Baillieres Clin Haematol*. 1995;8(2):277-90.
62. Mutch NJ, Thomas L, Moore NR, et al. TAFIa, PAI-1 and alpha-antiplasmin: complementary roles in regulating lysis of thrombi and plasma clots. *J Thromb Haemost*. 2007;5(4):812-7.
63. Schaller J, Gerber SS. The plasmin-antiplasmin system: structural and functional aspects. *Cell Mol Life Sci*. 2011;68(5):785-801.
64. Gils A, Declerck PJ. Plasminogen activator inhibitor-1. *Curr Med Chem*. 2004;11(17):2323-34.
65. Bouma BN, Mosnier LO. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI)--how does thrombin regulate fibrinolysis? *Ann Med*. 2006;38(6):378-88.
66. Virchow R. *Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin*. Frankfurt: Medinger Sohn and Co, 1856.
67. Lowe GD. Virchow's triad revisited: abnormal flow. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2003;33(5-6):455-7.
68. Geddings JE, Mackman N. New players in haemostasis and thrombosis. *Thromb Haemost*. 2014;111(4):570-4.
69. Sorensen OE, Borregaard N. Neutrophil extracellular traps - the dark side of neutrophils. *J Clin Invest*. 2016;126(5):1612-20.
70. Kambas K, Chrysanthopoulou A, Vassilopoulos D, et al. Tissue factor expression in neutrophil extracellular traps and neutrophil derived microparticles in antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis may promote thromboinflammation and the thrombophilic state associated with the disease. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(10):1854-63.
71. Esmon CT. Extracellular histones zap platelets. *Blood*. 2011;118(13):3456-7.
72. Posma JJ, Posthuma JJ, Spronk HM. Coagulation and non-coagulation effects of thrombin. *J Thromb Haemost*. 2016;14(10):1908-16.
73. Nieman MT. Protease-activated receptors in hemostasis. *Blood*. 2016;128(2):169-77.
74. Mause SF, Weber C. Microparticles: protagonists of a novel communication network for intercellular information exchange. *Circ Res*. 2010;107(9):1047-57.
75. Bjorkqvist J, Nickel KF, Stavrou E, et al. In vivo activation and functions of the protease factor XII. *Thromb Haemost*. 2014;112(5):868-75.
76. Nickel KF, Long AT, Fuchs TA, et al. Factor XII as a Therapeutic Target in Thromboembolic and Inflammatory Diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37(1):13-20.
77. Kenne E, Nickel KF, Long AT, et al. Factor XII: a novel target for safe prevention of thrombosis and inflammation. *J Intern Med*. 2015;278(6):571-85.
78. Boulanger CM. Endothelium. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(4):e26-31.
79. Cahill PA, Redmond EM. Vascular endothelium - Gatekeeper of vessel health. *Atherosclerosis*. 2016;248:97-109.
80. Aird WC. Endothelium and haemostasis. *Hamostaseologie*. 2015;35(1):11-6.

81. van Hinsbergh VWM. Endothelium--role in regulation of coagulation and inflammation. *Seminars in immunopathology*. 2012;34(1):93-106.
82. Forstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J*. 2012;33(7):829-37, 37a-37d.
83. Swiatkowska M, Cierniewska-Cieslak A, Pawlowska Z, et al. Dual regulatory effects of nitric oxide on plasminogen activator inhibitor type 1 expression in endothelial cells. *Eur J Biochem*. 2000;267(4):1001-7.
84. Perez-Ruiz A, Montes R, Velasco F, et al. Regulation by nitric oxide of endotoxin-induced tissue factor and plasminogen activator inhibitor-1 in endothelial cells. *Thromb Haemost*. 2002;88(6):1060-5.
85. von Bruhl ML, Stark K, Steinhart A, et al. Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice in vivo. *J Exp Med*. 2012;209(4):819-35.
86. Meier TR, Myers DD, Jr., Wroblewski SK, et al. Prophylactic P-selectin inhibition with PSI-421 promotes resolution of venous thrombosis without anticoagulation. *Thromb Haemost*. 2008;99(2):343-51.
87. DuPre SA, Hunter KW, Jr. Murine mammary carcinoma 4T1 induces a leukemoid reaction with splenomegaly: association with tumor-derived growth factors. *Exp Mol Pathol*. 2007;82(1):12-24.
88. Kowanetz M, Wu X, Lee J, et al. Granulocyte-colony stimulating factor promotes lung metastasis through mobilization of Ly6G+Ly6C+ granulocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(50):21248-55.
89. Olsson AK, Cedervall J. NETosis in Cancer - Platelet-Neutrophil Crosstalk Promotes Tumor-Associated Pathology. *Front Immunol*. 2016;7:373.
90. Massberg S, Grahl L, von Bruehl ML, et al. Reciprocal coupling of coagulation and innate immunity via neutrophil serine proteases. *Nat Med*. 2010;16(8):887-96.
91. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008;111(10):4902-7.
92. Pabinger I, Posch F. Flamethrowers: blood cells and cancer thrombosis risk. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014;2014(1):410-7.
93. Kasuga I, Makino S, Kiyokawa H, et al. Tumor-related leukocytosis is linked with poor prognosis in patients with lung carcinoma. *Cancer*. 2001;92(9):2399-405.
94. Demers M, Krause DS, Schatzberg D, et al. Cancers predispose neutrophils to release extracellular DNA traps that contribute to cancer-associated thrombosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(32):13076-81.
95. Levin J, Conley CL. Thrombocytosis Associated with Malignant Disease. *Arch Intern Med*. 1964;114:497-500.
96. Larocca A, Cavallo F, Bringhen S, et al. Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood*. 2012;119(4):933-9; quiz 1093.
97. Poruk KE, Firpo MA, Huerter LM, et al. Serum platelet factor 4 is an independent predictor of survival and venous thromboembolism in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(10):2605-10.
98. Stone RL, Nick AM, McNeish IA, et al. Paraneoplastic thrombocytosis in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(7):610-8.
99. Mezouar S, Darbousset R, Dignat-George F, et al. Inhibition of platelet activation prevents the P-selectin and integrin-dependent accumulation of cancer cell microparticles and reduces tumor growth and metastasis in vivo. *Int J Cancer*. 2015;136(2):462-75.

100. Geddings JE, Hisada Y, Boulaftali Y, et al. Tissue factor-positive tumor microvesicles activate platelets and enhance thrombosis in mice. *J Thromb Haemost.* 2016;14(1):153-66.
101. Andrén-Sandberg A, Lecander I, Martinsson G, et al. Peaks in plasma plasminogen activator inhibitor-1 concentration may explain thrombotic events in cases of pancreatic carcinoma. *Cancer.* 1992;69(12):2884-7.
102. Sciacca FL, Ciusani E, Silvani A, et al. Genetic and plasma markers of venous thromboembolism in patients with high grade glioma. *Clin Cancer Res.* 2004;10(4):1312-7.
103. Chen N, Ren M, Li R, et al. Bevacizumab promotes venous thromboembolism through the induction of PAI-1 in a mouse xenograft model of human lung carcinoma. *Mol Cancer.* 2015;14:140.
104. Geddings JE, Mackman N. Tumor-derived tissue factor-positive microparticles and venous thrombosis in cancer patients. *Blood.* 2013;122(11):1873-80.
105. Dvorak HF, Van DeWater L, Bitzer AM, et al. Procoagulant activity associated with plasma membrane vesicles shed by cultured tumor cells. *Cancer Res.* 1983;43(9):4434-42.
106. Yu JL, Rak JW. Shedding of tissue factor (TF)-containing microparticles rather than alternatively spliced TF is the main source of TF activity released from human cancer cells. *J Thromb Haemost.* 2004;2(11):2065-7.
107. Zwicker JI, Liebman HA, Neuberg D, et al. Tumor-derived tissue factor-bearing microparticles are associated with venous thromboembolic events in malignancy. *Clin Cancer Res.* 2009;15(22):6830-40.
108. Thaler J, Ay C, Mackman N, et al. Microparticle-associated tissue factor activity, venous thromboembolism and mortality in pancreatic, gastric, colorectal and brain cancer patients. *J Thromb Haemost.* 2012;10(7):1363-70.
109. Bharthuar A, Khorana AA, Hutson A, et al. Circulating microparticle tissue factor, thromboembolism and survival in pancreaticobiliary cancers. *Thromb Res.* 2013;132(2):180-4.
110. Hisada Y, Ay C, Auriemma AC, et al. Human pancreatic tumors grown in mice release tissue factor-positive microvesicles that increase venous clot size. *J Thromb Haemost.* 2017;15(11):2208-17.
111. Simanek R, Vormittag R, Ay C, et al. High platelet count associated with venous thromboembolism in cancer patients: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *J Thromb Haemost.* 2010;8(1):114-20.
112. Chadha AS, Kocak-Uzel E, Das P, et al. Paraneoplastic thrombocytosis independently predicts poor prognosis in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Acta Oncol.* 2015;54(7):971-8.
113. Meikle CK, Kelly CA, Garg P, et al. Cancer and Thrombosis: The Platelet Perspective. *Front Cell Dev Biol.* 2016;4:147.
114. Riedl J, Hell L, Kaider A, et al. Association of platelet activation markers with cancer-associated venous thromboembolism. *Platelets.* 2016;27(1):80-5.
115. Cui LN, Li N, Fu S, et al. Combination of preoperative D-dimer and mean platelet volume predicts postoperative deep venous thrombosis in breast cancer patients. *Cancer Biomark.* 2018;21(4):909-13.
116. Stender MT, Frøkjær JB, Larsen TB, et al. Preoperative plasma D-dimer is a predictor of postoperative deep venous thrombosis in colorectal cancer patients: a clinical, prospective cohort study with one-year follow-up. *Diseases of the colon and rectum.* 2009;52(3):446-51.
117. Schutgens RE, Beckers MM, Haas FJ, et al. The predictive value of D-dimer measurement for cancer in patients with deep vein thrombosis. *Haematologica.* 2005;90(2):214-9.

118. Ay C, Vormittag R, Dunkler D, et al. D-dimer and prothrombin fragment 1 + 2 predict venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol.* 2009;27(25):4124-9.
119. Vormittag R, Simanek R, Ay C, et al. High factor VIII levels independently predict venous thromboembolism in cancer patients: the cancer and thrombosis study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(12):2176-81.
120. Trujillo-Santos J, Di Micco P, Iannuzzo M, et al. Elevated white blood cell count and outcome in cancer patients with venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost.* 2008;100(5):905-11.
121. Thaler J, Ay C, Kaider A, et al. Biomarkers predictive of venous thromboembolism in patients with newly diagnosed high-grade gliomas. *Neuro Oncol.* 2014;16(12):1645-51.
122. Chen WS, Chen SJ, Lee CC, et al. Plasma P-selectin predicts long-term cardiovascular events in hospitalized patients with suspected coronary artery disease and preserved left ventricular function: a 10-year follow-up study. *Biomed J.* 2013;36(3):137-43.
123. Wassel CL, Berardi C, Pankow JS, et al. Soluble P-selectin predicts lower extremity peripheral artery disease incidence and change in the ankle brachial index: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis.* 2015;239(2):405-11.
124. Ay C, Jungbauer LV, Sailer T, 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(7):1235-43.
125. Ay C, Simanek R, Vormittag R, 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(7):2703-8.
126. Riedl J, Posch F, Konigsbrugge O, et al. Red cell distribution width and other red blood cell parameters in patients with cancer: association with risk of venous thromboembolism and mortality. *PLoS One.* 2014;9(10):e111440.
127. Kanz R, Vukovich T, Vormittag R, et al. Thrombosis risk and survival in cancer patients with elevated C-reactive protein. *J Thromb Haemost.* 2011;9(1):57-63.
128. Eroglu A, Egin Y, Cam R, et al. The 19-bp deletion of dihydrofolate reductase (DHFR), methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T, Factor V Leiden, prothrombin G20210A polymorphisms in cancer patients with and without thrombosis. *Ann Hematol.* 2009;88(1):73-6.
129. Garber JE, Halabi S, Tolaney SM, et al. Factor V Leiden mutation and thromboembolism risk in women receiving adjuvant tamoxifen for breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(13):942-9.
130. Kennedy M, Andreescu AC, Greenblatt MS, et al. Factor V Leiden, prothrombin 20210A and the risk of venous thrombosis among cancer patients. *Br J Haematol.* 2005;128(3):386-8.
131. Mandala M, Barni S, Prins M, et al. Acquired and inherited risk factors for developing venous thromboembolism in cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a prospective trial. *Ann Oncol.* 2010;21(4):871-6.
132. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, et al. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2005;293(6):715-22.
133. Pabinger I, Ay C, Dunkler D, 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(1):17-22.
134. Arslan S, Manduz S, Epozturk K, et al. Association of deep venous thrombosis with prothrombotic gene polymorphism identified in lung cancer cases. *Mol Biol Rep.* 2011;38(4):2395-400.

135. Gran OV, Braekkan SK, Hansen JB. Prothrombotic genotypes and risk of venous thromboembolism in cancer. *Thromb Res.* 2018;164 Suppl 1:S12-S8.
136. Souto JC, Almasy L, Borrell M, et al. Genetic susceptibility to thrombosis and its relationship to physiological risk factors: the GAIT study. *Genetic Analysis of Idiopathic Thrombophilia.* *Am J Hum Genet.* 2000;67(6):1452-9.
137. Martin-Fernandez L, Ziyatdinov A, Carrasco M, et al. Genetic Determinants of Thrombin Generation and Their Relation to Venous Thrombosis: Results from the GAIT-2 Project. *PLoS One.* 2016;11(1):e0146922.
138. Soria JM, Morange PE, Vila J, et al. Multilocus genetic risk scores for venous thromboembolism risk assessment. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(5):e001060.
139. Munoz Martin AJ, Ortega I, Font C, et al. Multivariable clinical-genetic risk model for predicting venous thromboembolic events in patients with cancer. *Br J Cancer.* 2018;118(8):1056-61.
140. Kanaji T, Okamura T, Osaki K, et al. A common genetic polymorphism (46 C to T substitution) in the 5'-untranslated region of the coagulation factor XII gene is associated with low translation efficiency and decrease in plasma factor XII level. *Blood.* 1998;91(6):2010-4.
141. Roldán V, Corral J, Marín F, et al. Synergistic association between hypercholesterolemia and the C46T factor XII polymorphism for developing premature myocardial infarction. *Thromb Haemost.* 2005;94(6):1294-9.
142. Oguchi S, Ito D, Murata M, et al. Genotype distribution of the 46C/T polymorphism of coagulation factor XII in the Japanese population: absence of its association with ischemic cerebrovascular disease. *Thromb Haemost.* 2000;83(1):178-9.
143. Tirado I, Soria JM, Mateo J, et al. Association after linkage analysis indicates that homozygosity for the 46C-->T polymorphism in the F12 gene is a genetic risk factor for venous thrombosis. *Thromb Haemost.* 2004;91(5):899-904.
144. Olson NC, Butenas S, Lange LA, et al. Coagulation factor XII genetic variation, ex vivo thrombin generation, and stroke risk in the elderly: results from the Cardiovascular Health Study. *J Thromb Haemost.* 2015;13(10):1867-77.
145. Corral J, Gonzalez-Conejero R, Soria JM, et al. A nonsense polymorphism in the protein Z-dependent protease inhibitor increases the risk for venous thrombosis. *Blood.* 2006;108(1):177-83.
146. Corral J, Hernandez-Espinosa D, Soria JM, et al. Antithrombin Cambridge II (A384S): an underestimated genetic risk factor for venous thrombosis. *Blood.* 2007;109(10):4258-63.
147. Williamson D, Brown K, Luddington R, et al. Factor V Cambridge: a new mutation (Arg306-->Thr) associated with resistance to activated protein C. *Blood.* 1998;91(4):1140-4.
148. Franco RF, Maffei FH, Lourenço D, et al. Factor V Arg306-->Thr (factor V Cambridge) and factor V Arg306-->Gly mutations in venous thrombotic disease. *Br J Haematol.* 1998;103(3):888-90.
149. Cheng ZP, Tang L, Liu H, et al. Lack of association between Factor V Hong Kong and Venous thrombosis in the Chinese population. *Thromb Res.* 2015;135(2):415-6.
150. Ariens RA, Philippou H, Nagaswami C, et al. The factor XIII V34L polymorphism accelerates thrombin activation of factor XIII and affects cross-linked fibrin structure. *Blood.* 2000;96(3):988-95.
151. Chen F, Qiao Q, Xu P, et al. Effect of factor XIII-A Val34Leu polymorphism on myocardial infarction risk: a meta-analysis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2014;20(8):783-92.

152. de la Red G, Tàssies D, Espinosa G, et al. Factor XIII-A subunit Val34Leu polymorphism is associated with the risk of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies and high fibrinogen levels. *Thromb Haemost.* 2009;101(2):312-6.
153. Tiedje V, Dunkler D, Ay C, et al. The role of fibrinogen plasma levels, the -455G>A fibrinogen and the factor XIII A subunit (FXIII-A) Val34Leu polymorphism in cancer-associated venous thrombosis. *Thromb Haemost.* 2011;106(5):908-13.
154. Wiggins KL, Smith NL, Glazer NL, et al. ABO genotype and risk of thrombotic events and hemorrhagic stroke. *J Thromb Haemost.* 2009;7(2):263-9.
155. Tirado I, Mateo J, Soria JM, et al. The ABO blood group genotype and factor VIII levels as independent risk factors for venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2005;93(3):468-74.
156. Franchini M, Lippi G. Relative Risks of Thrombosis and Bleeding in Different ABO Blood Groups. *Semin Thromb Hemost.* 2016;42(2):112-7.
157. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med.* 2002;162(11):1245-8.
158. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med.* 2000;160(6):809-15.
159. Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2012;9(7):e1001275.
160. Chew HK, Wun T, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med.* 2006;166(4):458-64.
161. Walker AJ, Card TR, West J, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer - a cohort study using linked United Kingdom databases. *Eur J Cancer.* 2013;49(6):1404-13.
162. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer.* 2007;110(10):2339-46.
163. Stein PD, Beemath A, Meyers FA, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am J Med.* 2006;119(1):60-8.
164. Khorana AA, Rao MV. Approaches to risk-stratifying cancer patients for venous thromboembolism. *Thromb Res.* 2007;120 Suppl 2:S41-50.
165. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest.* 1995;108(4):978-81.
166. Kakkar VV, Howe CT, Flanc C, et al. Natural history of postoperative deep-vein thrombosis. *Lancet.* 1969;2(7614):230-2.
167. Chew HK, Davies AM, Wun T, et al. The incidence of venous thromboembolism among patients with primary lung cancer. *J Thromb Haemost.* 2008;6(4):601-8.
168. Khorana AA, Dalal M, Lin J, et al. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer.* 2013;119(3):648-55.
169. Connolly GC, Dalal M, Lin J, et al. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory patients with lung cancer. *Lung Cancer.* 2012;78(3):253-8.
170. Zhang Y, Yang Y, Chen W, et al. Prevalence and associations of VTE in patients with newly diagnosed lung cancer. *Chest.* 2014;146(3):650-8.

171. Kadlec B, Skrickova J, Merta Z, et al. The incidence and predictors of thromboembolic events in patients with lung cancer. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:125706.
172. Connolly GC, Menapace L, Safadjou S, et al. Prevalence and clinical significance of incidental and clinically suspected venous thromboembolism in lung cancer patients. *Clin Lung Cancer*. 2013;14(6):713-8.
173. Numico G, Garrone O, Dongiovanni V, et al. Prospective evaluation of major vascular events in patients with nonsmall cell lung carcinoma treated with cisplatin and gemcitabine. *Cancer*. 2005;103(5):994-9.
174. Verso M, Chiari R, Mosca S, et al. Incidence of Ct scan-detected pulmonary embolism in patients with oncogene-addicted, advanced lung adenocarcinoma. *Thromb Res*. 2015;136(5):924-7.
175. Alexander M, Kirsa S, Wolfe R, et al. Thromboembolism in lung cancer - an area of urgent unmet need. *Lung Cancer*. 2014;84(3):275-80.
176. Rao M, Francis C, Khorana A. Who's at risk for thrombosis? Approaches to risk stratifying cancer patients. *Cancer-Associated Thrombosis: New Findings in Translational Science, Prevention, and Treatment*. New York: CRC Press 2007:169-92.
177. Blom JW, Osanto S, Rosendaal FR. The risk of a venous thrombotic event in lung cancer patients: higher risk for adenocarcinoma than squamous cell carcinoma. *J Thromb Haemost*. 2004;2(10):1760-5.
178. Lee YG, Kim I, Lee E, et al. Risk factors and prognostic impact of venous thromboembolism in Asian patients with non-small cell lung cancer. *Thromb Haemost*. 2014;111(6):1112-20.
179. Ahlbrecht J, Dickmann B, Ay C, et al. Tumor grade is associated with venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol*. 2012;30(31):3870-5.
180. Zugazagoitia J, Biosca M, Oliveira J, et al. Incidence, predictors and prognostic significance of thromboembolic disease in patients with advanced ALK-rearranged non-small cell lung cancer. *Eur Respir J*. 2018;51(5):1702431.
181. Al-Samkari H, Leiva O, Dagogo-Jack I, et al. Impact of ALK Rearrangement on Venous and Arterial Thrombotic Risk in NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2020;15(9):1497-506.
182. Zer A, Moskovitz M, Hwang DM, et al. ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer Is Associated With a High Rate of Venous Thromboembolism. *Clin Lung Cancer*. 2017;18(2):156-61.
183. Yang Y, Zhou Z, Niu XM, et al. Clinical analysis of postoperative venous thromboembolism risk factors in lung cancer patients. *J Surg Oncol*. 2012;106(6):736-41.
184. Roselli M, Riondino S, Mariotti S, et al. Clinical models and biochemical predictors of VTE in lung cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2014;33(2-3):771-89.
185. Johannesdottir SA, Horváth-Puhó E, Dekkers OM, et al. Use of glucocorticoids and risk of venous thromboembolism: a nationwide population-based case-control study. *JAMA Intern Med*. 2013;173(9):743-52.
186. Gao S, Ma JJ, Lu C. Venous thromboembolism risk and erythropoiesis-stimulating agents for the treatment of cancer-associated anemia: a meta-analysis. *Tumour Biol*. 2014;35(1):603-13.
187. Glaspy J, Crawford J, Vansteenkiste J, et al. Erythropoiesis-stimulating agents in oncology: a study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes. *Br J Cancer*. 2010;102(2):301-15.

188. Khorana AA, Francis CW, Blumberg N, et al. Blood transfusions, thrombosis, and mortality in hospitalized patients with cancer. *Arch Intern Med.* 2008;168(21):2377-81.
189. Ungprasert P, Srivali N, Wijarnpreecha K, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(4):736-42.
190. Huang H, Korn JR, Mallick R, et al. Incidence of venous thromboembolism among chemotherapy-treated patients with lung cancer and its association with mortality: a retrospective database study. *J Thromb Thrombolysis.* 2012;34(4):446-56.
191. Paneesha S, McManus A, Arya R, et al. Frequency, demographics and risk (according to tumour type or site) of cancer-associated thrombosis among patients seen at outpatient DVT clinics. *Thromb Haemost.* 2010;103(2):338-43.
192. Konigsbrugge 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.
193. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer.* 2005;104(12):2822-9.
194. Khorana AA, Dalal MR, Lin J, et al. 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.
195. Khorana AA. Cancer and thrombosis: implications of published guidelines for clinical practice. *Ann Oncol.* 2009;20(10):1619-30.
196. Martino MA, Williamson E, Siegfried S, et al. Diagnosing pulmonary embolism: experience with spiral CT pulmonary angiography in gynecologic oncology. *Gynecol Oncol.* 2005;98(2):289-93.
197. Sorensen HT, Mellemkjaer L, Olsen JH, et al. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2000;343(25):1846-50.
198. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost.* 2007;5(3):632-4.
199. Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Ann Surg.* 2006;243(1):89-95.
200. Buller HR, van Doormaal FF, van Sluis GL, et al. Cancer and thrombosis: from molecular mechanisms to clinical presentations. *J Thromb Haemost.* 2007;5 Suppl 1:246-54.
201. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol.* 2006;24(3):484-90.
202. Kuderer NM, Ortel TL, Francis CW. Impact of venous thromboembolism and anticoagulation on cancer and cancer survival. *J Clin Oncol.* 2009;27(29):4902-11.
203. Kourelis TV, Wysokinska EM, Wang Y, et al. Early venous thromboembolic events are associated with worse prognosis in patients with lung cancer. *Lung Cancer.* 2014;86(3):358-62.
204. Vathiotis I, Dimakakos EP, Boura P, et al. Khorana Score: New Predictor of Early Mortality in Patients With Lung Adenocarcinoma. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018;24(8):1347-51.
205. Kuderer NM, Poniewierski MS, Culakova E, et al. Predictors of Venous Thromboembolism and Early Mortality in Lung Cancer: Results from a Global Prospective Study (CANTARISK). *Oncologist.* 2018;23(2):247-55.

206. Di Nisio M, Ferrante N, De Tursi M, et al. Incidental venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Thromb Haemost.* 2010;104(5):1049-54.
207. Munoz Martin AJ, Gallardo Diaz E, Garcia Escobar I, et al. SEOM clinical guideline of venous thromboembolism (VTE) and cancer (2019). *Clin Transl Oncol.* 2020;22(2):171-86.
208. Khorana AA, O'Connell C, Agnelli G, et al. Incidental venous thromboembolism in oncology patients. *J Thromb Haemost.* 2012;10(12):2602-4.
209. O'Connell CL, Boswell WD, Duddalwar V, et al. Unsuspected pulmonary emboli in cancer patients: clinical correlates and relevance. *J Clin Oncol.* 2006;24(30):4928-32.
210. Dentali F, Ageno W, Becattini C, et al. Prevalence and clinical history of incidental, asymptomatic pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thromb Res.* 2010;125(6):518-22.
211. Singh R, Sousou T, Mohile S, et al. High rates of symptomatic and incidental thromboembolic events in gastrointestinal cancer patients. *J Thromb Haemost.* 2010;8(8):1879-81.
212. Ageno W, Squizzato A, Togna A, 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(1):158-60.
213. O'Connell C, Razavi P, Ghalichi M, 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(2):305-11.
214. Pena E, Kimpton M, Dennie C, et al. Difference in interpretation of computed tomography pulmonary angiography diagnosis of subsegmental thrombosis in patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2012;10(3):496-8.
215. den Exter PL, van der Hulle T, Hartmann IJ, et al. Reliability of diagnosing incidental pulmonary embolism in cancer patients. *Thromb Res.* 2015;136(3):531-4.
216. Shinagare AB, Okajima Y, Oxnard GR, et al. Unsuspected pulmonary embolism in lung cancer patients: comparison of clinical characteristics and outcome with suspected pulmonary embolism. *Lung Cancer.* 2012;78(2):161-6.
217. Sun JM, Kim TS, Lee J, et al. Unsuspected pulmonary emboli in lung cancer patients: the impact on survival and the significance of anticoagulation therapy. *Lung Cancer.* 2010;69(3):330-6.
218. Verso M, Agnelli G, Barni S, et al. A modified Khorana risk assessment score for venous thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy: the Protecht score. *Intern Emerg Med.* 2012;7(3):291-2.
219. Haddad TC, Greeno EW. Chemotherapy-induced thrombosis. *Thromb Res.* 2006;118(5):555-68.
220. Ma L, Francia G, Vilorio-Petit A, et al. In vitro procoagulant activity induced in endothelial cells by chemotherapy and antiangiogenic drug combinations: modulation by lower-dose chemotherapy. *Cancer Res.* 2005;65(12):5365-73.
221. Cameron AC, Touyz RM, Lang NN. Vascular Complications of Cancer Chemotherapy. *Can J Cardiol.* 2016;32(7):852-62.
222. Moore RA, Adel N, Riedel E, et al. High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis. *J Clin Oncol.* 2011;29(25):3466-73.

223. Seng S, Liu Z, Chiu SK, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer treated with Cisplatin: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2012;30(35):4416-26.
224. Mellema WW, van der Hoek D, Postmus PE, et al. Retrospective evaluation of thromboembolic events in patients with non-small cell lung cancer treated with platinum-based chemotherapy. *Lung Cancer.* 2014;86(1):73-7.
225. Qi WX, Lin F, Sun YJ, et al. Risk of venous and arterial thromboembolic events in cancer patients treated with gemcitabine: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;76(3):338-47.
226. Petrelli F, Cabiddu M, Borgonovo K, et al. Risk of venous and arterial thromboembolic events associated with anti-EGFR agents: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Oncol.* 2012;23(7):1672-9.
227. Ferroni P, Formica V, Roselli M, et al. Thromboembolic events in patients treated with anti-angiogenic drugs. *Curr Vasc Pharmacol.* 2010;8(1):102-13.
228. Schutz FAB, Je Y, Azzi GR, et al. Bevacizumab increases the risk of arterial ischemia: a large study in cancer patients with a focus on different subgroup outcomes. *Ann Oncol.* 2011;22(6):1404-12.
229. Hurwitz HI, Saltz LB, Van Cutsem E, et al. Venous thromboembolic events with chemotherapy plus bevacizumab: a pooled analysis of patients in randomized phase II and III studies. *J Clin Oncol.* 2011;29(13):1757-64.
230. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(24):2542-50.
231. Caprini JA. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. *Dis Mon.* 2005;51(2-3):70-8.
232. Hachey KJ, Hewes PD, Porter LP, et al. Caprini venous thromboembolism risk assessment permits selection for postdischarge prophylactic anticoagulation in patients with resectable lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;151(1):37-44 e1.
233. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, 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(11):793-800.
234. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, et al. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation.* 2004;110(7):874-9.
235. Debourdeau P, Farge D, Beckers M, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer. *J Thromb Haemost.* 2013;11(1):71-80.
236. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, 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(10):943-9.
237. Maraveyas A, Waters J, Roy R, et al. Gemcitabine versus gemcitabine plus dalteparin thromboprophylaxis in pancreatic cancer. *Eur J Cancer.* 2012;48(9):1283-92.
238. Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, et al. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(7):601-9.
239. Pelzer U, Opitz B, Deuschinoff G, 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(18):2028-34.

240. Akl EA, Kahale LA, Ballout RA, et al. Parenteral anticoagulation in ambulatory patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(12):CD006652.
241. Akl EA, Schunemann HJ. Routine heparin for patients with cancer? One answer, more questions. *N Engl J Med.* 2012;366(7):661-2.
242. Di Nisio M, Porreca E, Otten HM, et al. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(8):CD008500.
243. Mandala M, Falanga A, Roila F, et al. Management of venous thromboembolism in cancer patients: ESMO clinical recommendations. *Ann Oncol.* 2009;20 Suppl 4:182-4.
244. Haas SK, Freund M, Heigener D, 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(2):159-65.
245. Macbeth F, Noble S, Evans J, et al. Randomized Phase III Trial of Standard Therapy Plus Low Molecular Weight Heparin in Patients With Lung Cancer: FRAGMENT Trial. *J Clin Oncol.* 2016;34(5):488-94.
246. Fuentes HE, Oramas DM, Paz LH, et al. Meta-analysis on anticoagulation and prevention of thrombosis and mortality among patients with lung cancer. *Thromb Res.* 2017;154:28-34.
247. Becattini C, Verso M, Munoz A, et al. Updated meta-analysis on prevention of venous thromboembolism in ambulatory cancer patients. *Haematologica.* 2020;105(3):838-48.
248. Altinbas M, Coskun HS, Er O, 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(8):1266-71.
249. Lecumberri R, Lopez Vivanco G, Font A, et al. Adjuvant therapy with bemiparin in patients with limited-stage small cell lung cancer: results from the ABEL study. *Thromb Res.* 2013;132(6):666-70.
250. Sanford D, Lazo-Langner A. The effect of low molecular weight heparin on survival in cancer patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials: reply. *J Thromb Haemost.* 2014;12(9):1574-5.
251. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, et al. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(8):711-9.
252. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(8):720-8.
253. Farge D, Bounameaux H, Brenner B, et al. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol.* 2016;17(10):e452-e66.
254. Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, 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(6):654-6.
255. Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D, et al. NCCN Guidelines Insights: Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16(11):1289-303.
256. Farge D, Frere C, Connors JM, et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol.* 2019;20(10):e566-e81.
257. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant

- treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*. 2002;100(10):3484-8.
258. Kahn SR, Shrier I, Julian JA, et al. Determinants and time course of the postthrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 2008;149(10):698-707.
259. Kahn SR, Shapiro S, Wells PS, et al. Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;383(9920):880-8.
260. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2004;350(22):2257-64.
261. Lee AY, Levine MN, Baker RI, 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(2):146-53.
262. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med*. 2006;119(12):1062-72.
263. Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G, et al. Tinzaparin vs Warfarin for Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients With Active Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;314(7):677-86.
264. Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, et al. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2006;12(4):389-96.
265. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med*. 2002;162(15):1729-35.
266. van der Hulle T, den Exter PL, Planquette B, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism and major hemorrhage in cancer-associated incidental pulmonary embolism among treated and untreated patients: a pooled analysis of 926 patients. *J Thromb Haemost*. 2016;14(1):105-13.
267. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1599-607.
268. Ay C, Dunkler D, Marosi C, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood*. 2010;116(24):5377-82.
269. Mandala M, Clerici M, Corradino I, 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(6):1416-21.
270. Mansfield AS, Tafur AJ, Wang CE, et al. Predictors of active cancer thromboembolic outcomes: validation of the Khorana score among patients with lung cancer. *J Thromb Haemost*. 2016;14(9):1773-8.
271. Munoz Martin AJ, Garcia Alfonso P, Ruperez Blanco AB, et al. Incidence of venous thromboembolism (VTE) in ambulatory pancreatic cancer patients receiving chemotherapy and analysis of Khorana's predictive model. *Clin Transl Oncol*. 2014;16(10):927-30.
272. Antoniou D, Pavlakou G, Stathopoulos GP, et al. Predictive value of D-dimer plasma levels in response and progressive disease in patients with lung cancer. *Lung Cancer*. 2006;53(2):205-10.
273. Zhang PP, Sun JW, Wang XY, et al. Preoperative plasma D-dimer levels predict survival in patients with operable non-small cell lung cancer independently of venous thromboembolism. *Eur J Surg Oncol*. 2013;39(9):951-6.

274. Roselli M, Mineo TC, Basili S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF-A) plasma levels in non-small cell lung cancer: relationship with coagulation and platelet activation markers. *Thromb Haemost.* 2003;89(1):177-84.
275. Pelzer U, Sinn M, Stieler J, et al. [Primary pharmacological prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with advanced pancreatic cancer treated with chemotherapy?]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2013;138(41):2084-8.
276. van Es N, Di Nisio M, Cesarman G, et al. Comparison of risk prediction scores for venous thromboembolism in cancer patients: a prospective cohort study. *Haematologica.* 2017;102(9):1494-501.
277. Gerotziafas GT, Taher A, Abdel-Razeq H, et al. A Predictive Score for Thrombosis Associated with Breast, Colorectal, Lung, or Ovarian Cancer: The Prospective COMPASS-Cancer-Associated Thrombosis Study. *Oncologist.* 2017;22(10):1222-31.
278. Cella CA, Di Minno G, Carlomagno C, et al. Preventing Venous Thromboembolism in Ambulatory Cancer Patients: The ONKOTEV Study. *Oncologist.* 2017;22(5):601-8.
279. Godinho J, Casa-Nova M, Moreira-Pinto J, et al. ONKOTEV Score as a Predictive Tool for Thromboembolic Events in Pancreatic Cancer-A Retrospective Analysis. *Oncologist.* 2020;25(2):e284-e90.
280. Pabinger I, van Es N, Heinze G, et al. A clinical prediction model for cancer-associated venous thromboembolism: a development and validation study in two independent prospective cohorts. *Lancet Haematol.* 2018;5(7):e289-e98.
281. Antic D, Milic N, Nikolovski S, et al. Development and validation of multivariable predictive model for thromboembolic events in lymphoma patients. *Am J Hematol.* 2016;91(10):1014-9.
282. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol.* 2007;2(8):706-14.
283. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5(6):649-55.
284. Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl 4):iv192-iv237.
285. Majem M, Juan O, Insa A, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). *Clin Transl Oncol.* 2019;21(1):3-17.
286. Dooley MJ, Poole SG, Rischin D, et al. Carboplatin dosing: gender bias and inaccurate estimates of glomerular filtration rate. *Eur J Cancer.* 2002;38(1):44-51.
287. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228-47.
288. López Farré A, Riesco A, Espinosa G, et al. Effect of endothelin-1 on neutrophil adhesion to endothelial cells and perfused heart. *Circulation.* 1993;88(3):1166-71.
289. Sullivan LM, Massaro JM, D'Agostino RB. Presentation of multivariate data for clinical use: The Framingham Study risk score functions. *Statistics in medicine.* 2004;23(10):1631-60.
290. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics.* 1988;44(3):837-45.

291. Schisterman EF, Perkins NJ, Liu A, et al. Optimal cut-point and its corresponding Youden Index to discriminate individuals using pooled blood samples. *Epidemiology*. 2005;16(1):73-81.
292. von Verschuer U, Schnell R, Tessen HW, et al. Treatment, outcome and quality of life of 1239 patients with advanced non-small cell lung cancer - final results from the prospective German TLK cohort study. *Lung Cancer*. 2017;112:216-24.
293. Ferry D, Billingham L, Jarrett H, et al. Carboplatin versus two doses of cisplatin in combination with gemcitabine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: Results from a British Thoracic Oncology Group randomised phase III trial. *Eur J Cancer*. 2017;83:302-12.
294. Bian NN, Shi XY, Qi HY, et al. The relationship of plasma fibrinogen with clinicopathological stages and tumor markers in patients with non-small cell lung cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(32):e16764.
295. Tomita M, Ayabe T, Maeda R, et al. Combination of Advanced Lung Cancer Inflammation Index and C-Reactive Protein Is a Prognostic Factor in Patients With Operable Non-Small Cell Lung Cancer. *World J Oncol*. 2017;8(6):175-9.
296. Syrigos K, Grapsa D, Sangare R, et al. Prospective Assessment of Clinical Risk Factors and Biomarkers of Hypercoagulability for the Identification of Patients with Lung Adenocarcinoma at Risk for Cancer-Associated Thrombosis: The Observational ROADMAP-CAT Study. *Oncologist*. 2018;23(11):1372-81.
297. Foley JH, Conway EM. Cross Talk Pathways Between Coagulation and Inflammation. *Circ Res*. 2016;118(9):1392-408.
298. Snee M. Quality of life comparing carboplatin with cisplatin in the treatment of non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer*. 2018;91:167.
299. Griesinger F, Korol EE, Kayaniyil S, et al. Efficacy and safety of first-line carboplatin-versus cisplatin-based chemotherapy for non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Lung Cancer*. 2019;135:196-204.
300. Decoster L, Kenis C, Schallier D, et al. Geriatric Assessment and Functional Decline in Older Patients with Lung Cancer. *Lung*. 2017;195(5):619-26.
301. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, et al. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(11):847-57.
302. Arbour KC, Riely GJ. Systemic Therapy for Locally Advanced and Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Review. *JAMA*. 2019;322(8):764-74.
303. Ay C, Unal UK. Epidemiology and risk factors for venous thromboembolism in lung cancer. *Curr Opin Oncol*. 2016;28(2):145-9.
304. Vitale C, D'Amato M, Calabro P, et al. Venous thromboembolism and lung cancer: a review. *Multidiscip Respir Med*. 2015;10(1):28.
305. Connolly GC, Francis CW. Cancer-associated thrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:684-91.
306. Kroger K, Weiland D, Ose C, et al. Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients. *Ann Oncol*. 2006;17(2):297-303.
307. Kim ES, Baran AM, Mondo EL, et al. Risk of thromboembolism in cisplatin versus carboplatin-treated patients with lung cancer. *PLoS One*. 2017;12(12):e0189410.
308. Santana-Davila R, Devisetty K, Szabo A, et al. Cisplatin and etoposide versus carboplatin and paclitaxel with concurrent radiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer: an analysis of Veterans Health Administration data. *J Clin Oncol*. 2015;33(6):567-74.
309. Heit JA, Lahr BD, Petterson TM, et al. Heparin and warfarin anticoagulation intensity as predictors of recurrence after deep vein thrombosis or

- pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Blood*. 2011;118(18):4992-9.
310. Chee CE, Ashrani AA, Marks RS, et al. Predictors of venous thromboembolism recurrence and bleeding among active cancer patients: a population-based cohort study. *Blood*. 2014;123(25):3972-8.
 311. Engbers MJ, van Hylckama Vlieg A, Rosendaal FR. Venous thrombosis in the elderly: incidence, risk factors and risk groups. *J Thromb Haemost*. 2010;8(10):2105-12.
 312. Gadgeel SM, Ramalingam S, Cummings G, et al. Lung cancer in patients < 50 years of age: the experience of an academic multidisciplinary program. *Chest*. 1999;115(5):1232-6.
 313. Chiari R, Ricciuti B, Landi L, et al. ROS1-rearranged Non-small-cell Lung Cancer is Associated With a High Rate of Venous Thromboembolism: Analysis From a Phase II, Prospective, Multicenter, Two-arms Trial (METROS). *Clin Lung Cancer*. 2020;21(1):15-20.
 314. Espinosa E, Feliu J, Zamora P, et al. Serum albumin and other prognostic factors related to response and survival in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 1995;12(1-2):67-76.
 315. Davies KA, Ireland H, Athanassiou P, et al. Factor V Leiden mutation and venous thrombosis. *Lancet*. 1995;345(8942):132-3.
 316. Molero L, Lopez-Farre A, Mateos-Caceres PJ, et al. Effect of clopidogrel on the expression of inflammatory markers in rabbit ischemic coronary artery. *Br J Pharmacol*. 2005;146(3):419-24.
 317. Ivanov, II, Apta BHR, Bonna AM, et al. Platelet P-selectin triggers rapid surface exposure of tissue factor in monocytes. *Sci Rep*. 2019;9(1):13397.
 318. Etulain J, Martinod K, Wong SL, et al. P-selectin promotes neutrophil extracellular trap formation in mice. *Blood*. 2015;126(2):242-6.
 319. Borgel D, Bianchini E, Lasne D, et al. Inflammation in deep vein thrombosis: a therapeutic target? *Hematology*. 2019;24(1):742-50.
 320. McEver RP. Selectins: initiators of leucocyte adhesion and signalling at the vascular wall. *Cardiovasc Res*. 2015;107(3):331-9.
 321. Wagner DD, Frenette PS. The vessel wall and its interactions. *Blood*. 2008;111(11):5271-81.
 322. Bodary PF, Homeister JW, Vargas FB, et al. Generation of soluble P- and E-selectins in vivo is dependent on expression of P-selectin glycoprotein ligand-1. *J Thromb Haemost*. 2007;5(3):599-603.
 323. Grilz E, Marosi C, Konigsbrugge O, et al. Association of complete blood count parameters, d-dimer, and soluble P-selectin with risk of arterial thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost*. 2019;17(8):1335-44.
 324. Blann AD, Nadar SK, Lip GY. The adhesion molecule P-selectin and cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2003;24(24):2166-79.
 325. Kisucka J, Chauhan AK, Zhao BQ, et al. Elevated levels of soluble P-selectin in mice alter blood-brain barrier function, exacerbate stroke, and promote atherosclerosis. *Blood*. 2009;113(23):6015-22.
 326. Woollard KJ, Suhartoyo A, Harris EE, et al. Pathophysiological levels of soluble P-selectin mediate adhesion of leukocytes to the endothelium through Mac-1 activation. *Circ Res*. 2008;103(10):1128-38.
 327. Wang HB, Wang JT, Zhang L, et al. P-selectin primes leukocyte integrin activation during inflammation. *Nat Immunol*. 2007;8(8):882-92.
 328. Woollard KJ, Kling D, Kulkarni S, et al. Raised plasma soluble P-selectin in peripheral arterial occlusive disease enhances leukocyte adhesion. *Circ Res*. 2006;98(1):149-56.

329. Ushiyama S, Laue TM, Moore KL, et al. Structural and functional characterization of monomeric soluble P-selectin and comparison with membrane P-selectin. *J Biol Chem*. 1993;268(20):15229-37.
330. Panicker SR, Mehta-D'souza P, Zhang N, et al. Circulating soluble P-selectin must dimerize to promote inflammation and coagulation in mice. *Blood*. 2017;130(2):181-91.
331. Thomas GM, Panicot-Dubois L, Lacroix R, et al. Cancer cell-derived microparticles bearing P-selectin glycoprotein ligand 1 accelerate thrombus formation in vivo. *J Exp Med*. 2009;206(9):1913-27.
332. Mrozinska S, Cieslik J, Broniatowska E, et al. Prothrombotic fibrin clot properties associated with increased endogenous thrombin potential and soluble P-selectin predict occult cancer after unprovoked venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2019;17(11):1912-22.
333. Fernandes LFB, Fregnani J, Strunz CMC, et al. Role of P-selectin in thromboembolic events in patients with cancer. *Mol Clin Oncol*. 2018;8(1):188-96.
334. Roselli M, Mineo TC, Martini F, et al. Soluble selectin levels in patients with lung cancer. *Int J Biol Markers*. 2002;17(1):56-62.
335. Kraaijenhagen RA, in't Anker PS, Koopman MM, et al. High plasma concentration of factor VIIIc is a major risk factor for venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2000;83(1):5-9.
336. Rosendaal FR. High levels of factor VIII and venous thrombosis. *Thromb Haemost*. 2000;83(1):1-2.
337. Rietveld IM, Lijfering WM, le Cessie S, et al. High levels of coagulation factors and venous thrombosis risk: strongest association for factor VIII and von Willebrand factor. *J Thromb Haemost*. 2019;17(1):99-109.
338. Lenting PJ, Christophe OD, Gueguen P. The disappearing act of factor VIII. *Haemophilia*. 2010;16(102):6-15.
339. Ryland JK, Lawrie AS, Mackie IJ, et al. Persistent high factor VIII activity leading to increased thrombin generation - a prospective cohort study. *Thromb Res*. 2012;129(4):447-52.
340. Tafur AJ, Dale G, Cherry M, et al. Prospective evaluation of protein C and factor VIII in prediction of cancer-associated thrombosis. *Thromb Res*. 2015;136(6):1120-5.
341. Liu X, Chen X, Yang J, et al. Association of ABO blood groups with von Willebrand factor, factor VIII and ADAMTS-13 in patients with lung cancer. *Oncol Lett*. 2017;14(3):3787-94.
342. Mulder FI, Bosch FTM, van Es N. Primary Thromboprophylaxis in Ambulatory Cancer Patients: Where Do We Stand? *Cancers (Basel)*. 2020;12(2):367.
343. van Es N, Ventresca M, Di Nisio M, et al. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: An individual patient data meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2020;18(8):1940-51.
344. Dapkevičiūtė A, Daškevičiūtė A, Zablockis R, et al. Association between the Khorana score and pulmonary embolism risk in patients with advanced stage lung cancer. *Clin Respir J*. 2020;14(1):3-8.
345. Mulder FI, Candeloro M, Kamphuisen PW, et al. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica*. 2019;104(6):1277-87.
346. Alexander M, Ball D, Solomon B, et al. Dynamic Thromboembolic Risk Modelling to Target Appropriate Preventative Strategies for Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel)*. 2019;11(1):50.
347. Spyropoulos AC, Eldredge JB, Anand LN, et al. External Validation of a Venous Thromboembolic Risk Score for Cancer Outpatients with Solid Tumors: The COMPASS-CAT Venous Thromboembolism Risk Assessment Model. *Oncologist*. 2020;25(7):e1083-e90.

348. Wang YF, Ma F, Liu BL, et al. [Risk prediction of venous thromboembolism in non-small cell lung cancer patients based on COMPASS-CAT risk assessment model]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2020;42(4):340-5.
349. Muñoz A, Ay C, Gritz E, et al. A Clinical-genetic Risk Score to Predict Cancer-associated Venous Thromboembolism: A Development and Validation Study in Two Independent Prospective Cohorts. XXVII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis; 2019; Melbourne. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019;3(S2):58-59.
350. Barletta JA, Yeap BY, Chirieac LR. Prognostic significance of grading in lung adenocarcinoma. *Cancer*. 2010;116(3):659-69.
351. Di Nisio M, Niers TM, Reitsma PH, et al. Plasma cytokine and P-selectin levels in advanced malignancy: prognostic value and impact of low-molecular weight heparin administration. *Cancer*. 2005;104(10):2275-81.
352. Gong L, Mi HJ, Zhu H, et al. P-selectin-mediated platelet activation promotes adhesion of non-small cell lung carcinoma cells on vascular endothelial cells under flow. *Mol Med Rep*. 2012;5(4):935-42.
353. Gong L, Cai Y, Zhou X, et al. Activated platelets interact with lung cancer cells through P-selectin glycoprotein ligand-1. *Pathol Oncol Res*. 2012;18(4):989-96.
354. Kim YJ, Borsig L, Varki NM, et al. P-selectin deficiency attenuates tumor growth and metastasis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(16):9325-30.
355. Ge YL, Liu CH, Wang N, et al. Elevated Plasma D-Dimer in Adult Community-Acquired Pneumonia Patients is Associated with an Increased Inflammatory Reaction and Lower Survival. *Clin Lab*. 2019;65(1)
356. O'Callaghan DS, O'Donnell D, O'Connell F, et al. The role of inflammation in the pathogenesis of non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2010;5(12):2024-36.
357. Ohara S, Suda K, Tomizawa K, et al. Prognostic value of plasma fibrinogen and D-dimer levels in patients with surgically resected non-small cell lung cancer. *Surg Today*. 2020
358. Shiina Y, Nakajima T, Yamamoto T, et al. The D-dimer level predicts the postoperative prognosis in patients with non-small cell lung cancer. *PLoS One*. 2019;14(12):e0222050.
359. Deng HY, Zheng X, Jiang R, et al. Preoperative D-dimer level is an independent prognostic factor for non-small cell lung cancer after surgical resection: a systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med*. 2019;7(16):366.
360. Ge LP, Li J, Bao QL, et al. Prognostic and predictive value of plasma D-dimer in advanced non-small cell lung cancer patients undergoing first-line chemotherapy. *Clin Transl Oncol*. 2015;17(1):57-64.
361. Ahmed G, Nasir HG, Hall K, et al. Validation of the Khorana Score to Assess Venous Thromboembolism and Its Association with Mortality in Cancer Patients: A Retrospective Community-based Observational Experience. *Cureus*. 2020;12(4):e7883.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	TNM cáncer de pulmón 8 ^o edición ²²	11
Tabla 2.	Agrupación por estadios TNM 8 ^o edición ²²	13
Tabla 3.	Características de las principales moléculas implicadas en la coagulación y en la fibrinólisis.	28
Tabla 4.	Efectos del flujo sanguíneo irregular sobre el endotelio vascular.	37
Tabla 5.	Incidencia de ETV al año siguiente del diagnóstico según estadio y localización del tumor primario (adaptado de Chew et al. ¹⁶⁰).	53
Tabla 6.	Factores de riesgo de desarrollo de ETV en pacientes con CPNCP...	58
Tabla 7.	Modificación de los factores de la coagulación en relación con la QT.	73
Tabla 8.	Indicaciones de tromboprofilaxis en el paciente con cáncer de pulmón.	82
Tabla 9.	Ensayos clínicos de tromboprofilaxis en pacientes oncológicos que reciben quimioterapia en un medio ambulatorio.....	83
Tabla 10.	Ensayos clínicos que abordan la eficacia de la tromboprofilaxis en pacientes ambulatorios con cáncer de pulmón en tratamiento con quimioterapia.....	88
Tabla 11.	Recomendaciones de las guías de práctica clínica sobre tromboprofilaxis en los pacientes ambulatorios con tumores sólidos en tratamiento quimioterápico.....	90
Tabla 12.	Principales ensayos que comparan la eficacia de las HBPM y los AVK para el tratamiento de la ETV en los pacientes con cáncer.	95
Tabla 13.	Modelo predictivo de riesgo de Khorana.....	101
Tabla 14.	Modelo de Khorana ampliado.	106
Tabla 15.	SNPs que conforman Thrombo inCode (TiC).	109
Tabla 16.	Variables incluidas en el modelo COMPASS-CAT.....	111
Tabla 17.	Esquemas de quimioterapia de inducción.....	127
Tabla 18.	Esquemas de quimioterapia concomitante con radioterapia torácica.	127
Tabla 19.	Esquemas de quimioterapia para CPNCP avanzado o metastásico e histología adenocarcinoma o carcinoma de células grandes.	129
Tabla 20.	Esquemas de quimioterapia para CPNCP avanzado o metastásico e histología escamosa.	132
Tabla 21.	Extracción de muestras biológicas.....	142
Tabla 22.	Variantes detectadas por <i>Thrombo inCode</i>	147
Tabla 23.	Variables demográficas y clínicas de los pacientes al inicio del estudio.....	159
Tabla 24.	Variables analíticas de los pacientes al inicio del estudio.	160

Tabla 25. Variables relacionadas con el tumor y estado funcional de los pacientes al inicio del estudio.....	161
Tabla 26. Tratamientos oncológicos en la población de pacientes.....	163
Tabla 27. Respuesta radiológica tras cuatro-seis ciclos de tratamiento oncológico.....	164
Tabla 28. Morbimortalidad de los pacientes a lo largo del ensayo.....	165
Tabla 29. Características de los pacientes que experimentaron ETV.....	167
Tabla 30. Características de los ETV según sintomatología y localización.....	169
Tabla 31. Características anatómicas de las TVP y los EP.	170
Tabla 32. Escala de Khorana en la cohorte y en los pacientes que sufrieron un ETV.....	171
Tabla 33. Desglose de las características clínicas de los pacientes que experimentaron ETV durante el seguimiento.....	172
Tabla 34. Variables clínicas basales en los pacientes estratificados con arreglo a haber sufrido o no un ETV en los doce meses posteriores al inicio de la QT.....	174
Tabla 35. Variables analíticas basales en los pacientes estratificados con arreglo a haber sufrido o no un ETV en los doce meses posteriores al inicio de la QT.....	175
Tabla 36. Variables tumorales basales en los pacientes estratificados con arreglo a haber sufrido o no un ETV en los doce meses posteriores al inicio de la QT.....	176
Tabla 37. Incidencia de ETV en los pacientes estratificados con arreglo a una serie de polimorfismos en genes potencialmente asociados con la actividad trombótica.	178
Tabla 38. Análisis bivariante y multivariante del riesgo de ETV asociado a las variables clínicas, analíticas y genéticas determinadas en la cohorte de pacientes antes de la QT.....	179
Tabla 39. Distribución por cuartiles de los valores basales de sP-sel y FVIII (%) en los grupos de pacientes que experimentaron o no un episodio de ETV.....	186
Tabla 40. Coeficientes del modelo de regresión de Cox para sP-sel y FVIII (%).	187
Tabla 41. Modelo de predicción de riesgo de ETV en la cohorte de pacientes con CPNCP que inician tratamiento quimioterápico ambulatorio.	187

Tabla 42. Comparación de la capacidad predictiva de ETV de las escalas Thrombo-NSCLC y Khorana en nuestra cohorte de pacientes con CPNCP.....	189
Tabla 43. Comparación de la capacidad predictiva de ETV de las escalas TiC-ONCO y Khorana en nuestra cohorte de pacientes con CPNCP.	190
Tabla 44. Características de las principales escalas existentes de predicción de ETV en pacientes con cáncer que van a iniciar QT así como de las diseñadas específicamente para el estudio en la cohorte de CPNCP.....	191
Tabla 45. Estimación del riesgo de experimentar un ETV tras el inicio de la QT ambulatoria en la cohorte de pacientes con CPNCP, con arreglo a las escalas convencionales y a la diseñada en este trabajo.	194
Tabla 46. Análisis bivalente y multivalente de la asociación, tras doce meses de seguimiento, de las variables basales con la mortalidad.....	196

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 .	Incidencia y mortalidad de CP a nivel mundial en 2018 ³	4
Figura 2.	Subtipos histológicos de cáncer de pulmón ¹⁰	6
Figura 3.	Radiografía de tórax con masa en hemitórax derecho. Fuente: Registro clínico del Hospital Universitario Torrecárdenas.	8
Figura 4.	A. Imagen endoscópica de carcinoma escamoso. B. Corte transversal de una biopsia transtorácica con aguja fina guiada por TAC. Fuente: Registro clínico del Hospital Universitario Torrecárdenas.	9
Figura 5.	TAC abdominal de extensión con hallazgo de metástasis hepática en segmento II-IV. Fuente: Registro clínico del Hospital Universitario Torrecárdenas.	9
Figura 6.	PET-TAC con área hipermetabólica en pulmón izquierdo sobre una masa pulmonar paramediastínica en el segmento anterior del lóbulo superior, que se extiende hacia el mediastino prevascular y la región hiliar. Varios focos de débil-moderada actividad metabólica sobre adenopatías en mediastino prevascular pre y subaórtico. Fuente: Registro clínico del Hospital Universitario Torrecárdenas.	11
Figura 7.	Formación del tapón hemostático primario. Fuente: elaboración propia.	23
Figura 8.	Principales hitos de la coagulación y la fibrinólisis. Fuente: elaboración propia.	25
Figura 9.	Componentes de la tríada de Virchow.	32
Figura 10.	Activación de la coagulación a partir del factor XII.	36
Figura 11.	Mecanismos implicados en el desarrollo de ETV en el cáncer. Fuente: elaboración propia.	39
Figura 12.	Incremento de la incidencia de ETV en el paciente oncológico (adaptado de Walker et al. ¹⁶¹).	54
Figura 13.	Incidencia de ETV según la localización del tumor en pacientes ambulatorios que reciben quimioterapia (adaptado de Khorana et al. ¹⁶⁸).	55
Figura 14.	Patrón evolutivo de la ETV en el paciente oncológico a lo largo de la enfermedad (adaptado de Rao et al. ¹⁷⁶).	57
Figura 15.	Aumento de la mortalidad en pacientes con CP que desarrollan ETV precoz (adaptado de Kourelis et al. ²⁰³).	66
Figura 16.	Incremento de la mortalidad en pacientes con CP y ETV incidental o sintomática (adaptado de Connolly et al. ¹⁷²).	70

Figura 17. Patrón cronológico de incidencia de ETV en pacientes con cáncer desde el inicio del tratamiento quimioterápico (adaptado de Khorana et al. ¹⁶⁸).	72
Figura 18. Fisiopatología de la enfermedad tromboembólica y quimioterapia. Fuente: elaboración propia.....	74
Figura 19. Factores que contribuyen a la toxicidad vascular asociada a la quimioterapia (adaptado de Cameron et al. ²²¹).	75
Figura 20. Incidencia de recurrencia de enfermedad tromboembólica venosa y sangrado mayor en pacientes con y sin cáncer (adaptado de Prandoni et al. ²⁵⁷).	92
Figura 21. Manifestaciones clínicas del síndrome postrombótico.	93
Figura 22. Probabilidad de recurrencia de ETV (adaptado de Lee et al. ²⁶¹).	96
Figura 23. Riesgo de recurrencia de ETV en pacientes con EP incidental (adaptado de Van der Hulle et al. ²⁶⁶).	99
Figura 24. Algoritmo de tratamiento multidisciplinar de pacientes con CPNCP en estadios IIIA o IIIB incluidos en el estudio.....	126
Figura 25. Algoritmo de tratamiento de pacientes con CPNCP en estadio IV incluidos en el estudio.	128
Figura 26. Ejemplo de dispositivo dot-blot.	144
Figura 27. Ilustración de la detección de proteínas mediante dot-blot.	146
Figura 28. Imagen de membrana del dot-blot de nuestro estudio tras su revelado.	146
Figura 29. Representación esquemática de un ensayo de RT-PCR usando el método Taqman.	149
Figura 30. Determinación de los genotipos mediante sondas Taqman.....	150
Figura 31. Incidencia de ETV según la puntuación de la escala de Khorana.....	171
Figura 32. Valores basales de sP-sel (arriba) y FVIII (%) (abajo) en los pacientes estratificados según hubieran o no hubieran experimentado un episodio de ETV.....	185
Figura 33. Curva ROC para valorar la capacidad predictiva de ETV de la escala Thrombo-NSCLC.	188
Figura 34. Curvas ROC correspondientes a cada una de las escalas aplicadas a la cohorte de pacientes con CPNCP.	195
Figura 35. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia acumulada en relación con las variables asociadas con la mortalidad en el modelo multivariante final.	199

Figura 36. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia acumulada en los pacientes estratificados como de bajo o alto riesgo de ETV según las escalas Thrombo-NSCLC y Khorana. 200

ANEXOS



ANEXO 1

**Aprobación del estudio por el
Comité de Ética de Investigación de Almería**



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES

CARMEN FERNÁNDEZ SÁNCHEZ, Presidenta del Comité de Ética de la Investigación de Centro Almería

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado en reunión celebrada el día 26 de marzo de 2014, el Proyecto de Investigación titulado: **“Biomarcadores séricos y genómicos predictores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con cáncer de pulmón localmente avanzado/metastásico en tratamiento quimioterápico ambulatorio”**, acordando aprobar el estudio condicionado a aclaraciones menores, que han sido revisadas con fecha 18 de junio de 2014.

Protocolo versión 1, de fecha 17 de enero de 2014.

Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado adultos versión 1.0, de fecha 3 de febrero de 2014.

y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Y que se acepta que dicho Estudio Clínico sea realizado en la U.G.C. de Oncología Médica del Complejo Hospitalario Torrecárdenas de Almería, por la Dra. Victoria Eugenia Castellón Rubio como investigadora principal.

Lo que firmo en Almería, a dieciocho de junio de dos mil catorce.

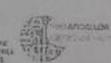


Pdo.: Carmen Fernández Sánchez

Complejo Hospitalario Torrecárdenas
Hermanidad de Donantes de Sangre, s/n. 04009 Almería. Tfno. 950 016000



ENSH
ORGANISMO ESPAÑOL
DE DEFENSA DEL CONSUMIDOR Y
PROTECCIÓN DE LOS SERVICIOS
DE SALUD



ANEXO 2

Documento de Consentimiento Informado al paciente

Hoja de Información al paciente y Consentimiento Informado

Estudio: Biomarcadores séricos y genómicos predictores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con cáncer de pulmón localmente avanzado/metastásico en tratamiento quimioterápico ambulatorio.

Apreciado paciente,

Se le invita a participar voluntariamente en un estudio de investigación sobre la relación entre la trombosis y el cáncer. Este formulario de consentimiento le informa sobre el estudio en el que se le ha invitado a participar. Por favor, lea la información detalladamente y coméntela con cualquier otra persona con la que desee hacerlo. Esta persona puede ser un amigo o un familiar. Si tiene alguna pregunta, por favor, plantéese al médico o al personal del estudio para que se la respondan. Usted no tiene por qué tomar parte en este estudio si no lo desea, y su atención médica no va a depender del hecho de que tome parte en él o no. Este estudio podría no ayudarle directamente a usted, pero esperamos que nos permitan ampliar nuestros conocimientos para poder ayudar a otras pacientes en el futuro. Se trata de un estudio para identificar marcadores sanguíneos y alteraciones genéticas de riesgo de padecer trombosis en los pacientes oncológicos con cáncer de pulmón en tratamiento ambulatorio con quimioterapia.

1. INFORMACIÓN GENERAL

La enfermedad tromboembólica venosa provoca problemas de salud muy serios a muchas personas. Sabemos que el riesgo de padecerla se relaciona con factores como el cáncer, la quimioterapia, la cirugía, la dieta, el ejercicio, el tabaco entre otros y también la constitución genética. El propósito principal de este estudio es detectar los factores sanguíneos y genéticos que influyen sobre el riesgo de trombosis. Esto nos ayudará en el futuro a conocer qué personas son susceptibles y a desarrollar medidas preventivas adecuadas. Usted pertenece a un grupo de personas (pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón en tratamiento con quimioterapia) con alto riesgo de padecer una complicación trombótica, por este motivo le pedimos su colaboración.

2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO Y METODOLOGÍA

Los elementos sanguíneos de su muestra de sangre serán analizados para estudiar biomarcadores séricos y genéticos implicados en el desarrollo de trombosis. A continuación, se relacionarán las diferentes variantes genéticas y séricas con el riesgo de desarrollar un episodio de trombosis. Si usted decide participar, le extraeremos tres muestras de sangre de una vena del brazo coincidiendo con las extracciones rutinarias de sangre para un ciclo de quimioterapia (al inicio del tratamiento con quimioterapia, a los 4 meses y cuando progrese la neoplasia). De las muestras de sangre, una parte se analizará en el Laboratorio de Análisis Clínicos y Hematología y otra parte se remitirá para realizar los análisis genéticos.

3. BENEFICIOS POTENCIALES, INDIVIDUALES Y COLECTIVOS

Como ocurre habitualmente en la investigación clínica, pueden no existir beneficios potenciales para usted por su participación en este estudio. Sin embargo, un mayor conocimiento de los factores individuales que condicionan el riesgo de padecer una trombosis sería crucial para el tratamiento de futuros pacientes con cáncer que reciben quimioterapia. El objetivo final de nuestro estudio es mejorar la salud pública.

4. POSIBLES RIESGO PERSONALES

Este estudio no tiene prácticamente ningún riesgo físico para usted, excepto las mínimas molestias derivadas del pinchazo venoso para la extracción de sangre (breve y leve dolor, hematoma superficial y muy excepcionalmente infección cutánea). Tomaremos todas las precauciones para evitar la infección. La posibilidad de que alguien ajeno a los investigadores hiciera un mal uso de sus resultados o datos personales es muy pequeña. Sin embargo, para proteger su información, ni su nombre ni su dirección se guardarán junto a las muestras.

En resumen, el único riesgo médico es el riesgo asociado a la propia toma de una muestra de sangre.

5. VOLUNTARIEDAD DE LA PARTICIPACIÓN Y POSIBILIDAD DE RETIRADA

Usted es libre de participar o no en el estudio. Si usted rehúsa participar, mantiene completamente sus derechos asistenciales médicos y no sufrirá ningún tipo de reproche o castigo. Aunque decida participar en el estudio, usted podrá retirarse en cualquier momento y sus muestras de sangre serán destruidas y la información clínica eliminada de nuestras bases de datos. Usted puede elegir que las muestras sobrantes no sean usadas en futuras investigaciones y aún así seguir formando parte del presente estudio. Puede usted solicitar una copia de esta declaración de consentimiento para sus archivos.

6. PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO

Si usted decide participar sólo tendrá que otorgar su consentimiento.

7. MANEJO DE LAS MUESTRAS

Las muestras estarán identificadas con un código de números y letras. Al finalizar el estudio, se destruirán las muestras biológicas restantes.

8. INTERESES COMERCIALES Y PATENTES DERIVADOS DEL ESTUDIO

Este estudio no conlleva ningún interés comercial, todos los intereses son puramente científicos.

9. CONFIDENCIALIDAD

Toda la información relativa a su persona (datos clínicos y resultados de los análisis) será estrictamente confidencial. Una vez obtengamos las muestras de sangre, les asignaremos un código numérico. Mantendremos los ficheros que relacionen su código con su nombre bajo medidas de seguridad y privacidad. Ni su nombre ni ningún dato que pueda señalarle aparecerán nunca en ninguna presentación o publicación de los resultados del estudio. La información que recogemos será compartida por otros investigadores y doctores, pero siempre manteniendo la más estricta confidencialidad. Toda la información originada y el tratamiento, comunicación y cesión de los datos de carácter personal, se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Según la citada Ley, el consentimiento para el tratamiento de sus datos personales y para su cesión es revocable. Por lo tanto, en cualquier momento usted puede ejercer su derecho de acceso, rectificación, oposición y cancelación de sus datos dirigiéndose a: Dra. Victoria Eugenia Castellón Rubio y/o Dra Liliana Canosa Ruiz.

¿A quién debo llamar si tengo preguntas o problemas relacionados con el estudio?

Para preguntas sobre el desarrollo del estudio, contactar con la Dra. Victoria Eugenia Castellón Rubio y/o Dra Liliana Canosa Ruiz, responsables del estudio al teléfono 950 016939 de 9 a 14 h de lunes a viernes.

CONSENTIMIENTO Y FIRMAS

Acepto participar en el estudio “Biomarcadores séricos y genómicos predictores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con cáncer de pulmón localmente avanzado/metastásico en tratamiento quimioterápico ambulatorio” y proporcionar muestras de mi sangre según el protocolo de dicho estudio. He tenido la oportunidad de realizar preguntas y obtener explicaciones satisfactorias relativas al estudio. Comprendo que los resultados individuales de mis análisis no me serán entregados. Se me ha ofrecido una copia de este documento de consentimiento.

Nombre del Investigador.....

Fecha.....

Firma.....

Nombre del participante.....

Nombre del tutor o representante legal (en caso incapacitados)

.....

Fecha.....

Firma.....

ANEXO 3

Comunicaciones derivadas de la tesis

1. Abstract: Incidencia de eventos tromboembólicos en pacientes con cáncer no microcítico de pulmón metastásico EGFR/ALK nativo tratados en primera línea con quimioterapia basada en platino. Autores: V. Castellón, R. Luque, E. González, L. Canosa-Ruiz. **XV Congreso de la Sociedad Española de Oncología Médica**. Madrid, del 28 al 30 de octubre 2015.
2. Abstract: Análisis de los eventos tromboembólicos en pacientes con cáncer no microcítico de pulmón estadio IV en tratamiento quimioterápico. Autores: P. Sánchez, V. Castellón, A Lazo, L. Canosa-Ruiz. **XXXVI Congreso de la Sociedad Española de Medicina Interna**. Sevilla, 13 de noviembre de 2015.
3. Abstract: Thromboembolic events (TE) in patients with metastatic non small cell lung cancer (NSCLC) EGFR/ALK native treated with first-line platinum-based chemotherapy. Autores: V. Castellón, E. González, R. Luque, L. Canosa-Ruiz. ESMO Asia Congress. 18-21 December. Singapore. **Annals of Oncology 2015, volume 26, sup 9**. ISSN 0923-7534
4. Abstract: Thromboembolic events (TE) in patients with metastatic non small cell lung cancer (NSCLC) treated with platinum-based chemotherapy. Autores: V. Castellón, L. Canosa-Ruiz. ISTH 2016 SSC. 25-28 Mayo 2016. Montpellier. **Journal of Thrombosis and Haemostasis 2016, volume 14, sup S1**. ISSN 1538-7836.
5. Poster e-destacado: Biomarcadores de hipercoagulabilidad predictores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas localmente avanzado o metastásico. Autores: V. Castellón. **Congreso de la Sociedad Española de Oncología Médica**. 19 al 23 de octubre de 2020.
6. Artículo: V. Castellón, P. Pérez, A. Muñoz, et al. High plasma levels of soluble P-Selectin and Factor VIII predict venous thromboembolism in non-small cell lung cancer patients: The Thrombo-NSCLC risk score. **Thromb Res. 2020;196:349-54**. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.09.021>