

Cáncer y trombosis.

Autor: **Dr. Grégoire LE GAL**

Afiliación de los autores: EA 3878, Departamento de Medicina Interna y Neumología, Centro Hospitalario Universitario de la Cavale Blanche, Brest, Francia.

Dirección: Dr. Grégoire LE GAL. EA 3878 (Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale) Département de Médecine Interne et de Pneumologie Centre Hospitalier Universitaire de la Cavale Blanche Boulevard Tanguy Prigent 29609 BREST CEDEX

E-mail: gregoire.legal@chu-brest.fr

Fecha recepción artículo: 20/01/2009 - Fecha aceptación artículo para publicación: 28/02/2009

Resumen

El cáncer es uno de los factores de riesgo más importante de enfermedad venosa tromboembólica. Uno a dos por ciento de los pacientes diagnosticados con un cáncer hacen una trombosis en el año siguiente, y esta trombosis es un factor de mal pronóstico del cáncer. Algunas características de la enfermedad maligna modulan este riesgo. Al contrario, 10% de los pacientes con trombosis no provocada son diagnosticados con cáncer en el año siguiente, por lo cual el cáncer oculto debe ser investigado. El riesgo de recidiva tromboembólica y de sangrado es más alto en pacientes con cáncer tratados por anticoagulantes orales. Una nueva alternativa es el tratamiento a largo plazo con las heparinas de bajo peso molecular.

Abstract

Cancer is one of the most important risk factor of venous thromboembolism. One to two percent of patient diagnosed with cancer develop a thrombosis in the year following the diagnosis of cancer. Venous thromboembolism is associated with a poorer prognosis in cancer patients. Some characteristics of the malignant disease have an impact on the risk of thrombosis. On the other hand, approximately 10% of patients with unprovoked venous thromboembolism are diagnosed with cancer during the following year. The risk of recurrent venous thromboembolism and of bleeding on anticoagulant treatment is higher in cancer patients. Long-term treatment with low-molecular-weight heparin is a new alternative in the management of these patients.

Introducción

Armand Trousseau (1865) fue el primero en describir la asociación entre cáncer y trombosis. Enseñaba a sus alumnos: « Cuando se duda en el diagnóstico de un paciente con dolor de estómago, una trombosis del brazo o de la pierna les hará afirmar el diagnóstico de cáncer ». Pocos meses después, el 1ero. de enero del 1867, él mismo anuncio a uno de sus colegas: « Estoy perdido. Presenté una trombosis esta noche, por lo que no me queda duda de la naturaleza de mi condición ». Murió pocas semanas luego de un cáncer gástrico [1].

Fisiopatología

Los tres componentes de la triada de Virchow se encuentran en pacientes con cáncer: la estasis (inmovilizaciones frecuentes, compresión vascular por las masas tumorales), la coagulopatía (por la producción de moléculas procoagulantes), y la lesión vascular (invasión tumoral, cirugías, catéteres).

El cáncer como factor de riesgo tromboembólico

El cáncer aumenta el riesgo tromboembólico. En un estudio casos y controles publicado por Heit et al., 625 pacientes con una enfermedad venosa tromboembólica fueron comparados con 625 controles sin trombosis de mismo sexo y misma edad. De los 625 pacientes con trombosis, 142 tenían un cáncer conocido, versus solo 22 de los controles sin trombosis. El odds-ratio de la asociación entre cáncer y trombosis era de 7.7 (intervalo de confianza a 95% entre 4.7 et 12.5) [2]. Esta cifra fue recientemente confirmada en un gran estudio casos y controles de 3220 pacientes con trombosis y 2131 controles sin trombosis. Se encontró la misma asociación: el riesgo tromboembólico era 6.7 (IC 95% 5.2-8.6) veces más alto en pacientes con cáncer.

En el estudio de Heit, el cáncer era el cuarto factor de riesgo más importante de trombosis, luego de la cirugía, los traumatismos y las inmovilizaciones [2]. En un registro de la EVTE donde se recordaron todos los casos de trombosis diagnosticados sobre un año en nuestro distrito, observamos que 15% de todos los casos de trombosis eran vinculados con el cáncer [3].

Incidencia de la enfermedad venosa tromboembólica en pacientes con cáncer

En un estudio cruzando los datos del registro de cáncer de California (California Cancer Registry) y la base de datos de los diagnósticos en pacientes ingresados (California Patient Discharge Data Set), Chew et al. analizaron el riesgo tromboembólico en los dos años siguientes al diagnóstico de cáncer. Durante el período 1993-1995, 235.149 personas fueron diagnosticadas con cáncer. De ellas, 3.775 (1.6 %) hicieron una trombosis durante los dos siguientes Años [4].

Factores modificando el riesgo tromboembólico en pacientes con cáncer

No todos los pacientes con cáncer comparten el mismo riesgo tromboembólico. Es importante conocer los factores específicos encontrados en la patología maligna para poder identificar los pacientes con el más alto riesgo, con el fin de prevenir la enfermedad y detectar los signos clínicos en esos pacientes.

Sitio tumoral y estadio del cáncer

En el estudio de Chew et al., la incidencia de la EVTE variaba de manera importante según el órgano afectado por el cáncer y el estadio de la enfermedad (Tabla 1).

Según la localización tumoral, la incidencia de la trombosis variaba desde 0.5% hasta 4.2% por año. El cáncer más proveedor de trombosis era el cáncer de páncreas. En el año siguiente al diagnóstico de un cáncer localizado de páncreas, 4.2% de los pacientes desarrollaban una trombosis. En comparación, este riesgo era de 1.1% en pacientes con cáncer pulmonar, o de 0.5% en pacientes con cáncer del seno.

El estadio de la enfermedad maligna es otro factor de riesgo. En este mismo estudio, cualquier que sea el tipo de cáncer, el riesgo tromboembólico era mucho más alto en pacientes con cáncer generalizado que en pacientes con cáncer localizado o con extensión loco-regional. En mujeres con cáncer de útero por ejemplo, la incidencia anual era de 0.8% cuando el cáncer era localizado, 1.5% en caso de cáncer con extensión locoregional, y de 6.4% cuando era generalizado [4].

Histopatología

El riesgo tromboembólico parece más importante en pacientes con adenocarcinomas. En una serie de autopsias de 145 pacientes con cáncer, se encontraba una tromboembolia pulmonar en 23% de los difuntos con adenocarcinomas (18/80), y en solo 9% (6/65) de los pacientes con otros tipos de neoplasia [5].

En un estudio de 537 pacientes con cáncer pulmonar publicado por Blom et al., la incidencia

de la EVTE era de 67 eventos por cada 1000 pacientes y por año en pacientes cuyo cáncer pulmonar era un adenocarcinoma, pero de solo 21 eventos por 1000 pacientes y por año en pacientes con cáncer epidermoide. La incidencia de la EVTE era 3.1 veces más alta (IC 95% 1.4-6.9) en los pacientes con adenocarcinoma [6].

Plazo desde el diagnóstico de cáncer

El plazo desde el diagnóstico de cáncer también modifica el riesgo tromboembólico. En el estudio casos y controles MEGA study, el odds-ratio de la asociación entre cáncer y EVTE era de 58.2 en pacientes con un cáncer recién diagnosticado (0 a 3 meses). La fuerza de esa asociación disminuía con el tiempo: odds-ratio de 13.4 entre 3 meses y un año, 3.5 entre uno y tres años [7].

Factores usuales de riesgo tromboembólico

Los factores “clásicos” de riesgo tromboembólico también aumentan el riesgo en pacientes con cáncer. Por ejemplo, el riesgo es más alto en pacientes con el factor cinco de Leiden [8]. También se demostró un aumento del riesgo en pacientes ingresados. La incidencia de la EVTE era de 5.1% en una serie de pacientes hospitalizados para su primera sesión de quimioterapia

[9]. Un estudio del mismo grupo demostró un aumento de este riesgo en los últimos años, sin que exista hasta hoy en día una explicación clara para este aumento [10]. Los tratamientos del cáncer podrían participar en este aumento: la inserción de catéteres, el uso de la hormonoterapia, de talidomida, de tratamientos antiangiogénicos, de agentes de estimulación de la eritropoyesis, han sido vinculados con un mayor riesgo de cáncer.

CÁNCER EN PACIENTES CON TROMBOSIS: IMPLICACIONES CLÍNICAS

La EVTE como factor pronóstico del cáncer

La EVTE sería con las hemorragias la segunda causa de muerte (luego de las infecciones) en pacientes con cáncer [11] y explicaría 15% de las muertes en estos pacientes [5]. En el estudio de Blom, la mortalidad de los pacientes con cáncer pulmonar era tres veces más alta entre los que habían desarrollado una trombosis [6]. En el estudio de Chew, también se observó esa asociación. Un punto notable en este estudio es que la agravación del pronóstico se veía de manera más importante en pacientes con cáncer localizado. Por ejemplo en pacientes con cáncer de seno localizado, una trombosis multiplicaba la mortalidad a un año por 6.6 (IC 95% 3.7-11.8) en comparación con las mujeres con

Tabla 1: Incidencia de la enfermedad tromboembólica en el año siguiente al diagnóstico de cáncer, según la localización y el estadio del cáncer (Chew et al.[4]).

	Local	Regional	Generalizado
Páncreas	4,2	4,9	20
Estomago	2,5	3,8	10,7
Linfoma	1,7	3,5	2,5
Riñón	1,2	3,7	6,0
Pulmón	1,1	2,3	5,0
Colon/Recto	0,9	2,3	4,3
Próstata	0,8	1,0	0,9
útero	0,8	1,5	6,4
Ovario	0,7	2,0	3,6
Vejiga	0,6	2,6	7,9
Seno	0,5	1,0	2,8

cáncer de seno localizado pero sin trombosis. En pacientes con cáncer de seno con extensión locoregional o con cáncer de seno metastático en cambio, una trombosis multiplicaba la mortalidad respectivamente por 2.4 (IC 95% 1.3-4.5) y por 1.8 (IC 95% 1.1-2.9) [4]. Así que la trombosis podría ser un indicador de una patología maligna particularmente agresiva, incluso en pacientes sin metástasis conocidas.

La EVTE como predictor de un cáncer oculto

La trombosis puede ser la primera manifestación de un cáncer hasta eso no conocido. La pregunta es de saber si se necesita investigar los pacientes con trombosis en búsqueda de un cáncer oculto. El riesgo de cáncer parece elevado solo durante los primeros meses luego de una trombosis [12]. En una revisión sistemática de todos los artículos reportando sobre el diagnóstico de cáncer en el seguimiento de pacientes con trombosis, mostramos que en el año que sigue un primer episodio tromboembólico, 10.0% (IC 95% 8.6-11.3) de los pacientes con una trombosis no provocada (por una cirugía, una inmovilización, una fractura de miembros inferiores, etc.) son diagnosticados de cáncer. El 60% de estos cánceres se diagnosticó en el mes luego de la trombosis, un 20% mas ocu-

rrieron entre uno y seis meses, y 20% mas entre seis meses y un año. El riesgo de cáncer es mucho más bajo cuando hubo un factor de riesgo tromboembólico mayor en las semanas antes de la trombosis: 2.6% (IC 95% 1.6-3.6) [13].

El problema es entonces saber si es necesario o no buscar esos casos de cáncer de manera agresiva al momento de la trombosis. La esperanza es que esto permitiría diagnosticar esos casos de neoplasia de manera más precoz y así mejorar su tratabilidad y pronóstico. Por otro lado, esto podría no ser cierto si como vimos previamente, el pronóstico de los cánceres con trombosis no es bueno. En esta misma revisión sistemática, analizamos todos los estudios que compararon dos estrategias de detección del cáncer en esta población. En comparación a una exploración limitada (historia clínica, examen físico completo, biología básica, radiografía de pulmones), lo cual permite encontrar la mitad de los casos de cáncer, el mejor examen complementario ha sido la tomografía de abdomen y pelvis. Este examen permitiría detectar uno 20% adicionales de casos de cáncer. Es importante notar que un 30% de los casos positivos seguían ocultos luego de este examen. En cambio, la ecografía abdominal y los marcadores tumorales no permitían aumentar significativamente la proporción de cánceres diagnosticados [13].

Tabla 1: Tratamiento prolongado por HBPM en comparación al tratamiento convencional: principales ensayos.

Autor	N	Tratamiento	Recidivas	p
Meyer, 2002	145	Enoxaparina 1.5 mg/Kg./día	6% vs 3%	NS
Lee, 2003	676	Dalteparina 200 UI/Kg./día por un mes, luego 150 UI/Kg./día por 5 meses	17% vs 8%	0.002
Deitcher, 2006	102	Enoxaparina 1.5 mg/Kg./día o 1 mg/ Kg./12h	7% vs 3%	NS
Hull, 2006	200	Tinzaparina, 175 UI/Kg./día	16% vs 7%	0.04

En espera de resultados de estudios que tratan de demostrar un mejor pronóstico gracias a una detección precoz, la recomendación actual sigue siendo la de realizar una exploración limitada incluyendo una historia clínica y un examen físico completo, así como una biología básica (biometría hemática, función hepática, calce-mia), una citología urinaria, y una radiografía pulmonar. Se recomienda también actualizar los exámenes de detección recomendados según la edad y el sexo (mamografía y Papanicolaou en mujeres, PSA en hombres), y repetir de manera regular el examen físico durante el primer año luego de la trombosis. Otras investigaciones son necesarias en caso de anomalía en esa primera exploración.

TROMBOSIS EN PACIENTES CON CÁNCER: IMPLICACIONES CLÍNICAS

El cáncer como factor pronóstico de la EVTE

Entre pacientes con EVTE, el pronóstico de los que presentan un cáncer es mucho peor. Por ejemplo, en un estudio de Heit, la mortalidad a una semana luego de una trombosis en mujeres era 7 veces más alta en las de cáncer sin quimioterapia, y 8.5 veces más alta en las recibiendo un tratamiento de quimioterapia [14].

A largo plazo, Prandoni demostró en un estudio de 842 pacientes con un seguimiento de 10 años luego de un primer episodio de trombosis que el riesgo de recidiva tromboembólica era 3.2 veces más alto en pacientes con cáncer: 20.7% de ellos tuvieron una trombosis recidivante, pero solo 6.8% de los pacientes sin cáncer. El riesgo hemorrágico era también más alto en pacientes con cáncer: 12% versus 5% [15].

Tratamiento de la trombosis en pacientes con cáncer

El tratamiento convencional de la EVTE incluye un tratamiento inicial con una heparina no fraccionada o de bajo peso molecular, administrada por unos 5 a 7 días. Desde el primer día se puede empezar una anticoagulación oral por warfarina con un objetivo de INR entre 2 y 3. El tratamiento se continúa por un mínimo de tres meses. Este esquema convencional tie-

ne límites en pacientes con cáncer. Como hemos visto, el riesgo de recidiva pero también de sangrado es mucho más alto en estos pacientes. Múltiples factores podrían explicar este hecho. En efecto, las interacciones entre medicamentos, los problemas digestivos y la malnutrición, la disfunción hepática son frecuentes en esos pacientes. El manejo de la warfarina es también complicado cuando se necesitan interrupciones del tratamiento (trombopenias, cirugías, etc.). A este respecto, las heparinas de bajo peso tienen la ventaja de su maniabilidad, con una inyección diaria, un efecto rápido y de corto plazo, una dosis fija según el peso, sin necesidad de control biológico.

En el 2003, Lee et al. publicaron los resultados del ensayo randomizado CLOT. En 676 pacientes con cáncer y EVTE, compararon el tratamiento convencional por seis meses con un tratamiento prolongado por dalteparina, 200 unidades/kilogramo de peso en una inyección diaria por un mes. La dosis era reducida a 150U/Kg. luego de un mes, y continuada por 5 meses. El riesgo de recidiva era reducido de la mitad en los pacientes que recibieron la heparina de bajo peso en comparación al tratamiento convencional: 27/336 versus 53/336, hazard ratio 0.48, p 0.002 [16]. En el análisis global, la mortalidad no era diferente entre los dos grupos. Un análisis a posteriori de esos datos mostró un beneficio sobre la mortalidad bajo HPBM pero solo en los pacientes sin metástasis a la inclusión en el ensayo [17].

Las recomendaciones internacionales toman en cuenta esos resultados y los de otros estudios similares con la enoxaparina [18] y la tinzaparina [19]. Así, el consenso de la ACCP (8th ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy) [20] tal como el de la ASCO recomiendan un tratamiento por HBPM durante los 3 a 6 primeros meses (1A). Se recomienda seguir con ese tratamiento durante el tiempo más prolongado posible. El tratamiento anticoagulante se continúa mientras el cáncer sigue activo.

El beneficio del tratamiento por heparina podría ir más allá de la prevención secundaria de la EVTE. En efecto, las células tumorales producen el factor tisular y otros procoagulantes.

Los tumores interactúan con el endotelio, los leucocitos, las plaquetas durante las fases de crecimiento, diseminación, y establecimiento de metástasis. Inhibir el sistema hemostático podría alterar la biología del cáncer y mejorar la supervivencia, que exista una EVTE o no. Una meta-análisis de ensayos usando las HBPM en pacientes con cáncer pero sin trombosis demostró una disminución de 17% de la mortalidad en aquellos pacientes bajo HBPM [21].

Conclusión

El cáncer es un importante factor de riesgo tromboembólico. Multiplica el riesgo de cáncer por 6 o 7. Uno a 2% de los pacientes diagnosticados con cáncer hacen una trombosis en el año luego del diagnóstico, lo que impacta significativamente en su pronóstico. El tratamiento con heparinas de bajo peso molecular simplifica el manejo clínico de esos pacientes y disminuye el riesgo de recidiva.

En el año siguiente al diagnóstico de una trombosis idiopática, 10% de los pacientes son diagnosticados con cáncer. Los signos de un cáncer oculto deben ser buscados.

Bibliografía

1. Trousseau (Armand) Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris. In: Les classiques de la médecine. Genève: Alliance culturelle du livre; 1963.
2. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000;160:809-15.
3. Noboa S, Mottier D, Oger E. Estimation of a potentially preventable fraction of venous thromboembolism: a community-based prospective study. *J Thromb Haemost* 2006;4:2720-2.
4. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006;166:458-64.
5. Shen VS, Pollak EW. Fatal pulmonary embolism in cancer patients: is heparin prophylaxis justified? *South Med J* 1980;73:841-3.
6. 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;2:1760-5.
7. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *Jama* 2005;293:715-22.
8. Pihusch R, Danzl G, Scholz M, Harich D, Pihusch M, Lohse P, et al. Impact of thrombophilic gene mutations on thrombosis risk in patients with gastrointestinal carcinoma. *Cancer* 2002;94:3120-6.
9. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Fisher RI, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2006;24:484-90.
10. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Increasing rate of venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *J Thromb Haemost* 2007;OT-001.
11. Ambrus JL, Ambrus CM, Mink IB, Pickren JW. Causes of death in cancer patients. *J Med* 1975;6:61-4.
12. Sorensen HT, Mellekjær L, Steffensen FH, Olsen JH, Nielsen GL. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998;338:1169-73.
13. Carrier M, Le Gal G, Wells PS, Fergusson D, Ramsay T, Rodger MA. Systematic review: the Trousseau syndrome revisited: should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism? *Ann Intern Med* 2008;149:323-33.

14. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study. *Arch Intern Med* 1999;159:445-53.
15. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002;100:3484-8.
16. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349:146-53.
17. Lee AY, Rickles FR, Julian JA, Gent M, Baker RI, Bowden C, et al. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *J Clin Oncol* 2005;23:2123-9.
18. Meyer G, MarjAÑovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2002;162:1729-35.
19. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, Mah AF, Burke N, Dear R, et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med* 2006;119:1062-72.
20. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber SZ, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:454S-545S.
21. Lazo-Langner A, Goss GD, Spaans JN, Rodger MA. The effect of low-molecular-weight heparin on cancer survival. A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Thromb Haemost* 2007;5:729-37.