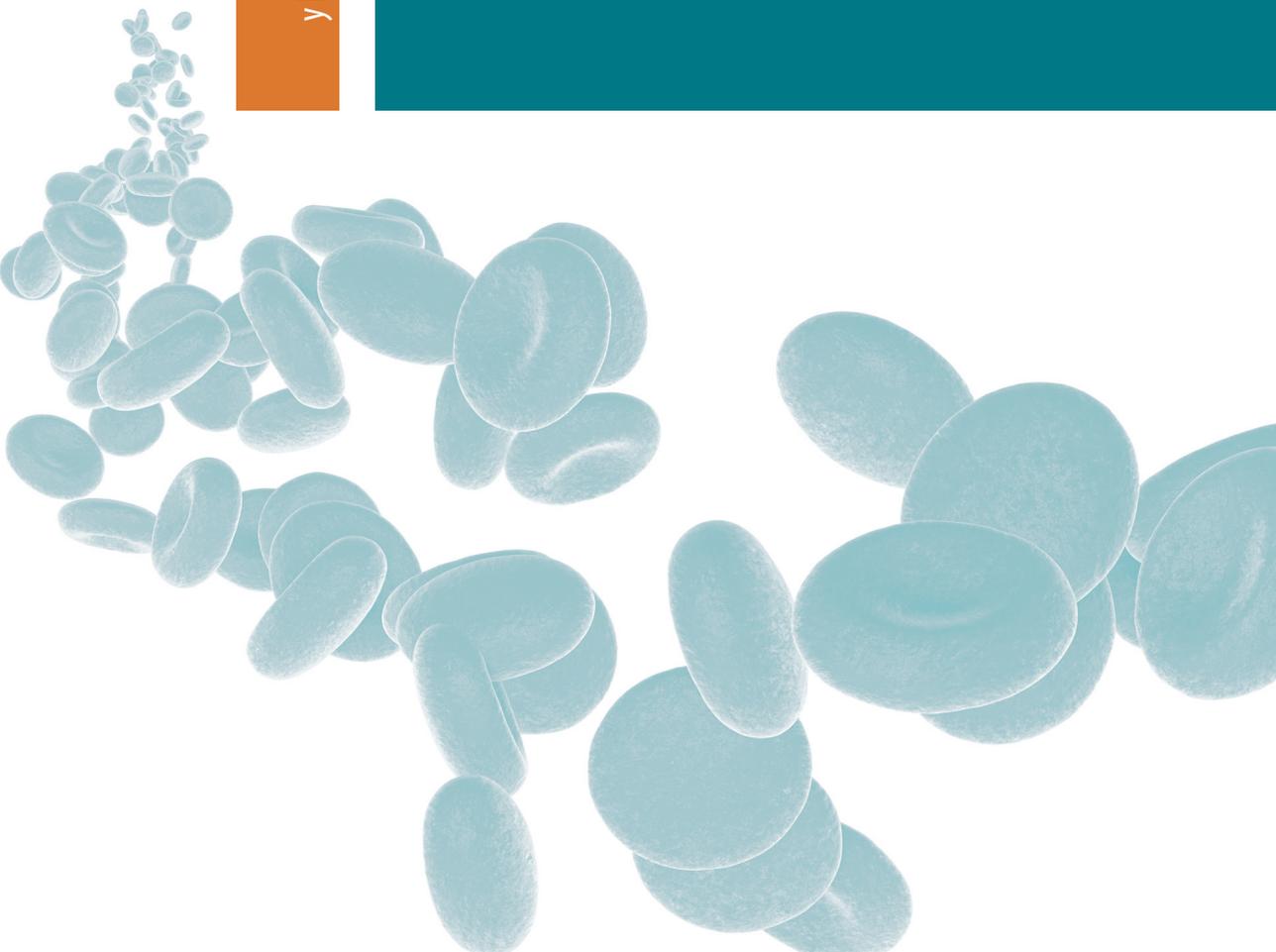


SEOM

Sociedad Española
de Oncología Médica

Dra. Carmen Beato Zambrano
y Dr. Francisco José Pelegrín Mateo

PERFIL MOLECULAR TUMORAL Y TROMBOPROFILAXIS AMBULATORIA



PERFIL MOLECULAR TUMORAL Y TROMBOPROFILAXIS AMBULATORIA

Dra. Carmen Beato Zambrano y Dr. Francisco José Pelegrín Mateo

SUMARIO

Resumen	2
Introducción	3
Patogenia de la enfermedad tromboembólica venosa en el paciente con cáncer	4
Factores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa en el paciente con cáncer	4
Biomarcadores moleculares dependientes del tumor y tromboprolifaxis ambulatoria	6
Biomarcadores en cáncer de pulmón	8
Biomarcadores en tumores digestivos	10
Biomarcadores en tumores cerebrales	11
Biomarcadores en diagnósticos agnósticos	13
Conclusiones	14
Bibliografía	15
Caso clínico 1. Incremento del riesgo de enfermedad tromboembólica en paciente con alteración molecular accionable	19
Caso clínico 2. Manejo de la enfermedad tromboembólica visceral incidental	22
Cuestionario	24

RESUMEN

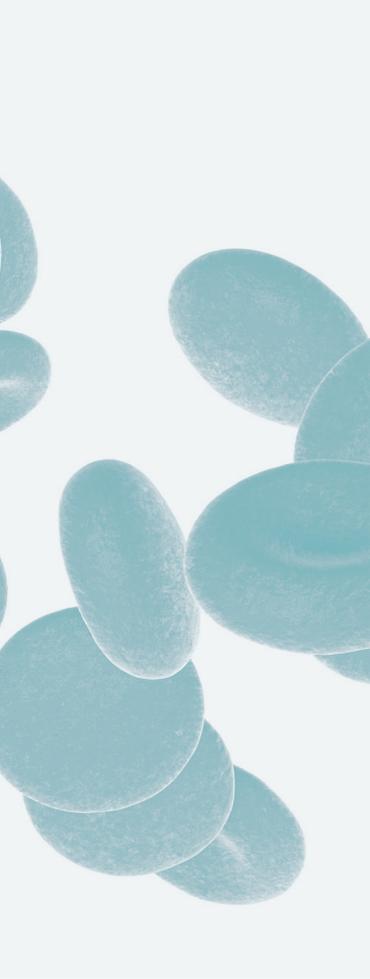
La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es una de las complicaciones más frecuentes en el paciente oncológico, con un espectro de gravedad variable según su forma de presentación, pero, en cualquier caso, con un impacto en la supervivencia global y la calidad de vida.

Si bien la relación entre ETV y cáncer ya era conocida desde hace tiempo, se ha documentado un notable incremento de eventos trombóticos en las últimas décadas. Aunque la fisiopatología de la ETV no es completamente conocida, se han propuesto modelos que ayudarían a explicar el estado de

hipercoagulabilidad en el que se encuentra el paciente con cáncer.

El progresivo conocimiento molecular de la enfermedad oncológica y la posible asociación de algunas de estas alteraciones moleculares identificadas hacen necesario incorporar el perfil molecular de la enfermedad como un nuevo grupo de riesgo de desarrollo de ETV a los clásicamente descritos (dependientes del paciente, tumor y tratamiento oncológico).

Palabras clave: alteración molecular, anticoagulación, enfermedad tromboembólica venosa, trombosis asociada al cáncer.



PERFIL MOLECULAR TUMORAL Y TROMBOPROFILAXIS AMBULATORIA

Dra. Carmen Beato Zambrano

Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Virgen Macarena,
Sevilla

Dr. Francisco José Pelegrín Mateo

Servicio de Oncología Médica
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau,
Barcelona

INTRODUCCIÓN

La magnitud de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en el escenario del paciente oncológico se pone de manifiesto observando ciertos datos epidemiológicos. En primer lugar, los pacientes con cáncer tienen entre cuatro y siete veces más riesgo de desarrollar una ETV que la población general^{1,2}. Datos recientes apuntan que podría ser incluso mayor. En la revisión de Mulder y cols.³, el riesgo de ETV en pacientes con cáncer aumenta constantemente y es nueve veces mayor que en la población general. Asimismo, señala un aumento sorprendente en la incidencia de ETV asociado al cáncer en las últimas dos décadas:

- La incidencia acumulada de ETV a los 12 meses se triplica en los pacientes con cáncer.
- La incidencia se multiplica por seis en los pacientes que reciben quimioterapia o terapia dirigida.

Además, se estima que, durante la evolución de la neoplasia, entre el 4 y el 20% de los pacientes con cáncer sufrirán un episodio de ETV, lo cual va a depender en gran medida del tipo de tumor y del estadio^{4,5}. A pesar de lo anterior, la incidencia real de ETV en el paciente con cáncer se considera infraestimada, ya que el hallazgo de trombos en series de autopsias puede llegar al 50%^{6,7}.

Esta estrecha relación entre trombosis y cáncer es conocida desde que, en el siglo XIX, Bouillaud y Trousseau la describiera por primera vez^{8,9}. Ya entonces, y más allá de evidenciar la asociación, el segundo autor sentaba las bases, intuitivas aún, acerca de su patogenia, sugiriendo un origen más allá del puramente mecánico: «No hay que suponer que el edema doloroso de los miembros inferiores en los casos de cáncer de testículo, útero o recto resulte de la inflamación de las venas de las partes enfermas primarias que se propaga a las venas profundamente arraigadas; tampoco el edema es la consecuencia mecánica de la presión ejercida sobre las venas abdominales por tumores o glándulas enfermas. Estas opiniones son insostenibles y quienes analizan cuidadosamente los casos encuentran que los tumores cancerosos de estómago o de mama dan lugar también a este tipo de flegmasía».

Dos siglos más tarde, sabemos que la relación entre cáncer y trombosis es bidireccional. Los pacientes con cáncer tienen un estado de hipercoagulabilidad que favorece el desarrollo de trombosis. Por otro lado, algunos de los factores que intervienen en la coagulación están implicados también en la angiogénesis y la progresión tumoral. De este modo, cada vez son más los factores de riesgo conocidos y asociados con ambas entidades. En esta revisión repasaremos los diferentes factores relacionados con la etiopatogenia de la ETV asociados con el cáncer y, muy especialmente, los factores moleculares conocidos vinculados con los diferentes subtipos tumorales.

PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN EL PACIENTE CON CÁNCER

En 1856 Rudolph Virchow propuso la tríada etiopatogénica tan conocida, según la cual la trombosis se produce por la asociación de

la activación de la coagulación, la estasis del flujo sanguíneo y la lesión en la pared vascular. En los pacientes con cáncer, esta tríada presenta algunas particularidades:

1. Activación de la coagulación. La expresión de algunos oncogenes como k-ras, MET o EGFR, o bien la inactivación de genes supresores como p53 y PTEN, aumenta la expresión de factor tisular (FT) en las células tumorales¹⁰, activando la coagulación. Además, se sabe que las células tumorales expresan de manera directa distintos agentes procoagulantes¹¹.
2. Estasis venosa. En pacientes oncológicos este factor viene determinado principalmente por la inmovilización prolongada o la compresión vascular extrínseca del propio tumor.
3. Lesión endotelial. En los pacientes con cáncer puede deberse a diversos procesos intercurrentes, entre los que se encuentran la cirugía, los catéteres venosos centrales y el tratamiento antineoplásico que precisan estos enfermos. Algunas quimioterapias, fármacos antiangiogénicos, agentes eritropoyéticos y la hormonoterapia pueden inducir daño vascular, en la mayoría de los casos por un mecanismo no conocido.

FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN EL PACIENTE CON CÁNCER

Los factores de riesgo de la ETV en pacientes con cáncer se pueden clasificar en tres grupos diferentes: los relacionados con el propio paciente, los relacionados con el tumor y los relacionados con el tipo de tratamiento oncológico recibido. Por último, ha de considerarse un subgrupo adicional de factores de riesgo que son los biomarcadores (**Figura 1**):

Figura 1. Factores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con cáncer¹²⁻¹⁴.



ETV: enfermedad tromboembólica venosa.

Fuente: elaboración propia a partir de Fernandes CJ, et al. *Eur Respir Rev.* 2019¹²; Ay C, et al. *Thromb Haemost.* 2017¹³, y Razak NBA, et al. *Cancers (Basel).* 2018¹⁴.

1. Recuento de plaquetas (> 350.000/μL)¹².
2. Recuento de leucocitos (> 11.000/μL)¹².
3. Dímero D¹³.
4. Células tumorales sobre la expresión del FT¹⁴.
5. FT circulante¹².
6. P-selectina soluble¹³.
7. Proteína C reactiva¹³.

La mayoría de estos factores han sido catalogados como tales tras estudios observacionales, pero solo algunos de ellos han sido validados en ensayos clínicos, por lo que se desconoce realmente el peso que cada uno pueda representar *per se*. Sin embargo, se considera que los principales factores de riesgo que influyen en la mayor incidencia de la ETV en el paciente oncológico están relacionados con la propia enfermedad, que provoca un estado de hipercoagulabilidad mantenido, y con el daño endotelial provocado por el tratamiento.

Factores relacionados con el paciente

Entre los factores dependientes del propio paciente para el desarrollo de ETV podemos destacar la edad ≥ 65 ¹¹, la raza¹⁵, el antecedente de trombosis¹⁶ o estados de trombofilia genética, como ser portadores del factor V de Leiden y/o la mutación de la protrombina 20210^a, que parecen tener un riesgo aún mayor de incidencia de ETV en pacientes con cáncer^{17,18}. Las enfermedades crónicas presentes en el momento del diagnóstico del cáncer, tales como la insuficiencia respiratoria, cardíaca o renal crónica, también implican un aumento del riesgo de trombosis¹⁹.

Factores relacionados con la neoplasia

Los factores de riesgo de ETV dependientes del proceso oncológico más importantes son la hospitalización, el momento en que se encuentra la enfermedad oncológica, la presencia de metástasis y la localización y tipo de tumor. El riesgo es mayor en los primeros meses tras el diagnóstico de la enfermedad, aumenta posteriormente con las recaídas de

esta y también en la fase final^{20,21}. En el estudio CATS²², durante el seguimiento de 2.000 pacientes con cáncer se observó una incidencia global de trombosis del 1,2%, que fue mayor en los primeros 3 meses del diagnóstico del cáncer.

Factores relacionados con el tratamiento

La quimioterapia aumenta la incidencia de ETV hasta 2,2 veces y el tratamiento hormonal hasta 1,6 veces en comparación con la población basal. La quimioterapia se considera un factor de riesgo independiente de trombosis en pacientes oncológicos, aumentando el riesgo trombótico entre el 10 y el 20% en función del citostático empleado^{1,23}. Aunque es probable que la radioterapia pueda influir en el desarrollo de trombosis en pacientes con cáncer, no se dispone de estudios que respalden esta consideración.

BIOMARCADORES MOLECULARES DEPENDIENTES DEL TUMOR Y TROMBOPROFILAXIS AMBULATORIA

Como se ha descrito previamente, a los ya conocidos factores a considerar, en los últimos años se ha sumado evidencia sobre la mayor incidencia de trombosis en determinados subtipos moleculares. Es necesario destacar que, si bien son datos relevantes, no existe evidencia robusta que sustente la decisión de tromboprolifaxis ambulatoria en aquellos perfiles moleculares que comportan un mayor riesgo de ETV.

La decisión de tratamiento profiláctico en pacientes con cáncer se ha de sustentar en la consideración del riesgo individual de trombosis y de sangrado, la situación de tratamiento del paciente (tratamiento ambulatorio o ingresado, ingresado para cirugía, portador de catéter venoso central), el fármaco o modo de administración empleado, así como el impacto

que supondrá para el paciente, en términos de coste y de calidad de vida. Todo ello dificulta el establecer recomendaciones generales, por lo que hay que realizar una valoración personalizada a la hora de determinar la recomendación de inicio de tromboprolifaxis.

Las recomendaciones sobre la tromboprolifaxis en pacientes con cáncer en las diferentes guías publicadas se exponen en la **Figura 2**. El denominador común a todas ellas es la no recomendación de tromboprolifaxis de forma rutinaria, sino la valoración individual del riesgo a través de escalas validadas, fundamentalmente la escala de Khorana. La detección de un elevado riesgo de trombosis (Khorana ≥ 2) en pacientes que van a comenzar tratamiento antineoplásico establecería el punto de corte a partir del cual valorar con el paciente la opción de tromboprolifaxis con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) o anticoagulantes orales de acción directa.

Resulta pertinente destacar la mención por parte de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), publicada en 2019, con respecto al incremento del riesgo de los pacientes con alteraciones moleculares en ALK y ROS1, así como la necesidad de ser consideradas en la valoración de tromboprolifaxis²⁹. En este caso en concreto, existen datos provenientes de ensayos clínicos aleatorizados que demuestran una reducción del riesgo de trombosis con HBPM profiláctica frente a placebo en pacientes con cáncer de pulmón tratados ambulatoriamente^{30,31}. En el estudio FRAGMATIC, 2.202 pacientes con cáncer de pulmón de cualquier estadio e histología fueron aleatorizados a recibir HBPM profiláctica durante 6 meses o placebo. Se constató una reducción del riesgo de ETV del 4,2% (*hazard ratio* [HR]: 0,57; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0,42-0,79; $p = 0,001$), sin diferencias en el sangrado mayor ni impacto en la supervivencia global o libre de metástasis³¹.

Figura 2. Recomendaciones de tromboprofilaxis según las principales guías clínicas²⁴⁻²⁸.

	SEOM 2019 ²⁴	ASCO 2019 ²⁵	NCCN 2022 ²⁶
Recomendación	<ol style="list-style-type: none"> Se aconseja usar un score validado para evaluar el riesgo de ETV (2C). No se recomienda la TP de manera rutinaria (1B). Considerar TP con HBPM o ACOD en pacientes de alto riesgo, como páncreas avanzado, CPNM con mutaciones en ROS1 o ALK, score de Khorana ≥ 2 o alto riesgo según otros scores validados (1B). Con ACOD se deben evaluar las DDI. Se sugiere una duración de 12 semanas después de iniciar terapia sistémica (1B). 	<p>No se recomienda de manera rutinaria (1B-A).</p> <ol style="list-style-type: none"> Pacientes con cáncer de alto riesgo, Khorana ≥ 2 que comienzan TAS y con bajo riesgo de sangrado (2B-A). Recomendada en pacientes que padecen MM en tratamiento con talidomida o lenalidomida con QT y/o dexametasona (1B). 	<p>No se recomienda de forma rutinaria.</p> <ol style="list-style-type: none"> Considerar en pacientes de riesgo intermedio o alto (Khorana ≥ 2). Recomendada en pacientes que padecen MM en tratamiento con talidomida o lenalidomida o dosis altas de dexametasona.
Agente	<ol style="list-style-type: none"> HBPM o ACOD. 	<p>Analizar con los pacientes los beneficios, los riesgos y la duración de la terapia.</p> <ol style="list-style-type: none"> HBPM, apixaban o rivaroxaban (2B). Apixaban y rivaroxaban solo cuando no hay DDI. MM de bajo riesgo: aspirina o HBPM (1B). MM de alto riesgo: HBPM (1B). 	<ol style="list-style-type: none"> Considerar profilaxis anticoagulante durante 6 meses o más si el riesgo persiste. MM alto riesgo: HBPM, rivaroxaban, apixaban, fondaparinux, warfarina.

	ESMO 2023 ²⁷	ISTH/ITAC 2022 ²⁸
Recomendación	<ol style="list-style-type: none"> El riesgo de ETV debería ser evaluado con scores de riesgo validados como Khorana, COMPASS-CAT o Vienna-CATS (III, C). Un riesgo de ETV $> 8-10\%$ se considera un umbral para discutir la TP primaria. Considerar TP primaria en pacientes ambulatorios con cáncer de páncreas en primera línea de tratamiento durante 3 meses como máximo (1C). Considerar TP primaria en pacientes ambulatorios que empiezan una TAS con alto riesgo de ETV durante un máximo de 6 meses (1B). 	<ol style="list-style-type: none"> Recomendada en pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado o metastásico con TAS y bajo riesgo de sangrado. Recomendada en pacientes con mieloma tratados con inmunomoduladores combinados con esteroides y/o QT (1A). Recomendada en pacientes que reciben TAS y con riesgo intermedio-alto de ETV según una RAM validada (por ejemplo, Khorana ≥ 2) y sin sangrado activo ni riesgo de sangrado (1B).
Agente	<ol style="list-style-type: none"> Considerar HBPM a dosis más elevadas en cáncer de páncreas (por ejemplo, dalteparina 150 UI/kg o enoxaparina 1 mg/Kg). HBPM, apixaban o rivaroxaban. 	<ol style="list-style-type: none"> HBPM (1A), ACOD (1B). Preferentemente inyecciones subcutáneas. AVK, dosis profilácticas de HBPM, dosis profilácticas de apixaban o dosis bajas de aspirina. Preferentemente inyecciones subcutáneas. Apixaban o rivaroxaban.

ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; ASCO: *American Society of Clinical Oncology*; AVK: antagonistas de la vitamina K; CPNM: cáncer de pulmón no microcítico; DDI: interacciones farmacológicas; ESMO: *European Society for Medical Oncology*; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; HBPM: heparinas de bajo peso molecular; ISTH/ITAC: *International Society on Thrombosis and Haemostasis/International Initiative on Thrombosis and Cancer*; MM: mieloma múltiple; NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*; QT: quimioterapia; RAM: *Risk Assessment Model* (puntuación de riesgo predictivo); SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica; TAS: terapia antineoplásica sistémica; TP: tromboprofilaxis.

Si se considera la probable disminución del riesgo de trombosis en la población con cáncer de pulmón en tratamiento activo, el mayor riesgo de trombosis en determinadas poblaciones moleculares en este tipo tumoral podría reforzar la recomendación de tromboprofilaxis ambulatoria. Como se ha mencionado previamente, la existencia de translocaciones en ALK y ROS1 comporta una

incidencia de ETV entre el 30 y el 40%, con un riesgo acumulado que podría verse incrementado dado el cambio pronóstico que las nuevas terapias dirigidas frente a estas alteraciones han ofrecido. No obstante, la ausencia de evidencia aleatorizada prospectiva impide poder establecer una recomendación general al respecto, por lo que la valoración individual de cada caso seguirá siendo necesaria.

Aunque no es el objeto de esta revisión, cabe destacar que los modelos de estimación del riesgo validados no ponderan el riesgo que el perfil molecular aportaría. El estudio ONCOTHROMB ha identificado nueve variantes genéticas que, junto con las variables clínicas de localización del tumor primario, el estadio TNM (tumor, ganglio linfático, metástasis) y el índice de masa corporal $> 25 \text{ kg/m}^2$, mejoran la capacidad predictiva del modelo con respecto a la escala de Khorana (área bajo la curva [AUC, *area under the curve*]: 0,781 frente a 0,580; $p = 0,001$). Dichos resultados fueron validados externamente tanto para el mismo tipo tumoral como para otro diferente³² y suponen un paso adelante en la valoración del riesgo que los determinantes genéticos y moleculares comportan. No obstante, los modelos publicados hasta la fecha infravaloran el papel del perfil molecular de cada tipo tumoral en el desarrollo de trombosis.

En lo relativo al tratamiento de la ETV establecida, no existe evidencia que justifique un cambio en el manejo habitual que se realiza en la práctica clínica, y así lo recogen las recomendaciones de las guías actuales. Dado el carácter trombogénico de determinados perfiles moleculares, cabe preguntarse si la evolución de la ETV difiere de aquella de la población sin dichas alteraciones o si, por el contrario, dicho riesgo es mantenido en el tiempo y la tasa de retrombosis o nueva ETV justificaría prolongar la duración del tratamiento anticoagulante.

BIOMARCADORES EN CÁNCER DE PULMÓN

Históricamente, el cáncer de pulmón se ha asociado a un riesgo del 7-13% de ETV^{33,34}. Si bien este riesgo no se limita a eventos venosos, el impacto del diagnóstico de cáncer de pulmón en el riesgo de trombosis arterial (TA)

está menos definido. Las series publicadas sitúan la incidencia de TA en pacientes con cáncer de pulmón entre el 6,3 y el 10,9%³⁵. Por otro lado, el desarrollo de la biología molecular del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) ha permitido definir varios subtipos moleculares con diferente fisiopatología, historia natural y alternativas de tratamiento, permitiendo prolongar la supervivencia global de estos pacientes. Es lógico pensar que la diferente biología asociada a dichas alteraciones moleculares también pudiera tener un impacto en el desarrollo de la trombosis. Es necesario destacar que la mayor parte de la evidencia de la que se dispone en lo referente al desarrollo de trombosis en función del perfil molecular de los pacientes con cáncer de pulmón proviene de estudios retrospectivos conformados con histología de adenocarcinoma.

La fisiopatología detrás de esta posible asociación se ha intentado explicar por la relación entre la sobreactivación de las vías de señalización de proliferación celular y la sobreexpresión de determinados genes vinculados con la hemostasia, principalmente el gen del FT. Tanto los reordenamientos de ALK como las mutaciones en KRAS se han asociado con una sobreexpresión de FT en pacientes con CPNM y cáncer colorrectal (CCR)^{36,37}. Del mismo modo, los reordenamientos de ALK en pacientes con linfoma favorecen la transducción de señales de STAT3, relacionadas con la producción de un estado de inflamación a través de la producción de citoquinas³⁸. Todo ello contribuiría a un estado de hipercoagulabilidad, que fomenta la aparición de trombosis.

Los reordenamientos de ROS1 se han descrito en hasta el 2% de los pacientes con CPNM localmente avanzado y reseccable³⁹. En esta población, la literatura publicada cifra la incidencia de ETV entre el 34,7 y el 46,6%. El hecho de que hasta el 48% de las trombosis

se presentara en el momento del diagnóstico de la enfermedad oncológica indicaría una escasa influencia en ella del tratamiento con terapia dirigida^{40,41}, aunque estudios posteriores sí han encontrado un mayor riesgo de ETV tras el inicio de inhibidores de *checkpoint* (IC)⁴². Por otro lado, no existe evidencia que confirme un mayor riesgo de eventos tromboembólicos arteriales en esta población frente a la población general. En esta población, la asociación entre desarrollo de ETV y peor supervivencia global no está del todo clara. Las series publicadas hasta la fecha no han demostrado diferencias^{40,41}.

Los reordenamientos de ALK se han descrito en hasta un 3-5% de los pacientes con CPNM, lo que genera una activación constitutiva de su vía de señalización y, en última instancia, un estímulo de proliferación celular mantenido⁴³. Las series publicadas en población con CPNM localmente avanzado irreseccable o metastásico con reordenamientos de ALK sitúan la incidencia de ETV entre el 30 y el 40%⁴⁴⁻⁴⁶. En el estudio publicado por Zugazagoitia y cols.⁴⁴, los pacientes con CPNM en estadio III-IV y reordenamiento de ALK presentaban una mediana de supervivencia global 16 meses inferior si cursaban con un evento tromboembólico, ya fuera venoso o arterial (20 meses frente a 36 meses; $p = 0,035$). El evento tromboembólico continuó siendo un factor de riesgo de muerte independiente tras ajustar por tiempo (HR: 1,70; IC 95%: 1,10-2,62). El 2% de los fallecimientos en la población se atribuyó a la gravedad del evento tromboembólico, por lo que los autores no relacionan la gravedad de la trombosis con las diferencias en mortalidad. Por otro lado, hasta el 22% de los pacientes evidenció progresión de la enfermedad en el momento del diagnóstico del evento tromboembólico, no siendo posible excluir que el detrimento en la supervivencia global se hubiera visto confundido por

la situación de progresión de la enfermedad. En lo referente a la TA, Al-Samkari y cols. comunicaron un mayor riesgo de TA en pacientes con CPNM en estadio III-IV y reordenamiento de ALK frente a pacientes sin reordenamientos de dicho gen (HR: 3,15; IC 95%: 1,18-8,37)⁴⁶.

Las fusiones de ROS1 y de ALK comparten características histológicas en los pacientes con CPNM, que manifiestan una mayor tendencia a la afectación ganglionar^{47,48}. Algunos estudios han demostrado que la afectación ganglionar se asocia a un mayor riesgo de desarrollo de trombosis⁴⁹, por lo que no es posible descartar que la tendencia a metastatizar a nivel ganglionar en los pacientes con reordenamientos de ROS1 y ALK se relacione con el incremento del riesgo de trombosis observado en estas poblaciones.

La literatura publicada que analiza la posible asociación entre mutaciones en KRAS/EGFR en el cáncer de pulmón y trombosis ha mostrado resultados contradictorios. En enfermedad reseccable, la incidencia de ETV en el postoperatorio por CPNM es del 10,2%, siendo las mutaciones en EGFR un factor de riesgo independiente de trombosis⁵⁰. Sin embargo, Dou y cols. informaron de que la ausencia de mutaciones en EGFR en la población con CPNM (23% localizado, 77% avanzado) se asoció con un mayor riesgo de ETV en comparación con la presencia de mutaciones en dicho gen (HR: 1,81; IC 95%: 1,07-3,07)⁵¹. Por su parte, aunque las mutaciones en KRAS se han vinculado con un riesgo de ETV elevado en pacientes con CPNM⁵², esta relación no ha sido confirmada en estudios posteriores.

En un subanálisis del estudio METROS, en el que pacientes con CPNM previamente tratados y reordenamientos de ROS1 o ampliificaciones/mutaciones en MET recibían tratamiento con crizotinib, los 26 pacientes con

alteraciones en MET presentaron una incidencia de ETV del 15,3%, inferior a la de la cohorte con alteraciones en ROS1, donde fue de hasta el 41,6% ($p = 0,036$). No hubo diferencias en términos de supervivencia global en las cohortes con ETV y sin ETV, aunque la mediana no se alcanzó en el segundo grupo⁵².

La expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ en pacientes con CPNM no tratados previamente se ha asociado a un incremento del riesgo de tromboembolismo pulmonar (*odds ratio* [OR]: 1,798; IC 95%: 1,137-2,201), con una incidencia del 15,4%⁵³. En línea con estos resultados, Nichetti y cols. constataron que la expresión de PD-L1 $\geq 50\%$ en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico era un factor de riesgo independiente del desarrollo de tromboembolismo durante el tratamiento con ICI, riesgo mantenido durante el curso de tratamiento con ellos, a diferencia del riesgo relacionado con la quimioterapia, que parece ser más elevado en los primeros meses tras su inicio⁵⁴. La aparición del tromboembolismo comportó un aumento del riesgo de muerte (HR: 2,96; IC 95%: 1,59-5,42). En este último estudio, aproximadamente el 50% de los eventos fueron arteriales. Es conocida la activación de células T proaterogénicas tras el bloqueo de PD-1^{55,56}, lo que podría favorecer la aterogénesis y eventualmente la TA. Sin embargo, el aumento de supervivencia global en largos respondedores a ICI podría justificar un aumento de los factores de riesgo de trombosis no estrictamente dependientes del tumor o su tratamiento.

BIOMARCADORES EN TUMORES DIGESTIVOS

La evidencia del riesgo que entraña cada uno de los perfiles moleculares descritos en cáncer de colon es limitada. Entre las principales alteraciones moleculares en el adenocarcinoma colorrectal se encuentra la existencia de

mutaciones en el gen RAS, descritas en hasta el 50% de los casos⁵⁷. Si bien la mutación en KRAS se ha asociado a un riesgo de ETV superior al de la población nativa (OR: 2,21; IC 95%: 1,08-4,53)⁵⁸, resultados más recientes no permiten confirmar esta alteración como factor de riesgo de ETV en adenocarcinoma colorrectal⁵⁹.

Ortega y cols. analizaron la incidencia de ETV en una cohorte de pacientes con CCR en función del estado de KRAS, NRAS y BRAF. Se trató de una revisión retrospectiva de pacientes con CCR localmente avanzado y metastásico no resecable y estado KRAS/NRAS/BRAF conocido, atendidos en el Servicio de Oncología Médica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Se incluyó a 194 pacientes. Experimentaron ETV 41 pacientes (21,1%). La incidencia fue del 19,1% en los pacientes con mutación en RAS, del 28,6% en los pacientes con mutación en BRAF y del 21% en los pacientes con triple mutación salvaje ($p =$ no significativa). En el análisis multivariante, una puntuación en la escala del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) ≥ 2 fue el único predictor independiente de ETV (OR: 8,73; IC 95%: 1,32-57,82; $p = 0,025$)⁶⁰.

Es necesario considerar que el uso de terapias antiangiogénicas en CCR y su relación con un mayor riesgo hemorrágico y/o trombótico puede dificultar precisar qué proporción de la ETV está, en último lugar, determinada por el perfil molecular del tumor de estos pacientes. Del mismo modo, la progresiva incorporación de terapias dirigidas a determinados perfiles moleculares de la enfermedad avanzada (terapia anti-EGFR, inhibidores de BRAF, terapia anti-HER2 e inmunoterapia) también podría desempeñar un papel relevante en el riesgo de trombosis de estos pacientes. No se dispone de datos acerca del papel, con respecto a la trombosis, del resto del espectro de mutaciones descritas en CCR.

El adenocarcinoma de páncreas es uno de los cánceres que más se asocian al desarrollo de trombosis venosa profunda, especialmente en la enfermedad avanzada, alcanzando incidencias de hasta el 22%⁶¹. Además, es conocida la vinculación entre el desarrollo de trombosis venosa profunda, incluso incidental, y el detrimento en supervivencia global de los pacientes con adenocarcinoma de páncreas avanzado que la padecen⁴. No obstante, la evidencia disponible relativa al riesgo de trombosis ligado al perfil molecular del adenocarcinoma de páncreas no permite extraer conclusiones.

Otra de las neoplasias que se asocian a un elevado riesgo trombogénico es el cáncer gástrico, con una incidencia acumulada a los 6 meses cercana al 8%⁶¹. Lo que, a su vez, también influye en la supervivencia global⁶². En el marco del desarrollo del conocimiento de los subtipos moleculares del adenocarcinoma gástrico (TCGA, *The Cancer Genome Atlas*), se han hecho esfuerzos por identificar factores predictivos que pudieran complementar a los modelos clínicos en la evaluación del riesgo de trombosis. En este sentido, se han identificado diversos genes, todavía no validados prospectivamente, que podrían estar implicados en el mecanismo de desarrollo de la trombosis, independientemente del tipo histológico de Lauren que se presente. Entre ellos se encuentran CRELD1, KCNH8, CRYGN, MAGEB16, SAA1, ARL11, CCDC169, TRMT61A, RIPPLY3, PLA2G6, PRKD3, MIR5683, SDCBP, EPS8 y CDC45⁶³.

Por último, en el estudio retrospectivo de Pfrepper y cols.⁶⁴ se analizó la incidencia de tromboembolismo arterial y venoso de pacientes con colangiocarcinoma tratados en el *University Cancer Center Leipzig* entre enero de 2014 y diciembre de 2018. Se incluyó a 133 pacientes, de los cuales el 22% sufría la enfermedad en

estadio IV. La incidencia de ETV fue del 29,3%. El 48% de los episodios se produjo entre 60 días antes y 30 días después del diagnóstico inicial. La TA representó el 19% de los episodios y la trombosis venosa portal el 33%. En el análisis multivariante, una puntuación ONKOTEV ≥ 2 fue el único predictor independiente de ETV. Se dispuso de CA 19-9 sérico en 87 pacientes (65,4%). En este subgrupo, el CA 19-9 por encima de la mediana de 97,7 U/mL y la compresión vascular o linfática fueron predictores independientes de ETV en el primer año y el CA 19-9 por sí solo siguió siendo un predictor significativo durante todo el periodo de observación. Una puntuación ONKOTEV ≥ 2 y el aumento de la edad fueron predictores de supervivencia.

BIOMARCADORES EN TUMORES CEBREBALES

En 2007, Semrad y cols.⁶⁵ llevaron a cabo un análisis retrospectivo de los datos obtenidos en todos los casos de glioma maligno diagnosticados en California durante un periodo de 6 años. Entre los 9.489 casos incluidos, la incidencia acumulada de ETV a los 2 años fue del 7,5% (715 casos), con una tasa de 16,1 eventos por 100 personas-año durante los primeros 6 meses. De estos 715 casos, 391 (55%) se diagnosticaron en los 61 días siguientes a una neurocirugía mayor. Entre los factores de riesgo de ETV se incluyeron la edad avanzada (HR: 2,6; IC: 2,0-3,4 para el intervalo de edad de 65-74 años en comparación con ≤ 45 años), la histología del glioblastoma multiforme (HR: 1,7; IC: 1,4-2,1), tres o más comorbilidades crónicas (HR: 3,5; IC: 2,8-4,3 [en comparación con ninguna comorbilidad]) y la neurocirugía en un plazo de 61 días (HR: 1,7; IC: 1,3-2,3). Los pacientes que padecían una ETV tenían un mayor riesgo de morir en un plazo de 2 años (HR: 1,3; IC: 1,2-1,4).

Diez años más tarde, Riedl y cols.⁶⁶ hipotetizaron que la podoplanina, una glicoproteína similar a la sialomucina, podría aumentar el riesgo de ETV en tumores cerebrales primarios por su capacidad de inducir la agregación plaquetaria. Para comprobarlo, realizaron tinciones inmunohistoquímicas dirigidas a podoplanina y a agregados plaquetarios intratumorales en muestras de tumores cerebrales de 213 pacientes (en su mayoría gliomas de alto grado [89%]) incluidos en el Estudio de Cáncer y Trombosis de Viena⁶⁷, un ensayo de cohortes observacional prospectivo de pacientes con cáncer recién diagnosticado o enfermedad progresiva cuyo objetivo era identificar a pacientes con riesgo de ETV. Se investigó *in vitro* la agregación plaquetaria en respuesta a células primarias de glioblastoma humano. Durante el seguimiento de 2 años, 29 (13,6%) pacientes desarrollaron ETV. Presentaron tinción positiva para podoplanina 151 muestras tumorales (33 de expresión alta, 47 de expresión media y 71 de expresión baja). Los pacientes con tumores positivos para podoplanina tenían recuentos de plaquetas en sangre periférica más bajos ($p < 0,001$) y niveles de dímero D más altos ($p < 0,001$). La intensidad de la tinción con podoplanina se asoció con niveles crecientes de agregados plaquetarios intravasculares en las muestras tumorales ($p < 0,001$). La expresión elevada de podoplanina se relacionó con un mayor riesgo de ETV (HR para la expresión elevada de podoplanina frente a la ausencia de expresión: 5,71; IC 95%: 1,52-21,26; $p = 0,10$), independientemente de la edad, el sexo y el tipo de tumor. Las células de glioblastoma primario positivas para podoplanina indujeron la agregación de plaquetas humanas *in vitro*, que pudo ser abrogada por un anticuerpo antipodoplanina. En conclusión, estos autores demostraron que la alta expresión de podoplanina en tumores

cerebrales primarios activaría la agregación plaquetaria, se correlacionaría con la hipercoagulabilidad y con un mayor riesgo de ETV.

Estos resultados se repetirían posteriormente y, poco más tarde, en 2019 Wanatabe y cols.⁶⁸ llevarían a cabo una revisión de las historias clínicas de 165 pacientes con glioma de alto grado recién diagnosticado tratados en el Hospital Universitario de Niigata durante los años 2009 a 2016. Del total de los pacientes, 44 (26,7%) desarrollaron ETV. De los 44 pacientes, 34 (79,5%) desarrollaron ETV en los 7 días siguientes a la cirugía. No se produjo ninguna ETV mortal y solo 2 (1,2%) pacientes presentaron complicaciones graves secundarias a la anticoagulación. En el análisis multivariante, el estado de Karnofsky, la expresión de podoplanina y la isocitrato deshidrogenasa de tipo no mutada se asociaron de forma independiente con el riesgo de ETV ($p < 0,05$).

Más tarde, Alan y cols.⁶⁹ analizaron de manera retrospectiva datos de 114 pacientes con glioma de alto grado recurrente que recibieron tratamiento sistémico y fueron seguidos entre 2012 y 2018. En el momento del diagnóstico, la mediana de edad fue de 48 (17-77) y el 68% de los pacientes eran varones. El subtipo patológico más frecuente fue el glioblastoma multiforme (68%). La mediana de la duración del seguimiento fue de 9,1 meses (1-68 meses). La mediana de supervivencia libre de progresión y de supervivencia global fue de 6,2 y 8 meses, respectivamente. En el análisis multivariante, se constató que el ECOG, la trombosis venosa profunda y la presencia de mutaciones en ATRX e IDH1 eran factores pronósticos independientes para la supervivencia sin progresión ($p < 0,05$), y el ECOG y la presencia de mutaciones en ATRX e IDH1, para la supervivencia global ($p < 0,05$).

Finalmente, el trabajo de Mir Sayed Nazari y cols.⁷⁰ unifica y clarifica esta evidencia. Nos permite predecir la incidencia acumulada de ETV según el estado de IDH1 y la expresión de podoplanina en pacientes con tumor cerebral primario. Para ello, se estableció una puntuación basada en la suma del estado de IDH1 (mutado = 0; *wild type* = 1) y los niveles de expresión de podoplanina (no = 0; bajo = 1; medio = 2; alto = 3). Los pacientes con tumores cerebrales con la combinación de IDH1 *wild type* y alta expresión de podoplanina presentaban el mayor riesgo de ETV, mientras que los pacientes con mutación IDH1 R132H combinada con ausencia de expresión de podoplanina mostraban el menor riesgo de desarrollar ETV durante el tiempo de seguimiento. Dado que la mutación IDH1 y la sobreexpresión de podoplanina (media, alta) parecen ser excluyentes, solo la puntuación de 1 incluía un subgrupo heterogéneo de tumores. Todas las demás puntuaciones (0, 2-4) incluían subgrupos homogéneos en cuanto al estado de IDH1 y los niveles de expresión de podoplanina:

- Puntuación 0 = IDH1mut sin podoplanina.
- Puntuación 1 = IDH1mut con podoplanina baja e IDH1wt sin podoplanina.
- Puntuación 2 = IDH1wt con podoplanina baja.
- Puntuación 3 = IDH1wt con podoplanina media.
- Puntuación 4 = IDH1wt con podoplanina alta.

BIOMARCADORES EN DIAGNÓSTICOS AGNÓSTICOS

En el terreno del diagnóstico agnóstico, Dunbar y cols.⁷¹ llevaron a cabo un estudio con el objetivo de evaluar las posibles relaciones de las firmas moleculares con la trombosis asociada al cáncer (CAT, *cancer-associated*

thrombosis), incluidas las mutaciones específicas del tumor y la presencia de hematopoyesis clonal. Se analizaron datos de secuenciación de ADN de más de 14.000 muestras de tumores sólidos utilizando la plataforma *Memorial Sloan Kettering-Integrated Mutation Profiling of Actionable Cancer Targets* para identificar alteraciones somáticas asociadas a la ETV. De los 695 individuos evaluables, el 72% tenía enfermedad metastásica en el momento del análisis. Las mutaciones tumorales específicas en KRAS (HR: 1,34; IC 95%: 1,09-1,64; *p* ajustada = 0,08), STK11 (HR: 2,12; IC 95%: 1,55-2,89; *p* ajustada < 0,001), KEAP1 (HR: 1,84; IC 95%: 1,21-2,79; *p* ajustada = 0,07), CTNNB1 (HR: 1,73; IC 95%: 1,15-2,60; *p* ajustada = 0,09), CDKN2B (HR: 1,45; IC 95%: 1,13-1,85; *p* ajustada = 0,07) y MET (HR: 1,83; IC 95%: 1,15-2,92; *p* ajustada = 0,09) se vincularon con un riesgo significativamente mayor de CAT independientemente del tipo de tumor. Las mutaciones en SETD2 se relacionaron con un menor riesgo de CAT (HR: 0,35; IC 95%: 0,16-0,79; *p* ajustada = 0,09). La hematopoyesis clonal no se asoció a una mayor tasa de ETV. Este es el primer análisis a gran escala para dilucidar los eventos genómicos específicos del tumor relacionados con la CAT. Las mutaciones tumorales somáticas en STK11, KRAS, CTNNB1, KEAP1, CDKN2B y MET se asociaron a un mayor riesgo de ETV en pacientes con tumores sólidos.

Este estudio ha dado pie a que se valore el papel de distintas mutaciones en el riesgo de trombosis, de manera independiente de la patología que facilitan. Es el caso de BRCA, que fue objeto de estudio y no demostró que diera lugar a un aumento del riesgo de ETV en la población con carcinoma de mama u ovario BRCA mutada. El estudio⁷² concluye que el riesgo de ETV en esta población es coherente con datos anteriores y parece relacionado con el tipo de tumor y no con la mutación referida.

CONCLUSIONES

- La incidencia de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) ha sufrido un incremento en las últimas dos décadas y ha llegado a multiplicarse por seis en los pacientes que reciben quimioterapia o terapia dirigida.
- Se han propuesto varios grupos de factores de riesgo que intercederían en el desarrollo de la ETV. A los ya descritos factores dependientes del paciente, el tumor y los relacionados con el tratamiento oncológico, se ha de sumar el riesgo que comporta el perfil molecular de la enfermedad (biomarcadores).
- La asociación entre cáncer de pulmón y ETV puede verse incrementada en determinadas poblaciones moleculares, como son los reordenamientos de ROS1 (incidencia del 34,7-46,6%) o ALK (incidencia del 30-40%) o la sobreexpresión de PD-L1 \geq 1 (incidencia del 15,4%). La sobreexpresión de KRAS en este tipo tumoral ha mostrado resultados contradictorios en su relación con un posible incremento de la incidencia de ETV.
- Dentro del cáncer colorrectal, las mutaciones en KRAS/BRAF podrían incrementar la incidencia de ETV, aunque la evidencia disponible no es concluyente. Si bien el adenocarcinoma de páncreas es uno de los cánceres más íntimamente relacionados con el desarrollo de ETV (22%), la evidencia disponible con respecto a su vínculo con el perfil molecular del adenocarcinoma no permite extraer conclusiones. En el cáncer gástrico, aunque se han descrito variantes genéticas que podrían aumentar el riesgo de ETV, no existen datos validados que lo confirmen.
- En tumores cerebrales, la expresión de podoplanina y la isocitrato deshidrogenasa no mutada se han asociado a un incremento del riesgo de ETV.
- Actualmente, no es posible establecer una recomendación formal única de tromboprofilaxis en función del subtipo molecular presente. La decisión deberá ser valorada individualmente en cada caso y para cada perfil de riesgo. Es necesario destacar que las escalas de riesgo validadas no incorporan el riesgo derivado de las alteraciones moleculares del tumor.
- El tratamiento de la ETV en el contexto de un perfil molecular concreto no difiere de las recomendaciones generales para la ETV en pacientes con cáncer.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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*. 2002;160(6):809-15. doi: 10.1001/archinte.160.6.809.
2. 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. doi: 10.1200/JCO.2014.59.7351.
3. Mulder FI, Horváth-Puhó E, van Es N, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study. *Blood*. 2021;137(14):1959-69. doi: 10.1182/blood.2020007338.
4. 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. doi: 10.1001/archinte.166.4.458.
5. Svendsen E, Karwinski B. Prevalence of pulmonary embolism at necropsy in patients with cancer. *J Clin Pathol*. 1989;42(8):805-9. doi: 10.1136/jcp.42.8.805.
6. Thompson CM, Rodgers LR. Analysis of the autopsy records of 157 cases of carcinoma of the pancreas with particular reference to the incidence of thromboembolism. *Am J Med Sci*. 1952;223(5):469-78. doi: 10.1097/00000441-195205000-00001.
7. Soto Ortega I. *Tromboembolismo venoso y cáncer*. España: Springer Healthcare Ibérica; 2014.
8. Bouillaud SBJ. De l'Obliteration des veines et de son influence sur la formation des hydropisies partielles: consideration sur la hydropisies passive et general. *Arch Gen Med*. 1823;1:188-204.
9. Trousseau A, Baillière J. *Clinique Médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris*. 2ª ed. París: J.-B. Baillière et fils; 1865.
10. Falanga A, Russo L, Verzeroli C. Mechanisms of thrombosis in cancer. *Thromb Res*. 2013;131(Suppl 1): S59-S62. doi: 10.1016/S0049-3848(13)70024-0.
11. 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. doi: 10.1097/01.sla.0000193959.44677.48.
12. Fernandes CJ, Morinaga LTK, Alves JL Jr, et al. Cancer-associated thrombosis: The when, how and why. *Eur Respir Rev*. 2019;28(151):180119. doi: 10.1183/16000617.0119-2018.
13. Ay C, Pabinger I, Cohen AT. Cancer-associated venous thromboembolism : Burden, mechanisms, and management. *Thromb Haemost*. 2017;117(2):219-30. doi: 10.1160/TH16-08-0615.
14. Razak NBA, Jones G, Bhandari M, et al. Cancer-associated thrombosis: An overview of mechanisms, risk factors, and treatment. *Cancers (Basel)*. 2018;10(10):380. doi: 10.3390/cancers10100380.
15. Stein PD, Kayali F, Olson RE, Milford CE. Pulmonary thromboembolism in Asians/Pacific Islanders in the United States: Analysis of data from the National Hospital Discharge Survey and the United States Bureau of the Census. *Am J Med*. 2004;116(7):435-42. doi: 10.1016/j.amjmed.2003.11.020.
16. Prandoni P, Lensing AWA, Prins MH, et al. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Ann Intern Med*. 2002;137(12):955-60. doi: 10.7326/0003-4819-137-12-200212170-00008.
17. Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005;293(6):715-22. doi: 10.1001/jama.293.6.715.
18. Kovac M, Kovac Z, Tomasevic Z, et al. Factor V Leiden mutation and high FVIII are associated with an increased risk of VTE in women with breast cancer during adjuvant tamoxifen - Results from a prospective, single center, case control study. *Eur J Intern Med*. 2015;26(1):63-7. doi: 10.1016/j.ejim.2014.12.015.
19. 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. doi: 10.1002/cncr.23062.
20. 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. doi: 10.1200/JCO.2011.40.1810.

21. 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. doi: 10.1371/journal.pmed.1001275.
22. Ay C, Dunkler D, Marosi C, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood.* 2010;116(24):5377-82. doi: 10.1182/blood-2010-02-270116.
23. Otten HMMB, Mathijssen J, Ten Cate H, et al. Symptomatic Venous Thromboembolism in Cancer Patients Treated with Chemotherapy: An Underestimated Phenomenon. *Arch Intern Med.* 2004;164(2):190-4. doi: 10.1001/archinte.164.2.190.
24. Muñoz Martín AJ, Gallardo Díaz E, García Escobar I, et al. SEOM clinical guideline of venous thromboembolism (VTE) and cancer (2019). *Clin Transl Oncol.* 2020;22(2):171-86. doi: 10.1007/s12094-019-02263-z.
25. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2020;38(5):496-520. doi: 10.1200/JCO.19.01461.
26. Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease. Version 1.2022. Disponible en: NCCN.org.
27. Falanga A, Ay C, Di Nisio M, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol.* 2023;34(5):452-67. doi: 10.1016/j.annonc.2022.12.014.
28. Farge D, Frere C, Connors JM, et al. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncol.* 2022;23(7):e334-e347. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00160-7.
29. Gómez-España MA, Gallego J, González-Flores E, et al. SEOM clinical guidelines for diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer (2018). *Clin Transl Oncol.* 2019;21(1):46-54. doi: 10.1007/s12094-018-02002-w.
30. 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.* 2012;18(2):159-65. doi: 10.1177/1076029611433769.
31. Schünemann HJ, Ventresca M, Crowther M, et al. Use of heparins in patients with cancer: Individual participant data metaanalysis of randomised trials study protocol. *BMJ Open.* 2016;6(4):e010569. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010569.
32. Muñoz A, Ay C, Grilz E, et al. A Clinical-Genetic Risk Score for Predicting Cancer-Associated Venous Thromboembolism: A Development and Validation Study Involving Two Independent Prospective Cohorts. *J Clin Oncol.* 2023;41(16):2911-25. doi: 10.1200/JCO.22.00255.
33. 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. doi: 10.1182/blood-2007-10-116327.
34. Ay C, Ünal UK. Epidemiology and risk factors for venous thromboembolism in lung cancer. *Curr Opin Oncol.* 2016;28(2):145-9. doi: 10.1097/CCO.0000000000000262.
35. Yu J, Li A, Laureano M, Crowther M. Frequency of arterial thromboembolism in populations with malignancies: A systematic review. *Thromb Res.* 2019;184:16-23. doi: 10.1016/j.thromres.2019.10.004.
36. Sen Y, Tang H, Wang Q. P1.01-017 ALK-Rearranged May Promote VTE by Increasing the Expression of TF in Advanced Lung Adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* 2017;12(11):S1899. doi: 10.1016/j.jtho.2017.09.671.
37. Rao B, Gao Y, Huang J, et al. Mutations of p53 and K-ras correlate TF expression in human colorectal carcinomas: TF downregulation as a marker of poor prognosis. *Int J Colorectal Dis.* 2011;26(5):593-601. doi: 10.1007/s00384-011-1164-1.
38. Crescenzo R, Abate F, Lasorsa E, et al. Convergent mutations and kinase fusions lead to oncogenic STAT3 activation in anaplastic large cell lymphoma. *Cancer Cell.* 2015;27(4):516-32. doi: 10.1016/j.ccell.2015.03.006.
39. Bergethon K, Shaw AT, Ou SHI, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol.* 2012;30(8):863-70. doi: 10.1200/JCO.2011.35.6345.

40. Ng TL, Smith DE, Mushtaq R, et al. ROS1 Gene Rearrangements Are Associated With an Elevated Risk of Peridiagnosis Thromboembolic Events. *J Thorac Oncol*. 2019;14(4):596-605. doi: 10.1016/j.jtho.2018.12.001.
41. Muñoz-Unceta N, Zugazagoitia J, Manzano A, et al. High risk of thrombosis in patients with advanced lung cancer harboring rearrangements in ROS1. *Eur J Cancer*. 2020;141:193-8. doi: 10.1016/j.ejca.2020.10.002.
42. Cánovas MS, Garay DF, Moran LO, et al. Immune checkpoint inhibitors-associated thrombosis in patients with lung cancer and melanoma: a study of the Spanish society of medical oncology (SEOM) thrombosis and cancer group. *Clin Transl Oncol*. 2022;24(10):2010-20. doi: 10.1007/s12094-022-02860-5.
43. Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 2007;448(7153):561-6. doi: 10.1038/nature05945.
44. 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):10-3. doi: 10.1183/13993003.02431-2017.
45. 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. doi: 10.1016/j.clc.2016.10.007.
46. 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. doi: 10.1016/j.jtho.2020.04.033.
47. Wang R, Hu H, Pan Y, et al. RET fusions define a unique molecular and clinicopathologic subtype of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(35):4352-9. doi: 10.1200/JCO.2012.44.1477.
48. Gadgeel S, Shaw AT, Barlesi F, et al. Time to response in patients with advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer (NSCLC) receiving alectinib in the phase II NP28673 and NP28761 studies. *Lung Cancer Targets Ther*. 2019;10:125-30. doi: 10.2147/LCTT.S209231.
49. Li R, Hermann G, Baldini E, et al. Advanced nodal stage predicts venous thromboembolism in patients with locally advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2016;96(2016):41-7. doi: 10.1016/j.lungcan.2016.03.004.
50. Wang J, Hu B, Li T, et al. The EGFR-rearranged adenocarcinoma is associated with a high rate of venous thromboembolism. *Ann Transl Med*. 2019;7(23):724. doi: 10.21037/atm.2019.12.24.
51. Dou F, Li H, Zhu M, et al. Association between oncogenic status and risk of venous thromboembolism in patients with non-small cell lung cancer. *Respir Res*. 2018;19(1):1-7. doi: 10.1186/s12931-018-0791-2.
52. 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. doi: 10.1016/j.clc.2019.06.012.
53. Xiong W, Du H, Ding W, et al. The association between pulmonary embolism and the cancer-related genomic alterations in patients with NSCLC. *Respir Res*. 2020;21(1):1-6. doi: 10.1186/s12931-020-01437-6.
54. Nichetti F, Ligorio F, Zattarin E, et al. Is there an interplay between immune checkpoint inhibitors, thromboprophylactic treatments and thromboembolic events? Mechanisms and impact in non-small cell lung cancer patients. *Cancers (Basel)*. 2019;12(1):67. doi: 10.3390/cancers12010067.
55. Bu DX, Tarrío M, Maganto-García E, et al. Impairment of the programmed cell death-1 pathway increases atherosclerotic lesion development and inflammation. *Arter Thromb Vasc Biol*. 2011;31(5):1100-7. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.224709.
56. Cochain C, Chaudhari SM, Koch M, et al. Programmed cell death-1 deficiency exacerbates T cell activation and atherogenesis despite expansion of regulatory T cells in atherosclerosis-prone mice. *PLoS One*. 2014;9(4):1-10. doi: 10.1371/journal.pone.0093280.
57. Frattini M, Balestra D, Suardi S, et al. Different genetic features associated with colon and rectal carcinogenesis. *Clin Cancer Res*. 2004;10(12 Pt 1):4015-21. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0031.
58. Ades S, Kumar S, Alam M, et al. Tumor oncogene (KRAS) status and risk of venous thrombosis in patients with metastatic colorectal cancer. *J Thromb Haemost*. 2015;13(6):998-1003. doi: 10.1111/jth.12910.

59. Abufarhaneh M, Pandya RK, Alkhaja A, et al. Association between genetic mutations and risk of venous thromboembolism in patients with solid tumor malignancies: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2022;213:47-56. doi: 10.1016/j.thromres.2022.02.022.
60. Ortega Morán L, García Alfonso P, Aguilar Caballero I, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with colorectal cancer according to oncogenic status. *Clin Transl Oncol.* 2020;22(11):2026-31. doi: 10.1007/s12094-020-02339-1.
61. García Adrián S, González AR, de Castro EM, et al. Incidence, risk factors, and evolution of venous thromboembolic events in patients diagnosed with pancreatic carcinoma and treated with chemotherapy on an outpatient basis. *Eur J Intern Med.* 2022;105:30-7. doi: 10.1016/j.ejim.2022.07.020.
62. Carmona-Bayonas A, Jimenez-Fonseca P, Garrido M, et al. Multistate Models: Accurate and Dynamic Methods to Improve Predictions of Thrombotic Risk in Patients with Cancer. *Thromb Haemost.* 2019;119(11):1849-59. doi: 10.1055/s-0039-1694012.
63. Zaragoza-Huesca D, Garrido-Rodríguez P, Jiménez-Fonseca P, et al. Identification of Thrombosis-Related Genes in Patients with Advanced Gastric Cancer: Data from AGAMENON-SEOM Registry. *Biomedicines.* 2022;10(1):1-16. doi: 10.3390/biomedicines10010148.
64. Pfrepper C, Knödler M, Schorling RM, et al. Predictors for thromboembolism in patients with cholangiocarcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2022;148(9):2415-26. doi: 10.1007/s00432-021-03794-1.
65. Semrad TJ, O'Donnell R, Wun T, et al. Epidemiology of venous thromboembolism in 9489 patients with malignant glioma. *J Neurosurg.* 2007;106(4):601-8. doi: 10.3171/jns.2007.106.4.601.
66. Riedl J, Preusser M, Nazari PMS, et al. Podoplanin expression in primary brain tumors induces platelet aggregation and increases risk of venous thromboembolism. *Blood.* 2017;129(13):1831-9. doi: 10.1182/blood-2016-06-720714.
67. 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. doi: 10.1182/blood-2008-02-142422.
68. Watanabe J, Natsumeda M, Okada M, et al. Podoplanin Expression and IDH-Wildtype Status Predict Venous Thromboembolism in Patients with High-Grade Gliomas in the Early Postoperative Period. *World Neurosurg.* 2019;128:e982-e988. doi: 10.1016/j.wneu.2019.05.049.
69. Alan O, Telli TA, Tuylu TB, et al. Prognostic factors in progressive high-grade glial tumors treated with systemic approach: A single center experience. *J Oncol Pharm Pract.* 2021;27(2):329-39. doi: 10.1177/1078155220920684.
70. Mir Seyed Nazari P, Riedl J, Preusser M, et al. Combination of isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1) mutation and podoplanin expression in brain tumors identifies patients at high or low risk of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2018;16(6):1121-7. doi: 10.1111/jth.14129.
71. Dunbar A, Bolton KL, Devlin SM, et al. Genomic profiling identifies somatic mutations predicting thromboembolic risk in patients with solid tumors. *Blood.* 2021;137(15):2103-13. doi: 10.1182/blood.2020007488.
72. Muñoz AJ, de Toro M, Ortega L, et al. Venous thromboembolism incidence in cancer patients with germline BRCA mutations. *Clin Transl Oncol.* 2022;24(1):154-8. doi: 10.1007/s12094-021-02678-7.

CASO CLÍNICO 1

INCREMENTO DEL RIESGO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA EN PACIENTE CON ALTERACIÓN MOLECULAR ACCIONABLE

ANTECEDENTES PERSONALES

Varón de 66 años, alérgico a penicilinas.

Antecedentes de hipertensión arterial, hiperuricemia y pielonefritis complicada con riñón derecho atrófico hipofuncionante. Se sometió a una operación con láser de hiperplasia benigna de próstata.

ANTECEDENTES FAMILIARES

Tía paterna con diagnóstico de cáncer de mama a los 70 años.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Presenta buen estado general y se encuentra eupneico en reposo. La exploración cardiopulmonar es normal, sin ruidos sobreañadidos. No se auscultan soplos. El abdomen se aprecia blando, depresible e indoloro a la palpación. No se detectan masas ni megalias. Peristaltismo presente, los signos de Murphy y Blumberg resultan negativos. No hay edemas ni signos de trombosis venosa profunda.

MOTIVO DE CONSULTA

Acude al Servicio de Urgencias el 2 de octubre de 2022 por disnea progresiva y tos seca. A su llegada se realiza una radiografía de tórax,

donde se evidencian nódulos pulmonares múltiples bilaterales y adenopatías mediastínicas. La angiografía por tomografía axial computarizada (TAC) de tórax descarta tromboembolismo pulmonar y confirma la presencia de metástasis pulmonares bilaterales.

Clínicamente destacan un *performance status* de 2 e insuficiencia respiratoria con necesidad de oxigenoterapia en gafas nasales a 2 lpm, tos seca y fiebre. En el estudio de extensión (TAC) se detectan metástasis pulmonares bilaterales, adenopatías mediastínicas, así como una masa hepática única. La analítica muestra una elevación inespecífica de marcadores tumorales: antígeno del carcinoma de células escamosas, 3,2 ng/mL (0,1-2); CYFRA 21-1, 233,5 ng/mL (0-3,3); enolasa específica neuronal, 68,9 ng/mL; CA 125, 314,4 U/mL (0,1-35); CA 19-9, 59,1 U/mL (0,1-35).

Tras dos fibrobronoscopias fallidas, se lleva a cabo una mediastinoscopia con resección de tejido ganglionar.

DIAGNÓSTICO

La biopsia de ganglio linfático es compatible con adenocarcinoma moderadamente diferenciado, negativo para CK7 y CK20, positivo

para TTF-1 y napsina A. El estudio de biomarcadores resulta negativo para mutación en EGFR y ROS1 y positivo para reordenamiento de ALK. El PD-L1 muestra una puntuación de proporción tumoral (TPS, *tumor proportion score*) del 50%. TPS mayor o igual al 1%.

TRATAMIENTO Y RESPUESTA

El paciente inicia tratamiento con alectinib a dosis plenas (600 mg/12 horas) sin toxicidades reseñables. Se aplica la escala de riesgo de Khorrana con una puntuación de moderado riesgo. No se inicia trombotprofilaxis ambulatoria.

Tras 3 meses de tratamiento, se realiza una tomografía de reevaluación que evidencia una respuesta parcial superior al 50%.

EVOLUCIÓN

El paciente, asintomático desde el inicio del tratamiento con alectinib, acude a consulta por un aumento de volumen del miembro inferior derecho. Se solicita una ecografía Doppler, que revela una trombosis venosa profunda que afecta un segmento largo de la vena femoral superficial, la vena poplítea y los troncos tibioperoneos. Comienza tratamiento con heparina de bajo peso molecular que mantiene durante 6 meses, al final de los cuales continúa en respuesta de su enfermedad pulmonar. En la consulta se plantea continuar el tratamiento anticoagulante o limitarlo a los 6 meses que ha realizado. Para ello se valoran el riesgo de retrombosis y el riesgo de sangrado y se revisa la evidencia de guías clínicas al respecto (**Figura 1**).

Figura 1. Tratamiento extendido de la tomografía axial computarizada



ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; ASCO: American Society of Clinical Oncology; AVK: antagonistas de la vitamina K; ESMO: European Society for Medical Oncology; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; HBPM: heparinas de bajo peso molecular; ISTH/ITAC: International Society on Thrombosis and Haemostasis/International Initiative on Thrombosis and Cancer; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; QT: quimioterapia; SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica.

1. Key NS, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2020;38(5):496-520. doi: 10.1200/JCO.19.01461. 2. Streiff MB, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease. Version 1.2022. Disponible en: NCCN.org. 3. Farge D, et al. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncol.* 2022;23(7):e334-47. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00160-7. 4. Muñoz Martín AJ, et al. SEOM clinical guideline of venous thromboembolism (VTE) and cancer (2019). *Clin Transl Oncol.* 2020;22(2):171-86. doi: 10.1007/s12094-019-02263-z. 5. Falanga A, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol.* 2023;34(5):452-67. doi: 10.1016/j.annonc.2022.12.014.

Los factores predisponentes al sangrado son los siguientes:

- Hemorragia previa.
- Insuficiencia renal grave (filtrado glomerular < 30 mL/min).
- Trombocitopenia < 50.000/mL.
- Coagulopatía.
- Anemia.
- Neoplasia de próstata y colorrectal.
- Tumor primario no resecado con afectación de alguna mucosa.
- Tumor primario con afectación vascular.
- Afectación tumoral del sistema nervioso central.

El paciente no padece ninguno de ellos. Finalmente, tras considerar el elevado riesgo de ETV de los pacientes con adenocarcinoma de pulmón ALK mutados, dada la ausencia de factores predisponentes al sangrado, se considera mantener la tromboprofilaxis secundaria de manera indefinida. Se consensúa con el paciente revisar la continuidad en cada reevaluación de la enfermedad y se siguen, por tanto, el tratamiento antineoplásico y el tratamiento antitrombótico. El paciente continúa ambos en la actualidad y mantiene una respuesta parcial, una puntuación en la escala del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 y una muy buena calidad de vida subjetiva.

CASO CLÍNICO 2

MANEJO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VISCERAL INCIDENTAL

ANTECEDENTES PERSONALES

Mujer de 55 años que padece artritis reumatoide. En su tratamiento habitual destacan el deflazacort y el ibuprofeno si precisa. La puntuación en la escala del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) es 0.

EXPLORACIÓN FÍSICA

En septiembre de 2018 acude a la consulta de digestivo por una epigastralgia de 2 años de evolución. Se palpa una tumoración en el hipocondrio derecho, por lo que se solicitan una resonancia magnética nuclear (RMN) y una tomografía axial computarizada (TAC).

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

La RMN hepática revela una masa en los segmentos laterales (II-III y IV) del lóbulo hepático izquierdo de 51 x 87 x 55 mm. La TAC de tórax, abdomen y pelvis informa de una masa hepática de 87 x 55 x 55 mm, cuyas características sugieren un colangiocarcinoma intrahepático.

DIAGNÓSTICO

Con la sospecha de colangiocarcinoma intrahepático, la paciente es intervenida en

octubre de 2018 mediante hepatectomía izquierda y colecistectomía sin complicaciones. El resultado anatomopatológico es un colangiocarcinoma tipo adenocarcinoma con patrón acinar y trabecular pobremente diferenciado que presenta invasión linfovascular y perineural. La cápsula hepática no evidencia infiltración y se aprecian bordes de resección libres, el más cercano a 3 mm; pT3NxM0, R0.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

En el comité se decide iniciar tratamiento adyuvante con el esquema gemcitabina-capecitabina en paciente con ECOG 0. Recibe cuatro ciclos desde diciembre de 2018 hasta febrero de 2019.

En julio de 2019 se produce una recaída hepática y aparecen adenopatías y un nódulo suprarrenal con un intervalo libre de enfermedad de 8 meses. La punción aspirativa con aguja fina con citología es altamente sospechosa de malignidad y se inicia tratamiento para primera línea metastásica con cisplatino-gemcitabina, desde agosto hasta diciembre de 2019 (seis ciclos).

En enero de 2020 la TAC de control muestra progresión de la enfermedad con un aumento de tamaño de la lesión hepática y un intervalo libre de progresión (ILP) de 5,5 meses.

En marzo inicia tratamiento de segunda línea con FOLFOX hasta noviembre de 2020, cuando se evidencia progresión con un ILP de 8 meses. Además, en esta TAC de reevaluación se detecta trombosis venosa esplácnica. Se revisa la indicación de tratamiento

antitrombótico con el posicionamiento de las guías (**Figura 1**).

Dada la situación de progresión de la enfermedad, y tras consensuarlo con la paciente, se acuerda comenzar tratamiento con heparinas de bajo peso molecular. La paciente continúa con el tratamiento hasta la aparición de insuficiencia hepática a causa de la enfermedad basal, que tiene lugar 3 meses más tarde. La paciente fallece por este motivo.

Figura 1. Guías internacionales: ETV incidental.

Aunque los datos son limitados, las recomendaciones actuales sugieren para el **embolismo pulmonar y la trombosis venosa profunda incidentales el mismo tratamiento que para los pacientes sintomáticos**¹⁻⁵.

ASCO 2019 ¹	NCCN 2022 ²	SEOM 2019 ³	ACCP 2021 ⁴	ITAC 2022 ⁵
✓ Debe ser tratada de la misma manera que la ETV sintomática.	✓ Debe ser tratada con anticoagulación igual que la ETV sintomática.	✓ Se recomienda tratar de la misma manera que la ETV sintomática (1B).	✓ Se sugiere el mismo tratamiento inicial y a largo plazo que en la ETV sintomática (recomendación fuerte, certeza moderada de la evidencia).	✓ Se recomienda tratar con anticoagulación, igual que la ETV sintomática.

El tratamiento de la **embolia pulmonar aislada subsegmentaria incidental o la trombosis venosa esplácnica incidental** debe individualizarse en cada paciente. A pesar de la poca evidencia disponible, **se sugiere considerar la terapia anticoagulante** (nivel de evidencia: 2C) (SEOM 2019)³.

ACCP: American College of Chest Physicians; ASCO: American Society of Clinical Oncology; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; ITAC: International Initiative on Thrombosis and Cancer; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica.

1. Key NS, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2020;38(5):496-520. doi: 10.1200/JCO.19.01461. **2.** Streiff MB, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease. Version 1.2022. Disponible en: NCCN.org. **3.** Muñoz Martín AJ, et al. SEOM clinical guideline of venous thromboembolism (VTE) and cancer (2019). *Clin Transl Oncol.* 2020;22(2):171-86. doi: 10.1007/s12094-019-02263-z. **4.** Stevens SM, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2021;160(6):e545-e608. doi: 10.1016/j.chest.2021.07.055. **5.** Farge D, et al. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncol.* 2022;23(7):e334-47. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00160-7.

CUESTIONARIO

1. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es falsa?

- a. La incidencia acumulada de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) a los 12 meses se ha triplicado en los pacientes con cáncer en los últimos 30 años.
- b. La incidencia de ETV se multiplica por seis en los pacientes que reciben quimioterapia o terapia dirigida.
- c. Durante la evolución de la neoplasia, entre el 4 y el 20% de los pacientes con cáncer sufrirán un episodio de ETV, lo cual va a depender en gran medida del tipo de tumor y del estadio.
- d. La incidencia real de ETV en el paciente con cáncer se considera infraestimada, ya que el hallazgo de trombos en series de autopsias puede llegar al 50%.

2. ¿Cuál de los siguientes no es un biomarcador de trombosis asociada al cáncer?

- a. Recuento de plaquetas ($> 350.000/\mu\text{L}$) y recuento de leucocitos ($> 11.000/\mu\text{L}$).
- b. Dímero D.
- c. Células tumorales sobre la expresión del factor tisular y factor tisular circulante.
- d. Recuento de neutrófilos ($> 5.000/\mu\text{L}$).

3. Respecto a la tromboprofilaxis ambulatoria, ¿cuál de las siguientes opciones es correcta?

- a. La decisión de tratamiento profiláctico en pacientes con cáncer se ha de sustentar en la consideración del riesgo individual de trombosis y de sangrado.
- b. Deben tenerse también en cuenta la situación de tratamiento del paciente (tratamiento ambulatorio o ingresado, ingresado para cirugía, portador de catéter venoso central), el fármaco o el modo de administración empleado.
- c. Debe considerarse también el impacto que supondrá para el paciente, en términos de coste y de calidad de vida.
- d. Todas las opciones anteriores son correctas.

4. En relación con el estudio METROS, ¿cuál de las siguientes opciones es incorrecta?

- a. En el estudio METROS participaron pacientes con cáncer de pulmón no microcítico previamente tratados y reordenamientos de ROS1 o amplificaciones/mutaciones en MET.
- b. Estos pacientes recibían tratamiento con alectinib.
- c. Los 26 pacientes con alteraciones en MET presentaron una incidencia de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) del 15,3%, inferior a la de la cohorte con alteraciones en ROS1, donde fue de hasta el 41,6% ($p = 0,036$).
- d. No se observaron diferencias en términos de supervivencia global en las cohortes con ETV y sin ETV, aunque la mediana no se alcanzó en el segundo grupo.

5. Con respecto al carcinoma de colon BRAF positivo y el riesgo de ETV, ¿cuál de las siguientes opciones es correcta?

- a. En el estudio de Ortega y cols., 41 pacientes (21,1%) experimentaron enfermedad tromboembólica venosa (ETV).
- b. La incidencia fue del 19,1% en los pacientes con mutación en RAS, del 28,6% en los pacientes con mutación en BRAF y del 21% en los pacientes con triple mutación salvaje ($p =$ no significativa).
- c. En el análisis multivariante, una puntuación en la escala del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) ≥ 2 fue el único predictor independiente de ETV (*odds ratio*: 8,73; intervalo de confianza del 95%: 1,32-57,82; $p = 0,025$).
- d. Todas las opciones anteriores son correctas.

6. En el contexto del cáncer gástrico se han identificado diversos genes, todavía no validados prospectivamente, que podrían estar implicados en el mecanismo de desarrollo de la trombosis, independientemente del tipo histológico de Lauren que se presente. Entre ellos se encuentran:

- a. CRELD1.
- b. KCNH8.
- c. CRYGN.
- d. Todos ellos.

CUESTIONARIO

7. En el estudio de Semrad y cols., ¿qué factores de riesgo para enfermedad tromboembólica venosa se consideraron?

- a. La edad avanzada.
- b. La histología del glioblastoma multiforme.
- c. Tres o más comorbilidades crónicas.
- d. Todas las opciones anteriores.

8. ¿Cuál de las siguientes opciones no es correcta según el estudio de Nazari y cols.?

- a. Puntuación 1 = IDH1mut con podoplanina baja e IDH1wt sin podoplanina.
- b. Puntuación 2 = IDH1wt con podoplanina baja.
- c. Puntuación 3 = IDH1wt con podoplanina media.
- d. Puntuación 4 = IDH1mut con podoplanina alta.

9. ¿Cuál de las siguientes mutaciones se asoció a riesgo incrementado de enfermedad tromboembólica venosa en el estudio de Dunbar y cols.?

- a. STK11 y KRAS.
- b. CTNNB1, KEAP1 y CDKN2B.
- c. MET.
- d. Todas ellas se asociaron a riesgo incrementado de trombosis.

10. ¿Las mutaciones en BRCA se relacionan con mayor riesgo de trombosis?

- a. No.
- b. Solo en el caso del carcinoma de ovario.
- c. Solo en el caso del carcinoma de mama.
- d. Sí.

© 2024 SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica)
© 2024 Los Autores

El contenido del documento refleja las opiniones, criterios, conclusiones y/o hallazgos de los autores. Cualquier producto mencionado deberá ser prescrito y utilizado de acuerdo con la ficha técnica autorizada en España.

Formación Médica Continuada

Solicitada la acreditación a la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid.

Para acceder al cuestionario de acreditación, entre en la sección de **Formación online** de la página web de SEOM:

<https://seom.org/ir/revisionescientificas>

- 1 Acceda a la revisión científica correspondiente y haga clic en **Examen**.
 - 2 Será redirigido a la página web de Formación Médica de Springer Healthcare. Para registrarse, haga clic en **Crear cuenta** y aporte todos los datos, acepte los términos de uso y finalice haciendo clic en **Crear cuenta**.
 - 3 Recibirá un e-mail con un enlace, en el que deberá hacer clic para confirmar su registro.
 - 4 La primera vez que entre al curso se le solicitará el código de matriculación:
- SEOM**
- 5 Una vez que haga clic en "Matricularme", quedará matriculado en el curso y podrá ver los contenidos y el cuestionario de acreditación.

El examen estará disponible hasta el 03/06/2025.

Para obtener la acreditación deberá responder correctamente al 80% de las preguntas.



Sección SEOM

Trombosis y Cáncer
