

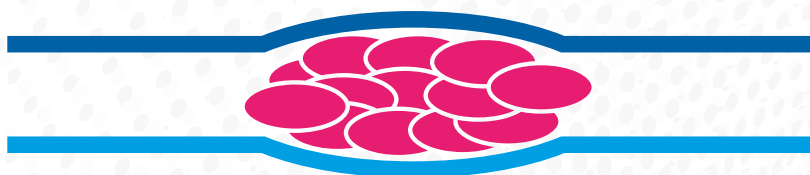
Organiza:



Actividad de formación continuada online

TROMBOEMBOLISMO VENOSO ASOCIADO A CÁNCER

más allá de las guías clínicas



www.etvycancer.com

Módulo 2.

Prevención y tratamiento del TEV: influencia de factores relacionados con la neoplasia o su tratamiento

Lección 5.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes que reciben tratamiento con fármacos antiangiogénicos

Pedro Pérez Segura

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Auspiciado por:



Sociedad Española de
Hematología y Hemoterapia



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA
La visión global de la persona enferma



Sociedad Española
de Oncología Médica



SETH

Sociedad Española
de Trombosis y Hemostasia

Lección 5.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes que reciben tratamiento con fármacos antiangiogénicos



1. RELACIÓN ENTRE LA ANGIOGÉNESIS Y EL CÁNCER (FIGURAS 1 Y 2)

La formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos preexistentes (angiogénesis) es un proceso normal en nuestra fisiología pero, en ocasiones, cuando se produce de manera aberrante, puede ser un factor crucial en el desarrollo del cáncer.

La vascularización de los tumores depende de la liberación de factores angiogénicos asociados al tumor y producidos por sus células o por células inflamatorias (macrófagos), que penetran en el tumor.

Existen multitud de factores angiogénicos que favorecen la producción de estos neovasos. Los 2 factores angiogénicos tumorales más importantes son el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) (Tabla 1) y el factor de crecimiento básico de los fibroblastos (bFGF). Además de los factores angiogénicos, las células tumorales o las células huésped producen factores antiangiogénicos, entre los que se encuentran la angiostatina, la endostatina y la vasculostatina.

Estos factores son elementos fundamentales tanto para el desarrollo del cáncer como para su proceso de metastatización.

Dada su importancia, en los últimos años se ha trabajado de manera intensa en el conocimiento de esta vía y sus factores, así como en el diseño de fármacos antiangiogénicos.

Lección 5.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes que reciben tratamiento con fármacos antiangiogénicos

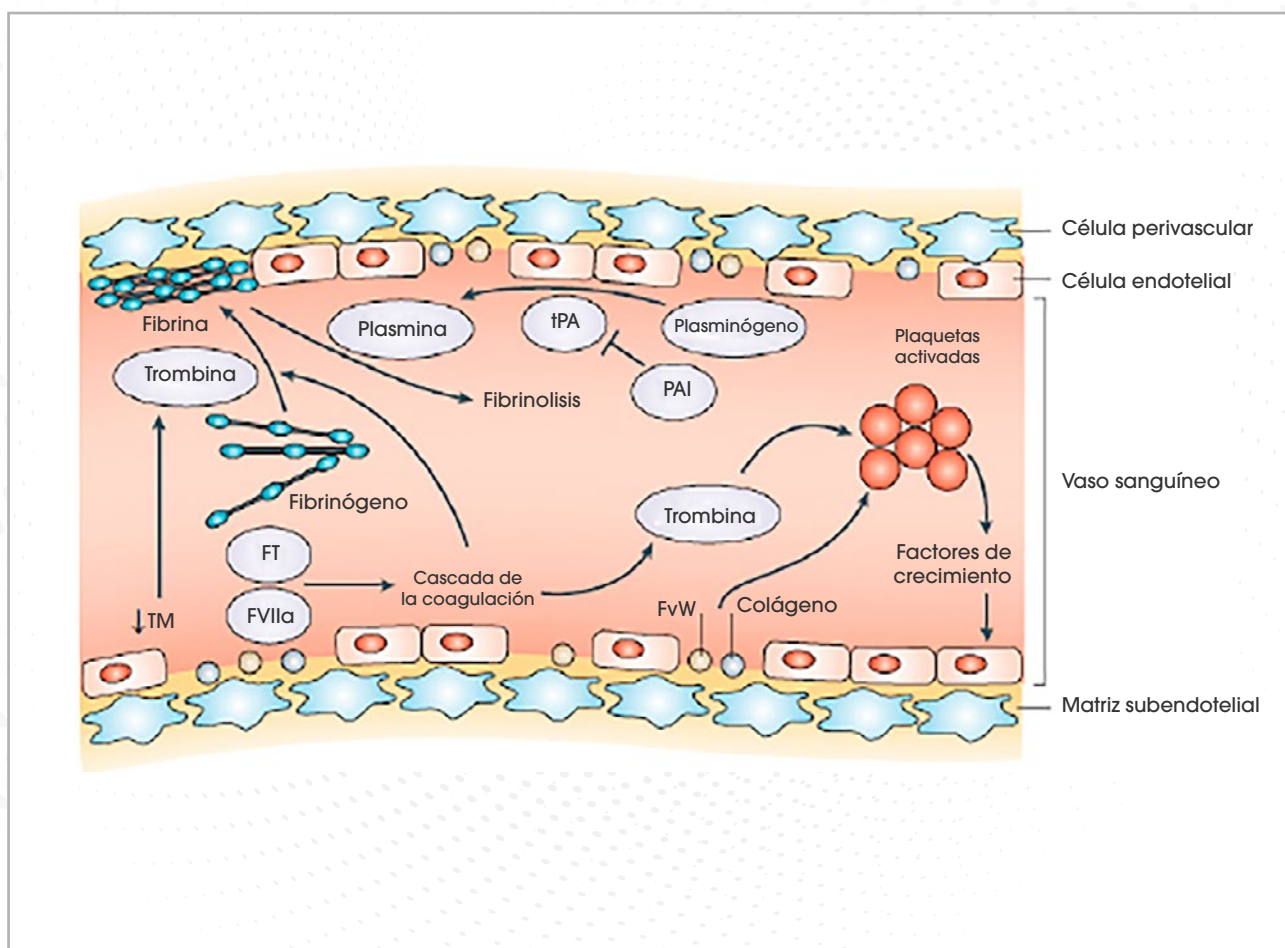


Figura 1. Relación entre angiogénesis y coagulación. FT: factor tisular; FvW: factor de von Willebrand; PAI: inhibidor del activador del plasminógeno; TM: trombomodulina; tPA: activador tisular del plasminógeno.

Lección 5.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes que reciben tratamiento con fármacos antiangiogénicos

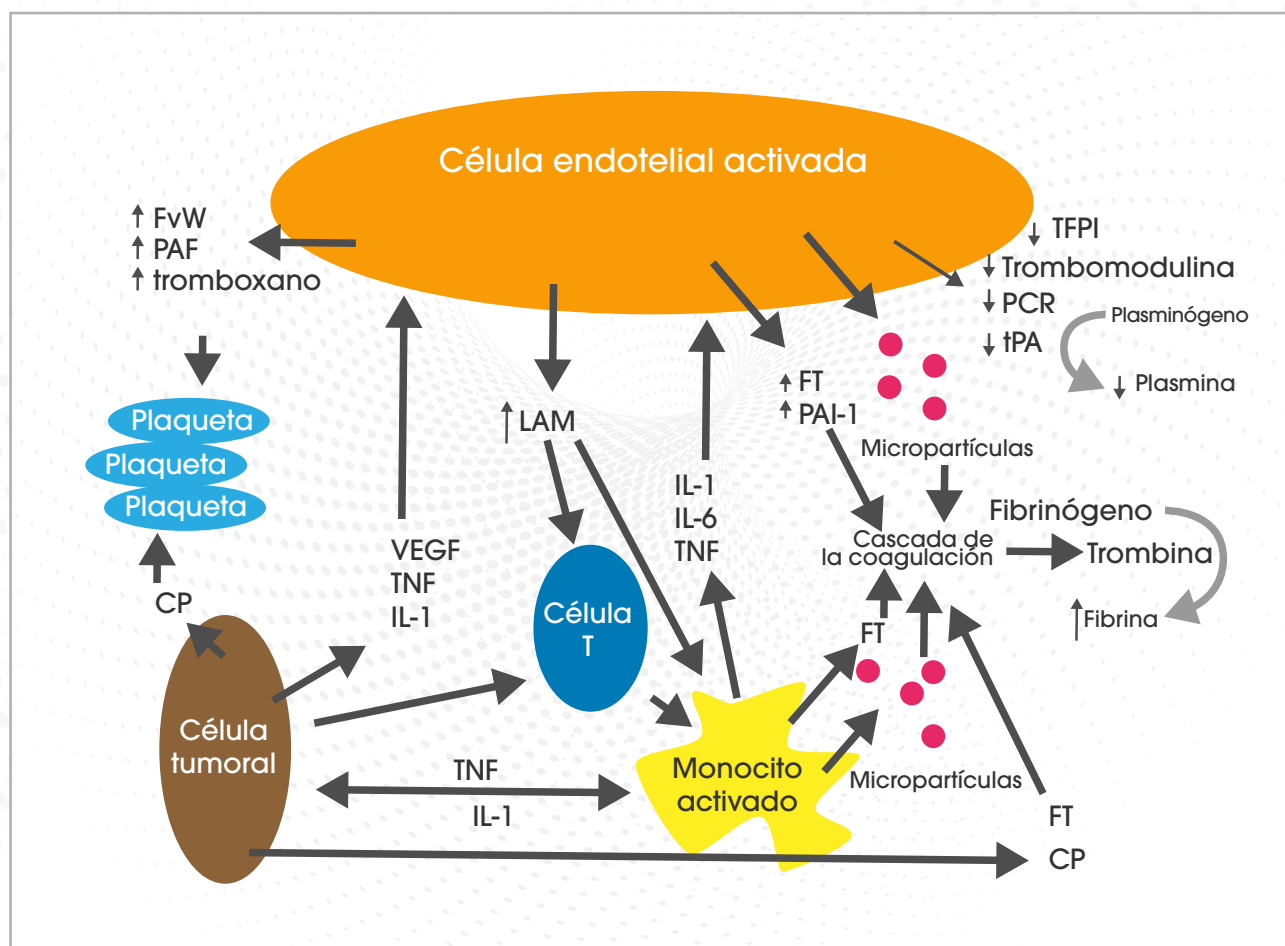


Figura 2. Alteración de la célula endotelial en relación con la célula tumoral. FT: factor tisular; FvW: factor de von Willebrand; IL: interleucina; PAF: factor activador de plaquetas; PAI: inhibidor del activador del plasminógeno; TFPI: inhibidor de la vía del factor tisular; TM: trombomodulina; TNF: factor de necrosis tumoral; tPA: activador tisular del plasminógeno; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular.

Lección 5.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes que reciben tratamiento con fármacos antiangiogénicos



PRESIÓN ARTERIAL	● Disminución de la respuesta barorreceptora ● Vasodilatación ● Aumento de ON y PGI₂
FUNCIÓN RENAL	● Aumento del filtrado de proteínas ● Aumento de la supervivencia del podocito
ACTIVACIÓN DE LA CASCADA DE LA COAGULACIÓN	● Aumento del FT ● Aumento del FvW
ANGIOGÉNESIS	● Proliferación endotelial ● Aumento de la migración ● Aumento de la formación tubular ● Hiperpermeabilidad
HOMEOSTASIS VASCULAR	● Aumento de la supervivencia de las CE ● Aumento de la integridad vascular
INMUNOMODULACIÓN	● Inhibición del funcionamiento de las CD
FUNCIÓN MEDULAR	● Aumento de la mielopoyesis
TIROIDES	● Estimulación de la función tiroidea

CD: células dendríticas; CE: células endoteliales; FT: factor tisular; FvW: factor de von Willebrand; ON: óxido nítrico; PGI₂, prostaglandina I₂

Tabla 1. Funciones del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF).

Lección 5.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes que reciben tratamiento con fármacos antiangiogénicos



2. RELACIÓN ENTRE LA ANGIOGÉNESIS Y LA COAGULACIÓN^[1,2]

La relación existente entre los procesos de coagulación y la angiogénesis es conocida desde hace tiempo.

Las funciones fisiológicas de los factores que intervienen en la angiogénesis tienen que ver con el mantenimiento y la protección del endotelio normal, órgano muy importante en la regulación de funciones como la producción de mediadores vasoactivos o la expresión de diferentes moléculas implicadas en el proceso de coagulación y trombosis.

Entre estos factores que intervienen en la coagulación y que se pueden ver afectados por factores angiogénicos están el óxido nítrico, el factor tisular (FT), PAI-1, AP-1, NFκB, angiotensina II, endotelina-1, PGI_2 ,...

Dentro de estos factores, el FT es, probablemente, el nexo entre cáncer y trombosis. La demostración de la existencia de FT en las células endoteliales vasculares relacionadas con el tumor sugiere que los nuevos vasos formados como resultado de las señales angiogénicas generadas por el tumor pueden ser más susceptibles a la trombogénesis. Algunos trabajos demuestran que aquellos tumores que expresan altos niveles de FT están altamente vascularizados y que la neoangiogénesis ocurría a pesar del uso de anticoagulación. Estos resultados claramente sugieren un nuevo papel para el FT en la estimulación de la angiogénesis, independiente de su función como desencadenante primario de la coagulación sanguínea.

Desde un punto de vista funcional, las células tumorales secretan VEGF, procoagulantes, interleucina 1 (IL-1), factor de necrosis tumoral alfa ($TNF-\alpha$) y FT. Se produce una activación directa de los linfocitos T por las células tumorales, de los monocitos por el $TNF-\alpha$ y la IL-1, y se activan las plaquetas por el procoagulante. Todas estas activaciones desencadenan una cascada de factores que afectan a las células endoteliales, produciendo factores procoagulantes y disminuyendo, a la vez, el FT activador del plasminógeno, la trombomodulina, el inhibidor del FT y el factor activador de las plaquetas. La activación de la cascada de la coagulación produce un incremento de trombina que convierte el fibrinógeno en fibrina. La disminución de factores anticoagulantes y de fibrinolisis, y el incremento de la activación plaquetaria, la trombina y la fibrina hacen que se produzca una situación de protrombosis.

Lección 5.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes que reciben tratamiento con fármacos antiangiogénicos



3. INHIBIDORES DE LA TIROSINA CINASA CON ACTIVIDAD ANTIANGIOGÉNICA

El conocimiento de las vías moleculares por las cuales se conectan angiogénesis-cáncer-trombosis ha permitido el diseño y el desarrollo de clínicos de diferentes moléculas inhibidoras de estas vías.

Dentro de ellas podemos identificar 2 grandes grupos: los inhibidores de la tirosina cinasa (ITK) y los anticuerpos monoclonales.

De los ITK sabemos que, además de su actividad antitumoral, dentro de sus efectos secundarios, tanto la toxicidad cardíaca como la arterial están claramente relacionadas; sin embargo, su conexión con el tromboembolismo venoso (TEV) es menos clara.

De manera global, diferentes metaanálisis han analizado este problema. Uno de ellos, publicado por Sonpavde *et al.*⁽³⁾, en el que se han analizado más de 7.000 pacientes derivados de 17 ensayos clínicos, no objetiva un incremento del riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) para este tipo de fármacos (RR: 1,10; IC 95%: 0,73-1,66; $p = 0,64$). Un segundo metaanálisis publicado el mismo año⁽⁴⁾ tampoco encuentra diferencias en comparación con controles que no recibieron este tipo de tratamientos, con una incidencia global del 3% (RR: 0,912; IC 95%: 0,617-1,348; $p = 0,643$). En él se analizaron 14 estudios fase 2 y 3.

Lección 5.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes que reciben tratamiento con fármacos antiangiogénicos



El análisis desagregado de los fármacos más importantes de esta familia arroja datos similares:

1. Sunitinib: se han detectado eventos tromboembólicos venosos en el 1% de los pacientes tratados con este fármaco (fundamentalmente, tumor del estroma gastrointestinal -GIST- y cáncer colorrectal)⁽⁵⁾.
2. Pazopanib: la información obtenida de los estudios en cáncer colorrectal metastásico y sarcomas de partes blandas demuestra que en sarcomas la incidencia fue del 5% frente al 2% de cáncer colorrectal⁽⁶⁾.
3. Axitinib: de todos los pacientes incluidos en ensayos clínicos (aproximadamente 359), el 3,9% desarrollaron ETV siendo de grado 3-4 el 3,4% del total⁽⁷⁾.
4. Otros ITK: en otros fármacos como sorafenib o vandetanib no se han reportado casos de ETV⁽⁸⁾.

Lección 5.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes que reciben tratamiento con fármacos antiangiogénicos



4. ANTICUERPOS MONOCLONALES CON ACTIVIDAD ANTIANGIOGÉNICA

La otra familia de fármacos antiangiogénicos son los anticuerpos monoclonales: los más importantes son bevacizumab, aflibercept y ramucirumab.

4.1. BEVACIZUMAB

Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado contra el VEGF. Los datos de los que disponemos en la actualidad se basan, fundamentalmente, en metaanálisis y son controvertidos. El primero de ellos⁽⁹⁾ incluyó casi 8.000 pacientes con diferentes tumores sólidos de 15 ensayos clínicos aleatorizados y este trabajo demostró que existía un aumento del riesgo de ETV para los pacientes que recibían bevacizumab (RR: 1,33; IC 95%: 1,13-1,56; $p < 0,001$). En este trabajo también se analizó si diferentes dosis modificaban el riesgo de desarrollar ETV en pacientes en tratamiento con bevacizumab; tanto la dosis de 5 mg/kg como la de 2,5 mg/kg incrementaban significativamente el riesgo. Otros trabajos difieren de este metaanálisis; uno de ellos analiza los datos de 5 ensayos clínicos (1.745 pacientes)⁽¹⁰⁾ con cánceres avanzados en los que no se objetiva incremento del riesgo de ETV (HR: 0,89; IC 95%: 0,66-1,20; $p = 0,44$) pero sí de trombosis arteriales. Un estudio más reciente⁽¹¹⁾ de los datos individualizados de 6.055 pacientes de 10 ensayos aleatorizados muestra una incidencia no ajustada de ETV de cualquier grado en el 10,9% de los pacientes con bevacizumab frente al 9,8% en el grupo control (OR: 1,14; IC 95%: 0,96-1,35; $p = 0,13$). La incidencia por 100 pacientes/año (ajustada por tiempo) fue de 18,5 para bevacizumab y 20,3 para el grupo (rate ratio: 0,91; IC 95%: 0,77-1,06; $p = 0,23$).

En el análisis multivariado de este estudio se identifican como factores de riesgo para el desarrollo de ETV la edad mayor de 65 años, el ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 1-2, la existencia de antecedentes de trombosis venosa profunda (TVP), el tratamiento anticoagulante activo y la cirugía reciente.

Lección 5.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes que reciben tratamiento con fármacos antiangiogénicos



4.2. AFLIBERCEPT

Se trata de una proteína de fusión recombinante que bloquea la actividad de VEGF-A, VEGF-B y el factor de crecimiento placentario (PIGF). La asociación de aflibercept y quimioterapia no parece incrementar el riesgo de ETV⁽¹²⁾.

4.3. RAMUCIRUMAB

Anticuerpo monoclonal humano IgG1 que se une al dominio extracelular del VEGFR-2, bloqueando su unión a VEGF. Los datos de los que disponemos en la actualidad demuestran que el uso de este fármaco no incrementa el riesgo de ETV⁽¹³⁻¹⁶⁾.

Quisiera hacer mención a un trabajo recientemente publicado por el Registro Español Teseo a propósito de la posibilidad de que los antiangiogénicos generen inestabilidad en el trombo, lo que se asociaría a una mayor incidencia de embolias pulmonares^[17]. Se trata de un estudio observacional prospectivo y consecutivo de pacientes oncológicos que han desarrollado eventos trombóticos. En este trabajo se objetiva que la incidencia de embolias pulmonares es mayor en el grupo de pacientes que están en tratamiento con antiangiogénicos en comparación con los que reciben otras terapias (71,2%, IC 95%: 62,1-78,9% vs. 57,2%, IC 95%: 54,6-59,7%; $p = 0,004$).

Lección 5.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes que reciben tratamiento con fármacos antiangiogénicos



5. MIELOMA MÚLTIPLE Y ANTIANGIOGÉNICOS

Una situación especial en la relación existente entre antiangiogénicos y trombosis es la asociada al mieloma múltiple. En este tipo de tumores se utilizan algunos fármacos con actividad antiangiogénica que no se utilizan en otros tumores sólidos; estamos hablando de la talidomida y la lenalidomida.

En los pacientes con este tipo de patología que reciben tratamiento con alguno de estos 2 fármacos el riesgo de ETV oscila entre el 10 y el 28%⁽¹⁸⁻²¹⁾.

De manera global, el riesgo se incrementa cuando asociamos quimioterapia y/o dexametasona a la talidomida/lenalidomida y nunca cuando se dan en monoterapia. Tampoco existen diferencias entre ambos antiangiogénicos, presentando una incidencia similar de ETV independientemente de que utilicemos la talidomida o la lenalidomida.

Lección 5.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes que reciben tratamiento con fármacos antiangiogénicos



6. PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN PACIENTES EN TRATAMIENTO CON ANTIANGIOGÉNICOS

El manejo de los pacientes con tratamiento antiangiogénico en relación con la trombosis venosa no debe ser diferente al de cualquier otro paciente oncológico salvo en los pacientes con mieloma múltiple.

Tanto en la profilaxis como en el tratamiento de la ETV establecida, las dosis y la duración de las mismas no se modifican por el hecho de que el paciente esté en tratamiento antiangiogénico. Sin embargo, dadas las controversias que existen en cuanto a bevacizumab, deberemos ser más cuidadosos en la indicación de profilaxis y en el seguimiento de la duración/dosis de la anticoagulación terapéutica, valorando siempre la relación beneficio/perjuicio para el paciente.

En el caso del mieloma múltiple, se recomienda profilaxis en los pacientes que reciban talidomida o lenalidomida bien con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) o dicumarínicos manteniendo un INR de entre 2 y 3 siempre y cuando el paciente tenga 2 o más factores de riesgo. La profilaxis con ácido acetilsalicílico (AAS) es una opción para estos pacientes cuando no estén en este grupo⁽²²⁾.

Existen modelos que nos permiten calcular el riesgo de desarrollo de trombosis en estos pacientes, así como qué tipo de acción preventiva debe utilizarse^[23,24] (**Tabla 2 y Tabla 3**).

Lección 5.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes que reciben tratamiento con fármacos antiangiogénicos



VARIABLE	PUNTUACIÓN
CIRUGÍA EN LOS 90 DÍAS PREVIOS	+2
RAZA ASIÁTICA	-3
HISTORIA DE ETV	+3
EDAD ≥ 80 AÑOS	+1
DEXAMETASONA	
• Dosis estándar (120-160 mg/ciclo)	+1
• Altas dosis (> 160 mg/ciclo)	+2
ALTO RIESGO (≥ 2 puntos) → se recomienda alguna de las siguientes opciones:	• Enoxaparina 40 mg s.c. diaria • Dalteparina 5.000 UI s.c. diaria • Warfarina (INR 2-3) • Apixabán 2,5 mg v.o. diario [25]
BAJO RIESGO (< 2 puntos) → se recomienda alguna de las siguientes opciones:	• Nada • AAS 81-325 mg diario

Tabla 2. Valoración del riesgo de trombosis en pacientes con mieloma múltiple (MM) en tratamiento con agentes inmunomoduladores: escala SAVED^[23]. AAS: ácido acetilsalicílico; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; s.c.: subcutáneo; v.o.: vía oral.

Lección 5.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes que reciben tratamiento con fármacos antiangiogénicos



VARIABLE	PUNTUACIÓN
TERAPIA INMUNOMODULADORA	+4
IMC $\geq$ 25 KG/M ²	+1
FRACTURA DE PELVIS, CADERA O FÉMUR	+4
USO DE ERITROPOYETINA	+1
DOXORUBICINA	+3
DEXAMETASONA - Dosis baja ($\leq$ 160 mg/ciclo) - Altas dosis ($>$ 160 mg/ciclo)	+2 +4
RAZA ASIÁTICA	-3
ETV PREVIA AL DIAGNÓSTICO DE MM	+5
ACCESO VENOSO CENTRAL	+2
TROMBOPROFILAXIS PREVIA: HBPM A DOSIS TERAPÉUTICA O WARFARINA	-4
TROMBOPROFILAXIS PREVIA: HBPM A DOSIS PROFILÁCTICA O AAS	-3
ALTO RIESGO ($>$ 3 puntos) → se recomienda alguna de las siguientes opciones:	
- Enoxaparina 40 mg s.c. diaria - Dalteparina 5.000 UI s.c. diaria - Warfarina (INR 2-3) - Apixabán 2,5 mg v.o. diario [25]	
BAJO RIESGO ($\leq$ 3 puntos) → se recomienda alguna de las siguientes opciones:	
- Nada - AAS 81-325 mg diario	

Tabla 3. Valoración de riesgo de trombosis en pacientes con mieloma múltiple (MM) en tratamiento con agentes inmunomoduladores: escala IMPEDE VTE^[24]. AAS: ácido acetilsalicílico; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; HBPM: heparina de bajo peso molecular; IMC: índice de masa corporal; s.c.: subcutáneo; v.o.: vía oral.

Lección 5.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes que reciben tratamiento con fármacos antiangiogénicos



7. CONCLUSIONES

- La relación entre angiogénesis, cáncer y trombosis está bien documentada.
- En la actualidad disponemos de numerosos fármacos con capacidad antiangiogénica de enorme interés en oncología.
- De ellos, los ITK no parecen incrementar el riesgo de ETV de manera significativa.
- Sin embargo, los anticuerpos monoclonales son un poco más controvertidos.
- El manejo médico de estos pacientes en relación con el tratamiento antiangiogénico debe ser valorado de manera individualizada sopesando el beneficio antitumoral con el posible perjuicio trombótico.

Lección 5.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes que reciben tratamiento con fármacos antiangiogénicos



8. BIBLIOGRAFÍA

1. Verheul HM, Pinedo HM. Possible molecular mechanisms involved in the toxicity of angiogenesis inhibition. *Nat Rev Cancer*. 2007 Jun;7(6):475-85. [\[Pubmed\]](#)
2. Van Heeckeren WJ, Sanborn SL, Narayan A, Cooney MM, McCrae KR, Schmaier AH, Remick SC. Complications from vascular disrupting agents and angiogenesis inhibitors: aberrant control of hemostasis and thrombosis. *Curr Opin Hematol*. 2007 Sep;14(5):468-80. [\[Pubmed\]](#)
3. Sonpavde G, Je Y, Schutz F, Galsky MD, Paluri R, Rosenberg JE, et al. Venous thromboembolic events with vascular endothelial growth factor receptor tyrosin kinase inhibitors : a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trial. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013 Jul;87(1):80-9. [\[Pubmed\]](#)
4. Qi WX, Min DL, Shen Z, Sun YJ, Lin F, Tang LN, et al. Risk of venous thromboembolic events associated with VEGFR-TKIs: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2013 Jun 15;132(12):2967-74. [\[Pubmed\]](#)
5. EMA. Sutent. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Disponible en: [\[Enlace\]](#)
6. EMA. Votrient. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Disponible en: [\[Enlace\]](#)
7. EMA. Inlyta. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Disponible en: [\[Enlace\]](#)
8. Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol*. 2012 Jan 10;30(2):134-41. [\[Pubmed\]](#)
9. Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, Zhu X, Wu S. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA*. 2008 Nov 19;300(19):2277-85. [\[Pubmed\]](#)
10. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, Gerber HP, Miller K, Kabbinavar F, et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst*. 2007 Aug 15;99(16):1232-9. [\[Pubmed\]](#)
11. Hurwitz HI, Saltz LB, Van Cutsem E, Cassidy J, Wiedemann J, Sirzén F, et al. Venous thromboembolic events with chemotherapy plus bevacizumab: a pooled analysis of patients in randomized phase II and III studies. *J Clin Oncol*. 2011 May 1;29(13):1757-64. [\[Pubmed\]](#)
12. Tabernero J, Allegra CJ, Rougier PR, Scagliotti G, Agop P, Lakomy R, et al. Meta-analysis of anti-VEGF class adverse events from three double-blind, placebo-controlled phase III trials with IV aflibercept. *J Clin Oncol* 2012; 30(Suppl 4): 561. Disponible en: [\[Enlace\]](#)
13. Fuchs Cs, Tomasek J, Young CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, et al.; REGARD Trial Investigators. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-esophageal junctiona adenocarcinoma (REGARD): an international, randomized, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2014 Jan 4;383(9911):31-9. [\[Pubmed\]](#)

Lección 5.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes que reciben tratamiento con fármacos antiangiogénicos



14. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, Prabhash K, Syrigos KN, Goksel T, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomized phase 3 trial. *Lancet*. 2014 Aug 23;384(9944):665-73. [\[Pubmed\]](#)
15. Mackey JR, Ramos-Vázquez M, Lipatov O, McCarthy N, Krasnozhan D, Semiglazov V, et al. Primary results of ROSE/TRIO-12, a randomized controlled-placebo phase III trial evaluating the addition of ramucirumab to first-line docetaxel chemotherapy in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2015 Jan 10;33(2):141-8. [\[Pubmed\]](#)
16. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, et al.; RAINBOW Study Group. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Oct;15(11):1224-35. [\[Pubmed\]](#)
17. Carmona-Bayonas A, Verso M, Sánchez Cánovas M, Rubio Pérez J, García de Herreros M, Martínez Del Prado P, et al. Do Antiangiogenics Promote Clot Instability? Data from the TESEO Prospective Registry and Caravaggio Clinical Trial. *Thromb Haemost*. 2022 Oct;122(10):1653-61. [\[Pubmed\]](#)
18. Barlogie B, Tricot G, Anaissie E, Shaughnessy J, Rasmussen E, van Rhee F, et al. Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2006 Mar 9;354(10):1021-30. [\[Pubmed\]](#)
19. Cavo M, Zamagni E, Tosi P, Cellini C, Cangini D, Tacchetti P, et al. First-line therapy with thalidomide and dexamethasone in preparation for autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Haematologica*. 2004 Jul;89(7):826-31. [\[Pubmed\]](#)
20. Hulin C, Facon T, Rodon P, Pegourie B, Benboubker L, Doyen C, et al. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *J Clin Oncol*. 2009 Aug 1;27(22):3664-70. [\[Pubmed\]](#)
21. Zervas K, Dimopoulos MA, Hatzicharissi E, Anagnostopoulos A, Papaioannou M, Mitsouli Ch, et al.; Greek Myeloma Study Group. Primary treatment of multiple myeloma with thalidomide, vincristine, liposomal doxorubicin and dexamethasone (T-VAD doxil): a phase II multicenter study. *Ann Oncol*. 2004 Jan;15(1):134-8. [\[Pubmed\]](#)
22. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cancer-associated venous thromboembolic disease. Version 1. 2017. Disponible en: [\[Enlace\]](#)
23. Li A, Wu Q, Luo S, Warnick GS, Zakai NA, Libby EN, et al. Derivation and Validation of a Risk Assessment Model for Immunomodulatory Drug-Associated Thrombosis Among Patients With Multiple Myeloma. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019 Jul 1;17(7):840-7. [\[Pubmed\]](#)
24. Sanfilippo KM, Luo S, Wang TF, Fiala M, Schoen M, Wildes TM, et al. Predicting venous thromboembolism in multiple myeloma: development and validation of the IMPEDE VTE score. *Am J Hematol*. 2019 Nov;94(11):1176-84. [\[Pubmed\]](#)
25. Storrar NPF, Mathur A, Johnson PRE, Roddie PH. Safety and efficacy of apixaban for routine thromboprophylaxis in myeloma patients treated with thalidomide- and lenalidomide-containing regimens. *Br J Haematol*. 2019 Apr;185(1):142-4. [\[Pubmed\]](#)

Lección 5.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes que reciben tratamiento con fármacos antiangiogénicos



CASO CLÍNICO 1

Se trata de un varón de 62 años que ingresa de forma programada tras objetivarse en tomografía computarizada (TC) toracoabdominal masa en lóbulo pulmonar superior izquierdo con lesiones secundarias hepatoesplénicas, adrenales y óseas. El paciente refiere dolor lumbar de larga evolución que empeora en el último mes y medio y se irradia a la cara posterior de la pierna derecha. No refiere otra sintomatología acompañante.

Antecedentes personales: sin interés.

Exploración física: sin hallazgos de interés desde el punto de vista oncológico. Índice de masa corporal (IMC) de 40 kg/m².

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:

- Análisis de sangre: leucocitos 9.800 (N: 69,2%; L: 20,3%), hematíes 4,93 millones, Hb 14,4, Hto 44,1%, plaquetas 375.000. PCR: 1,16; ferritina: 477,4, hierro: 125; ácido fólico: 5,02; vitamina B₁₂: 706.
- Bioquímica: dentro de los límites de la normalidad.
- TC toracoabdominal: masa pulmonar en lóbulo superior izquierdo (LSI) y en lingula compatible con tumor pulmonar. Metástasis hepáticas, adrenales, esplénicas y vertebrales. Patrón intersticial bilateral compatible con fibrosis pulmonar.
- Broncoscopia: mucosa enrojecida en LSI. Muestras de cepillado bronquial, citología de broncoaspirado (BAS) y biopsia bronquial: compatible con adenocarcinoma pulmonar.

Evolución: se propone al paciente iniciar tratamiento quimioterápico paliativo asociado a bevacizumab.

Tras 3 ciclos de tratamiento, el paciente presenta una respuesta parcial y ha mejorado la clínica secundaria a la afectación ósea. Tres días antes de comenzar el 5.º ciclo, el paciente acude a urgencias por cuadro de tumefacción dolorosa

Lección 5.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes que reciben tratamiento con fármacos antiangiogénicos



del miembro inferior derecho asociado a aumento de la temperatura, de 12 horas de evolución y que no mejora con antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Ante la sospecha de trombosis venosa profunda (TVP), se procede a realizar ecografía Doppler confirmando el diagnóstico de sospecha y se inicia tratamiento con heparinas de bajo peso molecular (HBPM).

COMENTARIO

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) representa una causa importante de morbimortalidad en los pacientes con cáncer. El riesgo de ETV depende de factores específicos relacionados con el tumor, con el paciente y con los diferentes tratamientos administrados. Sin embargo, la interacción de estas variables es compleja y dificulta la posibilidad de establecer el riesgo individual en cada paciente. El riesgo trombótico no solo varía entre pacientes sino en un mismo paciente a lo largo de la evolución de la enfermedad, como resultado de la interacción de numerosos factores en una población tan heterogénea.

La ETV tiene implicaciones importantes en los pacientes con cáncer, tales como la necesidad de anticoagulación a largo plazo, los retrasos en la administración de quimioterapia (QT), el alto riesgo de recurrencias y de complicaciones hemorrágicas y el consumo de recursos asistenciales, además del impacto que tiene en la supervivencia y en la calidad de vida del paciente. La identificación de los pacientes con mayor riesgo de ETV permitiría instaurar medidas de profilaxis eficaces para evitar todas estas complicaciones.

La eficacia de la trombopprofilaxis con HBPM en pacientes hospitalizados o sometidos a intervenciones quirúrgicas está bien documentada y, en los últimos años, son cada vez más claras las recomendaciones realizadas en este sentido por diferentes grupos de expertos. En general, la mayor parte de las guías publicadas coinciden en recomendar profilaxis primaria antitrombótica para todos los pacientes oncológicos hospitalizados por motivos médicos o quirúrgicos, con un grado de recomendación IA.

Sin embargo, en la actualidad no existen datos suficientes para establecer la anticoagulación profiláctica de forma rutinaria en pacientes oncológicos ambulatorios sometidos a QT, excepto para aquellos que reciben tratamiento con algunos agentes antiangiogénicos. El empleo de talidomida o lenalidomida en

Lección 5.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes que reciben tratamiento con fármacos antiangiogénicos



combinación con dexametasona o QT en pacientes con mieloma múltiple se asocia con un marcado aumento del riesgo trombótico.

El tratamiento combinado de QT basada en platino y bevacizumab está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado no resecable, metastásico o recidivante, salvo los que tengan un tipo histológico con predominio de células escamosas, como es nuestro caso.

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado contra el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Los datos de los que disponemos en la actualidad se basan, fundamentalmente, en metaanálisis y son controvertidos. El primero de ellos⁽¹⁾ incluyó casi 8.000 pacientes con diferentes tumores sólidos de 15 ensayos clínicos aleatorizados y este trabajo demostró que existía un aumento del riesgo de ETV para los pacientes que recibían bevacizumab (RR: 1,33; IC 95%: 1,13-1,56; $p < 0,001$). En este trabajo también se analizó si diferentes dosis modificaban el riesgo de desarrollar ETV en pacientes en tratamiento con bevacizumab; tanto la dosis de 5 mg/kg como la de 2,5 mg/kg incrementaban significativamente el riesgo. Otros trabajos difieren de este metaanálisis; uno de ellos analiza los datos de 5 ensayos clínicos (1.745 pacientes)⁽²⁾ con cánceres avanzados en los que no se objetiva incremento de riesgo de ETV (HR: 0,89; IC 95%: 0,66-1,20; $p = 0,44$) pero sí de trombosis arteriales. Un estudio más reciente⁽³⁾ de los datos individualizados de 6.055 pacientes de 10 ensayos aleatorizados muestra una incidencia de ETV de cualquier grado en el 10,9% de los pacientes con bevacizumab frente el 9,8% en el grupo control (OR: 1,14; IC 95%: 0,96-1,35; $p = 0,13$). En el análisis multivariado de este estudio se identifican como factores de riesgo para el desarrollo de ETV la edad mayor de 65 años, el ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 1-2, la existencia de antecedentes de TVP, el tratamiento anticoagulante activo y la cirugía reciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, Zhu X, Wu S. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. JAMA. 2008 Nov 19;300(19):2277-85. [\[Pubmed\]](#)
2. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, Gerber HP, Miller K, Kabbinavar F, et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. J Natl Cancer Inst. 2007 Aug 15;99(16):1232-9. [\[Pubmed\]](#)
3. Hurwitz HI, Saltz LB, Van Cutsem E, Cassidy J, Wiedemann J, Sirzén F, et al. Venous thromboembolic events with chemotherapy plus bevacizumab: a pooled analysis of patients in randomized phase II and III studies. J Clin Oncol. 2011 May 1;29(13):1757-64. [\[Pubmed\]](#)

Lección 5.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes que reciben tratamiento con fármacos antiangiogénicos



CASO CLÍNICO 2

Se trata de un varón de 35 años con antecedentes personales de herniorrafia inguinal a los 5 años.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO ACTUAL

Omeprazol, Vimpat® 200/100/300, dexametasona 8 mg/12 horas, escitalopram 20 mg/día, Fycompa 16 mg/día, Rivotril® 0,25/0/2, quetiapina 25 mg/24 h, Dormicum® 3,75 mg/24 h y melatonina 3 comp./24 h.

HISTORIA ONCOLÓGICA

A raíz de un cuadro de cefalea intensa de la región frontal de una semana de evolución de carácter continuo que no mejoró con tratamiento médico y presentando clínica de 48 horas de náuseas y vómitos, acude a urgencias.

Se realiza exploración neurológica sin objetivar hallazgos de interés; se realiza tomografía axial computarizada (TAC) cerebral detectando un área de baja atenuación frontal derecha de unos 4 cm que afecta a la sustancia blanca, así como corteza parasagital frontal derecha.

El paciente ingresa en neurocirugía, donde se realiza resonancia magnética nuclear (RMN) que corrobora los datos. El paciente se interviene el 7 de julio de 2009 mediante craneotomía frontal derecha con extirpación microscópicamente completa. El diagnóstico histológico fue de astrocitoma difuso de grado II, Ki67 20% con áreas de anaplasia.

El paciente inició tratamiento concomitante con radioterapia (RT) y temozolomida (150 mg/día) el 3 de agosto de 2009, finalizando la RT el 16 de septiembre de 2009, con excelente tolerancia.

Inicia tratamiento adyuvante con temozolomida a dosis de 300 mg/día por 5 días cada 28 días durante 6 meses.

Lección 5.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes que reciben tratamiento con fármacos antiangiogénicos



Desde entonces, el paciente ha estado en seguimiento trimestral con RMN cerebral, exploración y analítica, sin evidencia de progresión. En enero de 2017 presenta cuadro de crisis comicial generalizada; se realiza RMN cerebral identificando un aumento inespecífico en T2 en parénquima frontal derecho, sin claros das de recidiva. Se solicita tomografía por emisión de positrones (PET)/TAC con (18)FDG sin que aporte más información clínicamente útil.

El paciente sigue en revisiones sin incidencias clínicas hasta octubre de 2017, cuando desarrolla nuevo episodio de crisis generalizada.

Se realiza RMN cerebral (25 de octubre de 2017): tras comparar con la RMN previa de mayo se identifican al menos 3 focos de alteración de señal en T2 nuevos, con realce patológico asociado. El mayor se sitúa en el margen lateral del giro frontal inferior derecho, es hipointenso en T1, expande levemente el giro y su realce es de aspecto sólido, midiendo unos 17 mm de eje máximo en el plano axial. No muestra signos de sangrado, restricción de la difusión ni aumento significativo del volumen sanguíneo cerebral relativo (VSCr) en la perfusión. Los otros 2 focos son más pequeños, se sitúan en la sustancia blanca subcortical parasagital de ambos giros frontales superiores, parasagitales, en el seno de la hiperseñal en T2 descrita previamente; el foco frontal derecho es redondeado, mide 8 mm y muestra un realce de predominio periférico; el foco frontal izquierdo es alargado, con un eje mayor de 12 mm y su realce es levemente heterogéneo. Ambos focos frontales muestran valores de VSCr en torno a 2-3 veces la sustancia blanca contralateral. Desde el punto de vista radiológico, los hallazgos sugieren progresión radiológica, con focos pequeños de alto grado, al menos los frontales. La posibilidad de radionecrosis parece menos probable (finalizó la radioterapia en septiembre de 2009). La cavidad quirúrgica frontal derecha no parece haberse modificado de forma significativa. El resto de la extensión de la hiperseñal en T2 de los lóbulos frontales parece similar. No hay hidrocefalia ni se observan otros realces patológicos intracraneales.

Ante estos hallazgos, se solicita PET/TAC (18)FDG (3 de noviembre de 2017): cambios posquirúrgicos de craneotomía frontal derecha con una cavidad quirúrgica subyacente, en circunvolución frontal superior derecha, parasagital. No se observa depósito patológico de FDG en áreas de realce en el margen lateral del giro frontal inferior derecho y en sustancia blanca subcortical parasagital de ambos giros frontales superiores, parasagitales, visibles en la RMN de octubre de 2017; no obstante, hay que tener en cuenta que los gliomas de bajo grado (grados I y II) muestran escasa captación de FDG, pudiendo dar lugar a resultados falsos negativos.

Lección 5.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes que reciben tratamiento con fármacos antiangiogénicos



Ante estos hallazgos y valorado el caso en comité multidisciplinario, se decide iniciar tratamiento quimioterápico con temozolomida en pauta de 5 días cada 28 días. Tras 3 ciclos, el paciente presenta progresión tumoral y se decide iniciar una nueva línea de tratamiento con bevacizumab en monoterapia, que se inicia el 18 de abril de 2018. En junio de 2018, el paciente comenta dolor en el gemelo de la pierna derecha asociado a sensación de calor en la zona, de unas 8 horas de evolución.

En la exploración se objetiva la pantorrilla del miembro inferior derecho (MID) con signos inflamatorios, por lo que se solicita la realización de ecografía Doppler de miembros inferiores (MMII) para descartar trombosis venosa profunda (TVP).

En la ecografía se objetiva TVP aguda en eje fémoro-poplíteo derecho.

Se inicia tratamiento anticoagulante con heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis terapéuticas.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Sin hallazgos de interés desde el punto de vista oncológico.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Comentadas en la historia oncológica.

EVOLUCIÓN

Comentada en la historia oncológica.

Lección 5.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes que reciben tratamiento con fármacos antiangiogénicos



COMENTARIO

La afectación tumoral cerebral conlleva un elevado riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)⁽¹⁾. En principio, la terapia anticoagulante en el ámbito del cáncer cerebral no debe diferir de la indicada en ellas y las HBPM son el fármaco de elección⁽²⁻⁵⁾.

La anticoagulación es efectiva y, habitualmente, bien tolerada tanto en gliomas⁽⁶⁾ como en pacientes con metástasis cerebrales⁽⁷⁾. No obstante, los datos que se presentan a continuación aconsejan matizar las pautas en una serie de circunstancias concretas:

- En el trabajo retrospectivo de Chai-Adisaksopha *et al.*, con un total de 364 pacientes con un TEV asociado a cáncer, 182 de ellos con tumores cerebrales, primarios o metastásicos y los otros 182 con tumores en otras localizaciones, no se observaron diferencias entre ambos grupos ni en cuanto a la incidencia de recurrencia del TEV (11,0 vs. 13,5 casos por 100 pacientes-año, respectivamente; $p = 0,26$), ni en cuanto a la incidencia de hemorragias mayores (8,9 vs. 6,0 casos por 100 pacientes-año, respectivamente; $p = 0,80$)⁽⁷⁾.
- Otro trabajo de interés publicado por Donato *et al.* incluyó un total de 293 pacientes con metástasis cerebrales, 104 de los cuales fueron tratados con dosis terapéuticas de enoxaparina en el contexto de un TEV. No se observaron diferencias en la incidencia de hemorragia cerebral en un año con respecto a los pacientes no anticoagulados (44 vs. 37% de hemorragias totales, respectivamente; $p = 0,13$). El riesgo de hemorragia intracraneal era cerca de 4 veces superior si el cáncer era melanoma o renal en lugar de pulmonar⁽⁸⁾.
- Por último, un metaanálisis publicado por Zwicker *et al.* evaluó el riesgo de hemorragia cerebral en 1.480 pacientes con tumores cerebrales, comparando los que recibieron anticoagulación con HBPM o warfarina con pacientes sin tratamiento⁽⁹⁾. La *odds ratio* (OR) para hemorragia intracraneal en los pacientes anticoagulados fue de 2,13 (IC 95%: 1,0-4,56). Dicho riesgo no aumentaba significativamente en el caso de las metástasis cerebrales (OR: 1,07; IC 95%: 0,61-1,88), pero sí en caso de glioma cerebral (OR: 3,75; IC 95%: 1,42-9,95). Sin embargo, el aumento de la incidencia de hemorragia intracraneal no pareció relacionarse con las HBPM (OR: 0,75; IC 95%: 0,24-2,33).

Lección 5.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes que reciben tratamiento con fármacos antiangiogénicos



Podríamos concluir que, en ausencia de otras contraindicaciones, se recomienda que los pacientes con TEV y afectación neoplásica primaria o secundaria del sistema nervioso central sean tratados con HBPM con arreglo a la pauta estándar.

De especial cuidado serían aquellos pacientes que presentan metástasis cerebrales de tumores como melanoma o riñón; en estos casos, se podría valorar la reducción de dosis de HBPM si el episodio trombótico no es grave.

La otra situación de riesgo sería aquellos pacientes que presenten tumoraciones del tronco del encéfalo por un glioma de alto grado, en los cuales también se sugiere reducir la dosis de HBPM entre un 25 y un 50%, valorando el aumento de dosis si la enfermedad tumoral se controla.

BIBLIOGRAFÍA

1. Petterson TM, Marks RS, Ashrani AA, Bailey KR, Heit JA. Risk of site-specific cancer in incident venous thromboembolism: a population-based study. *Thromb Res*. 2015 Mar;135(3):472-8. [\[Pubmed\]](#)
2. Muñoz AJ, Viñolas N, Cubedo R, Isla D. SEOM guidelines on thrombosis in cancer patients. *Clin Transl Oncol*. 2011 Aug;13(8):592-6. [\[Pubmed\]](#)
3. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jiménez D, Bounameaux H, et al. Chest 2016. Antithrombotic therapy for VTE disease: Chest Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016 Feb;149(2):315-52. [\[Pubmed\]](#)
4. Farge D, Bounameaux H, Brenner B, Cajfinger F, Debourdeau P, Khorana AA, et al. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2016 Oct;17(10):e452-e466. [\[Pubmed\]](#)
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, version 1.2017. Disponible en: [\[Enlace\]](#)
6. Levin JM, Schiff D, Loeffler JS, Fine HA, Black PM, Wen PY. Complications of therapy for venous thromboembolic disease in patients with brain tumors. *Neurology*. 1993 Jun;43(6):1111-4. [\[Pubmed\]](#)
7. Chai-Adisaksopha C, Linkins LA, ALKindi SY, Cheah M, Crowther MA, Iorio A. Outcomes of low-molecular-weight heparin treatment for venous thromboembolism in patients with primary and metastatic brain tumours. *Thromb Haemost*. 2017 Feb 28;117(3):589-94. [\[Pubmed\]](#)
8. Donato J, Campigotto F, Uhlmann EJ, Coletti E, Neuberg D, Weber GM, Zwicker JI. Intracranial hemorrhage in patients with brain metastases treated with therapeutic enoxaparin: a matched cohort study. *Blood*. 2015 Jul 23;126(4):494-9.
9. Zwicker JI, Leaf RK, Carrier M. A meta-analysis of intracranial hemorrhage in patients with brain tumors receiving therapeutic anticoagulation. *J Thromb Haemost*. 2016 Sep;14(9):1736-40. [\[Pubmed\]](#)

Lección 5.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes que reciben tratamiento con fármacos antiangiogénicos



CASO CLÍNICO 3

Se trata de una mujer de 48 años, con **antecedentes personales** de menarquia a los 13 años, menopausia a los 42 años, GAV (gestaciones, abortos, vivos) 202. No toma anticonceptivos orales. No es fumadora. No se le han practicado cirugías previas.

ANTECEDENTES FAMILIARES

Sin interés desde el punto de vista oncológico o hematológico.

HISTORIA ONCOLÓGICA

En una revisión ginecológica rutinaria se detecta, en la exploración, el abdomen distendido con percusión sólida en el hipogastrio. Reinterrogando a la paciente, comenta que en las últimas 2-3 semanas nota el abdomen más dilatado y que algún pantalón no le cierra bien.

Se procede a la realización de las siguientes **pruebas complementarias**:

1. Analítica (hemograma y bioquímica básica): normales.
2. Marcadores tumorales: CEA de 10, CA-125 de 523.
3. Ecografía abdominopélvica: masa que parece depender del ovario izquierdo, de unos 6 cm de diámetro, con aumento del flujo Doppler. Mínima cantidad de líquido libre en la cavidad abdominal.
4. Tomografía axial computarizada (TAC) abdominopélvica: masa heterogénea y tabicada dependiente de anejo izquierdo de 7,5 cm de diámetro máximo. Se objetiva líquido libre en la cavidad abdominal. Múltiples implantes peritoneales sugerentes de carcinomatosis peritoneal (*omental cake*).
5. TAC torácica: sin evidencia de metástasis a otros niveles.

Ante esta situación, la paciente es sometida a una biopsia del implante peritoneal accesible por ecografía. La anatomía patológica objetiva un carcinoma seroso papilar de alto grado.

Lección 5.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes que reciben tratamiento con fármacos antiangiogénicos



Por lo tanto, estaríamos ante una paciente con un carcinoma de ovario seroso papilar de alto grado estadio IIIc de la clasificación FIGO.

El caso es evaluado en el Comité de Tumores Ginecológicos y se decide iniciar tratamiento quimioterápico neoadyuvante con el esquema paclitaxel-carboplatino-bevacizumab.

EVOLUCIÓN

Tras 3 ciclos de tratamiento, la paciente presenta reducción del perímetro abdominal, disminución de los marcadores tumorales (CEA normal y CA-125 de 52) y en la TAC abdominopélvica no se objetivan los implantes peritoneales y la masa mide 3 cm de diámetro máximo.

Además, dado que la paciente comenta que lleva un par de días con sensación de empastamiento en la pantorrilla izquierda, se procede a realizar una ecografía Doppler de los miembros inferiores, objetivando una trombosis venosa profunda (TVP) aguda en el eje femoropoplíteo izquierdo.

Se inicia el tratamiento con heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis terapéuticas.

COMENTARIO

El cáncer de ovario es una de las neoplasias ginecológicas con peor pronóstico y la quinta causa de muerte por cáncer entre mujeres^[1].

El tratamiento estándar se basa en la cirugía seguida de quimioterapia adyuvante. Sin embargo, un 70% de las pacientes con cáncer de ovario avanzado recaerán incluso a pesar de haber recibido un plan terapéutico correcto.

Uno de los fármacos que se usan de manera habitual en el cáncer de ovario avanzado es bevacizumab, un anticuerpo monoclonal anti-VEGF^[2]. Muchos ensayos han demostrado su actividad en esta patología, aunque el impacto sobre la supervivencia difiere de unos ensayos a otros^[3,4,5,6,7].

Diferentes metaanálisis^[8] han demostrado que el tratamiento combinado de quimioterapia y bevacizumab tiene impacto en la supervivencia tanto libre de

Lección 5.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes que reciben tratamiento con fármacos antiangiogénicos



progresión como global, en estadios avanzados, en comparación con el mismo tratamiento sin antiangiogénico (Tabla 1).

Sin embargo, los antiangiogénicos presentan una serie de efectos secundarios “de clase” que, en ocasiones, limitan el uso de los mismos. Entre ellos, destacan la hipertensión, la proteinuria, sangrados, alteraciones de la cicatrización, perforaciones gastrointestinales y eventos trombóticos (tanto arteriales como venosos) (Figura 1) ^[8].

Desde el punto de vista del manejo asistencial, se debe hacer un balance muy fino entre el uso de antiangiogénico por su efecto antitumoral elevado y el riesgo de presentar una toxicidad elevada.

Es importante valorar antes de su uso si la paciente presenta factores previos de riesgo (afectación intestinal, perforaciones previas, eventos trombóticos previos...).

En el caso de que una paciente en respuesta al tratamiento con bevacizumab presente un efecto adverso trombótico, la recomendación habitual es suspender el tratamiento y esperar hasta la resolución del cuadro o, como alternativa, unas 4 semanas para reintroducir el bevacizumab.

En aquellos casos en los que el evento trombótico ponga en peligro la vida de la paciente se recomienda no reintroducirlo.

En cuanto a la profilaxis antitrombótica, no se recomienda su uso habitual en este tipo de pacientes.

Lección 5.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes que reciben tratamiento con fármacos antiangiogénicos



SITUACIÓN DE ENFERMEDAD	SUPERVIVENCIA GLOBAL	SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN
Nuevo diagnóstico	HR: 0,94; IC 95%: 0,84-1,05	HR: 0,85; IC 95%: 0,70-1,02
Progresión alto riesgo	HR: 0,85; IC 95%: 0,74-0,96	HR: 0,76; IC 95%: 0,68-0,84
Recurrencia	HR: 0,87; IC 95%: 0,77-0,99	HR: 0,53; IC 95%: 0,45-0,63

Tabla 1. Impacto en la supervivencia del uso de bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con quimioterapia sola.

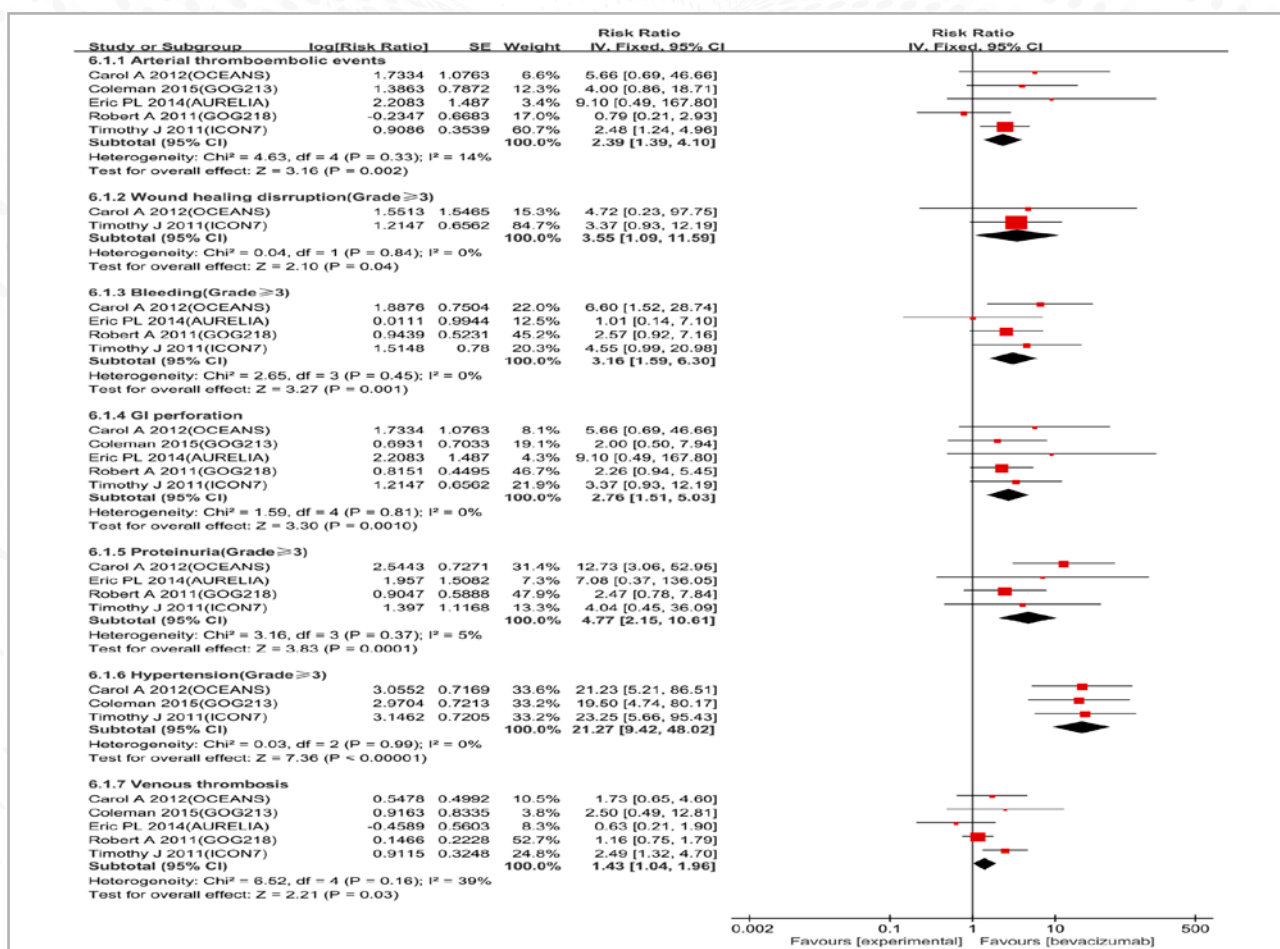


Figura 1. Forest plot para efectos adversos comunes (*).

Lección 5.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes que reciben tratamiento con fármacos antiangiogénicos

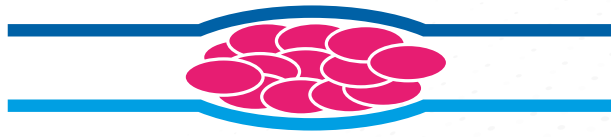


BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. CA Cancer J Clin. 2015 Jan-Feb;65(1):5-29. [\[Pubmed\]](#)
2. Ramakrishnan S, Subramanian IV, Yokoyama Y, Geller M. Angiogenesis in normal and neoplastic ovaries. Angiogenesis. 2005;8(2):169-82. [\[Pubmed\]](#)
3. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al.; ICON7 Investigators. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. N Engl J Med. 2011 Dec 29;365(26):2484-96. Erratum in: N Engl J Med. 2012 Jan 19;366(3):284. [\[Pubmed\]](#)
4. Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, Sabbatini P, Armstrong DK, Walker JL, et al. A phase III randomized controlled clinical trial of carboplatin and paclitaxel alone or in combination with bevacizumab followed by bevacizumab and secondary cytoreductive surgery in platinum-sensitive, recurrent ovarian, peritoneal primary and fallopian tube cancer (Gynecologic Oncology Group 0213). Gynecol Oncol. 2015;137(Suppl 1):3-4. [\[Enlace\]](#)
5. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2014 May 1;32(13):1302-8. Erratum in: J Clin Oncol. 2014 Dec 10;32(35):4025. [\[Pubmed\]](#)
6. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. J Clin Oncol. 2012 Jun 10;30(17):2039-45. [\[Pubmed\]](#)
7. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al.; Gynecologic Oncology Group. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. N Engl J Med. 2011 Dec 29;365(26):2473-83. [\[Pubmed\]](#)
8. Wu YS, Shui L, Shen D, Chen X. Bevacizumab combined with chemotherapy for ovarian cancer: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Oncotarget. 2017 Feb 7;8(6):10703-13. [\[Pubmed\]](#)

Lección 5.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes que reciben tratamiento con fármacos antiangiogénicos



Lección 5.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes que reciben tratamiento con fármacos antiangiogénicos

