

Trombosis y cáncer. ¿Quién complica a quién? Trombosis incidental

Thrombosis and cancer.
Which one complicates which? Incidental thrombosis

Maneyro AJ

Servicio de Hematología. Complejo Médico Churruca-Visca.

amaneyro@gmail.com



IV CURSO EDUCACIONAL
DE LA ISTH - BLOQUE 5
HEMOSTASIA Y CÁNCER

HEMATOLOGÍA
Volumen 22 • Número Extraordinario
XIII Congreso del Grupo CAHT: 311-315
Septiembre 2018

Palabras claves: trombosis,
cáncer,
tromboembolismo,
incidental.

Keywords: thrombosis,
cancer,
thromboembolism,
incidental.

Objetivos educacionales

- Comprender el impacto que la presencia de un evento tromboembólico venoso tiene sobre la evolución de un paciente con cáncer.
- Conocer la incidencia y formas de presentación de eventos tromboembólicos venosos diagnosticados en forma incidental en pacientes con cáncer.
- Conocer el manejo terapéutico y el pronóstico del tromboembolismo venoso incidental en pacientes con cáncer.

Introducción

La aparición de eventos tromboembólicos, tanto arteriales como venosos, complica frecuentemente la evolución de los pacientes con cáncer. El tromboembolismo venoso (TEV), que incluye la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (TEP), es la más común de estas complicaciones y puede preceder o coincidir con el diagnóstico de cáncer. El desarrollo de TEV en pacientes con cáncer está fuertemente influenciado por el tipo de tumor, el estadio y el tratamiento antineoplásico.

Desde el punto de vista epidemiológico, se pueden mencionar varios aspectos que remarcan las relaciones existentes entre el TEV y el cáncer^(1,2,3):

- El cáncer es responsable del 20% de los casos de TEV.
- La presencia de cáncer aumenta el riesgo de TEV en 7 veces.
- El TEV idiopático aumenta el riesgo para el diagnóstico posterior de neoplasia en 2,3 veces (10% el primer año de seguimiento).
- El diagnóstico de cáncer en el primer año luego de un episodio de TEV conlleva un alto riesgo de enfermedad ya diseminada, y una supervivencia promedio al año 38% menor que los pacientes con cáncer sin TEV previo.
- El diagnóstico simultáneo de cáncer y TEV presenta una supervivencia al año de 12% versus 36% para los pacientes con cáncer sin TEV.
- El 20% de los pacientes con cáncer desarrollan TEV.
- Los pacientes con cáncer diagnosticado que son sometidos a cirugía abdominal tienen el doble de riesgo de desarrollar TEV que los pacientes sometidos a similar cirugía pero sin neoplasia.
- Los pacientes con cáncer que se complican con TEV tienen un 20% de riesgo anual de recurrencia trombotica y un 12% de riesgo anual de hemorragia.
- El TEV es la segunda causa de mortalidad en pacientes neoplásicos.
- Más de la mitad de los pacientes con cáncer que mueren por TEV lo hacen en etapas no terminales de enfermedad neoplásica.
- Uno de cada 7 pacientes neoplásicos fallecidos en internación, mueren de TEP.

Tromboembolismo incidental

Si bien el estado de conocimiento actual con respecto a la epidemiología, incidencia y evolución del TEV asociado a cáncer se basa en los reportes de eventos sintomáticos, el hallazgo casual de TEP, TVP o trombosis venosa intraabdominal en los estudios tomográficos de estadificación no es una situación infrecuente, pudiendo estos eventos ser de significación clínica^(4,5,6).

La prevalencia reportada de TEV incidental en pa-

cientes con cáncer no seleccionados oscila de 1-3% (TVP, trombosis intraabdominales) a 2-4% (TEP), aunque se han informado tasas más altas (7,3%) en pacientes con tumores gastrointestinales^(5,7). Algunos estudios retrospectivos sugieren que cerca de la mitad de los TEV asociados a cáncer se detectan en forma incidental y en algunas poblaciones seleccionadas pueden superar en número a los eventos sintomáticos^(8,9). La distribución de los émbolos pulmonares incidentales no difiere de los casos de TEP sintomáticos, encontrándose cerca de la mitad de los mismos en los vasos pulmonares mayores. La variación en la incidencia reportada de TEV incidental puede reflejar diferencias en: a) la presencia de síntomas inespecíficos (fatiga, tos, disnea) atribuibles al tumor o a su tratamiento y no a un episodio de TEV, hecho que puede sobreestimar la frecuencia de eventos "incidentales", b) la calidad de las imágenes tomográficas, relacionadas con la evolución tecnológica, dado que los equipos modernos poseen velocidades y resoluciones mayores, pudiendo detectar eventos tromboticos asintomáticos con mayor frecuencia que en el pasado y c) la experiencia del radiólogo en el reconocimiento de TEP incidental en estudios de imágenes no dedicados a la identificación de un TEP sospechado (sobre todo importante en la identificación de TEP subsegmentarios); sin embargo, algunos estudios han demostrado que radiólogos experimentados pueden identificar TEP incidentales aún en vasos segmentarios o subsegmentarios^(10,11).

Aunque la mayoría de los eventos tromboticos incidentales en pacientes con cáncer corresponden a TEP, algunos estudios han reportado una incidencia de TVP asintomática en 1-7% de pacientes estudiados; ésta puede ser una subestimación, ya que no se utilizan métodos diagnósticos de TVP en estos pacientes en forma rutinaria y sistemática. Asimismo, como resultado del uso habitual de estudios por imágenes como parte de la estadificación y control de respuesta en pacientes con cáncer, se ha encontrado un aumento en la detección de trombosis venosa esplácnica (TVS) asintomáticas, siendo la vena porta y la vena mesentérica superior las más frecuentemente comprometidas, con una prevalencia de 2-20%, de acuerdo al tipo de tumor y al tipo y frecuencia de los estudios utilizados⁽¹²⁾.

Si bien no hay estudios prospectivos con respecto a la evolución del TEP incidental en pacientes con

cáncer, existen estudios retrospectivos que sugieren que estos eventos causan morbilidad significativa y que su impacto sobre la mortalidad es comparable a la del TEP sintomático. Aún teniendo en cuenta que la inclusión de pacientes con diferentes tipos de cáncer, diferentes estadios y diversas modalidades terapéuticas puede influir en la sobrevida, la conclusión general de casi todos los estudios es que no hay diferencia significativa en la evolución del TEV incidental con respecto al sintomático, tanto en términos de sobrevida como en tasa de recurrencia trombótica⁽¹³⁻¹⁵⁾.

Existe poca información con relación a la presencia concomitante de TVP en pacientes con cáncer y TEP incidental, lo que sugiere, como se mencionó previamente, que la búsqueda sistemática de TVP no es una práctica habitual en estos pacientes. Sin embargo, la detección de TVP por ultrasonido podría influir en la decisión de tratar un TEP subsegmentario asintomático; en un estudio, el uso sistemático de ultrasonido en pacientes con TEP subsegmentario incidental detectó TVP en la mitad de ellos⁽¹⁰⁾, sugiriendo que el hallazgo de un TEP subsegmentario en pacientes con cáncer puede reflejar una carga trombótica significativa en otros sitios, como las extremidades inferiores.

El pronóstico de la TVS incidental es poco claro. Algunos estudios mostraron que pacientes con cáncer y TVS incidental tuvieron una sobrevida global similar a aquéllos sin TVS y con el mismo estadio de la enfermedad neoplásica; otros estudios mostraron tasas de sobrevida a 3 y 6 meses comparables entre pacientes con cáncer y TVS incidental o sintomática⁽¹²⁾.

La alta prevalencia de TEV incidental lleva a plantearse la utilidad de su detección temprana y sistemática, con los beneficios potenciales de la oportuna institución oportuna de tratamiento. Los posibles candidatos serían aquellos pacientes con cáncer de páncreas, hepatobiliar, esófago, estómago, cerebro y ovario, y con enfermedad avanzada o metastásica. En un estudio llevado a cabo en pacientes con cáncer pancreático y gastroesofágico, el uso de ultrasonografía seriada detectó 9,3% de TVP incidental previo al inicio de quimioterapia y un 5,6% adicional a las 12 semanas⁽¹⁶⁾. Utilizando una estrategia diagnóstica más agresiva (tomografía y ultrasonografía de compresión de toda la pierna) otro estudio en 97 pacientes con cáncer (colorrectal, mama,

estómago) detectó VTE incidental en 31% (más de la mitad fueron TVP distales)⁽¹⁷⁾. El significado clínico de estas TVP detectadas en forma incidental es incierto y la relación costo-beneficio de su detección requiere evaluación adicional.

El manejo terapéutico del TEV incidental en pacientes con cáncer es controvertido y en gran medida extrapolado de los resultados del tratamiento del TEV sintomático. En un estudio llevado a cabo en 8014 pacientes con cáncer de pulmón, Sun y col. encontraron TEP en 180 (2,2%), de los cuales el 63% fueron descubiertos en forma incidental; sólo el 45% de estos TEP incidentales recibieron tratamiento anticoagulante, y tuvieron una sobrevida media superior a los pacientes no tratados (30,9 vs. 6,1 meses, $p < 0,001$)⁽¹⁸⁾. En un reporte reciente del análisis combinado de 11 cohortes que incluyeron 926 pacientes con cáncer y TEV incidental, se encontró que el riesgo a 6 meses de TEV recurrente, hemorragia mayor y mortalidad fue 5,8% (IC 95% 3,7-8,3), 4,7% (IC 95% 3,0-6,8) y 37% (IC 95% 28-47), respectivamente; la tasa de recurrencia trombótica fue comparable en los pacientes tratados con heparina de bajo peso molecular (HBPM) o dicumarínicos (6,2% vs. 6,4%; HR 0,9; IC 95% 0,3-3,1) y mayor en los pacientes no tratados (12%; HR 2,6; IC 95% 0,91-7,3); el riesgo de hemorragia mayor fue más alto por dicumarínicos que por HBPM (13% vs. 3,9%) y la tasa de recurrencia trombótica fue comparable entre los pacientes con TEP subsegmentario y aquéllos con embolia más proximal (HR 1,1; IC 95% 0,50-2,4)⁽¹⁹⁾. El manejo de la TVP distal incidental en pacientes con cáncer es controvertido; un estudio reciente (OPTIMEV) encontró que los pacientes con TVP distal sintomática tuvieron igual riesgo de muerte y sangrado y mayor riesgo de recurrencia que las TVP proximales sintomáticas y mayor riesgo de muerte, sangrado y recurrencia que las TVP distales en pacientes sin cáncer⁽²⁰⁾; si bien no se han evaluado los eventos incidentales, estos hallazgos sugieren que la TVP distal tiene un pronóstico pobre en los pacientes con cáncer. Las Guías de la Sociedad Norteamericana de Oncología Clínica (ASCO), sugieren (aunque basado en consenso de especialistas y con un nivel de evidencia insuficiente) que la TVP y el TEP incidentales deben ser tratados igual que los eventos sintomáticos, mientras que las trombosis venosas esplácnicas y viscerales diagnosticadas en forma incidental de-

ben ser evaluadas caso por caso, teniendo en cuenta los potenciales riesgos y beneficios del tratamiento anticoagulante⁽²¹⁾. A pesar de estas limitaciones, la evidencia disponible sugiere fuertemente que estos pacientes tienen una evolución clínica similar a la de los pacientes sintomáticos, por lo cual varios grupos de expertos recomiendan el tratamiento antitrombótico extendido con HBPM⁽²¹⁾. Más recientemente, el Subcomité de Hemostasia y Cáncer de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH), elaboró guías de manejo del VTE incidental en pacientes con cáncer, que incluye las siguientes recomendaciones⁽²²⁾:

- En pacientes con cáncer y TEV incidental, revisar cuidadosamente la historia clínica para excluir síntomas de TEV.
- En pacientes con TVP proximal incidental o TEP incidental que comprometa arterias pulmonares principales, lobares, segmentarias o subsegmentarias múltiples, anticoagulación terapéutica con HBPM por al menos 6 meses.
- En pacientes con TEP incidental que comprometa una arteria subsegmentaria aislada y TVP proximal concomitante, anticoagulación terapéutica con HBPM por al menos 6 meses.
- En pacientes con TEP incidental que comprometa una arteria subsegmentaria aislada y TVP distal concomitante o sin TVP, evaluar decisión de anticoagulación caso por caso, teniendo en cuenta la presencia de otros factores de riesgo de recurrencia trombotica, el estado clínico del paciente y sus preferencias. Si la decisión es no anticoagular, se sugiere monitoreo clínico y ultrasonografía de compresión bilateral seriada en pacientes con TVP distal, para detectar progresión de la trombosis.
- En pacientes con TVS incidental, anticoagulación cuando la trombosis sea aguda o muestre progresión o extensión en el tiempo, y en aquellos individuos sin sangrado activo o sin alto riesgo de sangrado.
- En pacientes con cáncer activo y en tratamiento sistémico o locorregional, se sugiere reevaluación periódica de los riesgos de sangrado y recurrencia trombotica, así como las preferencias del paciente, para guiar la decisión con respecto a extender la anticoagulación con HBPM más allá de los 6 meses.

Declaración de conflictos de interés

El autor declara que no posee conflictos de interés.

Bibliografía

1. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005; 293(6): 715-722.
2. White RH, Chew HK, Zhou H y col. Incidence of venous thromboembolism in the year before the diagnosis of cancer in 528,693 adults. *Arch Intern Med*. 2005; 165: 1782-1787.
3. Noble S, Pasi J. Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis. *Br J Cancer*. 2010; 102 Suppl 1: S2-9.
4. Di Nisio M, Lee A, Carrier M, Liebman HA, Khorana AA. Diagnosis and Treatment of Incidental Venous Thromboembolism in Cancer Patients. Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2015; 13: 880-883.
5. Dentali F, Ageno W, Becattini C y col. Prevalence and clinical history of incidental, asymptomatic pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thromb Res*. 2010; 125(6): 518-522.
6. Liebman HA, O'Connell C. Incidental venous thromboembolic events in cancer patients: what we know in 2016. *Thromb Res*. 2016; 140 Suppl 1: S18-S20.
7. Singh R, Sousou T, Mohile S, Khorana A. High rates of symptomatic and incidental thromboembolic events in gastrointestinal cancer patients. *J Thromb Haemost*. 2010; 8: 1879-1881.
8. Moore RA, Adel N, Riedel E y col. High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: A large retrospective analysis. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 3466-3473.
9. Di Nisio M, Ferrante N, De Tursi M y col. Incidental venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Thromb Haemost*. 2010; 104: 1049-1054.
10. O'Connell CL, Boswell WD, Duddalwar V y col. Unsuspected pulmonary emboli in cancer patients: clinical correlates and relevance. *J Clin Oncol*. 2006; 24(30): 4928-4932.
11. Den Exter PL, van der Hulle T, Hartmann LJC y col. Reliability of diagnosing incidental pulmonary embolism in cancer patients. *Thromb Res*. 2015; 136: 531-534.
12. Di Nisio M, Carrier M. Incidental venous thromboembolism: is anticoagulation indicated? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017; Dec 8 (1): 121-127.
13. Abdel-Razeq HN, Mansour AH, Ismael YM. Incidental pulmonary embolism in cancer patients: clinical characteristics and outcome-a comprehensive cancer center experience. *Vasc Health Risk Manag*. 2011; 7: 153-158.
14. den Exter PL, Hooijer J, Dekkers OM y col. Risk of recurrent venous thromboembolism and mortality in patients with cancer incidentally diagnosed with pulmonary embolism: A comparison with symptomatic patients. *J Clin Oncol*. 2011; 29(17): 2405-2409.

15. O'Connell C, Razavi P, Ghalichi M y col. Unsuspected pulmonary emboli adversely impact survival in patients with cancer undergoing routine staging MDCT scanning. *J Thromb Haemost.* 2011; 9(2): 305-311.
16. Khorana AA, Rubens D, Francis CW. Screening high-risk cancer patients for VTE: a prospective observational study. *Thromb Res.* 2014; 134(6): 1205-1207.
17. Kitayama H, Kondo T, Sugiyama J y col. Venous thromboembolism in hospitalized patients receiving chemotherapy for malignancies at Japanese community hospital: prospective observational study. *BMC Cancer.* 2017; 17(1): 351.
18. Sun JM, Kim TS, Lee J y col. Unsuspected pulmonary emboli in lung cancer patients: the impact on survival and the significance of anticoagulation therapy. *Lung Cancer.* 2010; 69(3): 330-336.
19. van der Hulle T, den Exter PL, Planquett B y col. Risk of Recurrent Venous Thromboembolism and Major Haemorrhage in Cancer-Associated Incidental Pulmonary Embolism amongst Treated and Untreated Patients: a pooled analysis of 926 patients. *J Thromb Haemost.* 2015; 14(1): 105-113.
20. Galanaud JP, Sevestre MA, Pernod G y col. Long-term outcomes of cancer-related isolated distal deep vein thrombosis: the OPTI-MEV study. *J Thromb Haemost.* 2017; 15(5): 907-916.
21. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM y col. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2013; 31(17): 2189-2204.
22. Di Nisio M, Lee AYY, Carrier M, Liebman HA, Khorana AA, for the Subcommittee on Haemostasis and Malignancy. Diagnosis and treatment of incidental venous thromboembolism in cancer patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2015; 13: 880-883.