

TROMBOSIS RELACIONADA AL CANCER

PATRICIA ALVAREZ BARBA

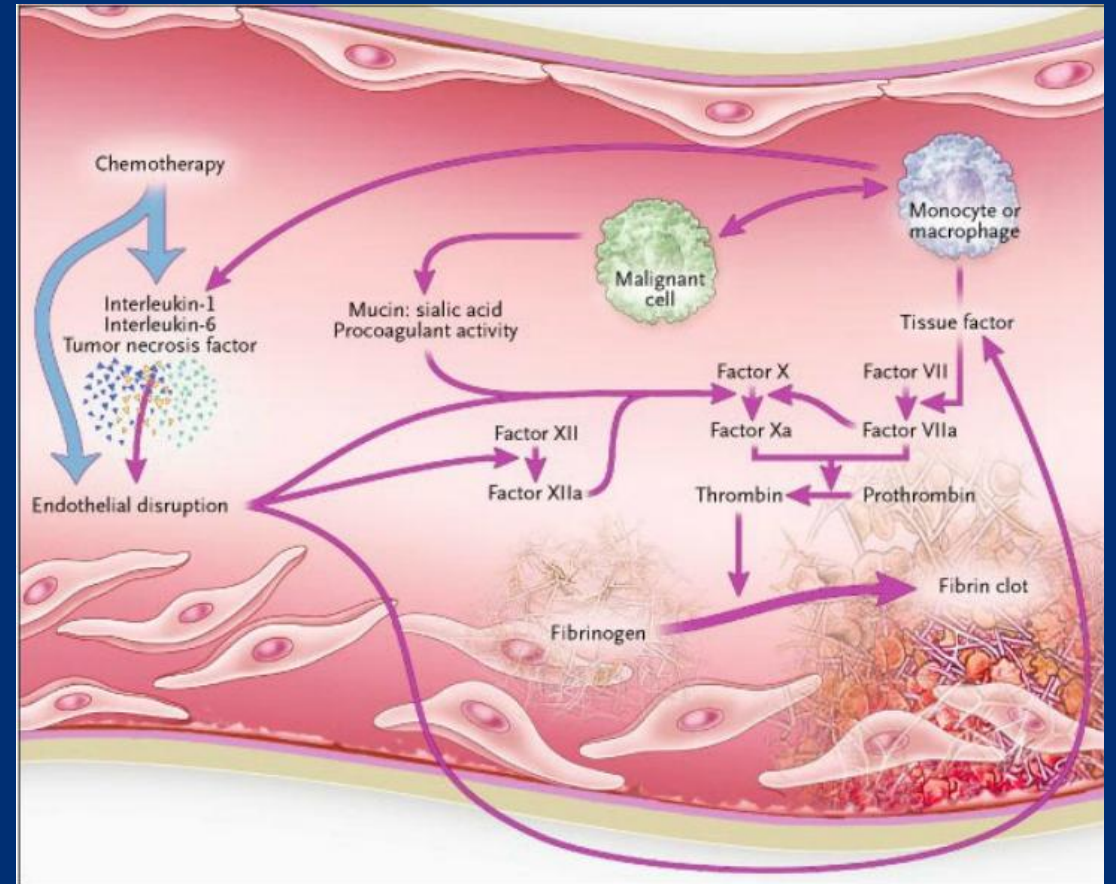
MEDICO HEMATÓLOGA

HOSPITAL DE SULLANA

28 DE AGOSTO 2015

Introducción

- Se ha establecido claramente la asociación entre cáncer-trombosis .
- Existen mecanismos que explican porqué el cáncer incrementa el riesgo de trombosis .
- Menos entendidos son los mecanismos de desarrollar cáncer después de una trombosis.
- Factores de riesgo compartido para cáncer y trombosis: tabaco y la obesidad.

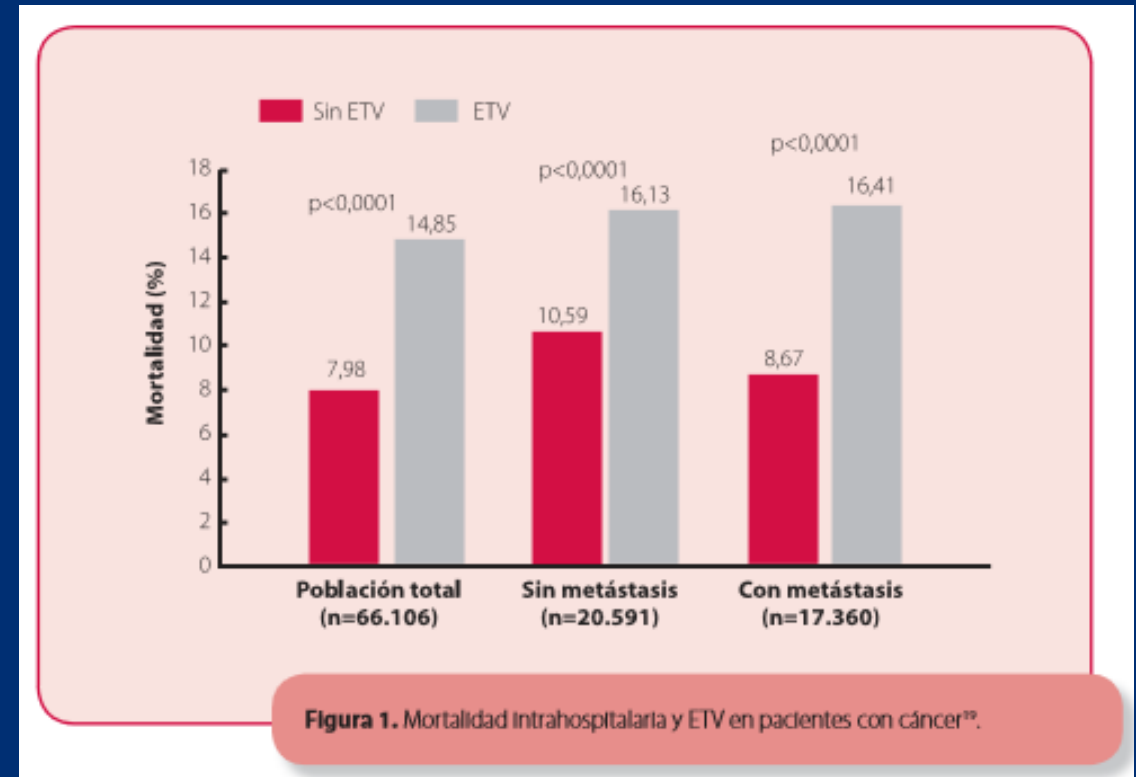


Epidemiología

- El 20% de pacientes con cáncer desarrolla Trombosis
- Los pacientes con cáncer tienen un riesgo de TEV de 4 a 7 veces mayor.
- El riesgo se incrementa en ciertos tipos de tumores sólidos y cáncer hematológico.
- Pacientes que reciben quimioterapia o radioterapia .
- Procedimientos invasivos , quirúrgicos (el doble que aquellos sin neoplasia en cirugía abdominal), enfermedad metastásica y con trombofilias.
- El TEV tiene consecuencias graves para el paciente con cáncer
 - 20% riesgo anual de recurrencia
 - 12% de riesgo anual de sangrado

Epidemiología

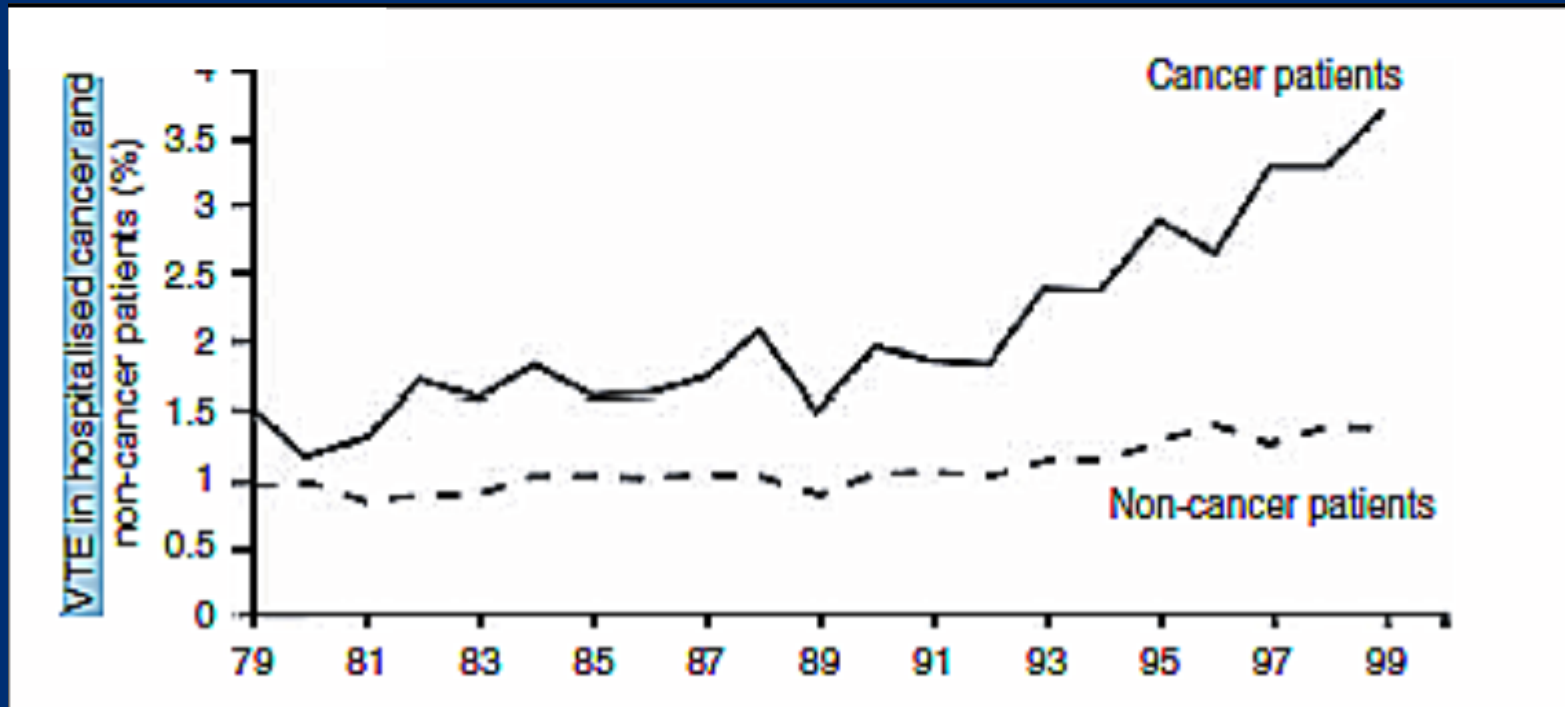
- La trombosis es la segunda causa de muerte en pacientes con cáncer.
- Produce el 9% de todas las muertes.
- Cuando se asocia a Qt inicial aumenta 3 veces la mortalidad temprana.
- Más de la mitad de los pacientes que mueren por TEV lo hacen en etapas no terminales de la enfermedad .
- 1 de cada 7 pacientes fallecidos en hospitalización lo hacen por TEP.



Epidemiología

- La presentación con TEV idiopático aumenta el riesgo para diagnóstico posterior de neoplasia en 2.3 veces (10% el primer año de seguimiento)
- El paciente al que se diagnostica cáncer en el primer año de TEV tiene riesgo aumentado de enfermedad ya diseminada y una sobrevida promedio al año de 38%, menor que aquél con cáncer sin TEV previo
- La presentación con cáncer y TEV simultáneo tiene una sobrevida al año del 12% vs 36% para los pacientes a los que se diagnostica cáncer sin TEV
- Aun el TEV asintomático o incidental produce una mortalidad a 6 meses que duplica la del paciente neoplásico sin TEV

Aumento de la incidencia de TEV asociado al cáncer



Stein PD et al. Am J Med 2006; 119: 60

Variedades histológicas neoplásicas en pacientes con trombosis

R.M. Bauersachs / *Thrombosis Research* 135, Suppl. 1 (2015) S16–S22

S17

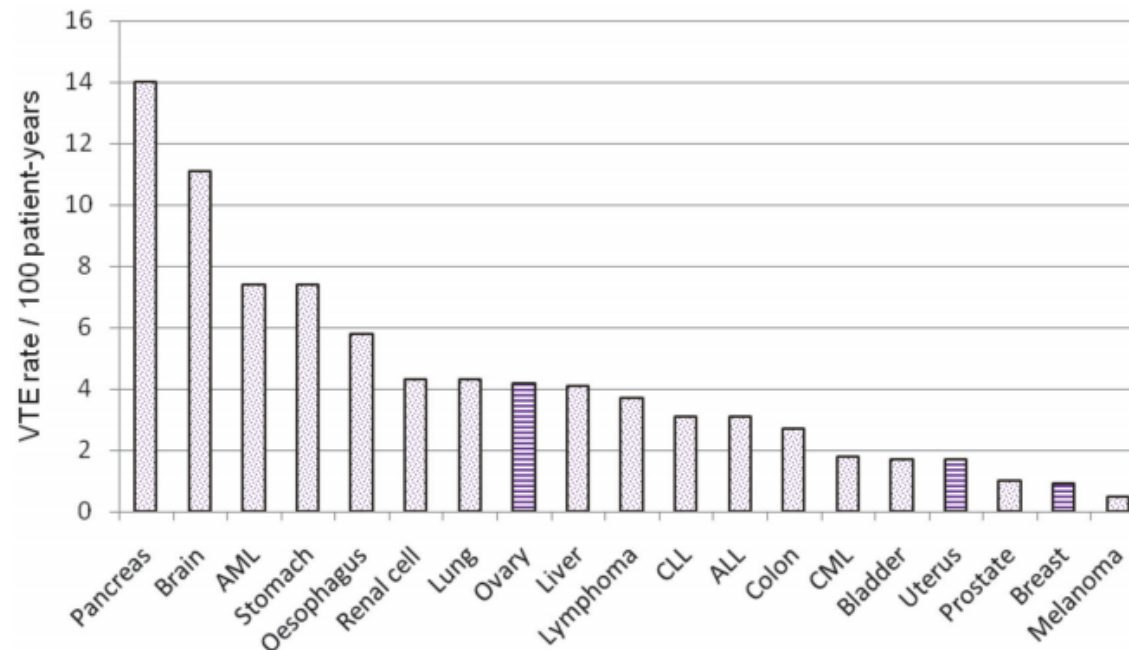


Fig. 1. Venous thromboembolism (VTE) associated with specific types of cancer. VTE rate per 100 patient years. Women specific types of malignancies are depicted as hashed bars. Modified from [7].

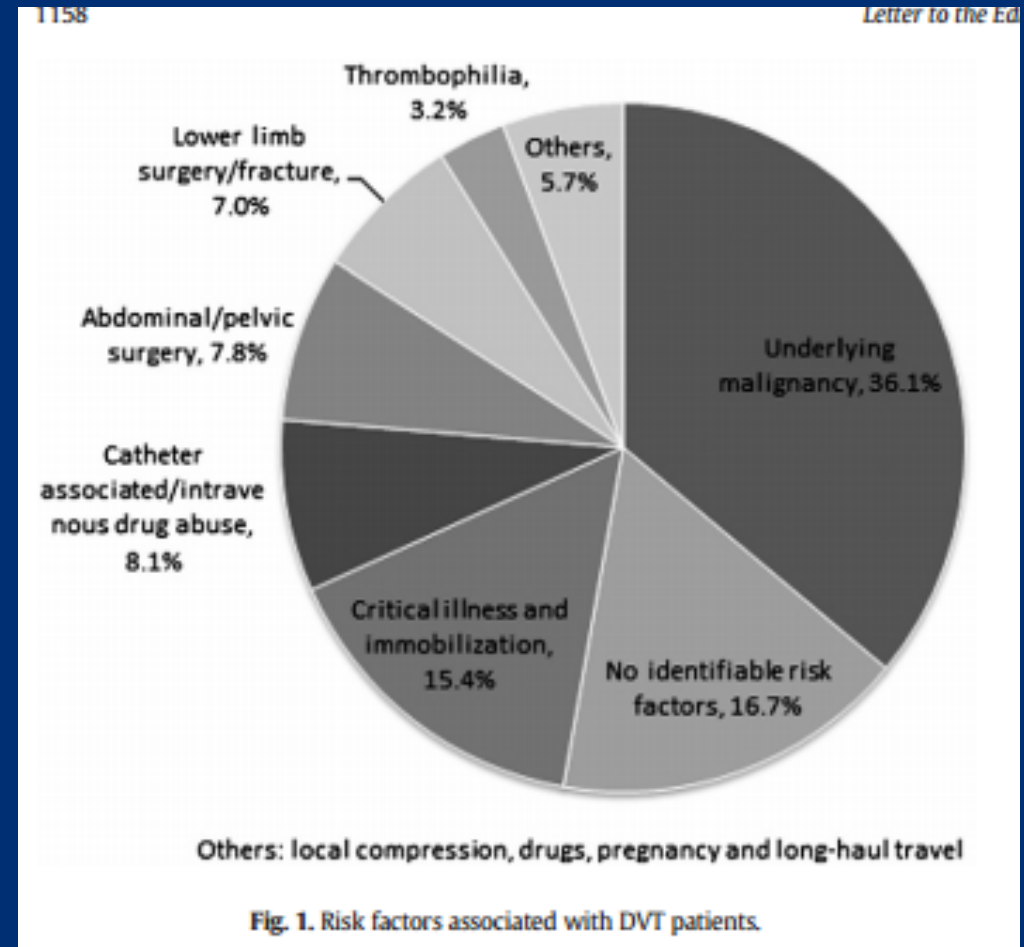
Incidencia de enfermedad tromboembólica en el año siguiente al diagnóstico de cáncer

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

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

Etiopatogenia

- Cáncer
- Cirugía
- Catéteres intravenosos
- Quimioterapia/Radioterapia
- Condiciones médicas: Infecciones
- Compromiso vascular por el tumor o linfadenopatía
- Khorana alto riesgo(>3)



Factores de riesgo trombótico en pacientes con cáncer

Factores generales

- Edad avanzada
- Género
- Inmovilidad
- TEV previo
- Infecciones
- Hipertensión
- Hiperlipidemia

Factores relacionados al cáncer

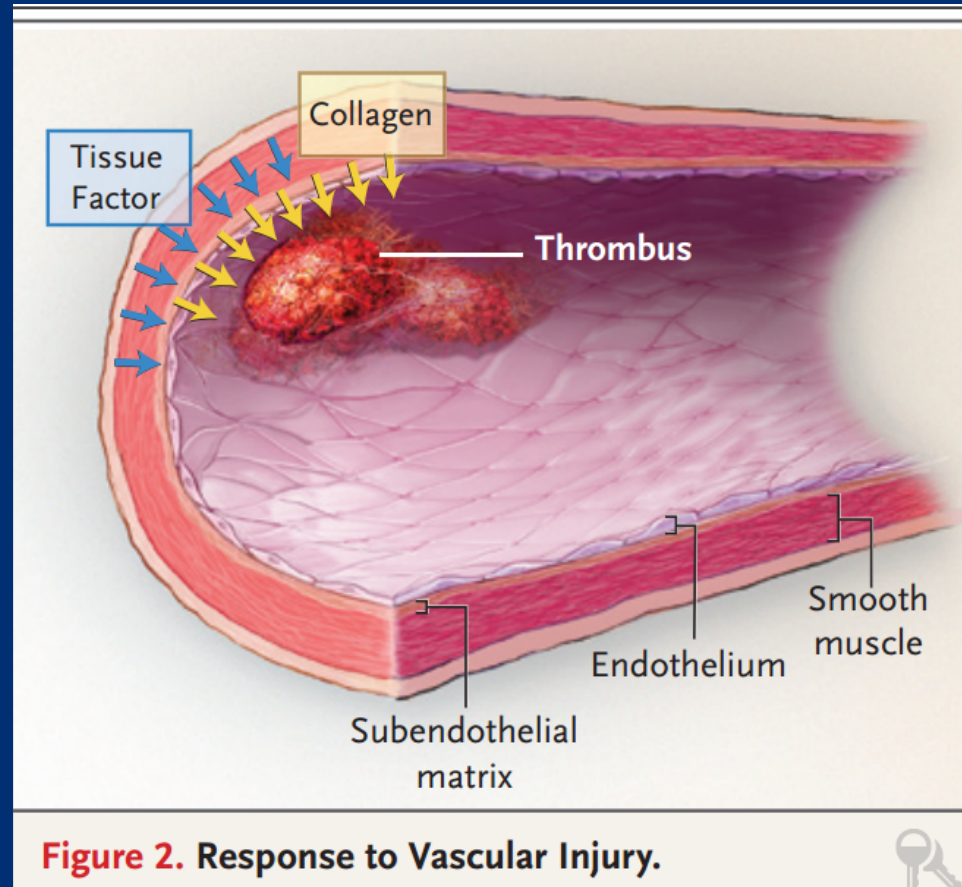
- Sitio del cáncer: cerebro, páncreas
Riñón, pulmón, vejiga, ginecológico
- Estadio del cáncer
Estadio avanzado
- Período inicial de diagnóstico

Factores relacionados al tratamiento

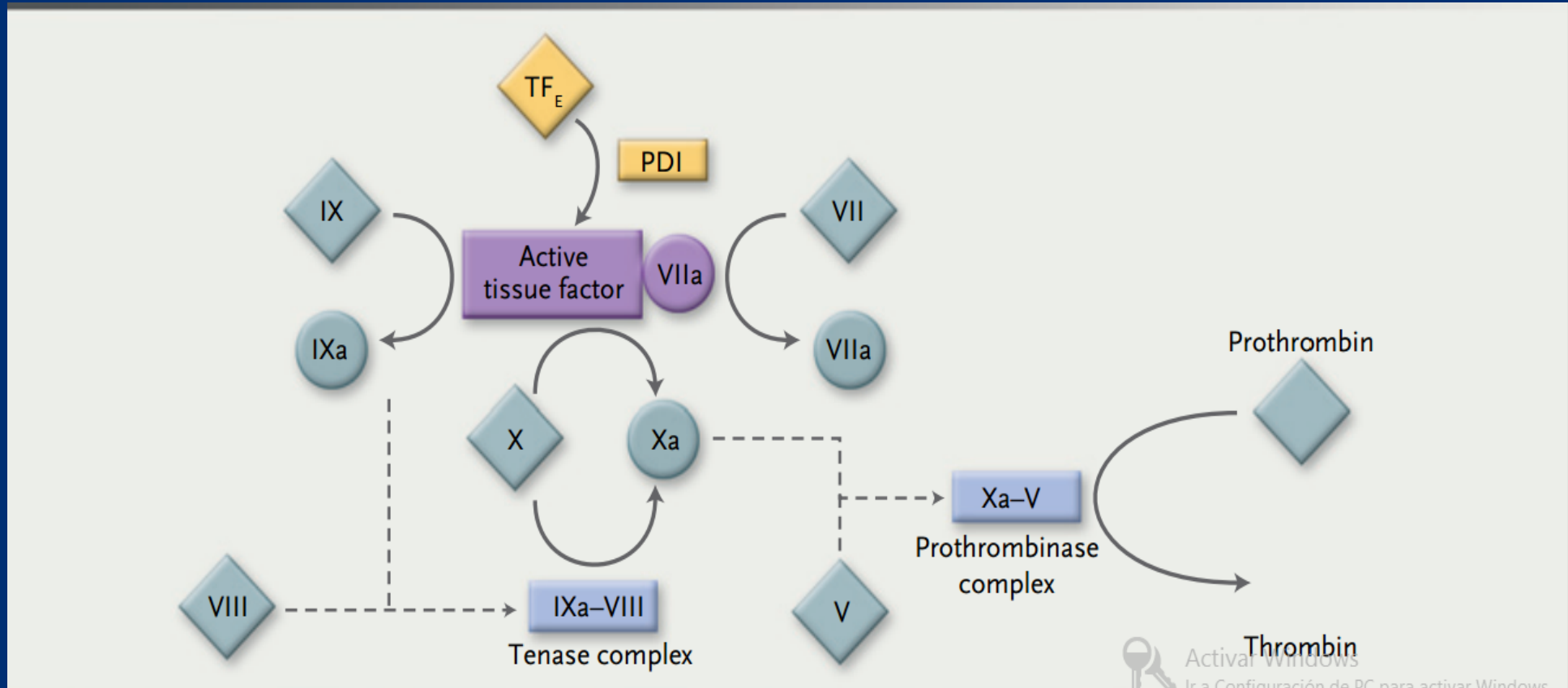
- Cirugía
- Quimio y hormonoterapia
- Terapia antiangiogénica
- Agentes estimuladores de la eritropoyesis
- Transfusiones sanguíneas
- Catéter venoso central.

Mecanismos de formación del trombo

Respuesta a la injuria vascular
Colágeno
Factor tisular

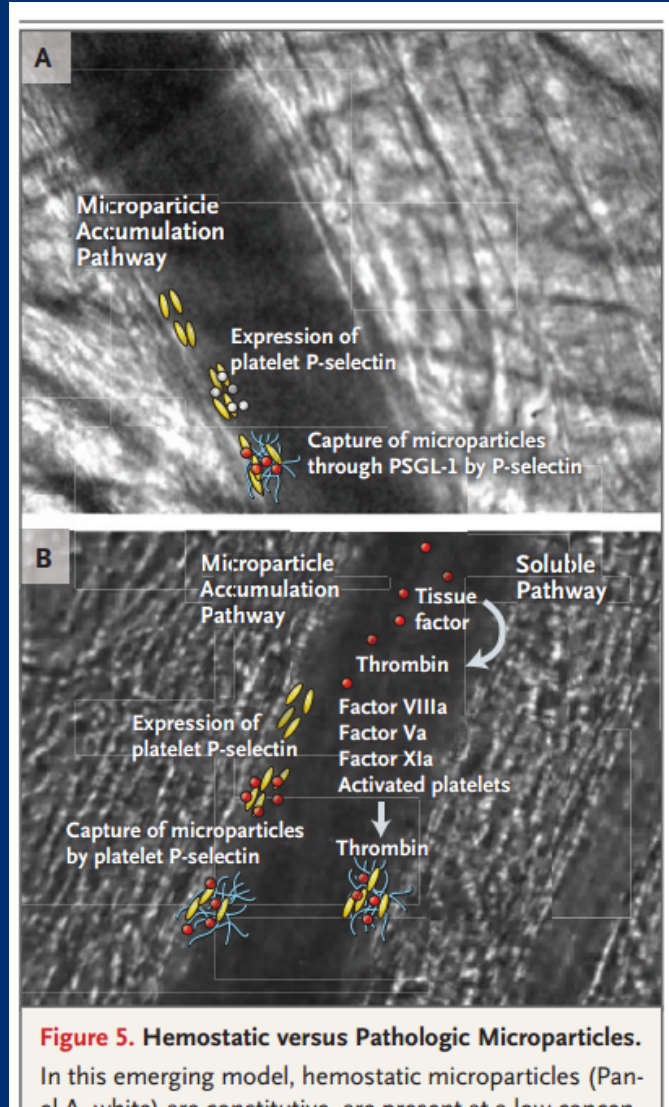


Inicio de La producción de trombina



NEJM August 28, 2008

Factor tisular y micropartículas en la formación del trombo



- La exposición del factor tisular y la acumulación de micropartículas generan la formación del trombo.
- La inhibición del factor tisular o la prevención de la acumulación de las micropartículas podrían proveer un tratamiento profiláctico contra la thrombosis asociada al cancer .
- El fármaco ideal para la profilaxis y tratamiento de la enfermedad trombótica sigue siendo un agente que inhiba la thrombosis pero no la hemostasia .

NEJM August 28, 2008

Producción del trombo en cáncer

- Propiedades protrombóticas de la mucina (producida por tumores)
- Exposición de la superficie rica en factor tisular y micropartículas que contienen factor tisular
- Producción proteínasa cisteína que genera trombina
- Hipoxia local
- Papel de la plaquetas.

Interacción del sistema hemostático y cáncer : Biomarcadores

TFPI with a subsequent increase in TF activity [9]. Among tumor

value of VTE events of several circulating thrombotic biomarkers.

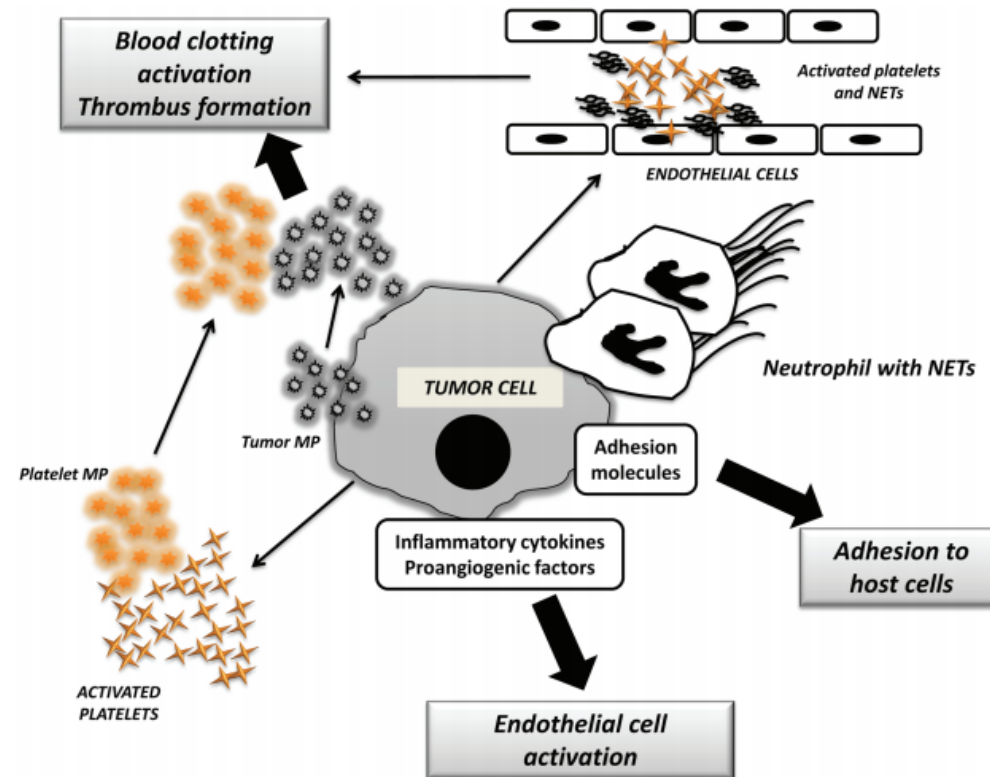
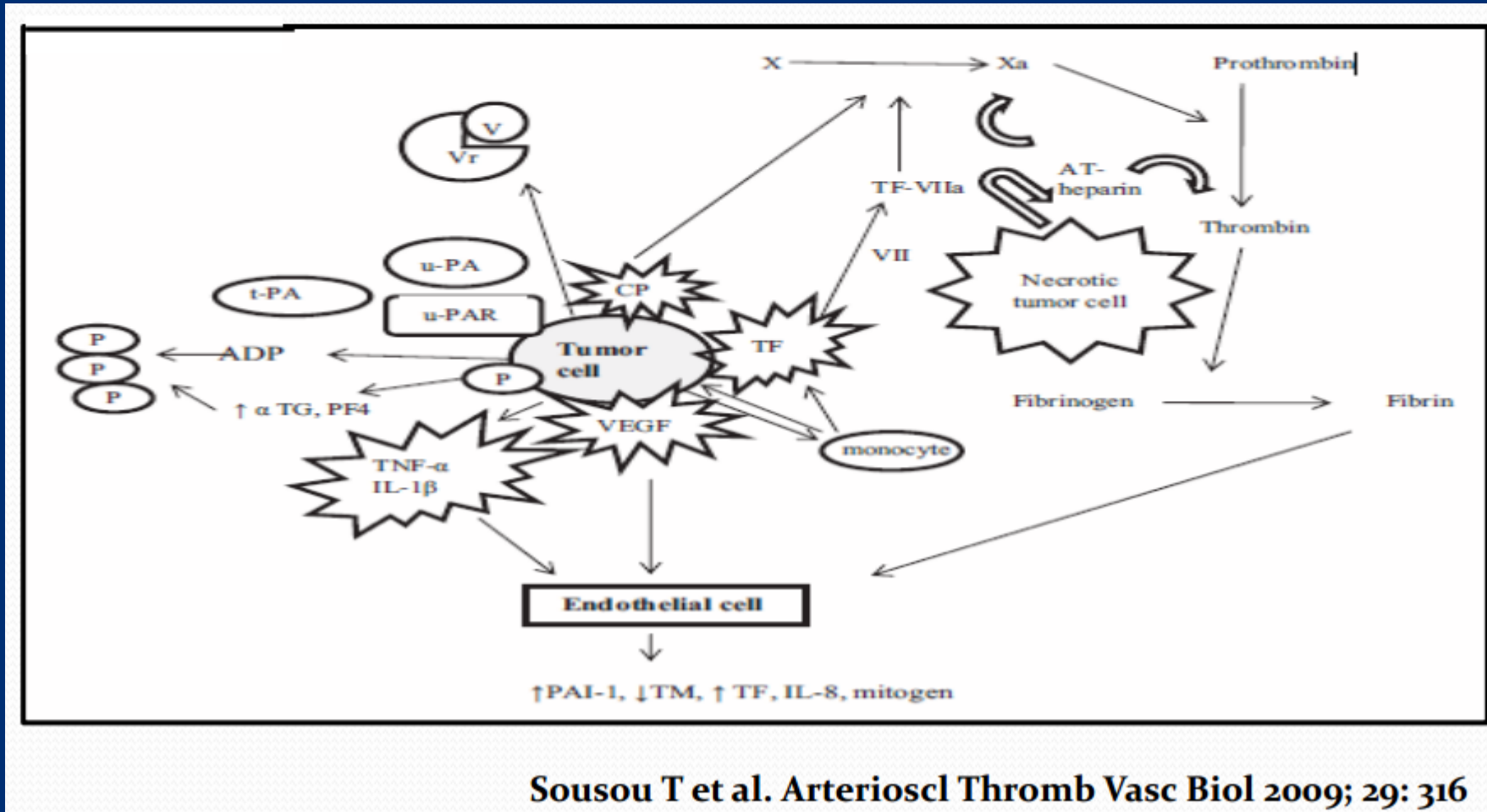


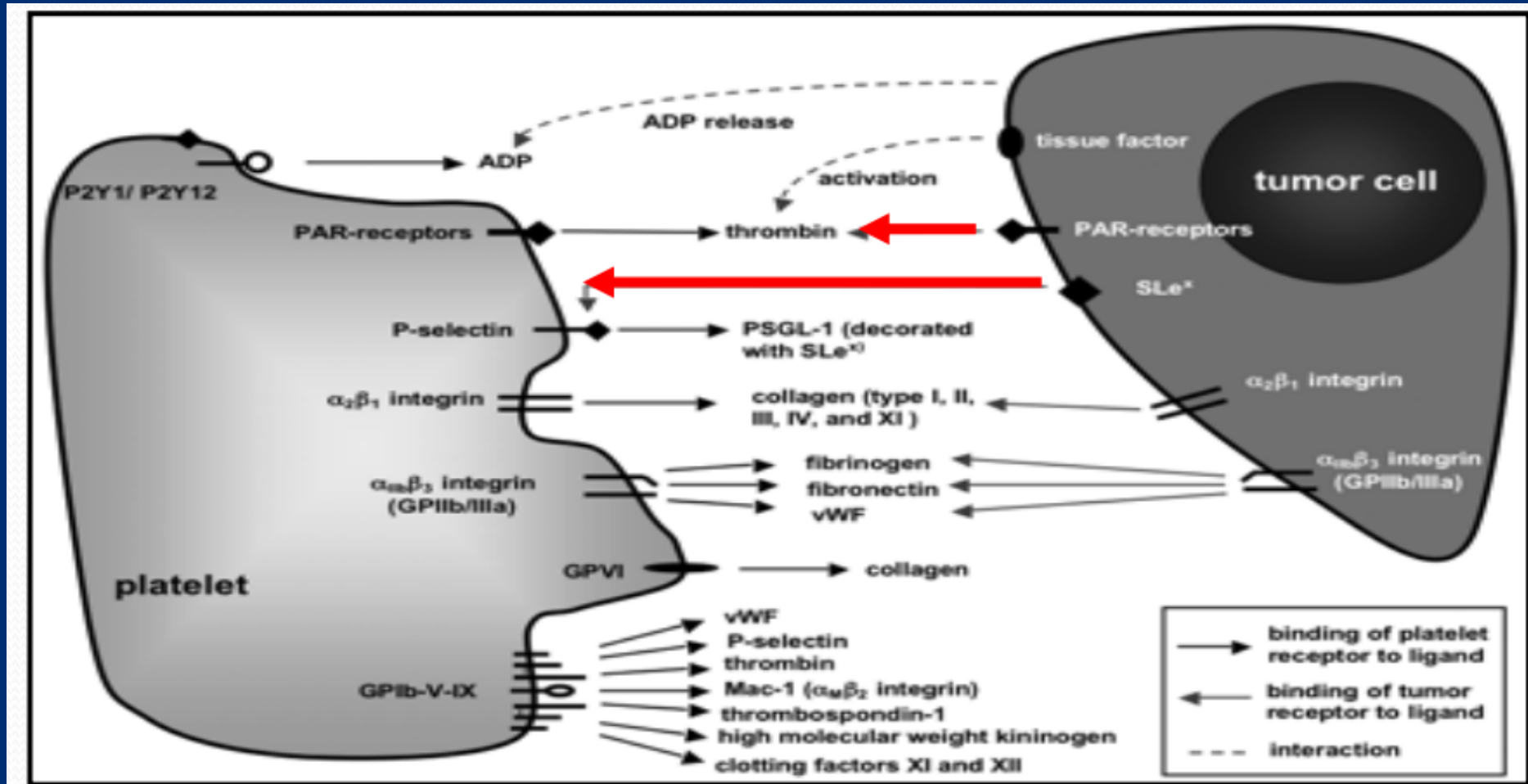
Fig. 1. Cancer-hemostatic system interactions. Tumor cells can activate the hemostatic system in multiple ways. Tumor cells release procoagulant activities, and microparticles (MP), by which activate the coagulation cascade. Tumor cells also activate the host haemostatic cells (endothelial cells, leukocytes, and platelets), by either release of soluble factors or by direct adhesion contact, thus eliciting the expression of a procoagulant phenotype of these cells. In addition, the neutrophils can release neutrophil extracellular trap (NETs) and the adhesion of a large quantity of NETs to the vasculature may initiate thrombosis by providing a scaffold for platelet adhesion, activation and thrombin generation.

Activación de la coagulación ligada al crecimiento tumoral, angiogénesis y metástasis



Sousou T et al. Arterioscl Thromb Vasc Biol 2009; 29: 316

Interacción célula tumoral-plaquetas



Micropartículas en la progresión del cáncer

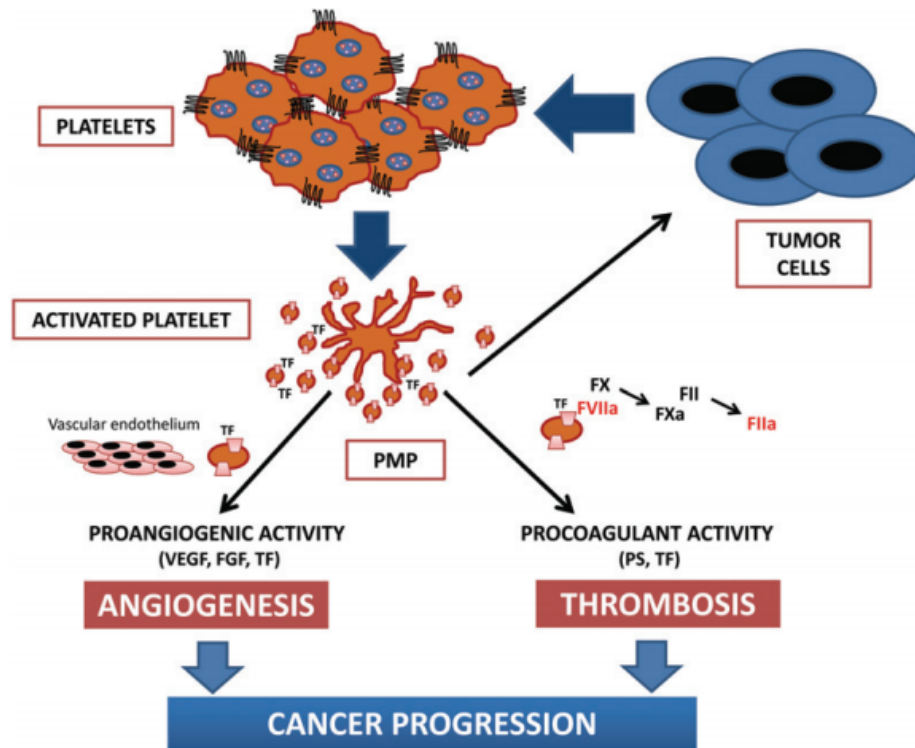


Fig. 1. Platelet-derived microparticles (PMP) in cancer progression. Tumor-derived products can activate platelets leading to an increased PMP release into the blood stream. PMP express phosphatidylserine (PS), adhesion molecules (i.e. P-selectin, GPIIb/IIIa), and are enriched in proangiogenic factors (i.e. VEGF, FGF, PDGF) derived from the alpha-granules of parental platelets. The interaction of PMP with endothelial cells can induce a switch to a proangiogenic phenotype. This phenomenon can be amplified by the capacity of PMP to stimulate the expression of pro-angiogenic factors by tumor cells. On the other side, the expression by PMP of PS, and in some cases of tissue factor (TF), favors the activation of blood coagulation and the consequent onset of a prothrombotic status. These two events are both involved in cancer progression.

Micropartículas (MP)

- son partículas que se desprenden de la superficie de las células sanguíneas activadas o apoptóticas y sus niveles en plasma reflejan un equilibrio entre la estimulación celular, la proliferación y la muerte.
- Contienen fosfatidilserina

Biomarcadores de trombosis

- Recuento plaquetaria $> 350,000 /\text{mm}^3$ pre Qt
- Recuento de leucocitos $> 11,000/\text{mm}^3$ pre Qt
- Dímero D elevado
- Selectina P ; molécula de adhesión sobre las plaquetas activadas y las células endoteliales que se une a PSGL1 su receptor en los leucocitos.
- Proteína C reactiva $> 400 \text{ mg/dl}$
- Test de generación de trombina alterado.
- Relacionados con el factor tisular.
- Aumento de los valores plasmáticos de factor tisular.

Trombopprofilaxis y cáncer

Pacientes ambulatorios

- No debería ser utilizada rutinariamente en los pacientes ambulatorios con cáncer.
- Debería ser considerada en individuos con alto riesgo trombótico, de acuerdo a score khorana.

Table 1. Risk-Assessment Model for Venous Thromboembolism, According to the Khorana Score.*

Variable	Points	Odds Ratio (95% CI)
Type of cancer		
Stomach or pancreatic	2	4.3 (1.2–15.6)
Lung, lymphoma, gynecologic, bladder, or testicular	1	1.5 (0.9–2.7)
Platelet count $\geq 350,000/\text{mm}^3$	1	1.8 (1.1–3.2)
Hemoglobin $< 10 \text{ g/dl}$	1	2.4 (1.4–4.2)
White-cell count $> 11,000/\text{mm}^3$	1	2.2 (1.2–4.0)
BMI ≥ 35	1	2.5 (1.3–4.7)

* Data are from Khorana et al.¹⁸ The aggregate score is calculated by adding the individual component points. Complete blood counts before treatment should be used. An aggregate score of 0 indicates low risk, an aggregate score of 1 or 2 indicates intermediate risk, and an aggregate score of 3 or more indicates high

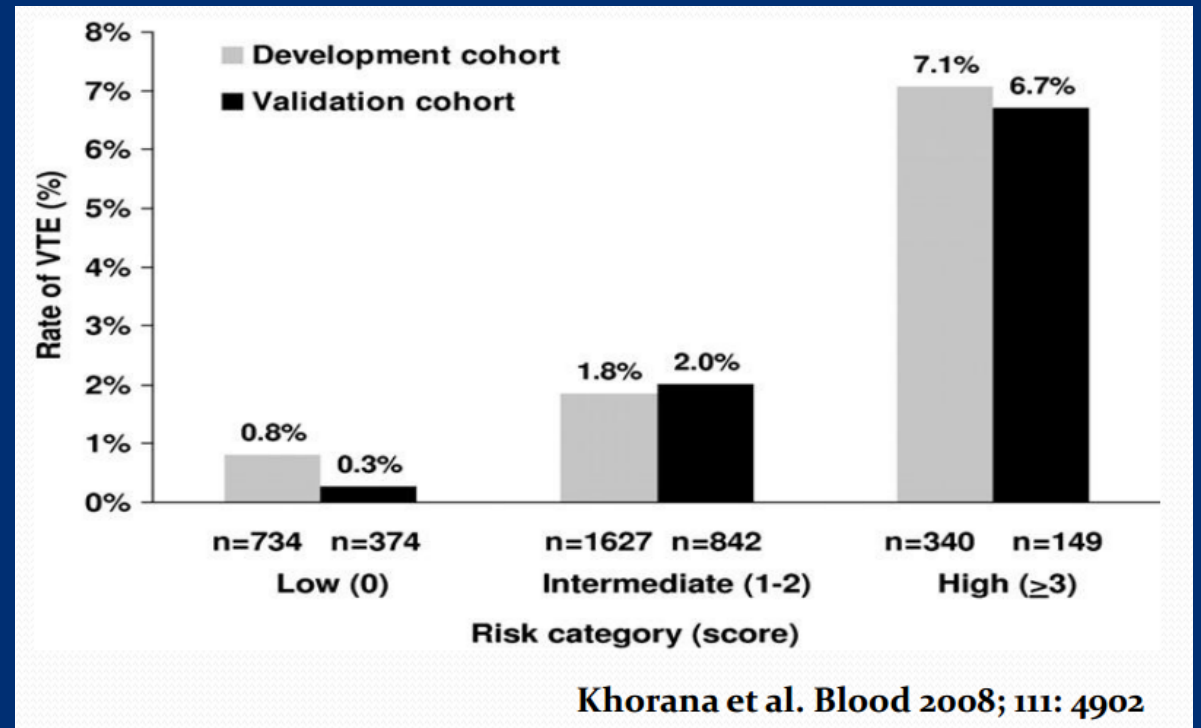
Modelo predictivo para TEV asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer

Características de los pacientes (n=2701)	Score de riesgo
Sitio tumoral	
Muy alto riesgo: Estómago, pancreas	2
Alto riesgo: Pulmón, LDCG, ginecológicos, vejiga, testículo	1
Rto plaquetario pre-QT > 350.000/ ul	1
Rto leucocitario pre-QT > 11.000/ul	1
Hb < 10 g/dl o uso de r-hEPO o transfusión	1
BMI > 35 kg/m ²	1

Trombosis según puntuación de riesgo

Tasa de trombosis para 2.5 meses (%)

- Score Bajo 0 0.3-0.8
- Score Intermedio 1-2 1.8-2
- Score alto >2 6.7-7.1



Profilaxis quirúrgica

- Pacientes quirúrgicos de alto riesgo:
 - Cáncer abdominal
 - Cáncer pélvico
 - Terapia inicial con enoxaparina durante 7 d a 10 días y hasta 4 semanas en riesgo alto.

Tromboembolismo venoso en cáncer

Prevención primaria - en cirugía oncológica

Autor	N	Exp	Control	Dur	HR	TEV%	Sangr	Mortal
Bergqvist ¹⁰	332	Enoxa	Plac*	21d	<u>0.40</u>	4.8 12	6.1 4.8	1.8 3.6
Maxwell ¹¹	211	Enoxa	Compr	3-5d				
Di Carlo ¹²	842	DermS	HepCa	7d	<u>0.68</u>	15 22	6.9 7.5	1.7 1.4
Boneu ¹³	1351	**Revip	Hepar	≥ 6d	1.09	4.4 4.8		- -

* Terapia inicial, todos: Enoxá 40 x 6-10 d

** > 50% con cáncer

10: *N Engl J Med* 2002; 346: 975-80 11: *Ob Gyn* 2001; 98: 989-95

12: *Thromb Hemost* 1999; 82: 30-4 13: *Blood Coag Fibrinol* 1993; 4 S21-2

Recomendaciones

- Pacientes con cáncer activo o reciente hospitalizado debería recibir trombopprofilaxis a menos que esté contraindicado. **2C**
- los pacientes ambulatorios con cáncer deberían ser evaluados para riesgo de trombosis y ser considerada para pacientes de alto riesgo **2B**.
- Pacientes con cirugía abdominal o pélvica para cáncer deberían ser considerados para trombopprofilaxis extendida. **2B**
- Pacientes con Mieloma con talidomida o lenalidomide debería evaluarse el riesgo para TEV y ofrecer trombopprofilaxis a menos que esté contraindicado. **1A**
- Recuento de plaquetas < 50,000 es una contraindicación relativa para trombopprofilaxis. **1C**

Concenso de guías de sociedades profesionales

Table 2. Comparison of Recommendations Regarding Prophylaxis against Venous Thromboembolism.*

Potential Indication	Recommended Use of Prophylaxis			
	Author	ACCP	ASCO	NCCN
Treatment of multiple myeloma with thalidomide or lenalidomide with high-dose dexamethasone, doxorubicin, combination chemotherapy, or other risk factors	Yes†	Suggest	Yes	Yes
Cancer associated with high risk of venous thromboembolism (pancreatic or gastric)				
With other risk factors	Yes†	Suggest	Consider	Consider
Without other risk factors	Consider‡	No	Consider	Consider
Cancer associated with intermediate risk of venous thromboembolism (lung, ovarian, primary central nervous system, bladder, lymphoma)				
With other risk factors	Consider‡	Suggest	Consider	No
Without other risk factors	No‡	No	Consider	No
Cancer associated with low risk of venous thromboembolism				
With other risk factors	Consider‡	Suggest	Consider	No
Without other risk factors	No	No	Consider	No

Modelo para valorar el riesgo de TEV en mieloma múltiple con talidomida o lenalidomida

- Factores de riesgo individuales
 - Obesidad
 - TEV previo
 - CVC o marcapaso
- Asociado a la enfermedad
 - Enfermedad cardíaca
 - Enfermedad renal crónica
 - Diabetes
 - Infección aguda
 - Inmovilización
- Cirugía
 - Cirugía general
 - Algún anestésico
 - Trauma
- Medicación
 - Eritropoyetina
- Desórdenes de la coagulación sanguínea
- Factores de riesgo relacionados al mieloma
 - Hiperviscosidad
- Terapia Mieloma
 - Dexametasona altas dosis
 - Doxorubicina
 - Qt múltiple

Si no hay factor de riesgo o un factor de riesgo esta presente
Aspirina 81-325 mg una vez al día

Si 2 ó más factores de riesgo están presentes
HBPM enoxaparina 40 mg qd
Warfarina INR 2-3

HBPM enoxaparina 40 mg qd
Warfarina INR 2-3

Incidencia de TEV en estudios con lenalidomida y talidomida

Table 3. Venous thromboembolism incidence in trials of thalidomide or lenalidomide with thromboprophylaxis in newly diagnosed patients

◀ Previous table		▲ Figure and tables index				Next table ▶
<i>Treatment regimen</i>	<i>VTE incidence (%)</i>				<i>References</i>	
	<i>LMWH</i>	<i>Low-fixed-dose warfarin</i>	<i>Full-dose warfarin</i>	<i>Aspirin</i>		
<i>Thalidomide</i>						
Plus dexamethasone	—	13-25	8	—	31, 35, 80	
Plus melphalan	3	—	—	—	25	
Plus doxorubicin	9	14	—	18	44, 81, 82	
Plus multiagent chemotherapies	15-24	31	—		51, 83	
<i>Lenalidomide</i>						
Alone	—	—	—	—	—	
Plus dexamethasone	—	—	—	3-14	58, 84	
Plus melphalan	—	—	—	5	85	
Plus doxorubicin	—	—	—	9	86	

Abbreviations: LMWH, low-molecular-weight heparin; VTE, venous thromboembolism; —, data not available.

Incidencia de TEV con talidomida y lenalidomida sin tromboprolifaxis

Table 2. Venous thromboembolism incidence in trials of thalidomide or lenalidomide without thromboprophylaxis

[← Previous table](#) [▲ Figure and tables index](#)

<i>Treatment regimen</i>	<i>Newly diagnosed patients</i>		<i>Relapsed/refractory patients</i>	
	<i>VTE incidence (%)</i>	<i>References</i>	<i>VTE incidence (%)</i>	<i>References</i>
<i>Thalidomide</i>				
Alone	3-4 ^a	30, 31	2-4	32, 33, 34
Plus dexamethasone	14-26	24, 35, 36	2-8	37, 38
Plus melphalan	10-20	25, 26, 39	11	40
Plus doxorubicin	10-27	41, 42, 43	5 ^b	44
Plus cyclophosphamide	3 ^b -11	45, 46	4-8	47, 48, 49, 50
Plus multiagent chemotherapies	16-34	51, 52	15	53
<i>Lenalidomide</i>				
Alone	—	—	0-33	55, 56
Plus dexamethasone	8-75	57, 58	8-16	59, 60
Plus cyclophosphamide	—	—	14	61
Plus bortezomib	—	—	0	62

Abbreviations: VTE, venous thromboembolism; —, data not available.

^a Asymptomatic newly diagnosed multiple myeloma patients.

^b Both at diagnosis and relapse.

Prevención de trombosis relacionada al catéter

- Revisión Cochrane evaluó la eficacia de ACO o parenterales en la prevención de TEV relacionada al CVC en Feb 2010:
 - Ni warfarina ni HBPM dosis profiláctica fue asociada con reducción del riesgo de Trombosis. (Akl et al, 2011).
- **Recomendación**
 - El uso de anticoagulantes a dosis profiláctica o terapéutica para CVC en pacientes con cáncer no está recomendado. **1A**

Trombopprofilaxis en pacientes con terapias protrombóticas contra el cáncer

- Pacientes con Ca de mama que reciben tamoxifeno se encontró mayor incidencia de trombosis que aquellas que no recibieron.
- Mujeres que han tenido ca asociado a trombosis y reciben largo tiempo tamoxifeno debería extenderse la anticoagulación mientras dure la terapia con este.
- **Recomendación**
 - Pacientes sin historia de TEV que recibe terapia hormonal adyuvante para cáncer no debería recibir rutinariamente trombopprofilaxis. **1B.**

Anticoagulantes y tromboprolifaxis para prolongar sobrevida por cáncer

- Observaciones iniciales sugirieron que la terapia antitrombótica podría prolongar la sobrevida en pacientes con cáncer.
- Primer estudio con warfarina mejoró la incidencia de TEV pero con altas tasas de sangrado sin efectos en la sobrevida.
- Hubo diferencia en la sobrevida en pacientes con Ca que recibieron HBPM versus placebo (2011) a los 24 meses pero no a los 12 meses.
- Recientemente no se encontró diferencia en la sobrevida en pacientes comparando HBPM Vs placebo.

- **Recomendación**
- Uso de antitrombóticos aislados para incrementar la expectativa de vida en pacientes con cáncer pero sin historia de TEV no está recomendado **1A**

Tratamiento de tromboembolismo venoso asociado a cáncer sintomático

- **Tratamiento inicial**

- Hasta 6 meses
- Alto riesgo de recurrencia
- CLOT : tratamiento por 6 meses con HBPM baja tasa de recurrencia que con warfarina (7.9% Vs 15%).
- Dosis terapéutica de HBPM debería usarse con precaución en ERC: Clearance de creatinina < 30 ml/min.
- Iniciar HBPM y en pacientes ambulatorios en los que no se dispone HBPM usar warfarina.
- Estudios con ACOD : rivaroxaban, dabigatran, apixaban o edoxaban, no concluyentes.

Eficacia y seguridad de terapia anticoagulante para el tratamiento de trombosis asociada a cáncer. Revisión Meta Análisis

Table 1
Baseline Characteristics.

Studies	Cancer status definition	Intervention	Comparator	Recurrent VTE		Major bleeding		Follow-up
				Intervention (n/N)	Comparator (n/N)	Intervention (n/N)	Comparator (n/N)	
Meyer et al.	Solid or hematological cancers with or without distant metastasis, active or in remission but with ongoing antitumor treatment.	LMWH	LMWH/VKA	2/71	3/75	5/71	12/75	3 months
Lee et al.	Cancer diagnosis or treatment within 6 months or recurrent or metastatic	LMWH	LMWH/VKA	27/336	53/336	19/338	12/335	6 months
Hull et al.	NA	LMWH	IV UFH/VKA	6/100	10/100	7/100	7/100	3 months
Deitcher et al.	Active or residual cancer but no definition	LMWH	LMWH/VKA	4/61	3/30	6/67	1/34	7 months
Romera et al.	NA	LMWH	LMWH/VKA	2/36	7/33	NA	NA	6 months
EINSTEIN	Active cancer at study entry but definition not given	Rivaroxaban	LMWH/VKA	6/232	8/198	6/232	8/196	3, 6 or 12 months
HOKUSAI	Cancer include those with history of cancer and active cancer at study entry. Active cancer according to local investigator	LMWH/edoxaban	LMWH/VKA	4/109	7/99	5/109	3/99	267 days (median)
RECOVER	Cancer diagnosis or treatment within 5 years or recurrent or metastatic	LMWH/dabigatran	LMWH/VKA	10/173	12/162	6/159	7/152	6 months
AMPLIFY	cancer diagnosis or treatment within 6 months or recurrent or metastatic	Apixaban	LMWH/VKA	3/81	5/78	2/87	4/80	6 months

LMWH: low-molecular-weight-heparin; NA: Not available; UFH: unfractionated heparin; VKA: vitamin-K antagonist.

Resultados recurrencia de eventos TEV

- Reducción significativa en Eventos tromboembólicos recurrentes con HBPM en comparación con AVK
- No hubo diferencia significativa en reducción de recurrencia de eventos TEV entre ACOD y AVK.

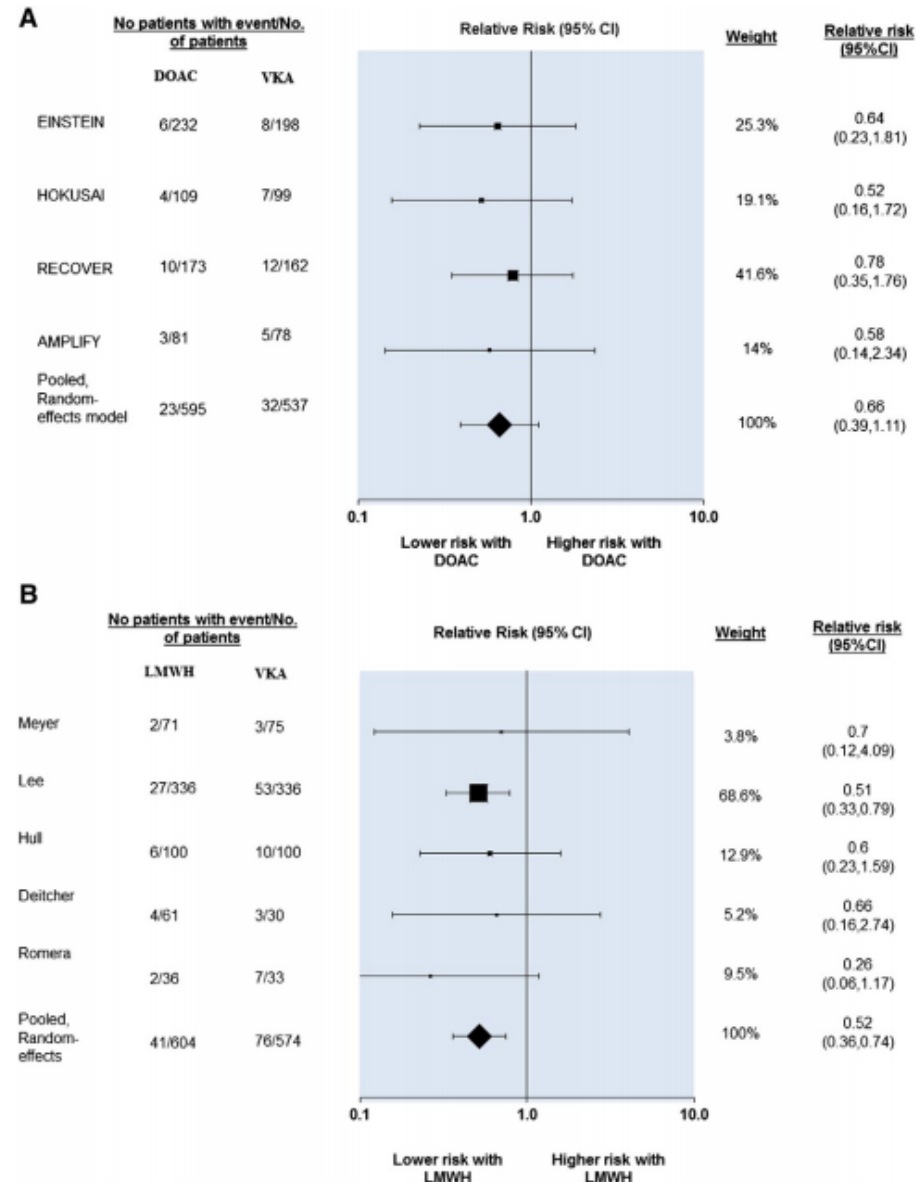


Fig. 1. Forest plot of relative risks comparing (A) DOAC vs. VKA and (B) LMWH alone vs. VKA for recurrent VTE.

Resultados Riesgo de sangrado

Reducción del riesgo de sangrado no significativo con DOAC.

Aumento del riesgo de sangrado no significativo con HBPM.

Thrombosis Research 134 (2014) 1214–1219

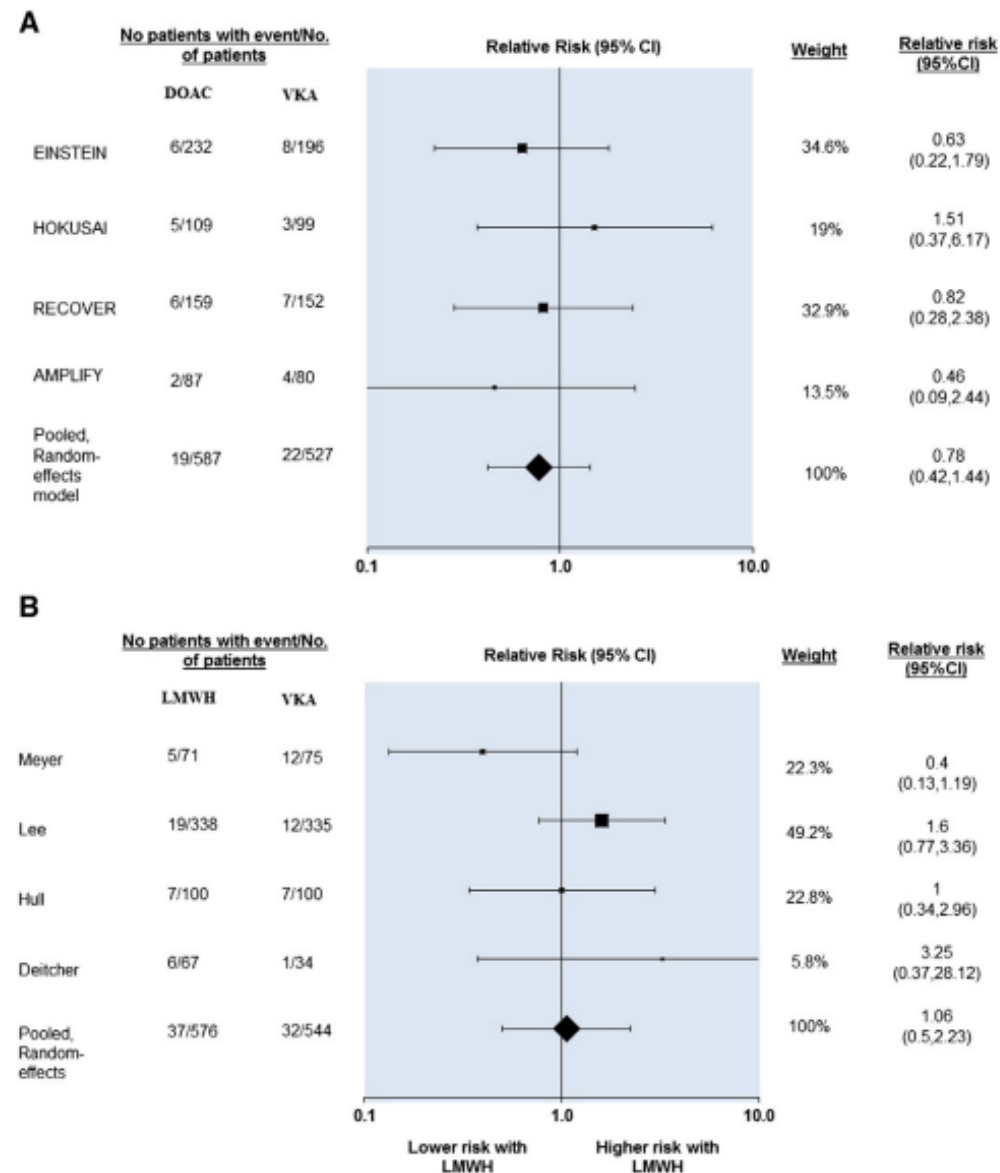


Fig. 2. Forest plot of relative risks comparing (A) DOAC vs. VKA and (B) LMWH alone vs. VKA for major bleeding.

Recurrencia de trombosis durante el tratamiento

- Recurrencia de trombosis 6-9% en pacientes que reciben HBPM y de 10-17% en los que reciben warfarina.
- Limitada evidencia acerca del manejo de recurrencia
- En pacientes que reciben warfarina se debe hacer el cambio por HBPM.
- En los que reciben HBPM incrementar la dosis al tope basado en el peso, incremento un 20-25% o incrementar la dosis guiada por la medición de anti Xa (1.6-2 U/ml).
- Filtros de VC no recomendado.

Terapia por largo tiempo

- Terapia por más de 6 meses no se ha estudiado extensamente.
- Los inhibidores directos de la coagulación pueden ser utilizados.
- Una vez erradicada la enfermedad la anticoagulación puede ser descontinuada después de 6 meses.

Trombocitopenia

- La presencia de trombocitopenia debe obligar a evaluar riesgo beneficio la anticoagulación.
- En los primeros tres meses el riesgo de recurrencia es alto
- Plaquetas por encima de 50,000
- Colocación temporal de filtros de vena cava.
- Excluir HIT
- Si recuento de plaquetas persiste bajo (25 mil a 50 mil) se puede dar HBPM al 50%.

Recomendaciones

- Pacientes con trombosis asociada a cáncer tratamiento inicial con HBPM por 6 meses si es tolerado **1A**.
- Warfarina y otros ACO son alternativas aceptables si la HBPM es impráctica y la anticoagulación está indicada. **1A**
- Filtros de vena cava debería ser utilizados solo si la anticoagulación está contraindicada y ser removida lo más pronto posible. **2C**
- En presencia de Ca activa la anticoagulación debería continuarse. **2B**
- Con recuento de plaquetas <50,000 soporte plaquetario para elevarlas a > 50,000 para anticoagulación plena. **2D**
- Si plaquetas menor de 25,000 la anticoagulación plena debería ser evitada. **1D**

Trombosis Venosa incidental

- Trombosis venosa asintomática es frecuente en pacientes de alto riesgo.
- Prevalencia de EP incidental fue de 2.6% en la población general y mayor: 3.1% en pacientes con cáncer.
- **Recomendaciones**
 - **Pacientes con cáncer con embolismo pulmonar incidental o TVP deberían ser anticoagulados como en enfermedad sintomática. 1C.**

¿ Estudiar cáncer en pacientes con TEV ?

- El estudio con TC abdominal y pélvica incrementaron la tasa de detección de cáncer de 49% a 69.7%
- La pregunta es si la detección del cáncer precoz afecta los resultados para los pacientes en estas circunstancias.
- Cáncer es prevalente en aquellos con TVP bilateral, recurrencia de TEV temprano y valores muy altos de dímero D >4000 ug/l.

Recomendaciones

Pacientes mayores de 40 años con TEV no provocado el screening para cáncer con TC y mamografía para mujeres debería ser considerado pero no hecho de rutina. 2C

Screening Para cáncer oculto en TEV incidental.

- Estudio multicéntrico, randomizado, controlado, en Canadá (854 pacientes) se realizó screening limitado: Exámenes sanguíneos, Rx de tórax, cáncer de mama, cuello uterino y próstata o
- screening para cáncer oculto limitado en combinación con TC abdomen y pelvis.

nejm.org August 23, 2015

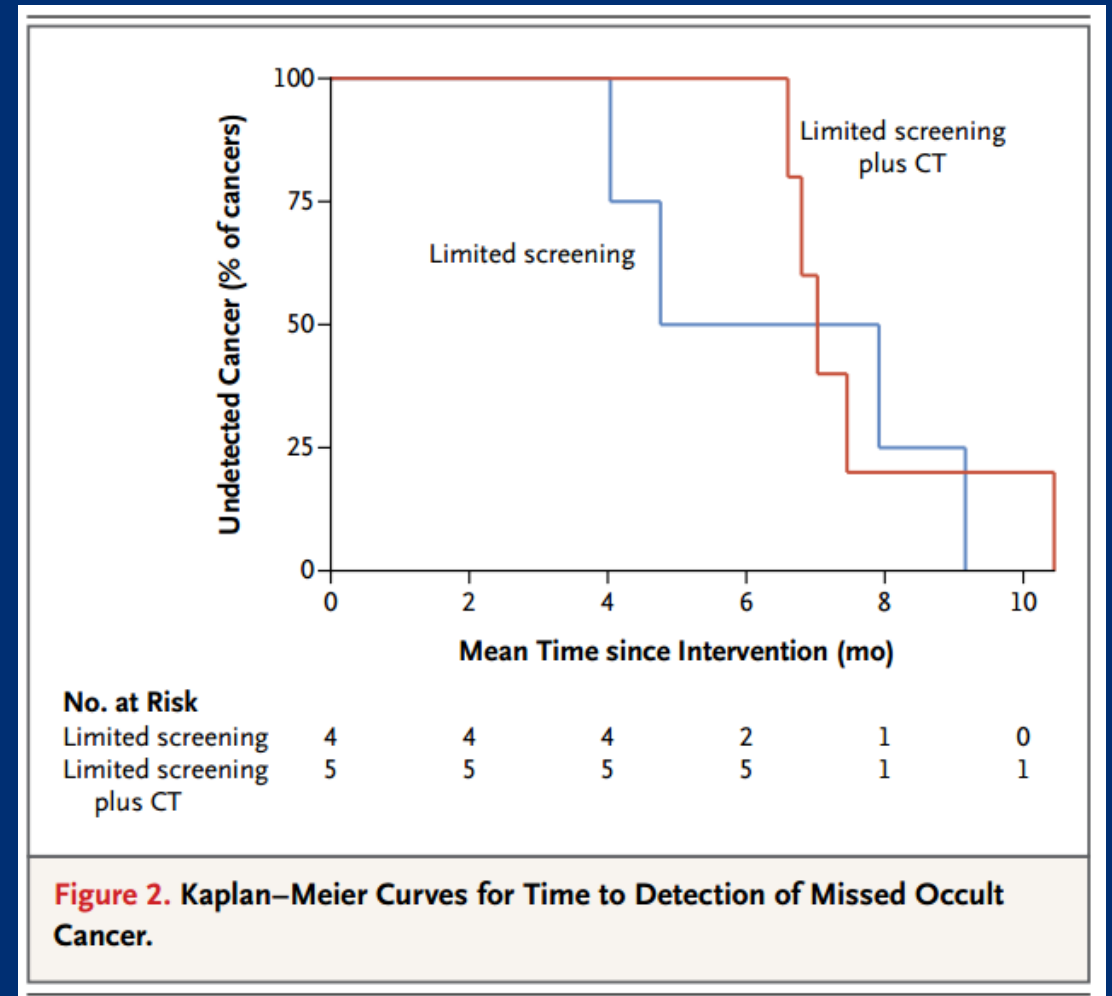
Table 1. Baseline Characteristics of the Intention-to-Test Population.*

Characteristic	Limited Occult-Cancer Screening (N=431)	Limited Occult-Cancer Screening plus CT (N=423)
Age — yr	53.7±13.8	53.4±14.2
Male sex — no. (%)	277 (64.3)	299 (70.7)
White race — no. (%)†	395 (91.6)	397 (93.9)
Weight — kg	89.8±18.3	90.4±17.7
Medical history — no. (%)		
Hypertension	86 (20.0)	101 (23.9)
Myocardial infarction	13 (3.0)	9 (2.1)
Stroke	5 (1.2)	6 (1.4)
Congestive heart failure	2 (0.5)	0
Diabetes	17 (3.9)	22 (5.2)
Previous cancer	20 (4.6)	30 (7.1)
Prior provoked venous thromboembolism	29 (6.7)	18 (4.3)
Current smoker	69 (16.0)	63 (14.9)
Past smoker	140 (32.5)	144 (34.0)
Venous thromboembolism — no. (%)		
Deep-vein thrombosis	289 (67.1)	287 (67.8)
Pulmonary embolism	142 (32.9)	136 (32.2)
Deep-vein thrombosis and pulmonary embolism	52 (12.1)	53 (12.5)
Medications — no. (%)		
Oral contraceptive	29 (6.7)	19 (4.5)
Exogenous estrogen	8 (1.9)	11 (2.6)
Antiplatelet agent	21 (4.9)	19 (4.5)

* Plus-minus values are means ±SD. There were no significant between-group differences, except for the difference in sex (P=0.045). Patients who were assigned to the strategy of limited occult-cancer screening plus computed to-

Resultados

- La prevalencia de cáncer oculto fue bajo en pacientes con un primer episodio de TEV de causa desconocida.
- Screening de rutina con TC de abdomen y pelvis no demostró un beneficio clínicamente significativo.



Conclusiones

Estrategia que incluye TC no parece detectar significativamente más cáncer , acortar el tiempo para el diagnóstico de cáncer , o reducir la mortalidad relacionada al cáncer.

Pacientes con TEV no provocado y screening negativo para cáncer oculto con screening básico tuvo incidencia de cancer de 0.93% durante el año de seguimiento, el cual es similar a la incidencia reportada en pacientes sin TEV.

Los resultados sugieren que un screening básico (historia clínica, examen físico, test de sangre básico, Rx de tórax, screening ca de mama cuello uterino y próstata) podrían ser adecuados para pacientes con un primer evento de TEV .

Table 2. Occult Cancer Tumor Types.

Tumor Type	Limited Occult-Cancer Screening (N = 14)	Limited Occult-Cancer Screening plus CT (N = 19)
	<i>no. of tumors/total no. (%)</i>	
During screening period		
Acute leukemia	0/10	0/14
Gynecologic	3/10 (30)	0/14
Skin: melanoma	1/10 (10)	0/14
Colorectal	0/10	3/14 (21)
Prostate	2/10 (20)	0/14
Pancreatic	2/10 (20)	0/14
Cholangiocarcinoma	1/10 (10)	2/14 (14)
Lymphoma	1/10 (10)	3/14 (21)
Breast	0/10	2/14 (14)
Urologic	0/10	3/14 (21)
Unknown primary	0/10	1/14 (7)
During follow-up period		
Acute leukemia	1/4 (25)	1/5 (20)
Gynecologic	1/4 (25)	1/5 (20)
Skin: melanoma	0/4	1/5 (20)
Colorectal	1/4 (25)	1/5 (20)
Prostate	0/4	1/5 (20)
Pancreatic	1/4 (25)	0/5

Conclusiones

- El cáncer es un importante factor de riesgo tromboembólico. Multiplica el riesgo de cáncer por 6 o 7.
- Uno a 2% de los pacientes diagnosticados con cáncer hacen una trombosis en el año luego del diagnóstico, lo que impacta significativamente en su pronóstico.
- El tratamiento con heparinas de bajo peso molecular simplifica el manejo clínico de esos pacientes y disminuye el riesgo de recidiva.
- En los siguientes años al diagnóstico de una trombosis idiopática, 10% de los pacientes son diagnosticados con cáncer. Los signos de un cáncer deben buscarse.
- Debe individualizarse al paciente y categorizar su riesgo para la toma de decisiones.
- Se espera el desarrollo de medicamentos que actúen directamente inhibiendo la producción de los factores procoagulantes que intervienen en la patogenia de la trombosis relacionada al cáncer.

A tropical beach scene featuring a prominent thatched-roof gazebo in the center. The gazebo is surrounded by numerous palm trees and other tropical vegetation. In the foreground, the ocean waves are breaking onto a sandy beach. The sky is blue with scattered white clouds. The word "GRACIAS" is overlaid in large, bold, yellow letters across the middle of the image.

GRACIAS