

ONCOLOGY THROMBOSIS RISK

Año 2021 - Número 25

Revisión

Biomarcadores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con cáncer

Dra. Sonia López Moreno, Dr. José Manuel Soria Fernández



Dr. Andrés Muñoz Martín

Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad Autónoma de Madrid. Doctor en Medicina por la Universidad Complutense de Madrid (Premio Extraordinario). Diplomado en Estadística en Ciencias de la Salud por la Universidad Autónoma de Barcelona. Especialista en Oncología Médica. Responsable del Programa de Investigación “Cáncer y Trombosis” y “Tumores Hepatobiliopancreáticos” de la Unidad de Tumores Digestivos, Servicio de Oncología Médica, en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. Coordinador de la Sección “Cáncer y Trombosis” de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Vicepresidente del Comité de Ética e Investigación con Medicamentos.



Dra. Sonia López Moreno

Licenciada en Bioquímica por la Universidad Autónoma de Barcelona y doctora en Biopatología en Medicina, por la Universidad de Barcelona, IDIBAPS-Hospital Clínic. Investigadora posdoctoral Sara Borrell (ISCH-FIS) en la Unidad Genómica de Enfermedades Complejas (UGMC) del Institut de Recerca de l’Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (IIB-Sant Pau). Investigadora en Genética de la trombosis y comorbilidades, UGMC, IIB-Sant Pau.



Dr. José Manuel Soria Fernández

Licenciado en Biología y doctorado *Cum Laude* en Genética Humana por la Universidad de Barcelona. Director de la Unidad Genómica de Enfermedades Complejas del Institut de Recerca del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (IIB Sant Pau) de Barcelona. Cofundador y director científico de Exheus. Coordinador del Máster Medicina Genómica y de Precisión en Hematología: Trombosis (Universidad CEU). Estancias doctorales internacionales (Holanda, UK) y autor de más de 180 artículos en revistas internacionales, así como investigador de 25 proyectos nacionales e internacionales.

Sobre esta monografía:

Esta revisión refleja la gravedad de la trombosis venosa como una complicación paraneoplásica común que empeora la calidad de vida de los pacientes con cáncer y repasa los biomarcadores más relevantes asociados al riesgo trombótico en estos pacientes, junto con los modelos predictivos existentes, que contribuyen a la prevención de la trombosis asociada al cáncer.

©Sanofi y los autores

Edita: Esmon Publicidad, S.A.

Balmes 209, 3º 2ª. 08006 Barcelona

esmon@esmon.es

DL B 5607-2015

ISBN 978-84-17394-67-7

Ninguna parte de esta obra, incluido el diseño de la cubierta, puede reproducirse, almacenarse o transmitirse de ninguna forma, ni por ningún medio, sea éste electrónico, químico, mecánico, óptico, de grabación o de fotocopia, sin la previa autorización escrita por parte del titular del copyright.

Oncology Thrombosis Risk no es responsable de las opiniones o juicios de valor expresados por los autores en esta monografía.



CLEXANE[®], LA HBPM ORIGINAL CON MÁS EVIDENCIA¹

327 PUBLICACIONES REALIZADAS EN PACIENTES CON CÁNCER

CON MÁS DE 2500 PACIENTES TRATADOS*



Hospitalizado



Ambulatorio en
tratamiento con
quimioterapia



Tratamiento en
fase aguda y a
largo plazo en el
paciente
oncológico



Profilaxis en el
paciente quirúrgico
oncológico



Mieloma múltiple
en tratamiento
con talidomida/
lenalidomida

1. PubMed.gov. US National Library of Medicine, National Institutes of Health, [2013]. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> Search: 12th February 2019. Search terms: "name HBPM" AND (thrombosis OR postthrombotic OR thromboembolism OR embolism) AND "name of special population" Special Populations: Cancer / Pregnancy/ Elderly / Children/ Renal failure / Obesity / Stroke / Intensive care.*Búsqueda acotada a: "nombre HBPM" AND (thrombosis OR postthrombotic OR thromboembolism OR embolism) AND Cancer †HBPM: enoxaparin NOT Biosimilar, Tinzapin, Bemiparin

30 AÑOS
DE CONFIANZA

Ver Ficha Técnica de Clexane

SANOFI



ONCOLOGY
THROMBOSIS RISK



CON LA FORMACIÓN DE TU FUTURO

Accede a todo el contenido de forma exclusiva a través de la



Contenido exclusivo realizado por expertos oncólogos y liderado por el Dr. Andrés Muñoz
(Comité ejecutivo - Sección Trombosis y Cáncer de la Sociedad de Oncología Médica Española - SEOM)

Publicación nº 23

Enfermedad tromboembólica asociada al cáncer en España: datos del registro prospectivo TESEO-SEOM

Dr. Alberto Carmona-Bayonas,
Servicio de Hematología y Oncología Médica,
Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia

Dra. Paula Jiménez-Fonseca
Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario
Central de Asturias, Oviedo.

Publicación nº 24

COVID-19 y cáncer. Riesgo tromboembólico en pacientes oncológicos con infección por SARS-COV-2

Dra. Aránzazu Manzano
Servicio de Oncología Médica,
Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

www.trombosisvenosa.es



SANOFI

ONCOLOGY

THROMBOSIS RISK

Año 2021 - Número 25

Monografías coordinadas por:

Dr. Andrés Muñoz Martín

Servicio de Oncología Médica.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Revisión

Biomarcadores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con cáncer

Dra. Sonia López Moreno, Dr. José Manuel Soria Fernández

Resumen	6
Introducción	7
Biomarcadores de trombosis asociada al cáncer	8
Biomarcadores de la hemostasia	9
Biomarcadores genéticos.....	13
Otros biomarcadores	15
Modelos predictivos de trombosis asociada al cáncer	16
Puntos clave	19
Bibliografía.....	20

Biomarcadores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con cáncer

Dra. Sonia López Moreno, Dr. José Manuel Soria Fernández

Unidad de Genómica de Enfermedades Complejas. Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Instituto de Investigación Biomédica (IIB) Sant Pau. Barcelona.

Correspondencia:

Sonia López Moreno

E-mail: slopezm@santpau.cat

Resumen

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV), que incluye trombosis venosa profunda (TVP) y tromboembolismo pulmonar (TEP), es una complicación paraneoplásica común y grave que representa la segunda causa de muerte en pacientes con cáncer, y en ocasiones, la primera manifestación clínica de un cáncer oculto. Un paciente con cáncer presenta un riesgo siete veces superior de desarrollar ETV comparado con la población en general. La incidencia de trombosis asociada al cáncer es de un 20%, aunque podría estar subestimada. Además, el diagnóstico de ETV empeora el pronóstico del cáncer y reduce la supervivencia. Los factores de riesgo son multifactoriales y se relacionan con el paciente, el cáncer y el tratamiento antitumoral. La trombopprofilaxis se aconseja solo a los pacientes de alto riesgo, ya que el paciente oncológico tiene mayor riesgo de sangrado. Los modelos predictivos son una buena opción para estratificar el riesgo del paciente. El score de Khorana es el más utilizado, se basa únicamente en variables clínicas y tiene baja capacidad predictiva. Dada la necesidad clínica de identificar a los pacientes de alto riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos para que se puedan beneficiar del tratamiento anticoagulante, se han desarrollado en los últimos años otros scores que incluyen otras variables clínicas, o incluso, un score genético de riesgo que mejora considerablemente la estratificación.

No obstante, para mejorar los modelos actuales, urge identificar nuevos biomarcadores altamente predictivos de la trombosis asociada al cáncer que se incluyan en los scores. En esta revisión se repasan, junto con los modelos predictivos existentes, algunas consideraciones importantes en la selección de un biomarcador y los biomarcadores más relevantes para evaluar el riesgo de trombosis en el cáncer.

Introducción

La relación entre cáncer y trombosis fue descrita en 1865 por el médico francés Armand Trousseau¹, por lo que la combinación de estas dos entidades también se conoce como síndrome de Trousseau, dando nombre a una complicación paraneoplásica consistente en la activación sistémica de la coagulación. Desde entonces, la trombosis se ha establecido como una complicación común y grave en pacientes con cáncer, que se manifiesta mayormente como ETV o trombosis arterial, aunque no se descartan otras complicaciones trombóticas más severas, como la coagulación intravascular diseminada y la microangiopatía trombótica².

La trombosis asociada al cáncer es la segunda causa de muerte en pacientes oncológicos, y en ocasiones, la primera manifestación clínica de un cáncer oculto subyacente³. Se estima su incidencia alrededor del 20%, lo que significa que 1 de cada 5 pacientes con cáncer sufrirá un evento tromboembólico a lo largo de la historia natural del proceso tumoral^{4,5}. Es probable que la incidencia esté infraestimada, ya que series autopsicas han reportado tasas superiores.

La ETV, que incluye la TVP y el TEP, ha sido hasta la fecha la complicación trombótica más frecuente y estudiada en oncología. Según datos epidemiológicos, un paciente con cáncer presenta un riesgo de 5-7 veces superior de padecer un evento tromboembólico venoso que la población general^{4,5}. El periodo de mayor riesgo de trombosis suele presentarse durante los primeros 3-6 meses tras el diagnóstico del tumor y, habitualmente, en pacientes que reciben quimioterapia sistémica ambulatoria. Asimismo, el riesgo de ETV postoperatoria y el de recurrencia también es superior en pacientes con cáncer. El desarrollo de ETV en un paciente con cáncer también tiene efectos adversos sobre el curso natural del tumor, pues empeora el pronóstico del cáncer, compromete el tratamiento antitumoral y disminuye la supervivencia del paciente⁶. El diagnóstico de ETV en un paciente con cáncer, por lo tanto, empeora su calidad de vida, pues contribuye significativamente a la morbilidad y mortalidad. Asimismo, los gastos sociales y sanitarios vinculados a la trombosis asociada al cáncer son muy elevados.

La fisiopatología de la trombosis asociada al cáncer implica la participación de los componentes de la triada de Virchow: estasis del flujo sanguíneo, alteraciones de la pared endotelial e hipercoagulabilidad. Existe una relación bidireccional entre la progresión tumoral, la activación de la coagulación y la inflamación⁷. Las células tumorales

liberan moléculas inflamatorias y micropartículas cargadas de factor tisular (TF), que estimula la agregación plaquetaria y la formación del trombo. Además, el TF favorece la angiogénesis y, por lo tanto, el crecimiento tumoral y su diseminación. La inflamación activa la coagulación y contribuye a la trombosis, debido a un incremento en la expresión de moléculas de adhesión y procoagulantes en las células endoteliales y monocitos. Sin embargo, los mecanismos que promueven la ETV en pacientes con cáncer son diversos y no se conocen en su totalidad.

Dada la naturaleza multifactorial de la ETV, existen múltiples factores que influyen el riesgo individual de padecer un evento trombótico. El cáncer es un factor de riesgo de ETV bien establecido; sin embargo, existen otros factores relacionados con el paciente, el tumor y el tratamiento antitumoral, que contribuyen al riesgo². La localización del tumor es un factor de riesgo importante, habiendo tumores más trombogénicos que otros. Entre los que son más trombogénicos, están el cáncer de páncreas y el de cerebro, mientras que el cáncer de mama y el de próstata implican menor riesgo de trombosis. Sin embargo, la gran prevalencia de los dos últimos hace que la incidencia en términos absolutos de ETV asociada a cáncer de mama y de próstata sea muy elevada.

La ETV puede ser prevenible mediante un diagnóstico temprano y un tratamiento anticoagulante adecuado, aunque se debe sopesar el riesgo de ETV frente al riesgo de sangrado, ya que este también es superior en el paciente oncológico. Se estima que el tratamiento profiláctico podría prevenir más de la mitad de muertes por TEP en pacientes con cáncer.

Las guías de las principales sociedades oncológicas recomiendan la utilización sistemática de heparinas de bajo peso molecular como tratamiento profiláctico seguro y eficaz en pacientes con cáncer hospitalizados (por cirugía oncológica o complicación médica) o en pacientes con mieloma múltiple en tratamiento ambulatorio con lenalidomida o talidomida asociado a corticoides o quimioterapia⁸. En cambio, no se recomienda su uso sistemático en pacientes ambulatorios, debido al mayor riesgo de sangrado. Recientemente, dos ensayos clínicos, CASSINI y AVERT, han evaluado el efecto y la seguridad de los anticoagulantes orales de acción directa, rivaroxaban y apixaban, respectivamente, en pacientes con cáncer, y aunque los resultados parecen favorables, se necesitan más estudios para definir su indicación en la trombosis asociada al cáncer⁹.

En este escenario, uno de los retos actuales de la medicina personalizada en el área de la oncología es identificar a los pacientes con cáncer en elevado riesgo de ETV, con el objetivo de tratar solo a los pacientes que se puedan beneficiar de la tromboprolifaxis y evitar efectos adversos a los pacientes de bajo riesgo. Para ello, la utilización clínica de modelos predictivos puede ser de ayuda en la toma de decisiones frente a la anticoagulación^{9,10}. La identificación de biomarcadores predictivos asociados al riesgo de trombosis en pacientes con cáncer es clave para el desarrollo de los modelos de riesgo.

Biomarcadores de trombosis asociada al cáncer

Definición y características de un biomarcador

La capacidad de estimar el riesgo de padecer un proceso patológico en una persona sana o en un paciente determinado constituye uno de los grandes retos de la medicina personalizada. En este sentido, la identificación de biomarcadores puede ser útil para mejorar la predicción, el diagnóstico y el pronóstico de enfermedades. De acuerdo a la definición del FDA-NIH *Biomarker Working Group* (FDA, *Food and Drug Administration*; NIH, *National Institutes of Health*), un biomarcador es una característica definida (molecular, histológica, radiográfica, o fisiológica) que es medida como indicador de un proceso biológico normal o patológico, o de una respuesta a una exposición o a una intervención, incluyendo intervenciones terapéuticas¹¹. Idealmente, un biomarcador debe cumplir una serie de características, como son: especificidad, sensibilidad, estabilidad, precisión, viabilidad en su determinación (rápida, fácil, económica y no invasiva) y relevancia en el proceso biológico que se evalúa. Además, debe ser fácilmente escalable y trasladable de la investigación a la clínica, así como mostrar una capacidad discriminatoria que permita, por ejemplo, separar pacientes con diferentes riesgos. Un biomarcador, en definitiva, tiene que encontrar el equilibrio entre la simplicidad que promueva su uso clínico y la complejidad que asegure la mejora de los resultados clínicos.

Importancia de los biomarcadores en la trombosis asociada al cáncer

En el cáncer, los biomarcadores pueden ser útiles para el diagnóstico precoz del tumor (biomarcador diagnóstico),

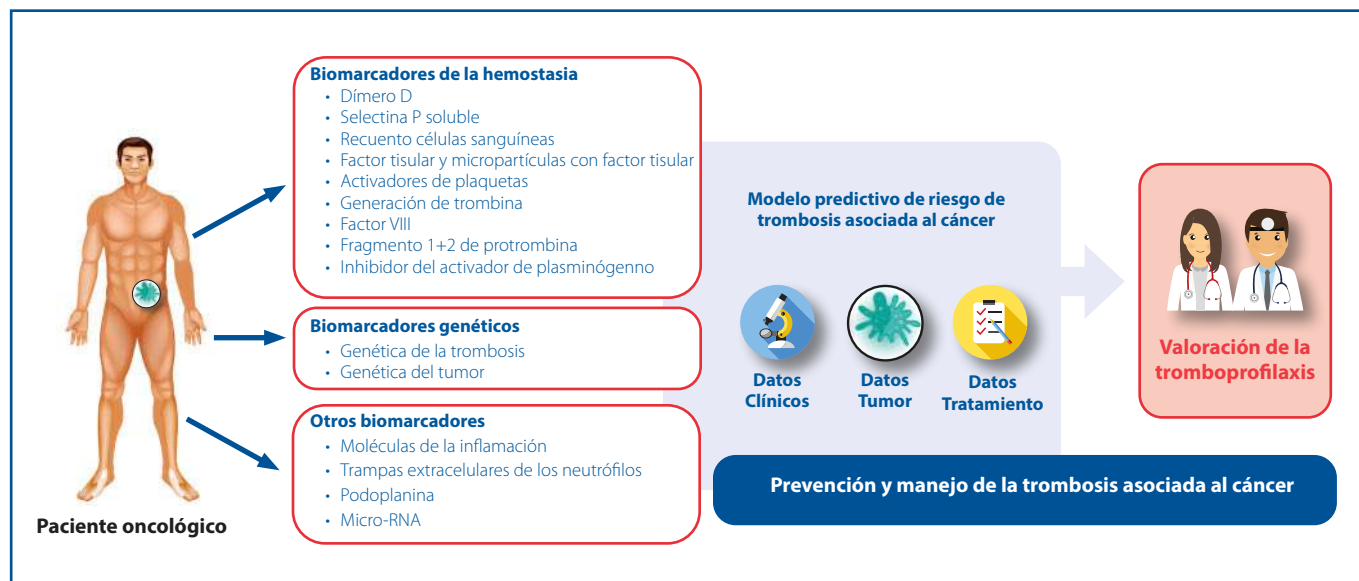
para estimar su agresividad o la probabilidad de supervivencia del paciente en ausencia de tratamiento (biomarcador pronóstico) y para predecir la respuesta de un paciente a la terapia antitumoral (biomarcador predictivo).

El avance de la medicina personalizada, junto con el continuo desarrollo de nuevas opciones terapéuticas y la evidencia de que la detección precoz del cáncer en pacientes asintomáticos mejora la calidad de vida y la supervivencia, muestra la necesidad constante de identificar nuevos biomarcadores.

Los pacientes con cáncer presentan alteraciones hemostáticas que promueven un estado hipercoagulable subclínico que les hace más susceptibles a desarrollar trombosis. Este estado hipercoagulable se ve reflejado en los test de laboratorio, donde los parámetros de la coagulación se presentan alterados y evidencian un proceso muy activo de formación y eliminación de fibrina. Por otro lado, la hipercoagulabilidad también afecta a la biología del tumor, favoreciendo su crecimiento y la metástasis. Además, algunas mutaciones oncogénicas influyen en la expresión de algunos factores coagulantes.

Los mecanismos responsables de las alteraciones hemostáticas en estos pacientes no se conocen con exactitud. Pese a ello, son numerosos los biomarcadores que se estudian en la predicción del riesgo de trombosis asociada al cáncer¹²⁻¹⁵. No obstante, un mejor conocimiento de los procesos patofisiológicos, que subyacen al estado hipercoagulable en pacientes oncológicos, podría facilitar la identificación de nuevos biomarcadores que mejoren la capacidad predictiva de los modelos de riesgo, lo que ayudaría a llevar a cabo una identificación más precisa de los pacientes que se podrían beneficiar de la tromboprolifaxis (Figura 1).

En este escenario complejo en el que la relación entre cáncer y trombosis es bidireccional, los biomarcadores hemostáticos para predecir la trombosis en pacientes con cáncer también podrían ser útiles para predecir el comportamiento del tumor. No obstante, hay que tener en cuenta que algunos factores, como la edad, el sexo, el estadio y la actividad del tumor, la biología del cáncer, la quimioterapia u otros tratamientos antitumorales, pueden influir en los niveles de varios biomarcadores de la trombosis asociada al cáncer. Por ello, algunos se investigan por su utilidad diagnóstica de la ETV (p. ej., el dímero-D [DD]), otros se utilizan para identificar a pacientes en alto riesgo de ETV (p. ej., el DD, los niveles de leucocitos, los niveles de plaquetas, la hemoglobina, la selectina P soluble [sP-selectina], el inhibidor del activador del plasminógeno-1 [PAI-1], el factor

Figura 1. Biomarcadores y aplicabilidad clínica en la predicción, prevención y manejo de la trombosis asociada al cáncer.

La identificación de nuevos biomarcadores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con cáncer (p.ej., biomarcadores de la hemostasia, biomarcadores genéticos u otros biomarcadores), permitiría incorporarlos en los modelos de riesgo junto con datos clínicos del paciente, datos del tumor y datos del tratamiento, para así mejorar la capacidad predictiva. De esta manera, se podrían identificar con mayor precisión a los pacientes con elevado riesgo trombótico que se podrían beneficiar de la tromboprofilaxis adecuada para la prevención o el manejo de la trombosis asociada al cáncer.

VIII [FVIII], el fragmento 1+2 de protrombina [PF1+2], las micropartículas con factor tisular [TF⁺MP]), mientras que otros correlacionan con la supervivencia global (p. ej., el DD, el TF, la sP-selectina, el FVIII).

Biomarcadores de la hemostasia

A continuación, se describen algunos de los biomarcadores de la hemostasia más relevantes en la trombosis asociada al cáncer, cuyo valor predictivo y pronóstico está siendo objeto de estudio (ver Tabla 1, tomada de Kim *et al.*, 2020)¹².

Dímero-D

El DD es una molécula producto de la degradación de la fibrina estabilizada tras la activación del sistema fibrinolítico por medio de la plasmina. Es un buen indicador, junto con el PF1+2 (ver más adelante en este apartado), de la activación global de la coagulación. Su potencial de aplicabilidad clínica como marcador de generación y posterior degradación de fibrina se considera relevante en los pacientes con cáncer, dada su utilidad en la exclusión de la ETV, como predictor de ETV, como marcador de

cáncer oculto y como factor pronóstico, especialmente si se acompaña de una escala de probabilidad clínica pretest o una imagen diagnóstica. Es uno de los biomarcadores más comunes estudiados en relación al desarrollo de ETV asociada al cáncer.

Los niveles prequimioterapia elevados de DD se asocian a un aumento del riesgo de ETV en cánceres sólidos y también parecen reflejar el estadio, el grado histológico del tumor y, en algunos casos, la supervivencia global del paciente. Su uso como predictor del riesgo de ETV en cáncer se considera fiable, aunque en algunos estudios con baja precisión. Esto puede deberse a que el DD con frecuencia está elevado en los pacientes con cáncer en ausencia de trombosis, debido a la activación basal de la coagulación en los procesos tumorales, especialmente en metástasis. El DD se incluye en los scores de riesgo *Vienna Cancer and Thrombosis Study* (CATS) y CATS nomogram, mejorando la predicción¹⁶.

A pesar de que es un biomarcador poco específico, ya que puede estar elevado en otras patologías como el ictus, la enfermedad coronaria o durante procesos inflamatorios o infecciosos y también aumenta con la edad, entre los biomarcadores descritos y validados hasta la fecha en tumores sólidos, el DD parece ser especialmente prometedor.

Tabla 1. Estudios sobre biomarcadores de riesgo de trombosis asociada al cáncer.

Biomarcador	Diseño del estudio	Tipo de cáncer	Número de pacientes	Límite del biomarcador o variable numérica	Estadística	95% IC
Recuento de leucocitos	Prospectivo	Mezcla	2701	>11 x 10 ⁹ /l	OR 2,2	1,2 - 4
	Prospectivo	Mezcla	4405	>11 x 10 ⁹ /l	HR 2,10	1,30 - 3,40
	Prospectivo	Tumor sólido	665	Aumento x 2 veces	HR 1,15	0,63 - 2,11
Recuento de plaquetas	Prospectivo	Mezcla	2701	≥ 350 x 10 ⁹ /l	OR 1,8	1,1 - 3,2
	Prospectivo	Mezcla	4405	≥ 350 x 10 ⁹ /l	HR 1,83	1,19 - 2,83
	Prospectivo	Tumor sólido	665	≥ 443 x 10 ⁹ /l	HR 3,50	1,52 - 8,06
	Prospectivo	Mezcla	1023	≥ 350 x 10 ⁹ /l	OR 2,53	1,35 - 4,74
Dímero D	Prospectivo	Colorrectal	176	>0,3 µg/mL	HR 6,53	1,58 - 27,0
	Prospectivo	Ginecológico	267	>5 µg/mL	OR 1,19	1,04 - 1,37
	Prospectivo	Mezcla	124	>0,65 µg/mL	HR 4,04	1,22 - 13,3
	Prospectivo	Mezcla	112	Aumento x 2 veces	HR 1,76*	1,32 - 2,35
	Prospectivo	Mezcla	821	≥ 1,44 µg/mL	HR 1,8	1,0 - 3,2
	Retrospectivo	Pulmón	108	>1,50 µg/mL	HR 11,0	2,62 - 46,2
	Prospectivo	Pancreático	140	≥2,16 µg/mL	HR 4,9	1,0 - 23,1
	Prospectivo	Mezcla	946	Aumento x 10 µg/mL	sHR 1,31	1,00 - 1,73
P-selectina soluble	Prospectivo	Mezcla	112	Aumento x 2 veces	HR 2,44*	1,31 - 4,53
	Prospectivo	Glioma	76	n/a	HR 1,068	1,017 - 1,122
	Prospectivo	Variado	797	Aumento x 10 ng/mL	HR 1,19	1,07 - 1,33
	Prospectivo	Mezcla	687	53,1 ng/mL	HR 2,6	1,4 - 4,9
	Prospectivo	Mezcla	946	Incremento x 10 ng/mL	sHR 1,05	1,00 - 1,73
Vesículas extracelulares	Prospectivo	Mezcla	728	≥4,62 nM PS	HR 0,95	0,55 - 1,64
Vesículas extracelulares con factor tisular	Prospectivo	Páncreas	60	Aumento x 2 veces	Hr 1,5	1,0 - 2,4
		Cerebro	119		HR 0,9	0,7 - 1,3
		Estómago	43		n/a	n/a
		Colorrectal	126		HR 0,9	0,6 - 1,6
	Prospectivo	Mieloma múltiple	122	<11,8 fM Xa/min	OR 1,4	0,4 - 4,7
	Prospectivo	Mezcla	648	≥13%	sHR 1,0	0,99 - 3,8
	Retrospectivo	Pancreaticobiliar	117	≥2,5 pg/mL	OR 4,78	1,64 - 13,98
	Prospectivo	Pancreático	140	≥2,37 pg/mL	HR 10,5	1,5 - 72,4
	Meta-análisis	Tumor sólido	n/a	n/a	OR 1,76	1,21 - 2,56
Trampas extracelulares de neutrófilos						
H3Cit	Prospectivo	Mezcla	946	Aumento x 100 ng/mL	sHR 1,11	1,03 - 1,20
ADN libre de células	Prospectivo	Mezcla	946	Aumento x 100 mg/mL	sHR 1,03*	0,96 - 1,10
Nucleosoma	Prospectivo	Mezcla	946	Aumento x 1 unidad	sHR 0,95*	0,89 - 1,02
	Prospectivo	Tumor sólido	810	>3	HR 1,37	0,52 - 3,57
Isocitrato deshidrogenasa 1	Retrospectivo	Glioma	165	Expresión ≥30%	OR 3,423	1,083 - 10,814
	Prospectivo	Cerebro	213	Mutación IDH1 R132H	HR 0,11	0,01 - 0,83
	Retrospectivo	Glioma	165	Mutación IDH1 R132H	OR 0,101	0,010 - 0,975

CCL3: ligando de quimiocina 3; IC: intervalo de confianza; HR [Hazard ratio]: Cociente de riesgo; IL: Interleuquina; OR [odds ratio]: proporción de probabilidades; PS.: fosfatidilserina; sHR, subdistribución de la tasa de riesgo; TNF-α: factor de necrosis tumoral-α; VEGF: factor de crecimiento vascular endotelial. *Denota un análisis univariable. Todas las demás estadísticas se dan para análisis multivariables.

Tabla extraída de Kim *et al.*, 2020. (Kim AS, Khorana AA, McCrae KR. Mechanisms and biomarkers of cancer-associated thrombosis. *Transl. Res.* 2020;225:33-53)

Selectina P soluble

La sP-selectina es una molécula de adhesión celular presente en las membranas de los gránulos alfa (α) de las plaquetas y en los cuerpos de Weibel-Palade de las células endoteliales, cuya degranulación en las células activadas provoca un aumento de su expresión sobre la superficie celular y la liberación al plasma. La sP-selectina juega un papel importante no solo como mediador de la inflamación y la actividad plaquetaria, sino también como mediador de la trombosis, además de la adhesión de células tumorales y la metástasis. Se une a su ligando *P-selectin glycoprotein ligand-1* (PSGL-1) en los monocitos, que resulta en un aumento de la expresión de factor tisular (TF) y en la liberación de TF*MP (ver más adelante en este apartado), promoviendo un fenotipo protrombótico. Se ha sugerido que la sP-selectina es un biomarcador superior al DD, ya que muestra mayor valor diagnóstico y predictivo de ETV, especialmente en combinación con la escala de Wells.

Al igual que el DD, los niveles elevados de sP-selectina se consideran predictores del riesgo de ETV en pacientes con cáncer y, a diferencia del DD, también de recurrencia. Junto con el DD, la sP-selectina se incluye en el *score* Vienna CATS, mejorando la predicción. Se estima que niveles de sP-selectina $\geq 53,1$ ng/mL incrementan 2,6 veces el riesgo de ETV asociada al cáncer. Sin embargo, los niveles de sP-selectina se suelen medir en laboratorio solo con fines de investigación, ya que su uso clínico no está disponible en la mayoría de hospitales, al ser este un método lento y costoso. Esto limita la aplicabilidad clínica de los modelos predictivos de riesgo de trombosis en pacientes con cáncer que incluyen la sP-selectina.

Recuento de células sanguíneas prequimioterapia

Se ha estudiado extensamente la utilidad clínica de los niveles de leucocitos y plaquetas en sangre como biomarcadores predictivos de riesgo de un primer episodio de ETV en pacientes con cáncer. Los neutrófilos activan la trombosis a través de la formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET) (ver apartado: "Otros biomarcadores") y los monocitos expresan TF, que activa las plaquetas y la coagulación (ver más adelante en este apartado). Las plaquetas se adhieren al endotelio dañado, se agregan para formar el tapón plaquetario y activan la coagulación. El recuento de leucocitos y plaquetas se incluye en la mayoría de los *scores* de riesgo actuales como

predictores de la trombosis asociada al cáncer (p. ej., Khorana, Vienna CATS, PROTECHT, CONKO, COMPASS-CAT)¹⁰. El recuento de células sanguíneas se suele incluir de forma rutinaria en el manejo estándar de un paciente, lo que facilitaría su uso como biomarcador para evaluar la progresión del riesgo en el tiempo en un mismo paciente, en diferentes condiciones clínicas o terapéuticas, sin necesidad de realizar pruebas adicionales.

Factor tisular y micropartículas con factor tisular

El TF es una proteína de membrana que inicia la vía intrínseca de la coagulación. Se expresa de forma abundante en las células subendoteliales, como fibroblastos, pericitos y células del músculo liso. Cuando se lesiona el endotelio, el TF se expone a la circulación sanguínea y se une al factor VII (FVII), activando la cascada de la coagulación, y dando lugar a la generación de trombina y a la formación del coágulo de fibrina. Los tejidos tumorales expresan niveles elevados de TF de forma constitutiva, siendo el cáncer de páncreas donde se han reportado los niveles más elevados. Las células tumorales liberan el TF a la sangre unido a la superficie de micropartículas o en forma libre. Las micropartículas (MP) son pequeñas vesículas de membrana (0,1-1 μ m diámetro) liberadas por células normales apoptóticas o activadas, o por células tumorales. Los tumores liberan grandes cantidades de MP con actividad procoagulante, que aceleran la formación de un trombo en algunos tipos de cáncer. La actividad procoagulante de las MP se atribuye a la expresión de TF en su superficie (TF*MP), pero también a la presencia de fosfatidilserina, que activa la vía intrínseca. A pesar de que diversos tipos de tumores expresan TF, su asociación con el riesgo de ETV solo se ha observado en cáncer de páncreas, donde además se asocia a estadios avanzados y a un mal pronóstico. Las TF*MP liberadas por tumores pancreáticos también se han asociado a mayor riesgo de ETV y a mayor mortalidad (aumento del riesgo de 4,78-10,5 veces, según el estudio, para actividad de TF*MP $> 2,5$ - $2,37$ pg/mL, aunque con baja precisión).

Activadores de plaquetas

Las células tumorales secretan factores activadores de plaquetas, como difosfato de adenosina, tromboxano A_2 y el ligando CD40, que activan la agregación de las plaquetas. Además, algunos tumores (p. ej., el cáncer de páncreas) liberan trombina, que también actúa como un potente agonista de la agregación plaquetaria, favoreciendo la for-

mación de fibrina y la estabilización del trombo. Las células tumorales interactúan con las plaquetas, que han sido activadas por los factores derivados del tumor, de forma que las plaquetas cubren al tumor y este puede escapar del sistema inmune. Además, el soporte que proporcionan las plaquetas al tumor, permite la adhesión de la célula tumoral al endotelio, favoreciendo la extravasación y la metástasis. Esta interacción entre célula tumoral y plaquetas también promueve la agregación plaquetaria, que activa la coagulación y contribuye al riesgo de trombosis.

En este contexto, las plaquetas actúan como un importante mediador del desarrollo y crecimiento del tumor, de la angiogénesis y de la metástasis, además de contribuir al estado hipercoagulable de los pacientes con cáncer. El número de plaquetas se considera un biomarcador predictivo del riesgo de ETV en el cáncer, y se incluye en la mayoría de los modelos de riesgo existentes. Se ha reportado que sus niveles prequimioterapia >350 G/L aumentan dos veces el riesgo de trombosis asociada al cáncer. Por tanto, los activadores de plaquetas pueden considerarse biomarcadores de la trombosis asociada al cáncer con potencial valor predictivo del riesgo.

Generación de trombina (TG)

La trombina es una enzima clave en la hemostasia, con propiedades procoagulantes y anticoagulantes, que regula la cascada de la coagulación. Durante la activación del sistema hemostático, la trombina generada convierte el fibrinógeno en fibrina, que resulta en la formación del coágulo. El estado de hipercoagulabilidad de un individuo puede ser debido a niveles elevados de los factores de coagulación, a una disminución de proteínas anticoagulantes o a la presencia de polimorfismos trombofílicos.

La determinación de la TG es un test de la hemostasia sensible a diferentes condiciones trombofílicas, genéticas o adquiridas, que permite evaluar la actividad coagulante global del paciente. Un exceso de trombina indica riesgo trombotico, y una disminución indica riesgo de hemorragia. La TG se ha evaluado en diferentes situaciones clínicas y en pacientes con diferentes factores de riesgo de ETV. Las alteraciones en el sistema anticoagulante (antitrombina, proteína C y proteína S), así como defectos genéticos protromboticos (factor V [FV] Leiden, la mutación G20210A del gen de la protrombina), inducen un incremento de la TG.

El potencial de TG es un factor de riesgo de ETV y recurrencia en la población general. La trombina se considera, junto con el TF, un mediador clave de la trombosis

asociada al cáncer. En pacientes con tumores sólidos o hematológicos, el potencial de TG está elevado, mostrando su potencial como biomarcador de riesgo de trombosis en pacientes con cáncer. También se ha sugerido su valor pronóstico en cáncer.

Factor VIII

El FVIII es una proteína esencial de la cascada de la coagulación que participa en la vía intrínseca como cofactor del FIX para activar al FX y generar trombina. El FVIII es un reactante de fase aguda, por lo que sus niveles pueden variar considerablemente en condiciones fisiológicas y patológicas. La deficiencia de FVIII se asocia a riesgo de sangrado, como ocurre en los pacientes con hemofilia A. En cambio, los niveles elevados de FVIII son un factor de riesgo de ETV y recurrencia independiente bien establecido en la población general. Igualmente, el riesgo de ETV también es mayor en pacientes con cáncer y con niveles elevados de FVIII. Según el estudio Vienna CATS, la probabilidad acumulada de ETV en pacientes con cáncer con niveles basales de FVIII $>232\%$ es 3,5 veces superior que la de los pacientes con niveles normales (14% frente al 4%, $p = 0,001$)¹⁷.

Fragmento 1+2 de protrombina

El PF1+2 es un péptido resultante de la hidrólisis de la protrombina durante su conversión a trombina. Por lo tanto, el PF1+2 es una medida directa de la generación de trombina que refleja la activación de la coagulación. El PF1+2 ha sido estudiado como marcador de hipercoagulabilidad en la enfermedad arterial, preeclampsia y ETV, y puede ser útil también para identificar cambios en la coagulación de pacientes con cáncer y ser un buen predictor de riesgo tromboembólico. Los pacientes con cáncer muestran valores más elevados de PF1+2 con respecto a individuos sanos. Además, en pacientes con cáncer, el PF1+2 está más elevado en aquellos que han desarrollado ETV, mostrando capacidad predictiva de trombosis asociada al cáncer. El PF1+2 también parece tener valor pronóstico, dado que sus niveles están más elevados en pacientes con metástasis en comparación con los que presentan el tumor localizado.

Inhibidor del activador de plasminógeno-1 (PAI-1)

El PAI-1 es una serina proteasa que inhibe el activador tisular de plasminógeno y de la urocinasa, que son activadores del plasminógeno y la fibrinólisis. Se han reportado niveles elevados de PAI-1 en pacientes con tumores como

glioma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, páncreas y mieloma. Sin embargo, no se ha demostrado su asociación con la trombosis en estos pacientes. En células endoteliales de cordón umbilical (HUVEC, *human umbilical vein endothelial cells*) tratadas con PAI-1, se ha observado un incremento de vesículas extracelulares asociadas a un aumento de fosfolípidos aniónicos (activadores de la vía intrínseca) y de TG. En un modelo de ratón con cáncer de pulmón, el PAI-1 estaba sobreexpresado en tejido tumoral y plasma tras un tratamiento con bevacizumab, un agente antiangiogénico asociado a mayor riesgo de ETV en pacientes con cáncer, sugiriendo que el PAI-1 podría actuar como factor procoagulante en la ETV asociada al tratamiento antiangiogénico. Se necesitan más estudios que evidencien la asociación de PAI-1 con el riesgo de ETV en cáncer.

Biomarcadores genéticos

Los polimorfismos en los genes de la coagulación que influyen en la susceptibilidad a la ETV se están estudiando en pacientes con cáncer para evaluar el riesgo de ETV, pero también su efecto sobre el riesgo de desarrollar cáncer y sobre la progresión del tumor. Igualmente, es foco de estudio el efecto que pueden tener mutaciones del tumor sobre el riesgo de ETV.

Genética de la trombosis asociada al riesgo de trombosis en el cáncer

En pacientes con cáncer, el FV Leiden y la mutación G20210A en el gen de la protrombina se ha asociado con el riesgo de ETV. Por ejemplo, en mujeres con cáncer de mama en tratamiento adyuvante con tamoxifeno (conocido su efecto trombogénico), la prevalencia del FV Leiden fue mayor en aquellas que desarrollaron trombosis en comparación con las que no lo hicieron (18,5% frente al 4,5%, respectivamente)¹⁸. Los estudios Vienna CATS y Tromsø también han relacionado la mutación del FV Leiden (rs6025) con un aumento del riesgo de ETV en pacientes con diferentes tipos de tumores sólidos y hematológicos, pero además Tromsø también asoció el riesgo al polimorfismo rs4524 (K858R) en el mismo gen, que codifica para el FV de la coagulación^{19,20}. En Vienna CATS, la incidencia de ETV en los portadores de FV Leiden fue el doble que la de los que no tenían la mutación (13,9% frente al 7,6%).

En la Tabla 2, tomada de Buijs *et al.*, 2020, se recogen los estudios que hasta la fecha han reportado una relación clínica entre el FV Leiden y la trombosis asociada al cán-

cer²¹. En relación a las alteraciones genéticas en proteínas de la coagulación que podrían influir el riesgo de padecer un evento tromboembólico, nuestro grupo ha desarrollado una herramienta genética que ayuda a predecir el riesgo de ETV en población general, denominada *Thrombo InCode* (TiC)²². El TiC incluye 12 polimorfismos genéticos de riesgo trombotico de diferentes genes implicados en el sistema de coagulación: F2-rs1799963, F5-rs6025/rs118203906/rs118203905, F12-rs1801020 (-4C >T), F13-rs5985, SERPINC1-rs121909548, SERPINA10-rs2232698 y el grupo sanguíneo A1 (rs8176719, rs7853989, rs8176743 y rs8176750).

Esta herramienta genética ha demostrado una capacidad de predecir el riesgo de ETV superior a la de la combinación del FV Leiden y G20210A, que son las dos mutaciones que se evalúan habitualmente en los laboratorios de hemostasia para determinar el riesgo genético de trombosis. El TiC, además, lo hemos aplicado en pacientes con diferentes tipos de tumores sólidos (*score* TiC-Onco)²³ y en pacientes con cáncer hematológico (*score* TiC-Lympho)²⁴ que, junto con variables clínicas de los pacientes, aportan una mejora significativa sobre los modelos de predicción actuales para determinar el riesgo de trombosis en el cáncer (ver apartado de los modelos predictivos).

En relación a la progresión del tumor, el polimorfismo antitrombótico F13-rs5985 se ha asociado a menor riesgo de cáncer de colon, y variantes genéticas en los genes que codifican para FV, FX y el receptor endotelial de la proteína C, aumentan el riesgo de cáncer de mama²⁵. El polimorfismo -33T→C en el gen que codifica para el inhibidor de la vía del TF (TFPI), que aumenta sus niveles, se asocia a mayor supervivencia libre de enfermedad²⁶.

Genética del tumor asociada al riesgo de trombosis en el cáncer

Las alteraciones genéticas o epigenéticas que subyacen al desarrollo de un tumor pueden influir en el transcriptoma, proteoma y secretoma, y a su vez, repercutir directa o indirectamente en la hemostasia y conducir al estado hipercoagulable del paciente oncológico^{21,27}. Por ejemplo, las mutaciones en el oncogén *KRAS* (ganancia de función) y en el supresor de tumor *TP53* (pérdida de función), frecuentes en muchos tipos de cáncer (p. ej., de colon, de páncreas), se relacionan con un aumento de la expresión de TF y, por lo tanto, con la activación de la coagulación. En cáncer de colon, se ha reportado que la incidencia de ETV en pacientes portadores de la mutación *KRAS* es prácticamente el doble que la de los pacientes no portadores (32,3% frente al

Tabla 2. Estudios sobre la asociación clínica de la trombosis asociada al cáncer y el factor V Leiden.

Referencia (primer autor, año)	Revista	Tipo de tumor	Tipo de estudio	N.º de pacientes con cáncer incluidos en la cohorte de estudio	% portadores FVL (heterocigoto + homocigoto)	¿Asociación significativa de FVL con ETV?	Resultados
Blom <i>et al.</i> (2005)	<i>JAMA</i>	Todos	Caso-control	205 (17 FVL, 188 no FVL)	8,3%	N.S.	OR ajustado 2,2 (0,3-17,8) para desarrollo de ETV comparada con no portadores
Kennedy <i>et al.</i> (2005)	<i>Br. J. Haematol.</i>	Todas las malignidades no hematológicas	Caso-control	202 (101 ETV, 101 no ETV)	4,0%	N.S.	"Grupo ETV": 5,0 % vs. "grupo no ETV": 3,0 %; OR 1,7 (0,3-10,7). N.S.
Eroglu <i>et al.</i> (2005)	<i>J. Thromb. Haemost.</i>	Todos	Caso-control	98 (30 ETV, 68 no ETV)	13,3%	Significativa	"Grupo ETV": 30% FVL vs. "grupo no ETV": 5,8% FVL
Eroglu <i>et al.</i> (2007)	<i>J. Thromb. Trombolysis</i>	Todos	Caso-control	124 (43 ETV, 81 no ETV)	13,0%	Significativa	"Grupo ETV": 30,2% FVL vs. "grupo no ETV": 3,7% FVL
Eroglu <i>et al.</i> (2009)	<i>Ann. Hematol.</i>	Todos	Caso-control	187 (63 ETV, 124 no ETV)	11,1%	Significativa	"Grupo ETV": 31,7 % FVL vs. "grupo no ETV": 1,6 % FVL
Garber <i>et al.</i> (2010)	<i>J. Natl. Cancer Inst.</i>	Cáncer de mama	Caso-control	372 (124 TE, 248 no TE)	9,4%	Significativa	"Grupo TE": 18,5 % FVL vs. "grupo no TE": 4,8 % FVL; OR 4,66 (2,1-10,14); p<0,001). OR 4,73 (2,10-10,68), con análisis multivariable)
Mandala <i>et al.</i> (2010)	<i>Ann. Oncol.</i>	Cáncer de mama (182 x) y gastrointestinal (199 x)	Cohorte prospectiva, observacional	381 (30 ETV, 351 no ETV)	3,7%	N.S.	"Grupo ETV": 0 % FVL vs. "grupo no ETV": 4,0 % FVL
Arslan <i>et al.</i> (2011)	<i>Mol Biol Rep.</i>	Cáncer de pulmón	Caso-control	66 (33 TVP, 33 no TVP)	17,0%	N.S.	"Grupo TVP": 21 % FVL vs. "grupo no TVP": 12 % FVL
Pabinger <i>et al.</i> (2015)	<i>J. Thromb. Haemost.</i>	Todos	Cohorte prospectiva, observacional	982 (72 FVL, 910 no FVL)	7,3%	Significativa	"Grupo FVL": 13,9 % ETV vs. "grupo no FVL": 7,6 % ETV; HR ajustado 2,0 (1,0-3,97)
Wahba <i>et al.</i> (2015) ⁴⁵	<i>Blood Coagul. Fibrinolysis</i>	Todos los tumores no hematológicos	Caso-control	80 (40 ETV, 40 no ETV)	20,0%	Significativa	"Grupo ETV": 30 % FVL vs. "grupo no ETV": 10 % FVL
Eroglu <i>et al.</i> (2016)	<i>Exp. Oncol</i>	Todos	Caso-control	242 (46 ETV, 196 no ETV)	11,2%	Significativa	"Grupo ETV": 41,3 % FVL vs. "grupo no ETV": 4,1 % FVL
Gran <i>et al.</i> (2016)	<i>Haematologica</i>	Todos	Caso-control	461 (117 ETV, 344 no ETV)	8,5%	Significativa	HR ajustado 1,9 (1,1-3,3) para mutación heterocigótica
Falvella <i>et al.</i> (2017)	<i>Pharmacogenomics J.</i>	Cáncer colorrectal metastásico	Cohorte prospectiva, observacional	179 (52 ETV, 127 no ETV)	2,2%	Significativa	"Grupo ETV": 7,6 % vs. "grupo no ETV": 0 %
Heraudeau <i>et al.</i> (2018)	<i>Plos One</i>	Todos	Caso-control	364 (182 ETV, 182 no ETV)	6,6%	Significativa	"Grupo ETV": 11,5 % FVL vs. "grupo no ETV": 2,2 % FVL. Análisis multivariable: OR 7,04 (2,01-24,3)

TVP: Trombosis venosa profunda; HR [Hazard ratio]: Cociente de riesgo; N.S.: no significativa; OR [odds ratio]: proporción de probabilidades; TE: eventos tromboembólicos; ETV: enfermedad tromboembólica venosa.

Tabla extraída de Buijs *et al.*, 2020 (Buijs JT, Versteeg HH. Genes and proteins associated with the risk for cancer-associated thrombosis. *Thromb Res.* 2020; 191 Supl. 1: S43-9).

17,8%). En cáncer de páncreas, donde la mutación *KRAS* se relaciona con la inflamación, los niveles de interleucina-1 beta (IL-1 β) e interleucina-6 (IL-6) correlacionan con la ETV.

La mutación *KRAS* se considera un mediador importante en la hipercoagulabilidad de los pacientes con cáncer y se ha sugerido que su inclusión en los scores de riesgo podría ayudar a identificar a los pacientes con mayor susceptibilidad a la ETV. Las mutaciones en el oncogén *EGFRvIII* (ganancia de función) y en el supresor de tumor *PTEN*

(pérdida de función), frecuentes en glioblastoma, también se han asociado a un aumento de TF. Otros oncogenes, como *SRC*, *ERBB2* y *JAK2*, correlacionan con la expresión de TF, pero su relación con la ETV se desconoce. La mutación en el gen *IDH1* (isocitrato deshidrogenasa 1) se encuentra frecuentemente en gliomas. La forma mutada se ha asociado con una disminución del riesgo de ETV en pacientes con este tipo de tumor. Por ejemplo, en 169 pacientes con glioma la incidencia de ETV en pacientes *wild-type* fue del

25% en comparación con la ausencia de ETV en portadores de la *IDH1* mutada. *In vitro*, la *IDH1* mutada reduce la agregación plaquetaria y la actividad coagulante. También se ha asociado *in vitro* a hipermetilación del promotor del gen F3, que codifica el TF, disminuyendo así la expresión de TF y su actividad coagulante. La hipermetilación se ha asociado a la *IDH1* mutada solo en glioma, pero no en otros tumores, lo que sugiere que el efecto protector de la mutación es específico de cáncer de cerebro. Además, la *IDH1 wild-type* en glioma correlaciona con una elevada expresión intratumoral de podoplanina (proteína procoagulante que induce la activación de plaquetas). La mutación *IDH1* (sola o en combinación con TF y/o podoplanina) se ha propuesto como biomarcador prometedor en la estratificación de los pacientes con glioma para la trombofilia.

Para elucidar la base genética que predispone a la ETV en pacientes oncológicos, y poder identificar otros mecanismos implicados en el riesgo, más allá del sistema de la coagulación o de las mutaciones propias del tumor conocidas, sería interesante disponer de datos de estudios de asociación de genoma completo (GWAS, *genome-wide association study*) en trombosis asociada al cáncer.

Otros biomarcadores

Moléculas de la inflamación

Las células tumorales secretan gran variedad de moléculas inflamatorias con capacidad procoagulante, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), las interleucinas (IL-1 β , IL-6, IL-8) y el factor de crecimiento endotelial vascular. Algunos de los mecanismos procoagulantes están mediados por un aumento de TF (del endotelio) o TF*MP (del tumor), aumento de PAI-1, activación plaquetaria y formación de NET. Por ejemplo, los niveles de IL-6 ≥ 20 pg/mL se han asociado a 8,9 veces mayor riesgo de ETV en pacientes con cáncer de ovario, aunque con baja precisión y estudios contradictorios. En cáncer de colon con metástasis y niveles bajos de TNF- α prequimioterapia, se han asociado a menor riesgo de ETV.

Neutrófilos/trampas extracelulares de los neutrófilos

En algunos tumores, es frecuente la leucocitosis, que se ha asociado con mayor riesgo de ETV en pacientes con cáncer, y su recuento se incluye como predictor en el score

Khorana. El principal mecanismo de los neutrófilos que promueve la trombosis es la formación de NET, de especial relevancia en cáncer. Las NET son estructuras extracelulares compuestas por cadenas de ácido desoxirribonucleico (ADN), histonas y proteínas antimicrobianas que liberan los neutrófilos activados como mecanismo de defensa para atrapar patógenos, y evitar así la diseminación de una infección.

Aunque fueron originalmente descritas en el marco de un proceso infeccioso, las NET se han asociado a diversas patologías infecciosas o inflamatorias, como sepsis, cáncer, enfermedades autoinmunes, arteriosclerosis y ETV. Contribuyen al desarrollo de la ETV mediante mecanismos de inmunotrombosis, donde los componentes de las NET interactúan con las plaquetas activándolas, y con factores coagulantes, que promueven la generación de trombina y la formación de fibrina. Las NET también contribuyen a la progresión del tumor y a la metástasis, ya que actúan de soporte donde las células tumorales circulantes quedan retenidas y escapan de la inmunidad, favoreciendo su adhesión a la pared vascular, la extravasación y la metástasis. También hay evidencias de que contribuyen al fenotipo protrombótico en el cáncer. Una de las vías propuestas es a través de las vesículas extracelulares (microvesículas y exosomas) derivadas del tumor, que inducen la formación de NET.

También, los componentes de las NET asociadas al tumor pueden interactuar con otras células y/o activarlas, promoviendo eventos tromboembólicos. Por ejemplo, las histonas de las NET pueden activar las células endoteliales, que liberan el factor de Von Willebrand, el cual facilita la adhesión y la agregación plaquetaria, y la formación del trombo. A su vez, las plaquetas activadas promueven la formación de más NET, promoviendo así un círculo vicioso que propaga la formación del trombo. Las NET también inducen la activación y la agregación de las plaquetas a través del ADN circulante, que forma su estructura. Por otro lado, las enzimas neutrófilo elastasa y catepsina G (proteínas antimicrobianas de las NET) inhiben el TFPI y, por lo tanto, promueven la actividad del TF y del FXII, que conducen a la formación de fibrina y del trombo.

En modelos de ratones portadores de tumores, se han reportado niveles elevados de parámetros relacionados con las NET (p. ej., niveles de neutrófilos, el factor estimulante de colonias de granulocitos, el ADN circulante, la histona 3 citrulinada [H3Cit], el marcador de neutrófilo Ly6G), y en aquellos que desarrollaron trombosis, el tamaño del trombo

disminuyó tras el tratamiento con DNasa (que degrada el ADN de las NET) y la depleción de neutrófilos. Las vesículas extracelulares liberadas por los tumores de ratones también han mostrado un aumento de la formación de NET y trombos *in vivo*. Aunque los estudios en relación a las NET y la trombosis en el cáncer en pacientes son escasos, un trabajo reciente asocia los niveles elevados de H3Cit a un incremento en la incidencia de ETV (por cada 100 ng/mL de incremento de H3Cit, la ETV aumentó un 11%).

Todos estos datos muestran la importancia de las NET en la patogénesis de la trombosis asociada al cáncer, aunque se necesitan más estudios.

Podoplanina

La podoplanina es una glicoproteína de membrana normalmente presente en varios tejidos sanos, como el tejido linfático, el riñón y el pulmón. Se expresa también en células tumorales y, una vez secretada, se une al receptor *C-type lectin-like receptor 2* (CLEC-2) de las plaquetas, causando la activación y agregación plaquetaria. Se ha observado una relación entre la expresión de podoplanina, la agregación plaquetaria y el riesgo de ETV en pacientes con cáncer de cerebro; sin embargo, no se dispone de más evidencias sobre su asociación con la trombosis. También se ha encontrado podoplanina en sangre, en vesículas extracelulares derivadas de pacientes con cáncer de páncreas, sugiriendo que el riesgo de trombosis se podría ver aumentado en regiones alejadas del tumor. En modelos animales de trombosis por estenosis de la vena cava inferior, se ha observado una correlación entre el grado de trombosis y los niveles de expresión de podoplanina en la pared vascular.

Micro-RNA (miRNA)

Los miRNA son moléculas pequeñas de ácido ribonucleico (RNA) no codificante (~21-23 nucleótidos) que regulan la expresión de los genes a nivel postranscripcional vía degradación del RNA mensajero o inhibición de la traducción. Los miRNA se pueden detectar en plasma, donde son relativamente estables, ya que circulan en vesículas extracelulares o unidos a proteínas. Por ello, se han estudiado como biomarcadores en múltiples patologías (p. ej., cáncer, enfermedades cardiovasculares, enfermedades hepáticas, etc.).

Los miRNA circulantes asociados a las vesículas extracelulares actúan como importantes mediadores de la comunicación intercelular, modulando la expresión génica

y la función de células distales, lo cual contribuye a la disfunción tisular y la enfermedad. Las células tumorales, las plaquetas y las células endoteliales progenitoras pueden también interactuar con los miRNA. Los miRNA están desregulados en condiciones clínicas procoagulantes, como el lupus eritematoso sistémico y el síndrome antifosfolípido. En la ETV, varios estudios han reportado perfiles de miRNA diferencialmente expresados en casos y controles.

Recientemente, nuestro grupo ha contribuido en la identificación de un perfil de cuatro miRNA en plasma asociado a la ETV o a fenotipos intermediarios de la enfermedad, en un estudio con 35 familias afectas de trombofilia hereditaria inexplicada, con 935 sujetos, pendiente de validar en una muestra independiente²⁸. Este perfil de miRNA se podría determinar en pacientes con cáncer y evaluar su potencial predictor en la trombosis asociada al cáncer, junto con variables clínicas y polimorfismos de riesgo (ver apartado de modelos predictivos). En pacientes con glioma, se ha reportado un perfil de miRNA en plasma en 10 pacientes (5 con TEP y 5 sin TEP), validado en 40 pacientes (12 con TEP y 28 sin TEP), que mejora la predicción del score de Khorana (la herramienta predictiva más utilizada en oncología para estratificar el riesgo de ETV). En la misma línea, en pacientes con cáncer de pulmón (4 con ETV y 12 sin ETV) se ha reportado un perfil de 14 miRNA asociados al riesgo de ETV. En cáncer de páncreas y colangiocarcinoma, en una muestra de estudio con 10 pacientes y de validación con 32, se han reportado 7 miRNA predictores de ETV (área bajo la curva [AUC, *area under the curve*] de 0,95), sin embargo, el número de eventos incluidos en el estudio es bajo para el número de predictores en el modelo, y pacientes del estudio investigacional se incluyeron también en el de validación.

Pendientes de más estudios, con mayor número de pacientes, y que incluyan muestras de validación, los miRNA se proponen como nuevos biomarcadores de enfermedad, que se podrían incluir en modelos de estimación de riesgo de trombosis asociada al cáncer.

En la Tabla 3 se resumen los biomarcadores de trombosis asociados al cáncer repasados en la presente revisión y su mecanismo propuesto.

Modelos predictivos de trombosis asociada al cáncer

A lo largo de los últimos 12 años, se han desarrollado diferentes modelos predictivos que permiten evaluar el

Tabla 3. Biomarcadores de trombosis asociados al cáncer y mecanismo propuesto.

Biomarcador	Mecanismo
DD	Producto de la degradación de fibrina utilizado en la predicción de riesgo de ETV o recurrencia con gran valor predictivo negativo.
sP-selectina	Molécula de adhesión celular que promueve la adhesión de leucocitos al endotelio y la liberación de TF y TF*MP.
Recuento de células sanguíneas	Plaquetas y leucocitos prequimioterapia elevados son factor de riesgo de ETV en pacientes con cáncer, y se incluyen en los modelos predictivos. Las plaquetas inducen la formación de NET por los neutrófilos, y las NET activan a más plaquetas.
TF/TF*MP	Activa las plaquetas y la vía extrínseca de la cascada de la coagulación.
Activadores de plaquetas	Las células tumorales liberan factores que activan la agregación plaquetaria, lo que facilita el crecimiento, la progresión del tumor y la metástasis, además de contribuir al estado hipercoagulable de los pacientes con cáncer.
TG	La trombina convierte el fibrinógeno en fibrina, que resulta en la formación del coágulo. Refleja la actividad coagulante global del paciente.
FVIII	Proteína de la vía intrínseca de la coagulación, que activa la generación de trombina y la formación de fibrina. Factor de riesgo bien establecido de ETV y recurrencia en población general.
PF1+2	Péptido resultante durante la conversión de protrombina a trombina. Refleja la TG y la activación de la coagulación. Es un marcador de hipercoagulabilidad.
PAI-1	Inhibe la fibrinólisis. Elevado en algunos tumores sólidos, aunque aún no se ha demostrado su asociación con la ETV en cáncer.
Genética del paciente	Polimorfismos en trombofilia, asociados al riesgo de ETV en población general y, al riesgo en pacientes con cáncer.
Genética del tumor	Mutaciones presentes en el tumor, de activación de oncogenes o inactivación de supresores de tumores, que inducen la expresión de genes que controlan la hemostasia.
Moléculas de la inflamación	Liberadas por el tumor, con capacidad procoagulante.
Neutrófilos/NET	Estructuras de ADN y proteínas liberadas por los neutrófilos activados, que promueven la activación de plaquetas y factores coagulantes, que inducen la formación de fibrina.
Podoplanina	Proteína procoagulante que induce la activación de plaquetas.
Micro-RNA (miRNA)	RNA no codificante que pueden controlar la expresión génica de proteínas implicadas directa o indirectamente en la hemostasia.

DD: dímero-d; ADN: ácido desoxirribonucleico; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; FVIII: factor VIII de la coagulación; NET: trampas extracelulares de los neutrófilos; PF1+2: fragmento 1+2 de protrombina; PAI-1: inhibidor del activador de plasminógeno-1; RNA: ácido ribonucleico; sP-selectina: selectina P soluble; TF: factor tisular; TF*MP: micropartículas con factor tisular; TG: generación de trombina.

Tabla de elaboración propia del autor.

riesgo individual de trombosis o recurrencia en pacientes con cáncer. Estos modelos deben ayudar a identificar a los pacientes con cáncer en elevado riesgo tromboembólico y facilitar a los clínicos la toma de decisiones frente a la anticoagulación de un paciente.

Hasta la fecha, se conocen los siguientes modelos predictivos o *scores* de riesgo: Khorana, Vienna CATS, PROTECHT, CONKO, ONKOTEV, COMPASS-CAT, TiC-Onco, CATS *nomogram*, Ottawa y Thromboly^{10,29}.

El score de Khorana

El *score* de Khorana fue publicado en 2008 como único modelo predictivo de riesgo de ETV sintomática en pacientes con tumores sólidos que reciben quimioterapia en un medio extrahospitalario³⁰. Ha sido validado interna y externamente (en un metaanálisis con 55 cohortes y 34.555 pacientes), y es en la actualidad el modelo recomendado

para evaluar el riesgo de trombosis asociada al cáncer. No obstante, presenta limitaciones, pues ha demostrado tener poca capacidad predictiva para estratificar a los pacientes de acuerdo al riesgo trombótico (el valor predictivo positivo fue del 7,1% en la categoría de alto riesgo). Además, ha mostrado poca precisión en la evaluación del riesgo en pacientes con cáncer de pulmón, páncreas, hígado y tumores hematológicos. Está basado en cinco variables clínicas, a las que se asigna una puntuación según el riesgo: localización del tumor (muy alto riesgo: 2 puntos; alto riesgo: 1 punto; bajo riesgo: 0 puntos), índice de masa corporal (IMC ≥ 35 kg/m²: 1 punto) y niveles prequimioterapia de plaquetas (>350 G/L: 1 punto), de leucocitos ($>11 \times 10^9$ /L: 1 punto) y de hemoglobina (<10 g/dL) o uso de eritropoyetina (1 punto). De acuerdo a la puntuación total, estratifica a los pacientes en tres categorías de riesgo: alto (≥ 3 puntos), intermedio (1-2 puntos) y bajo (0 puntos).

Nuevos scores de riesgo

A pesar de que el *score* de Khorana puede ser de ayuda en la valoración de la tromboprolifaxis primaria en pacientes con quimioterapia ambulatoria, este debe ser utilizado con precaución y valorar además el riesgo hemorrágico que presentan estos pacientes, así como la utilidad de otros nuevos modelos aún no validados que incluyen otros parámetros. En esta línea, los *scores* de “nueva generación” han tomado como base el *score* de Khorana, y han incorporado otras variables o biomarcadores específicos de hipercoagulabilidad, que pretenden mejorar la capacidad de predicción¹⁰. Por ejemplo, el *score* Vienna CATS incorpora la medición del DD (>1,44 µg/L: 1 punto) y de la sP-selectina (>53 ng/L: 1 punto), mejorando notablemente la capacidad de predicción del *score* de Khorana (el valor predictivo positivo fue del 35% en la categoría de alto riesgo)¹⁶. Pero la medición de la sP-selectina es difícil de determinar de forma rutinaria, lo cual limita el uso clínico de este *score*.

El *score* PROTECHT incorpora el uso de quimioterapia basada en gemcitabina (1 punto) y basada en platino (1 punto) como predictor, el *score* CONKO sustituye el IMC por la escala *performance status* de la Organización Mundial de la Salud (>2: 1 punto) y el *score* ONKOTEV incorpora la presencia de metástasis (1 punto), la compresión macroscópica vascular/linfática detectada por imagen por resonancia magnética (1 punto) y la historia previa de ETV (1 punto). El *score* Ottawa es específico para predecir el riesgo de ETV recurrente.

Scores genéticos de riesgo

A pesar de las mejoras que aportan los nuevos modelos de predicción, estas no son suficientes para una estratificación más precisa de los pacientes. Además, teniendo en cuenta que la incidencia de ETV es sustancial (5-7%) en los grupos catalogados como de riesgo bajo o intermedio según el *score* de Khorana, se refleja la necesidad de mejorar la predicción del riesgo y poder captar así a los pacientes de alto riesgo mal catalogados, y que no se hayan podido beneficiar de la tromboprolifaxis. En este sentido, nuestro grupo ha desarrollado recientemente el *score* TiC-Onco, un modelo que incorpora, además de parámetros clínicos (IMC >25, historia familiar de ETV, localización del tumor, estadio del tumor), aquellos polimorfismos genéticos asociados a la ETV en población general que han demostrado tener carácter predictivo en los pacientes con cáncer de pulmón, estómago, colon o páncreas estudiados (n = 391)²³. Estos

polimorfismos (F5-rs6025, F5-s4524, SERPINA10-rs2232698, F13-rs5985) conforman un perfil genético de riesgo (*score* genético de riesgo) que mejora la identificación de los pacientes con tumores sólidos con elevada susceptibilidad a la ETV. En concreto, el *score* TiC-Onco ha mostrado mayor capacidad predictiva en comparación con el *score* de Khorana evaluado en los mismos pacientes (AUC de 0,73 frente a 0,58, respectivamente; $p < 0,001$), mayor sensibilidad (49% frente al 22%; $p < 0,001$) y especificidad similar en ambos *scores* (81% frente al 82%; $p = 0,823$). El *score* TiC-Onco, aunque actualmente está pendiente de ser validado en una muestra independiente, constituye una prueba de concepto que apoya la estrategia de combinar variables clínicas y genéticas para mejorar la predicción de la trombosis asociada al cáncer. Esta misma estrategia ha sido aplicada recientemente a tumores hematológicos mediante el *score* TiC-Lympho²⁴, que, a pesar de que está en vías de estudio, los datos preliminares apuntan en la misma dirección, mejorando la predicción considerablemente con respecto al *score* de Khorana y al *score* Throly (un nuevo modelo para predecir el riesgo de ETV en pacientes con linfoma).

Es importante destacar que la ETV es una enfermedad multifactorial y compleja, donde la interacción de factores genéticos (estimados en un 60%) y ambientales (p. ej., uso de anticonceptivos orales, embarazo, inmovilización o cáncer, entre otros) determinan la susceptibilidad individual de desarrollar un evento trombótico³¹. Por lo tanto, la base genética de la trombosis debería tenerse en cuenta para valorar el riesgo tromboembólico en los modelos de predicción. No obstante, ninguno de los *scores* anteriormente mencionados ha considerado el componente genético asociado a la trombosis en sus modelos de riesgo.

A pesar de la utilidad clínica demostrada de los *scores* de riesgo frente a la prevención de la ETV en pacientes con cáncer, los esfuerzos dirigidos a mejorar la estratificación no han sido suficientes. La naturaleza multifactorial y compleja tanto del cáncer como de la ETV generan una heterogeneidad de factores de riesgo entre los pacientes, e incluso en un mismo paciente, a lo largo de su enfermedad, que dificultan un avance significativo en este sentido. Por lo tanto, se enfatiza la necesidad de investigar más en profundidad los mecanismos moleculares que contribuyen al desarrollo de la trombosis asociada al cáncer, para así identificar biomarcadores que aporten mayor peso en la predicción del riesgo y permitan desarrollar *scores* más sensibles (Figura 1).

Puntos clave

- La ETV en pacientes con cáncer es una complicación grave, con una elevada incidencia que impacta drásticamente en la vida del paciente, contribuyendo a la morbilidad y mortalidad, además del impacto económico que le supone al Sistema Nacional de Salud. Sin embargo, la ETV se puede prevenir en la mayoría de los casos con un diagnóstico rápido y un tratamiento profiláctico adecuado.
- El uso de heparinas de bajo peso molecular es la trombopprofilaxis recomendada para el manejo de la trombosis asociada al cáncer, aunque la eficacia y seguridad de los anticoagulantes orales de acción directa están siendo objeto de estudio.
- Dado el riesgo de sangrado en los pacientes con cáncer, el uso de heparinas de bajo peso molecular está limitado a aquellos en elevado riesgo trombótico. Por ello, es importante identificar a los pacientes de alto riesgo para que se puedan beneficiar de la anticoagulación, y evitar complicaciones de sangrado a los pacientes de bajo riesgo.
- A pesar de que durante los últimos años se han desarrollado nuevos modelos predictivos, que pretenden mejorar el *gold-standard* de los modelos de riesgo en oncología, como es el *score* de Khorana, los esfuerzos no han sido suficientes para estratificar con precisión el riesgo de ETV en pacientes con cáncer.
- La estrategia de incorporar la base genética que predispone a la trombosis a los *scores* de riesgo clínicos parece clave en el avance de la mejora predictiva. El hecho de que el 60% de riesgo tromboembólico en población general se deba al efecto de los genes, junto con el ambiente, justifica el peso que la genética puede tener en la mejora de los modelos predictivos. En este contexto, un paciente con una carga genética protrombótica heredada, ante un factor de riesgo de peso como es el cáncer o el tratamiento antitumoral, podría desarrollar trombosis con más probabilidad que un paciente sin una carga genética trombofílica o con una carga genética protectora.
- En este escenario complejo, en el que dos entidades de etiología multifactorial, la ETV y el cáncer, se manifiestan en un paciente, impactando de manera adversa en su calidad de vida y en su supervivencia, se refleja la necesidad urgente de avanzar en la identificación de biomarcadores que mejoren el diagnóstico, el pronóstico y la predicción.
- En este sentido, se está trabajando en el estudio de nuevos biomarcadores clínicos, genéticos o epigenéticos relacionados con el paciente, pero también con el tumor, dado que hay mutaciones en oncogenes y en genes supresores de tumores que generan un fenotipo protrombótico en el paciente oncológico, favoreciendo el desarrollo de trombosis. Sin duda, el avance de la medicina personalizada y de las tecnologías “ómicas” contribuirán a la prevención de la trombosis asociada al cáncer.

Bibliografía

1. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. En: *Clin Med l'Hotel-Dieu de Paris*. Vol 3. 2ª ed. París: Ballière JB et Fils; 1865. p. 645-712.
2. Razak NBA, Jones G, Bhandari M, Berndt MC, Metharom P. Cancer-associated thrombosis: An overview of mechanisms, risk factors, and treatment. *Cancers*. 2018;10(10):380.
3. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer*. 2007;110(10):2339-46.
4. Khorana AA. Risk assessment for cancer-associated thrombosis: what is the best approach? *Thromb Res*. 2012;129 Suppl:S10-5.
5. Prandoni P, Falanga A, Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol*. 2005;6(6):401-10.
6. Sørensen HT, Mellekjær L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2000;343(25):1846-50.
7. Falanga A, Schieppati F, Russo L. Pathophysiology 1. Mechanisms of thrombosis in cancer patients. *Cancer Treat Res*. 2019;179:11-36.
8. Lyman GH, Kuderer NM. Clinical practice guidelines for the treatment and prevention of cancer-associated thrombosis. *Thromb Res*. 2020;191 Suppl 1:S79-84.
9. Maraveyas A. Latest advances in preventing thromboembolic disease in the ambulatory oncology patient. *Thromb Res*. 2020;191 Suppl 1:S91-8.
10. Gerotziapas GT, Mahé I, Lefkou E, AboElnazar E, Abdel-Razeq H, Taher A, et al. Overview of risk assessment models for venous thromboembolism in ambulatory patients with cancer. *Thromb Res*. 2020;191 Suppl 1:S50-7.
11. Califf RM. Biomarker definitions and their applications. *Exp Biol Med*. 2018;243(3):213-21.
12. Kim AS, Khorana AA, McCrae KR. Mechanisms and biomarkers of cancer-associated thrombosis. *Transl Res*. 2020;225:33-53.
13. Falanga A, Marchetti M. Hemostatic biomarkers in cancer progression. *Thromb Res*. 2018;164 Suppl 1:S54-61.
14. Ay C, Pabinger I. Predictive potential of haemostatic biomarkers for venous thromboembolism in cancer patients. *Thromb Res*. 2012;129 Suppl 1:S6-9.
15. Marchetti M, Falanga A. Hemostatic biomarkers in occult cancer and cancer risk prediction. *Thromb Res*. 2020;191 Suppl 1:S37-42.
16. Ay C, Dunkler D, Marosi C, Marosi C, Chiriack AL, Vormittag R, Simanek R, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood*. 2010;116(24):5377-82.
17. Vormittag R, Simanek R, Ay C, Dunkler D, Quehenberger P, Marosi C, et al. High factor VIII levels independently predict venous thromboembolism in cancer patients: the cancer and thrombosis study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29(12): 2176-81.
18. Garber JE, Halabi S, Tolaney SM, Kaplan E, Archer L, Atkins JN, et al. Factor V Leiden mutation and thromboembolism risk in women receiving adjuvant tamoxifen for breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(13):942-9.
19. Pabinger I, Ay C, Dunkler D, Thaler J, Reitter EM, Marosi C, et al. Factor V Leiden mutation increases the risk for venous thromboembolism in cancer patients - results from the Vienna Cancer And Thrombosis Study (CATS). *J Thromb Haemost*. 2015;13(1):17-22.
20. Gran OV, Smith EN, Brækkan SK, Jensvoll H, Solomon T, Hindberg K, et al. Joint effects of cancer and variants in the factor 5 gene on the risk of venous thromboembolism. *Haematologica*. 2016;101(9):1046-53.
21. Buijs JT, Versteeg HH. Genes and proteins associated with the risk for cancer-associated thrombosis. *Thromb Res*. 2020;191 Suppl 1:S43-9.
22. Soria JM, Morange P-E, Vila J, Souto JC, Moyano M, Tréguouët DA, et al. Multilocus genetic risk scores for venous thromboembolism risk assessment. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(5):e001060.
23. Muñoz Martín AJ, Ortega I, Font C, Pachón V, Castellón V, Martínez-Marín V, et al. Multivariable clinical-genetic risk model for predicting venous thromboembolic events in patients with cancer. *Br J Cancer*. 2018;118(8):1056-61.
24. Bastos-Oreiro M, Ortiz J, Pradillo V, Martínez-Laperche C, Buño Borde I, Díez-Martín J, et al. A validation, with new clinical applicability, of a clinical-genetic risk model that predicts thrombosis with high sensitivity in patients with lymphoma. *Hematol Oncol*. 2019;37(S2):534.
25. Tinholt M, Sandset PM, Iversen N. Polymorphisms of the coagulation system and risk of cancer. *Thromb Res*. 2016;140:S49-54.
26. Bazzarelli AK, Scheer AS, Tai LH, Seth R, de Souza CT, Petrich W, et al. Tissue Factor Pathway Inhibitor Gene Polymorphism -33T → C Predicts Improved Disease-Free Survival in Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(7):2274-80.
27. Tawil N, Bassawon R, Rak J. Oncogenes and clotting factors: The emerging role of tumor cell genome and epigenome in cancer-associated thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2019;45(4):373-84.
28. Rodríguez-Rius A, López S, Martínez-Pérez A, Souto JC, Soria JM. Identification of a Plasma MicroRNA Profile Associated with Venous Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(5):1392-9.
29. Moik F, Ay C, Pabinger I. Risk prediction for cancer-associated thrombosis in ambulatory patients with cancer: past, present and future. *Thromb Res*. 2020;191 Suppl 1:S3-11.
30. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008;111(10):4902-7.
31. Souto JC, Almasy L, Borrell M, Blanco-Vaca F, Mateo J, Soria JM, et al. Genetic susceptibility to thrombosis and its relationship to physiological risk factors: the GAIT study. Genetic Analysis of Idiopathic Thrombophilia. *Am J Hum Genet*. 2000;67(6):1452-9.



ONCOLOGY
THROMBOSIS RISK



CON LA FORMACIÓN DE TU FUTURO

Accede a todo el contenido de forma exclusiva a través de la



Contenido exclusivo realizado por expertos oncólogos y liderado por el Dr. Andrés Muñoz
(Comité ejecutivo - Sección Trombosis y Cáncer de la Sociedad de Oncología Médica Española - SEOM)

Conoce la biblioteca

BIBLIOTECA ON-LINE

Monografías coordinadas por: Dr. Andrés Muñoz Martín

ONCOLOGY
THROMBOSIS RISK



www.trombosisvenosa.es



SANOFI