

CANCER Y FARMACOS ANTITROMBOTICOS

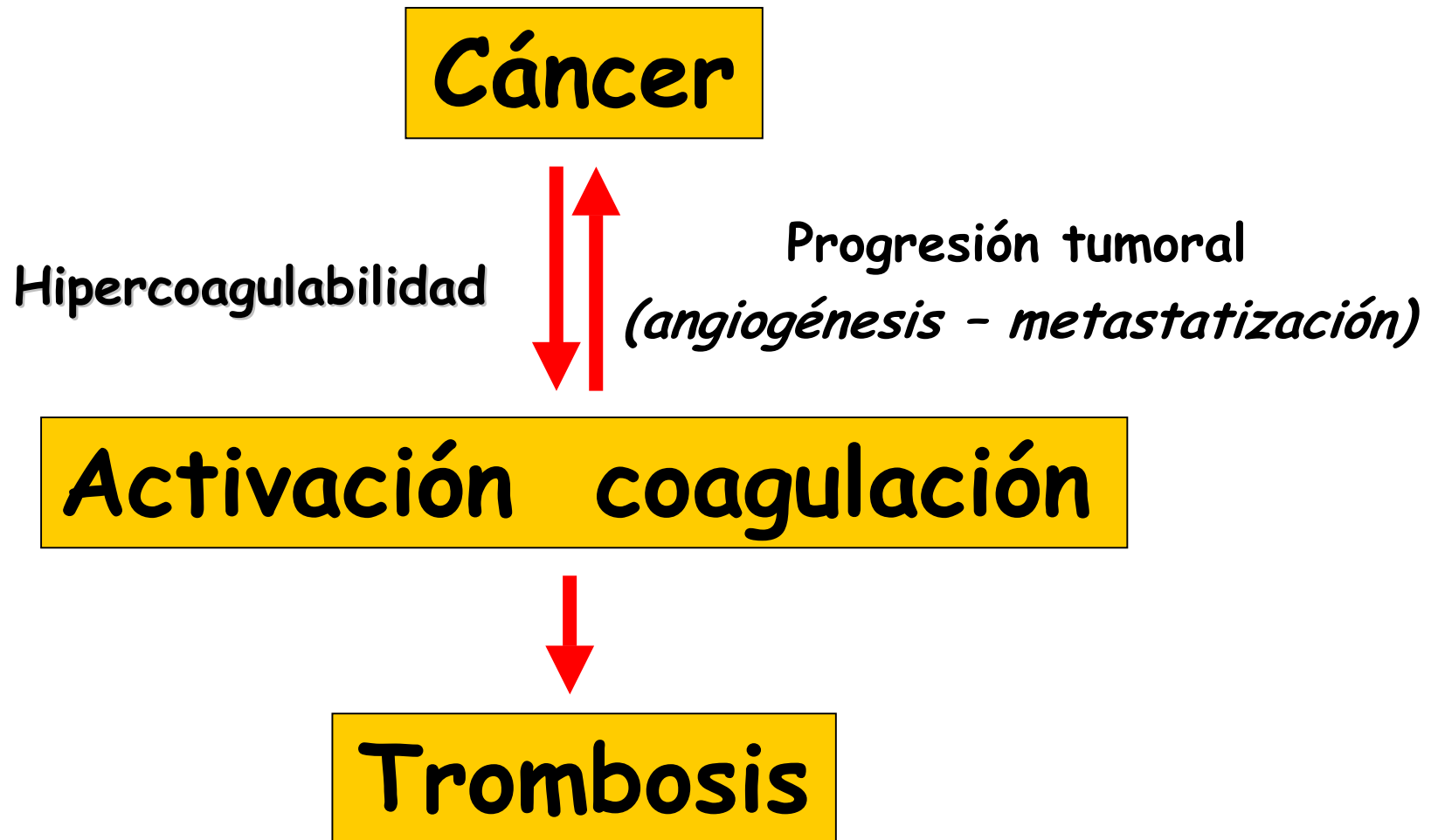
E. Rocha
Facultad de Medicina
Universidad de Navarra
Pamplona

IV Forum Multidisciplinar de la Enfermedad Tromboembólica
Mayo 2008 - Elche (Alicante)

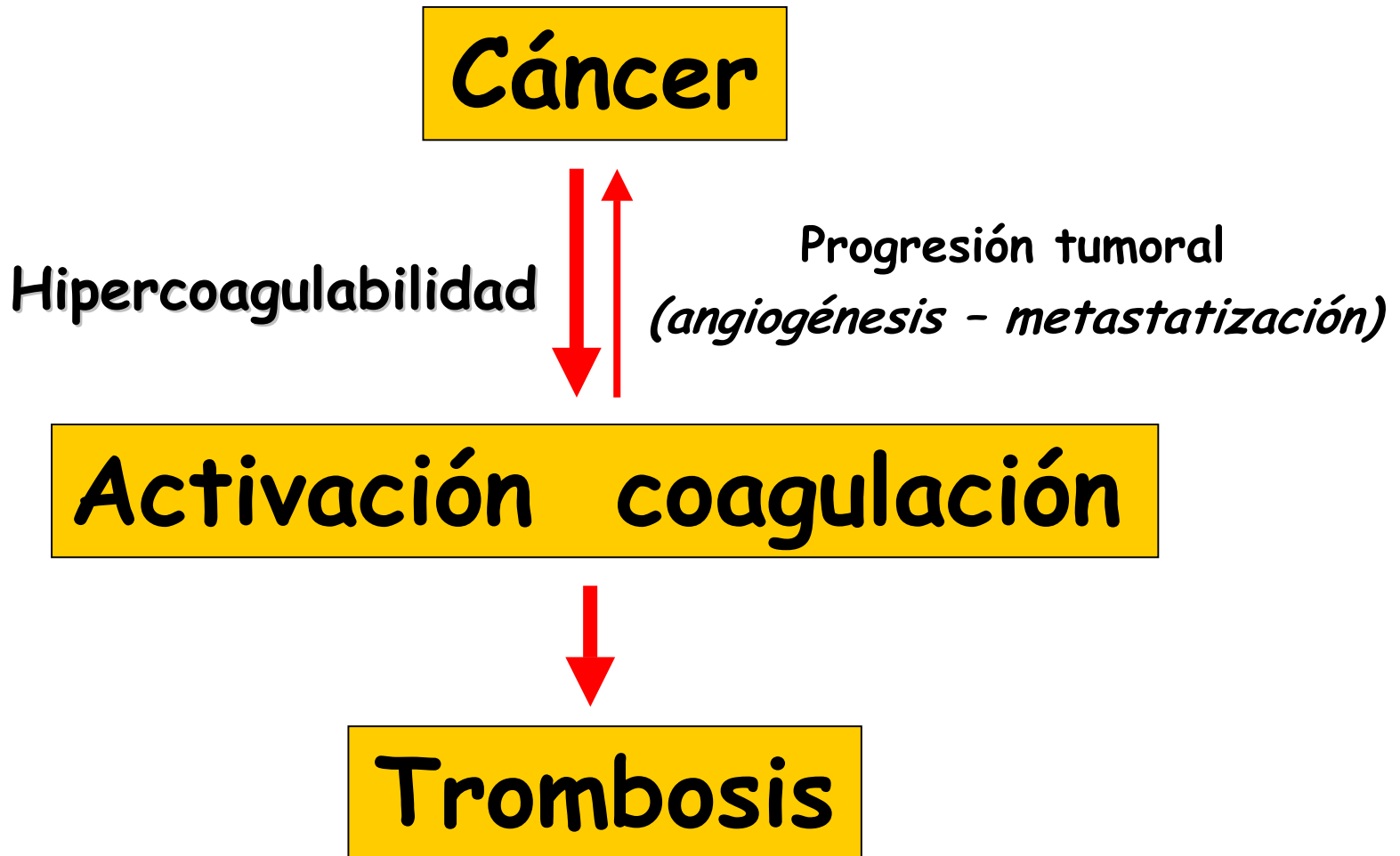
Relación bidireccional entre cáncer y hemostasia

- Aumento riesgo ETV en pacientes con
cáncer
- Importante causa de morbimortalidad
- ETV idiopática aumenta riesgo
diagnostico cáncer
- Alteraciones hemostasia facilitan
progresión
tumor

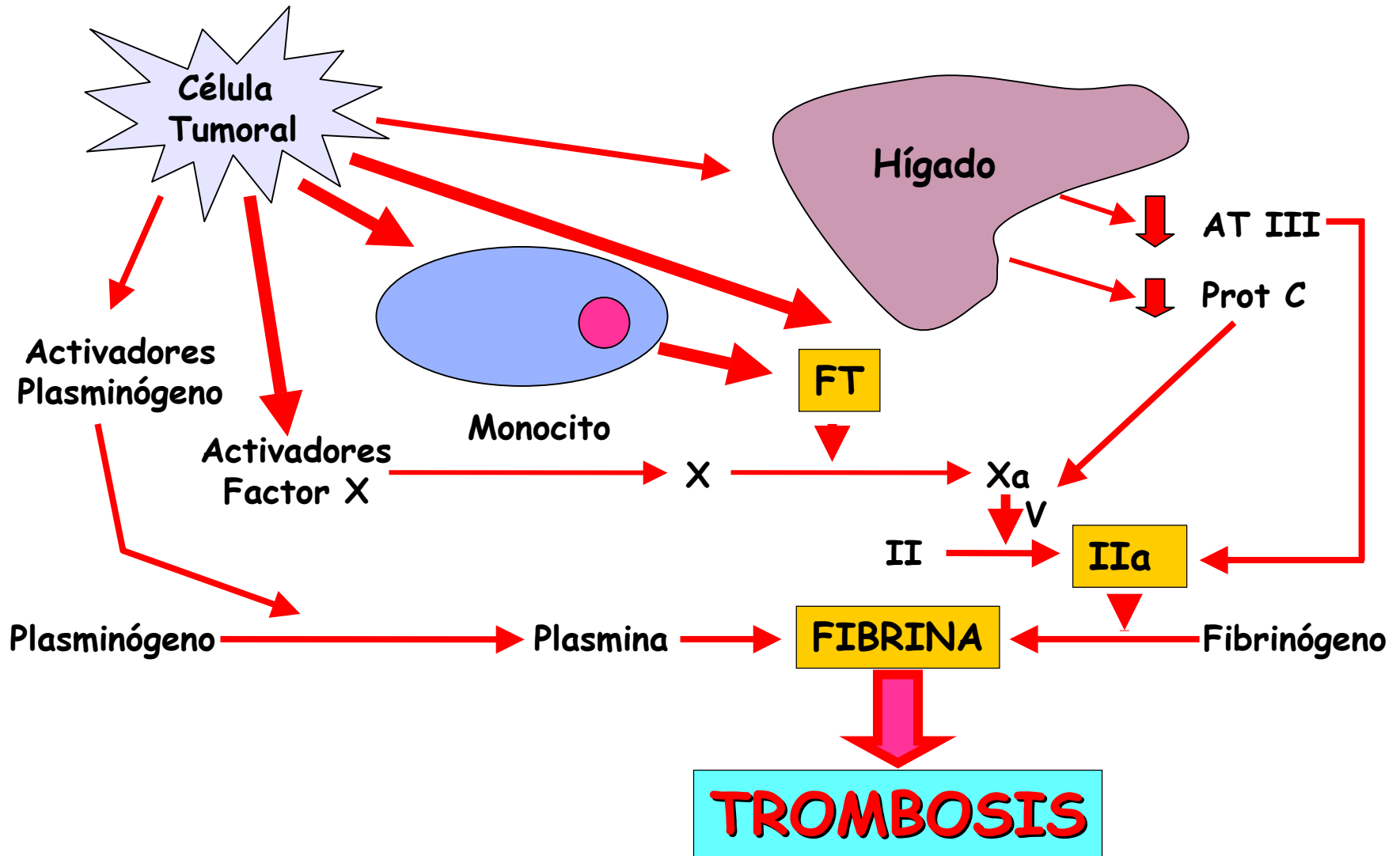
Relación entre Cáncer y Trombosis

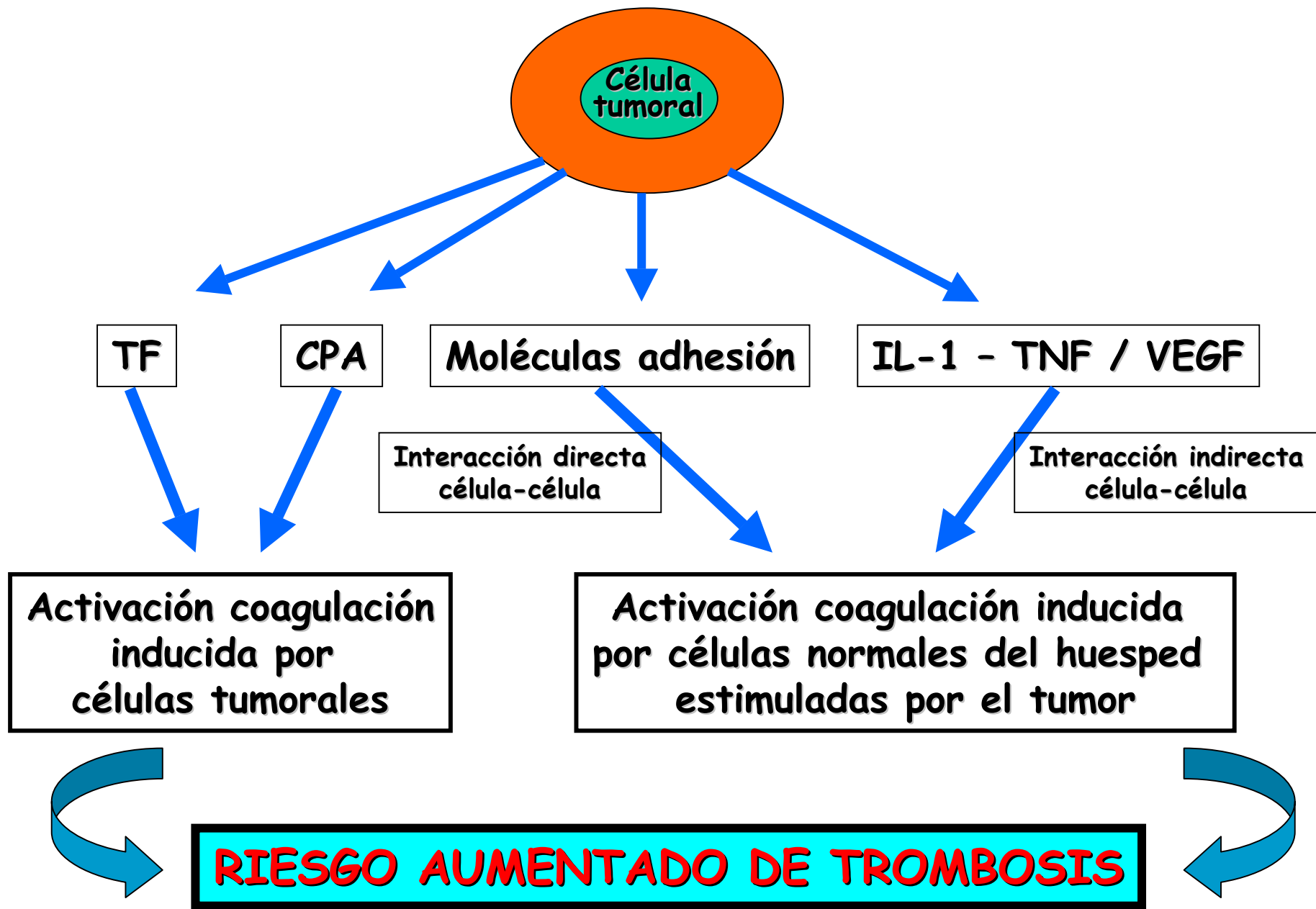


Relación entre Cáncer y Hemostasia

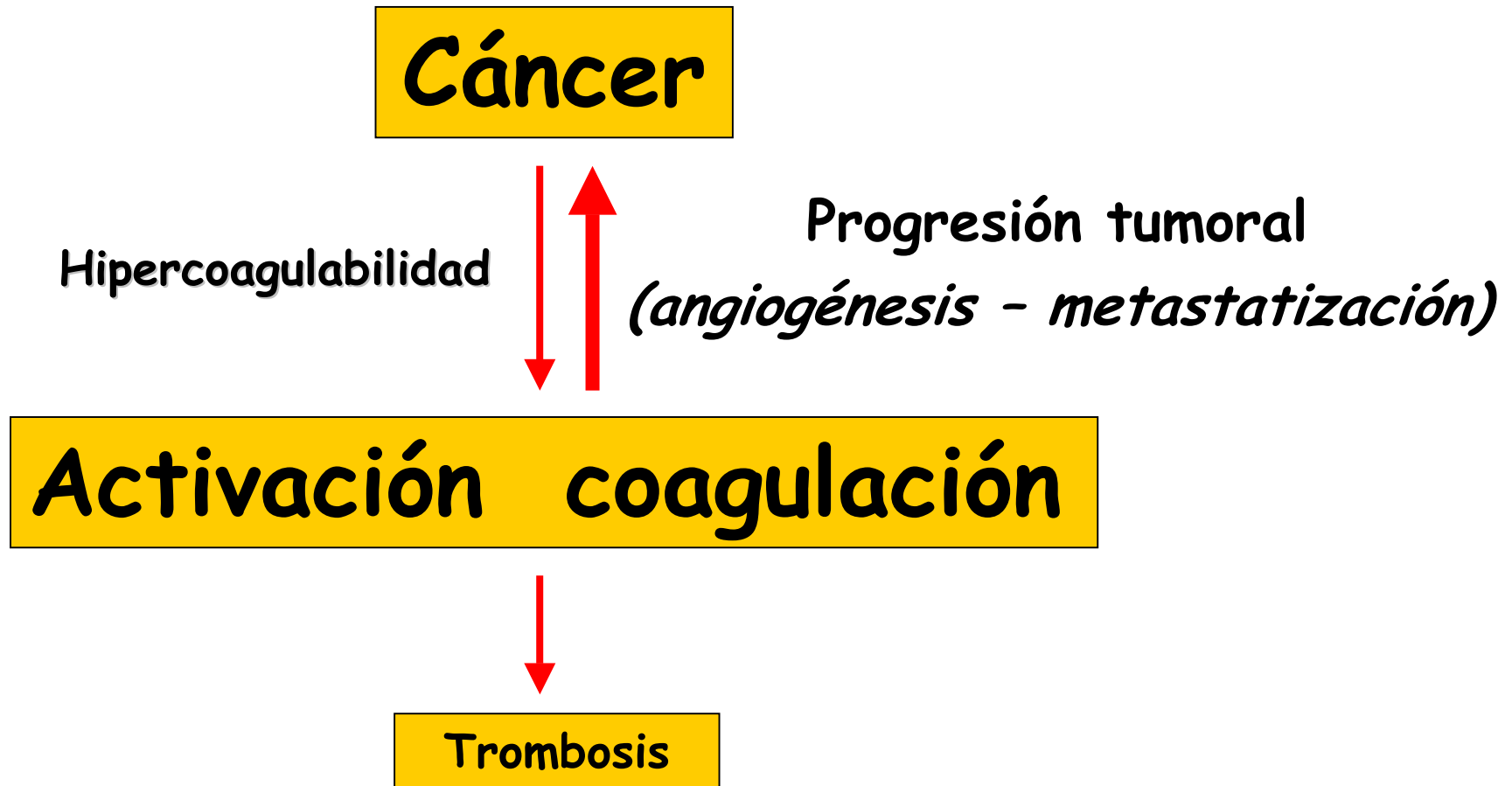


Cáncer, activación coagulación y trombosis

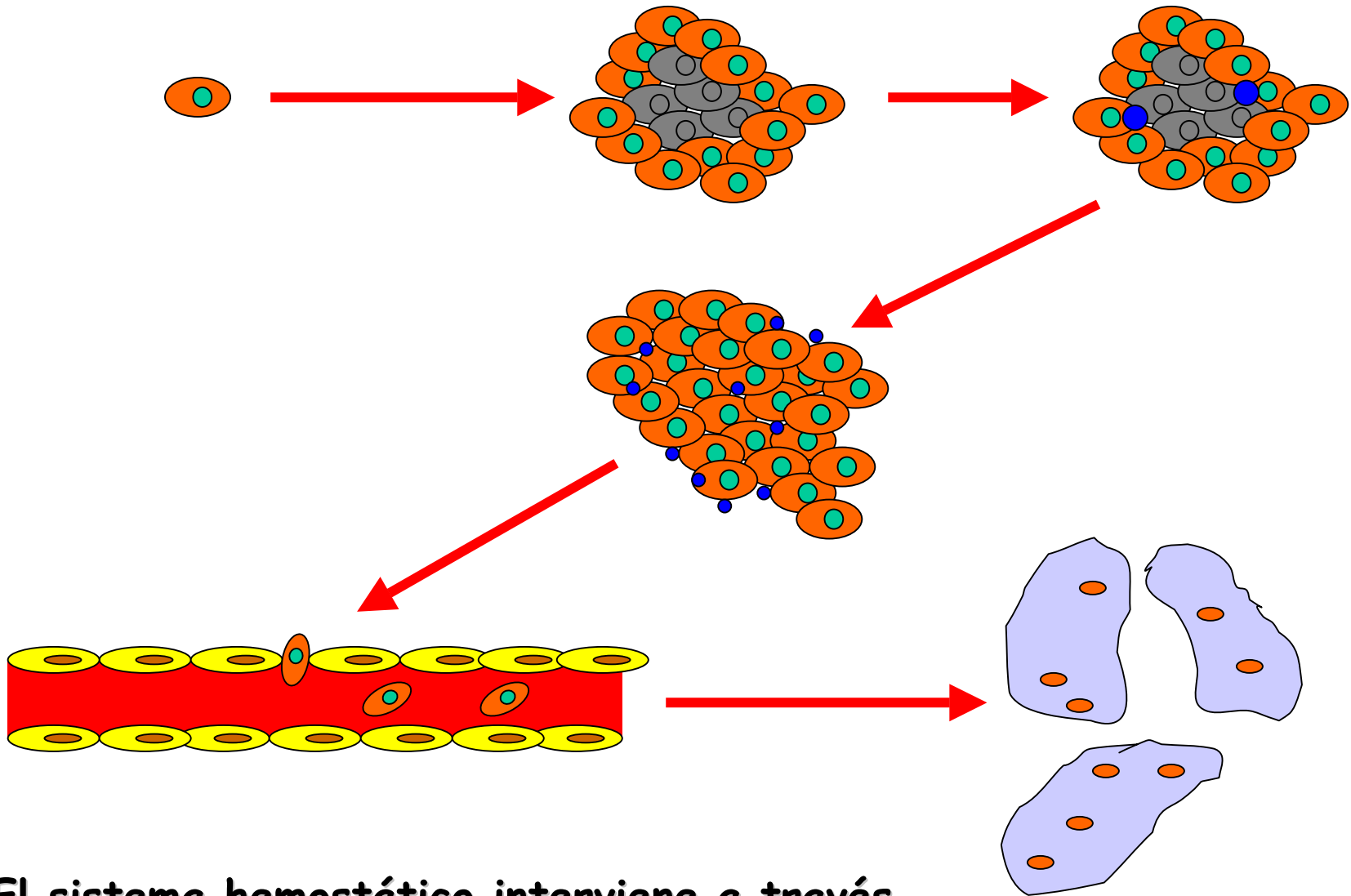




Relación entre Hemostasia y Cáncer



Proceso tumorigénesis



El sistema hemostático interviene a través de diversos mecanismos en este proceso

Factor tisular

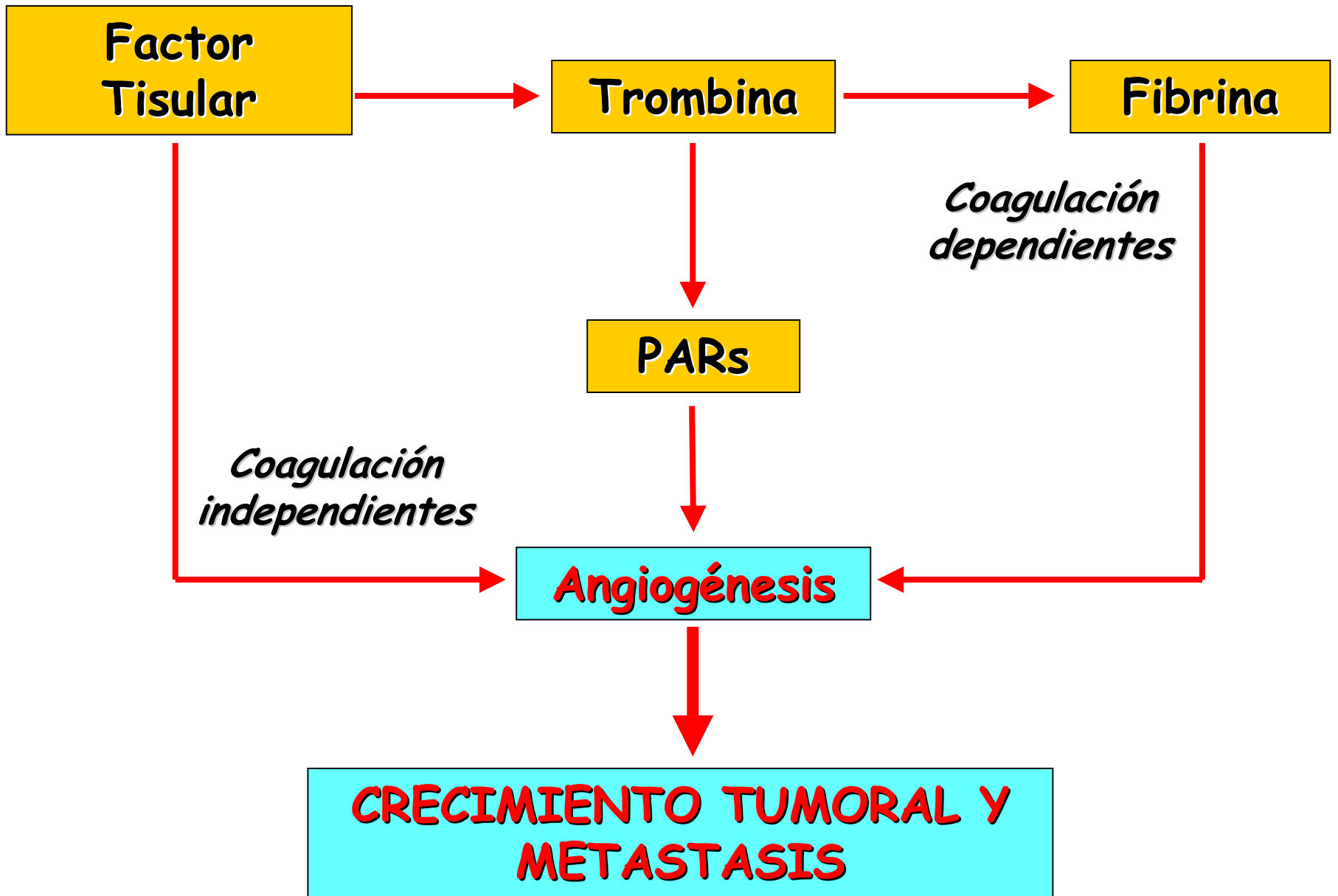
- **Mecanismo coagulación-dependiente: fibrinoformación en ambiente tumoral**
- **Mecanismos coagulación-independientes con un papel crítico en la angiogénesis:**
 - ✓ **Induce expresión de VEGF (favorecedor de angiogénesis)**
 - ✓ **Inhibe producción trombospondina (inhibidor de angiogénesis)**

Trombina

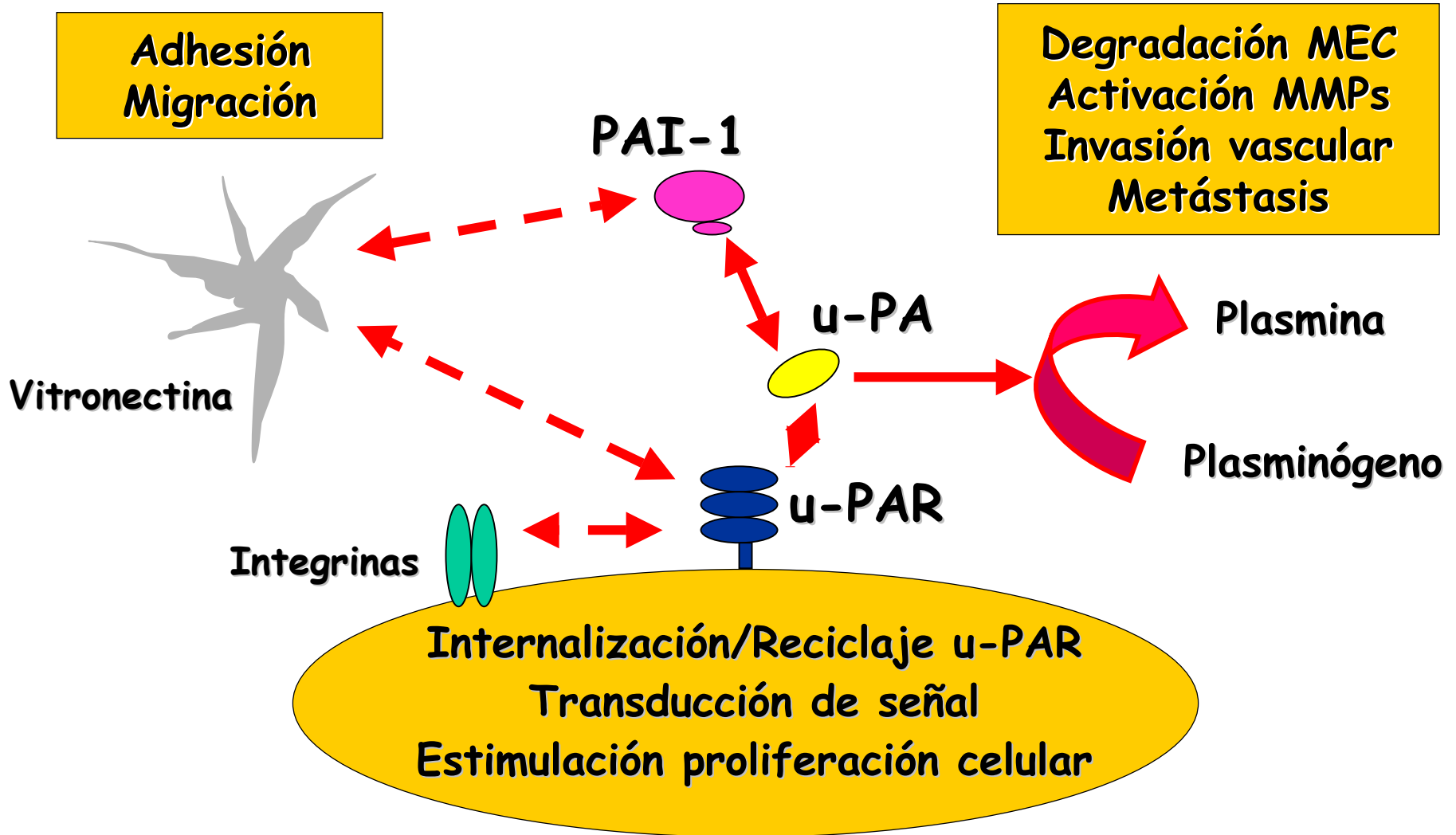
- **Mecanismo coagulación-dependiente: fibrinoformación en ambiente tumoral**
- **Mecanismos coagulación-independientes:**
 - ✓ Estimula liberación VEGF de los gránulos α plaquetares
 - ✓ Activación PAR-1, PAR-3 o PAR-4 → activación genes VEGF, FT, metaloproteasa-2 ...
 - ✓ ↓ Adhesividad células endoteliales a membrana basal
 - ✓ Actividad prometastásica

Fibrina

- Hiperpermeabilidad vascular permite extravasación de fibrinógeno que, por la trombina formada en el ambiente tumoral, se transforma en fibrina
- Esta fibrina constituye el microambiente proangiogénico ideal (almacén de factores proangiogénicos, soporte de neovasos...)



Sistema fibrinolítico y cáncer



(Modificada de Harbeck et al. Thromb Haemost 2004; 91:450-6)

Plaquetas y cáncer

1. Efecto proangiogénico:

Adhesión a endotelio tumoral



Formación de microtrombos

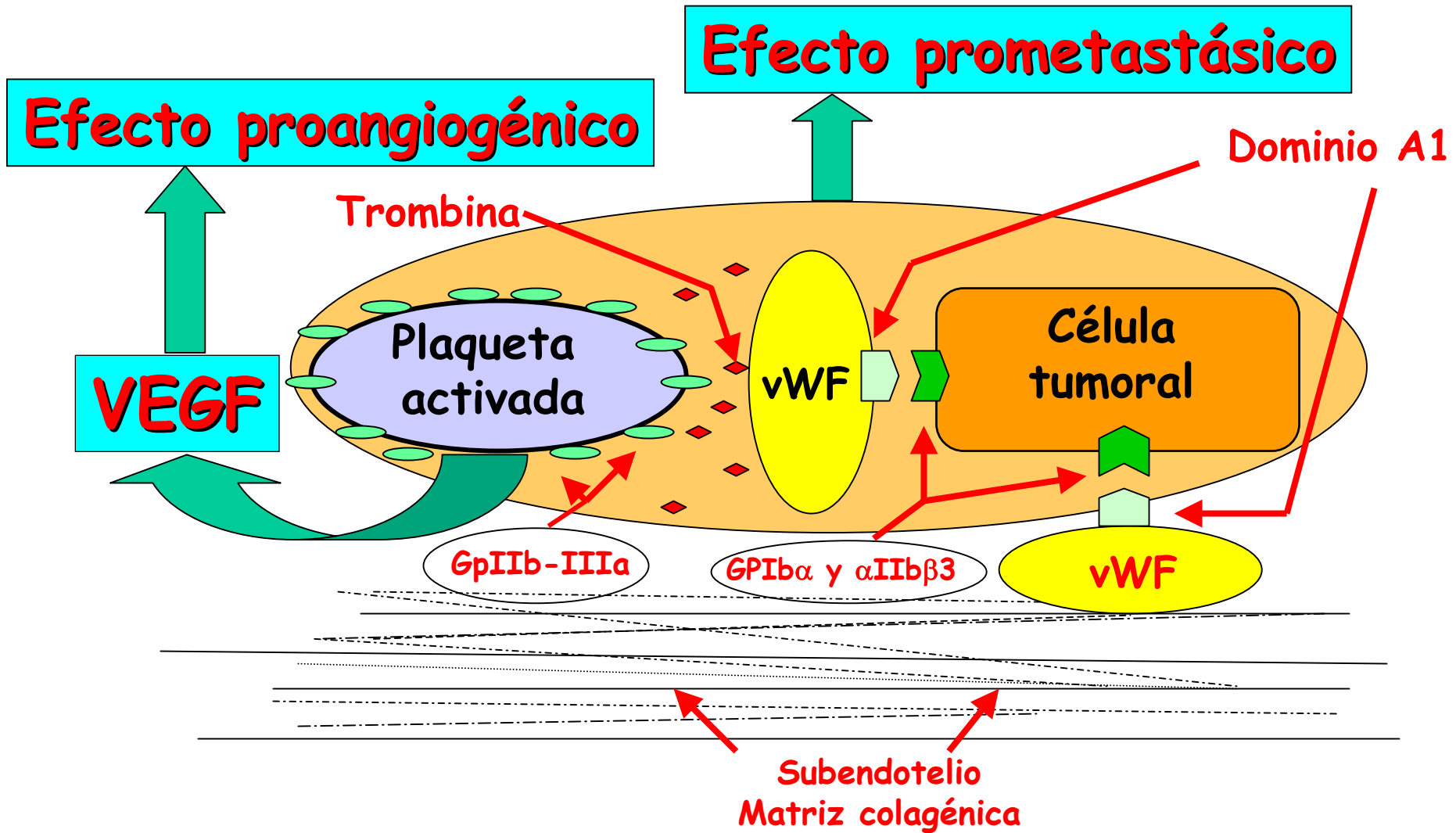


Liberación mediadores pro-angiogénicos

2. Efecto prometastásico:

- Agregados células tumorales-plaquetas
- Trombocitopenia tras las inyección de células tumorales en modelos murinos
- Efecto antimetastásico de la trombocitopenia inducida experimentalmente

Adhesión plaqueta-célula tumoral



Hipótesis intervención hemostasia en formación tumor

Coagulación normal

Atrapamiento celular



Agregación plaquetaria



Fibrinoformación



Aclaramiento lento



Extravasación



Formación de tumor

Anticoagulación

No atrapamiento celular



No agregación plaquetaria



No fibrinoformación



Aclaramiento rápido

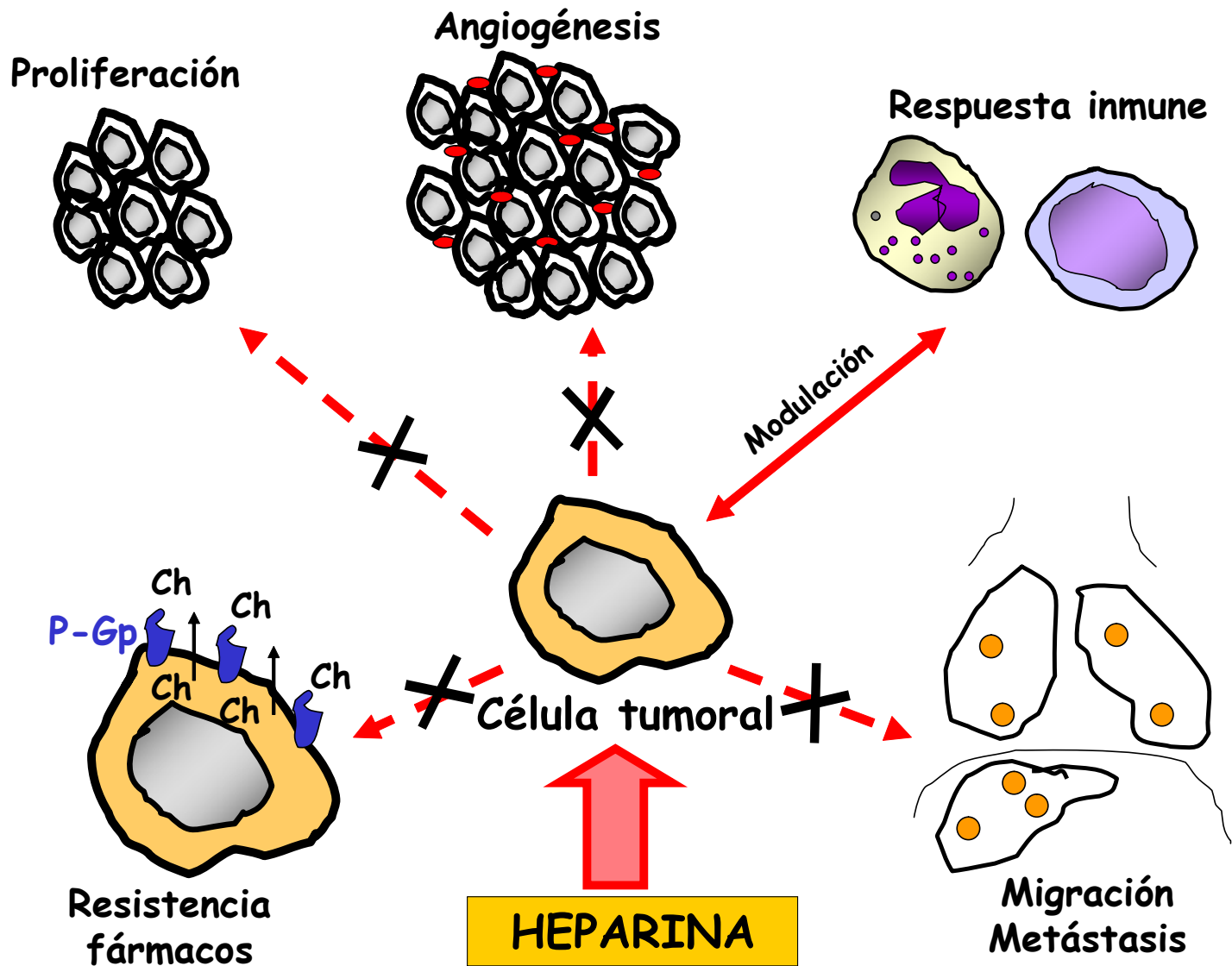


Muerte celular



No formación de tumor

Efectos antineoplásicos de la Heparina



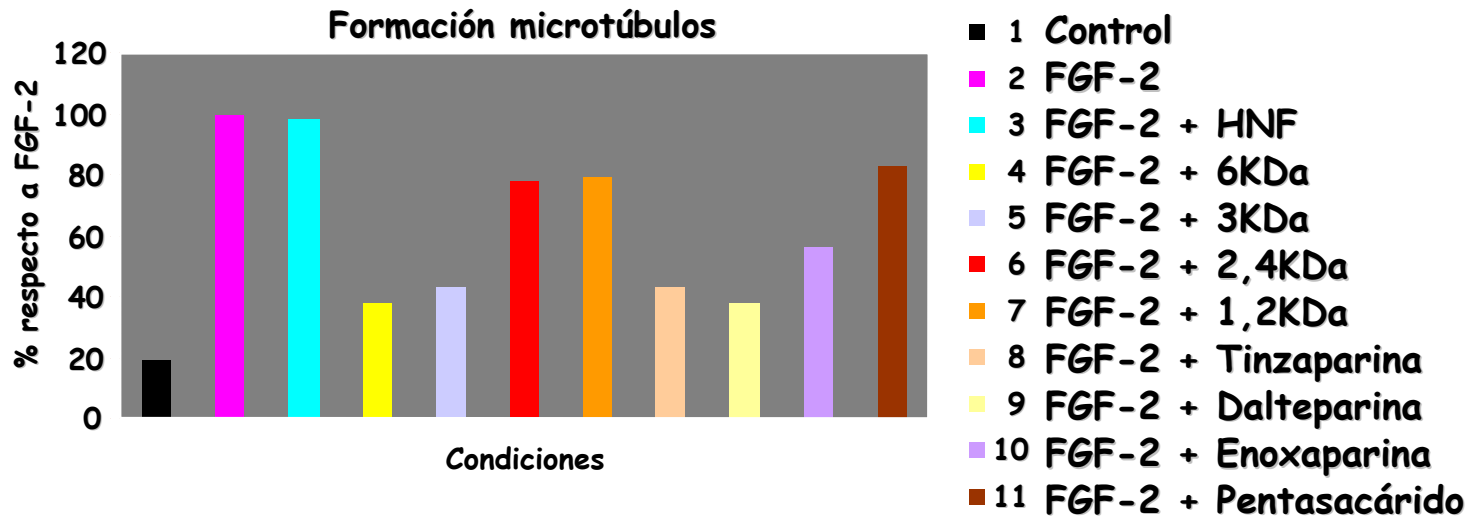
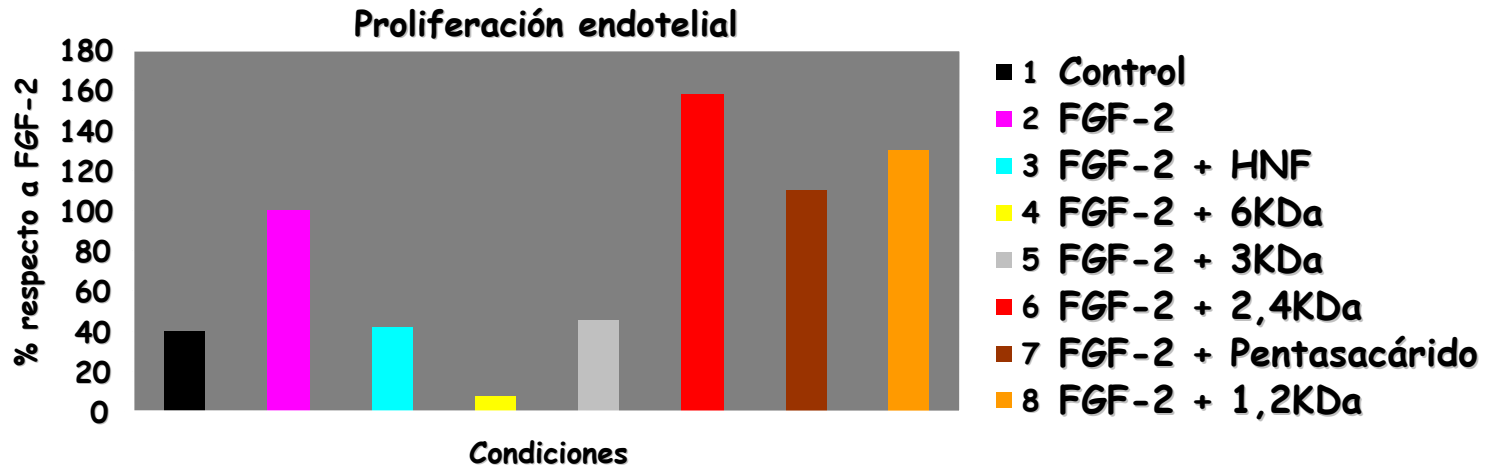
**Progresión tumoral y sistema
hemostático:**

**¿Qué nos enseñan los
modelos experimentales?**

Heparina en cultivos celulares y en modelos experimentales animales

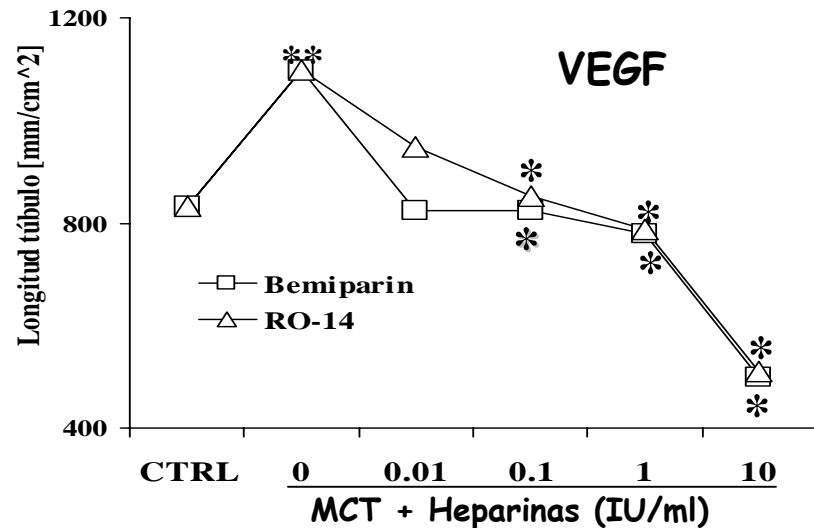
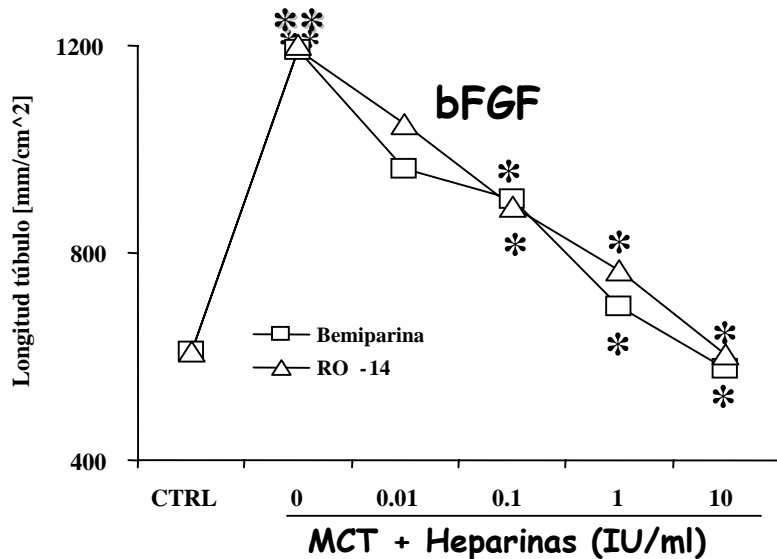
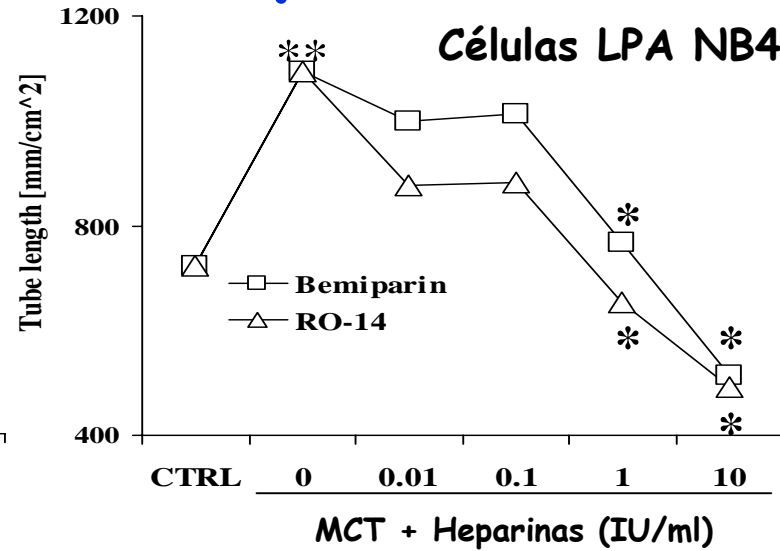
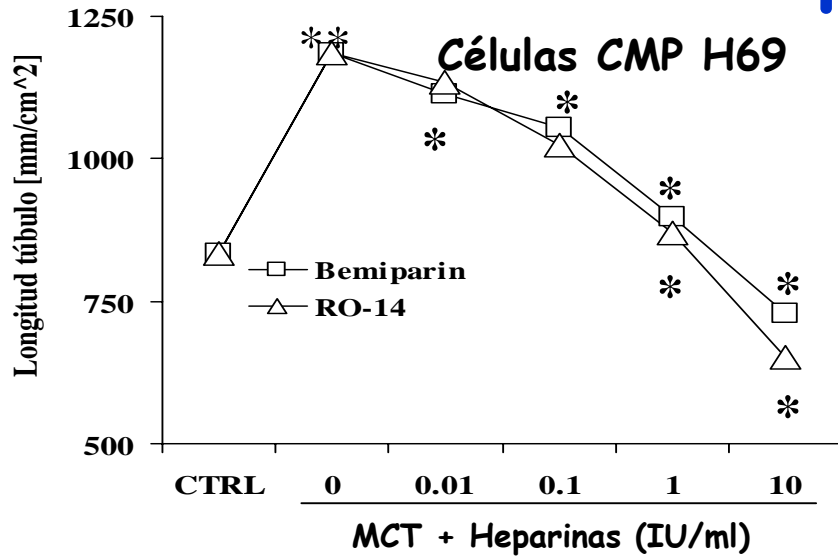
- Inhibición crecimiento tumor primario/angiogénesis
- Disminución adhesividad celular al endotelio vascular
- Inhibición interacción plaqueta-célula tumoral
- Disminución atrapamiento células tumorales en microvasculatura
- Reducción migración celular tumoral del árbol vascular al sistema linfático
- Inducción apoptosis
- Reducción movilidad celular
- Potenciación efecto quimioterapia y respuesta inmune frente al tumor

TRABAJOS EN CULTIVOS DE CELULAS ENDOTELIALES



Formación microtúbulos inducida por células tumorales y citoquinas

Efecto bemiparina y RO-14



(Falanga et al, Simposio Bergamo 2007)

Contenido de bFGF y VEGF (ELISA) en medio de cultivo de células tumorales

Medio de cultivo de células tumorales	bFGF (pg/ml)	VEGF (pg/ml)
H69	8.2	112
NB4	4.0	367
MDA.MB.231	1.3	1275
MCF-7	2.5	576

Formación microtúbulos con MCT preincubado con anticuerpos anti-VEGF y anti-bFGF

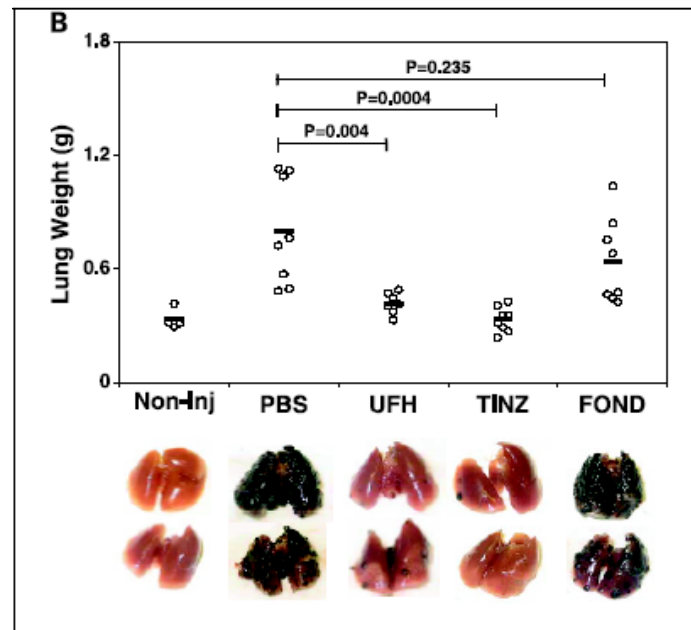
Medio de cultivo de células tumorales	Células control	MCT solo	MCT+Ac anti-VEGF	MCT+Ac anti-bFGF
H69	1226	1518	1352	1383
NB4	852	1316	1022 *	850 *
MDA.MB.231	820	1310	972 *	969 *
MCF-7	853	1257	957 *	934 *

Resultados expresados en mm/cm²

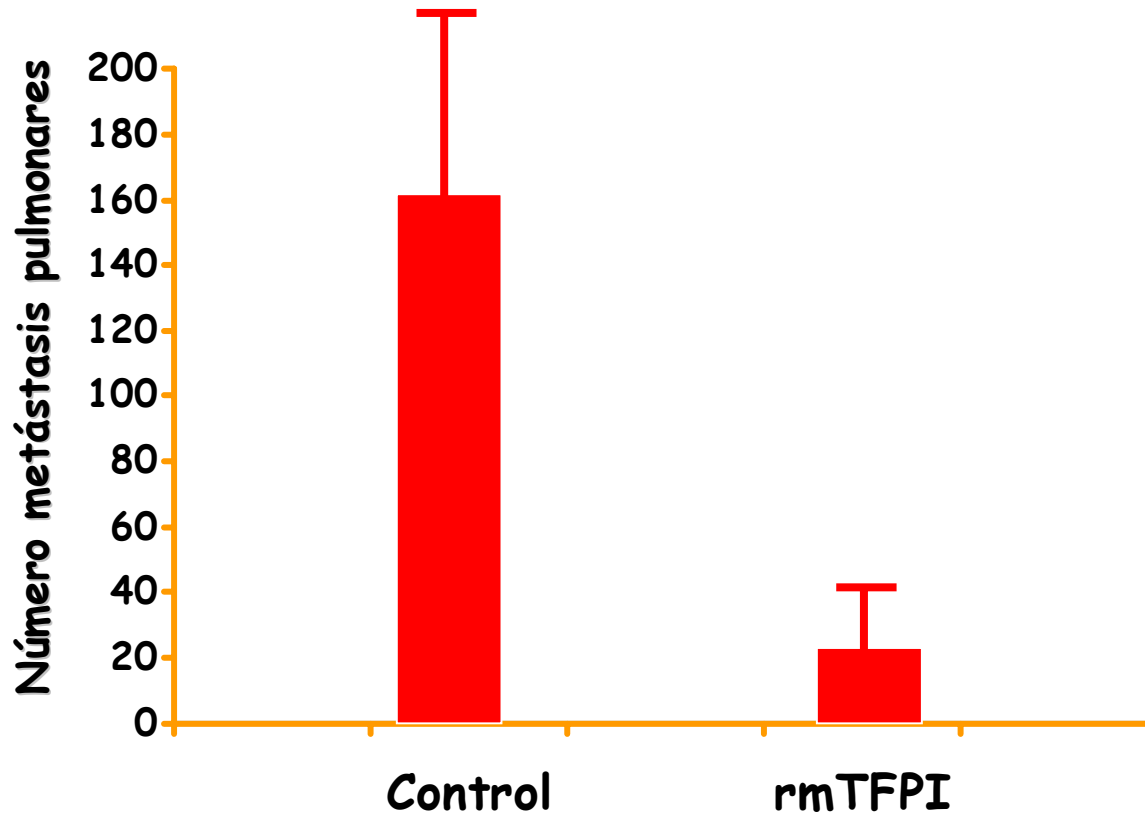
*=p<0.05 vs. MCT solo

TRABAJOS EN MODELOS EXPERIMENTALES ANIMALES

Efecto de HNF, HBPM y Fondaparinux en metástasis pulmonares en ratón

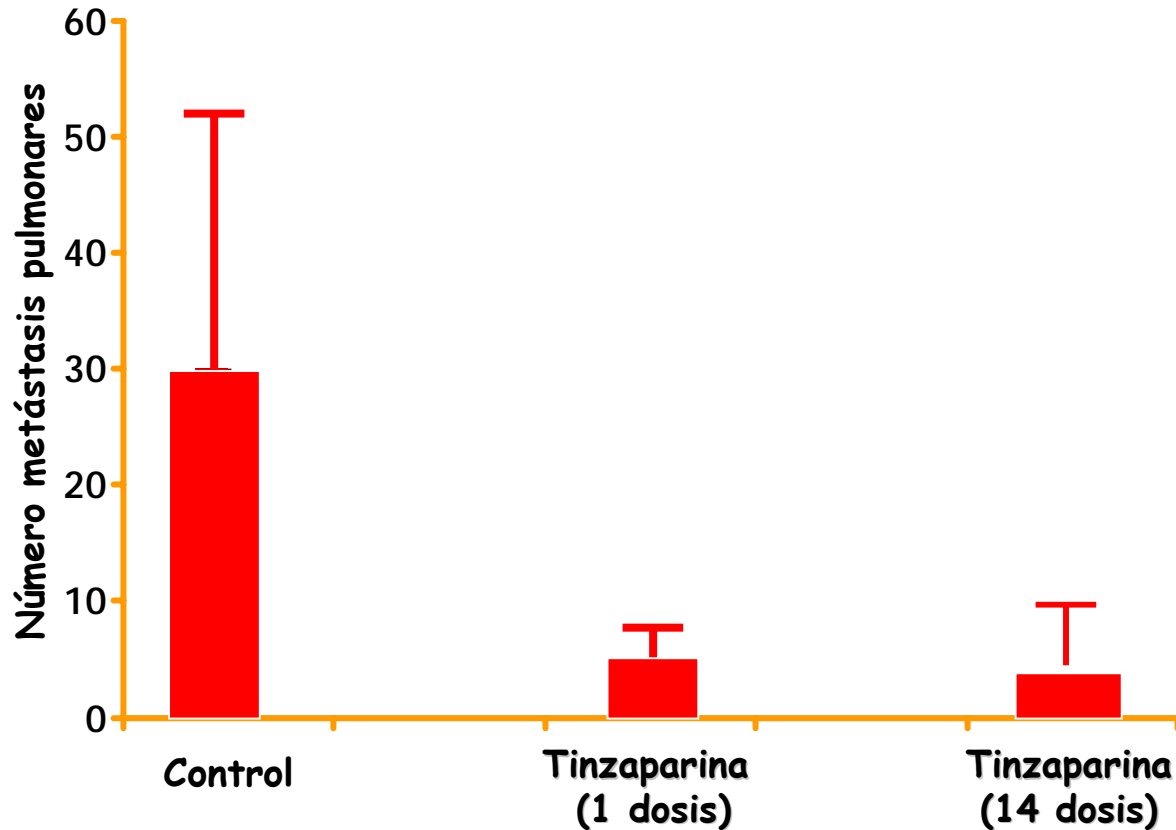


Efecto rmTFPI en metástasis en ratón



Control (n=8): una inyección de PBS previa a inyección células tumorales
rmTFPI (n=8): una dosis previa a inyección células tumorales

Efecto HBPM en metástasis en ratón



Control (n=8): una inyección de PBS previa a inyección células tumorales

Tinzaparina, 10 mg/kg (n=8): una dosis previa a inyección células tumorales

Tinzaparina, 10 mg/kg (n=8): una dosis previa a inyección células tumorales y 1 dosis/día/14 días

**Fármacos anticoagulantes y
progresión tumoral:
¿Qué nos enseñan los
estudios clínicos?**

Estudios que apoyan hipótesis acción antitumoral fármacos antitrombóticos

- Estudios que aportan indicios indirectos
- Estudios que aportan indicios directos

Indicios indirectos reducción mortalidad pacientes cáncer por HBPM

Existen diferencias en la supervivencia de
pacientes con cáncer y ETV:

- ¿Si la profilaxis en cirugía se realiza con HBPM o HNF?
- ¿Si en el tratamiento inicial de una TVP se administra HBPM o HNF?
- ¿Si la prevención secundaria de la ETV se realiza con HBPM o AVK?

Comparación HNF vs. HBPM en cirugía y supervivencia de pacientes con cáncer

- Pacientes incluidos: 324
- Tipo de tumor: mama y ginecológico
- Profilaxis ETV: HBPM (n=160) vs. HNF (n=164)

Mortalidad	HBPM	HNF	OR (IC 95%)	P
Día 650	8/140 (5,7%)	23/147 (15,6%)	0,37(0,17-0,79)	0,005
- C. mama	4/94 (4,3%)	7/91 (7,7%)	-	0,367
- C. pélvico	4/46 (8,7%)	16/56 (28,6%)	0,30(0,11-0,85)	0,013
Día 1050	16/140 (11,4%)	27/147 (18,4%)	-	0,136
- C. mama	9/94 (9,6%)	10/91 (10,9%)	-	0,812
- C. pélvico	7/46 (15,2%)	6/21 (28,6%)	0,50(0,23-1,10)	0,101

Resultados independientes de que pacientes hubiesen desarrollado episodios de ETV o no

Profilaxis con HBPM en cirugía pacientes cáncer parece mejorar supervivencia respecto uso HNF

Indicios indirectos reducción mortalidad pacientes cáncer por HBPM

Existen diferencias en la supervivencia de
pacientes con cáncer y ETV:

- ¿Si la profilaxis en cirugía se realiza con HBPM o HNF?
- ¿Si en el tratamiento inicial de una TVP se administra HBPM o HNF?
- ¿Si la prevención secundaria de la ETV se realiza con HBPM o AVK?

Tratamiento inicial TVP con HBPM vs. HNF

Mortalidad en pacientes con cáncer

Disminución mortalidad, durante 3 meses seguimiento en
pacientes tratados con HBPM

Estudio, año	HNF	HBPM	p
Prandoni et al, 1992	8/18 (44,4%)	1/15 (6,6%)	
Hull et al, 1992	13/49 (26,5%)	6/47 (12,7%)	
TOTAL	21/67 (31,3%)	7/62 (11,2%)	0,005

En ambos ensayos la frecuencia de trombosis y hemorragias fue similar
Diferencia mortalidad no podía atribuirse a este hecho

Metaanálisis 9 ensayos clínicos tratamiento TVP HBPM vs. HNF Mortalidad en pacientes con cáncer

Mortalidad a los 3 meses

	Pacientes sin cáncer			Pacientes con cáncer		
	HBPM n/N (%)	HNF n/N (%)	OR	HBPM n/N (%)	HNF n/N (%)	OR
TOTAL (%)	39/1481 (2,6%)	41/1471 (2,8%)	0,94 (0,60-1,47)	46/306 (15%)	71/323 (22%)	0,61 (0,40-0,93)

Diferencias eran significativas tras ajustar para factores pronóstico (edad, sexo,...)
Diferencias no atribuibles a incidencia trombosis o hemorrágicas fatales

Los resultados indican que, en pacientes con cáncer, aumenta la supervivencia cuando un episodio de TPV es tratado con HBPM vs. HNF

Indicios indirectos reducción mortalidad pacientes cáncer por HBPM

Existen diferencias en la supervivencia de
pacientes con cáncer y ETV:

- ¿Si la profilaxis en cirugía se realiza con HBPM o HNF?
- ¿Si en el tratamiento inicial de una TVP se administra HBPM o HNF?
- ¿Si la prevención secundaria de la ETV se realiza con HBPM o AVK?

Ensayo CLOT

Comparación AVK vs. HBPM en prevención secundaria ETV

- Pacientes incluidos: 676 con cáncer y un episodio de TVP
- Tratamiento inicial TVP: Dalteparina 200 UI/kg/día/5-7 días
- Prevención secundaria: randomización para recibir AVK/6 m vs. Dalteparina 200 UI/kg/día/1 m + 150 UI/kg/día/5 m

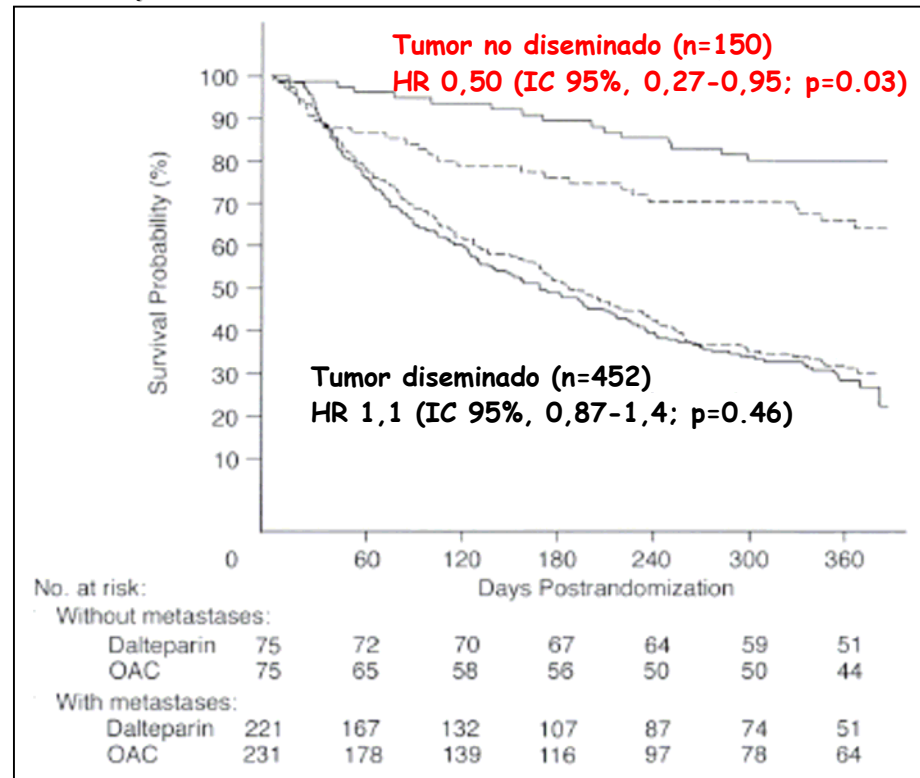
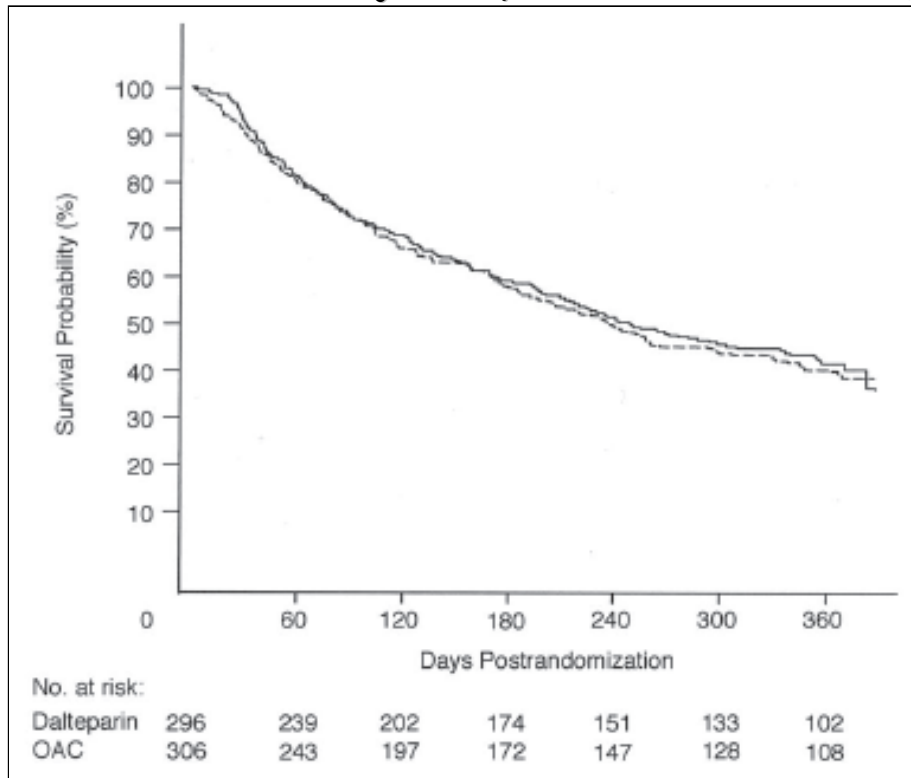
	HBPM	AVK	p
Recurrencia ETV	8/336 (2,3%)	16/336 (4,8%)	0,002
Hemorragias totales	14/336 (4,2%)	19/336 (5,6%)	ns
Hemorragias mayores	6/336 (1,8%)	4/336 (1,2%)	ns
Muerte 6 meses	130/336 (38,7%)	136/336 (40,5%)	ns

Ensayo CLOT

Supervivencia a los 12 meses

	HBPM	AVK	p
Mortalidad 12 meses	174/296 (58%)	182/306 (59%)	0,62
Mortalidad 12 meses TD	159/221 (72%)	156/231 (68%)	0,46
Mortalidad 12 meses TND	15/75 (20%)	26/75 (35%)	0,03

- Diferencia mortalidad no atribuible a diferencias EP fatal.
- No cambios tras ajustar por variables basales (edad, tipo tumor, tratamiento cáncer,...)



El uso de HBPM en prevención secundaria ETV, en pacientes con tumores localizados, aumenta supervivencia al año

¿Se pueden obtener conclusiones de estudios con indicios indirectos?

Los resultados indican que el uso de HBPM en la profilaxis en cirugía y en el tratamiento inicial y a largo plazo de la ETV en pacientes con cáncer podría alargar la supervivencia

Sin embargo, antes de considerar válida esta afirmación habría que responder a las siguientes cuestiones:

- ¿Puede explicarse que la administración de HBPM durante periodos muy cortos (5-10 días), a dosis profilácticas o terapéuticas, pueda reducir la mortalidad de pacientes con cáncer?
- ¿No es insuficiente el número de pacientes incluido en muchos de los estudios?
- ¿Pueden ser valorados los resultados con la heterogeneidad de la población incluida? ¿No sería necesario estratificar por tipo de tumor, estadio, tiempo desde diagnóstico, tratamiento antineoplásico..., para poder obtener conclusiones válidas?
- ¿Son válidos unos resultados obtenidos en un análisis *post-hoc* de una población no definida *a priori*?
- ¿Pueden extenderse los resultados de estudios realizados en pacientes con cáncer y ETV a otros pacientes con cáncer, pero sin ETV?
- Puesto que los estudios no eran diseñados para valorar el efecto de HBPM sobre la mortalidad en pacientes con cáncer ¿puede explicar las diferencias encontradas una distribución no controlada de factores relacionados con el proceso neoplásico?

Estudios que apoyan hipótesis acción antitumoral fármacos antitrombóticos

- Estudios que aportan indicios indirectos
- Estudios que aportan indicios directos

Estudios que aportan indicios directos

- Supervivencia en pacientes con cáncer tratados con QT + HNF vs. QT + placebo o no tratamiento
- Supervivencia en pacientes con cáncer tratados con AVK ± QT vs. placebo o no tratamiento ± QT
- Supervivencia en pacientes con cáncer tratados con HBPM vs. placebo
- Supervivencia en pacientes con cáncer tratados con QT+HBPM vs. QT

Mortalidad a los 3 años en pacientes con cáncer de colon resecable tratados con HNF (7 ± 2 días)

Estudios nivel 2 (no randomizados y/o retrospectivos)

Estudio, año	QT + HNF	QT	OR (IC 95%)
Tömgren and Rieger, 1983	9/114 (8%)	17/157 (11%)	0,71 (0,30-1,64)
Kohanna et al, 1983	37/180 (21%)	16/50 (32%)	0,55 (0,28-1,09)
Kignston et al, 1993	115/329 (35%)	115/274 (42%)	0,74 (0,53-1,02)
Kakkar et al, 1995	26/163 (16%)	47/168 (28%)	0,49 (0,29-0,83)
TOTAL	187/786 (24%)	195/649 (30%)	0,65 (0,51-0,84)

Estudios nivel 1 (randomizados y prospectivos)

Estudio, año	QT + HNF	QT	OR (IC 95%)
Fielding et al, 1992	27/123 (21%)	19/145 (13%)	1,43 (0,68-3,03)
Nitti et al, 1997	20/71 (28%)	17/79 (22%)	1,87 (0,98-3,55)
TOTAL	47/194 (24%)	36/224 (16%)	1,66 (1,02-2,71)

Ensayo de Lebau et al. Comparación QT + HNF vs. QT en supervivencia de pacientes con CMP

- Pacientes incluidos: 277
- QT igual en todos los pacientes
- Randomización para recibir o no HNF 500 UI/kg/día/5 semanas

	QT + HNF	QT	P
Número de pacientes	138	139	
Mediana supervivencia (días)	317	261	0,012
Pacientes enfermedad limitada	-	-	0,03
Pacientes enfermedad diseminada	-	-	ns
Respuestas completas	33%	21%	0,003

No hubo diferencias en la incidencia de hemorragias entre ambos grupos

(Lebau et al. Cancer 1994;74:38-45)

No hay evidencia de que la HNF aumente la supervivencia en pacientes con cáncer de colon, mientras que si parece aumentarla en pacientes con CMP, aunque la eficacia estaba limitada a los pacientes con enfermedad limitada

Estudios que aportan indicios directos

- Supervivencia en pacientes con cáncer tratados con QT + HNF vs. QT + placebo o no tratamiento
- Supervivencia en pacientes con cáncer tratados con AVK ± QT vs placebo o no tratamiento ± QT
- Supervivencia en pacientes con cáncer tratados con HBPM vs placebo
- Supervivencia en pacientes con cáncer tratados con QT+HBPM vs QT

Supervivencia en pacientes con cáncer tratados con antivitaminas K

Estudio, año	Tumor	Duración AVK	AVK	No AVK	OR (IC 95%)
Zacharski, 1984	CMP	Por vida	15/25	21/25	0,29(0,06-1,26)
	CNMP	Por vida	77/96	78/98	1,04(0,48-2,24)
	CNMPL	Por vida	3/21	6/20	0,39(0,06-2,27)
	CCR	Por vida	20/34	18/34	1,27(0,44-3,69)
	CP	Por vida	5/14	3/10	1,30(0,17-11,2)
	CCyC	Por vida	17/20	14/21	2,83(0,51-19,7)
	Chahinian, 1989	CMPD	Durante QT	75/103	69/86
Daly, 1991	CCR	2 años	9/82	7/96	1,57(0,49-5,20)
Levine, 1994	Mama	Durante QT	58/152	64/159	0,92(0,57-1,48)
Maurer, 1997	CMPL	Durante QT	43/178	47/169	0,83(0,50-1,38)
TOTAL (%)			322/725 (44%)	327/718 (46%)	0,89 (0,70-1,13)

CMP: carcinoma microcítico pulmón; CMPD: CMP diseminado; CMPL: CMP localizado;
 CNMP: carcinoma no microcítico pulmón; CNMPL: CNMP localizado;
 CCR: Cáncer colorectal; CP: cáncer próstata; CCyC: cáncer cabeza y cuello

Tras estratificar por tipo de cáncer, la OR para mortalidad al año era 0.75 (95% IC 0.44-1.16) a favor de AVK solo en el subgrupo de pacientes con CMP

El uso de AVK no tiene un efecto beneficioso en la supervivencia de pacientes con cáncer

Estudios que aportan indicios directos

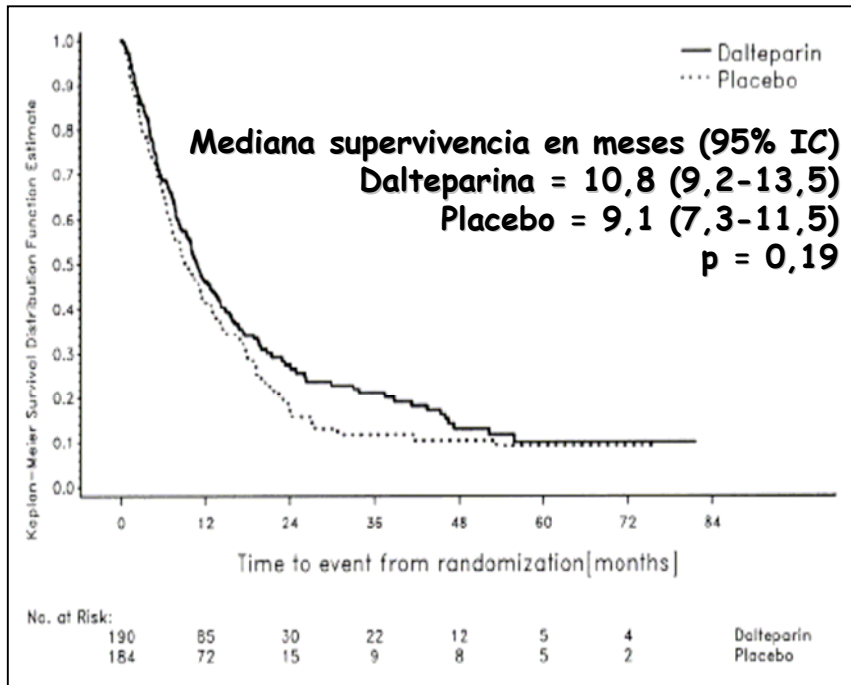
- Supervivencia en pacientes con cáncer tratados con QT + HNF vs. QT + placebo o no tratamiento
- Supervivencia en pacientes con cáncer tratados con AVK ± QT vs placebo o no tratamiento ± QT
- Supervivencia en pacientes con cáncer tratados con HBPM vs placebo
- Supervivencia en pacientes con cáncer tratados con QT+HBPM vs QT

Ensayo FAMOUS

Comparación HBPM vs. placebo

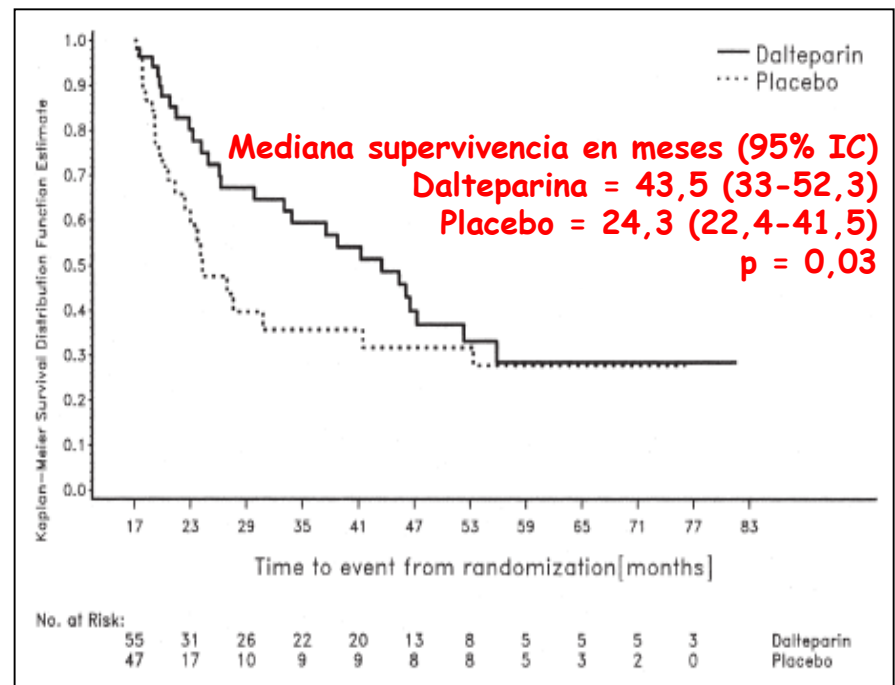
Supervivencia pacientes cáncer

- 385 pacientes con tumor sólido avanzado
- No restricción para QT, RT, ...
- Randomización: Dalteparina 5.000 UI/día/1 año vs. Placebo
- Análisis subgrupo buen pronóstico (supervivencia > 17 meses), no previsto inicialmente



ETV: 2,4% vs. 3,3%

Hemorragia mayor: 4,7% vs. 2,7%



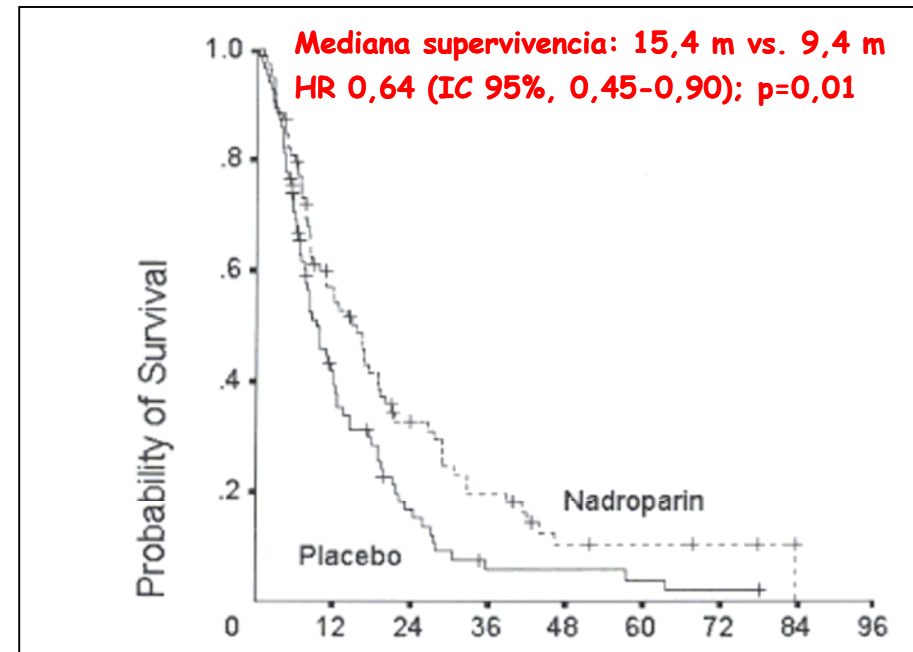
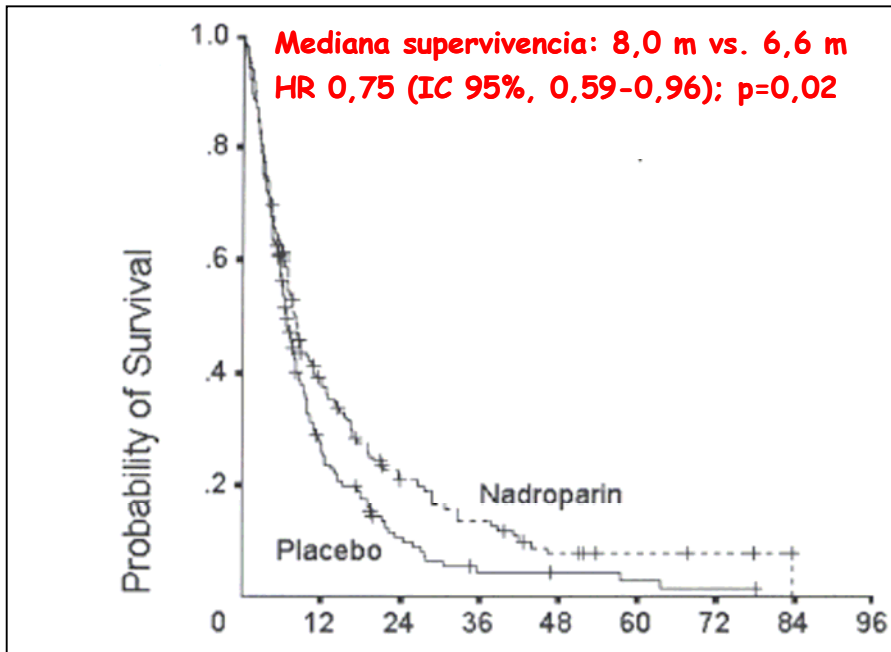
Análisis *post-hoc* en pacientes vivos a los 17 meses de la aleatorización

Ensayo MALT

Comparación HBPM vs. placebo

Supervivencia pacientes cáncer

- 302 pacientes con tumor sólido no curable (> 90% con metástasis)
- No restricción para QT, RT, ...
- Randomización: Nadroparina dosis terapéuticas/2 sem. + mitad dosis/4 sem. vs. placebo 6 sem.
- Mediana de seguimiento: 1 año (rango = 2-33 meses)
- Subgrupo definido *a priori* con esperanza vida > 6 meses



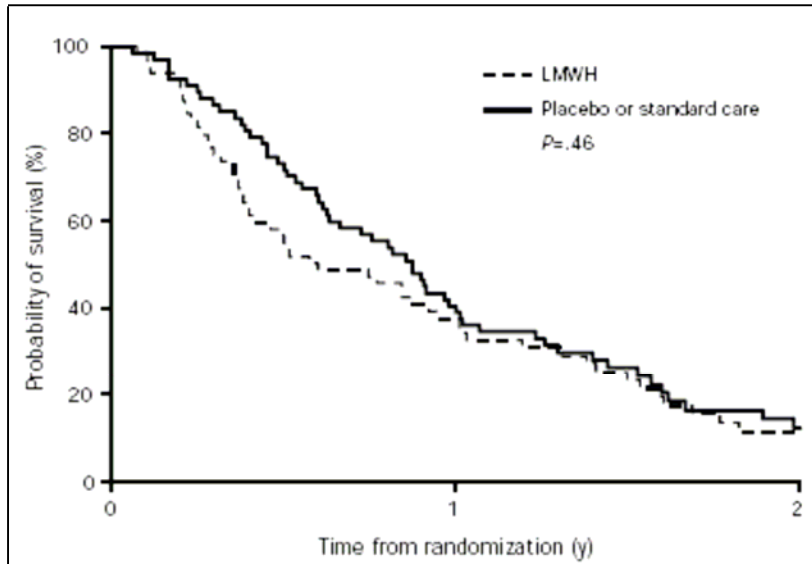
Hemorragias totales: 7% vs. 1% (p=0,005)

Hemorragias mayores: 3% vs. 1% (p = ns)

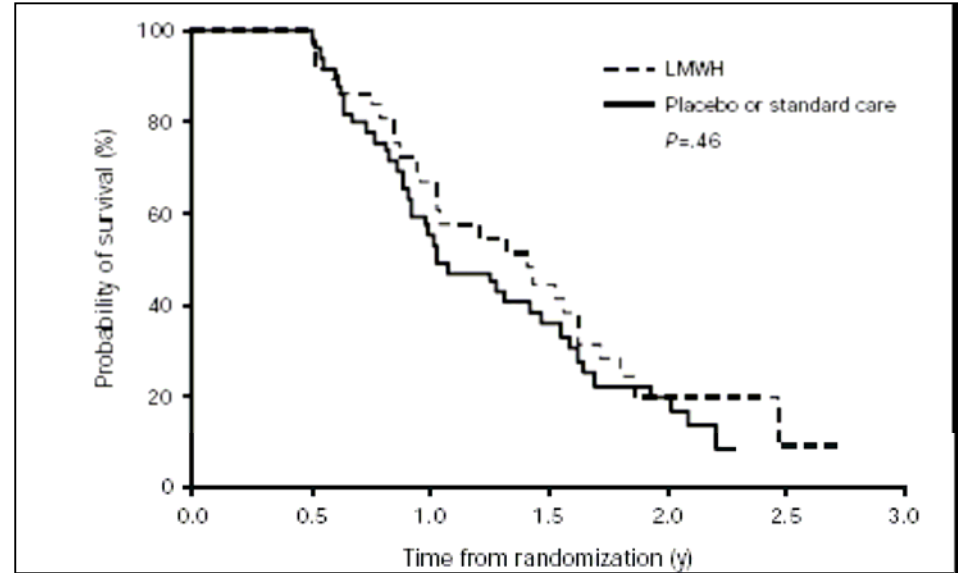
**Población definida a priori con
esperanza de vida > 6 meses**

Ensayo Sideras et al. Comparación HBPM vs. placebo/nada Supervivencia pacientes cáncer

- 141 pacientes con tumor sólido avanzado y refractario a primera línea de tratamiento
- No restricción para QT, RT, ...
- Randomización: Dalteparina 5.000 UI/día vs. Placebo (n=52)/nada (n=89)
- Mediana de seguimiento: 1 año (rango = 2-33 meses)
- Subgrupo definido *a priori* con esperanza vida > 6 meses



Mediana supervivencia (meses)
Dalteparina: 7,3 (4,8-12,2)
Placebo/nada: 10,5 (7,6-12,2)



Población viva a los
6 meses de la inclusión

Comparación HBPM vs. placebo

Supervivencia pacientes cáncer

- Pacientes: 27 melanomas (5 enfermedad local y 22 con metástasis)
- Tratamiento: 9 enfermos QT + enoxaparina y 18 enoxaparina solo
- Dosis enoxaparina: 20 mg/día
- Media tratamiento con enoxaparina: 21 meses (rango = 6-48 meses)
- Rango periodo de seguimiento: 2-7 años
- Mediana supervivencia, estadios III/IV, con tratamiento habitual: 3-16 meses

Estadio	Nº casos	Enoxaparina Solo	Enoxaparina + QT	Pacientes libres enfermedad	Pacientes vivos
I Ib	5	5	0	5 (100%)	5 (100%)
III	14	10	4	7 (50%)	10 (72%)
IV *	8	3	5	1 (12%)	3 (37%)
Total	27	18	9	13 (48%)	18 (66%)

* 29-52 meses seguimiento (mediana supervivencia = 16 meses)

(Wojtukiewicz et al. Thromb Haemost 2003;89:405-7)

Los resultados de estos estudios apoyan la hipótesis de que, en pacientes con cáncer, la administración de HBPM se asocia a aumento de supervivencia, sobre todo en enfermedad limitada

Estudios que aportan indicios directos

- Supervivencia en pacientes con cáncer tratados con QT + HNF vs. QT + placebo o no tratamiento
- Supervivencia en pacientes con cáncer tratados con AVK ± QT vs placebo o no tratamiento ± QT
- Supervivencia en pacientes con cáncer tratados con HBPM vs placebo
- Supervivencia en pacientes con cáncer tratados con QT+HBPM vs QT

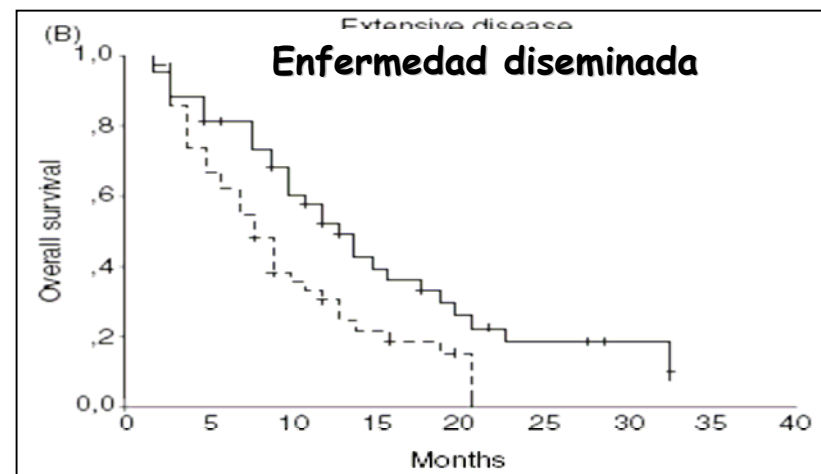
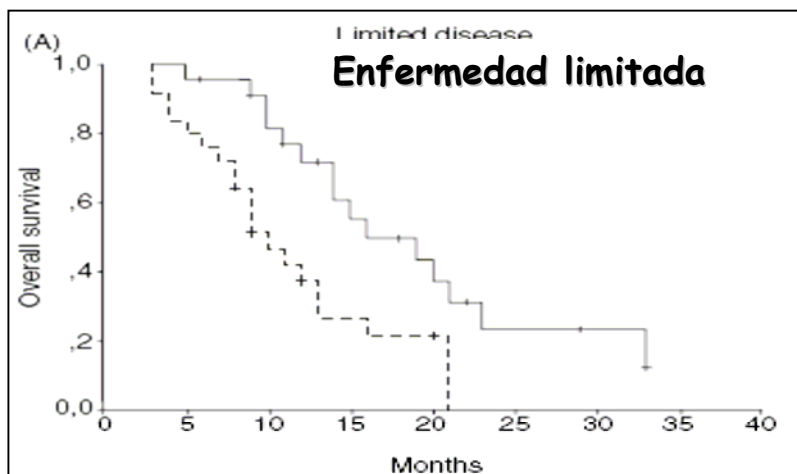
Ensayo Altinbas et al.

Comparación QT + HBPM vs. QT

Supervivencia pacientes con CPM

- 84 pacientes con CMP incluidos al diagnóstico
- Mismo tratamiento en todos los pacientes: QT (ciclofosfamida + epirubicina, vincristina) x 6 ciclos/21 días ± RT
- Randomización: recibir o no Dalteparina 5.000 UI/día durante QT o hasta progresión enfermedad (máximo 18 sem)
- Mediana de seguimiento = 10 meses (rango = 2-33 meses)

	Enfermedad limitada Mediana ± DS			Enfermedad diseminada Mediana ± DS		
	QT	QT + Daltep.	P	QT	QT + Daltep.	p
Supervivencia global	10.0 ± 1.4	16.0 ± 3.9	0.007	8.0 ± 0.9	13.0 ± 1.6	0.012
Supervivencia libre enfermedad	8,0 ± 1,2	11,0 ± 1,4	0,025	6,0 ± 0,8	10,0 ± 0,9	0,012



1 hemorragia menor en paciente tratado con dalteparina

Ensayo Icli et al.

Comparación QT + HBPM vs. QT

Supervivencia pacientes cáncer páncreas

- 69 pacientes incluidos con cáncer de páncreas avanzado
- QT igual en todos los pacientes (Gencitabina + Cisplatino)
- Randomización para recibir o no nadroparina (2.850 UI/día) hasta progresión enfermedad o final QT

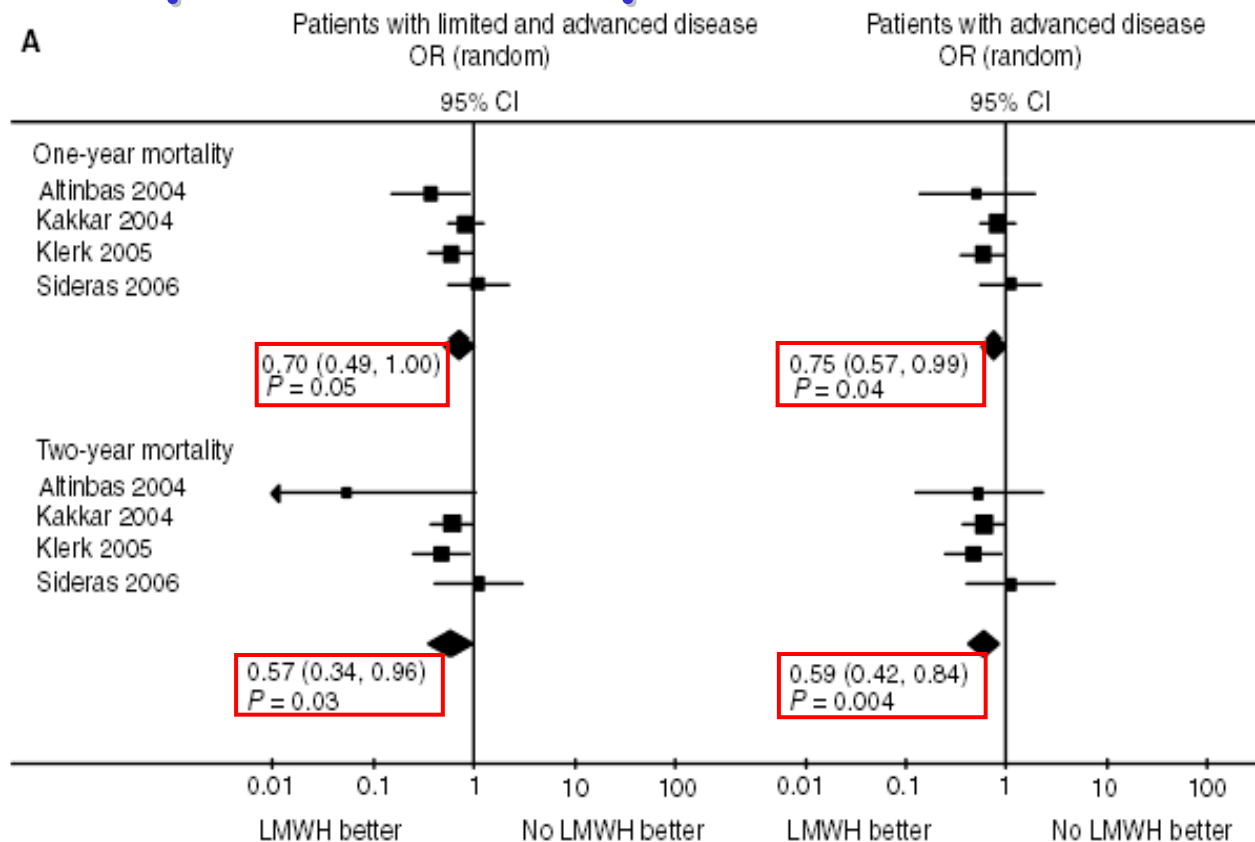
	QT + Nadroparina (n = 34)	QT sola (n = 33)	Valor p
Respuesta completa	4 (11,8%)	0 (0%)	
Respuesta parcial	16 (47,1%)	4 (12,1%)	
Total respuesta	20 (58,8%)	4 (12,1%)	0,0001
Mediana SLE (meses)	7,3 ± 2,1	4,0 ± 0,3	0,0001
Mediana SG (meses)	13,0 ± 3,8	5,5 ± 1,3	0,0001
SG a 1 año	58,6%	13,6%	0,012
SG a 2 años	27,9%	3,4%	0,013

La incidencia de hemorragias fue similar en ambos grupos

(Icli et al. J Surg Oncol 2007; 95:507-12)

En pacientes con carcinoma microcítico de pulmón y carcinoma pancreático la administración de HBPM junto a QT se asocia a un aumento de la supervivencia respecto al uso aislado de QT

Resultados metaanálisis QT/nada + HNF vs. QT/nada + placebo/nada Supervivencia pacientes cáncer



(Lazo-Langner A, et al. *J Thromb Haemost* 2007; 90: 729-37)

“Heparina alarga supervivencia en pacientes con cáncer en general, y en carcinoma microcítico de pulmón no diseminado en particular. Heparina puede ser especialmente útil en pacientes con cáncer que presentan enfermedad no diseminada o que tienen una esperanza de vida larga”

(Akl et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 3)

Conclusiones (I)

- Las HBPM presentan efectos biológicos antitumorales en modelos experimentales (cultivo células endoteliales y modelos animales)
- Estudios individuales encuentran algún beneficio, en casos seleccionados, pero en conjunto no se puede concluir que la HNF o las AVK tengan un efecto positivo sobre la supervivencia de pacientes con cáncer
- Hay evidencia más consistente para sugerir que las HBPM pueden tener efecto sobre la supervivencia de pacientes con cáncer:
 - ✓ Estudios individuales y algunos metaanálisis muestran que algunos pacientes con ETV y cáncer tratados con HBPM tienen mayor supervivencia que los tratados con HNF o AVK.
 - ✓ En pacientes con cáncer, sin historia de ETV, la adición de HBPM al tratamiento del cáncer es segura y puede mejorar la supervivencia en algunos tipos de tumores.

Conclusiones (II)

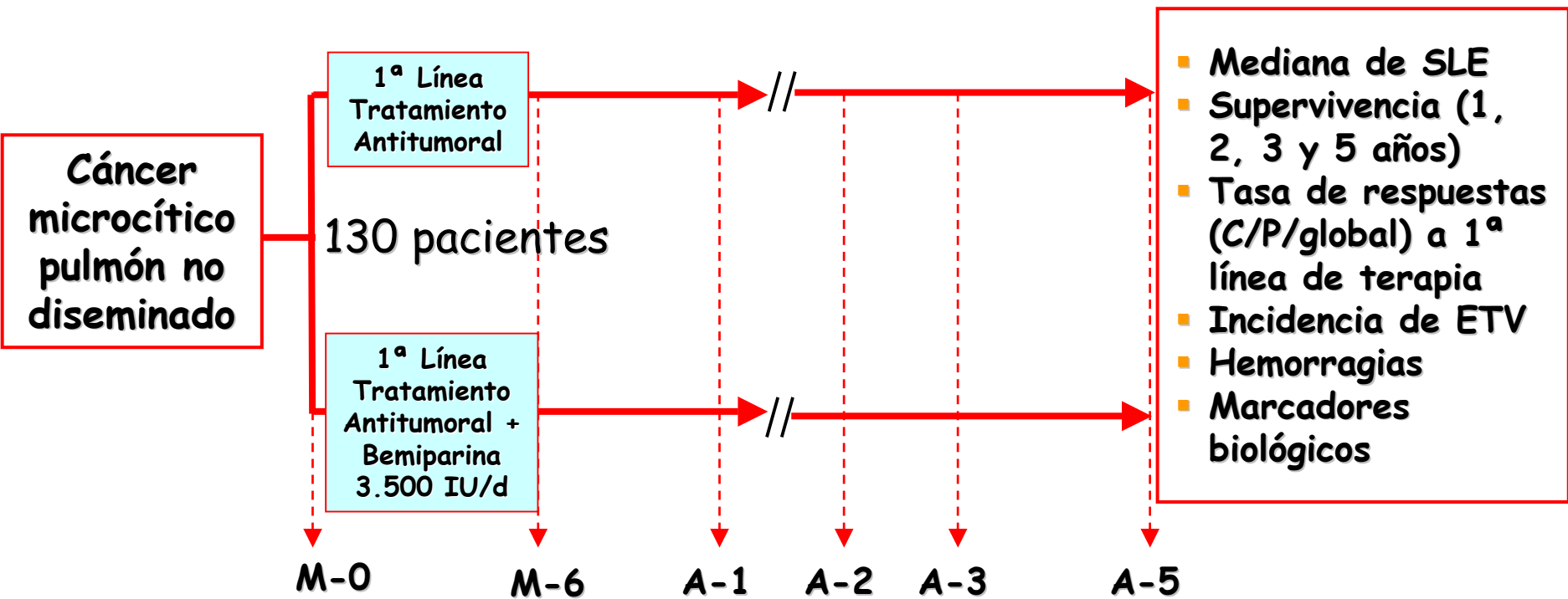
- Sin embargo, la heterogeneidad en el diseño de los estudios realizados obligan a pensar que el efecto puede que no sea similar, dependiendo de:
 - ✓ Diferentes tipos de tumor
 - ✓ Diferentes estadios de enfermedad
 - ✓ Molécula de HBPM usada
 - ✓ Dosis administrada y duración del tratamiento

Ensayos en marcha para valorar eficacia HBPM en supervivencia pacientes con cáncer

- **Ensayo FOCUS (Lee et al):**
Dalteparina en carcinoma de ovario; N=138; Fase II
- **Ensayo OVANOX (Kakkar et al):**
Enoxaparina en carcinoma de ovario; N=1850; Fase III
- **Ensayo INPACT (Buller et al):**
Nadroparina en carcinoma pulmón, páncreas y próstata; N=500; Fase III
- **Ensayo FRAGMENTIC (Noble et al):**
Dalteparina en carcinoma pulmón. N=2200; Fase III
- **Ensayo ABEL (Rocha et al):**
Bemiparina en carcinoma microcítico de pulmón localizado. N=130; Fase II/III
- **Dalteparina en cáncer metastásico páncreas no resecable; N=400; Fase III**
- **Tinzaparina en cáncer renal avanzado; N=35; Fase I/II**

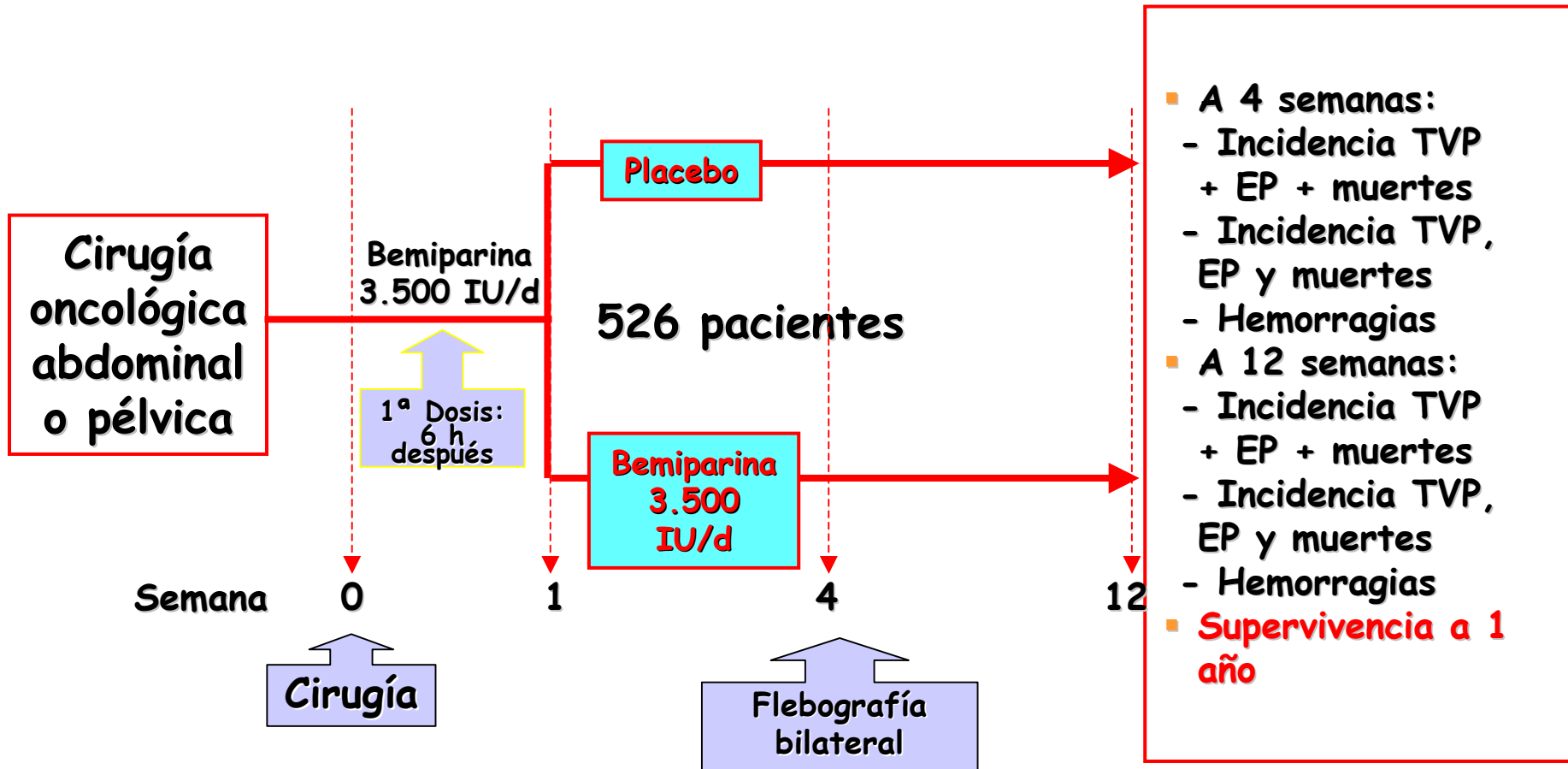
Diseño ensayo ABEL

(Adjuvant Bemiparin in small cell Lung cancer)



Tratamiento antitumoral: QT (cisplatino + etoposido) + RT concomitante
Ensayo fase II/III multicéntrico, prospectivo, aleatorizado y abierto
Centros participantes: 11

Diseño ensayo CANBESURE (CANcer, BEmiparin and SUrgery Evaluation)



Fase III, doble-ciego, multicéntrico, con participación de hospitales de España, Italia, Portugal, Rumanía, Rusia y Bulgaria.

¿Permitirán los ensayos en marcha responder a las cuestiones más importantes planteadas actualmente?

- ¿Alargan las HBPM la supervivencia de pacientes con cáncer?
- ¿El efecto es clínicamente significativo?
- ¿Es similar el efecto en los distintos tipos de cáncer?
- ¿Es similar el efecto independiente del estadio del tumor?
- ¿Influye el peso molecular de la HBPM usada?
- ¿Qué dosis y pauta de administración debe utilizarse?