

Recidiva de la neoplasia en los pacientes con ETV

Dr. A. Riera-Mestre
Unitat Funcional de MTV
Servei de Medicina Interna
Hospital Universitari de Bellvitge


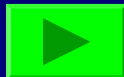

V Forum Multidisciplinar de la ETV
08.05.09

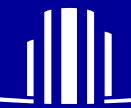


Bellvitge
Hospital

ETV y CÁNCER – Introducción (I)



- **Atribuida a Armand Trousseau (1801-1867) en 1865, aunque descrita con anterioridad por S. Bouillaud (1786-1881) en 1823** 
 - Sd. de Trousseau → concepto más amplio 
- **Cáncer x 4-6 el riesgo de ETV → 1/1000 h/a a 1/200 h/a**
Heit JA, et al. Arch Int Med 2000;160:809-15 
- **Cáncer presentan recurrencia x2-3 y sangrado x2-6**
Hutten BA, et al. J Clin Oncol 2000;18:3078-83
Prandoni P, et al. Blood 2002;100:3484-88



ETV y CÁNCER – Introducción (II)

- **ETV supone 2-12% de cáncer oculto (sbt si idiopática)** 

Lee A, et al. Circulation 2003;107:17-21

- **ETV aumenta mortalidad en cáncer Vs NO** 

Levitan N, et al. Medicine 1999;78:285-91

Sorensen HT, et al. NEJM 2000;343:1846-50

- **ETV representa la 2ª causa mortalidad**

Donati MB, et al. Thromb Haemost 1995;74:278-81

– TEP, IR, M1, sangrado reciente, inmovilización >4d → TEP mortal

RIETE investigators. J Thromb Haemost 2006;4:1950-6



Causas → MULTIFACTORIAL (I)

- **Tríada de Virchow (1856)**

- Estasis vascular

- Encamamiento: Htal 14% fallecen por TEP (autopsia) Vs 8% no-cáncer

- Shen VS, et al. South Med J 1980;73:841-3*

- IQ: sin profilaxis, incidencia x2 de TVP

- Prandoni P, et al. Haematologica 1999;84:437-45*

- Compresión extrínseca (carcinoma renal, hepatoK,...)

- Lesión pared vascular: x QMT y el propio tumor (inflamación)

- Hipercoagulabilidad: a nivel celular y molecular → **MULTIFACTORIAL**

- **Edad avanzada**

- **Raza (< en asiáticos-Islas Pacífico → < prevalencia de RT – fV ?)**

- **Comorbilidad**

- **RT: fV y fII x 12-17 el riesgo de ETV**

- Blom JW, et al. JAMA 2005;293:715-22*



Causas → MULTIFACTORIAL (II)

- **Tratamiento:**

- Hospitalización

- IQ

- QMT (I anual 11%) → Aumenta el estado protrombótico por:

- Daño endotelial, ↓prot C, ↑ fibrinopeptido A

- Otten HM, et al. Arch Intern Med 2004;164:190-4*

- Según tipo de QMT: Talidomida (20-40%), Fluorouracil (15-17%), Cisplatino (8-18%)

- Buller HR, et al. J Thromb Haemost 2007;5:246-54*

- TH^a: Cáncer de mama I-II 0.2% ETV, +QMT 1-2%, ++TH^a 5-7%

- 3^aG inhibidores aromatasa (Exemestano) mejor que tamoxifeno

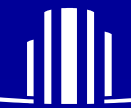
- Coombes RC, et al. N Engl J Med 2004;350:1081-92*

- Inh. Angiogénesis (talidomida, lenalidomida, bevacizumab -sbt A-)

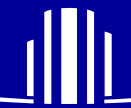
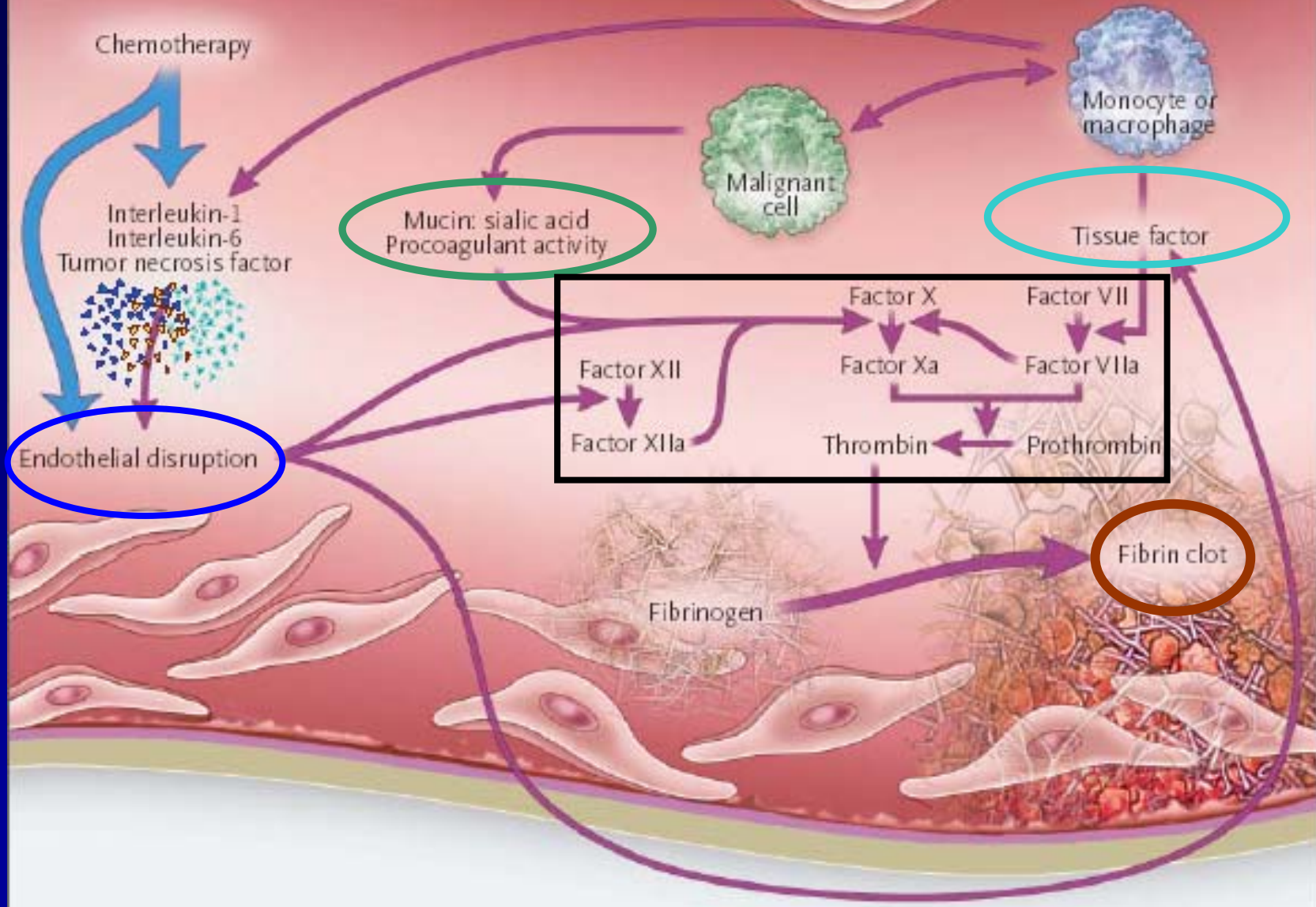
- EPO

- G-CSF

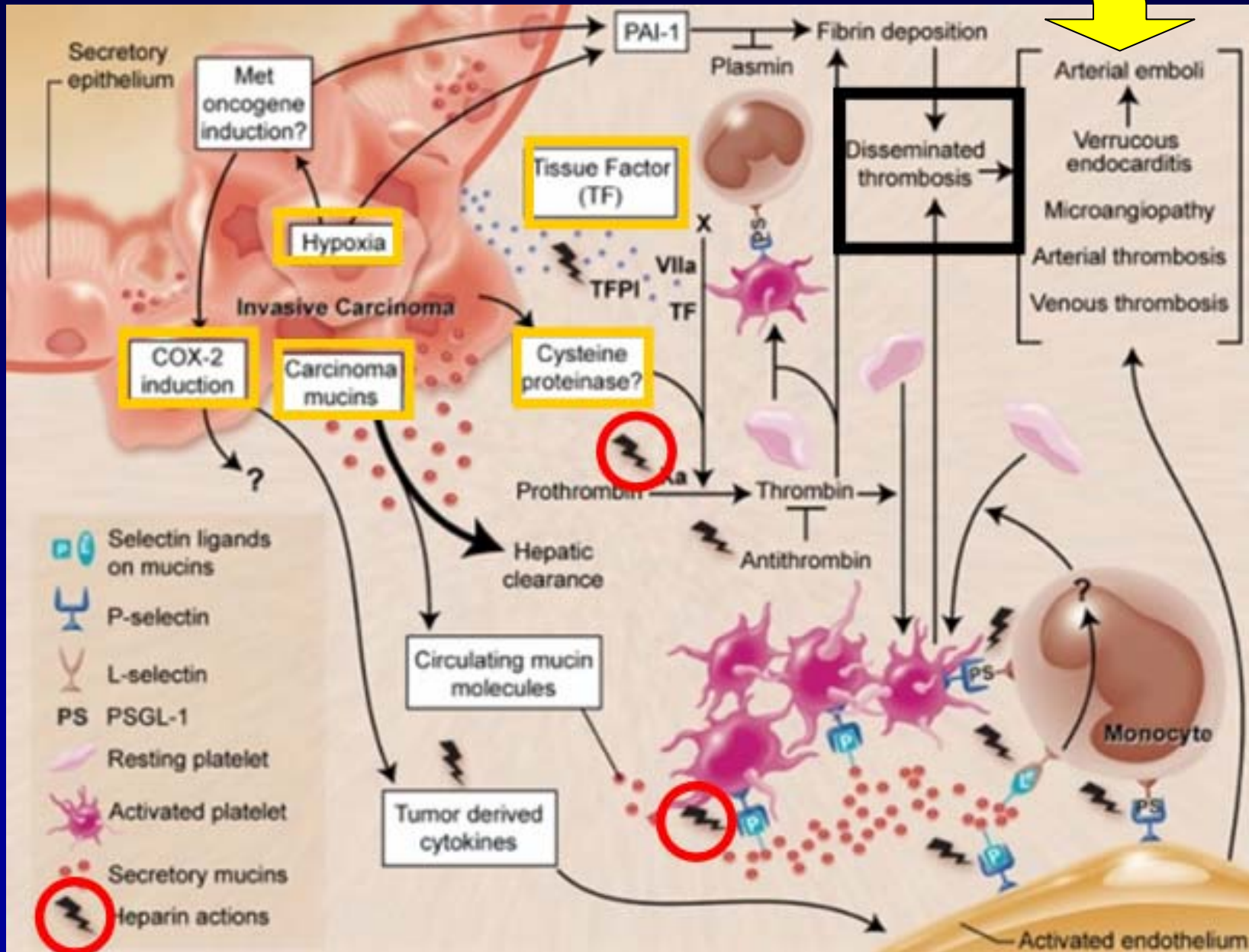
- **Catéteres intravasculares**



HIPERCOAGULABILIDAD CÁNCER → MULTIFACTORIAL



Síndrome de Trousseau



Hemostasia & Cáncer (I)

- **TISSUE FACTOR** :



- Proteína transmembrana expresada en cél endot. y det. cáncer (inv proporcional a su dif.)
- Estimulado por * oncogen K-ras y por IL-1 y TNF- α
- Complejo con FVIIa \rightarrow IXa \rightarrow Xa y estimula ANGIOGENESIS por \uparrow Vascular-derived GF

Prandoni P, et al. Lancet Oncol 2005;6:401-10

- **P, L y E-selectinas**:

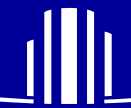
- Moléculas de adhesión celular en plaq, M y cél endoteliales
- Unión a ligandos cels tumorales (Hep.!) \rightarrow inhibe apoptosis
- Aumenta la expresión de FT en monocitos y plaquetas

Ay C, et al (CATS). Blood 2008;112:2703-8

- **CANCER PROCOAGULANT**:



- Cistein proteasa calcio dep. en sup. de cél neoplásicas
- Activa direct. al FX



Hemostasia & Cáncer (II)

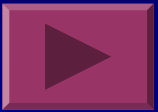
- Generación por las cél tumorales:

- TROMBINA i ADP → * plaquetar → **MATRIZ FIBRINA**
- Prot. fibrinolíticas (uPA, tPA, PAI-1,...) → ↓ fibrinólisis (tb *)
- IL-1, TNF α , VEGF → * endotelio (↑ FT) y ↓ trombomodulina



- Activación por IL-1 y TNF- α de:

- MONOCITOS: por Ag tumorales. Liberan citoquinas (*FT y Xa)
- PLAQUETAS: por trombina y ADP (tumor). Liberan VEGF, PGF, FGF y *COX-2 → inhibe apoptosis y ↑ PG que son IMS
- CÉL ENDOT: por lesión endot. Disminuye pC y ↑ moléculas adhesión



- Ác. siálico de la mucina del ADK → FXa

Wahrenbrock M, et al. J Clin Invest 2003;112:853

- Hipoxia tumoral → * factores procoag. y angiogénesis

Denko NC, et al. Cancer Res 2001;61:795-8

- Tumor \approx “cuerpo extraño” → INFLAMACIÓN (* M, IMC, IL,..)



Prandoni P, et al. Lancet Oncol 2005;6:401-10



Hemostasia & Cáncer (III)

Hemostasis	Pathway/mechanism	Effects on cancer growth and progression
Coagulation proteins		
<i>Specific interactions</i>		
Tissue factor	VEGF expression↑ k-ras expression	Angiogenesis↑, permeability↑ Metastasis, tumor growth
TF-FVIIa	VEGF↑ TSP↓ TF↑	Angiogenesis↑, cell survival↑, apoptosis↓
Factor Xa	Cancer procoagulant	Proliferation↑
Thrombin	TF, VEGF, VEGFR, bFGF, MMP-2	Altered cell shape, proliferation↑, permeability↑, migration↑, cell survival↑ proteolysis↑
	Platelets activation, growth factors release	Angiogenesis↑, apoptosis↓
	Mobilization of adhesion molecules	Motility↑
<i>Procoagulant interactions</i>		
TF-FVIIa	Thrombin/fibrin formation	Matrix for angiogenesis Feedback: TF expression↑
TF-FVIIa-FXa	Thrombin formation	
Fibrinolytic proteins		
u-PA, t-PA	Proteolysis/fibrinolysis	Invasion, proliferation
PAI-1, PAI-2	Fibrin matrix conservation	Angiogenesis↑
Platelets		
	Release of growth factors (VEGF, PDGF, bFGF)	Angiogenesis↑, permeability↑, apoptosis↓
	P-selectin expression	Tumor cell adhesion ↑, migration↑
	NK-cell protection (coating)	Tumor cell survival↑
	COX-2↑	Apoptosis↓

Factores de riesgo de ETV para cáncer

- **Riesgo de cáncer en ETV → 10% aprox., supone un RR 3.2; 95% CI 2.4 – 4.5**
Iodice S, et al. J Thromb Haemost 2008;6:781-8
- **Sobretudo en los primeros 6-12 meses** 
Nordstrom M, et al. BMJ 1994;308:891-4
White RH, et al. Arch Intern Med 2005;165:1782
- **Sobretudo en las “idiopáticas”, recurrentes o bilaterales**
Prandoni P, et al. N Engl J Med 1992;327:1128-33
RIETE investigators. J Thromb Haemost 2008;6:251-5
Hettiarachchi RJ, et al. Cancer 1998;83:180-5
- **ETV transcurrido >1 año dg cáncer → 2º?!** 
Sorensen HT, et al. Br J Cancer 2005;93:838-41



Factores de riesgo oncológicos para ETV

- **Cáncer + ETV = x3 riesgo de recidiva**

Prandoni P, et al. Blood 2002;100:3484-8

- **Metástasis x 20**

Blom JW, et al. JAMA 2005;203:715-22

- **Tipo:**

- Más frecuentes: Ovario, hígado, pulmón, cerebro, colon. Páncreas y próstata (=)
- Más pro-trombóticos: Hematológicos, Ovario, Cerebro, Páncreas

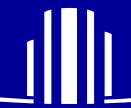
Monreal M, et al. Thromb Haemost 1997;78:1316-

Sorensen HT, et al. N Engl J Med 1998;338:1169-73


- **Histología: ADK (mucina) > carcinoma**

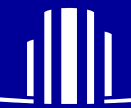
- **Primer año dg (sobretudo los 3 primeros meses)**

Chew HK, et al. Arch Intern Med;2006;166:458-64



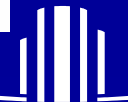
Screening en MTV para dg cáncer

- **Controversia** → no existe un screening “ideal”
- **Mayor dg si mayor agresividad dg**
 - Piccioli A, et al. J Thromb Haemost 2004;2:884-9*
 - Carrier M, et al. Ann Intern Med 2008;149:323-33*
- **NO estudios sobre efectos adversos**
 - radiación, ansiedad provocada, exceso yatrogenia en FP, Coste /Efectividad
- **Importancia detección “precoz”:** **SÍ** 
 - Cáncer mayor recidiva y sangrado → HBPM
 - Mejora las posibilidades terapéuticas
- **Detección “precoz” = estadios precoces?**
 - Parece que sí, pero 40-50% de cáncer detectado presenta M1 al dg de ETV
- **Detección “precoz” = mayor supervivencia !?!?**
 - Monreal M, et al. Curr Opin Pulm Med 2007;13:368-71*

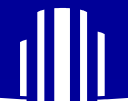


Author, Year	Patients with VTE, <i>n</i>	Total Cases of Previously Undiagnosed Cancer, <i>n</i>	Prevalent Cases Diagnosed by Limited Screening Alone, <i>n</i>	Prevalent Cases Diagnosed by Extensive Screening, <i>n</i> *	Incident Cases Diagnosed during Follow-up, <i>n</i>	Patients without New Diagnosis of Cancer, <i>n</i>
15 estudios:						
11P y 4R						
Monreal et al., 1991 P						
All	113	12	8	11	1	101
Unprovoked VTE	31	7	4	7	0	24
Sannella and O'Connor, 1991 R						
All	228 (only 21 followed)	11	3	10	1	217 (only 10 followed)
Unprovoked VTE	21	11	3	10	1	10
Barreller et al., 1992 P						
All	125	3	2	3	0	122
Unprovoked VTE	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Monreal et al., 1993 P						
All	78	9	6	7	2	69
Unprovoked VTE	27	7	4	5	2	20
Pistorius et al., 1994 P						
All	53	9	8	8	1	44
Unprovoked VTE	17	9	8	8	1	8
Bastounis et al., 1996 P						
All	293	29	13	24	7	264
Unprovoked VTE	86†	NA	NA	NA	NA	86†
Calleux et al., 1997 P						
All	148	6	5	6	0	142
Unprovoked VTE	36†	NA	NA	NA	NA	36†
Monreal et al., 1997 P						
All	685	34	11	26	8	651
Unprovoked VTE	112	23	7	16	7	89


→ Únicos que definen estadio precoz del cáncer



Author, Year	Patients with VTE, n	Total Cases of Previously Undiagnosed Cancer, n	Prevalent Cases Diagnosed by Limited Screening Alone, n	Prevalent Cases Diagnosed by Extensive Screening, n*	Incident Cases Diagnosed during Follow-up, n	Patients without New Diagnosis of Cancer, n
Fahrtig et al., 1998 R						
All	318	24	20	24	0	294
Unprovoked VTE	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Netzer et al., 1999 R						
All	135	14	8	10	4	121
Unprovoked VTE	135	14	8	10	4	121
Enguídanos et al., 2002 P						
All	48	8	5	6	0	40
Unprovoked VTE	48	8	5	6	2	40
Ronsdorf et al., 2003 R						
All	485	42	14	16	26	443
Unprovoked VTE	236	27	10	11	16	209
Monreal et al., 2004 P						
All	864	61	34	47	14	803
Unprovoked VTE	345†	NA	NA	NA	NA	345†
Piccioli et al., 2004 P y Randomizado: único que estudia pronóstico del cáncer !!! → N.S.						
All	339	56	32	45	11	283
Unprovoked VTE	339	56	32	45	11	283
van Doormaal et al., 2007 P						
All	444	28	12	16	12	416
Unprovoked VTE	444	28	12	16	12	416
Total						
All	4356	346/4356	181/346	259/346	87/346	4010/4356
Unprovoked VTE	1877	190/1877	93/190	134/190	56/190	1687/1877



Factores predictores BIDIRECCIONALES

- Idiopática > secundarias
- ADK (mucina) > carcinomas
- Aumento de selectinas y FT
- D-dímero 
- Recidiva > x3

Levitan N, et al. Medicine (Baltimore) 1999;78:285-91

- Recidiva sbt si aparición de M1

Lin J, et al. J Vasc Surg 2003;37:976-83 (99p con cáncer y FVCI: 55%)

Greenfield LJ, et al. Cardiovasc Surg 1997;5:145-9 (166p con cáncer y FVCI: 51%)

- Pacientes <65 años o <3m dg cáncer → > recurrencia ETV

RIETE investigators. Thromb Haemost 2008;100:435-9

- ↑ Leucocitos → > recurrencia (y sangrado y mortalidad)

RIETE investigators. Thromb Haemost 2008;100:905-11

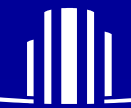
- Riesgo de 2^a neoplasia?

Sorensen HT, et al. Br J Cancer 2005;93:838-41



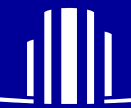
CASO CLÍNICO

- **Paciente de 34 años sin AP de interés**
- **TVP fem-pop D (documentada por Doppler) con D-Dimero muy alto**
- **Astenia y pérdida de peso los 2 meses previos**
- **Palpación de HMG irregular**
- **Neoplasia de colon intervenida hace 1 año**
- **Riesgo de cáncer**



CONCLUSIONES:

- **El estado protrombótico en el cáncer es consecuencia y causa de su propagación**
- **Un screening más extenso, permite un mayor diagnóstico y ... más precoz?**
 - Influencia en pronóstico?
 - Efectos adversos
- **Existe mayor riesgo de ETV cuando M1 (recurrencia)**
 - Otros factores pueden ayudar: idiopática, fase de remisión, QMT u otros tratamientos
- **Si antecedente de neoplasia (sin otros factores), debe descartarse la recidiva en estos pacientes**





**Muchas gracias por
vuestra atención**

1867:

“I’m lost. A thrombosis developed overnight, which doesn’t leave me any doubt of the nature of my disease”



Hipercoagulabilidad y Cáncer: Sd. de TROUSSEAU

- **Tromboflebitis migratoria (def. inicial)**

REDEFINIDO:

- Sack GH, et al. Medicine (Balt) 1977;56:1-37
- Rickles FR, et al. Blood 1983;62:14-31
- Varki A. Blood 2007;110:1723-1729

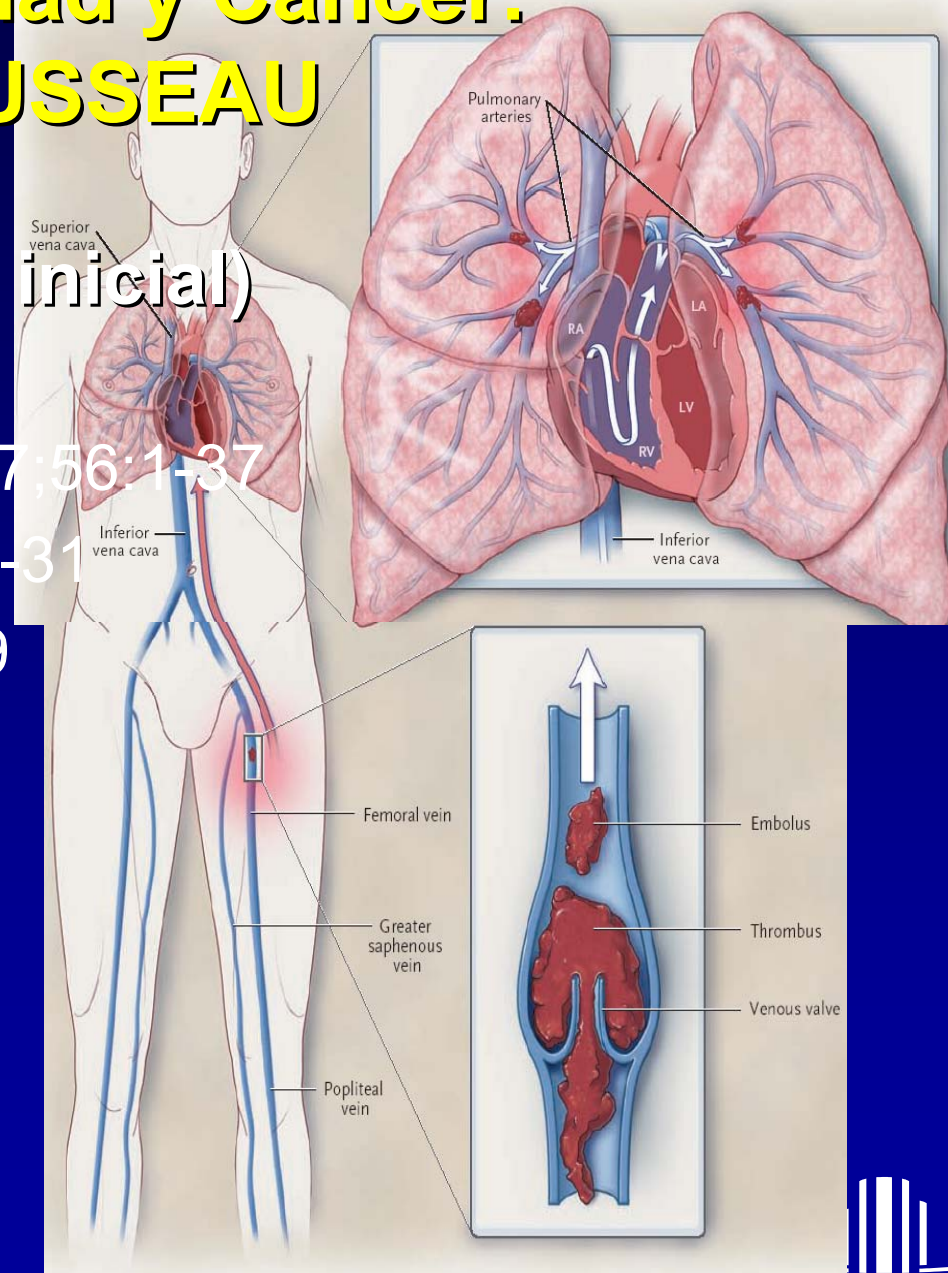
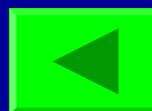
- **ETV: TVP / TEP**

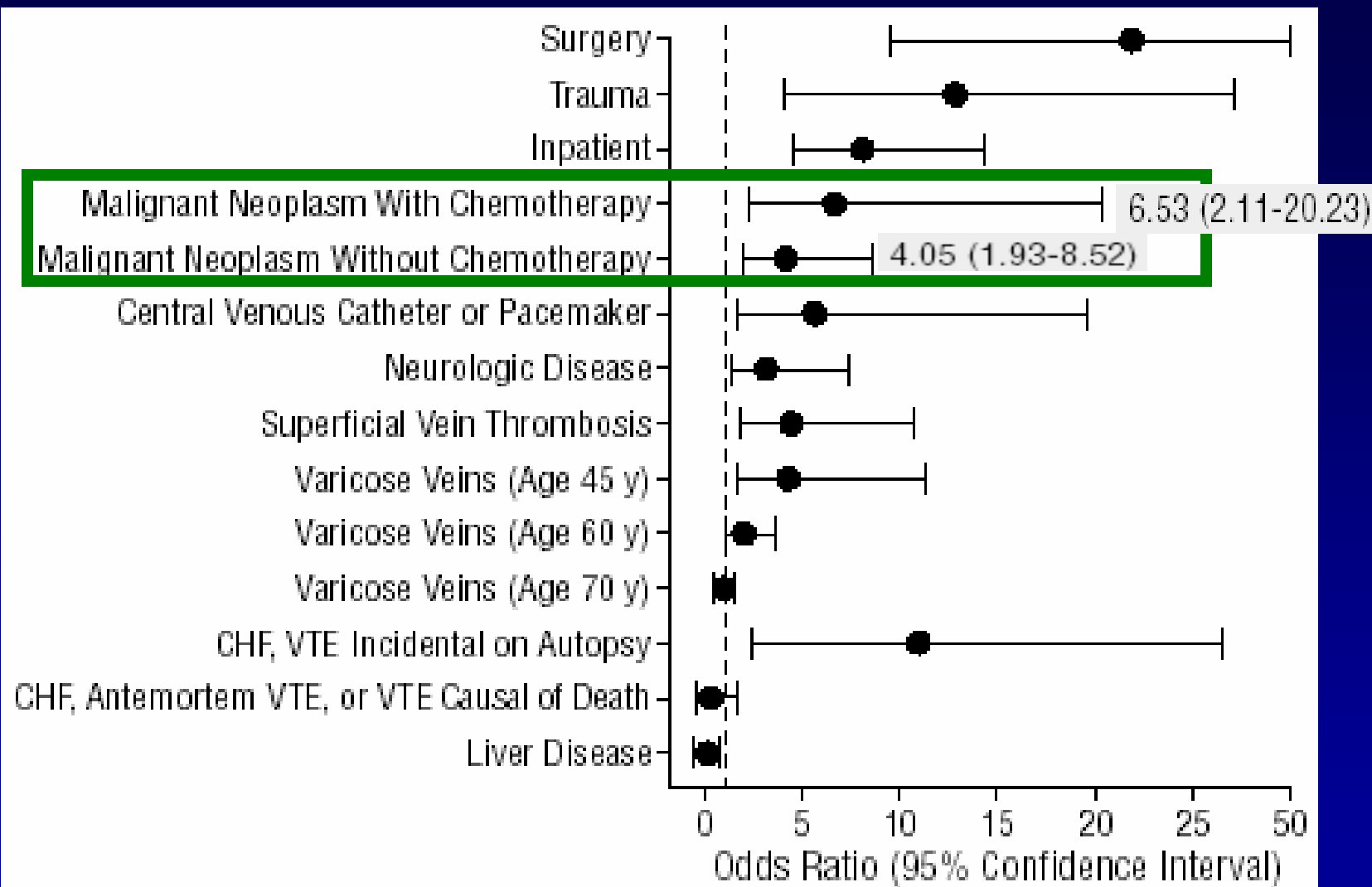
- **Endocarditis marántica**

- **CID**

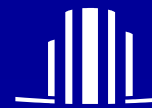
- **Trombosis microangiopática**

- **Trombosis arterial**



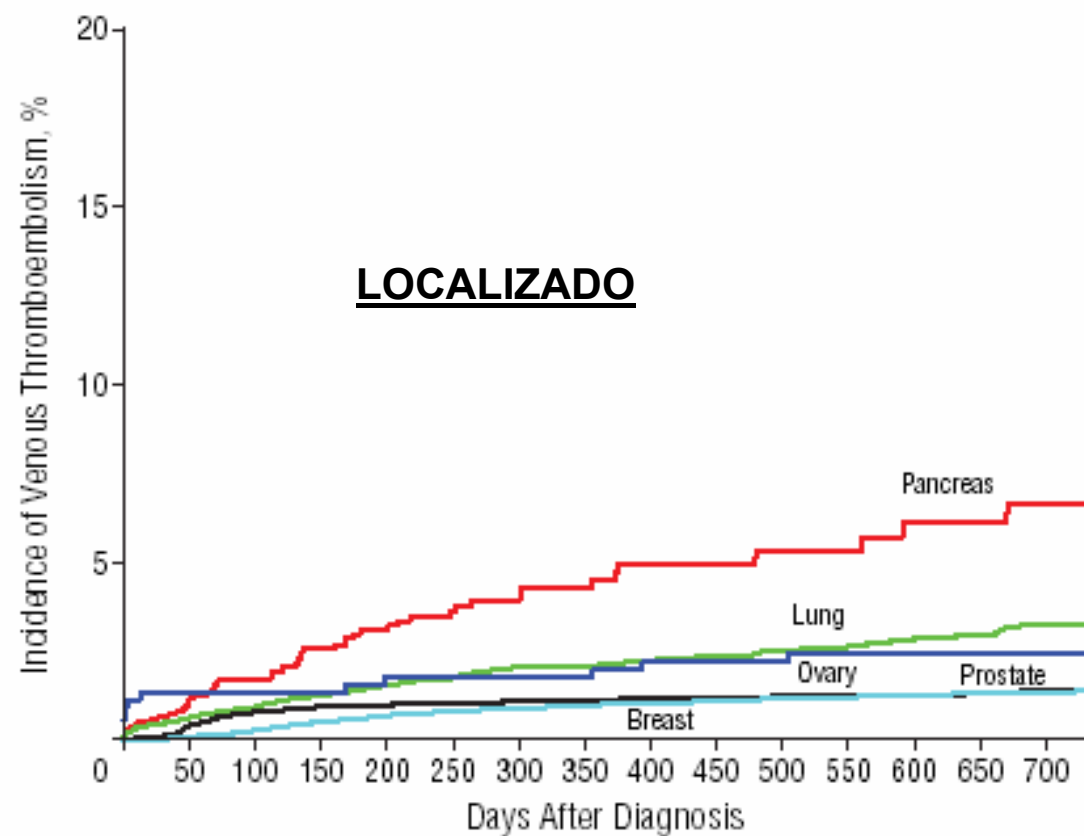


625
pacientes
con TVP
Vs 625 sin
(15 años)
Minnesota

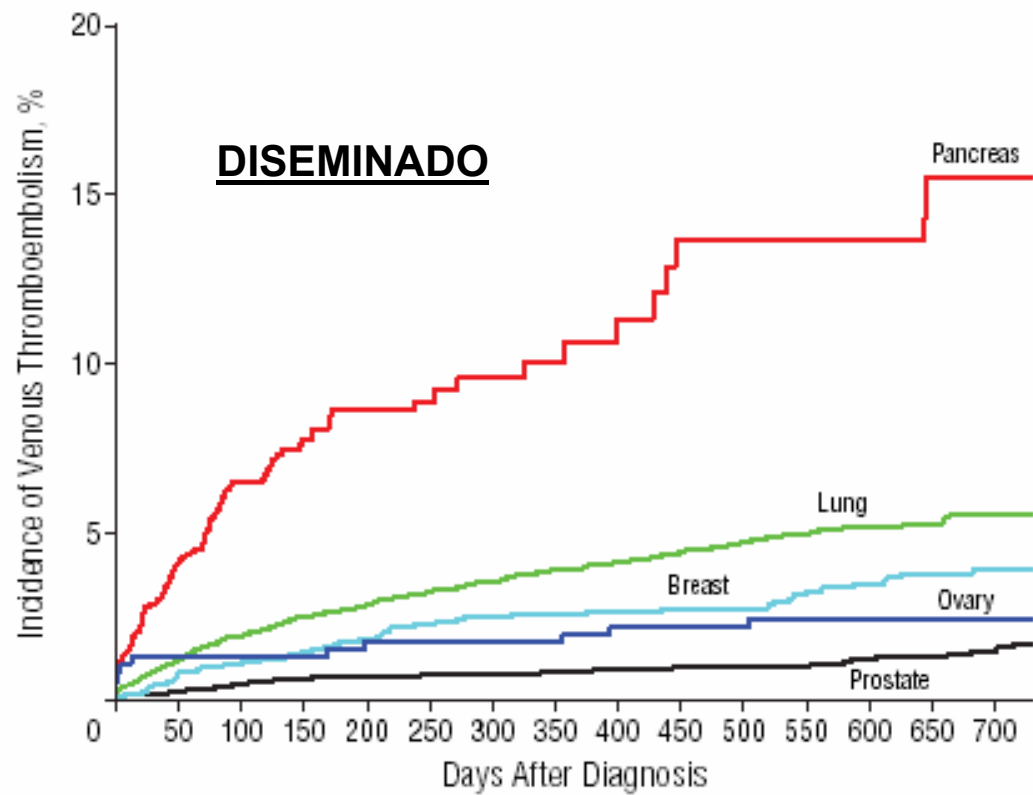




LOCALIZADO



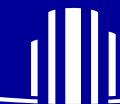
DISEMINADO



Incidence of Cancer After Diagnosis of VTE

Study	Rate of Cancer	
	Idiopathic (%)	Secondary (%)
Aderka 1986 ⁴³	9/35 (25.7)	2/48 (4.2)
Prandoni 1992 ⁴²	11/145 (7.6)	2/105 (1.9)
Ahmed 1996 ⁴⁶	3/113 (2.7)	0/83 (0.0)
Monreal 1997 ⁴⁴	4/96 (4.2)	4/563 (0.7)
Hettiarachchi 1998 ⁵	10/137 (7.3)	3/189 (1.6)
Rajan 1998 ⁴⁵	13/152 (8.6)	8/112 (7.1)

Lee A, et al. Circulation 2003;107:17-21



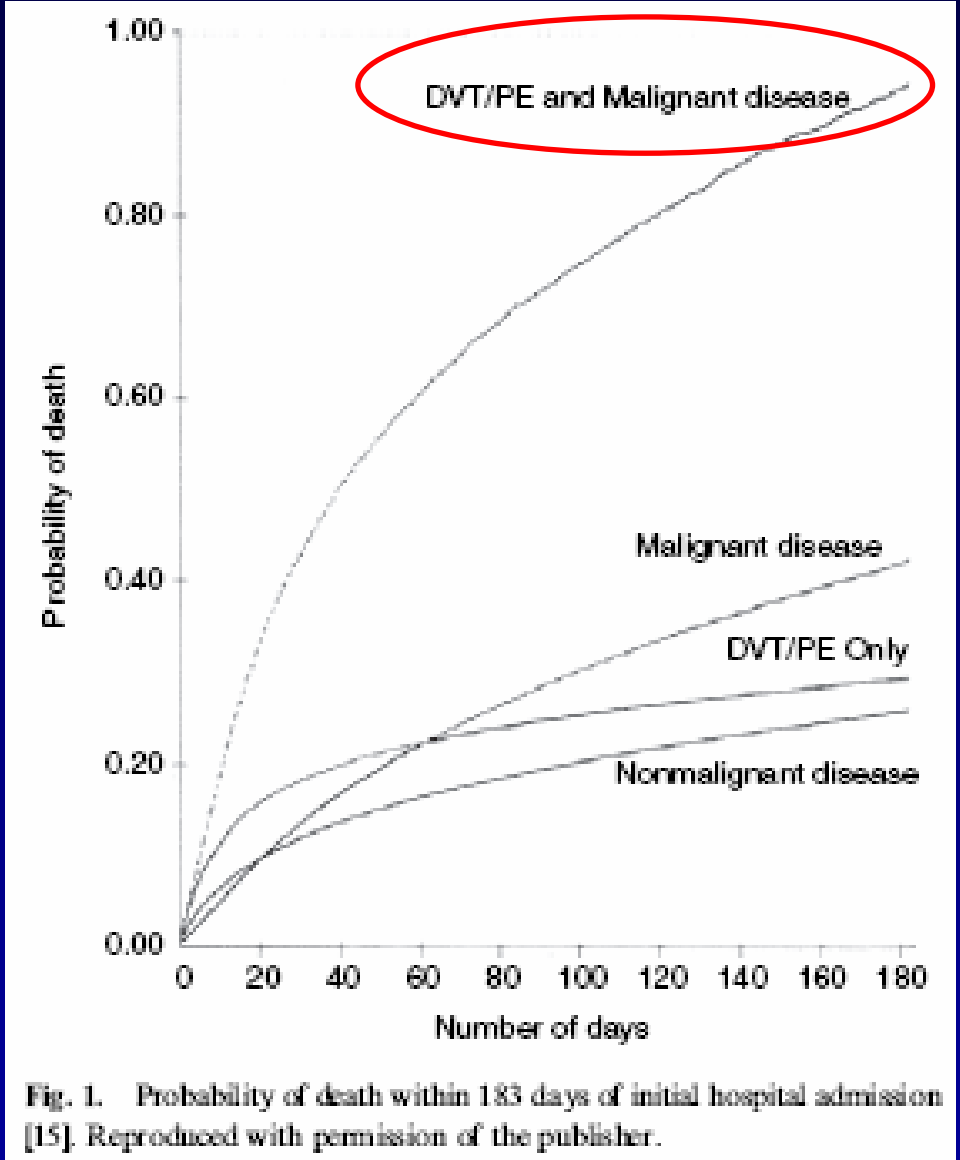
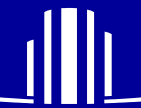
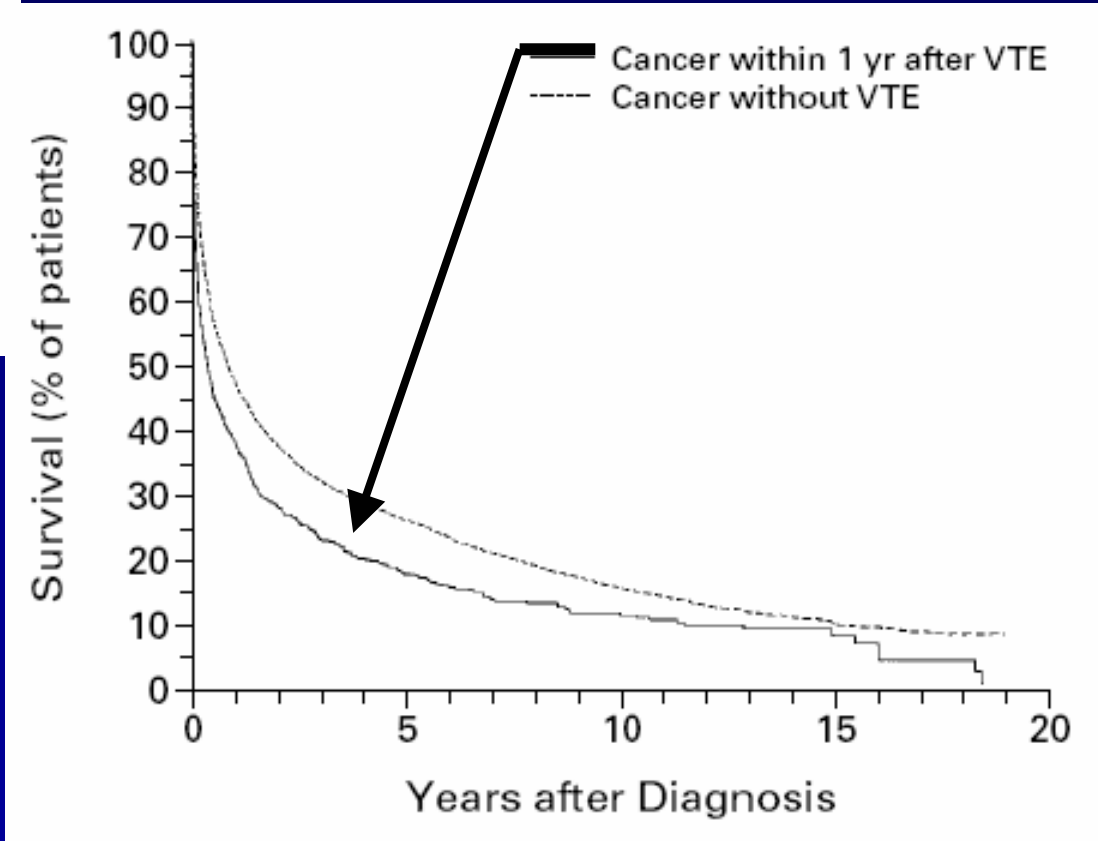
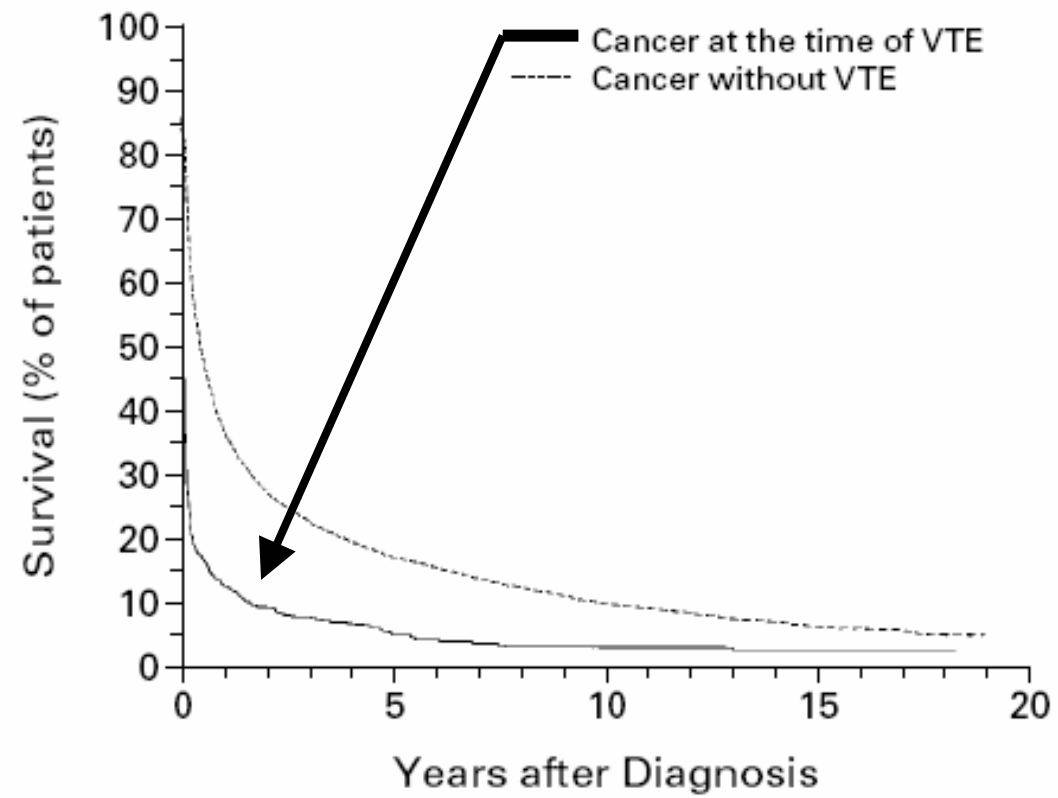


Fig. 1. Probability of death within 183 days of initial hospital admission [15]. Reproduced with permission of the publisher.

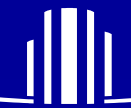


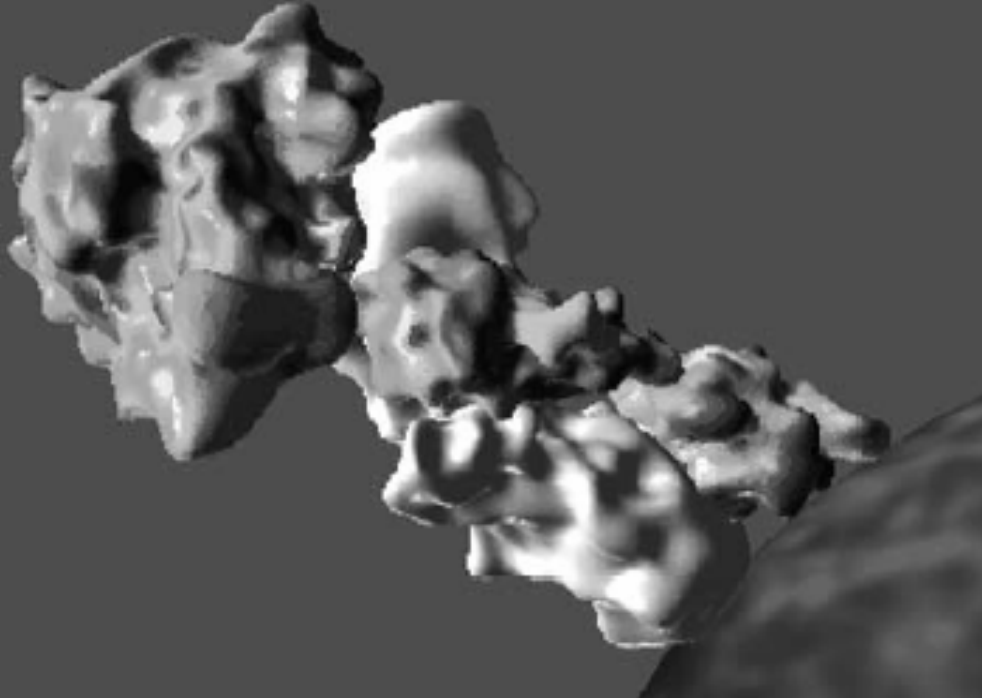


Effect of Venous Thromboembolism on the Risk of Death Within 1 Year of Cancer Diagnosis Stratified by Stage, Adjusted for Age and Race

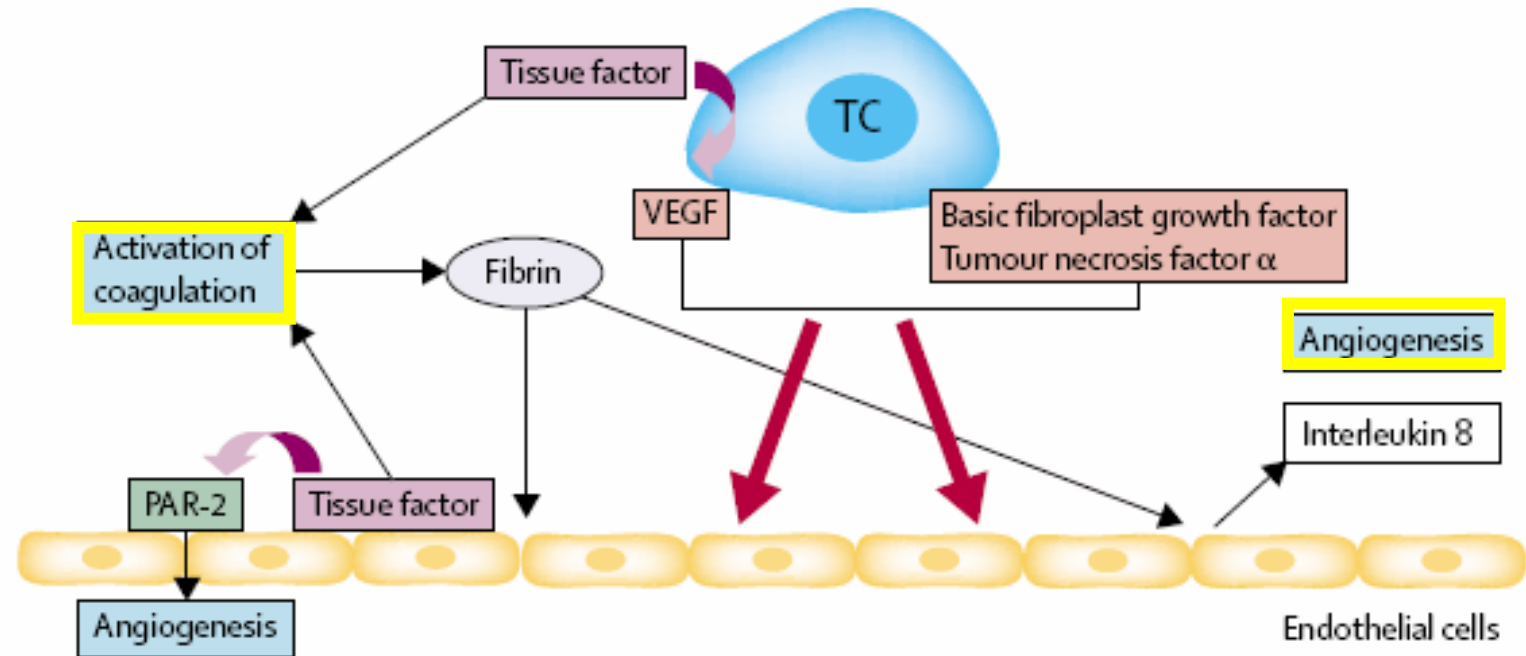
Hazard Ratio (95% CI), by Stage

Cancer	Local	Regional	Remote
• Prostate	5.6 (3.8-8.5)	4.7 (1.9-11.5)	2.8 (1.5-5.0)
• Breast	6.6 (3.7-11.8)	2.4 (1.3-4.5)	1.8 (1.1-2.9)
• Lung	3.1 (2.1-4.5)	2.9 (2.3-3.5)	2.5 (2.3-2.7)
• Colon/rectum	3.2 (1.8-5.5)	2.2 (1.7-3.0)	2.0 (1.7-2.4)
• Melanoma	14.4 (4.6-45.2)	NA	2.8 (1.5-5.3)
• Non-Hodgkin lymphoma	3.2 (1.9-5.3)	2.0 (1.3-3.2)	2.3 (1.7-3.1)
• Uterus	7.0 (3.4-14.2)	9.1 (4.8-17.2)	1.7 (1.0-3.0)
• Bladder	3.2 (1.7-6.2)	3.3 (1.7-6.4)	3.3 (1.8-6.2)
• Pancreas	2.3 (1.2-4.6)	3.8 (2.8-5.1)	2.3 (1.9-2.7)
• Stomach	2.4 (1.1-5.1)	1.5 (1.0-2.1)	1.8 (1.4-2.3)
• Ovary	11.3 (2.5-51.7)	4.8 (1.1-20.4)	2.3 (1.7-3.0)
• Kidney	3.2 (1.2-8.8)	1.4 (0.6-3.2)	1.3 (0.9-2.0)

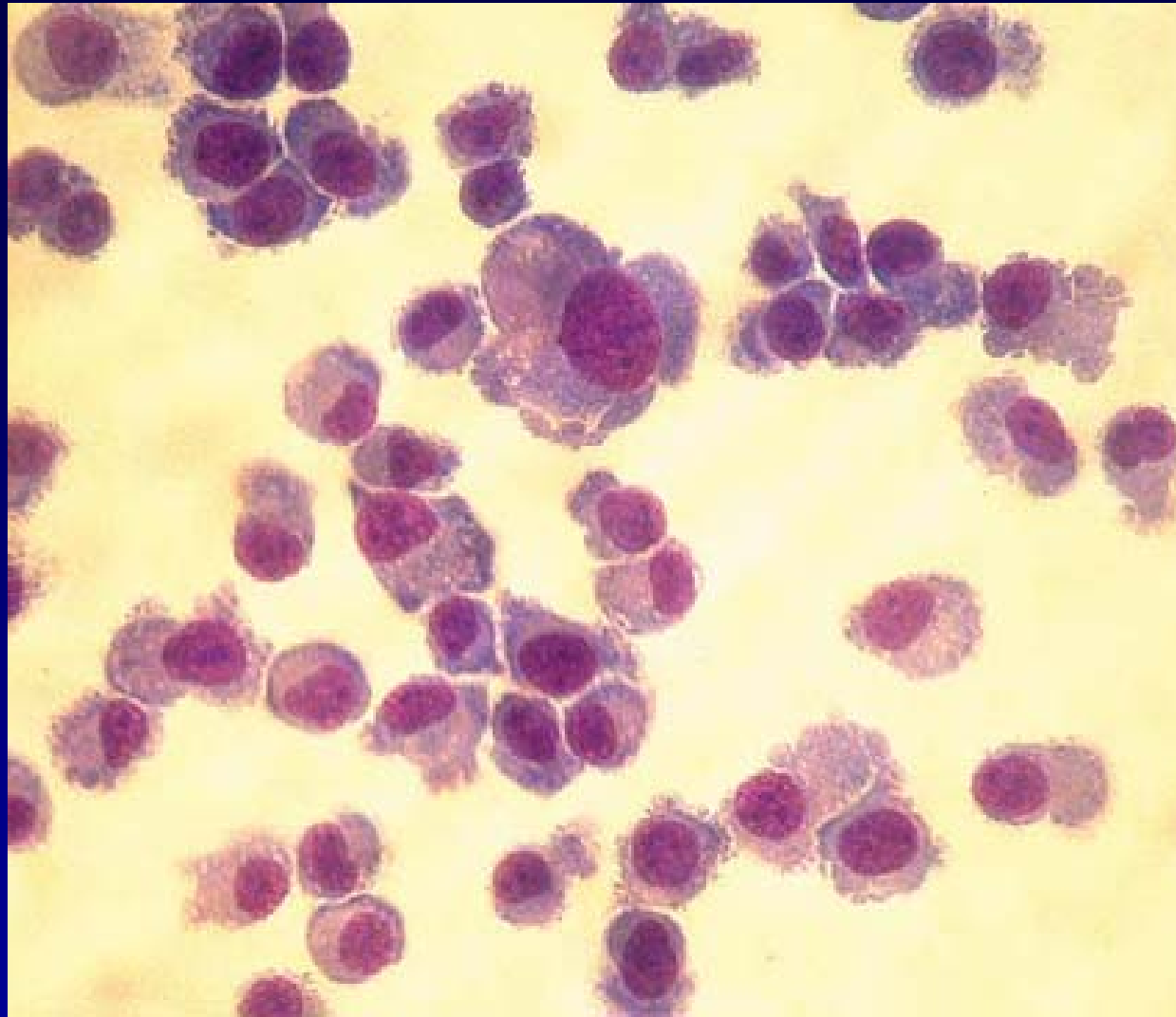




FT estimula el crecimiento tumoral por
doble mecanismo dep e indep de la
coagulación

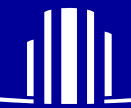


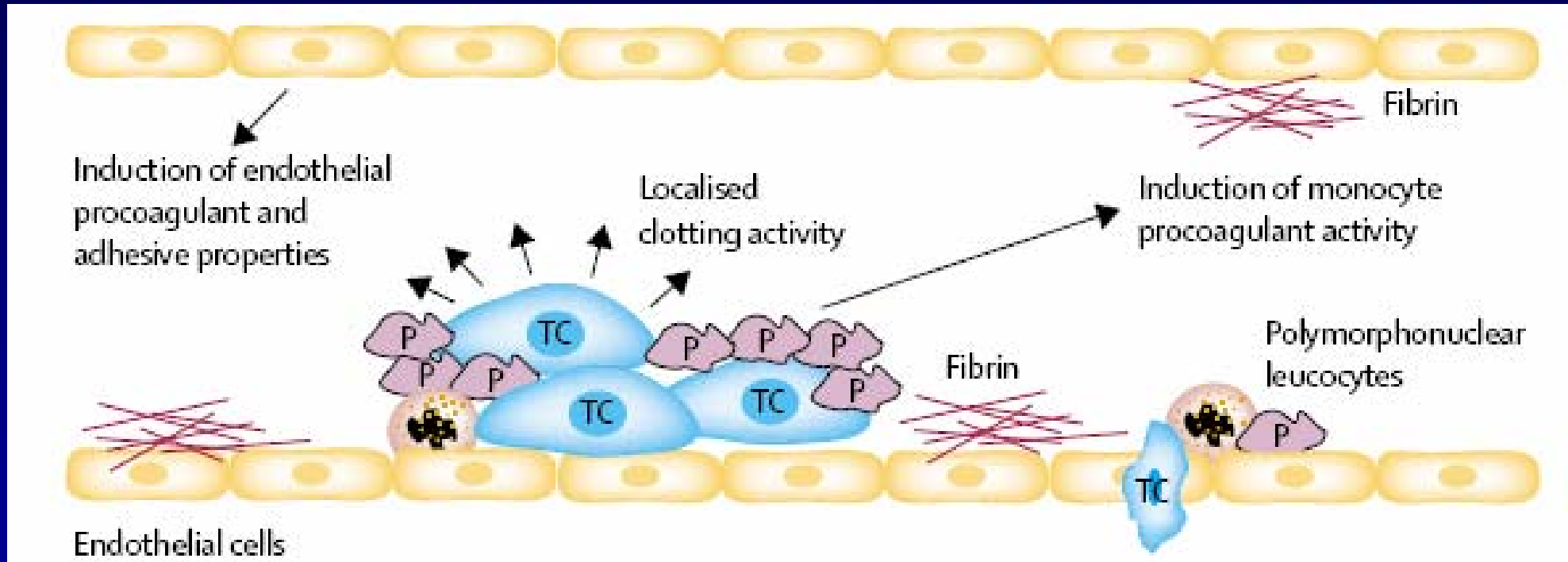
Tissue Factor



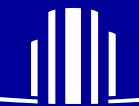
Cels tumor mamario adheridas en matriz de fibrina

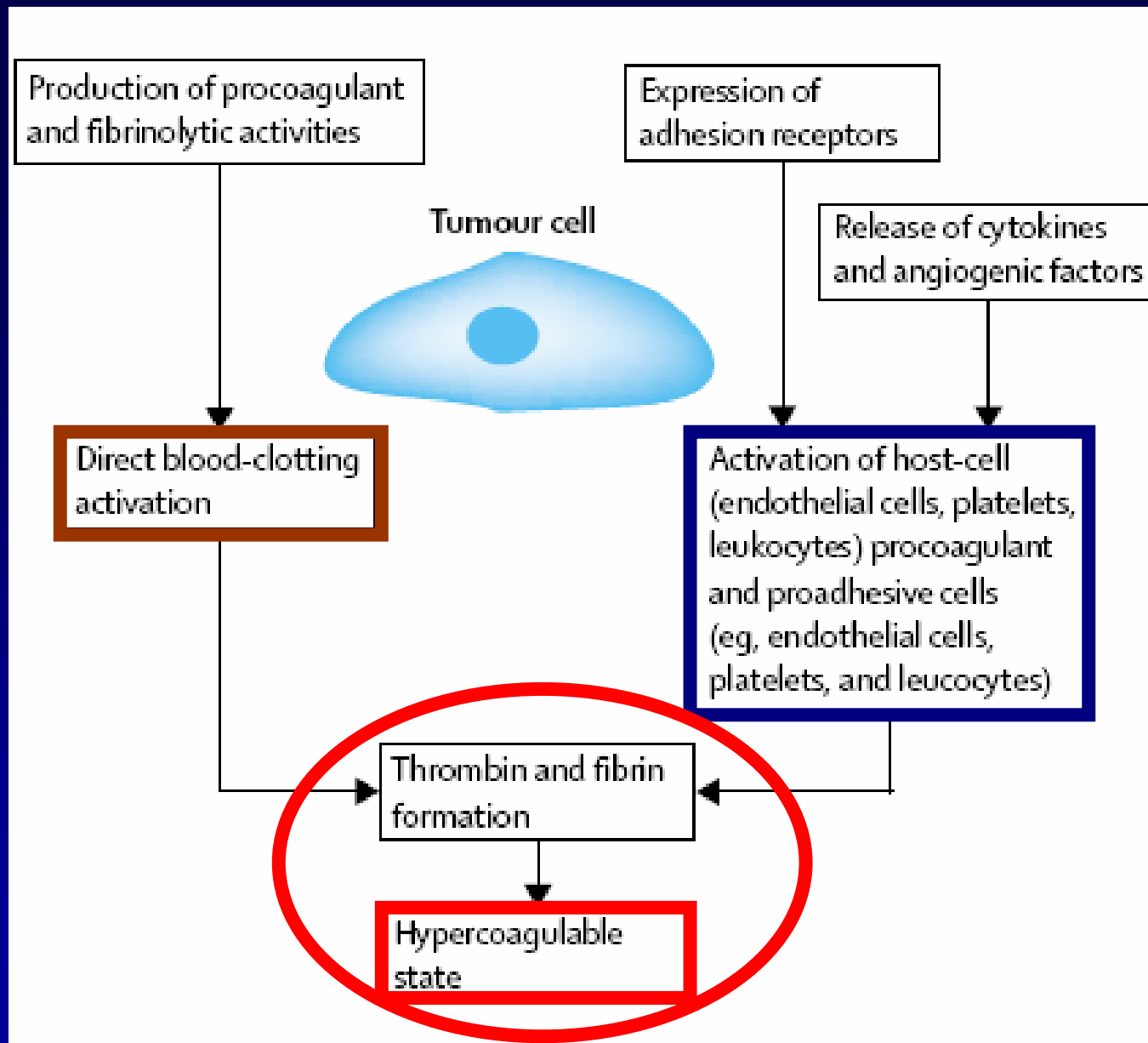
Prandoni P, et al. Lancet Oncol 2005;6:401-10



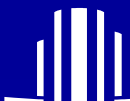


Activación de: leucocitos, monocitos, plaquetas y sdt endotelio → > adhesión celular, estado protrombótico y “protección” para DISEMINACIÓN





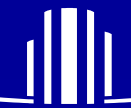
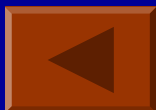
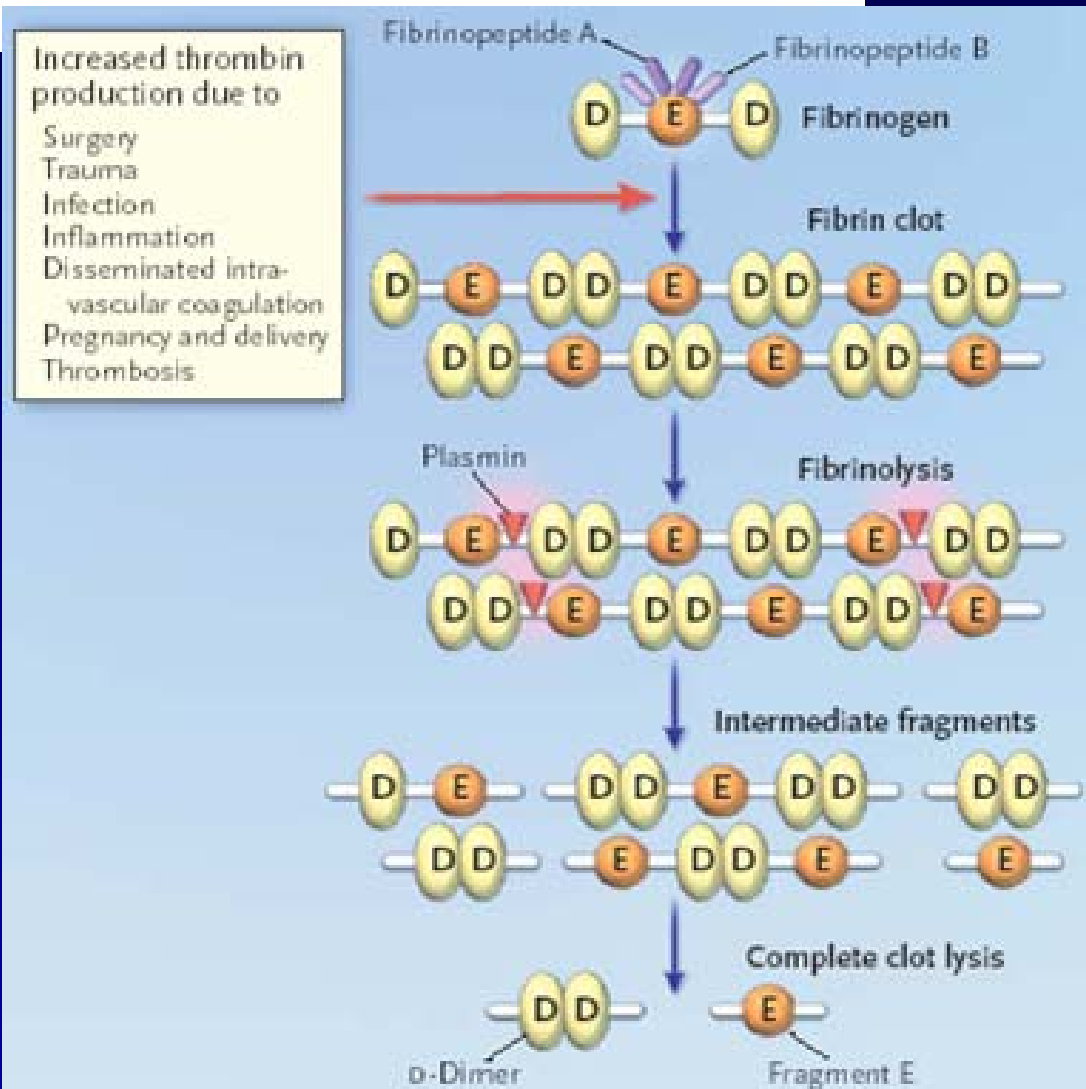
Actividad protrombótica de cels tumorales

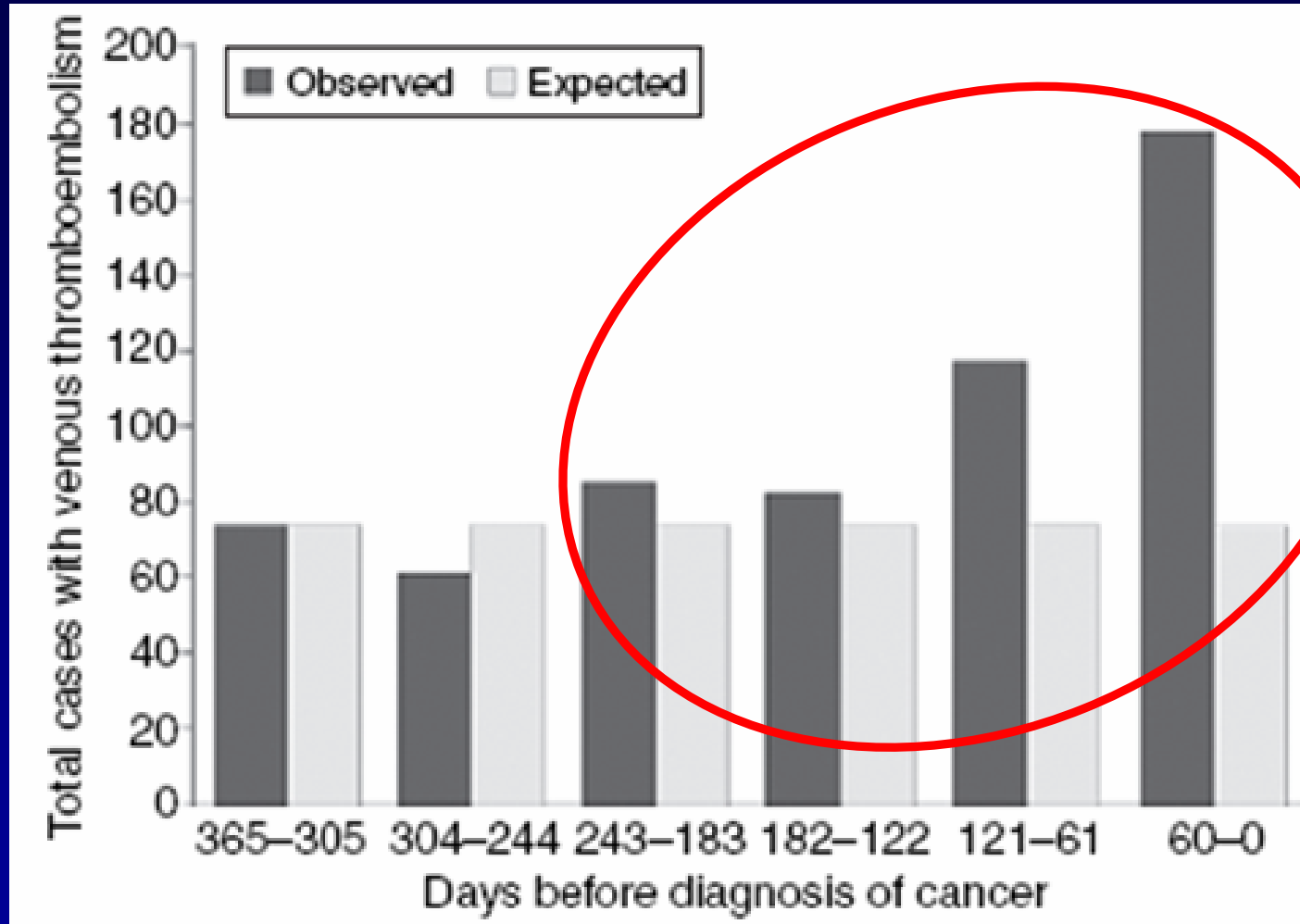


Use of D-dimer testing to determine duration of anticoagulation, risk of cardiovascular events and occult cancer after a first episode of idiopathic venous thromboembolism: the extended follow-up of the PROLONG study

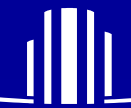
NS

Cosmi B, et al. *J Thromb Thrombolysis* 2009





White RH, et al. Arch Intern Med 2005;165:1782



Relative risk (rate ratio) of a second cancer diagnosis (n = 343) among cancer patients (n = 6285) with venous thromboembolism by time after first cancer diagnosis



Interval between first cancer and VTE	Number of VTE cancer patients/controls	Follow-up interval		
		First year	1+ years	Overall
Overall	6285/30713	1.6 (1.3–2.0)	1.1 (1.0–1.3)	1.3 (1.1–1.4)
0–1 year	3081/14896	1.6 (1.1–2.3)	0.9 (0.7–1.1)	1.0 (0.9–1.3)
> 1 year	3204/15817	1.7 (1.3–2.2)	1.4 (1.2–1.6)	1.4 (1.2–1.7)

Cumulative 1-year risk of a second cancer in patients with an episode of VTE more than 1 year after the first cancer

Variable	Number of subjects at risk	Cumulative absolute risk
All	3204	2.7 (2.1–3.3)
Women	1764	2.6 (1.7–3.4)
Men	1440	2.9 (1.9–3.8)
< 70 years	1386	2.9 (1.9–3.9)
≥ 70 years	1818	2.7 (1.8–3.5)
<i>Site of first cancer</i>		
Colon, rectum	489	2.9 (1.9–3.9)
Breast	607	1.2 (0.2–2.2)
Prostate	352	2.7 (0.7–4.7)
Kidney, bladder	423	4.5 (2.3–6.7)
Lymphatic and haematological	261	2.4 (0.3–4.5)

HBPM & CÁNCER

- **PALES. MECANISMOS:**

- Mec. Anticoagulante: ↓ formación de trombina y fibrina

- 2 mec. no anticoagulantes:

- Unión competitiva a moléculas adhesión:

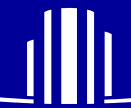
- P-selectinas de plaq. → impiden su *

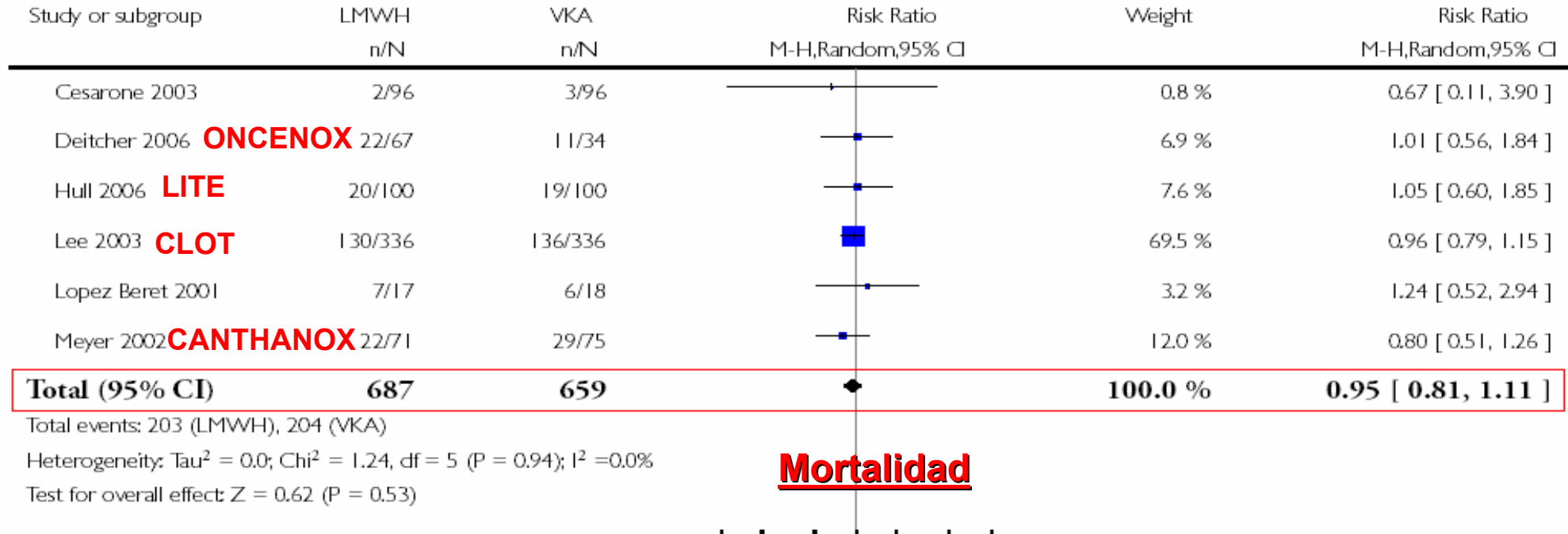
- L-selectinas de leuc. → inhiben respuesta inflamatoria

- E- selectinas del endot. → impiden penetración a través endot.

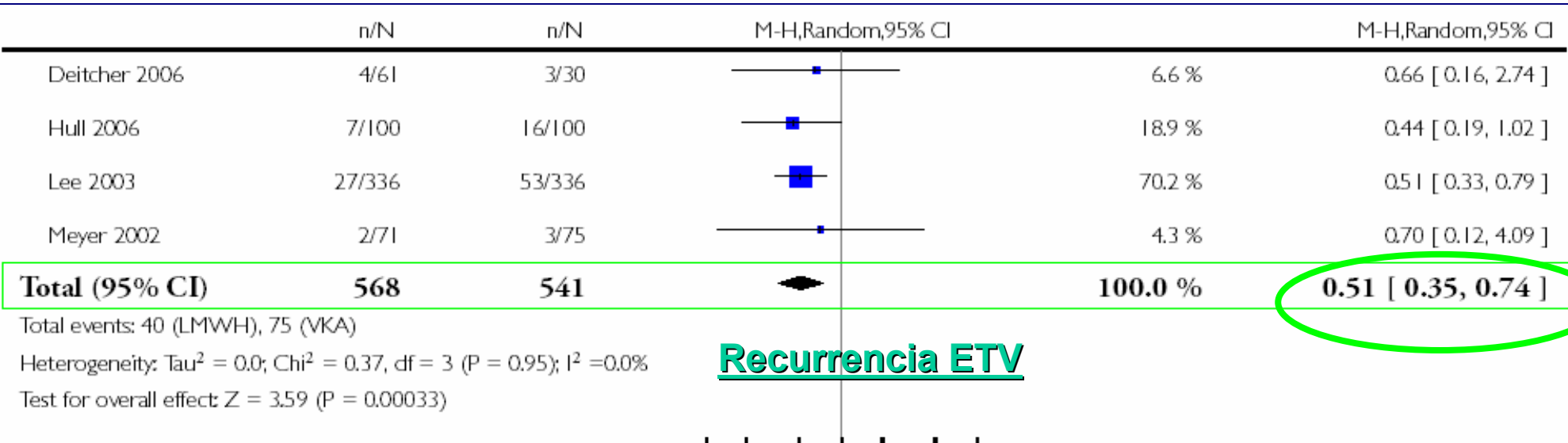
- Inhibe la heparanasa de las céls cáncer (degrada la barrera de polisacáridos facilitando invasión y tb angiogénesis)

- Buller HR, et al. J Thromb Haemost 2007;5:246-54*





Mortalidad



Recurrencia ETV

0.51 [0.35, 0.74]

Study or subgroup	LMWH n/N	VKA n/N	Risk Ratio M-H,Random,95% CI	Weight	Risk Ratio M-H,Random,95% CI
1 Minor bleeding					
Deitcher 2006	39/67	17/34		21.2 %	1.16 [0.79, 1.72]
Hull 2006	20/100	17/100		16.3 %	1.18 [0.66, 2.11]
Lee 2003	28/338	51/335		20.1 %	0.54 [0.35, 0.84]
Meyer 2002	5/71	9/75		8.4 %	0.59 [0.21, 1.67]
Subtotal (95% CI)	576	544		65.9 %	0.85 [0.53, 1.35]

Total events: 92 (LMWH), 94 (VKA)

Heterogeneity: $\text{Tau}^2 = 0.14$; $\text{Chi}^2 = 8.57$, $\text{df} = 3$ ($P = 0.04$); $I^2 = 65\%$

Test for overall effect: $Z = 0.70$ ($P = 0.48$)

2 Major bleeding					
Deitcher 2006	6/67	1/34		2.7 %	3.04 [0.38, 24.28]
Hull 2006	7/100	7/100		8.8 %	1.00 [0.36, 2.75]
Lee 2003	19/338	12/335		13.6 %	1.57 [0.77, 3.18]
Meyer 2002	5/71	12/75		9.0 %	0.44 [0.16, 1.19]
Subtotal (95% CI)	576	544		34.1 %	1.05 [0.53, 2.10]

Total events: 37 (LMWH), 32 (VKA)

Heterogeneity: $\text{Tau}^2 = 0.21$; $\text{Chi}^2 = 5.20$, $\text{df} = 3$ ($P = 0.16$); $I^2 = 42\%$

Test for overall effect: $Z = 0.14$ ($P = 0.89$)

Total (95% CI)	1152	1088		100.0 %	0.91 [0.64, 1.31]
-----------------------	-------------	-------------	--	----------------	----------------------------

Total events: 129 (LMWH), 126 (VKA)

Heterogeneity: $\text{Tau}^2 = 0.12$; $\text{Chi}^2 = 14.11$, $\text{df} = 7$ ($P = 0.05$); $I^2 = 50\%$

Test for overall effect: $Z = 0.49$ ($P = 0.62$)

Sangrado

0.1 0.2 0.5 1.0 2.0 5.0 10.0

Favours LMWH Favours VKA