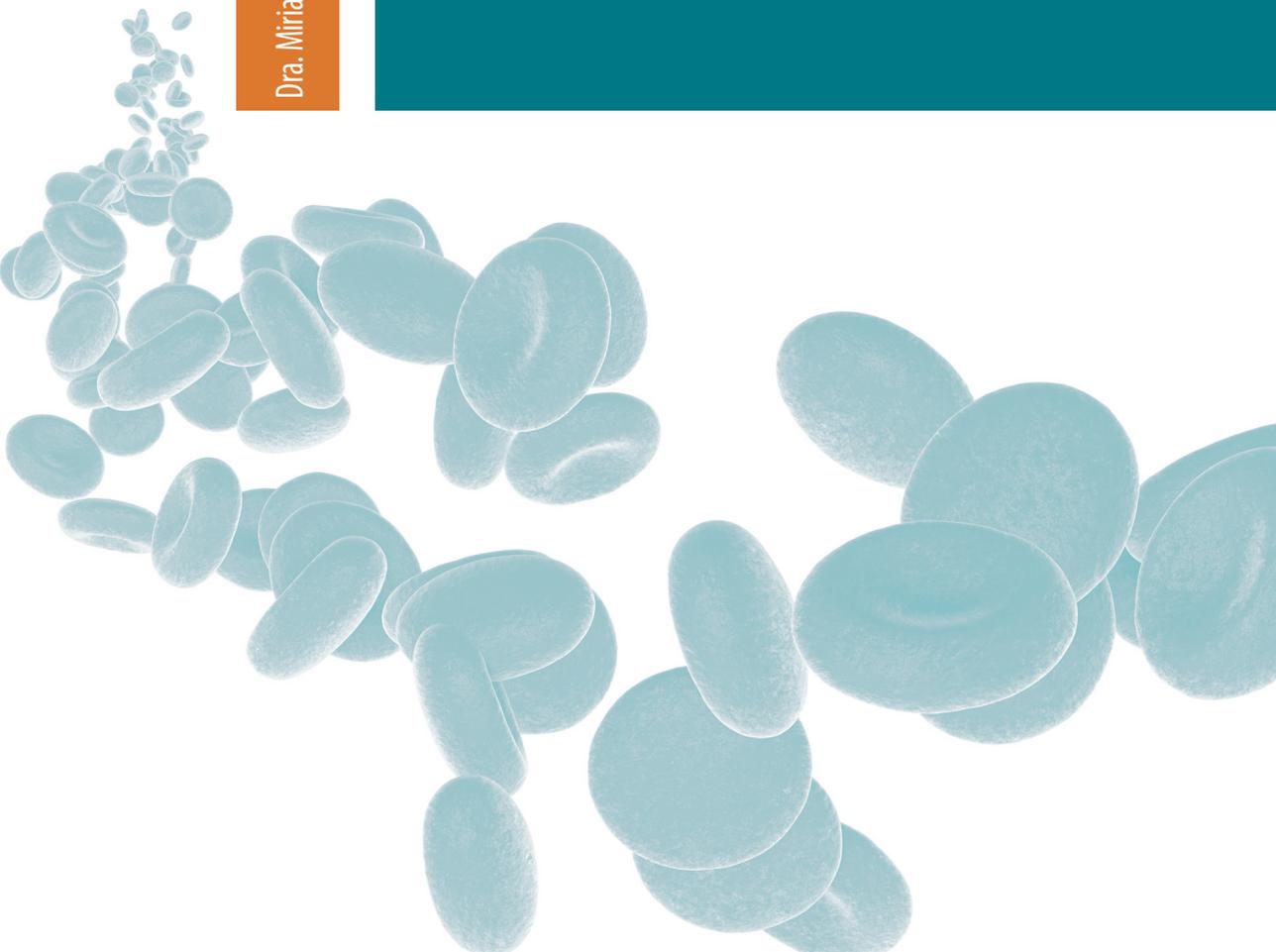


SEOM

Sociedad Española
de Oncología Médica

Dra. Miriam Dorta Suárez y Dra. Cristina Aguayo Zamora

EFFECTOS ANTITUMORALES DE LA TERAPIA ANTICOAGULANTE



EFFECTOS ANTITUMORALES DE LA TERAPIA ANTICOAGULANTE

Dra. Miriam Dorta Suárez y Dra. Cristina Aguayo Zamora

SUMARIO

Resumen	2
Efectos antitumorales de la terapia anticoagulante	4
Conclusiones	13
Bibliografía	14
Caso clínico 1. Paciente con carcinoma no microcítico de pulmón en tratamiento con quimioterapia	18
Caso clínico 2. Paciente con carcinoma microcítico de pulmón y tratamiento con heparina de bajo peso molecular	24



RESUMEN

Los anticoagulantes, y fundamentalmente las heparinas, son fármacos ampliamente utilizados en Oncología y, a pesar de que existe evidencia sobre su posible efecto antineoplásico, este campo no ha sido investigado con el mismo rigor que sus efectos antitrombóticos. Hoy en día disponemos de información contradictoria, pero con una buena base biológica.

La primera observación del posible beneficio de las heparinas en la supervivencia específica por cáncer se describió en 1954. Posteriormente, no fue hasta 1992 cuando se publicaron estudios retrospectivos de pacientes con cáncer y trombosis venosa profunda (TVP), donde se observó una mejor supervivencia global (SG) de los pacientes que recibían heparinas de bajo peso molecular (HBPM) en lugar de heparinas no fraccionadas (HNF). Metaanálisis posteriores no solo confirman este beneficio en SG, sino que, además, concluyen que ambos tipos de heparinas son equivalentes en la prevención de recurrencias de eventos tromboticos. Sin embargo, la mayoría de estos estudios consisten en análisis retrospectivos, heterogéneos y en pacientes tratados con heparinas por un evento trombotico previo en el contexto de un diagnóstico de cáncer.

Muchos de los estudios se han centrado en los pacientes con carcinoma microcítico de pulmón (CMP), por ser una patología especialmente agresiva con alto riesgo de trombosis. Al menos hay tres estudios retrospectivos de pacientes con CMP, dos de ellos con eventos tromboticos en los que estaba indicada la anticoagulación y uno con pacientes sin trombosis en los que el objetivo es la mejora de la supervivencia específica por cáncer en función de la administración o no de HBPM. En dos de estos estudios se objetivaron resultados favorables para la SG en pacientes

tratados con HBPM, tanto si presentaban algún evento trombotico diagnosticado como si no, observándose en uno de ellos una supervivencia mayor (14,6 meses) en el subgrupo de pacientes tratados con HBPM (dalteparina) durante más de 6 meses, señalándose en el análisis univariante como un factor protector el recibir HBPM durante más de 6 meses. El estudio de Lebeau y cols. destacó en el análisis multivariante que las HBPM eran un factor pronóstico independiente para supervivencia, aunque hay que tener en cuenta que los pacientes incluidos en este estudio tratados con HBPM presentaban eventos tromboticos previos.

Con estos hallazgos se llevaron a cabo al menos ocho estudios prospectivos sobre el efecto de las HBPM en la supervivencia de pacientes diagnosticados de cáncer, cinco de ellos con resultados positivos. Sin embargo, estos estudios presentan cierta heterogeneidad en la selección de pacientes, tipo de tumor, estadio, tipo de HBPM utilizada, dosis y duración del tratamiento anticoagulante, por lo que resulta difícil dar una indicación. Lo más destacable es que en ninguno de los estudios se vio aumentado el riesgo de sangrado, a diferencia de los resultados de otros estudios realizados con warfarina.

De los tres estudios con resultados negativos sobre la supervivencia, dos de ellos son estudios en fase III en contexto de tratamiento adyuvante de carcinoma no microcítico de pulmón resecado. Estos resultados podrían ser extrapolables a los resultados obtenidos en otros ensayos clínicos de adyuvancia con fármacos antiangiogénicos.

Se considera que el efecto antitumoral de las heparinas, que pertenecen a la familia de los glicosaminoglicanos (GAG), que se distribuyen en la matriz extracelular y regulan el creci-

miento celular, está justificado por diferentes mecanismos, como son: el bloqueo de los factores de crecimiento, la inhibición de la angiogénesis tumoral (al bloquear la acción del factor tisular), la inhibición de la formación de la matriz extracelular (al bloquear la acción de las heparinasas, lo que impediría que se desarticulase la matriz extracelular y la liberación de citoquinas al microambiente tumoral), la inhibición del fenómeno de metástasis (al bloquear la acción de las moléculas de adhesión P-selectina y L-selectina implicadas en la promoción de las metástasis), e incluso algunos estudios *in vitro* sugieren el papel de las heparinas como quimiosensibilizadores.

El efecto antitumoral de los inhibidores de la vitamina K (warfarina) también se ha estudiado; sin embargo, las altas tasas de sangrado asociadas a su uso en pacientes con cáncer han limitado su indicación. La revisión de Cochrane del 2017 concluye que no existe beneficio en supervivencia específica por cáncer en pacientes sin diagnóstico de trombosis. Sin embargo, se han publicado

estudios poblacionales contradictorios sobre la disminución del riesgo de padecer cáncer en pacientes que reciben anticoagulación con warfarina, por lo cual no se pueden extraer conclusiones de ellos.

Con la evidencia clínica disponible hoy en día no está indicada la anticoagulación con HBPM para mejorar la supervivencia de los pacientes con diagnóstico de cáncer, fuera de la indicación de profilaxis o con intención terapéutica, a pesar de la base biológica que tiene en el control tumoral.

Quedan pendientes estudios de biomarcadores que orienten sobre el mejor perfil molecular que demuestren beneficio en supervivencia o respuesta tumoral observados en los estudios prospectivos, además de la pauta concreta que alcance dicho beneficio sin provocar morbilidad añadida al proceso oncológico de estos pacientes.

Palabras clave: cáncer, anticoagulación, heparina de bajo peso molecular (HBPM).



EFFECTOS ANTITUMORALES DE LA TERAPIA ANTICOAGULANTE

Dra. Miriam Dorta Suárez

Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria
Santa Cruz de Tenerife

Dra. Cristina Aguayo Zamora

Hospital Universitario Infanta Sofía
San Sebastián de los Reyes. Madrid

MOTIVO DE LA REVISIÓN

Los anticoagulantes, y fundamentalmente las heparinas, son fármacos ampliamente utilizados en Oncología, tanto en el entorno posquirúrgico para la prevención de trombosis en pacientes de alto riesgo tromboembólico como en el contexto de trombosis asociada a los tratamientos recibidos, la vida sedentaria de los pacientes y el propio fenómeno de hipercoagulabilidad en pacientes con cáncer. Las heparinas han demostrado ser más útiles y seguras que los tratamientos con inhibidores de la vitamina K en situaciones de trombosis.

Existe evidencia sobre su posible implicación en la angiogénesis tumoral. Sin embargo, este campo no ha sido investigado con el mismo

rigor, y hoy en día disponemos de información contradictoria, pero con una buena base biológica.

El objeto de esta revisión es concentrar la evidencia científica extraída de los estudios preclínicos y clínicos en un documento que ayude a divulgar la información y a promover más investigación en este campo.

INTRODUCCIÓN

El cáncer es una enfermedad que se acompaña en su evolución de fenómenos como el de la hipercoagulabilidad. En 1865 Albert *Trousseau* estableció en su trabajo de la *Sydenham Society* la relación entre el cáncer y la aparición del tromboembolismo pulmonar (TEP)¹.

Esta relación cáncer-trombosis y su tratamiento han despertado el interés científico sobre este fenómeno como posible diana terapéutica, y por ello ha sido motivo de múltiples investigaciones. La primera observación del posible beneficio de la heparina en la supervivencia específica por cáncer se describió en 1954². Desde entonces múltiples publicaciones presentan resultados contradictorios sobre los anticoagulantes como moduladores de la angiogénesis tumoral, y su influencia en la supervivencia específica por cáncer.

Entre los fármacos anticoagulantes tenemos dos grandes grupos: las heparinas y los inhibidores de la vitamina K. Respecto al efecto antitumoral de los antiagregantes como el ácido acetilsalicílico (AAS) y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) también existe literatura, y cada vez más evidencia de su influencia en el desarrollo de tumores asociados a la obesidad, como son el cáncer colorrectal y el cáncer endometrial. De esta forma, se ha propuesto que el mecanismo de acción de los AINE podría estar mediado por la inactivación plaquetaria y la supresión de prostaglandina E2. Así, en consecuencia, se reduciría la incidencia de metástasis y la mortalidad³. Estudios *in vitro* destacan que el AAS podría tener una acción inhibitoria al regular el bloqueo del receptor de tipo *toll* 4 (TLR4) en las células del cáncer de colon, lo cual reduce el riesgo de invasión y transición epitelio-mesénquima⁴. Además, parece actuar sobre la vía de señalización del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF kappa B), que está relacionada con la apoptosis. Concretamente, en células de cáncer de colon, el AAS induciría la degradación de kappa B alfa y la traslocación nuclear de NF kappa B, lo cual no se ha observado en otras células de cáncer de mama o en tumores ginecológicos⁵. Sin embargo, el efecto antitumoral de los antiagregantes no será objeto de esta revisión.

Las heparinas pertenecen a la familia de los GAG, al igual que el heparán sulfato y el condroitín sulfato, entre otros. Los GAG se distribuyen en la matriz extracelular y regulan el crecimiento celular mediante el bloqueo de factores de crecimiento paracrinos y autocrinos. La posible actividad antitumoral y antimetastásica de las heparinas está basada en múltiples mecanismos descritos en la literatura: **1.** Frenar el crecimiento celular mediante el bloqueo de los factores de crecimiento y la señalización intercelular. **2.** Inhibir la angiogénesis y, por ende, la diseminación celular al torrente sanguíneo a través de las selectinas de superficie. **3.** Inhibir la formación de la matriz extracelular. **4.** Bloquear la acción tanto de las heparanasas como la del factor tisular que suele encontrarse sobreexpresado en los tumores agresivos, impidiendo la invasión celular.

Además, algunos estudios sugieren el papel de las heparinas como quimiosensibilizadores⁶ y otros reflejan que podrían estar relacionadas con la inhibición del daño celular producido por radicales libres o con la alteración de la respuesta inmune, aunque la evidencia es escasa en este aspecto⁷⁻⁹. Por otro lado, no todos los tipos de heparinas tienen la misma capacidad sobre la angiogénesis, destacando en este sentido el efecto de las HBPM y, dentro de las ellas, además, también puede haber diferencias¹⁰⁻¹².

JUSTIFICACIÓN EN ESTUDIOS PRECLÍNICOS

Heparinas

Vía heparanasa/heparán sulfato proteoglicanos

El eje heparanasa/heparán sulfato proteoglicanos (HSPG) es un sistema que ha sido estudiado en los últimos años como posible diana terapéutica antitumoral. La heparanasa es una enzima que se codifica a partir del gen *HPSE* y que puede actuar a nivel intracelular

como regulador de la transcripción, o a nivel extracelular degradando las cadenas de HSPG que producen fragmentos de heparán sulfatos biológicamente activos. Este complejo glicosaminoglicano está formado por más de 400 azúcares modificados, aparece a nivel de todo el cuerpo y se expresan en la matriz extracelular de la mayoría de los tejidos¹³⁻¹⁵. De esta forma, inhiben la invasión celular y favorecen el ensamblaje celular y la insolubilidad del estroma. Además, el complejo glicosaminoglicano se ha visto implicado en la conservación e inactivación de los factores de crecimiento, citoquinas y quimioquinas, que son moléculas dependientes de los GAG (heparina y heparán sulfatos).

La matriz extracelular se une al factor básico de crecimiento de fibroblastos (bFCF), que puede ser liberado por la trombina y la heparanasa¹⁶. La degradación del heparán sulfato por la heparanasa y la liberación del bFCF favorece la invasión celular y la movilización de factores de crecimiento y angiogénicos, lo que facilitaría la progresión tumoral, la angiogénesis, la invasión celular y las metástasis¹⁶⁻¹⁸. Por otra parte, su alta expresión en tumores hematológicos, sarcomas y carcinomas afianza su posible relación con la agresividad tumoral¹⁹.

Las heparinas son una de las posibles estrategias para bloquear el sistema heparanasa/HSPG. Al ser un GAG es identificable por la heparanasa y competiría por su unión contra los heparán sulfatos. Esto impediría su desarticulación de la matriz y, por otra parte, la liberación de citoquinas y factores de crecimiento. Sin embargo, su actividad anticoagulante y su capacidad de desplazar factores de crecimiento han impedido que se amplíe la investigación como antagonista competitivo por la heparanasa²⁰.

Un estudio reciente llevado a cabo en modelos animales con una HBPM supersulfatada evidenció una potente actividad antiheparanasa dosis-dependiente para inhibir el crecimiento

tumoral y la invasión celular. Por otra parte, reducía la activación de receptores de tirosina quinasa (factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 [IGF1R] y receptor de la insulina [IR]). Asimismo, la combinación de esta heparina con un inhibidor IGF1R/IR actuaba sinérgicamente sobre la proliferación de células que mostraban hiperactividad IGF1R y también promovía la apoptosis²¹.

Inhibición en la generación de trombina

La inhibición de la trombina producida por los anticoagulantes disminuiría el crecimiento celular tumoral mediante mecanismos dependientes y no dependientes de la coagulación²². Igualmente, la generación de trombina conduciría al depósito de fibrina alrededor de células tumorales impidiendo la adhesión celular y la angiogénesis²³⁻²⁵. De esta forma, es posible encontrar fibrina en el endotelio vascular de los vasos sanguíneos del tumor y ligados a células inflamatorias y tumorales^{22,23}. Asimismo, se ha observado en distintos tumores un mayor intercambio de fibrinógeno y depósito de fibrina^{26,27} y, por otra parte, se ha descrito que esta matriz de fibrina secuestraría diferentes factores de crecimiento, como son el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y otros que participarían en la angiogénesis²².

La trombina también se ha señalado como un activador plaquetario y, de esta manera, participaría en la liberación de varios factores de crecimiento y en la migración de células cancerosas a través de la vía P-selectina^{22,28}.

Finalmente, la trombina también ejerce diversas funciones no coagulantes, activando la liberación de factores de crecimiento y quimioquinas, movilizandolas moléculas de adhesión y sobrerregulando el receptor para la trombina PAR-1 (receptores activados por proteasas [*Protease-Activated Receptors*])²². Este receptor se encuentra también en células cancerosas y se correlacionaría con el potencial metastásico celular²⁹.

Sistema de coagulación/fibrinólisis

Varias revisiones apoyan la relación que tiene el sistema de coagulación como facilitador de la angiogénesis y la capacidad de metástasis. El principal objetivo del sistema de coagulación/fibrinólisis es evitar la pérdida sanguínea y reparar el tejido dañado, procesos limitados por la desactivación de la fibrina mediante la fibrinólisis. Asimismo, en el tejido de cicatrización este sistema estaría implicado como regulador de la angiogénesis y, por otra parte, las situaciones de hipoxia, inflamación y daño tisular liberarían factores angiogénicos.

En tejidos tumorales el sistema de coagulación/fibrinólisis se encuentra desequilibrado: se produce una mayor cantidad de fibrina y el sistema de fibrinólisis se encuentra inhibido, con la consecuente trombosis de repetición. Este aumento de la fibrina puede estimular la angiogénesis; actuaría como nutriente y soporte uniendo los coágulos plaquetarios a las células endoteliales, además de ser el soporte para el desarrollo de células tumorales. Incluso se ha descrito que podría ser un mecanismo de defensa tumoral. Se ha señalado al factor tisular como factor desencadenante de esta cascada de coagulación extrínseca. Este se produciría de manera importante en células tumorales de múltiples tumores (cáncer de mama, pulmón, colon, páncreas y leucemias), pero no en tejido sano, y se relacionaría con una mayor angiogénesis y resistencia a drogas^{22,30,31}.

El factor tisular tiene una estructura semejante a los receptores de la superfamilia de receptores citoquinas. Ello explicaría que se sobreexpresen en células malignas e inflamatorias al estar expuestas a una elevada cantidad de factores de crecimiento y citoquinas autocrinas y paracrinas. Además de interactuar con el factor VIIa para favorecer la coagulación, el factor tisular es un potente regulador del VEGF, lo que estaría asociado al desarrollo de angiogénesis tumoral^{22,32,33}.

Por otra parte, algunos estudios han mostrado que este factor participaría en la metástasis tumoral y la angiogénesis debido a mecanismos dependientes e independientes de la coagulación³⁴⁻³⁷. Por último, el inhibidor de la vía del factor VI tisular podría ser liberado por las heparinas (sobre todo, por las HBPM), siendo señalado como un mecanismo que estaría involucrado en el impacto sobre la supervivencia en pacientes con cáncer^{34,38,39}. En relación con esto, algunas HBPM han demostrado tener efectos antiangiogénicos *in vitro* e *in vivo*. En células humanas de cáncer de pulmón, mama y leucemia, bemiparina ha demostrado inhibir la formación de nuevos capilares y la migración endotelial inducida por el VEGF y el FGF-2 (factor 2 de crecimiento de fibroblastos)⁴⁰.

Además, bemiparina, pero no las HNF, mostró un efecto antiangiogénico y antivasculogénico en cultivos celulares del endotelio venoso del cordón umbilical y de células madre endoteliales, por lo que es importante elegir el fármaco y sus dosis adecuadas⁴¹.

Quimiosensibilización

La glicoproteína de membrana está relacionada con la resistencia a fármacos y se ha documentado en tumores de mama, ovario y renales. Estudios *in vitro* en células de cáncer de mama resistentes a doxorubicina demostraron el efecto de las HNF sobre las glicoproteínas de membrana y el consecuente incremento en la sensibilidad a doxorubicina por estas células⁴².

En modelos celulares de cáncer de ovario resistentes a cisplatino, tinzaparina demostró su capacidad de revertir dicha resistencia actuando sobre la vía canónica de señalización Wnt, principal mecanismo de resistencia de estas células. Por otra parte, los heparán sulfatos intensifican la actividad de señalización Wnt. Dado que las HBPM tienen también una estructura de GAG, podrían actuar interfiriendo en su actividad de superficie celular, aunque

los mecanismos moleculares aún no están del todo descritos y son motivo de continua investigación⁴³.

Esta misma actividad se estudió *in vivo* en *xenografts* con células resistentes y otros *xenografts* con células *wild type* (WT). Se observó una tendencia de crecimiento más lento al exponer a cisplatino y tinzaparina en los modelos resistentes frente a los WT. Esto probablemente estaría relacionado con que tinzaparina afectaría a la acumulación de cisplatino en los *xenografts* resistentes a platino⁴⁴.

Moléculas de adhesión: P-selectina y L-selectina

Las selectinas son moléculas de adhesión celular vascular involucradas en las interacciones que se dan entre leucocitos, plaquetas y células endoteliales⁴⁵. También pueden interactuar con células cancerosas y promover las metástasis^{45,46}. Por otra parte, las HNF y las HBPM pueden actuar sobre ellas⁴⁵⁻⁴⁷, aunque no todas las HBPM tienen el mismo efecto. Así, un estudio en modelos celulares reveló que nadroparina, y no así enoxaparina ni fondaparinux, inhibía la actividad de selectina y disminuía las metástasis pulmonares⁴⁸. Asimismo, los derivados de las heparinas sin efecto anticoagulante y los polisacáridos bacterianos O-sulfatos también han mostrado actuar y suprimir las interacciones mediadas por P y E-selectinas y atenuar la progresión de metástasis⁴⁸⁻⁵⁰.

Ciertas células cancerosas de mama expresan el receptor de quimioquina C-X-C tipo 4 (CXCR4), que les permite migrar específicamente a regiones que expresan quimioquina C-X-C ligando 12 (CXCL12) dentro del tejido normal^{51,52}. Esta presentación de quimioquinas a sus receptores dependería de los componentes GAG en la superficie celular de la matriz extracelular.

EVIDENCIA EN ENSAYOS CLÍNICOS

Heparinas

Varios estudios sugieren que los pacientes con neoplasias malignas tratados con HBPM junto con el tratamiento oncológico presentan mayor supervivencia, no solo por evitar los fenómenos tromboembólicos, sino por un posible efecto antitumoral independiente de su efecto anticoagulante, probablemente antiangiogénico, además de otros ya descritos⁴.

Los primeros resultados de estudios en pacientes con cáncer y trombosis venosa profunda (TVP) datan de 1992, cuando el tratamiento con HNF parecía inducir un cambio en la supervivencia.

Posteriormente, dos ensayos sugirieron que las HBPM tendrían un mayor impacto en la supervivencia respecto a las HNF.

El estudio de Prandoni y cols.⁵³ describió una reducción en la mortalidad global en el subgrupo de pacientes con TVP diagnosticados de cáncer y que recibieron HBPM en vez de HNF. Resultados similares se encontraron en el trabajo de Hull y cols.⁵⁴, donde se destacó una reducción del riesgo de mortalidad del 51% en pacientes tratados con HBPM para la TVP.

Al combinar los resultados de mortalidad por cáncer de ambos estudios, esta fue del 31% en el grupo tratado con HNF y del 11% en el grupo tratado con HBPM ($p = 0,005$)⁵⁵. Estos resultados han sido corroborados en metaanálisis posteriores, donde no solo el efecto sobre la mortalidad favorecía a las HBPM (*odds ratio* [OR]: 0,71), sino que además el riesgo de complicaciones hemorrágicas graves era menor con las HBPM (OR: 0,57), aunque ello no alcanzó una significación estadística⁵⁶. En este metaanálisis se concluye además que las HBPM son equivalentes en la prevención de recurrencias de eventos trombóticos.

El CMP es uno de los tumores más trombogénicos y donde se acumula la mayor parte de la

evidencia del efecto antitumoral de las heparinas. El fenómeno de hipercoagulabilidad se asocia a una mayor prevalencia de síndrome de vena cava superior, microtrombosis, síndromes paraneoplásicos como trombocitosis y el hallazgo de depósitos de fibrina en biopsias tumorales, lo que podría justificar el beneficio de la anticoagulación en estos pacientes. Uno de los primeros estudios se llevó a cabo en 28 pacientes con cáncer de pulmón localmente avanzado o metastásico. Mientras que los 14 pacientes tratados solo con quimioterapia progresaron sin respuesta tumoral y solo dos de ellos sobrevivieron hasta el momento del análisis, los otros 14 pacientes que recibieron quimioterapia y HNF presentaron hasta un 50% de las respuestas tumorales. En los dos pacientes que sobrevivieron tras progresión al tratamiento exclusivo con quimioterapia, se consiguió obtener respuesta tumoral en una segunda evaluación al añadir HNF al mismo esquema de quimioterapia⁵⁷. Otro estudio retrospectivo revisó el efecto de dalteparina y otras HBPM en combinación con la quimioterapia en 239 sujetos con CMP localizado o metastásico. En este caso, el 55% de los pacientes presentaba algún evento trombotico.

La SG a los dos años fue del 33% y del 15% entre aquellos que fueron tratados con el esquema PCDE (cisplatino-ciclofosfamida-doxorrubicina-etopósido) con y sin heparina, respectivamente, mientras que en los tratados con PE (cisplatino-etopósido), la supervivencia fue del 27% y del 12%, con y sin heparina, respectivamente. En el análisis multivariante del estudio heparina demostró ser un factor pronóstico independiente⁵⁸.

En este caso, los pacientes con trombosis y tratados con heparina obtuvieron mayor supervivencia con cualquiera de los esquemas pautados respecto a los que no padecían trombosis, que en sí se relaciona con peor pronóstico por la comorbilidad que entraña un fenómeno

trombotico. Estos resultados sugieren que la heparina podría colaborar en revertir esta situación.

Los resultados de un estudio retrospectivo del *Indian Journal of Cancer* sobre 67 pacientes con CMP (> 50% de los pacientes con metástasis) y sin antecedentes de trombosis demostraron una SG de 11,8 meses en aquellos enfermos que habían recibido dalteparina durante 4-6 meses, mientras que la SG fue de 6,5 meses en los que fueron tratados con dalteparina durante menos de 4 meses. Por otra parte, en aquellos tratados durante más de 6 meses con dalteparina la SG fue de 14,6 meses ($p = 0,001$). En su análisis univariante, el uso de dalteparina durante más de 6 meses se comportaba como factor protector respecto a recibirla durante menos de 4 meses⁵⁹. Tampoco en este estudio se vio incrementado el porcentaje de sangrados en las ramas de tratamiento prolongado.

Si bien son varios los resultados que sugerirían un impacto positivo de las heparinas sobre la supervivencia en pacientes diagnosticados con CMP, estos estudios carecen de un alto nivel de evidencia científica al tratarse de trabajos retrospectivos. Por esta razón también se han llevado a cabo investigaciones con metodologías prospectivas. En este sentido, destaca el estudio de Lebeau y cols. en 1994⁶⁰ en el que pacientes con CMP localizado o metastásico fueron elegidos aleatoriamente para recibir 8 ciclos de dos esquemas con 4 y 6 fármacos (grupo 1: lomustina, ciclofosfamida, doxorrubicina y etopósido cada 28 días frente al grupo 2: esquema alternante de lomustina, ciclofosfamida, doxorrubicina/cisplatino, VP16, vindesina cada 28 días), con y sin sales de heparina cálcica subcutánea durante 5 semanas.

El grupo de pacientes que resultó más favorecido fue el grupo 1 con enfermedad metastásica, que tuvo una SG a un año del 27% frente al 16% del grupo 2 ($p = 0,009$). Este beneficio

no se mantuvo a los dos y tres años, aunque se alcanzaron respuestas completas de hasta un 39% con la combinación de quimioterapia y heparina.

Más recientemente se ha publicado el estudio ABEL⁶¹ sobre pacientes con CMP, enfermedad limitada y tratados con quimioterapia y radioterapia. De forma aleatoria, los pacientes recibieron, junto al tratamiento antitumoral estándar, bemiparina a dosis de 3.500 UI SC diarias hasta la progresión de la enfermedad o durante 26 semanas como máximo frente a no recibir este tratamiento.

El ensayo demostró una mayor respuesta tumoral junto con mejoría en la SG (49,2 vs 161,8 semanas) y en la supervivencia libre de progresión (SLP) (38,8 vs 58,7 semanas) en el grupo tratado con bemiparina frente al grupo tratado solo con terapia antitumoral. La SG en el grupo de bemiparina al año y a los dos años fue del 90% y del 71%, respectivamente; frente al 41% y al 35%, respectivamente, en aquellos que no recibieron bemiparina. Todo ello sin un incremento en el riesgo de sangrado grave, trombocitopenias u otros acontecimientos adversos. Tampoco hubo eventos de TEV en el grupo de bemiparina, mientras que hubo dos casos en el grupo control.

Por otro lado, en el estudio RASTEN⁶², que investigó el efecto del tratamiento adyuvante con enoxaparina (dosis 1 mg/kg/día) en pacientes con CMP, no se encontró mejoría en la SG tras 8 años de seguimiento. Los análisis por subgrupos tampoco indicaron beneficios en los pacientes con enfermedad localizada. Por el contrario, sí se observó un efecto positivo (*hazard ratio* [HR]: 0,31; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0,11-0,84; $p = 0,02$) en la prevención de fenómenos tromboembólicos a favor del tratamiento con enoxaparina, pero con un mayor número de eventos de sangrados, ninguno grave.

Otros estudios prospectivos incluían pacientes con diagnóstico de un reciente evento tromboótico. Así, en el estudio CLOT, Lee y cols.⁶³ incluyeron a 676 pacientes con cáncer activo asociado a un reciente diagnóstico de TVP, TEP o ambos, para valorar el efecto de dalteparina frente a los antagonistas de la vitamina K durante 6 meses en el riesgo de recurrencia del TEV. Observaron que ese riesgo de recurrencias era menor en el grupo tratado con dalteparina (9%) frente al 17% en los pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K. Pero en este estudio no se alcanzó beneficio en supervivencia a los 6 meses (39% vs 41%; $p = 0,53$). Sin embargo, en el análisis *post hoc* de este estudio se encontró, en el subgrupo de pacientes sin metástasis, una SLP a los 12 meses de seguimiento del 80% en el grupo tratado con dalteparina frente a un 64% en el grupo tratado con antagonistas de la vitamina K, con un HR de 0,50 ($p = 0,03$) a favor de dalteparina, independientemente del estado funcional y del hábito tabáquico⁶⁴.

A pesar de estos hallazgos, aún no se puede establecer una relación causal entre el uso de HBPM, la inhibición de la proliferación celular y una mayor supervivencia⁶⁵.

En el estudio FAMOUS, Kakkar y cols.⁶⁶ incluyeron a 385 pacientes con distintas estirpes de cáncer activos localmente avanzados o metastásicos, sin eventos tromboembólicos previos, que fueron aleatorizados para recibir dalteparina durante un año frente a placebo, junto con quimioterapia estándar. A los 12 meses no se observó beneficio estadísticamente significativo en la supervivencia.

Sin embargo, el análisis *post hoc* de pacientes con buen pronóstico que vivieron más de 17 meses evidenció efectos positivos en el grupo tratado con dalteparina, con una SG a los dos años del 78% frente al 55% ($p = 0,03$) y a los tres años del 60% frente al 36% ($p = 0,03$).

Sin embargo, en el estudio MALT⁶⁷ sí se alcanzaron diferencias significativas en la supervivencia.

Pacientes diagnosticados de distintos tumores sólidos metastásicos o localmente avanzados fueron aleatorizados para recibir nadroparina en dosis terapéuticas durante 4 semanas en comparación con placebo. El resultado fue una supervivencia media de 8 meses en el grupo tratado con HBPM frente a 6,6 meses en el grupo con placebo (HR: 0,75; $p = 0,02$). Estas observaciones fueron más notorias en aquellos pacientes que tenían una esperanza de vida superior a 6 meses. En este estudio el riesgo de complicaciones hemorrágicas fue del 3% frente al 1% de los que recibieron placebo, no siendo significativo ($p = 0,12$).

El uso de heparina como adyuvante se ha investigado en dos estudios recientes. El estudio NVALT-8⁶⁸ (presentado en el Congreso Americano ASCO en 2016 por Harry J. M. Groen de la Universidad de Groningen) analizó el efecto de nadroparina diaria durante 16 semanas frente a placebo en 201 sujetos con carcinoma no microcítico de pulmón (CNMP) resecado. Los pacientes recibieron 4 ciclos de quimioterapia adyuvante con cisplatino/pemetrexed en pacientes con histología no escamosa o cisplatino/gemcitabina en histología escamosa. A pesar de la tendencia de la mediana de la SLP (mSLP), no hubo diferencias significativas (75,5 vs 36,1 meses, $p = 0,17$). Sin embargo, puesto que este estudio estaba planificado inicialmente para incluir a 600 pacientes, los autores concluyen que esta modificación del protocolo podría haber influido en los resultados. Tampoco se observaron diferencias en el riesgo de sangrados o complicaciones posquirúrgicas. Estos resultados son concordantes con los presentados en el congreso de la *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) del ensayo TILT fase III multicéntrico⁶⁹.

Fueron incluidos 549 pacientes con CNMP resecado en estadios I (65%), II o IIIA, y aleatorizados, transcurridas 8 semanas de la cirugía, a

recibir tinzaparina (dosis 100 UI/kg/día) durante 12 semanas frente al tratamiento estándar.

Tras un seguimiento de cinco años, no se detectaron beneficios en la supervivencia en la rama tratada con tinzaparina respecto al grupo control, y esta fue peor en el grupo de pacientes en estadios II-III.

Se ha señalado como un factor limitante para extraer conclusiones acerca de la capacidad antitumoral de las heparinas su heterogeneidad, a pesar de tener una actividad anticoagulante similar.

Se esperan los resultados de más estudios para poder terminar de aclarar si estos medicamentos anticoagulantes realmente tienen efectos antitumorales. Sin embargo, hoy en día no está indicado administrar heparina o agentes anticoagulantes a pacientes con cáncer sin un riesgo elevado de trombosis o sin antecedentes de trombosis²².

Warfarina

El efecto antitumoral de los inhibidores de la vitamina K se está estudiando y los resultados tampoco son alentadores.

Zacharski y cols. en su ensayo clínico F III (Estudio 75), selecciona pacientes con CMP y CNMP, cáncer de colon, cabeza y cuello, y páncreas. Los sujetos recibieron quimioterapia junto con warfarina o quimioterapia sola y se demostró que warfarina se asociaba a una mejoría en la supervivencia de los pacientes con CMP que estaban en tratamiento con quimioterapia ($p = 0,018$) frente a los pacientes con CNMP. En el resto de las patologías no se encontraron diferencias significativas^{70,71}. En un estudio prospectivo y aleatorizado de CMP avanzado, se encontró beneficio en la respuesta tumoral y en la supervivencia, pero hubo mayor número de hemorragias en el brazo de combinación de quimioterapia con warfarina,

produciendo hasta un 2% de las muertes en la rama de la combinación⁷².

Hay que tener en cuenta que los esquemas de quimioterapia utilizados eran muy diferentes a los actuales pues combinaban metotrexato, lomustina, ciclofosfamida y doxorubicina en un brazo y cisplatino, etopósido y hexametilmelamina en otro brazo. Estas combinaciones son especialmente trombogénicas respecto al esquema estándar actual cisplatino-etopósido⁷³.

Un estudio poblacional noruego publicado en *JAMA Internal Medicine* de 2017 arroja datos sobre la relación de warfarina en el riesgo de padecer cáncer. Del grupo poblacional que tomaba warfarina, el 9,4% fue diagnosticado de cáncer, y entre la población que no la tomaba se diagnosticó de cáncer al 10,6% de la población. La tasa de incidencia de cáncer de próstata (índice de riesgo relativo

[IRR]: 0,69), de mama (0,90) y de pulmón (0,80) fue menor en los pacientes que tomaban warfarina, destacando el grupo de pacientes con cáncer de pulmón y fibrilación auricular que presentaba la menor incidencia respecto al resto (IRR: 0,39). Sin embargo, respecto al cáncer de colon, warfarina no evidenció tener efectos en su incidencia en esta población. Pero el estudio WODIT no encontró reducción significativa del riesgo de desarrollar cáncer tras extender el tratamiento con warfarina durante un año a pacientes con TEV⁷⁴.

Por último, una reciente revisión de la Cochrane sobre el efecto de los antagonistas orales de la vitamina K en pacientes con cáncer, sin indicación de anticoagulación, concluye que no aportan un beneficio en la supervivencia⁷⁵.

A continuación, se incluye una tabla resumen (**Tabla I**) de los principales ensayos prospectivos.

Tabla I. Resumen de ensayos prospectivos.

Estudios	N	Heparina	Duración	Tumor	Estadio	Resultados
Lebeau y cols. (1994) ⁶⁰	277	Heparina cálcica	5 sem	CMP	Metastásico	SG1y: 2% vs 16%
ABEL (2013) ⁶¹	39	Bemiparina	26 sem	CMP	Localizado y localmente avanzado	SG: 161,8 vs 49,2 semanas
RASTEN (2017) ⁶²	377	Enoxaparina	–	CMP	Metastásico y localizado	Sin beneficio
CLOT (2003) ⁶³	676	Dalteparina vs warfarina	6 meses	Varios	Localizado	SLP: 80% vs 64%
FAMOUS (2004) ⁶⁶	385	Dalteparina	12 meses	Varios	Metastásico y localmente avanzado	SG2y: 78% vs 55% SG3y: 60% vs 36% (post hoc)
MALT (2005) ⁶⁷	148	Nadroparina	4 sem	Varios	Metastásico	SG: 8 vs 6,6 meses
NVALT-8 (2016) ⁶⁸	202	Nadroparina	16 sem	CNMP	Localizado	Sin beneficio
TILT (2017) ⁶⁹	549	Tinzaparina	12 sem	CNMP	Localizado	Sin beneficio

CMP: carcinoma microcítico de pulmón; CNMP: carcinoma no microcítico de pulmón; sem: semanas; SG: supervivencia global; SG1y: supervivencia global a un año; SG2y: supervivencia global a dos años; SG3y: supervivencia global a tres años; SLP: supervivencia libre de progresión.

CONCLUSIONES

- Aunque no existe suficiente evidencia científica para administrar anticoagulantes en pacientes con cáncer con la intención de mejorar el control tumoral y la supervivencia, existen datos que podrían justificar su evaluación en ensayos clínicos específicos, especialmente con HBPM.
- En el caso de los inhibidores de la vitamina K, la mayor frecuencia de sangrados supone un riesgo difícilmente asumible. Además, los datos negativos del metaanálisis de Cochrane⁷⁵ y la gran variabilidad de niveles en sangre al administrarse de forma concomitante con citostáticos, hacen de este grupo de anticoagulantes una opción terapéutica subóptima.
- Por otro lado, los resultados de los ensayos clínicos con HBPM son alentadores, aunque no concluyentes. Es probable que la propia estructura de las HBPM, la dosis e incluso la duración del tratamiento sean condicionantes para obtener ese efecto antitumoral. También estos estudios reflejan que el tipo de tumor puede condicionar su efectividad al igual que el estadio tumoral, obteniéndose los resultados más favorables en los pacientes con menor carga tumoral. La heterogeneidad de los estudios en la selección de pacientes hace que los resultados sean poco sólidos.
- A pesar de lo que podría sospecharse, el uso de HBPM durante meses no suponía un significativo aumento del riesgo de sangrado, aunque es cierto que en futuros ensayos clínicos se debería valorar el riesgo de complicaciones hemorrágicas y especificar el *score* establecido para su posible posterior aplicación.
- No sabemos si el efecto antitumoral de las heparinas podría estar basado en la prevención de eventos microtrombóticos que limitan la supervivencia de los pacientes, pero la base molecular de la acción de las heparinas y los resultados en este campo dan pie a seguir avanzando hacia la investigación traslacional, que incluso permita mejorar la estructura de las heparinas y ampliar sus indicaciones.
- La búsqueda de biomarcadores que apoyen el uso de las HBPM también debe ser un reto en la investigación de su efecto antitumoral. Si se obtuvieran resultados consistentes que apoyasen su efecto antitumoral y su necesidad de uso más allá de los 6 meses como se ha presentado en algunos estudios, la vía de administración subcutánea y diaria podrían producir rechazo y falta de adherencia terapéutica.
- En definitiva, en esta revisión se refleja que el efecto terapéutico de los anticoagulantes y, en concreto, de las heparinas, puede ir más allá del efecto de prevención y tratamiento de los eventos tromboembólicos, alcanzando un efecto positivo en la supervivencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. Clinique Medicale de l'Hotel-Dieu de Paris 2nd ed. Paris, France: The Sydenham Society; 1865. p. 654-712.
2. Albert-Weil J, Nehorias J. Two cases of neoplasms not justified for classical therapy, treated with intravenous injections of heparin and intramuscular injections of leech extracts. Rev Pathol Gen Physiol Clin. 1954;54(660):1014-20.
3. Takiuchi T, Blake EA, Matsuo K, Sood AK, Brasky TM. Aspirin use and endometrial cancer risk and survival. Gynecol Oncol. 2018;148(1):222-32.
4. Ying J, Zhou H-Y, Liu P, You Q, Kuang F, Shen Y-N, et al. Aspirin inhibited the metastasis of colon cancer cells by inhibiting the expression of toll-like receptor 4. Cell Biosci. 2018;8:1.
5. Din FVN, Dunlop MG, Stark LA. Evidence for colorectal cancer cell specificity of aspirin effects on NF kappa B signalling and apoptosis. Br J Cancer. 2004;91(2):381-8.
6. Zacharski LR, Ornstein DL, Mamourian AC. Low-molecular-weight heparin and cancer. Semin Thromb Hemost. 2000;26(Suppl 1):69-77.
7. Zacharski LR, Ornstein DL. Heparin and cancer. Thromb Haemost. 1998;80(1):10-23.
8. Borghesi LA, Yamashita Y, Kincade PW. Heparan sulfate proteoglycans mediate interleukin-7- dependent B lymphopoiesis. Blood. 1999;93(1):140-8.
9. Yoshie Y, Ohshima H. Synergistic induction of DNA strand breakage by cigarette tar and nitric oxide. Carcinogenesis. 1997;18(7):1359-63.
10. Norrby K. Heparin and angiogenesis: a low-molecular-weight fraction inhibits and a high-molecular-weight fraction stimulates angiogenesis systemically. Haemostasis. 1993;23(Suppl 1):141-9.
11. Norrby K, Ostergaard P. Basic-fibroblast-growth-factor-mediated *de novo* angiogenesis is more effectively suppressed by low-molecular-weight than by high-molecular-weight heparin. Int J Microcirc Clin Exp. 1996;16(1):8-15.
12. Jayson GC, Gallagher JT. Heparin oligosaccharides: inhibitors of the biological activity of bFGF on Caco-2 cells. Br J Cancer. 1997;75(1):9-16.
13. Vlodauskas I, Friedmann Y, Elkin M, Aingorn H, Atzmon R, Ishai-Michaeli R, et al. Mammalian heparanase: gene cloning, expression and function in tumor progression and metastasis. Nat Med. 1999;5(7):793-802.
14. Hulett MD, Freeman C, Hamdorf BJ, Baker RT, Harris MJ, Parish CR. Cloning of mammalian heparanase, an important enzyme in tumor invasion and metastasis. Nat Med. 1999;5(7):803-9.
15. Esko JD, Lindahl U. Molecular diversity of heparan sulfate. J Clin Invest. 2001;108(2):169-73.
16. Liu D, Shriver Z, Qi Y, Venkataraman G, Sasisekharan R. Dynamic regulation of tumor growth and metastasis by heparan sulfate glycosaminoglycans. Semin Thromb Hemost. 2002;28(1):67-78.
17. Whitelock JM, Murdoch AD, Iozzo RV, Underwood PA. The degradation of human endothelial cell-derived perlecan and release of bound basic fibroblast growth factor by stromelysin, collagenase, plasmin, and heparanases. J Biol Chem. 1996;271(17):10079-86.
18. Yang Y, Macleod V, Bendre M, Huang Y, Theus AM, Miao H-Q, et al. Heparanase promotes the spontaneous metastasis of myeloma cells to bone. Blood. 2005;105(3):1303-9.
19. Cassinelli G, Zaffaroni N, Lanzi C. The heparanase/heparan sulfate proteoglycan axis: A potential new therapeutic target in sarcomas. Cancer Lett. 2016;382(2):245-54.
20. Rivara S, Milazzo FM, Giannini G. Heparanase: a rainbow pharmacological target associated to multiple pathologies including rare diseases. Future Med Chem. 2016;8(6):647-80.
21. Cassinelli G, Dal Bo L, Favini E, Cominetti D, Pozzi S, Tortoreto M, et al. Supersulfated low-molecular-weight heparin synergizes with IGF1R/IR inhibitor to suppress synovial sarcoma growth and metastases. Cancer Lett. 2018;415:187-97.
22. Rickles FR, Patierno S, Fernández PM. Tissue factor, thrombin, and cancer. Chest. 2003;124(Suppl3):58-68S.
23. Dvorak HF, Senger DR, Dvorak AM. Fibrin as a component of the tumor stroma: origins and biological significance. Cancer Metastasis Rev. 1983;2(1):41-73.

24. Nagy JA, Brown LF, Senger DR, Lanir N, Van de Water L, Dvorak AM, et al. Pathogenesis of tumor stroma generation: a critical role for leaky blood vessels and fibrin deposition. *Biochim Biophys Acta*. 1989;948(3):305-26.
25. Van Hinsbergh VW, Collen A, Koolwijk P. Role of fibrin matrix in angiogenesis. *Ann NY Acad Sci*. 2001;936:426-37.
26. Williams CK, Pineo GF, Gallus AS, McCulloch PB. The relevance of platelet and fibrinogen kinetics and coagulation studies to extent of disease and performance status in patients with adenocarcinoma. *Med Pediatr Oncol*. 1980;8(4):367-74.
27. Yoda Y, Abe T. Fibrinopeptide A (FPA) level and fibrinogen kinetics in patients with malignant disease. *Thromb Haemost*. 1981;46(4):706-9.
28. Karpatkin S, Pearlstein E, Ambrogio C, Coller BS. Role of adhesive proteins in platelet tumor interaction *in vitro* and metastasis formation *in vivo*. *J Clin Invest*. 1988;81(4):1012-9.
29. Nierodzik ML, Chen K, Takeshita K, Li JJ, Huang YQ, Feng XS, et al. Protease-activated receptor 1 (PAR-1) is required and rate-limiting for thrombin-enhanced experimental pulmonary metastasis. *Blood*. 1998;92(10):3694-700.
30. Nash GF, Walsh DC, Kakkak AK. The role of the coagulation system in tumour angiogenesis. *Lancet Oncol*. 2001;2(10):608-13.
31. Mousa SA. Anticoagulants in thrombosis and cancer: the missing link. *Semin Thromb Hemost*. 2002;28(1):45-52.
32. Rickles FR, Shoji M, Abe K. The role of the hemostatic system in tumor growth, metastasis, and angiogenesis: tissue factor is a bifunctional molecule capable of inducing both fibrin deposition and angiogenesis in cancer. *Int J Hematol*. 2001;73(2):145-50.
33. Fernández PM, Rickles FR. Tissue factor and angiogenesis in cancer. *Curr Opin Hematol*. 2002;9(5):401-6.
34. Amirkhosravi A, Mousa SA, Amaya M, Francis JL. Antimetastatic effect of tinzaparin, a low-molecular-weight heparin. *J Thromb Haemost*. 2003;1(9):1972-6.
35. Bromberg ME, Konigsberg WH, Madison JF, Pawashe A, Garen A. Tissue factor promotes melanoma metastasis by a pathway independent of blood coagulation. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1995;92(18):8205-9.
36. Kakkak AK, Lemoine NR, Scully MF, Tebbutt S, Williamson RC. Tissue factor expression correlates with histological grade in human pancreatic cancer. *Br J Surg*. 1995;82(8):1101-4.
37. Mechtcheriakova D, Wlachs A, Holzmüller H, Binder BR, Hofer E. Vascular endothelial cell growth factor-induced tissue factor expression in endothelial cells is mediated by EGR-1. *Blood*. 1999;93(11):3811-23.
38. Francis JL, Amirkhosravi A. Effect of antihemostatic agents on experimental tumor dissemination. *Semin Thromb Hemost*. 2002;28(1):29-38.
39. Monroe DM, Key NS. The tissue factor-factor Vlla complex: procoagulant activity, regulation, and multitasking. *J Thromb Haemost*. 2007;5(6):1097-105.
40. Vignoli A, Marchetti M, Russo L, Cantalino E, Diani E, Bonacina G, Falanga A. LMWH bemiparin and ULMWH RO-14 reduce the endothelial angiogenic features elicited by leukemia, lung cancer or breast cancer cells. *Cancer Investigation*, 2011;29:153-61.
41. Da Pozzo E, Barsotti MC, Bendinelli S, Martelli A, Calderona V, Balabarini A, Martini C, Di Stefano R. Differential effects of fondaparinux and bemiparin on angiogenic and vasculogenesis-like processes. *Thrombosis Research*. 2012. doi: 10.1016/j.thromres.2012.03.013.
42. Angelini A, Di Febbo C, Ciofani G, Di Nisio M, Baccante G, Di Ilio C, et al. Inhibition of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance by unfractionated heparin: a new potential chemosensitizer for cancer therapy. *Cancer Biol Ther*. 2005;4(3):313-7.
43. Pfankuchen DB, Baltés F, Batool T, Li J-P, Schlesinger M, Bendas G. Heparin antagonizes cisplatin resistance of A2780 ovarian cancer cells by affecting the Wnt signaling pathway. *Oncotarget*. 2017;8(40):67553-66.
44. Mueller T, Pfankuchen DB, Wantoch von Rekowski K, Schlesinger M, Reipsch F, Bendas G. The Impact of the Low-Molecular-Weight Heparin Tinzaparin on the Sensitization of Cisplatin-Resistant Ovarian Cancers-Preclinical *In Vivo* Evaluation in Xenograft Tumor Models. *Molecules*. 2017;22(5). pii:E728.

45. Borsig L, Wong R, Hynes RO, Varki NM, Varki A. Synergistic effects of L- and P-selectin in facilitating tumor metastasis can involve non-mucin ligands and implicate leukocytes as enhancers of metastasis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(4):2193-8.
46. Varki NM, Varki A. Heparin inhibition of selectin-mediated interactions during the hematogenous phase of carcinoma metastasis: rationale for clinical studies in humans. *Semin Thromb Hemost*. 2002;28(1):53-66.
47. Borsig L, Wong R, Feramisco J, Nadeau DR, Varki NM, Varki A. Heparin and cancer revisited: mechanistic connections involving platelets, P-selectin, carcinoma mucins, and tumor metastasis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(6):3352-7.
48. Ludwig RJ, Alban S, Bistran R, Boehncke W-H, Kaufmann R, Henschler R, et al. The ability of different forms of heparins to suppress P-selectin function *in vitro* correlates to their inhibitory capacity on bloodborne metastasis *in vivo*. *Thromb Haemost*. 2006;95(3):535-40.
49. Mousa SA, Linhardt R, Francis JL, Amirkhosravi A. Anti-metastatic effect of a non-anticoagulant low-molecular-weight heparin versus the standard low-molecular-weight heparin, enoxaparin. *Thromb Haemost*. 2006;96(6):816-21.
50. Park K, Ki Lee S, Hyun Son D, Ah Park S, Kim K, Won Chang H, et al. The attenuation of experimental lung metastasis by a bile acid acylated-heparin derivative. *Biomaterials*. 2007;28(16):2667-76.
51. Mellor P, Harvey JR, Murphy KJ, Pye D, O'Boyle G, Lennard TWJ, et al. Modulatory effects of heparin and short-length oligosaccharides of heparin on the metastasis and growth of LMD MDA-MB 231 breast cancer cells *in vivo*. *Br J Cancer*. 2007;97(6):761-8.
52. Harvey JR, Mellor P, Eldaly H, Lennard TWJ, Kirby JA, Ali S. Inhibition of CXCR4-mediated breast cancer metastasis: a potential role for heparinoids? *Clin Cancer Res*. 2007;13(5):1562-70.
53. Prandoni P, Lensing AW, Buller HR, Carta M, Cogo A, Vigo M, et al. Comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with intravenous standard heparin in proximal deep-vein thrombosis. *Lancet*. 1992;339(8791):441-5.
54. Hull RD, Raskob GE, Pineo GF, Green D, Trowbridge AA, Elliott CG, et al. Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous intravenous heparin in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 1992;326(15):975-82.
55. Green D, Hull RD, Brant R, Pineo GF. Lower mortality in cancer patients treated with low-molecular-weight versus standard heparin. *Lancet*. 1992;339(8807):1476.
56. Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL, Hastie TJ, Garber AM. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*. 1999;130(10): 800-9.
57. Elias EG, Shukla SK, Mink IB. Heparin and chemotherapy in the management of inoperable lung carcinoma. *Cancer*. 1975;36(1):129-36.
58. Lebeau B, Baud M, Masanes M-J, Febvre M, Mokhtari T, Chouaid C. Optimization of small-cell lung cancer chemotherapy with heparin: a comprehensive retrospective study of 239 patients treated in a single specialized center. *Chemotherapy*. 2011;57(3):253-8.
59. Altinbas M, Dikilitas M, Ozkan M, Dogu GG, Er O, Coskun HS. The effect of small-molecular-weight heparin added to chemotherapy on survival in small-cell lung cancer - A retrospective analysis. *Indian J Cancer*. 2014;51(3):324-9.
60. Lebeau B, Chastang C, Brechot JM, Capron F, Dautzenberg B, Delaisements C, et al. Subcutaneous heparin treatment increases survival in small cell lung cancer. "Petites Cellules" Group. *Cancer*. 1994;74(1):38-45.
61. Lecumberri R, López Vivanco G, Font A, González Billalabeitia E, Gurrupide A, Gómez Codina J, et al. Adjuvant therapy with bempiparin in patients with limited-stage small cell lung cancer: results from the ABEL study. *Thromb Res*. 2013;132(6):666-70.
62. Ek L, Gezelius E, Bergman B, Bendahl PO, Anderson H, Sundberg J, et al; Swedish Lung Cancer Study Group (SLUSG). Randomized phase III trial of low-molecular-weight heparin enoxaparin in addition to standard treatment in small cell lung cancer: the RASTEN trial. *Ann Oncol*. 2018;29(2):398-404.
63. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkak AK, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(2):146-53.

64. Lee AYY, Rickles FR, Julian JA, Gent M, Baker RI, Bowden C, et al. Randomized comparison of low-molecular-weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *J Clin Oncol.* 2005;23(10):2123-9.
65. Noble S. Heparins and cancer survival: where do we stand? *Thromb Res.* 2014;133(Suppl.):S133-8.
66. Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z, Lemoine NR, Low V, Patel HK, et al. Low-molecular-weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS). *J Clin Oncol.* 2004;22(10):1944-8.
67. Klerk CPW, Smorenburg SM, Otten H-M, Lensing AWA, Prins MH, Piovella F, et al. The effect of low-molecular-weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. *J Clin Oncol.* 2005;23(10):2130-5.
68. Groen HJM, van der Heiden E, Klinkenberg TJ, Biesma B, Aerts J, Verhagen A, et al. Randomized phase III study of adjuvant chemotherapy with or without low-molecular-weight heparin in completely resected non-small cell lung cancer patients: The NVALT-8 study. American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting. June 3-7, 2016; Chicago, IL. Abstract 8506.
69. Meyer G, Besse B, Doubre H, Charles-Nelson A, Aquilanti S, Izadifar A, et al. Effect of low-molecular-weight heparin on survival of patient with resected non-small cell lung cancer: the tinzaparin in tumor lung trials (TILT) randomized Phase III. OC 46.5 Isth. En: XXVI Isth Congress and 63rd Annual SCC Meeting. Berlin, Germany. 2017.
70. Zacharski LR, Henderson WG, Rickles FR, Forman WB, Cornell CJ, Forcier RJ, et al. Effect of warfarin on survival in small cell carcinoma of the lung. Veterans Administration Study No. 75. *JAMA.* 1981;245(8):831-5.
71. Zacharski LR, Henderson WG, Rickles FR, Forman WB, Cornell CJ, Forcier RJ, et al. Effect of warfarin anticoagulation on survival in carcinoma of the lung, colon, head and neck, and prostate. Final report of VA Cooperative Study #75. *Cancer.* 1984;53(10):2046-52.
72. Chahinian AP, Probert KJ, Ware JH, Zimmer B, Perry MC, Hirsh V, et al. A randomized trial of anticoagulation with warfarin and of alternating chemotherapy in extensive small-cell lung cancer by the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol.* 1989;7(8):993-1002.
73. Silberberg JM, Zucker S. Warfarin anticoagulation for small-cell lung cancer: evidence against a cytotoxic or anticoagulant mechanism. *J Clin Oncol.* 1990;8(1):182-4.
74. Haaland GS, Falk RS, Straume O, Lorens JB. Association of Warfarin Use with Lower Overall Cancer Incidence Among Patients Older Than 50 Years. *JAMA Intern Med.* 2017;177(12):1774-80.
75. Kahale LA, Hakoum MB, Tsoikian IG, Matar CF, Barba M, Yosucio VED, et al. Oral anticoagulation in people with cancer who have no therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;12:CD006466.

CASO CLÍNICO 1

PACIENTE CON CARCINOMA NO MICROCÍTICO DE PULMÓN EN TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA

ANTECEDENTES PERSONALES Y FAMILIARES

Acude un varón de 42 años a consultas externas del Servicio de Oncología Médica.

Nunca había sido fumador. No tenía factores de riesgo cardiovascular y no presentaba enfermedades respiratorias.

Situación basal: el paciente es independiente para las actividades básicas diarias. Tiene un nivel 0 en la escala ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*). Profesión: mecánico durante 10 años y actualmente taxista.

De origen venezolano, reside en España desde marzo de 2016. Sin antecedentes familiares oncológicos.

HISTORIA ONCOLÓGICA

El paciente acude, remitido desde el Servicio de Urgencias, a las Consultas de Tumores Torácicos de Neumología en julio de 2016 por historia de tos con esputos hemoptoicos escasos y de hábito fluctuante durante los últimos 6-7 meses. En su país de origen se había realizado dos radiografías de tórax que el paciente aporta y se revisan en la consulta sin hallazgos patológicos, así como una prueba de Mantoux que resultó negativa. En el Servicio

de Urgencias se le realizó una nueva radiografía de tórax con hallazgo de un infiltrado hiliar derecho.

Se realiza una tomografía axial computarizada (TAC) torácica, hallándose una masa hiliar derecha de 8 cm aproximadamente que parece invadir ambos lóbulos, superior y medio derechos, con adenopatías hiliares ipsilaterales de dudosa significación. El Servicio de Neumología programó una fibrobroncoscopia, hallándose la mucosa endobronquial derecha eritematosa y friable a nivel del bronquio principal derecho cerca de la carina sublobar superior. La toma de la biopsia fue concordante con un carcinoma escamoso p40 positivo. Se presentó el caso en el Comité Multidisciplinar de Tumores Torácicos y se completó el estudio ganglionar con tomografía por emisión de positrones (PET) y ecobroncoscopia (EBUS), que resultaron negativas para malignidad. También estudio de pruebas funcionales respiratorias con niveles de volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV₁) y capacidad de difusión del monóxido de carbono (DCLO) óptimos para resecabilidad.

Con estos resultados se programó una cirugía con bilobectomía superior y media derechas y linfadenectomía en septiembre de 2016.

El resultado definitivo de Anatomía Patológica fue de una masa tumoral de 101 mm concordante con carcinoma escamoso de pulmón con márgenes libres y amplios (R0), sin afectación pleural, y linfadenectomía negativa para malignidad (mapeo 11R 10R, 4R, 4L y 7). Con un estadio IIIA (N0) se propone para recibir quimioterapia adyuvante en noviembre de 2016 según el esquema cisplatino 75 mg/m² D1/vinorelvina oral 80 mg/m² D1-D8, cada 21 días, durante 4 ciclos. Se decidió hacer estudios moleculares a la muestra dadas las características clínicas del paciente con resultado negativo para mutación en receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y expresión de ligando 1 de muerte programada (PDL1) del 0%.

El paciente recibió los 4 ciclos de quimioterapia adyuvante finalizando en marzo 2017 sin retrasos, pero con toxicidad digestiva gastrointestinal (GI), y actualmente lleva 10 meses en seguimiento sin evidencia de recidiva tumoral.

DISCUSIÓN

La supervivencia estimada para este tipo de pacientes con carcinoma de pulmón pT4 según la AJCC 7ª edición es del 38% a 5 años¹ y de un 65% al año según la 8ª edición².

El carcinoma escamoso de pulmón es de los que con mayor frecuencia invaden la pleura visceral (26%) respecto a los adenocarcinomas (17%), lo cual conlleva un peor pronóstico, pero no es el caso de nuestro paciente.

Este paciente podría haber sido un buen candidato a participar en los ensayos de adyuvancia fase III NVALT-8³ o TILT⁴ con quimioterapia con o sin HBPM para CNMP. Ambos ensayos incluyeron pacientes con CNMP resecao y se aleatorizaban a recibir nadroparina durante 16 semanas en el ensayo NVALT-8 o tinzaparina durante 12 semanas en el ensayo TILT,

junto con quimioterapia estándar adyuvante. Se excluyeron todos los pacientes con contraindicación para recibir HBPM, los que habían recibido tratamiento previo de quimio o radioterapia y los pacientes R1. Ninguno de los dos estudios demostró aumentar la supervivencia, pero tampoco se presentaron complicaciones hemorrágicas o posquirúrgicas en las ramas experimentales. En el estudio NVALT-8 el objetivo principal fue la supervivencia libre de progresión (SLP). La mayoría de los pacientes presentaba estadios entre IIB y IIIA (pT1pN1: 29%; pT2pN1: 25%; pT3pN0: 19%; pT1-4pN0-2: 19%) y se aleatorizaron a recibir nadroparina diaria (durante 2 semanas a dosis terapéuticas y 14 semanas a mitad de dosis) (n = 99) vs placebo (n = 102), junto con el esquema de quimioterapia estándar (cisplatino/pemetrexed en adenocarcinomas o cisplatino/gemcitabina en escamosos) durante 4 ciclos, a las 4-6 semanas de la resección quirúrgica. Se planificó estudiar la SLP en función del valor de captación normalizado (SUV) que presentaba en la imagen de la PET prequirúrgica (SUV ≥ 10 vs < 10).

A pesar de alcanzar una *hazard ratio* de 0,74 y una tendencia hacia mayor supervivencia en la rama de estudio, alcanzando hasta 75,5 meses de SLP frente a 36,1 meses en la rama de placebo, la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,17$). Tampoco se encontraron diferencias de supervivencia libre de recaída (SLR) en función de la actividad metabólica prequirúrgica por PET. Los autores justifican este resultado por la modificación del protocolo, que obligó a reducir el tamaño muestral por la dificultad de reclutamiento, pasando de 600 a 202 participantes. A pesar de esto, se supone que el estudio mantenía un poder del 80% para detectar diferencias significativas en los 94 eventos. En la actualidad los resultados de SG están pendientes.

En el estudio TILT fase III el objetivo primario era la SG con un seguimiento a 5,7 años,

siendo el mínimo un seguimiento a 3 años desde la última inclusión. Se analizaron finalmente 549 pacientes y se aleatorizaron a las 8 semanas de la cirugía, de manera balanceada, a recibir tinzaparina 100 UI/kg/24 h, sin rama placebo, junto con la quimioterapia estándar adyuvante, frente a solo tratamiento estándar. El 65,4% de los pacientes tenían un estadio I frente a un 34,6% en los estadios II y III. A los 5 años la SG no fue diferente entre la rama control y la experimental, con *hazard ratio* de 1,24. Además, en el estudio planificado de SG según E I o E II-III, tampoco se obtuvo beneficio en supervivencia al añadir tinzaparina a la quimioterapia adyuvante.

Es de destacar que, incluso en pacientes a las 4-6 semanas de la resección quirúrgica, el uso de HBPM a dosis terapéuticas del estudio NVALT-8 no influyó en el riesgo de sangrados o complicaciones posquirúrgicas. Ciertamente es que un criterio de exclusión era la contraindicación para recibir HBPM en este contexto y por ello es probable que, si estos estudios hubieran sido positivos para supervivencia, la indicación de HBPM no habría sido extensible para toda la población por el riesgo de sangrado posquirúrgico individual.

También sería debatible el tiempo de administración de la heparina adyuvante y la dosis, puesto que en otros estudios con resultados positivos para supervivencia en tumores no resecados llegaron a alcanzar las 26 semanas de tratamiento con HBPM⁵.

Esta falta de beneficio en la SLP y la SG puede explicarse por los resultados de otros estudios, donde los fármacos antiangiogénicos en el plano adyuvante no mejoraban el riesgo de recidiva tumoral, por ejemplo, en el cáncer de colon. Al suponerse un efecto antiangiogénico de las HBPM junto con otros efectos como la inhibición de las metástasis o el control de la matriz extracelular, se entiende que los mejores resultados del efecto antitumoral de las heparinas se alcanzarían en sujetos con enfermedad localmente avanzada o metastásica.

La población del estudio TILT eran mayoritariamente pacientes en estadio I, donde no se observaron diferencias significativas en SG. Sin embargo, en los estadios II-III se observó una peor supervivencia en los pacientes que recibieron tinzaparina, con diferencias significativas, sin modificar la SLP. Mientras que en el estudio NVALT-8 la mayoría eran E IIB y IIIA, donde se observó tendencia a mejor SLP, aunque sin alcanzar significación estadística. Puesto que la SG es del 66% para estadios pT2a y hasta del 75% para los pN0 a los 5 años tras resección quirúrgica, la inclusión de este subgrupo de pacientes puede dificultar encontrar pequeños beneficios cuando se añade HBPM a la quimioterapia adyuvante. Es por ello por lo que posiblemente los estudios debieran centrarse en subgrupos de mayor riesgo de recaída como serían los E III, a pesar de que la situación de tratamiento multidisciplinar pueda dificultar el análisis de los resultados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, Ball D, Kim J, Lyons G, et al.; IASLC Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Boards and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2015;10(7):990-1003.
2. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al.; International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Boards, and Participating Institutions; International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee Advisory Boards and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2016;11(1):39-51.
3. Groen HJM, van der Heiden E, Klinkenberg TJ, Biesma B, Aerts J, Verhagen A, et al. Randomized phase III study of adjuvant chemotherapy with or without low-molecular-weight heparin in completely resected non-small cell lung cancer patients: The NVALT-8 study. *American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting.* June 3-7, 2016; Chicago, IL. Abstract 8506.
4. Meyer G, Besse B, Doubre H, Charles-Nelson A, Aquilanti S, Izadifar A, et al. Effect of low-molecular-weight heparin on survival of patient with resected non-small cell lung cancer: the tinzaparin in tumor lung trials (TILT) randomized Phase III. OC 46.5 Isth. En: XXVI Isth Congress and 63rd Annual SCC Meeting. Berlin, Germany. 2017.
5. Lecumberri R, López Vivanco G, Font A, González Billalabeitia E, Gurrupide A, Gómez Codina J, et al. Adjuvant therapy with bemiparin in patients with limited-stage small cell lung cancer: results from the ABEL study. *Thromb Res.* 2013;132(6):666-70.

CUESTIONARIO 1

Respecto al caso clínico presentado, responde a las siguientes preguntas.

1. Ante un paciente con cáncer de pulmón estadio E IIIA (N0) reseccable y operable, sin trombosis asociada, ¿qué opciones terapéuticas plantearía de inicio?

- a. Tratamiento de quimioterapia y radioterapia concurrentes con heparina de bajo peso molecular (HBPM), puesto que algunos estudios en enfermedad localmente avanzados han aportado beneficio en supervivencia.
- b. Resección quirúrgica seguida de quimioterapia adyuvante con HBPM durante 12 o 16 semanas, si no presenta riesgo de sangrado, y si la PET prequirúrgica tiene un valor de captación normalizado (SUV) > 10.
- c. Resección quirúrgica seguida de quimioterapia adyuvante estándar sin HBPM, puesto que los estudios NVALT-8 y TILT no han logrado demostrar beneficio en la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP), respectivamente.
- d. Explicaría al paciente los resultados de los ensayos clínicos, y aun teniendo riesgo de sangrado, optaría por ofrecer quimioterapia con heparina adyuvante, pues el beneficio supera el riesgo de complicaciones posquirúrgicas.

2. Según los estudios NVALT-8 y TILT de reciente publicación, ¿qué conclusión es la incorrecta?

- a. El tiempo de heparina adyuvante era menor de 6 meses en ambos estudios.
- b. El objetivo primario es la SLP en el ensayo NVALT-8 y la SG en el ensayo TILT.
- c. La mayoría de los pacientes era EIIIB-IIA en NVALT-8 y E I en el estudio TILT.
- d. Ambos son estudios fase II.

3. En un paciente con trombosis de vena cava superior asociada a catéter central en el contexto de quimioterapia adyuvante tras la intervención por carcinoma de pulmón no microcítico, ¿qué le recomendaría?

- a. Añadiría HBPM durante 16 semanas a la quimioterapia adyuvante según el estudio NVALT-8, puesto que puede ser beneficioso en la SG, aunque actualmente está pendiente de resultados.
- b. No añadiría una HBPM a su tratamiento adyuvante, puesto que tiene alto riesgo de complicación posquirúrgica.
- c. Seguiría las recomendaciones de "Profilaxis y Tratamiento de la trombosis asociada a catéter venoso central".
- d. No añadiría una HBPM a su tratamiento adyuvante, puesto que no ha demostrado beneficio en supervivencia.

CUESTIONARIO 1

4. Señale la afirmación correcta respecto a los estudios NVALT-8 y TILT.

- a. Ninguno de los estudios alcanza su objetivo primario y, por tanto, no se puede recomendar esta pauta a los pacientes con carcinoma microcítico de pulmón (CNMP) de manera adyuvante junto a la quimioterapia estándar.
- b. Son estudios realizados en diferentes tipos de cáncer y, por tanto, sus resultados son extensibles para cualquier patología.
- c. Puesto que la tendencia del estudio NVALT-8 es hacia la mejoría libre de progresión, podríamos usar HBPM en pacientes que no presentan riesgo de sangrado o complicación posquirúrgica.
- d. Si se presentase un paciente con CNMP estadio IIIA reseca y desease recibir una HBPM junto con su tratamiento adyuvante, se la pautaría fuera del ensayo clínico, puesto que no tiene riesgo de sangrados o complicaciones mayores y existe una tendencia a la mejoría de la SLP en el estudio NVALT-8.

CASO CLÍNICO 2

PACIENTE CON CARCINOMA MICROCÍTICO DE PULMÓN Y TRATAMIENTO CON HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR

INTRODUCCIÓN

Mujer de 51 años, remitida desde el Servicio de Neumología a la consulta del Servicio de Oncología Médica.

ANTECEDENTES FAMILIARES Y PERSONALES

Su padre fue intervenido de cáncer de colon a los 70 años.

Fumadora de más de 50 paquetes/año.

Alérgica al ácido fusidínico.

Presenta hipotiroidismo, en tratamiento.

Intervenciones quirúrgicas: amigdalectomía.

Tratamiento habitual: EUTIROX® 100/125 mg a días alternos. Vitamina D.

HISTORIA ONCOLÓGICA

Remitida por el médico de Atención Primaria por aumento progresivo de la disnea de 3 meses de evolución, acompañada de tos sin expectoración. Se solicitan las siguientes exploraciones complementarias:

- Tomografía computarizada (TC) de tórax-abdomen-pelvis (TAP): objetiva una masa hilar izquierda de 4,7×5,4 cm de diámetro, compatible con neoformación primaria

que condiciona atelectasia prácticamente total del lóbulo superior y llingula.

- Fibrobroncoscopia: se observa obstrucción en el embudo de la entrada al lóbulo superior izquierdo por una mucosa de aspecto tumoral que se biopsia. El diagnóstico anatomopatológico describe un carcinoma de células pequeñas (microcítico, *oat cell*) con un índice de proliferación (Ki67) del 70%.

Se completa el estudio de extensión con un PET-TC (tomografía computarizada por emisión de positrones), que objetiva la masa hilar izquierda de aspecto maligno desde el punto de vista metabólico (SUV: 13,4), sin otros datos de afectación. Se realiza también una resonancia magnética (RM) cerebral, que no muestra hallazgos patológicos.

Con el juicio diagnóstico de carcinoma microcítico de pulmón con enfermedad localizada, cT3N0M0, se presenta el caso al Comité de Tumores Torácicos, decidiéndose tratamiento quimiorradioterápico con intención radical.

EVOLUCIÓN

La paciente recibió 3 ciclos de quimioterapia según el esquema cisplatino-etopósido,

seguidos de otros 3 ciclos concomitantes con el tratamiento radioterápico, con una buena tolerancia (salvo por neuropatía grado 1 residual). La TC de reevaluación intermedia tras los 3 primeros ciclos objetivó una respuesta parcial tumoral y, como hallazgo incidental, trombosis de la vena ilíaca izquierda. La paciente inició tratamiento con HBPM, sin presentar complicaciones hemorrágicas.

La TC de reevaluación tras finalizar el tratamiento describió una disminución llamativa de la masa hilar izquierda, y la PET-TC realizada no mostró viabilidad tumoral a nivel metabólico.

Dada la respuesta tumoral, se remitió de nuevo al Servicio de Oncología Radioterápica para la administración de radioterapia holocraneal profiláctica.

Tras 36 meses de seguimiento, las pruebas de imagen no muestran signos de recidiva tumoral. El tratamiento anticoagulante se mantuvo durante 12 meses.

DISCUSIÓN

El CMP es uno de los tumores que asocian mayor número de eventos tromboembólicos.

También reúne la mayor parte de datos sobre el efecto antitumoral de las heparinas, aunque estos estudios en su mayoría son retrospectivos.

Al igual que la larga supervivencia de la paciente de nuestro caso, en el estudio retrospectivo de Lebeau y cols.¹, que analizó el efecto de las HBPM en combinación con quimioterapia en 239 pacientes con CMP, se objetivó que aquellos sujetos tratados con heparina obtuvieron mayor supervivencia respecto a los que no recibieron heparina. En el caso del esquema con cisplatino-etopósido, la supervivencia fue del 27% y del 12% a los dos años con y sin heparina, respectivamente, sin hallar un aumento del riesgo de hemorragia grave.

Respecto a la posibilidad de haber añadido tratamiento anticoagulante a nuestra paciente desde el inicio (sin evento trombótico previo), tenemos algunos datos al respecto sopesando el riesgo de sangrado.

Entre los estudios prospectivos, en el estudio ABEL², pacientes con CMP y enfermedad limitada fueron aleatorizados a recibir tratamiento de quimiorradioterapia o ese mismo tratamiento más tratamiento adyuvante con 3.500 UI diarias de bemiparina durante 26 semanas.

Los resultados mostraron una tendencia a una mayor respuesta tumoral y mejoría de la SLP y SG (SG al año y a los dos años del 90% y del 71%, respectivamente). Sin embargo, el estudio RASTEN³, que analizó el tratamiento aleatorizado con enoxaparina a dosis supra-profilácticas (1 mg/kg) frente a placebo en pacientes con CMP con enfermedad localizada y diseminada, no encontró beneficio en la SG y sí en la disminución de eventos tromboembólicos. Además, se asoció un mayor número de sangrados, ninguno grave. El estudio retrospectivo de Altinbas y cols.⁴, en pacientes con CMP y sin antecedente de trombosis, comparó la SG entre los grupos que recibieron dalteparina menos de 4 meses, durante 4-6 meses y más de 6 meses, con un beneficio en la SG para el tratamiento prolongado (6,5 vs 11,8 vs 14,6 meses, $p = 0,001$), y sin asociar un mayor riesgo de sangrado.

En cuanto al tipo de medicación anticoagulante recomendada, una HBPM en nuestro caso, también tenemos datos al respecto. El estudio CLOT⁵, prospectivo, compara dalteparina frente a antagonistas de la vitamina K en pacientes con cáncer activo. Obtuvieron un menor riesgo de recurrencia de evento trombótico los pacientes tratados con dalteparina, pero sin alcanzar beneficio en la supervivencia a los 6 meses (39% vs 41%, $p = 0,53$) en la población global. Sin embargo, el análisis *post-hoc* encontró en el subgrupo

de pacientes sin metástasis una supervivencia global del 80% en el grupo tratado con dalteparina frente al 64% en el grupo tratado con antagonistas de la vitamina K, con un HR de 0,50 ($p = 0,03$) a favor de dalteparina, independientemente del estado funcional y del hábito tabáquico⁶.

Los datos combinados de dos estudios más antiguos, Prandoni y cols.⁷ y Hull y cols.⁸,

comparan la mortalidad de pacientes con cáncer y TVP que reciben HBPM frente a HNF, siendo del 11% vs 31% ($p = 0,005$)⁹. También en un metaanálisis posterior¹⁰ se observó esta disminución del riesgo de mortalidad, *odds ratio* (OR): 0,71, junto con una disminución del riesgo de sangrado grave en los pacientes tratados con HBPM, OR: 0,57, que no alcanzó la significación estadística necesaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lebeau B, Baud M, Masanes M-J, Febvre M, Mokhtari T, Chouaid C. Optimization of small-cell lung cancer chemotherapy with heparin: a comprehensive retrospective study of 239 patients treated in a single specialized center. *Chemotherapy*. 2011;57(3):253-8.
2. Lecumberri R, López Vivanco G, Font A, González Billalabeitia E, Gurrupide A, Gómez Codina J, et al. Adjuvant therapy with bemiparin in patients with limited-stage small cell lung cancer: results from the ABEL study. *Thromb Res*. 2013;132(6):666-70.
3. Ek L, Gezelius E, Bergman B, Bendahl PO, Anderson H, Sundberg J, et al.; Swedish Lung Cancer Study Group (SLUSG). Randomized phase III trial of low-molecular-weight heparin enoxaparin in addition to standard treatment in small cell lung cancer: the RASTEN trial. *Ann Oncol*. 2018;29(2):398-404.
4. Altinbas M, Dikilitas M, Ozkan M, Dogu GG, Er O, Coskun HS. The effect of small-molecular weight heparin added to chemotherapy on survival in small-cell lung cancer - a retrospective analysis. *Indian J Cancer*. 2014;51(3):324-9.
5. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin *versus* a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(2):146-53.
6. Lee AY, Rickles FR, Julian JA, Gent M, Baker RI, Bowden C, et al. Randomized comparison of low-molecular-weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *J Clin Oncol*. 2005;23(10):2123-9. Epub 2005 Feb 7.
7. Prandoni P, Lensing AW, Buller HR, Carta M, Cogo A, Vigo M, et al. Comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with intravenous standard heparin in proximal deep-vein thrombosis. *Lancet*. 1992;339(8791):441-5.
8. Hull RD, Raskob GE, Pineo GF, Green D, Trowbridge AA, Elliott CG, et al. Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous intravenous heparin in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 1992;326(15):975-82.
9. Green D, Hull RD, Brant R, Pineo GF. Lower mortality in cancer patients treated with low-molecular-weight *versus* standard heparin. *Lancet*. 1992;339(8807):1476.
10. Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL, Hastie TJ, Garber AM. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*. 1999;130(10):800-9.

CUESTIONARIO 2

Respecto al caso clínico presentado, responde a las siguientes preguntas.

1. En relación con el carcinoma microcítico de pulmón (CMP), señale la opción incorrecta.

- a. Es uno de los tumores más trombogénicos y donde se acumula la mayor parte de la evidencia del efecto antitumoral de las heparinas.
- b. El fenómeno de hipercoagulabilidad se asocia a mayor prevalencia de síndrome de vena cava superior, y síndromes paraneoplásicos como la trombocitosis.
- c. Son varios los resultados que sugieren un impacto positivo de las heparinas sobre la supervivencia en pacientes con CMP, y la mayoría de estos estudios tiene un alto nivel de evidencia científica al tratarse de trabajos prospectivos.
- d. Aún no se puede establecer una relación causal entre el uso de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y la inhibición de la proliferación celular.

2. Respecto al tipo de tratamiento anticoagulante recomendado para esta paciente, señale la opción correcta.

- a. Según el estudio de Prandoni y el estudio de Hull, el tratamiento más indicado sería una heparina no fraccionada (HNF), al asociarse con una mayor reducción del riesgo de mortalidad, frente a las HBPM.
- b. El análisis *post hoc* del estudio CLOT encontró en el subgrupo de pacientes sin metástasis una mayor supervivencia global a los 12 meses de seguimiento en el grupo tratado con dalteparina frente al grupo tratado con antagonistas de la vitamina K.
- c. Para prevenir el riesgo de recurrencia del evento trombótico sería más recomendable pautar antagonistas de la vitamina K, según el estudio CLOT.
- d. Serían suficientes 4 meses de tratamiento con una HBPM según los resultados del trabajo de Altinbas y cols., por asociar una supervivencia global (SG) similar al tratamiento durante más de 6 meses.

3. Con los datos del estudio ABEL en pacientes con enfermedad limitada y tratados con quimiorradioterapia concurrente y bemiparina, indique la opción correcta.

- a. Es un trabajo que carece de alto nivel de evidencia científica al no estar aleatorizado.
- b. Los datos muestran una tendencia a alcanzar mayor respuesta tumoral y mejoría de la SG con bemiparina, pero no mejoría en la supervivencia libre de progresión (SLP).
- c. Los pacientes tratados con bemiparina presentaron un incremento en el riesgo de sangrado grave.
- d. La SG al año fue del 90% y a los dos años del 71% en los pacientes tratados con bemiparina.

CUESTIONARIO 2

4. Según el estudio RASTEN de adición de enoxaparina al tratamiento de pacientes con CMP, ¿qué beneficio/riesgo hubiese obtenido nuestra paciente de la indicación de una HBPM preventiva?

a. Mejoría de la SG, con mayor riesgo de eventos de sangrado no grave.

b. Disminución del riesgo de fenómenos tromboembólicos, con mayor riesgo de eventos de sangrado grave.

c. Disminución del riesgo de fenómenos de tromboembólicos, con mayor riesgo de eventos de sangrado no grave.

d. Las opciones a y c son ciertas.

Formación Médica Continuada

Solicitada la acreditación a la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid (SNS)

Para acceder al cuestionario de acreditación, regístrese en la plataforma:

www.springerhealthcareacademy.com

Siga estos pasos para completar el registro:

- 1 Haga clic en **Registrarse** y aporte todos los datos, acepte los términos de uso y finalice haciendo clic en **crear cuenta**.
- 2 Recibirá un email con un enlace para la confirmación del registro.
- 3 Una vez confirmado, entre de nuevo en la plataforma e introduzca su email y la contraseña elegida en el momento del registro, pudiendo así acceder como usuario confirmado.
- 4 Busque el curso en el buscador que encontrará al acceder a la página: **Actualizaciones Clínicas en ETV en pacientes oncológicos. Edición 2018**. La primera vez que entre al curso se le solicitará el código de matriculación:

SEOM

- 5 Una vez lo haya hecho quedará matriculado en el curso y podrá ver los contenidos y el cuestionario de acreditación.

Para obtener la acreditación deberá responder correctamente al 80% de las preguntas de los distintos módulos que conforman el curso, la calificación final será el resultado de la suma de calificaciones de cada módulo.

© 2018 SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica)
© 2018 Las Autoras

El contenido del documento refleja las opiniones, criterios, conclusiones y/o hallazgos de los autores. Cualquier producto mencionado deberá ser prescrito y utilizado de acuerdo con la ficha técnica autorizada en España.

Con la colaboración de:



Investigamos para crecer en salud