

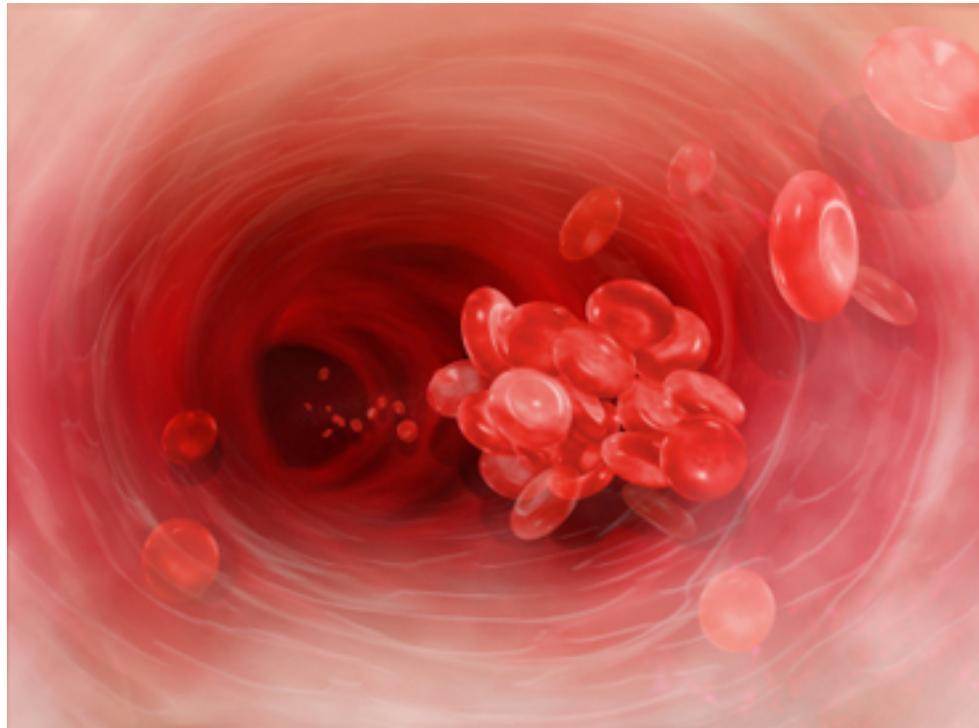


TROMBOSIS Y CÁNCER

Pedro Pérez Segura

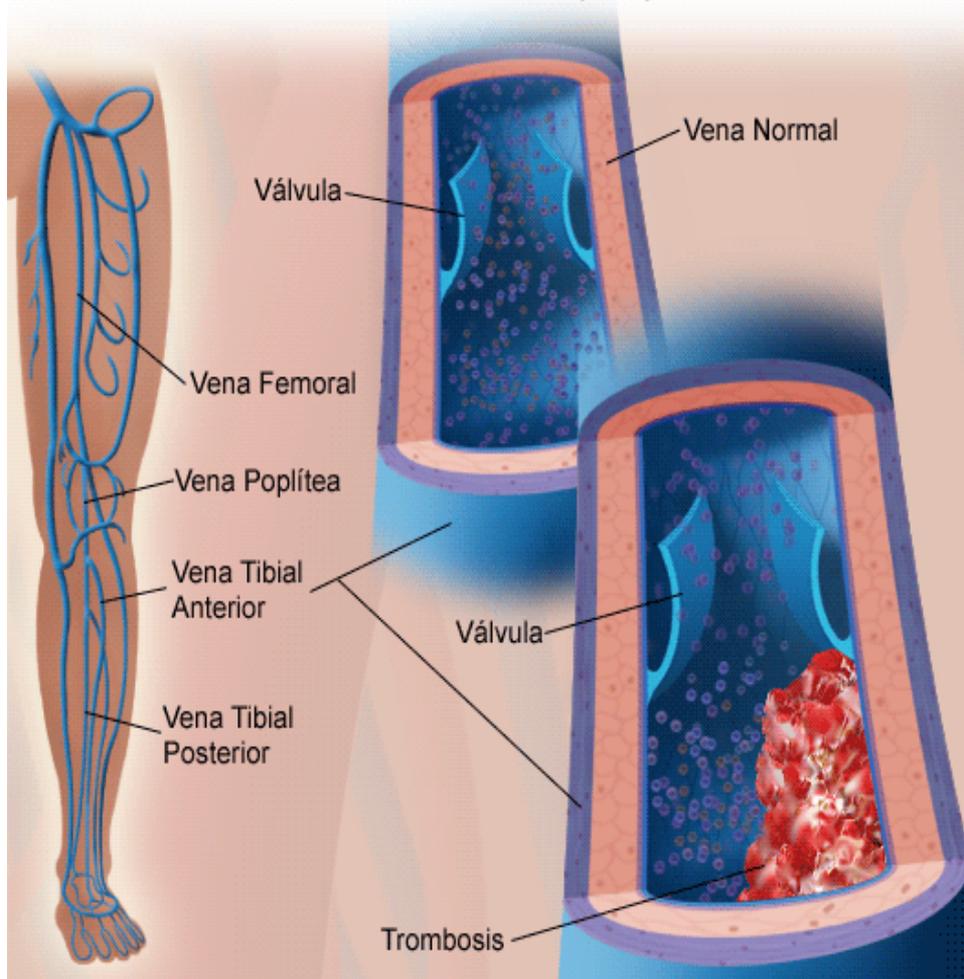
Oncología Médica

TROMBOSIS Y CÁNCER: UN PROBLEMA REAL



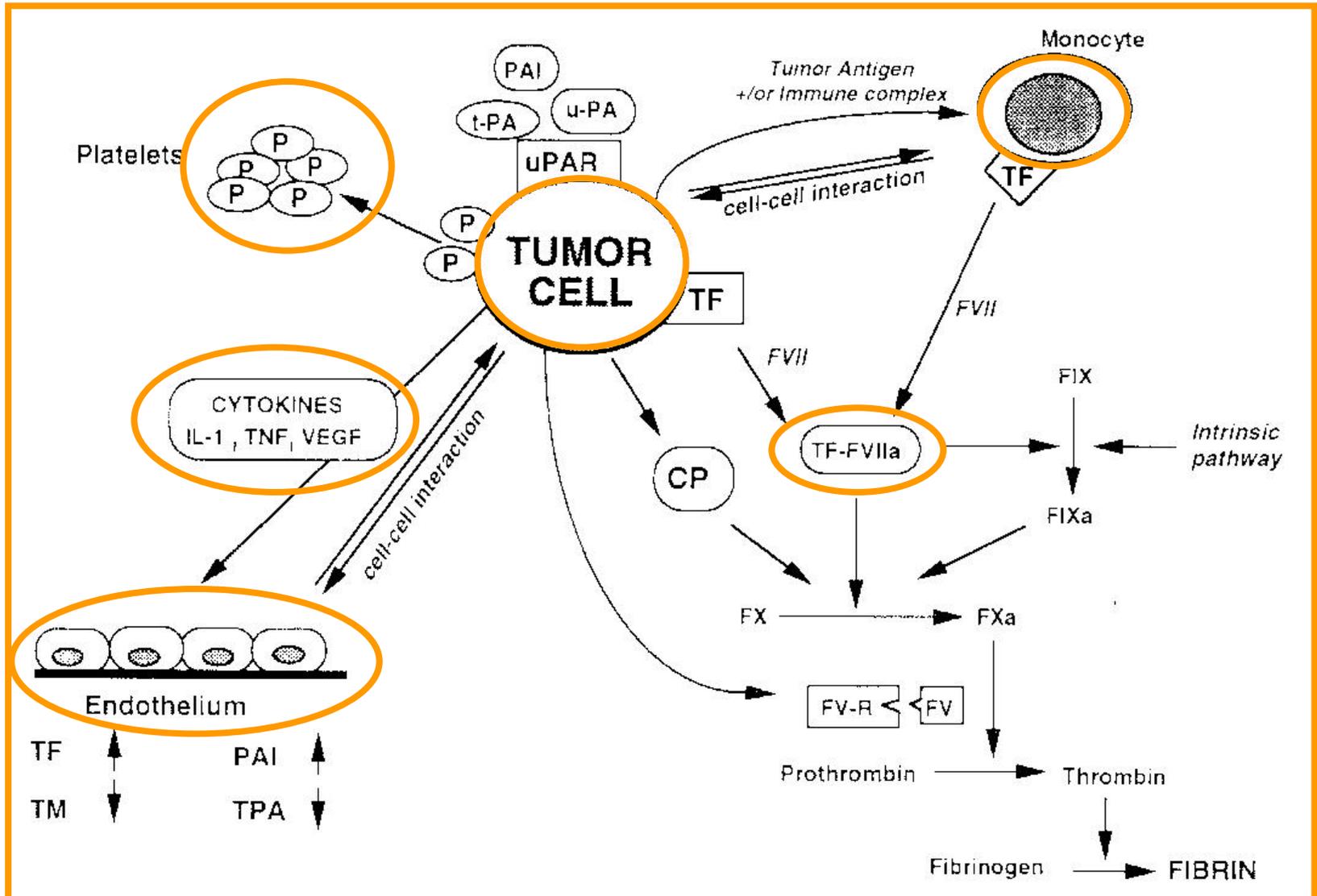
Manifestaciones y diagnóstico

Trombosis Venosa Profunda (TVP) de la Pierna



- Trombosis Venosa Profunda (TVP)
- Trombosis Venosa Superficial (TVS)
- Tromboembolismo Pulmonar (TEP)
- Síndrome Postrombótico (SP)

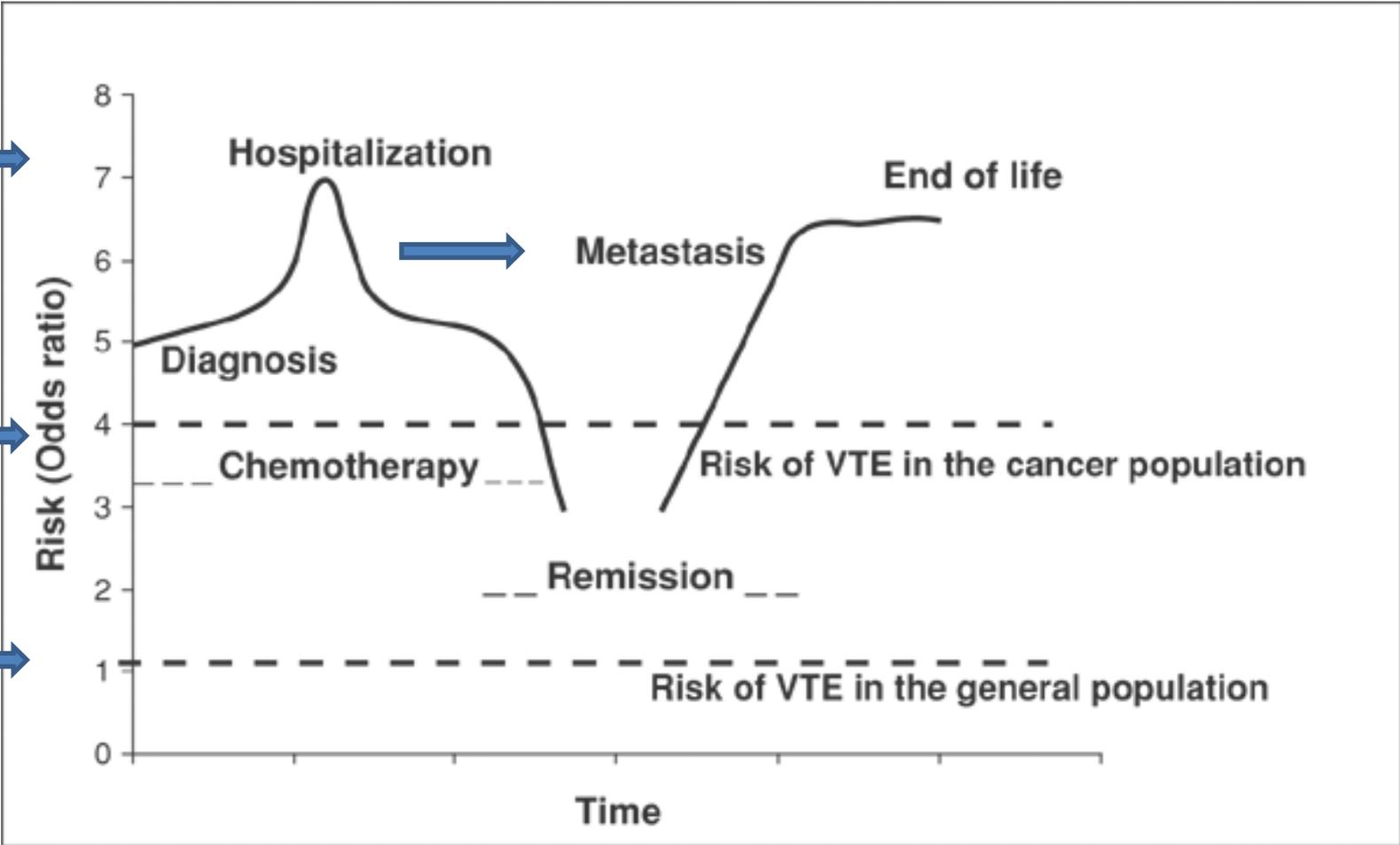
Fisiopatología



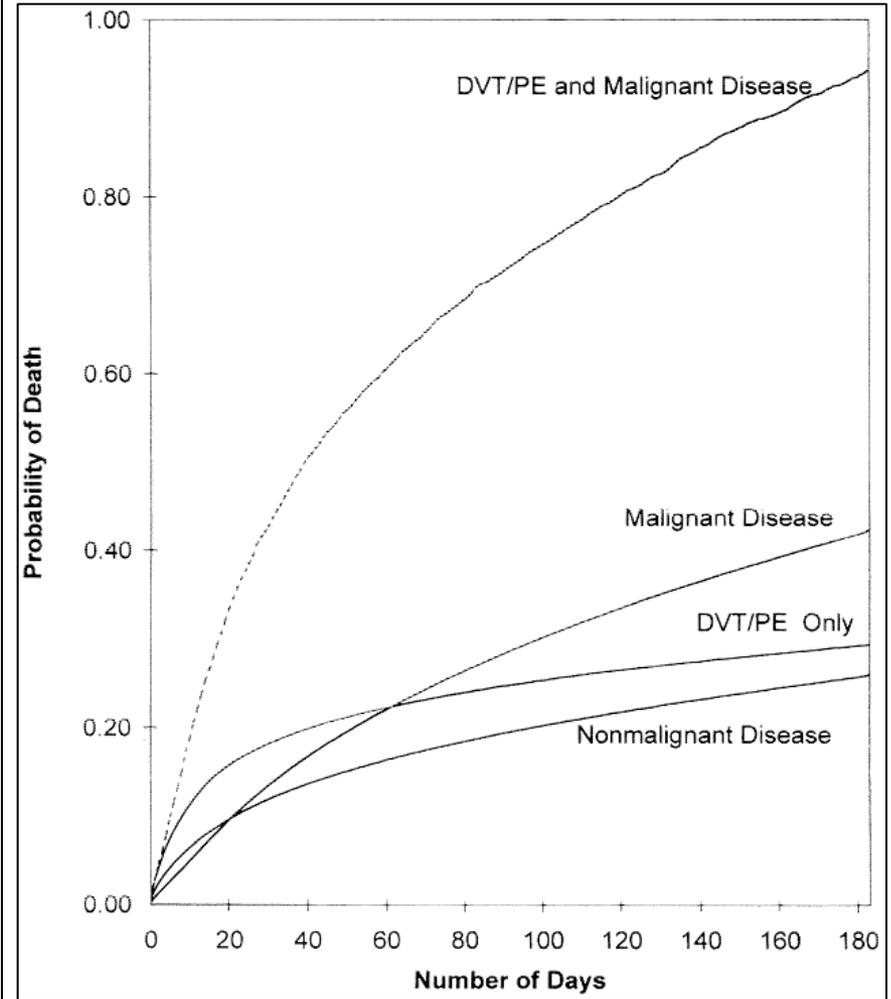
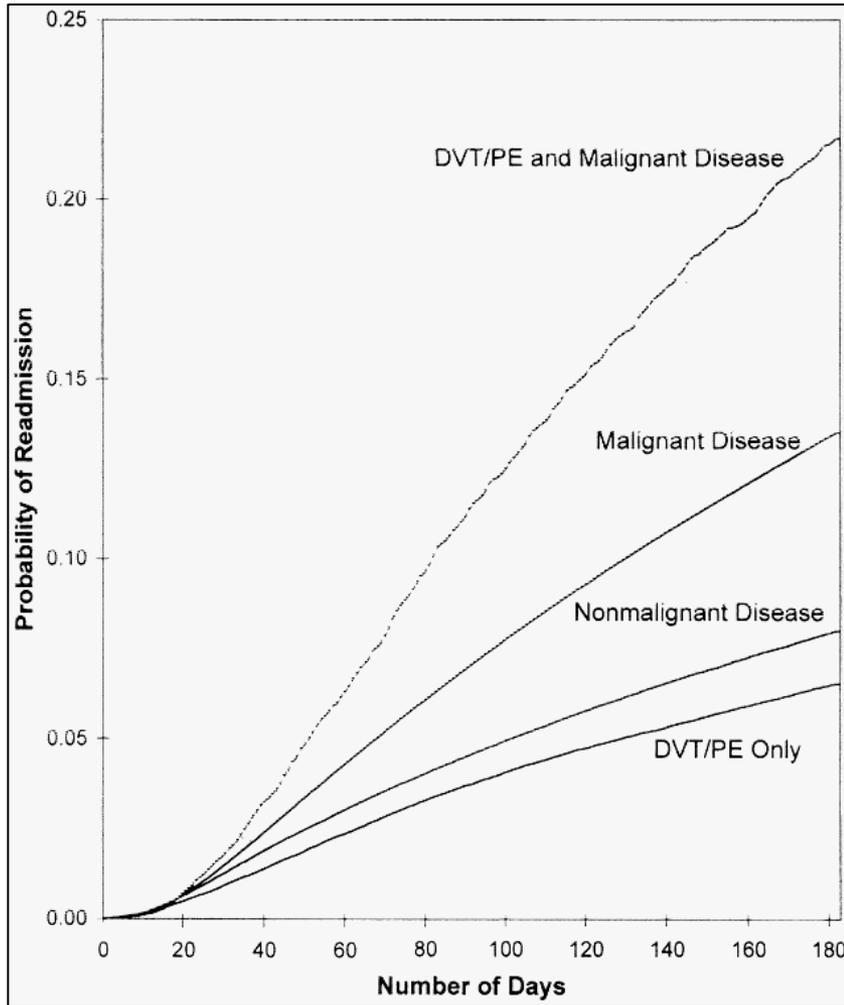
Riesgo Trombótico a lo Largo de la Vida de un Paciente con Cáncer

x7

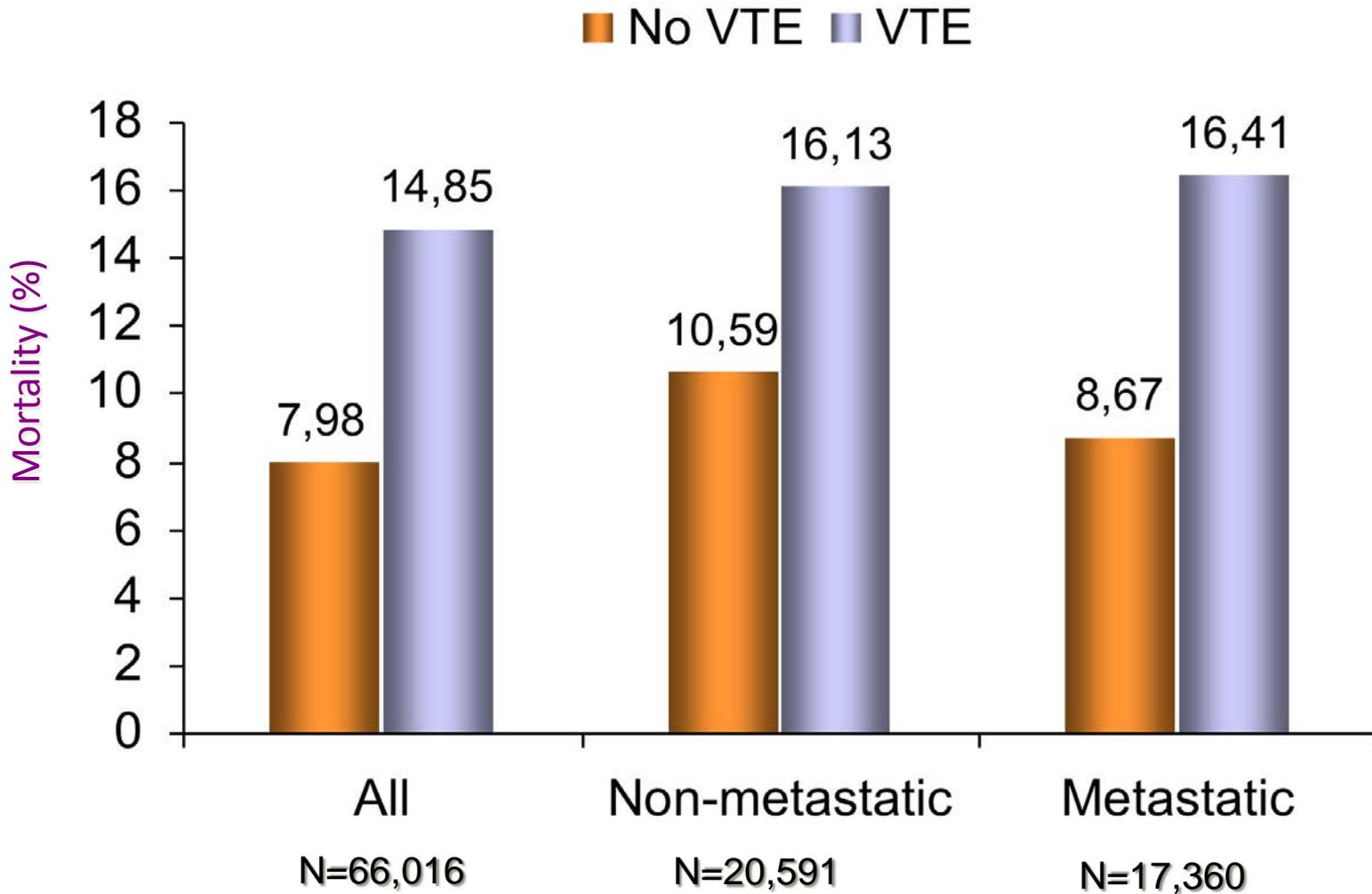
x4



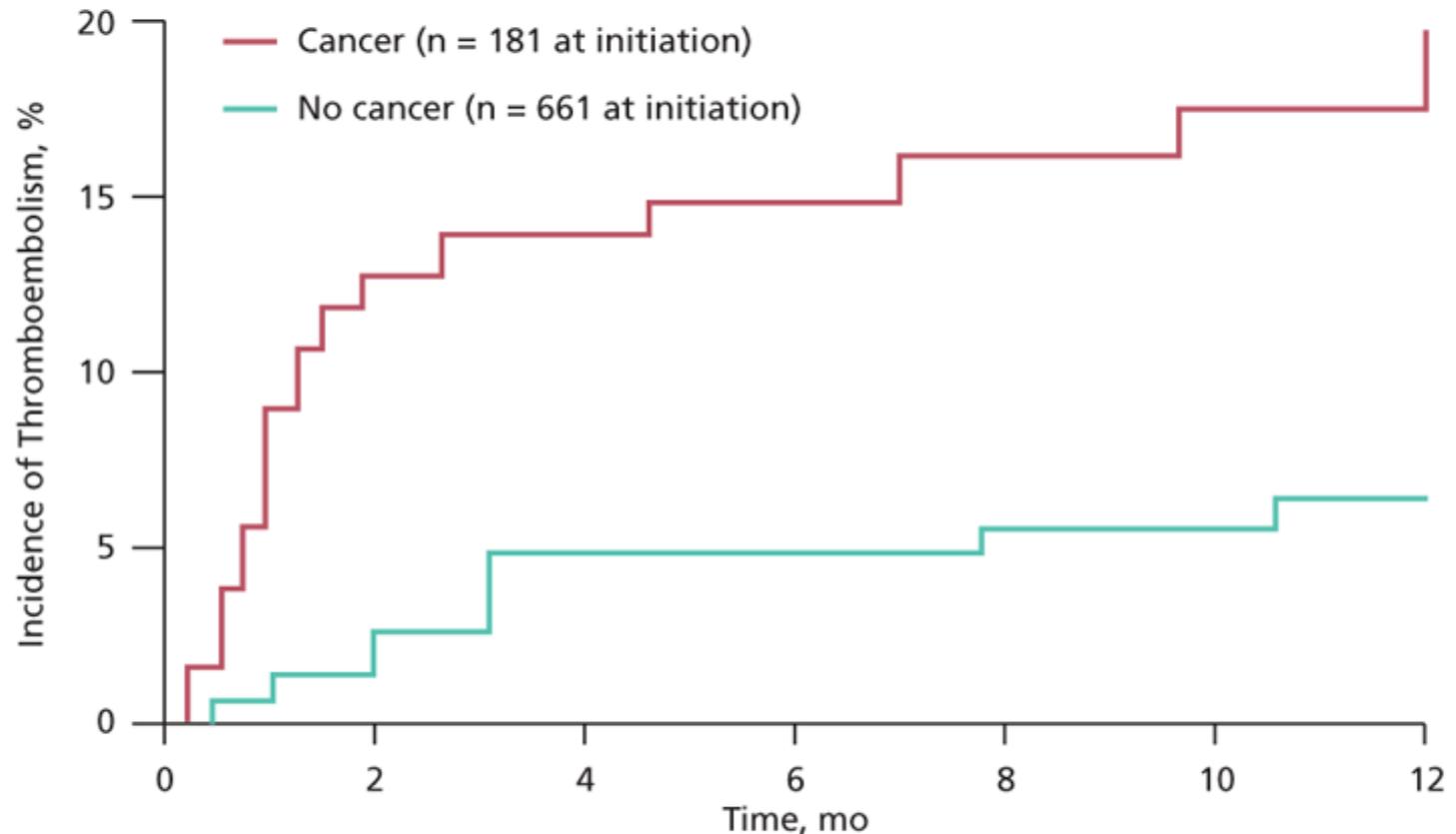
ETV en Pacientes con Cáncer: Factor Pronóstico



Mortalidad Hospitalaria en Relación con ETV

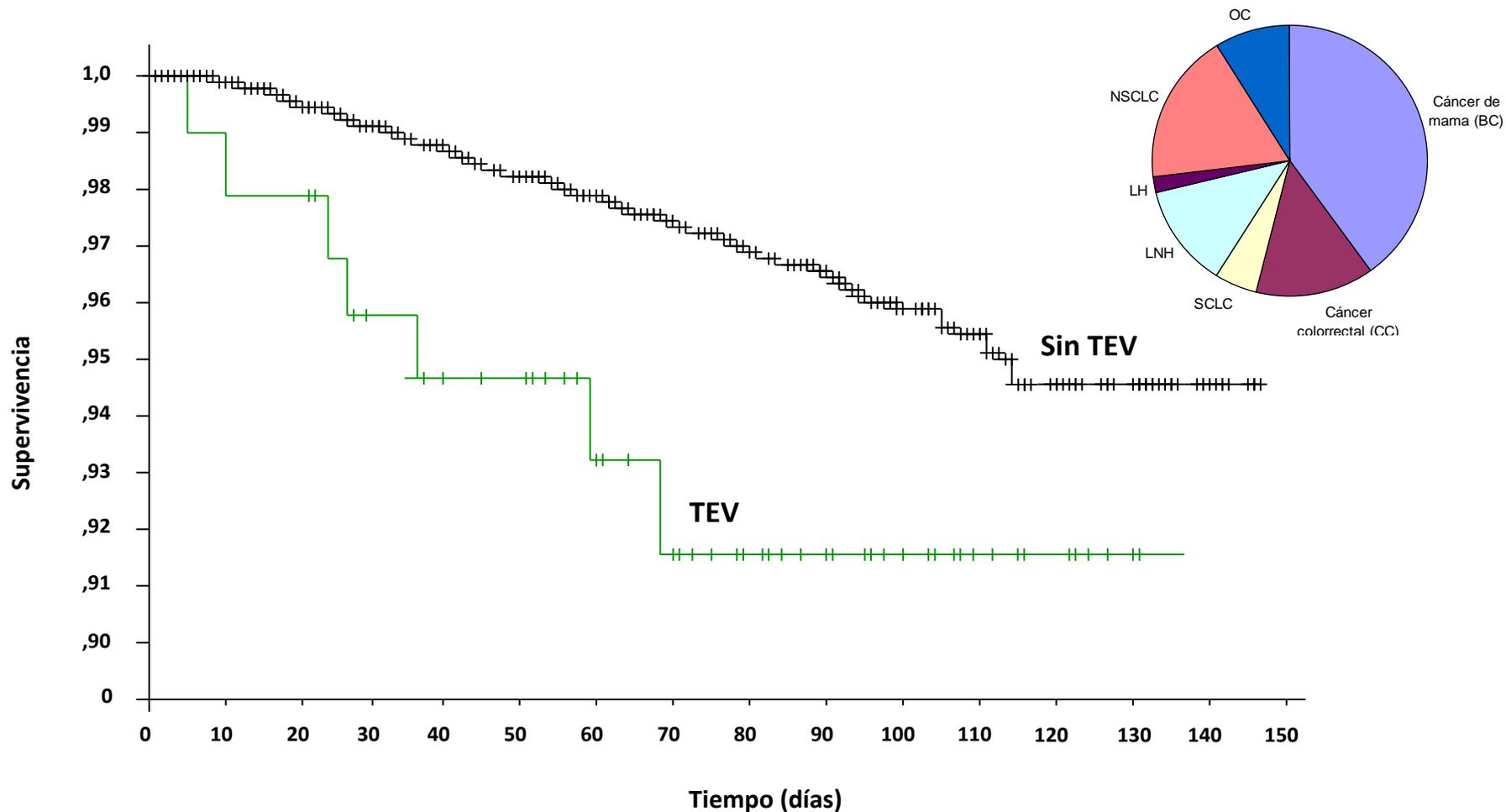


Higher Cumulative Incidence of Recurrent Thromboembolism in Patients With Cancer



This research was originally published in *Blood*. Prandoni P et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulation treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*. 2002;100:3484-3488. © The American Society of Hematology.

Riesgo de Mortalidad Temprana en Pacientes que Reciben QT



Factores de Riesgo para TEV y Cancer

- Riesgo entre 1 – 30% dependiendo de :

Factores dependientes del **Paciente**

- Anciano
- Raza
- Previo ETV
- Recuento plq
- Comorbilidades

Factores dependientes de la **Neoplasia**

- Localización del Primario
- Histología
- Metástasis
- Tiempo de Intervalo al diagnóstico

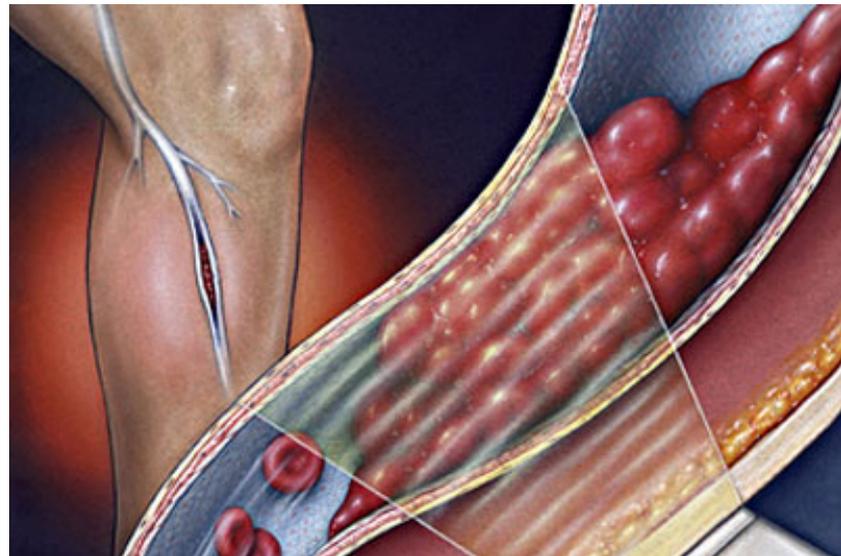
Factores dependientes del **Tratamiento**

- Cirugía
- QT
- HT
- Antiangiogénicos
- Hospitalización
- Catéter

En Conclusión ...

- De todos los casos de ETV en un registro poblacional:
 - El 20% se presentan en pacientes con cáncer
 - Incidencia Anual ETV en pacientes con cáncer es $\approx 1/250$
- De todos los pacientes con cáncer :
 - Entre el 1-8% de todos los pacientes con cáncer desarrollan ETV.
 - En algunos cánceres de alto riesgo puede llegar al 20%.
 - El TE es la 2ª causa de muerte en los pacientes con cáncer.
 - 15% presentan ETV sintomática
 - Casi 50% presentan ETV en la autopsia
- Comparado con los pacientes sin cáncer los pacientes oncológicos presentan:
 - Mayor riesgo de ETV y ETV recurrente
 - Mayor riesgo de sangrado con anticoagulantes
 - Mayor riesgo de muerte

TRATAMIENTO



Consenso guías tratamiento de la TAC



Tratamiento anticoagulante de elección: HBPM

Duración mínima del tratamiento: **3-6 meses**

Referencia a los RCT de 3 HBPM:

Tinzaparina
Dalteparina
Enoxaparina

ACODs no recomendados como primera elección en el tratamiento del TEV en pacientes con cáncer activo



Tratamiento TEV en pacientes con cáncer

- *Tratamiento inicial*
 - Mejora de los síntomas
 - Disminución de la mortalidad por EP
 - Disminución de recurrencias tempranas

- *Tratamiento a largo plazo (profilaxis secundaria)*
 - Disminución de recurrencia y complicaciones graves (mortalidad)
 - Disminución de las secuelas postrombóticas

Evidencia HBPM/AVK tratamiento trombosis asociada a cáncer a largo plazo: ECR

Clinical Trial/Year	Study Drug	n	Recurrent VTE (VKA vs LMWH)	Risk Reduction	HR	Major bleeding	Mortality
CLOT 2003₁	Dalteparin	672	17% vs 9%	52%	0.48 (0.30-0.77) p=0.002	6% vs 4% p=0.27	41% vs 39% p=0.53
ONCENOX 2006₂	Enoxaparin	122	10% W vs 6.9% LD vs 6.3% HD	31%	0.69 p=NS	2.9% vs 6.5% vs 11.1% p=NS	32.4% vs 22.6% vs 41.7% p=NS
CANTHANOX 2002₃	Enoxaparin	146	5.1% vs 3.5% LD	30%	0.70 (0.12-4.08) p=0.09	7% vs 16% p=0.09	22.7% vs 11.3% p=0.07
LITE 2006₄	Tinzaparin	200	16% vs 7%	56%	0.44 (0.17-0.99) p=0.044	7% vs 7% p=NS	47% vs 47% p=NS
CATCH 2015₅	Tinzaparin	900	10,5% vs 7,2%	35%	0.65 (0.41-1.03) P = 0.07	2,7 vs 2,9 p=NS	31% vs 33% p=ns

Adaptado de 1. Lee A. *N Engl J Med* (2003);349:146-53. 2. Deitcher. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* Vol. 12, No. 4, (October 2006) 389-396. 3. Meyer G. *The American Journal of Medicine* (2006) 119, 1062-1072. 4. Hull R. *The American Journal of Medicine* (2006) 119, 1062-1072. 5. Lee A *JAMA*. 2015;314(7):677-686



Tratamiento más allá de 6 meses: estudio TICAT

Resultados: Sangrados

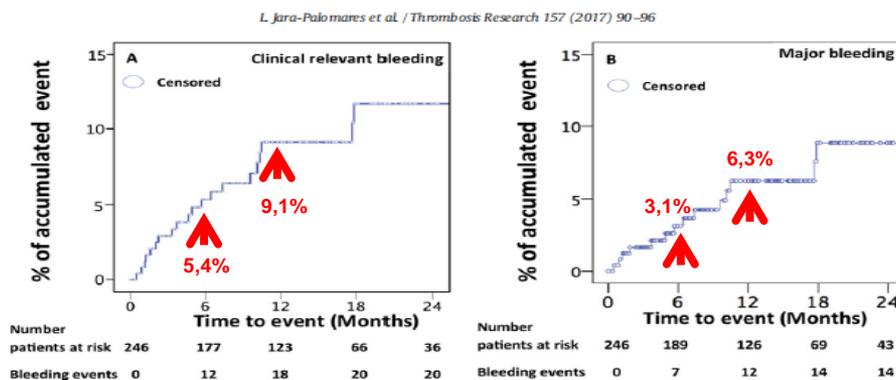


Fig. 2. Kaplan-Meier estimate of the time to the first occurrence of clinically relevant bleeding (A) and major bleeding (B).

1-6 meses: **0,9% pacientes/mes**
(95% IC 0,5 -1,6%)
7-12 meses: **0,6% pacientes/mes**
(95% IC 0,2-1,4%)

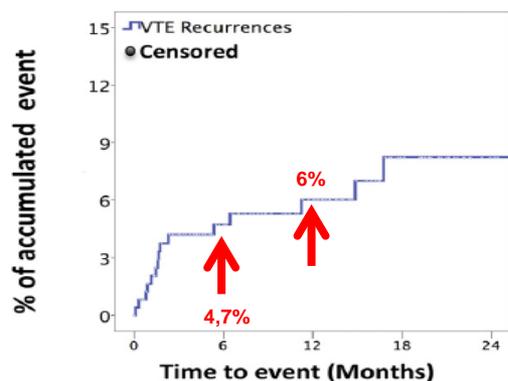
Table 2
Rates of major bleeding and clinically relevant bleeding.

Total (N = 247)	Rate of major bleeding			Rate of clinically relevant bleeding		
	Rate (n/subject months at risk ^b)	%	95% CI ^a	Rate (n/subject months at risk ^b)	%	95% CI ^a
1–6 months	7/1320	0.5	0.2, 1.1	12/1320	0.9	0.5, 1.6
7–12 months	5/933	0.5	0.2, 1.2	6/933	0.6	0.2, 1.4
1–12 months	12/2253	0.5	0.3, 0.9	18/2253	0.8	0.5, 1.3
2–6 months	5/1073	0.5	0.2, 1.1	10/1073	0.9	0.4, 1.7
2–12 months	10/2006	0.5	0.2, 0.9	16/2006	0.8	0.5, 1.3

El tratamiento con tinzaparina en los meses 7-12 es seguro con una baja incidencia de sangrados clínicamente relevantes

Tratamiento más allá de 6 meses: estudio TICAT

Resultados: Recurrencias



Number patients at risk: 246, 175, 126, 68, 40

Fig. 3. Time to venous thromboembolism (VTE) recurrence. The Kaplan-Meier estimate of the time to first occurrence of new VTE.

Table 4

Incidence of adjudicated new or recurrent venous thromboembolism (deep vein thrombosis/pulmonary embolism).

Total (N = 334)			
Time period	Incidence n/N ^a	(%)	95% CI ^b
1-6 months	11/247	4.5	2.2, 7.8
7-12 months	2/184	1.1	0.1, 3.9
1-12 months	13/247	5.3	2.8, 8.8
2-6 months	7/240	2.9	1.2, 5.9
2-12 months	9/240	3.8	1.7, 7

^a Denominator is the number of patients at risk for that period.

^b 95% CI: 95% confidence interval, two-tailed exact Clopper-Pearson.

1-6 meses: **4,5% recurrencia ETV**
(95% CI 2.2 to 7.8%)
7-12 meses: **1,1% recurrencia ETV**
(95% CI 0.1 to 3.9%)

El tratamiento con tinzaparina en los meses 7-12 es eficaz con una baja incidencia de recurrencias

ETV y Cáncer es una combinación peligrosa que requiere un adecuado tratamiento

- Cáncer y trombosis están firmemente vinculados



- La trombosis en el cáncer está asociado con un mal pronóstico



- La tasa de recurrencia trombótica en los pacientes con cáncer es elevada



UNA ANTICOAGULACIÓN ADECUADA ES ESENCIAL

PROFILAXIS



Modelo Predictivo de riesgo de trombosis en pacientes ambulatorios con QT

Table 2. Predictors of venous thromboembolism in the derivation cohort by multivariate logistic regression analysis

Patient characteristic	β	Odds ratio* (95% CI)
Site of cancer		
Very high risk (stomach, pancreas)	1.46	4.3 (1.2-15.6)
High risk (lung, lymphoma, gynecologic, genitourinary excluding prostate)	0.43	1.5 (0.9-2.7)
Low risk (breast, colorectal, head and neck)	0.0	1.0 (reference)
Prechemotherapy platelet count $350 \times 10^9/L$ or more	0.60	1.8 (1.1-3.2)
Hemoglobin level less than 100 g/L or use of red cell growth factors	0.89	2.4 (1.4-4.2)
Prechemotherapy leukocyte count more than $11 \times 10^9/L$	0.77	2.2 (1.2-4)
BMI 35 kg/m^2 or more	0.90	2.5 (1.3-4.7)

*Odds ratios are adjusted for stage.

Table 3. Predictive model for chemotherapy-associated VTE

Patient characteristic	Risk score
Site of cancer	
Very high risk (stomach, pancreas)	2
High risk (lung, lymphoma, gynecologic, bladder, testicular)	1
Prechemotherapy platelet count $350 \times 10^9/L$ or more	1
Hemoglobin level less than 100 g/L or use of red cell growth factors	1
Prechemotherapy leukocyte count more than $11 \times 10^9/L$	1
BMI 35 kg/m^2 or more	1

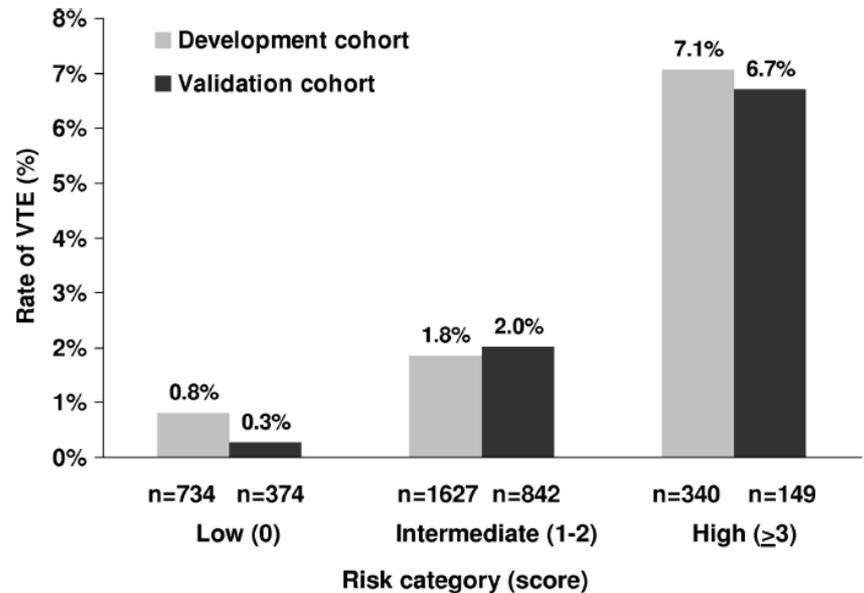


Figure 1. Rates of VTE according to scores from the risk model in the derivation and validation cohorts.

Khorana et al. Blood 2008



Thaler et al. VTE in cancer patients – risk scores and trials

Table 1: VTE risk assessment scores in patients with cancer.

Khorana VTE Risk Assessment Score (13)			Points
– site of cancer:	very high risk:	stomach, pancreas	2
	high risk:	lung, lymphoma, gynaecologic, bladder, testicular	1
– platelet count		$\geq 350 \times 10^9 /l$	1
– haemoglobin and/or use of erythropoiesis-stimulating agents (ESAs)		$< 10 \text{ g/dl}$	1
– leukocyte count		$> 11 \times 10^9 /l$	1
– body mass index		$\geq 35 \text{ kg/m}^2$	1
Vienna VTE Risk Assessment Score* (15), addition of:			
– D-dimer		$\geq 1.44 \mu\text{g/ml}$	1
– sP-selectin		$\geq 53.1 \text{ mg/ml}$	1
*In the Vienna Cancer and Thrombosis Study brain tumours (high-grade glioma) were allocated to the “very high risk” sites of cancer.			

Biomarcadores potenciales

Thrombosis and cancer

Annie Young, Oliver Chapman, Carole Connor, Christopher Poole, Peter Rose and Ajay K. Kakkar

NATURE REVIEWS | CLINICAL ONCOLOGY

VOLUME 9 | AUGUST 2012 | 437

Box 1 | Potential biomarkers for venous thromboembolism in patients with cancer

- Blood count:^{56,78} prechemotherapy platelet count $\geq 350 \times 10^9/l$;
prechemotherapy white cell count $> 11 \times 10^9/l$
- Tissue factor:¹³⁸⁻¹⁴² high grade of tissue factor expression by tumour cells,
elevated systemic tissue factor (antigen or activity)
- D-dimer¹⁴³
- Soluble P-selectin¹⁴⁴
- C-reactive protein¹⁴⁵
- Prothrombin fragment 1 + 2¹⁴³
- Microparticles, selectin and D-dimer¹⁴⁶
- Circulating endothelial cells¹⁴⁷
- Nuclear retinoic acid receptors α and β ¹⁴⁸



Ingrid Pabinger

Cihan Ay

Universidad de Viena

PROFILAXIS EN PACIENTE AMBULATORIO

Estudios en profilaxis ambulatoria

Ensayo	Tumor	N	Tto	trombosi	Sang. mayor	Supervi- vencia
Famous 04	TS	385	Dalteparina Placebo	2,4% 3,3% NS	0,5% 0% NS	P=0,03
Sideras	TS adv/ metast	141	Dalteparina Placebo	6% 7% NS	3% 7% NS	ND
Topic-1	Mama metast	353	Certoparina Placebo	4% 4% NS	1,7% 0% NS	ND
Topic-2	Pulmón metast	547	Certoparina Placebo	4,5% 8,3% 0,07	3,7% 2,2% NS	ND
Prodige	Gliomas	186	Dalteparina Placebo	11% 17% 0,03	5,1% 1,1% NS	ND
Conko-004	Pancreas Adv/met	312	Enoxaparina Control	1,3% 9,9% <0,01	ND	ND
UK-Fragem	Pancreas Adv/met	123	Dalteparina Control	12% 31% <0,02	3% 3% NS	ND
Protecht	TS adv/ metast	1150	Nadroparina Placebo	2% 3,9% 0,02	0,7% 0% NS	ND
Save-Onco	TS adv/ metast	3212	Semuloparina Placebo	1,2% 3,4% <0,01	1,2% 1,1% NS	ND
Fragmatic	Pulmon	2202	Dalteparina Placebo	5,5% 9,7% 0,001	0,5% 0,1% NS	ND
ABEL	SCLC	38	Bemiparina Control	0% 22% 0,04	0% 5,5%	0,017



Recomendaciones

	ASCO 2015	NCCN 2017	ESMO 2011	ACCP 2016	ISTH 2016
Recomendación	<p>No recomendada rutinariamente.</p> <p>Considerar caso por caso en pacientes seleccionados.</p> <p>Recomendada en pacientes con mieloma múltiple recibiendo talidomida o lenalidomida con QT y/o dexametasona.</p>	<p>No recomendada rutinariamente.</p> <p>Recomendada en pacientes con mieloma múltiples recibiendo talidomida o lenalidomida.</p> <p>Considerar en pacientes de alto riesgo (Khorana \geq 3)</p>	<p>No recomendada rutinariamente.</p> <p>Considerar en pacientes de alto riesgo y en pacientes con MM que reciben talidomida + dexametasona o talidomida + QT.</p>	<p>No recomendada rutinariamente.</p> <p>Considerar en pacientes de alto riesgo de tev (tev previo, inmovilización, terapia hormonal, inhibidores angiogénicos, talidomida, lenalidomida) y bajo riesgo de sangrado.</p>	<p>No recomendada rutinariamente.</p> <p>Recomendada en pacientes con cáncer de páncreas (1B) y de pulmón (2C) localmente avanzado o metastásico con terapia antineoplásica sistémica y con bajo riesgo hemorrágico.</p> <p>Recomendada en pacientes con MM tratados con talidomida o lenalidomida combinados con esteroides o otras terapias antineoplásicas (1A).</p>
Agentes	<p>HBPM</p> <p>MM: Aspirina o LMWH para pacientes de bajo riesgo; HBPM pacientes alto riesgo.</p>	<p>Dosis profilácticas altas de HBPM en pacientes de alto riesgo.</p> <p>Aspirina en pacientes con MM y bajo riesgo de TEV.</p> <p>Fondaparinux, HNF, warfarina ajustada INR.</p>	<p>HBPM</p> <p>MM: HBPM, aspirina o warfarina dosis ajustada.</p>	<p>HBPM</p> <p>HNF</p>	<p>HBPM</p> <p>MM: AVK, dosis bajas HBPM o dosis bajas aspirina.</p>

1. Lyman GH et al. J Clin Oncology 2015;33:654–656; 2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™). Cancer-associated venous thromboembolic disease Version 1 2017;; 3. ESMO:Annals of Oncology 22 (Supplement 6): vi85–vi92, 2011 4. Kearon C et al. Chest 2016;149:315–352; 5. Lancet Oncol 2016; 17: e452–66



PROFILAXIS EN PACIENTE HOSPITALIZADO

Escala de PADUA

Padua Prediction Score 2451

Table 1 Risk assessment model (high risk of VTE: ≥ 4)

Baseline features	Score
Active cancer*	3
Previous VTE (with the exclusion of superficial vein thrombosis)	3
Reduced mobility [†]	3
Already known thrombophilic condition [‡]	3
Recent (≤ 1 month) trauma and/or surgery	2
Elderly age (≥ 70 years)	1
Heart and/or respiratory failure	1
Acute myocardial infarction or ischemic stroke	1
Acute infection and/or rheumatologic disorder	1
Obesity (BMI ≥ 30)	1
Ongoing hormonal treatment	1

*Patients with local or distant metastases and/or in whom chemotherapy or radiotherapy had been performed in the previous 6 months.

[†]Bedrest with bathroom privileges (either due to patient's limitations or on physicians order) for at least 3 days. [‡]Carriage of defects of anti-thrombin, protein C or S, factor V Leiden, G20210A prothrombin mutation, antiphospholipid syndrome.

Pacientes de alto riesgo de ETV

Score ≥ 4



TROMBOPROFILAXIS

Escala poco predictiva para paciente con cáncer

Paciente médico hospitalizado



Recomendaciones

PACIENTE MÉDICO HOSPITALIZADO					
	ASCO 2015	NCCN 2016	ESMO 2011	ACCP 2016	ISTH 2016
Recomendación	Todos los pacientes sin contraindicaciones.	Todos los pacientes sin contraindicaciones.	Pacientes inmovilizados.	Pacientes médicos con elevado riesgo tromboembólico (entre los cuales se incluyen los pacientes con cáncer activo)	Pacientes médicos con cáncer y movilidad reducida.
Agentes	HBPM HNF Fondaparinux	HBPM Fondaparinux HNF	HBPM HNF Fondaparinux	HBPM HNF Fondaparinux	HBPM HNF Fondaparinux
Duración	Durante la hospitalización	Durante la hospitalización		Durante la hospitalización aguda o inmovilización	Durante la hospitalización

Paciente médico hospitalizado



PROFILAXIS EN PACIENTE QUIRÚRGICO

Incidencia de ETV en paciente quirúrgico

Los pacientes con cáncer tienen el doble de riesgo post-operativo de ETV y tres veces más riesgo de EP fatal a pesar de la profilaxis:

	No Cancer N=16,954	Cancer N=6124	P-value
Post-op VTE	0.61%	1.26%	<0.0001
Non-fatal PE	0.27%	0.54%	<0.0003
Autopsy PE	0.11%	0.41%	<0.0001
Death	0.71%	3.14%	<0.0001



Recomendaciones

PACIENTE QUIRURGICO					
	ASCO 2015	NCCN 2016	ESMO 2011	ACCP 2016	ISTH 2016
Recomendación	Profilaxis inicial preoperativa. Pacientes oncológicos sometidos a cirugía mayor.	Profilaxis en función del riesgo de tev y de hemorragias	Pacientes oncológicos sometidos a cirugía mayor.	Pacientes con cirugía de alto riesgo.	Profilaxis pacientes oncológicos quirúrgicos: empieza 12-2h preoperativa y continúa mínimo 7-10 días
Agentes	HBPM o HNF	HBPM, HNF o Fondaparinux +/- métodos mecánicos.	HBPM o HNF +/- métodos mecánicos	HBPM	Dosis alta HBPM o HNF
Duración	Mínimo 7-10 días. Profilaxis extendida a 4 semanas postoperación en cirugía mayor abdominal o pélvica con alto riesgo de TEV.	4 semanas después de cirugía en pacientes de alto riesgo.	Mínimo 10 días. Extendida a 1 mes en cirugía mayor abdominal o pélvica.	4 semanas después de cirugía.	Mínimo 7-10 días. Profilaxis extendida a 4 semanas después de laparoscopia o laparotomía en pacientes de alto riesgo de tev y bajo riesgo de sangrado.

Paciente quirúrgico



PROFILAXIS EN PACIENTE CON ACCESO VENOSO

Incidencia de ETV en pacientes con CVC

- Los catéteres venosos centrales están asociados con TVP de la EESS y EP y se considera un factor de riesgo independiente para ETE.
- Se sugiere que la incidencia de TVP sintomática asociada a CVC oscila entre el 4-5%, y del 27-66% asintomáticos dependiendo del método de screening.
- Varios estudios y un metanálisis no encuentran beneficio clínico utilizando HBPM y bajas dosis de warfarina.



RECURRENCIAS DE TROMBOSIS

Predecir recurrencias en la ETV asociada al cáncer

Derivation cohorts of risk assessment models to identify patients at low risk of VTE recurrence

	Roger MA, et al 2008	Vienna prediction model 2010	DASH score 2012	Ottawa score 2012
Patient number	646	929	1818	543
Cohort	Prospective	Prospective	Meta-analysis	Retrospective Cancer patients
Predictive variables	Men: none Women: Age \geq 60 yr Signs of PTS BMI \geq 30 D-dimer \geq 250 during anticoagulation	Sex Location of first VTE D-dimer after anticoagulation	Abnormal D-dimer after anticoagulation Age < 50 yr Male sex Hormonal therapy	Sex Cancer site Cancer stage Prior VTE
Recurrence risk				
Low risk	\leq 1 point 1.6% (95% CI 0.3%-4.6%)	\leq 180 points 4.4% (95% CI 2.7%-6.2%)	\leq 1 point 3.1% (95% CI 2.3- 3.9)	\leq 0 points \leq 4.5%

Score Ottawa: Risk assessment model for cancer-associated recurrent VTE

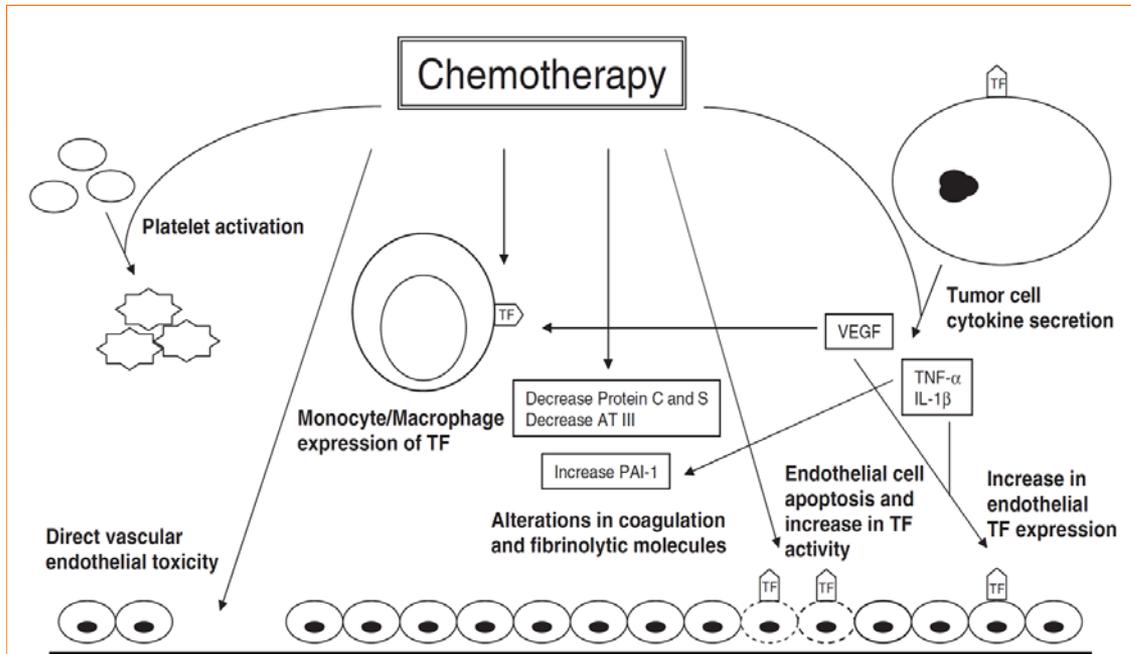
FACTOR DE RIESGO	COEFICIENTE DE REGRESIÓN	PUNTOS
SEXO femenino	0.59	+ 1
CANCER PULMÓN	0.94	+ 1
CÁNCER MAMA	-0.76	- 1
ESTADIO TNM I	-1.74	- 2
ETEV PREVIO	0.40	+ 1

< 3 - 0 PUNTOS: BAJA PROBABILIDAD \leq 5.1 %

1 – 3 PUNTOS: ALTA PROBABILIDAD \geq 15.8 %

TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO Y TROMBOSIS

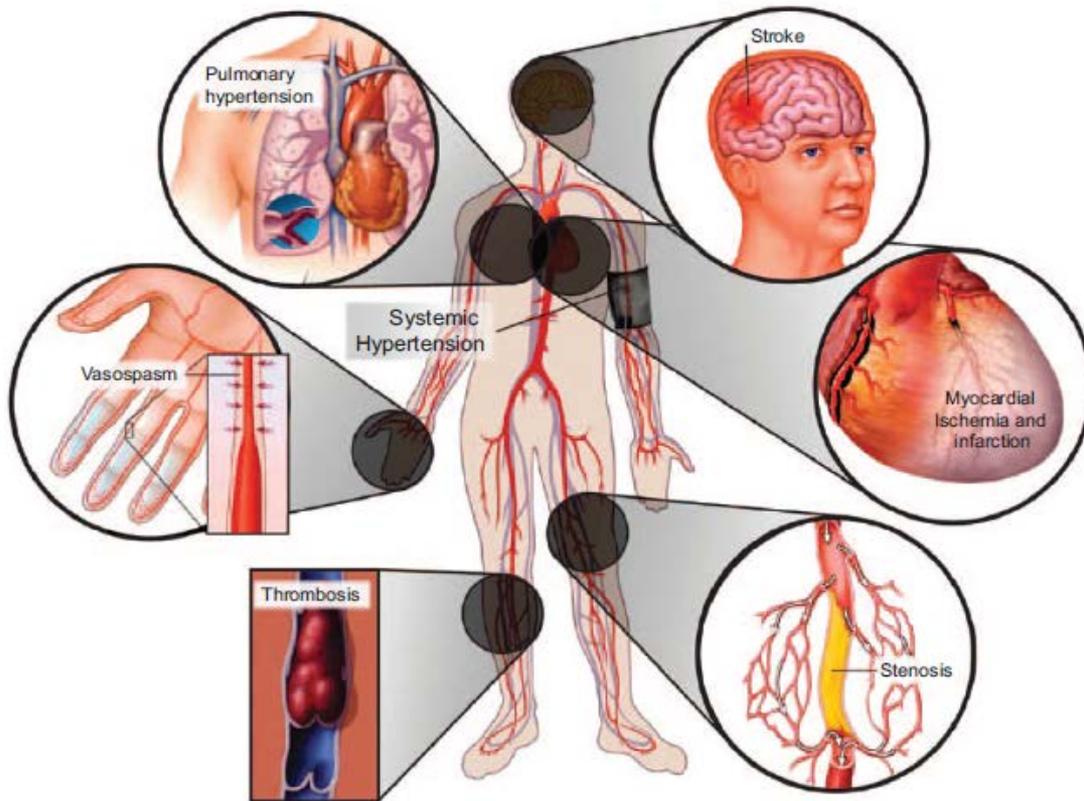
Efectos protrombóticos de la quimioterapia



- Activación plaquetar y agregación
- Toxicidad endotelial vascular directa
- Expresión FT monocitos/macrófagos
- Alteración actividad fibrinolítica
- Apoptosis células endoteliales con incremento actividad TF
- Secreción de citocinas inmunomoduladoras y proangiogénicas por parte de célula tumoral
- Incremento expresión TF en células endoteliales vasculares



Toxicidad vascular de las terapias antineoplásicas



Efectos adversos vasculares de los agentes QT

Table. Chemotherapeutic Agents With a Prominent Vascular Side Effect Profile

	HTN	Angina	AMI	Takotsubo	Raynaud's	Raynaud's Stroke	PAD	Pulm HTN	DVT/PE
Antimetabolites									
5-Fluorouracil		X	X	X	X				
Capecitabine		X	X	X	X				
Gemcitabine		X	X		X				
Antimicrotubule agents									
Paclitaxel	X	X	X						X
Alkylating agents									
Cisplatin	X	X	X		X	X	X		
Cyclophosphamide		X						X	
Antitumor antibiotics									
Bleomycin		X	X		X	X		X	
Vinca alkaloids									
Vincristine	X	X	X		X				
mTOR inhibitors									
Everolimus	X	X							X
Temsirolimus	X	X							X
Proteasome inhibitors									
Bortezomib			X			X		X	X
Carfilzomib	X		X					X	
Vascular disrupting agents									
Combretastatin	X	X	X	X					

AMI: acute myocardial infarction
DVT: deep vein thrombosis
HTN: hypertension
mTOR: mammalian target of rapamycin
PAD: peripheral arterial disease
PE: pulmonary embolism;
Pulm: pulmonary
VEGF: vascular endothelial growth factor.



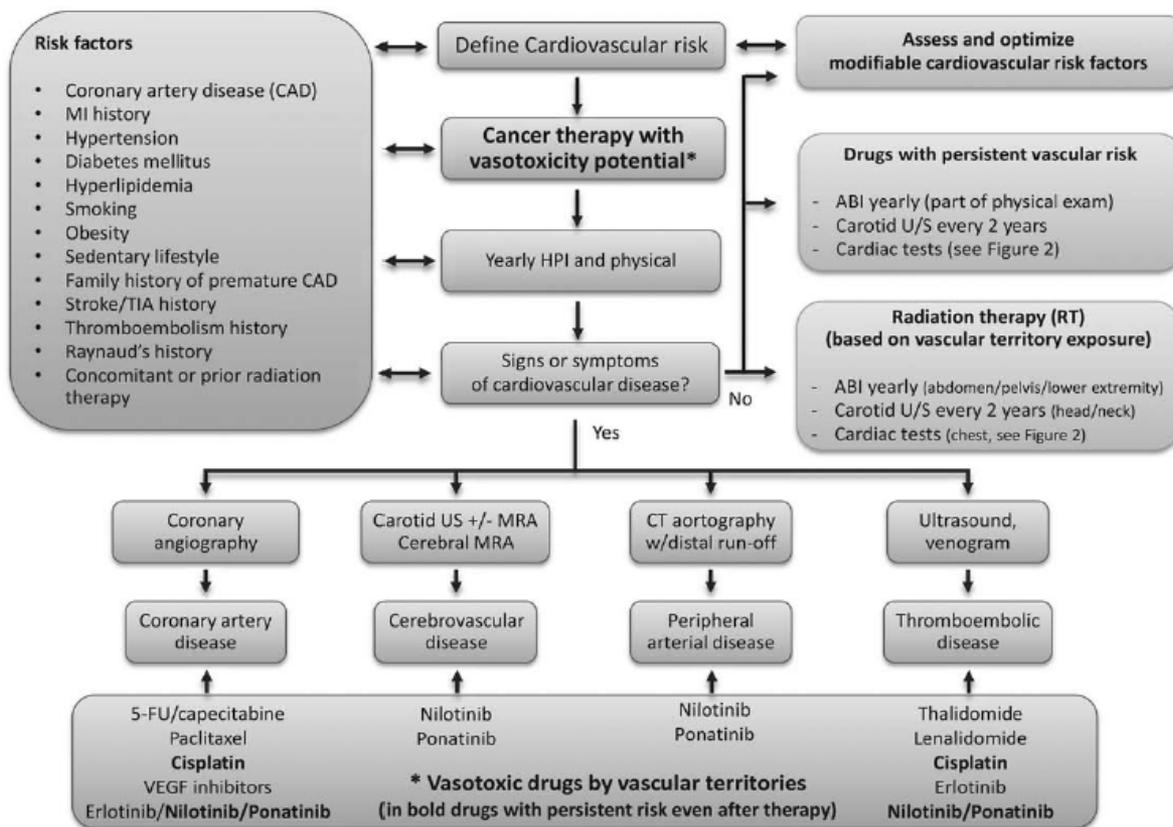
Efectos adversos vasculares de los agentes QT

	HTN	Angina	AMI	Takotsubo	Raynaud's	Raynaud's Stroke	PAD	Pulm HTN	DVT/PE
Monoclonal antibodies									
Bevacizumab	X	X	X	X		X			X
Ramucirumab	X	X	X			X			
Rituximab	X	X	X	X					
VEGF-receptor fusion molecules									
Aflibercept	X		X			X			X
Tyrosine kinase inhibitors									
Sorafenib	X	X	X			X			X
Sunitinib	X	X	X	X		X			X
Pazopanib	X	X	X			X			X
Axitinib	X	X	X			X			X
Regorafenib	X	X	X						
Cabozantinib	X		X			X			X
Vandetanib	X					X			
Lenvatinib	X		X			X			X
Nilotinib		X	X			X	X		X
Ponatinib	X	X	X			X	X		X
Dasatinib								X	
Miscellaneous									
Interferon- α	X	X	X		X	X	X	X	X
Thalidomide									X

AMI: acute myocardial infarction
DVT: deep vein thrombosis
HTN: hypertension
mTOR: mammalian target of rapamycin
PAD: peripheral arterial disease
PE: pulmonary embolism;
Pulm: pulmonary
VEGF: vascular endothelial growth factor.



Evaluación previa a QT con riesgo de toxicidad vascular



NUEVOS ANTICOAGULANTES



Recomendaciones de las guías internacionales

Las guías recomiendan las **HBPM** por encima de los ACOD para el tratamiento de la trombosis asociada al cáncer

	ASCO 2015 ¹	NCCN 2017 ²	Canadian consensus 2015 ³	ACCP 2016 ⁴
HBPM	 Recomendada para el tratamiento inicial de 5 a 10 días de la TVP establecida y EP así como también para la profilaxis secundaria a largo plazo como mínimo 6 meses.	 Tratamiento recomendado para el tratamiento agudo; opción de tratamiento preferido para los 6 meses de prevención de recurrencias de TEV.	 Tratamiento recomendado para los 3 meses y más allá de los 3 meses.	 Tratamiento recomendado para los 3 meses y más allá de los 3 meses.
ACOD	 No recomendado	 No recomendado como primera elección	 No recomendado	 No recomendado como primera elección

TVP, trombosis venosa profunda; EP, embolia pulmonar; TEV, tromboembolismo venoso

1. Lyman GH *et al. J Clin Oncology* 2015;33:654–656; 2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™). Cancer-associated venous thromboembolic disease Version 1 2017; 3. Easaw JC *et al. Curr Oncol* 2015;22:144–155; 4. Kearon C *et al. Chest* 2016;149:315–352



	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Target	FIIa	FXa	FXa	FXa
Therapeutic dose	150 mg twice a day; 110 mg twice a day for ages >80 years; 110 mg twice a day following at least 5 days of parenteral anticoagulants for patients with high risk of bleeding	15 mg twice a day for 3 weeks followed by 20 mg once a day	10 mg twice a day for 7 days, followed by 5 mg twice a day	60 mg once a day following at least 5 days of parenteral anticoagulants
Prodrug	Yes	No	No	No
Bioavailability	3-7%	10 mg dose: 100%; 20 mg dose: 100% when taken together with food; 66% under fasting conditions; interindividual variability: 30-40%	About 50%; interindividual variability: 30%	About 62%
Activity onset	1-3 h	2-4 h	3-4 h	1-2 h
Half-life	12-18 h	5-13 h	12 h	10-14 h
Excretion (% of administered dose)	80% renal (unchanged), 20% liver	66% renal (half active drug unchanged and half inactive metabolites), 33% faeces (inactive metabolites)	25% renal, 75% faeces	50% renal (unchanged, 50% biliary or intestinal)
Considerations for renal insufficiency	Mild or moderate: dose adjustment recommended; severe: contraindicated if GFR <30 mL/min	Moderate (GFR 30-49 mL/min): dose adjustment recommended; severe: not recommended if GFR <30 mL/min	Mild or moderate, or if GFR >25-30 mL/min: no dose adjustment required; severe: not recommended if GFR <15 mL/min; no data available in patients with end-stage renal disease	Moderate (GFR 30-50 mL/min): dose adjustment recommended; severe: not recommended if GFR <15 mL/min; no data available in patients with end-stage renal disease or on dialysis
Considerations for hepatic insufficiency	Liver enzymes twice normal limit or if acute liver diseases: not recommended	Moderate hepatic impairment: caution; hepatic disease with coagulopathy and clinically relevant bleeding risk: contraindicated	Mild or moderate hepatic impairment: caution, but no dose adjustment required; severe hepatic impairment: not recommended; hepatic disease with coagulopathy and clinical relevant bleeding risk: contraindicated	Mild hepatic impairment: no dose reduction; moderate or severe hepatic impairment: not recommended
Interaction	P-glycoprotein inducers or inhibitors	P-glycoprotein inducers or inhibitors; CYP3A4 and CYP2J2	P-glycoprotein inducers or inhibitors; CYP3A4	P-glycoprotein inducers or inhibitors; CYP3A4
Antidote	Idarucizumab	None	None	None

FIIa=thrombin. FXa=factor Xa. GFR=glomerular filtration rate.

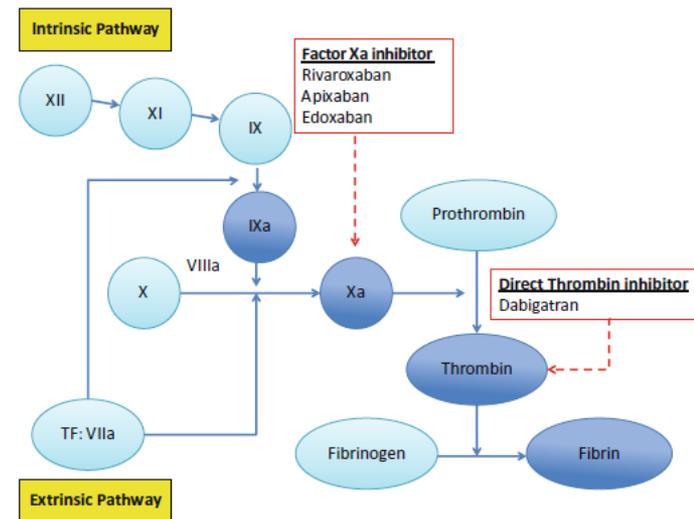


Table 3 Chemotherapy drugs with CYP3A4 and P-glycoprotein interactions

Chemotherapy drugs	CYP3A4 interactions	P-glycoprotein interactions
Metotrexate		Substrate
Irinotecan	Substrate	Substrate
Etoposide	Substrate/inhibitor	
Vinblastine	Substrate/inhibitor	Substrate/inducer
Vincristine	Substrate/inhibitor	Substrate
Vinorelbine	Substrate/inhibitor	
Docetaxel	Substrate/inhibitor	Substrate
Paclitaxel	Substrate/inducer	Substrate
Doxorubicin	Substrate/inhibitor	Substrate/inducer
Daunorubicin		Substrate
Idarubicin	Inhibitor	Substrate
Cyclophosphamide	Substrate/inhibitor	
Ifosfamide	Substrate/inhibitor	
Bendamustine		Substrate
Busulfan	Substrate	
Lomustine	Inhibitor	
Mitomycin C		Substrate
Imatinib	Substrate/inhibitor	Substrate
Dasatinib	Substrate/inhibitor	Substrate/inhibitor
Nilotinib	Substrate/inhibitor	Substrate/inhibitor
Erlotinib	Substrate	
Gefitinib	Substrate	
Lapatinib	Substrate/inhibitor	Substrate/inhibitor
Sunitinib	Substrate	Inhibitor
Sorafenib	Substrate	
Crizotinib	Substrate/inhibitor	Substrate/inhibitor
Vemurafenib	Substrate/inducer	Substrate
Vandetanib	Substrate	Inhibitor
Brentuximab	Substrate	
Tamoxifen	Substrate/inhibitor	Inhibitor
Letrozole	Substrate	
Anastrozole	Inhibitor	
Fulvestrant	Substrate	
Flutamine	Substrate	
Bicalutamide	Inhibitor	
Entzolutamide	Substrate/inducer	Inhibitor
Abiraterone	Substrate/inhibitor	Inhibitor
Cyclosporine	Substrate/inhibitor	Substrate/inhibitor
Sirolimus	Substrate/inhibitor	Substrate
Everolimus	Substrate	Substrate
Temsirolimus	Substrate/inhibitor	Substrate
Tacrolimus	Substrate/inhibitor	Substrate/inhibitor
Dexamethasone	Substrate/inducer	Substrate/inducer/inhibitor
Prednisone	Substrate/inducer	
Lenalidomide		Substrate
Bortezomib	Substrate/inhibitor	
Bexarotene	Substrate/inducer	
Ondansetron	Substrate	Substrate
Palonosetron	Substrate	
Aprepitant	Substrate/inducer/inhibitor	
Fosaprepitant	Substrate/inducer/inhibitor	

EXPERIENCIA CON LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES EN CÁNCER



NACOs vs AVK

Table 3 Trials investigating the safety and efficacy of new oral anticoagulants compared to vitamin K antagonists

Trial acronym	Indication	Study phase	NOAC	Comparator	Total patients	Cancer patients	Treatment duration	Overall death (%)	Recurrent VTE* (%)	CRB (%)
								NOAC vs comparator	NOAC vs comparator	NOAC vs comparator
RE-COVER I 2009 (Schulman et al. 2009)	VTE acute treatment	III	Dabigatran 150 mg bd	VKA	2539	121 (4.8 %)	6 mo	1.6 vs 1.7	2.7 vs 2.5	5.6 vs 8.8
RE-COVER II 2013 (Schulman et al. 2009)	VTE acute treatment	III	Dabigatran 150 mg bd	VKA	2589	100 (3.9 %)	6 mo	2.0 vs 1.9	2.3 vs 2.2	5.0 vs 7.9
EINSTEIN-DVT 2010 (Bauersachs et al. 2010)	DVT acute treatment	III	Rivaroxaban 15 mg bd for 3wk followed by 20 mg od	VKA	3449	207 (6.0 %)	12mo	2.2 vs 2.9	2.1 vs 3.0	8.1 vs 8.1
EINSTEIN-PE 2012 (Buller et al. 2012)	PE acute treatment	III	Rivaroxaban 15 mg bd for 3wk followed by 20 mg od	VKA	4832	223 (4.6 %)	12mo	2.4 vs 2.1	2.1 vs 1.8	10.3 vs 11.4
AMPLIFY 2013 (Agnelli et al. 2013a)	VTE acute treatment	III	Apixaban 10 mg bd for 7d followed by 5 mg bd	VKA	5395	169 (3.1 %)	6 mo	1.5 vs 1.9	2.3 vs 2.7	4.3 vs 9.7



ORIGINAL ARTICLE

Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism

Gary E. Raskob, Ph.D., Nick van Es, M.D., Peter Verhamme, M.D.,
 Marc Carrier, M.D., Marcello Di Nisio, M.D., David Garcia, M.D.,
 Michael A. Grosso, M.D., Ajay K. Kakkar, M.B., B.S., Michael J. Kovacs, M.D.,
 Michele F. Mercuri, M.D., Guy Meyer, M.D., Annelise Segers, M.D.,
 Minggao Shi, Ph.D., Tzu-Fei Wang, M.D., Erik Yeo, M.D., George Zhang, Ph.D.,
 Jeffrey I. Zwicker, M.D., Jeffrey I. Weitz, M.D., and Harry R. Büller, M.D.,
 for the Hokusai VTE Cancer Investigators*

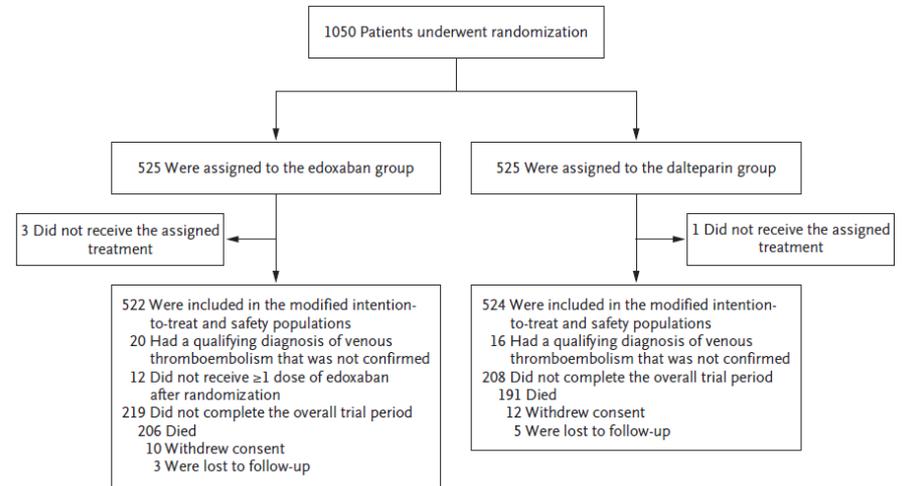
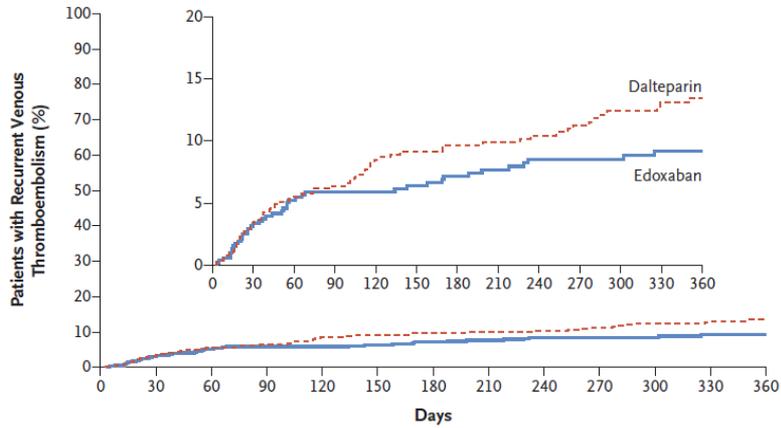
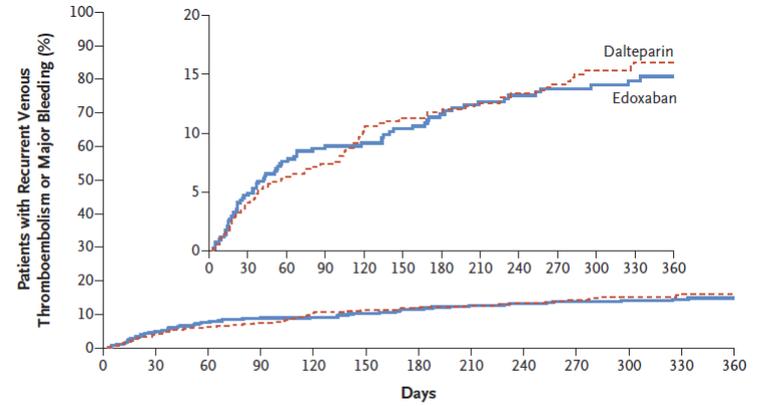


Table 2. Clinical Outcomes during the Overall Trial Period.*

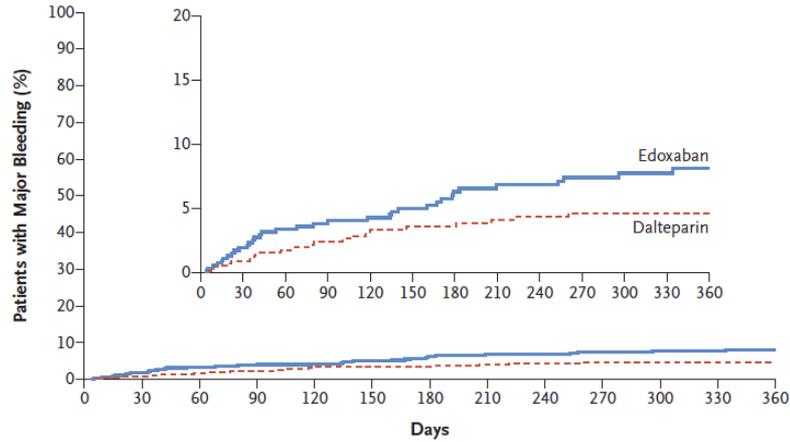
Outcome	Edoxaban (N = 522)	Dalteparin (N = 524)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Primary outcome				
Recurrent venous thromboembolism or major bleeding — no. (%)	67 (12.8)	71 (13.5)	0.97 (0.70–1.36)	0.006 for noninferiority; 0.87 for superiority
Secondary outcomes				
Recurrent venous thromboembolism — no. (%)	41 (7.9)	59 (11.3)	0.71 (0.48–1.06)	0.09
Recurrent deep-vein thrombosis — no. (%)	19 (3.6)	35 (6.7)	0.56 (0.32–0.97)	
Recurrent pulmonary embolism — no. (%) †	27 (5.2)	28 (5.3)	1.00 (0.59–1.69)	
Major bleeding — no. (%)	36 (6.9)	21 (4.0)	1.77 (1.03–3.04)	0.04
Severity of major bleeding among those with major bleeding — no./total no. (%) ‡				
Category 1	0	0		
Category 2	24/36 (66.7)	8/21 (38.1)		
Category 3	12/36 (33.3)	12/21 (57.1)		
Category 4	0	1/21 (4.8)		
Clinically relevant nonmajor bleeding — no. (%) §	76 (14.6)	58 (11.1)	1.38 (0.98–1.94)	
Major or clinically relevant nonmajor bleeding — no. (%) ¶	97 (18.6)	73 (13.9)	1.40 (1.03–1.89)	
Death from any cause — no. (%)	206 (39.5)	192 (36.6)	1.12 (0.92–1.37)	
Event-free survival — no. (%)	287 (55.0)	296 (56.5)	0.93 (0.77–1.11)	



No. at Risk		0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
Edoxaban		522	480	437	415	395	370	356	340	320	307	281	245	168
Dalteparin		524	488	452	423	389	370	358	348	333	321	282	246	174



No. at Risk		0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
Edoxaban		522	472	429	407	388	360	345	328	310	295	270	237	161
Dalteparin		524	485	449	420	385	364	352	340	324	313	276	241	171



No. at Risk		0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
Edoxaban		522	484	447	426	404	375	358	343	323	308	282	248	168
Dalteparin		524	497	466	436	409	390	378	356	346	335	298	262	183

PROS Y CONTRAS

	NACOs	HBPM	AVK
Ventajas	<ul style="list-style-type: none"> •Agente oral •Rápido inicio de acción y suspensión •No necesita monitorización 	<ul style="list-style-type: none"> •Rápido inicio de acción y de suspensión •Pocas interacciones •Experiencia clínica amplia •Posibilidad de medir la actividad anticoagulante (antiXa) •No es necesaria monitorización rutinaria 	<ul style="list-style-type: none"> •Agente oral •Experiencia clínica amplia •Posibilidad de medir la actividad anticoagulante (INR) •Antídotos eficaces (vit K) •Seguro en I Renal
Inconvenientes	<ul style="list-style-type: none"> •Experiencia clínica limitada •Falta de test de laboratorio sobre su nivel de anticoagulación •Precaución en Ins Renal y hepática •Necesidad de alto nivel de adherencia •Antídoto? 	<ul style="list-style-type: none"> •Agente parenteral •Antídoto no disponible* •Precaución en Ins Renal •Necesidad de alto nivel de adherencia 	<ul style="list-style-type: none"> •Lento inicio de acción y suspensión •Múltiples interacciones •Requerimientos de dosis impredecibles •Ventana terapéutica estrecha •Control de laboratorio continuo

**Excepto tinzaparina*

ESTUDIOS EN MARCHA

Trial (Ref.)	Size (N)	Design	Drug	Comparator	Primary outcome	Follow up duration
CAP (35)	300	Observational	Apixaban	NA	VTE recurrence Major Bleeding	6 months
CANVAS (36)	940	Randomized Open label	Any DOAC	LMWH alone or with VKA	VTE recurrence	6 months
CONKO (37)	450	Randomized Open label	Rivaroxaban	LMWH	Patient-reported treatment satisfaction	3 months
COSIMO (38)	500	Observational	Rivaroxaban	NA	Patient-reported treatment satisfaction	6 months
Hokusai VTE-cancer (39)	1000	Randomized Open label, non-inferiority	Edoxaban	Dalteparin	Composite primary outcome of recurrent VTE and major bleeding	12 months
SELECTeD (40)	530	Randomized Open label	Rivaroxaban	Dalteparin	VTE recurrence Major Bleeding Safety and efficacy of continued therapy, if residual thrombus is present at 5 months. Compliance Quality of life Cost effectiveness	12 months
CASTA DIVA (41)	200	Randomized Open label	Rivaroxaban	Dalteparin	VTE recurrence Major Bleeding	3 months

GRACIAS

