

ONCOLOGY THROMBOSIS RISK

Año 2021 - Número 27

Revisión

Tumores neuroendocrinos y enfermedad tromboembólica

Dra. Gabriela Torres Pérez-Solero

Dr. Luis Alberto Mullor Delgado

Dr. Carlos López Jiménez



Dr. Andrés Muñoz Martín

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



Dra. Gabriela Torres Pérez-Solero

Licenciada en Medicina por la Universidad de Navarra. Realizó su especialidad en Oncología Médica en el Hospital G. U. Gregorio Marañón de Madrid. Máster en Oncología Molecular por el Centro de Estudios Biosanitarios (CEB) en colaboración con el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO). Médico Adjunto en la Unidad de Tumores Digestivos y Tumores Neuroendocrinos del Hospital G. U. Gregorio Marañón en Madrid. Miembro del Grupo Español de Tumores Neuroendocrinos y Endocrinos (GETNE).



Dr. Luis Alberto Mullor Delgado

Licenciado en Medicina y cirugía por la Universidad de Navarra. Especialista en Radiodiagnóstico. Facultativo especialista en la unidad de patología hepatobiliopancreática dentro de la sección de radiología abdominal, Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital General Universitario Gregorio Marañón.



Dr. Carlos López Jiménez

Graduado en Medicina por la Universidad de Córdoba, con Premio Extraordinario de Fin de Carrera. Médico Interno Residente en Oncología Médica en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. Colaborador en docencia práctica en la Universidad Complutense de Madrid.

Sobre esta monografía:

Esta monografía pretende dar a conocer la relación existente entre los tumores neuroendocrinos y la enfermedad tromboembólica venosa y arterial haciendo hincapié en determinadas circunstancias como pueden ser el subtipo tumoral, la producción hormonal o el tipo de tratamiento sistémico, que incrementan el riesgo de trombosis en estos tumores.

©Sanofi y los autores
Edita: Esmon Publicidad, S.A.
Balmes 209, 3º 2ª. 08006 Barcelona
esmon@esmon.es

ISBN: 978-84-19264-05-3

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

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



CLEXANE[®], LA HBPM ORIGINAL CON MÁS EVIDENCIA¹

327 PUBLICACIONES REALIZADAS* EN PACIENTES CON CÁNCER
CON + DE 2.500 PACIENTES TRATADOS EN ESTUDIOS CLÍNICOS²⁻¹¹



Hospitalizado

Medenox^{**4}
Exclaim^{**5}



Ambulatorio en
tratamiento con
quimioterapia

Conko-004⁶
Microtec⁷



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

Oncenox²
Canthanox³



Profilaxis en el
paciente quirúrgico
oncológico

Enoxacan I⁸
Enoxacan II⁹



Mieloma múltiple en
tratamiento con talidomida/
lenalidomida

Larocca et al. 2012¹⁰
Palumbo et al. 2011¹¹

*Búsqueda acotada a: "nombre HBPM†" AND (thrombosis OR postthrombotic OR thromboembolism OR embolism) AND Cancer

**Estudios que incluían un subgrupo de pacientes con cáncer.

†HBPM: Enoxaparin NOT Biosimilar, Tinzaparin, Bemiparin.

1. PubMed.gov US National Library of Medicine, National Institutes of Health, [2013]. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> Search: 12th February 2019. Search terms: "name HBPM" AND (thrombosis OR postthrombotic OR thromboembolism OR embolism) AND "name of special population" Special Populations: Cancer / Pregnancy / Elderly / Children / Renal failure / Obesity / Stroke / Intensive care. 2. Deitcher SR, et al. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. Clin Appl Thromb Hemost. 2006;12:389-96. 3. Meyer G, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. Arch Intern Med. 2002;162:1729-35. 4. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. N Engl J Med. 1999;341:793-800. 5. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility. Ann Intern Med. 2010;153(1):8-18. 6. Pelzer U, Opitz B, Deutschnoff G, et al. Efficacy of Prophylactic Low-Molecular Weight Heparin for Ambulatory Patients With Advanced Pancreatic Cancer: Outcomes From the CONKO-004 Trial. J Clin Oncol. 2015;33(18):2028-34. 7. Zwicker JI, Liebman HA, Bauer KA, et al. Prediction and prevention of thromboembolic events with enoxaparin in cancer patients with elevated tissue factor bearing microparticles: a randomized-controlled phase II trial (the Microtec study). Br J Haematol. 2013;160:530-7. 8. Bergqvist D, et al. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a doubleblind randomized multicentre trial with venographic assessment. Br J Surg. 1997;84:1099-103. 9. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. Can J Surg. 2006;346:975-80. 10. Larocca A, Cavallo F, Bringham S, et al. Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for newly-diagnosed multiple myeloma patients treated with lenalidomide. Blood. 2012;119(4):933-9. 11. Palumbo A, Cavo M, Bringham S, et al. Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial. J Clin Oncol. 2011;29(8):986-93.

+ DE **30** AÑOS
DE CONFIANZA

Ver Ficha
Técnica Clexane



SANOFI



ONCOLOGY
THROMBOSIS RISK



CON LA FORMACIÓN DE TU FUTURO

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



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

Publicación nº 25

Biomarcadores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con cáncer

Dra. Sonia López Moreno, Dr. José Manuel Soria Fernández
Unidad de Genómica de Enfermedades Complejas.
Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Instituto de Investigación Biomédica (IIB) Sant Pau. Barcelona.

Publicación nº 26

Inmunoterapia y riesgo de enfermedad tromboembólica

Dra. Berta M.ª Obispo Portero
Servicio de Oncología Médica.
Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid.

www.trombosisvenosa.es



SANOFI

ONCOLOGY

THROMBOSIS RISK

Año 2021 - Número 27

Monografías coordinadas por:

Dr. Andrés Muñoz Martín

Servicio de Oncología Médica.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Revisión

Tumores neuroendocrinos y enfermedad tromboembólica

Dra. Gabriela Torres Pérez-Solero, Dr. Luis Alberto Mullor Delgado,

Dr. Carlos López Jiménez

Resumen	6
Introducción	7
Evidencia clínica de riesgo tromboembólico.....	7
Riesgo trombótico en función del grado tumoral.....	8
Trombosis tumoral en los TNE.....	10
Factores de riesgo trombótico asociados a la producción hormonal	11
Síndromes de cáncer hereditario y riesgo de trombosis	13
Factores de riesgo trombótico asociados al tratamiento.....	14
Conclusión.....	17
Puntos clave.....	18
Bibliografía.....	19

Tumores neuroendocrinos y enfermedad tromboembólica

Gabriela Torres Pérez-Solero¹, Luis Alberto Mullor Delgado², Carlos López Jiménez³

¹Servicio de Oncología Médica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM). Madrid. ²Servicio de Radiodiagnóstico del HGUGM. Madrid. ³Servicio de Oncología Médica del HGUGM. Madrid.

Correspondencia:

Gabriela Torres Pérez-Solero

E-mail: gabrielatps@gmail.com

Resumen

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es una complicación frecuente en las personas con cáncer y supone una de las principales causas de muerte en estos pacientes. La etiopatogenia de la trombosis asociada a cáncer es multifactorial y el desarrollo de trombosis no ocurre de manera homogénea en todos los tipos tumorales. La escasez de datos en la literatura acerca de trombosis y tumores neuroendocrinos (TNE) sugiere que la prevalencia de trombosis en dichos tumores es baja. Sin embargo, existen determinadas circunstancias que se asocian a un incremento de riesgo de trombosis, tanto venosa como arterial, que merecen su revisión y análisis.

En esta monografía, se revisarán algunos de los factores que inciden en el incremento del riesgo de trombosis en estos pacientes, como son determinadas localizaciones tumorales, el mayor grado tumoral o el tratamiento con quimioterapia e inhibidores de la angiogénesis tumoral. Por último, se resaltarán la relación entre la trombosis asociada a cáncer y determinados síndromes de producción hormonal que acontecen de manera muy característica en los tumores neuroendocrinos.

Introducción

La ETV asociada a cáncer es una complicación frecuente en las personas con cáncer y supone una de las principales causas de muerte en estos pacientes. La ETV ocurre aproximadamente en un 4-20% de las personas con cáncer a lo largo de su vida, según las series, dato que podría estar infraestimado, ya que algunos registros de autopsias encuentran ETV hasta en el 50% de los casos de los pacientes por cáncer.

El incremento de riesgo de trombosis arterial está menos estudiado, pero repercute en el incremento de morbimortalidad y se estima que hasta un 9,2% de las muertes en los pacientes por cáncer se produce debido a tromboembolismo venoso y arterial¹. El incremento del riesgo de trombosis parece de etiología multifactorial y no es similar para todas las neoplasias. Las incidencias de trombosis más altas se han reportado para el cáncer de páncreas y el cáncer gástrico seguidos de los tumores pulmonares, tumores ginecológicos, cáncer de vejiga y tumores testiculares; recientemente, también se ha descrito un riesgo muy elevado de trombosis para las neoplasias hematológicas y los linfomas. Además, el riesgo de trombosis varía en función de la historia natural y de diversos factores, entre los que se encuentran el tipo y la localización tumoral, la compresión vascular, el grado tumoral, la presencia de enfermedad metastásica, el tipo de tratamiento antineoplásico, la hospitalización o las intervenciones quirúrgicas²⁻⁴.

El objetivo de esta revisión es analizar los datos existentes en la literatura acerca de los factores de riesgo trombotico asociados a los TNE, que son un grupo muy heterogéneo de tumores derivados de las células neuroendocrinas. Estas presentan similitudes con las células neuronales y endocrinas: producen hormonas, neuropéptidos y neuromoduladores; presentan gránulos de secreción y su desarrollo embriológico está mediado por factores de transcripción comunes (Math1, Neuro D, PAX 4, PAX 8)⁵.

En el organismo, las células neuroendocrinas se disponen formando estructuras, como la hipófisis, las glándulas paratiroides, la médula suprarrenal y los paraganglios, pero también de forma difusa a lo largo del tracto digestivo, en el páncreas endocrino, el tracto biliar, el tracto respiratorio, el tracto urogenital, el timo, la piel y la tiroides (células C). En un sentido estricto, cuando se habla de TNE, se hace referencia a los derivados del sistema endocrino difuso del timo y el pulmón (TNE tímicos y pulmonares) y

del tracto gastrointestinal y del páncreas (TNE gastroenteropancreáticos). Sin embargo, en un sentido más amplio, los tumores hipofisarios, los adenomas de paratiroides, el cáncer medular de tiroides, los feocromocitomas y los paragangliomas son también verdaderos TNE. Además, es posible encontrar TNE derivados de las células de Merkel de la piel y, de forma más infrecuente, en las vías biliares, el ovario, el riñón o la vejiga urinaria. Los TNE comparten marcadores inmunohistoquímicos, como la cromogranina A, la sinaptofisina o la enolasa neuronal específica, que permiten identificarlos en las biopsias o en los estudios histológicos⁶.

A continuación, se revisará qué circunstancias se asocian con un incremento de riesgo de trombosis venosa y arterial en los pacientes con TNE: se verá qué relación existe entre la localización y el grado tumoral y la presencia de trombosis, y cómo algunos de los tratamientos antineoplásicos utilizados para el manejo de los TNE se relacionan con una mayor incidencia de ETV. Por último, se abordará cómo la producción hormonal en los pacientes con TNE también puede participar en el desarrollo de trombosis.

Evidencia clínica de riesgo tromboembólico

Existen pocos estudios que hayan estudiado la prevalencia de trombosis en la TNE. Muchas de las grandes series publicadas acerca de trombosis y cáncer analizan el riesgo trombotico en función del origen tumoral, pero no analizan la histología como un factor independiente. Para el cáncer de páncreas, el riesgo de trombosis está bien establecido y algunas series reportan incidencias de tromboembolismo venoso de hasta el 39% de los pacientes con estadios metastásicos. Sin embargo, dichas series excluyen los TNE pancreáticos⁷⁻¹⁰. En cuanto a los TNE pulmonares, las series de trombosis y cáncer de pulmón sugieren que el riesgo de trombosis para los tumores microcíticos de pulmón es inferior al de los cánceres de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, *non small cell lung cancer*) y, en particular, inferior al de los adenocarcinomas de pulmón, histología para la cual se han descrito riesgos inusualmente elevados, sobre todo en pacientes con alteraciones de ALK o ROS1^{11,12}. Sin embargo, aunque el carcinoma microcítico de pulmón se incluye en la clasificación de los tumores neuroendocrinos pulmonares de alto grado, suele tener circuitos de diagnóstico y tratamientos diferentes al de los tumores neuroen-

docrinos y pertenecientes al ámbito del cáncer de pulmón, por lo que su análisis excede a los objetivos de esta revisión.

En general, se acepta que el riesgo de trombosis de los tumores neuroendocrinos no es excesivamente elevado si se comparan con el de otras histologías, pero existen determinadas circunstancias que se relacionan con un incremento del riesgo de trombosis y son las que se revisarán a continuación.

Riesgo trombótico en función del grado tumoral

Los TNE son un grupo de tumores con gran heterogeneidad en su presentación clínica y en su comportamiento biológico. Aunque todos los TNE se consideran malignos, los TNE de bajo grado (G1 o G2), cuando se localizan en estadios tempranos y son completamente resecaados quirúrgicamente, suelen tener baja probabilidad de metástasis: incluso en escenarios de enfermedad metastásica, tienen una supervivencia estimada de varios años. Por el contrario, los carcinomas neuroendocrinos de alto grado con enfermedad a distancia son neoplasias muy agresivas con medianas de supervivencia inferiores a 1 año¹³.

Por su importancia pronóstica, tanto los TNE gastroenteropancreáticos (GEP) como los TNE pulmonares se clasifican de acuerdo a su morfología y al grado de diferenciación tumoral (Tablas 1 y 2).

Hoy en día se acepta que existe una relación entre la dediferenciación tumoral y la etiopatogenia de la trombosis asociada a cáncer, y que los tumores de alto grado inducen un mayor estado de hipercoagulabilidad.

En un estudio que incluyó 468 pacientes con tumores de diversa localización e histología, el riesgo de trombosis fue del doble para los pacientes con tumores de alto grado comparado con los pacientes con tumores de bajo grado (riesgo relativo [RR]: 2,0; intervalo de confianza [IC]: 95%, 1,1-3,5; p: 0,015)¹⁴. Aunque no existen datos concluyentes al respecto, parece que este principio se mantiene en los pacientes con TNE.

Un estudio retrospectivo de 162 pacientes con TNE GEP tratados en una institución italiana encontró que 12 pacientes (7%) desarrollaron tromboembolismo venoso, lo que supone un riesgo relativamente bajo si se compara con el incremento de riesgo de ETV de otras neoplasias o el propio

Tabla 1. Clasificación de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos de la OMS 2019.

	Morfología	Grado	Ki 67 (%)	Índice Mitótico (2 mm ²)
Tumor neuroendocrino bien diferenciado (NET)	NET G1	Bien diferenciado	G1	<3
	NET G2	Bien diferenciado	G2	3-20
	NET G3	Bien diferenciado	G3	>20
Carcinoma neuroendocrino pobremente diferenciado (NEC) MiNEN		Pobremente diferenciado	G3	>20

NET: Tumor neuroendocrino bien diferenciado (*Well-differentiated neuroendocrine tumor*); NEC: Carcinoma neuroendocrino pobremente diferenciado (*Poorly-differentiated neuroendocrine carcinoma*); MiNEN: neoplasias mixtas neuroendocrinas y no neuroendocrinas (*mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasms*);

Tabla 2. Clasificación de los tumores neuroendocrinos de pulmón.

	Morfología	Mitosis en 10 cga	Necrosis
Carcinoide típico	Bien diferenciado	<2	No
Carcinoide atípico	Bien diferenciado	2-10	Puntual
Carcinoma neuroendocrino • Célula grande • Célula pequeña DIPNECH	Pobremente diferenciado	>10	Extensa

DIPNECH: hiperplasia neuroendocrina difusa pulmonar idiopática (*diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia*); cga: campos de gran aumento.

cáncer exocrino pancreático¹⁵. De todos ellos, 9 (75%) presentaron trombosis venosa profunda (TVP), mientras que 3 (25%) presentaron tromboembolismo pulmonar (TEP). El riesgo de trombosis resultó particularmente elevado en los TNE pancreáticos (en el 75% de los casos de trombosis, el tumor primario se localizaba en el páncreas, cuando la localización pancreática representaba el 33% del total de casos), así como en los tumores moderada y pobremente diferenciados. Se puede especular que el riesgo de trombosis de estos tumores puede estar en parte condicionado por la existencia de masas tumorales que comprimen estructuras vasculares venosas.

Por otra parte, ninguno de los estudios aleatorizados con análogos de somatostatina o everolimus, en pacientes con TNE GEP de bajo grado y grado intermedio, reportan como efectos adversos frecuentes (>10%) la presencia de eventos tromboembólicos, lo que sugiere una evidencia baja de trombosis en estos pacientes^{16,17}. En cuanto a los eventos fatales, en el estudio RADIANT 3 con everolimus en TNE pancreáticos de grado bajo e intermedio, se reporta un tromboembolismo pulmonar fatal en uno de los 410 pacientes incluidos en el estudio (rama placebo) y una muerte debida a infarto de miocardio en la rama de everolimus¹⁸.

En el estudio RADIANT 4 con el mismo fármaco en tumores gastrointestinales y pulmonares bien diferenciados,

se produjo una muerte debida a fallo cardiaco en la rama de everolimus¹⁹. Por el contrario, en algunos reportes de TNE de alto grado tratados con quimioterapia, se encuentran incidencias mucho más elevadas de trombosis. Por ejemplo, en un análisis retrospectivo de 113 pacientes con carcinomas neuroendocrinos de alto grado de origen extrapulmonar tratados con carboplatino y etopósido oral o intravenoso, el 12,5% de los pacientes que recibieron carboplatino asociado a etopósido oral presentaron ETV frente a un 1,7% de los pacientes que recibieron etopósido intravenoso ($p = 0,04$)²⁰. Sin embargo, es necesario incidir en el hecho de que la mayoría de los tumores neuroendocrinos de alto grado se tratan con quimioterapia, que a su vez puede contribuir al incremento del riesgo trombótico en lugar de la propia neoplasia neuroendocrina.

En las Figuras 1 y 2, se presenta el caso de un paciente con TNE pancreático de grado 1 con enfermedad metastásica ganglionar, hepática y ósea, que presentó un episodio provocado de TVP y TEP en el contexto de tratamiento de mantenimiento con análogos de somatostatina. Se ha sugerido que los TNE pancreáticos pudieran tener un riesgo incrementado de trombosis respecto a los TNE intestinales, que podría justificarse en parte por la mayor frecuencia de histologías de grados intermedios en esta localización.

Figura 1. Trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar incidental provocadas en el paciente con un tumor neuroendocrino (TNE) bien diferenciado de bajo grado (Ki-67: 1%) con metástasis ganglionares, hepáticas y óseas. **A.** Reconstrucción en plano coronal oblicuo de tomografía computarizada (TC) en fase arterial. Se identifica masa hipervascular en la cabeza pancreática (*), que produce dilatación secundaria del colédoco (flecha gruesa) y del conducto pancreático principal (flecha fina). Corresponde a TNE de origen pancreático. **B.** Corte en el plano axial de angio-TC de arterias pulmonares, a la altura de la bifurcación de la arteria lobar superior derecha. Se aprecia defecto de repleción acabalgado entre las dos ramas, como signo de tromboembolismo pulmonar (flechas). Se identifica otro defecto similar en la rama arterial superior izquierda. **C.** Imagen de ecografía del miembro inferior en el eje longitudinal. Se ve la bifurcación de la vena femoral común superficial y el cayado de la safena. Dichas venas presentan material ecogénico (*) en su interior y un aumento del diámetro, como signos de trombosis venosa.

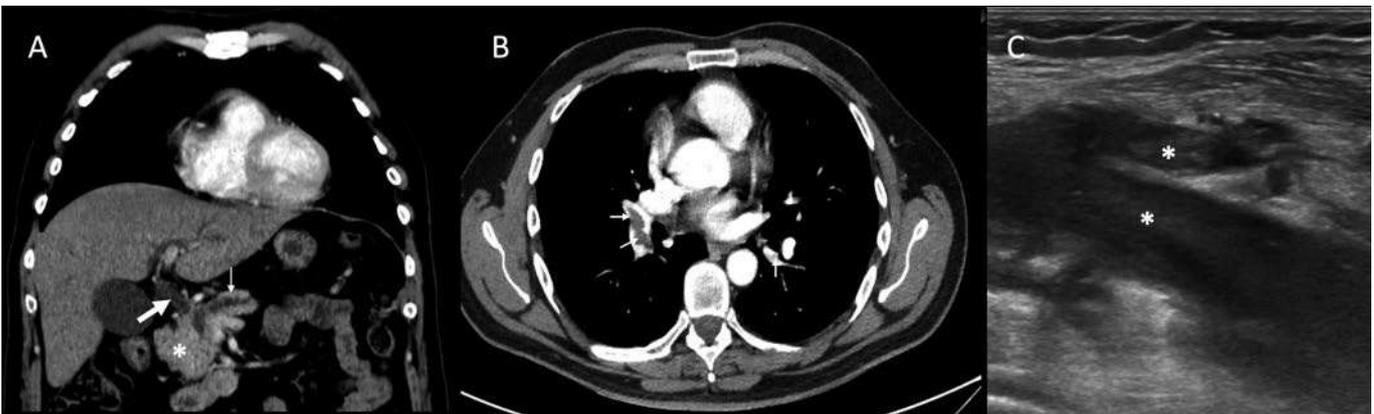
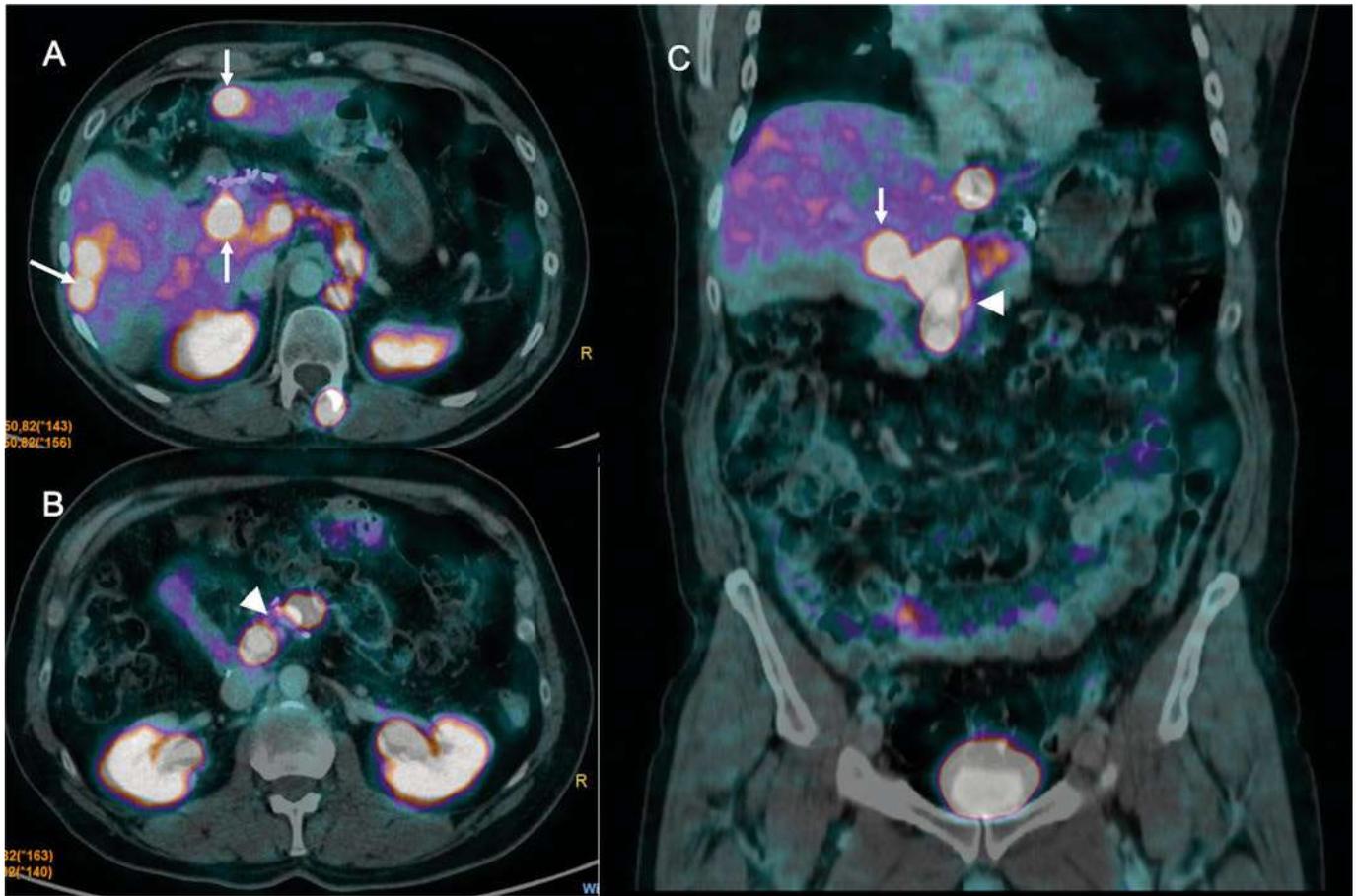


Figura 2. Tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada con galio. **A** y **B.** Imágenes axiales. **C.** Reconstrucción coronal. Se trata del mismo paciente anteriormente presentado después de hacer una duodenopancreatectomía cefálica, radioembolización con esferas de itrio, análogos de somatostatina, everolimus y ¹⁷⁷Lu-Dotatate, con persistencia de enfermedad en forma de múltiples adenopatías retroperitoneales (punta de flecha) y metástasis hepáticas (flechas).



Trombosis tumoral en los TNE

Son muchas las neoplasias en las que se pueden encontrar trombosis viscerales, donde se produce estrechamiento, oclusión e invasión de las estructuras adyacentes. Sin embargo, en la mayoría de las neoplasias, se produce una infiltración de la pared vascular; pero tan solo en algunas se produce crecimiento intraluminal del tumor a través de las estructuras vasculares. Es lo que se llama propiamente trombosis tumoral, y ocurre con mucha frecuencia a nivel de la vena porta en el hepatocarcinoma y a nivel de la vena cava inferior en el carcinoma renal. Cuando el trombo tumoral ocluye totalmente la luz del vaso puede acabar añadiéndose un trombo blando o trombosis venosa no tumoral. Para los TNE pancreáticos, existe cada vez más evidencia de que la trombosis tumoral es un evento frecuente²¹. Si bien las series quirúrgicas reportan una prevalencia en

torno al 4% de trombosis tumoral, las series más recientes con revisión exhaustiva de las imágenes preoperatorias encuentran que hasta un 30% de las neoplasias pancreáticas pueden cursar con algún grado de trombosis tumoral, generalmente a nivel de la vena porta, la vena esplénica o la vena mesentérica superior²². Para los tumores neuroendocrinos pancreáticos, la trombosis tumoral no constituye un criterio de exclusión para la cirugía y se debe considerar la posibilidad de trombolectomía o de resección vascular (Figura 3).

Por el contrario, en los tumores neuroendocrinos pulmonares la trombosis tumoral es un evento infrecuente. Los tumores carcinoides típicos suelen ser tumores centrales, con una relación anatómica estrecha con la vía respiratoria y, a menudo, asocian hallazgos secundarios a la existencia de obstrucción bronquial: atrapamiento aéreo, atelectasia

Figura 3. Tumor neuroendocrino pancreático bien diferenciado de grado 3 con trombosis tumoral portal y esplénica. **A.** Corte axial de tomografía computarizada (TC) en fase portal a la altura del páncreas. Se aprecia una gran masa hipervascular en la cola pancreática (flechas finas), que se continúa por un trombo de la misma densidad que la masa, ocupando la vena esplénica (flecha gruesa). **B.** Reconstrucción en el plano coronal de TC de abdomen en fase portal. Se identifica una ocupación de la vena porta proximal y su confluencia con la vena esplénica por trombo tumoral (flecha gruesa). Presenta realce y además aumenta el diámetro del vaso. El trombo es continuación de la masa de la cola pancreática (*). Mas distalmente, en el hígado, se observa una permeabilidad de la vena (flecha fina), con recuperación del calibre y del realce normal. **C.** Reconstrucción en el plano coronal de TC de abdomen en fase portal de la paciente anterior. Tras la cirugía del tumor primario, reconstrucción portal y trombectomía, se identifica una vena porta (flecha) de calibre homogéneo, con un realce normal en todo su recorrido, debido a la desaparición del trombo tumoral y la recuperación de la permeabilidad.



obstructiva distal, neumonitis, bronquiectasias e impactaciones mucosas. Sin embargo, dada su baja agresividad, es excepcional que afecten a otras estructuras mediastínicas. Los tumores carcinoides atípicos y los tumores neuroendocrinos de alto grado de célula grande suelen ser de localización periférica y, por tanto, sin afectación vascular. En cuanto a los carcinomas microcíticos pulmonares, estos sí pueden presentarse como masas centrales que, con frecuencia, invaden diversas estructuras mediastínicas, incluyendo la vena cava superior. Sin embargo, en la mayoría de los casos, el síndrome de vena cava superior se produce por compresión extrínseca, mientras que la invasión intraluminal es excepcional²³.

En cuanto a la presencia de trombosis tumoral en otros tumores neuroendocrinos menos frecuentes, existen algunos reportes en la literatura de trombosis tumoral a nivel de la de grandes vasos en los tumores neuroendocrinos de origen tímico, así como a nivel de la vena cava en los feocromocitomas o a nivel de la porta^{24,25}.

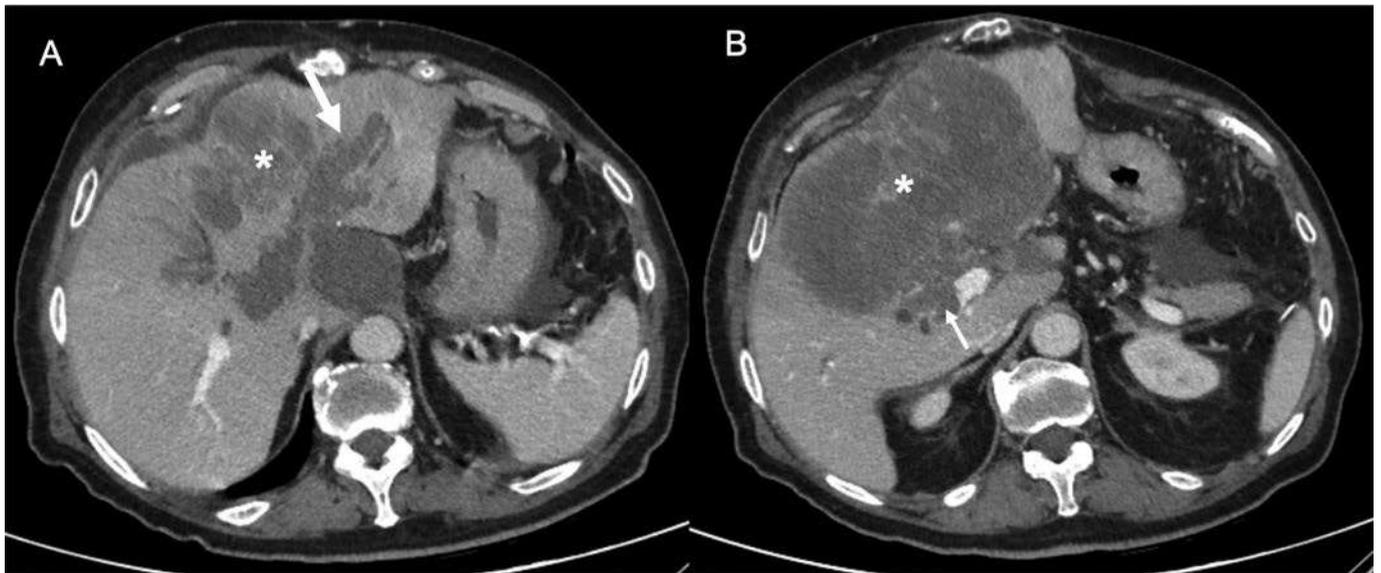
En la Figura 4, se presenta el caso de un paciente con un carcinoma neuroendocrino de alto grado de probable origen biliar con una gran tumoración hepática y trombosis tumoral de la vena porta izquierda y bifurcación portal derecha.

Factores de riesgo trombótico asociados a la producción hormonal

Las hormonas regulan numerosas funciones corporales. La relación entre los estrógenos, los anticonceptivos hormonales y el riesgo de trombosis es bien conocida. Sin embargo, muchos estudios parecen indicar que hay otras hormonas que también intervienen en la regulación de la hemostasia y que pueden incrementar el riesgo trombótico²⁶. Este hecho es de singular importancia en los tumores neuroendocrinos que pueden cursar con síndromes clínicos específicos derivados de la producción hormonal.

El síndrome carcinoide se produce por la liberación de serotonina y otras sustancias vasoactivas (histamina, sustancia P, prostaglandinas), que escapan a la degradación hepática y acceden a la circulación sistémica provocando rubefacción (90%), diarrea secretora (70%) y broncoespasmo (10%). Además, en torno a un 20-30% de los pacientes con síndrome carcinoide van a desarrollar cardiopatía carcinoide, que cursa habitualmente con fibrosis e insuficiencia de las válvulas cardíacas derechas. El síndrome carcinoide aparece en un 20-30% de los pacientes con TNE intestinales y en un 2-5% de los TNE pulmonares, siendo excepcional para los TNE pancreáticos.

Figura 4. Cortes axiales de tomografía computarizada abdominal en fase portal. Existe una gran tumoración hepática (*) heterogénea que asocia retracción capsular y ocupa la mayor parte de los segmentos 4 y 5. Asocia defectos de repleción de la porta izquierda (flecha gruesa) y bifurcación portal derecha (flecha fina), que presentan realce (similar al tumor) y contigüidad con la tumoración. Hallazgos indicativos de trombosis tumoral. La anatomía patológica confirmó un carcinoma neuroendocrino de alto grado de célula pequeña (Ki-67: 50%) de probable origen biliar.



No existe a día de hoy una relación documentada entre el síndrome carcinoide y el riesgo de trombosis, sin embargo, el desarrollo de alteraciones vasomotoras es frecuente en el contexto de las crisis carcinoideas. La crisis carcinoide es una situación potencialmente letal, que resulta del aumento abrumador de la liberación de aminas bioactivas por parte del tumor y que puede precipitarse por la inducción anestésica o la manipulación del tumor durante la cirugía y, en menor frecuencia, por la terapia intervencionista local o la administración de ciertos fármacos. Aunque en la crisis carcinoide típica se produce con mayor frecuencia hipotensión, se han descrito casos de vasoespasmo arterial coronario y sistémico relacionados con la secreción de otras aminas y péptidos vasoactivos^{27,28}. Para los pacientes con cardiopatía valvular carcinoide que requieren sustitución valvular, existen además algunos reportes que apuntan a un incremento del riesgo de trombosis protésica²⁹.

Como ya se ha visto, el síndrome carcinoide es excepcional en los tumores neuroendocrinos pancreáticos que, sin embargo, en el 30% de los casos van a presentarse como tumores funcionantes. Los más frecuentes son los que segregan insulina (insulinoma) y gastrina (gastrinoma), siendo mucho menos frecuentes aquellos que secretan glucagón (glucagonoma), péptido intestinal vasoactivo (vipoma), somatostatina (somatostatina), hormona estimulante

de la hormona del crecimiento, corticotropina (ACTH), parathormona. De todos ellos, el glucagonoma derivado de las células alfa pancreáticas es el tumor más trombogénico, y algunas reseñas de la literatura lo nombran como tumor de las “5 D”: dermatosis (eritema necrolítico migratorio), diarrea, diabetes, depresión (o síntomas neuropsiquiátricos) y *deep vein thrombosis* y/o tromboembolismo pulmonar hasta en el 30-50% de los pacientes).

Otro de los síndromes clásicos de producción hormonal asociado a los TNE es el síndrome de Cushing por secreción ectópica de ACTH, que ocurre en menos de un 5% de los tumores neuroendocrinos pulmonares y hasta en un 25% de los TNE de origen tímico. Se ha descrito también asociado a TNE GEP, al carcinoma medular de tiroides e incluso a TNE de origen genitourinario. El hipercortisolismo del síndrome de Cushing se asocia a un incremento del riesgo cardiovascular fundamentalmente por el desarrollo de hipertensión, obesidad e intolerancia a la glucosa, pero también se asocia un incremento significativo en el riesgo de tromboembolismo venoso.

Una revisión reciente de la literatura evidenció un riesgo de tromboembolismo venoso cercano al 2% para los pacientes con síndrome de Cushing, que alcanza el 4% para los pacientes operados^{30,31}. En este sentido, existe evidencia de que tras la cirugía transesfenoidal de los adenomas

pituitarios, el riesgo de trombosis es mayor cuando estos son productores de ACTH³¹. Para los tumores con síndrome de Cushing por secreción ectópica de ACTH, parece que el riesgo de trombosis podría ser incluso mayor, posiblemente porque al riesgo derivado del síndrome de Cushing se añade el riesgo trombótico de la neoplasia subyacente.

En una revisión retrospectiva de 43 pacientes con síndrome de Cushing asociado a secreción ectópica de ACTH (9 carcinoides pulmonares, 29 tumores microcíticos pulmonares, 3 carcinomas medular de tiroides, 3 carcinoides tímicos, 6 TNE GEP, 4 TNE de origen genitourinario, 3 TNE de origen desconocido y 4 con secreción oculta de ACTH), se documentó la presencia de tromboembolismo venoso en un 14% de los paciente, incluyendo 4 casos de TEP, 1 TVP de las venas axilares/subclavias y 1 trombosis venosa retiniana³².

Los estudios realizados hasta la fecha revelan que, en los pacientes con síndrome de Cushing ectópico, existe un estado de hipercoagulabilidad que podría deberse en parte a un incremento de factores procoagulantes (incremento del factor VIII, factor IX y del factor de Von Willebrand).

Por último, tanto los feocromocitomas como los paragangliomas pueden secretar catecolaminas y producir diversas manifestaciones de enfermedad cardiovascular. Los feocromocitomas son tumores neuroendocrinos que se desarrollan a partir de las células cromafines de las glándulas suprarrenales, mientras que los paragangliomas son tumores que derivan de las células cromafines tanto de los ganglios simpáticos paravertebrales del tórax, el abdomen y la pelvis, como de las cadenas parasimpáticas de los nervios vago y glossofaríngeo en el cuello y en la base del cráneo. La secreción de catecolaminas (adrenalina, noradrenalina, dopamina) conduce al desarrollo de hipertensión arterial (HTA), que puede ser paroxística o sostenida. En más de la mitad de los pacientes, los cambios posturales, la ansiedad, algunos fármacos y alimentos o la cirugía, pueden desencadenar crisis adrenérgicas que se inician con sensación de opresión torácica y percepción de disnea, seguidas de palpitaciones y cefalea pulsátil, vasoconstricción periférica y aumento de la temperatura corporal y sudoración hacia al final de la crisis. La descarga adrenérgica sostenida también puede producir diversas formas de daño cardíaco: arritmias cardíacas, miocarditis, miocardiopatía inducida por el estrés o miocardiopatía dilatada, que pueden evolucionar a un *shock* cardiogénico con edema pulmonar³³.

En lo que respecta al riesgo de trombosis, cabe descartar que, si bien no es infrecuente en estos pacientes el desarrollo de un síndrome clínico compatible con síndrome

coronario agudo, en la mayoría de los casos reportados en la literatura la coronariografía, es normal, y lo que se produce es una anomalía de la motilidad de la pared cardíaca, focal o global, reversible, similar a la que acontece en el síndrome de *tako-tsubo* o miocardiopatía inducida por el estrés. En cambio, sí que se ha documentado para los feocromocitomas y paragangliomas un aumento en la incidencia de tromboembolismo arterial de origen cardíaco.

Dagartzikas *et al.* reportaron el caso de un chico de 13 años que desarrolló una hemiparesia secundaria a oclusión del segmento M1 de la arteria cerebral media; el desarrollo de una cardiomiopatía dilatada con trombosis ventricular izquierda fue la causa del evento cardiovascular³⁴. En una revisión de 80 pacientes con enfermedad de *tako-tsubo* secundaria a feocromocitomas y paragangliomas, 6 pacientes (7,7%) desarrollaron complicaciones tromboembólicas, siendo el ventrículo izquierdo el lugar más habitual de trombosis³⁵. Schmidt *et al.* reportaron el caso de embolismo cerebral y embolismos renales múltiples, también asociado a la enfermedad de *tako-tsubo*³⁶.

Zelinka *et al.* documentaron la aparición de complicaciones cerebrovasculares en 7 de 145 pacientes con feocromocitoma (4,8%): accidente isquémico transitorio en 3 casos, ictus en 2 casos, hemorragia subaracnoidea en 1 caso y y daño neurológico difuso con múltiples lesiones isquémicas en sustancia blanca en el último³⁷.

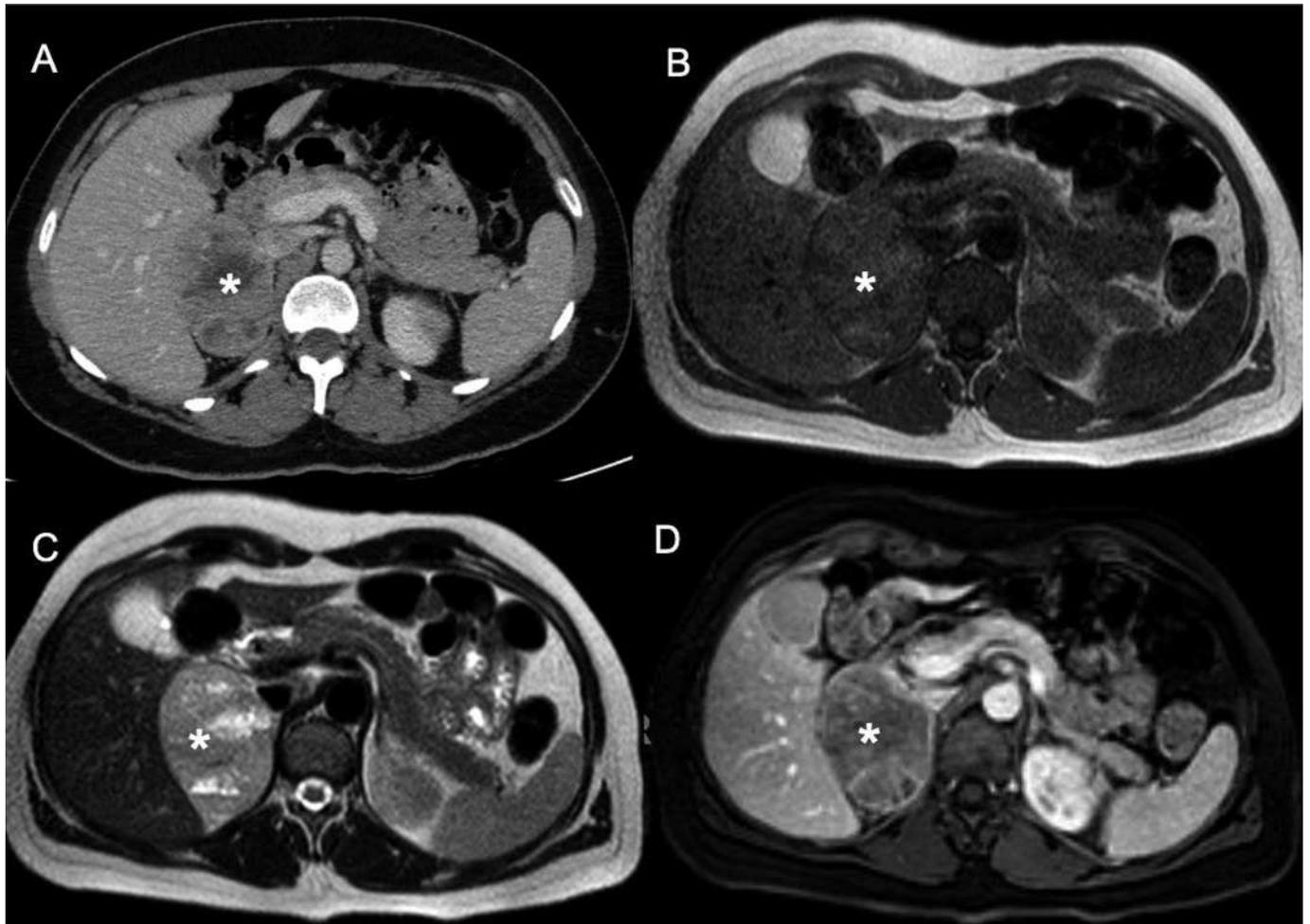
En las Figuras 5 y 6, se presenta el caso de una paciente con feocromocitoma gigante productor de catecolaminas, que debutó con una miocardiopatía de estrés.

Síndromes de cáncer hereditario y riesgo de trombosis

La mayoría de los TNE son esporádicos, pero algunos pueden estar asociados a síndromes hereditarios, entre los que destacan la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN-1), que se caracteriza por presentar tumores neuroendocrinos pancreáticos (30-80% múltiples no funcionantes, seguidos de gastrinomas, insulinomas y glucagonomas), hiperparatiroidismo, adenoma hipofisiario, adenoma suprarrenal, angiofibromas, tumores carcinoides intestinales, pulmonares y tímicos). Se ha sugerido que los pacientes con MEN-1 puedan presentar un riesgo de tromboembolismo venoso superior al de la población general.

Una revisión reciente de 286 casos con mutación germinal de MEN-1 reportó una incidencia de tromboembolismo venoso del 12,9%: 36 pacientes desarrollaron al menos 1 evento tromboembólico a lo largo de su vida (TVP: 30%;

Figura 5. Mujer de 41 años con un feocromocitoma de 7 x 7 cm en la glándula suprarrenal derecha, productor de catecolaminas. **A.** Cortes axiales de tomografía computarizada abdominal con contraste en fase venosa. **B.** Secuencias de resonancia magnética ponderadas en T1. **C.** Secuencia *turbo spin eco* (TSE) en T2 y T1. **D.** Con saturación grasa tras la administración de gadolinio. Se observa una gran masa suprarrenal derecha (*) heterogénea, con hemorragia intralesional (B) y necrosis (C), que muestra un realce heterogéneo con contraste intravenoso (A y D).



TEP: 33,3%; TVP + TEP: 36,1%). La mediana de edad en el momento de la ETV fue de 46,4 años (rango 16-78 años). Ninguno de los pacientes presentaba tumores productores de ACTH ni glucagonomas³⁸. Probablemente existan diversos factores de riesgo endógenos y exógenos que colaboran en el incremento de riesgo de trombosis en los pacientes con MEN-1, como pueden ser las múltiples cirugías, las hospitalizaciones frecuentes o el desarrollo de tumores malignos neuroendocrinos y no neuroendocrinos.

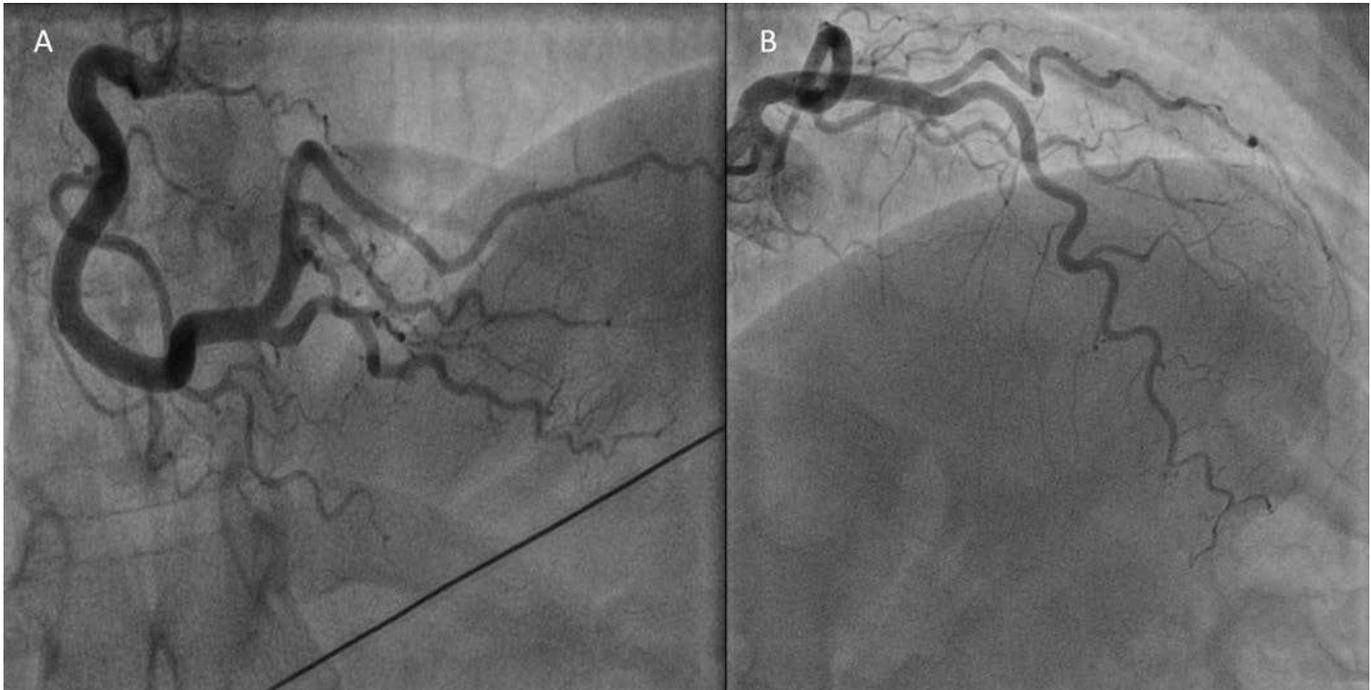
Factores de riesgo trombótico asociados al tratamiento

Cualquier neoplasia se asocia con un incremento de riesgo tromboembólico, simplemente por los cambios

fisiopatológicos que acontecen durante el desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, por diversos mecanismos, muchos de los tratamientos antineoplásicos parecen contribuir a este incremento de riesgo de trombosis. Los pilares fundamentales del tratamiento sistémico de los TNE GEP son los análogos de somatostatina, la terapia dirigida (sunitinib y everolimus), la terapia con radionúclidos (¹⁷⁷Lu-Dotatate) y la quimioterapia. Tanto los inhibidores de la tirosina cinasa como algunos de los agentes quimioterápicos utilizados para el tratamiento de los TNE se relacionan con el desarrollo de toxicidad cardiovascular y con eventos tromboembólicos.

Son muchos los estudios que han correlacionado el tratamiento quimioterápico con un incremento en la in-

Figura 6. A. Coronaria derecha. **B.** Coronaria izquierda, sin lesiones, en la misma paciente, tras un episodio de miocardiopatía de estrés al debut de la enfermedad. La paciente presentó un episodio anginoso con alteraciones electrocardiográficas (descenso del segmento ST en la cara inferolateral), elevación de biomarcadores de necrosis y ecocardiograma con hallazgos de disfunción sistólica moderada con aquinesia de segmentos medios y basales de cara anterior, anterolateral y anteroseptal.



cidencia de trombosis. El mecanismo procoagulante de la quimioterapia es todavía incierto, pero algunos de los mecanismos implicados son el daño endotelial y la alteración de la homeostasis del sistema de la coagulación a partir de un incremento de los factores protrombóticos o un descenso de los anticoagulantes endógenos.

Un estudio retrospectivo que analizó 17.284 pacientes con cáncer encontró que, en un 12,6% de los pacientes que recibían quimioterapia, se producían trombosis venosas en el primer año desde el inicio de la quimioterapia frente a tan solo un 1,4% de los controles³⁹.

El cisplatino, uno de los fármacos que en combinación con etopósido más se utiliza para el tratamiento de los carcinomas neuroendocrinos de alto grado, es el quimioterápico que con mayor evidencia se asocia a trombosis venosa. En 2012, se publicó una revisión retrospectiva de 932 pacientes con diversos tumores tratados con esquemas de quimioterapia basados en cisplatino. El 18,1% de los pacientes (169) presentó tromboembolismo venoso o arterial durante el tratamiento o en las primeras cuatro semanas de la última dosis y se sugirió que el cisplatino podría estar asociado a un incremento de riesgo trombótico, tanto

venoso como arterial. Las trombosis encontradas en esta serie incluyeron TVP sin TEP (49,7%), TEP sin TVP (25,4%), TVP asociada a TEP (13,6%), trombosis arterial (8,3%) y trombosis arterial asociada a TVP (3%)⁴⁰. Ninguno de los 11 pacientes con tumores neuroendocrinos incluidos en el estudio desarrolló episodios trombóticos.

En un metaanálisis posterior de Seng *et al.*, con un total de 8.216 pacientes incluidos en 38 estudios, se confirmó el incremento de riesgo de trombosis venosa profunda (RR: 1,67; IC: 95%, 1,25-2,23; p: 0,01) para los pacientes tratados con cisplatino frente al grupo control, con una incidencia de trombosis muy heterogénea entre los diferentes ensayos (0-17%)⁴¹. Sin embargo, en un metaanálisis complementario de los mismos estudios, no se confirmó un incremento del riesgo de trombosis arterial (RR: 1,36 ; IC: 95%, 0,86-2,17; p: 0,19)⁴². Para otros platinos como el carboplatino o el oxaliplatino, el riesgo trombótico no está bien establecido, pero parece que es muy inferior para el tratamiento con oxaliplatino e intermedio para el tratamiento con carboplatino⁴³.

Otra de las indicaciones clásicas de quimioterapia en los tumores neuroendocrinos es el tratamiento de los tu-

mores neuroendocrinos pancreáticos bien diferenciados. En este escenario, diversos esquemas de tratamiento han demostrado ser eficaces, entre los que destacan el tratamiento con capecitabina-temozolomida y los esquemas basados en estreptozocina (STZ) (STZ-5-fluorouracilo, STZ-doxorrubicina). Tanto las fluoropirimidinas (capecitabina y 5-fluorouracilo) como las antraciclinas (doxorrubicina) son agentes relacionados con el desarrollo de toxicidad cardiovascular y tromboembolismo venoso, pero a diferencia del cisplatino, no se ha demostrado que incrementen el riesgo de trombosis.

La cardiotoxicidad por antraciclinas está bien estudiada y, aunque existe una forma de cardiotoxicidad aguda, lo más prevalente es el desarrollo de una cardiotoxicidad crónica irreversible, relacionada con la dosis acumulativa recibida y causada por la muerte del cardiomiocito que cursa con disfunción del ventrículo izquierdo e insuficiencia cardíaca. En cuanto al tratamiento con fluoropirimidinas, tanto la capecitabina como el 5-fluorouracilo pueden producir vasoespasmo coronario e isquemia miocárdica^{44,45}.

Los inhibidores de tirosina cinasa (ITK) son otro grupo de fármacos antineoplásicos ampliamente vinculados con el desarrollo de toxicidad cardiovascular. La inhibición del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y, por tanto, de la angiogénesis tumoral, ha supuesto un gran avance en el tratamiento antitumoral.

Existe una sólida justificación para el uso de fármacos antiangiogénicos en los tumores neuroendocrinos que se caracterizan por una alta vascularización relacionada con su función secretora de hormonas al torrente sanguíneo. Sin embargo, el VEGF juega también un papel muy importante en la regulación de las células endoteliales y de los cardiomiocitos, y la disregulación de esta ruta se asocia a una serie de eventos secundarios de “clase”, entre los que se encuentran el desarrollo de HTA, proteinuria, hemorragia, dificultad en la cicatrización de las heridas, trombosis venosa o arterial, insuficiencia cardíaca o cardiomiopatía⁴⁶. Aunque en mayor o menor medida, todos se relacionan con el desarrollo de hipertensión arterial, no todos los ITK son igualmente tóxicos, lo que sugiere que existen una serie de efectos secundarios relacionados con la inhibición de dianas no intencionadas (*off target*), que típicamente comparten estructuras o residuos con las dianas intencionadas⁴⁷.

El sunitinib es un ITK aprobado para el tratamiento de los TNE pancreáticos bien diferenciados, avanzados y progresivos, funcionantes o no funcionantes. Además del VEGF, inhibe múltiples receptores de cinasa, también implicados

en el crecimiento tumoral, la angiogénesis patológica y la progresión a metástasis del cáncer (PDGFR α y PDGFR β , KIT, FLT3, CSF-1R, RET).

Sunitinib, como otros ITK, se ha relacionado con un incremento de riesgo tromboembólico, en este caso a nivel arterial, pero no a nivel venoso. En un metaanálisis de Choueri *et al.* que incluyó un total de 10.255 pacientes con diversos tumores tratados con sunitinib o sorafenib, se encontró una incidencia de eventos tromboembólicos arteriales del 1,4% (IC: 95%, 1,2-1,6). El riesgo relativo de eventos tromboembólicos arteriales con sorafenib o sunitinib fue de 3,03 (IC: 95%, 1,25-7,37; p: 0,015) comparado con la rama control⁴⁸.

En otro metaanálisis de Schultz *et al.*, que incluía pacientes tratados con sorafenib, pazopanib y sunitinib, se reportó una incidencia de eventos adversos fatales relacionados con el tratamiento del 1,5% (IC: 95%, 0,8-2,4), con un RR de 2,23 (IC: 95%, 1,12-4,44; p: 0,023) comparado con la rama control. La hemorragia representó el evento fatal más frecuente (47,5%), seguido del infarto agudo de miocardio (15%). Otros eventos adversos fatales menos frecuentes fueron: alteración de la función hepática, sepsis, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular, embolismo pulmonar, deshidratación y muerte súbita⁴⁹.

En los ensayos clínicos con tumores neuroendocrinos, parece que se reproduce la incidencia de eventos tromboembólicos reportados en los metaanálisis. En un ensayo clínico fase II en el que 109 pacientes con TNE pancreáticos e intestinales recibieron sunitinib, un paciente desarrolló un tromboembolismo pulmonar, otro desarrolló insuficiencia cardíaca y otro sufrió un accidente cerebrovascular. Ninguno de los eventos fueron fatales⁵⁰.

En el ensayo clínico de registro fase III SUN1111, en el que se aleatorizó a 171 pacientes con TNE pancreáticos avanzados y progresivos a recibir sunitinib frente a placebo, no se describieron eventos tromboembólicos venosos ni arteriales en la rama de sunitinib, pero sí que hubo dos fallos cardíacos (2,4%). En la rama de placebo, ocurrieron dos TEP (2,4%)⁵¹.

El surufatinib es un nuevo fármaco antiangiogénico aprobado en China para los pacientes con TNE bien diferenciados extrapancreáticos. Como sunitinib, surufatinib es un inhibidor multicinasa, que inhibe los receptores del VEGF1, 2 y 3, pero también el receptor del factor de crecimiento fibroblástico 1 (FGFR1) y el receptor del factor estimulante de colonias 1 (CSFR1).

En el ensayo clínico SANET-ep, que ha sentado la aprobación de surufatinib en esta indicación, se reportó una

tasa de hipertensión arterial grado ≥ 3 del 36% en la rama de surufatinib frente al 13% en la rama de placebo, pero no se reportaron eventos tromboembólicos; tampoco sucedió en el ensayo clínico SANET-p para pacientes con tumores neuroendocrinos pancreáticos, si bien en ambos ensayos clínicos se excluían pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa^{52,53}. En abril de 2020, la *Food and Drug Administration* (FDA) le concedió la condición de *fast track* a surufatinib para el tratamiento de tumores neuroendocrinos pancreáticos y extrapancreáticos.

Otros inhibidores de la tirosina cinasa utilizados en el manejo de los tumores neuroendocrinos son el vandetanib y el cabozantinib, ambos indicados para el tratamiento del carcinoma medular de tiroides en estadios avanzados.

El vandetanib se ha relacionado fundamentalmente con prolongación del QTc, *torsade de pointes* y muerte súbita⁵⁴, mientras que el cabozantinib se ha relacionado con un incremento del riesgo, no desdeñable, de tromboembolismo venoso.

En el ensayo clínico EXAM con cabozantinib en carcinoma medular de tiroides, se reportaron el 5,6 y el 2,3% de trombosis venosa y arterial, respectivamente, en la rama de cabozantinib (frente al 2,8 y 0% en la rama de placebo)⁵⁵. El lenvatinib, cuya eficacia en el manejo de los TNE GEP fue explorado en el ensayo clínico fase II TALENT, se ha asociado a una incidencia de HTA especialmente elevada, así como a un incremento de riesgo de trombosis venosa y arterial (de hasta el 5% en algunos estudios), prolongación del QTc y disfunción cardíaca⁵⁶.

La inmunoterapia también podría jugar un papel en el tratamiento de los tumores neuroendocrinos de alto grado. Recientemente se han reportado los resultados de

la cohorte de tumores neuroendocrinos de alto grado del estudio DART (*Dual Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1 Blockade in Rare Tumor*), en el que se objetivó una tasa de respuestas del 26% con algunas respuestas sostenidas en pacientes refractarios a quimioterapia⁵⁷. Como la quimioterapia, también la inmunoterapia se relaciona con toxicidad cardiovascular. Entre el 1,14 y el 5,4% de los pacientes tratados con inhibidores de *checkpoint* (inhibidores de punto de control inmunitario) van a desarrollar toxicidad cardiovascular inmunomediada fundamentalmente en forma de miocarditis⁵⁸. La relación de causalidad entre trombosis e inmunoterapia no está tan bien establecida, pero existen reportes de casos de tromboembolismos fatales y algunas series retrospectivas de pacientes con diversos tumores reportan incidencias muy elevadas de ETV (10-30%) durante los tratamientos con inmunoterapia⁵⁹⁻⁶¹.

Conclusión

Aunque son muy escasas las publicaciones sobre tumores neuroendocrinos y trombosis, la revisión de la literatura permite identificar determinadas situaciones que podrían asociarse a un incremento significativo del riesgo de trombosis venosa y arterial en estos tumores. Por su singularidad, cabría destacar la relación entre determinados síndromes de producción hormonal y el aumento de eventos trombóticos o tromboembólicos. Debe profundizarse en el estudio de la trombosis asociada a los TNE y de los mecanismos implicados en la disregulación de la hemostasia en el paciente con cáncer, de modo que se puedan desarrollar estrategias de prevención y profilaxis que repercutan en la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes.

Puntos clave

- Los TNE son un grupo muy heterogéneo de tumores que derivan de las células neuroendocrinas, que pueden producir sintomatología derivada de la producción hormonal. El riesgo de enfermedad tromboembólica es heterogéneo y globalmente se puede considerar bajo.
- En función del grado de diferenciación tumoral, los TNE se clasifican en tumores de bajo grado y de alto grado: estos últimos se asocian con un mayor riesgo de trombosis.
- Los TNE pancreáticos a menudo se presentan con trombosis tumoral por invasión vascular y crecimiento intraluminal. La trombosis tumoral no contraindica la cirugía y se debe considerar la posibilidad de trombectomía o de resección vascular.
- Los glucagonomas son los TNE pancreáticos funcionantes que se asocian con un mayor riesgo de trombosis.
- El síndrome de MEN-1 podría estar asociado con un mayor riesgo de trombosis, debido a múltiples factores.
- En los tumores neuroendocrinos, el síndrome de Cushing por producción de ACTH podría asociarse a un aumento de ETV.
- Tanto los feocromocitomas como los paragangliomas pueden secretar catecolaminas y producir diversas manifestaciones de enfermedad cardiovascular: los eventos tromboembólicos arteriales de origen cardíaco no son infrecuentes en el contexto de la miocardiopatía asociada a la producción de catecolaminas.
- El cisplatino es el quimioterápico que con más evidencia se asocia a un incremento de riesgo de trombosis venosa. Es un fármaco comúnmente utilizado en el tratamiento de los tumores neuroendocrinos de alto grado en combinación con etopósido.
- Sunitinib es un ITK aprobado para el tratamiento de los TNE pancreáticos avanzados y progresivos. Inhibe la angiogénesis tumoral y su uso se ha visto asociado a un incremento en la incidencia de trombosis arterial (no venosa).

Bibliografía

1. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost.* 2007;5(3):632-4.
2. Ay C, Pabinger I, Cohen AT. Cancer-associated venous thromboembolism: Burden, mechanisms, and management. *Thromb Haemost.* 2017;117(2):219-30.
3. Lyman GH. Venous thromboembolism in the patient with cancer: focus on burden of disease and benefits of thromboprophylaxis. *Cancer.* 2011;117(7):1334-49.
4. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, Clarke-Pearson D, Flowers C, Jahanzeb M, et al. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(34):5490-505.
5. Díaz Pérez JÁ. Neuroendocrine system of the pancreas and gastrointestinal tract: origin and development. *Endocrinol Nutr.* 2009;56 Suppl 2:2-9.
6. Oberg K, Modlin IM, De Herder W, Pavel M, Klimstra D, Frilling A, et al. Consensus on biomarkers for neuroendocrine tumour disease. *Lancet Oncol.* 2015;16(9):e435-46.
7. Menapace LA, Peterson DR, Berry A, Sousou T, Khorana AA. Symptomatic and incidental thromboembolism are both associated with mortality in pancreatic cancer. *Thromb Haemost.* 2011;106(2):371-8.
8. Shaib W, Deng Y, Zilberman D, Lundberg B, Saif MW. Assessing risk and mortality of venous thromboembolism in pancreatic cancer patients. *Anticancer Res.* 2010;30(10):4261-4.
9. Epstein AS, Soff GA, Capanu M, Crosbie C, Shah MA, Kelsen DP, et al. Analysis of incidence and clinical outcomes in patients with thromboembolic events and invasive exocrine pancreatic cancer. *Cancer.* 2012;118(12):3053-61.
10. Muñoz Martín AJ, García Alfonso P, Rupérez Blanco AB, Pérez Ramírez S, Blanco Codesido M, Martín Jiménez M. Incidence of venous thromboembolism (VTE) in ambulatory pancreatic cancer patients receiving chemotherapy and analysis of Khorana's predictive model. *Clin Transl Oncol.* 2014;16(10):927-30.
11. Muñoz-Unceta N, Zugazagoitia J, Manzano A, Jiménez-Aguilar E, Olmedo ME, Cacho JD, et al. High risk of thrombosis in patients with advanced lung cancer harboring rearrangements in ROS1. *Eur J Cancer.* 2020;141:193-8.
12. Liu Y, Wang W, Wu F, Gao G, Xu J, Li X, et al. High discrepancy in thrombotic events in non-small cell lung cancer patients with different genomic alterations. *Transl Lung Cancer Res.* 2021;10(3):1512-24.
13. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol.* 2017;3(10):1335-42.
14. Ahlbrecht J, Dickmann B, Ay C, Dunkler D, Thaler J, Schmidinger M, et al. Tumor grade is associated with venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol.* 2012;30(31):3870-5.
15. Cavalcoli FA, Rossi RE, Artoni A, Sciola V, Zilli A, Ciafardini C, et al. Thrombotic Risk in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: A Single Centre Experience. En: 15th Annual ENETS Conference 2018.
16. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2014;371(3):224-33.
17. Rinke A, Müller H-H, Schade-Brittinger C, Klose K-J, Barth P, Wied M, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol.* 2009;27(28):4656-63.
18. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2011;364(6):514-23.
19. Yao JC, Fazio N, Singh S, Buzzoni R, Carnaghi C, Wolin E, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet.* 2016;387(10022):968-77.
20. Frizziero M, Spada F, Lamarca A, Kordatou Z, Barriuso J, Nuttall C, et al. Carboplatin in Combination with Oral or Intravenous Etoposide for Extra-Pulmonary, Poorly-Differentiated Neuroendocrine Carcinomas. *Neuroendocrinology.* 2019;109(2):100-12.
21. Balachandran A, Tamm EP, Bhosale PR, Katz MH, Fleming JB, Yao JC, et al. Venous tumor thrombus in nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors. *AJR Am J Roentgenol.* 2012;199(3):602-8.
22. De Robertis R, Paiella S, Cardobi N, Landoni L, Tinazzi Martini P, Ortolani S, et al. Tumor thrombosis: a peculiar finding associated with pancreatic neuroendocrine neoplasms. A pictorial essay. *Abdom Radiol.* 2018;43(3):613-9.
23. Wilson LD, Detterbeck FC, Yahalom J. Clinical practice. Superior vena cava syndrome with malignant causes. *N Engl J Med.* 2007;356(18):1862-9.
24. López Ferrandis J, Saiz Sansi A, Cervera Delgado M, Rioja Zuazu J, Regojo Balboa JM, Berián Polo JM. Pheochromocytoma with thrombus in cava. *Actas Urol Esp.* 2005;29(3):281-6.
25. Waidelich R, Weninger E, Denzlinger C, Müller-Lisse U, Hofstetter A, Schmeller N. Use of vena-venous bypass for resection of malignant pheochromocytoma with vena caval thrombus. *Int Urol Nephrol.* 2002;34(2):241-3.
26. Van Zaane B, Stuijver DJF, Squizzato A, Gerdes VEA. Arterial and venous thrombosis in endocrine diseases. *Semin Thromb Hemost.* 2013;39(5):489-95.
27. Stenzel J, Noe S, Holzapfel K, Erlmeier F, Eyer F. Fatal Systemic Vasoconstriction in a Case of Metastatic Small-Intestinal NET. *Case Rep Gastrointest Med.* 2017;2017:9810194.
28. Bourgault C, Bergeron S, Bogaty P, Poirier P. A most unusual acute coronary syndrome. *Can J Cardiol.* 2006;22(5):429-32.

29. Hollander KN, Joshi BL. Bioprosthetic Valve Thrombosis in Carcinoid Heart Disease. *Ann Card Anaesth*. 2019;22(1):79-82.
30. Van Zaane B, Nur E, Squizzato A, Dekkers OM, Twickler MTB, Fliers E, et al. Hypercoagulable state in Cushing's syndrome: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(8):2743-50.
31. Stuijver DJF, Van Zaane B, Feelders RA, Debeij J, Cannegieter SC, Hermus AR, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with Cushing's syndrome: a multicenter cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(11):3525-32.
32. Ejaz S, Vassilopoulou-Sellin R, Busaidy NL, Hu MI, Waguespack SG, Jiménez C, et al. Cushing syndrome secondary to ectopic adrenocorticotropic hormone secretion: the University of Texas MD Anderson Cancer Center Experience. *Cancer*. 2011;117(19):4381-9.
33. Y-Hassan S, Fallhammar H. Cardiovascular Manifestations and Complications of Pheochromocytomas and Paragangliomas. *J Clin Med*. 2020;9(8):2435.
34. Dagartzikas MI, Sprague K, Carter G, Tobias JD. Cerebrovascular event, dilated cardiomyopathy, and pheochromocytoma. *Pediatr Emerg Care*. 2002;18(1):33-5.
35. Y-Hassan S. Clinical Features and Outcome of Pheochromocytoma-Induced Takotsubo Syndrome: Analysis of 80 Published Cases. *Am J Cardiol*. 2016;117(11):1836-44.
36. Schmidt KH, Herholz T, Rodeck J, Abegunewardene N, Kreitner K-F, Münzel T. Pheochromocytoma triggers takotsubo syndrome complicated by cerebral and peripheral embolic events. *Eur Heart J*. 2017;38(19):1522-3.
37. Zelinka T, Petrák O, Turková H, Holaj R, Strauch B, Kršek M, et al. High incidence of cardiovascular complications in pheochromocytoma. *Horm Metab Res*. 2012;44(5):379-84.
38. Lee ME, Ortega-Sustache YM, Agarwal SK, Tepede A, Welch J, Mandl A, et al. Patients With MEN1 Are at an Increased Risk for Venous Thromboembolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(2):e460-8.
39. Khorana AA, Dalal M, Lin J, Connolly GC. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer*. 2013;119(3):648-55.
40. Moore RA, Adel N, Riedel E, Bhutani M, Feldman DR, Tabbara NE, et al. High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis. *J Clin Oncol*. 2011;29(25):3466-73.
41. Seng S, Liu Z, Chiu SK, Proverbs-Singh T, Sonpavde G, Choueiri TK, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer treated with Cisplatin: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2012;30(35):4416-26.
42. Proverbs-Singh T, Chiu SK, Liu Z, Seng S, Sonpavde G, Choueiri TK, et al. Arterial thromboembolism in cancer patients treated with cisplatin: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(23):1837-40.
43. Starling N, Rao S, Cunningham D, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Thromboembolism in patients with advanced gastroesophageal cancer treated with anthracycline, platinum, and fluoropyrimidine combination chemotherapy: a report from the UK National Cancer Research Institute Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group. *J Clin Oncol*. 2009;27(23):3786-93.
44. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(11):620.
45. Zafar A, Drobni ZD, Mosarlar R, Alvi RM, Lei M, Lou UY, et al. The Incidence, Risk Factors, and Outcomes With 5-Fluorouracil-Associated Coronary Vasospasm. *JACC Cardio Oncol*. 2021;3(1):101-9.
46. Jiang L, Ping L, Yan H, Yang X, He Q, Xu Z, et al. Cardiovascular toxicity induced by anti-VEGF/VEGFR agents: a special focus on definitions, diagnoses, mechanisms and management. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020;16(9):823-35.
47. Force T, Krause DS, Van Etten RA. Molecular mechanisms of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibition. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(5):332-44.
48. Choueiri TK, Schutz FAB, Je Y, Rosenberg JE, Bellmunt J. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Clin Oncol*. 2010;28(13):2280-5.
49. Schutz FAB, Je Y, Richards CJ, Choueiri TK. Meta-analysis of randomized controlled trials for the incidence and risk of treatment-related mortality in patients with cancer treated with vascular endothelial growth factor tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol*. 2012;30(8):871-7.
50. Kulke MH, Lenz H-J, Meropol NJ, Posey J, Ryan DP, Picus J, et al. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol*. 2008;26(20):3403-10.
51. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011;364(6):501-13.
52. Xu J, Shen L, Zhou Z, Li J, Bai C, Chi Y, et al. Surufatinib in advanced extrapancreatic neuroendocrine tumours (SANET-ep): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(11):1500-12.
53. Xu J, Shen L, Bai C, Wang W, Li J, Yu X, et al. Surufatinib in advanced pancreatic neuroendocrine tumours (SANET-p): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(11):1489-99.
54. Ghatalia P, Je Y, Kaymakcalan MD, Sonpavde G, Choueiri TK. QTc interval prolongation with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Br J Cancer*. 2015;112(2):296-305.
55. Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP, Schöffski P, Brose MS, Shah MH, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(29):3639-46.
56. Capdevila J, Fazio N, López López C, Teule A, Valle JW, Tafuto S, et al. Final results of the TALENT trial (GETNE1509): a prospective multicohort phase II study of lenvatinib in patients (pts) with G1/G2 advanced pancreatic (panNETs) and gastrointestinal (giNETs) neuroendocrine tumors (NETs). *J Clin Oncol*. 2019;37(15_suppl):4106.
57. Patel SP, Mayerson E, Chae YK, Strosberg J, Wang J, Konda B, et al. A phase 2 basket trial of Dual Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1

- Blockade in Rare Tumors: A high-grade neuroendocrine neoplasm cohort. *Cancer*. 21 Abr 2021. [Online antes de impresión].
58. Stein-Merlob AF, Rothberg MV, Ribas A, Yang EH. Cardiotoxicities of novel cancer immunotherapies. *Heart*. 2021;hear-tjnl-2020-318083.
 59. Gutiérrez-Sainz L, Martínez-Marín V, Viñal D, Martínez-Pérez D, Pedregosa J, García-Cuesta JA, *et al*. Incidence of venous thromboembolic events in cancer patients receiving immunotherapy: a single-institution experience. *Clin Transl Oncol*. 2021;23(6):1245-52
 60. Roopkumar J, Kim AS, Bicky T, Hobbs BP, Khorana AA. Venous thromboembolism in cancer patients receiving immunotherapy. *Blood*. 2018;132(1):2510.
 61. Moik F, Chan W-SE, Wiedemann S, Hoeller C, Tuchmann F, Aretin M-B, *et al*. Incidence, risk factors, and outcomes of venous and arterial thromboembolism in immune checkpoint inhibitor therapy. *Blood*. 2021;137(12):1669-78.



ONCOLOGY
THROMBOSIS RISK



CON LA FORMACIÓN DE TU FUTURO

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



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

Conoce la biblioteca

BIBLIOTECA ON-LINE

Monografías coordinadas por: Dr. Andrés Muñoz Martín

ONCOLOGY
THROMBOSIS RISK



www.trombosisvenosa.es



SANOFI