



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Caracterización y Significado Pronóstico de los
Eventos Tromboembólicos en Pacientes con Tumores
de Células Germinales Tratados con Bleomicina,
Etopósido y Cisplatino

D^a. M^a Isabel Luengo Alcázar

2017



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

TESIS DOCTORAL

**Caracterización y Significado Pronóstico de los Eventos
Tromboembólicos en Pacientes con Tumores de Células Germinales
Tratados con Bleomicina, Etopósido y Cisplatino**

Realizada por

M^a Isabel Luengo Alcázar

Dirigida por

Enrique González Billalabeitia

Francisco Ayala de la Peña

2017

A mis abuelos

A mis hijos

Agradecimientos

Este trabajo de investigación ha podido culminarse gracias a la colaboración de muchas personas.

En primer lugar quisiera expresar mi agradecimiento a todos los miembros del Servicio de Hematología y Oncología Médica del Hospital General Universitario J.M. Morales Meseguer que han contribuido a mi desarrollo profesional.

Al Dr. Francisco Ayala de la Peña, por contribuir a que este proyecto saliera adelante. Por todas sus enseñanzas desde el inicio de la residencia, su apoyo y su ejemplo. Por permitirme formarme, acogerme y enseñarme cada día.

Al Dr. Enrique González Billalabeitia, por permitirme trabajar con él, apoyarme y ayudarme durante la residencia y al finalizar la misma, por enseñarme lo bonito de la investigación clínica y por la gran ayuda prestada desde el comienzo de mis estudios de doctorado en la Universidad de Murcia. Sus consejos, apoyo, asesoramiento científico y dirección -realizada con rigor, entusiasmo y paciencia- han sido factores determinantes para que este estudio vea, por fin, la luz.

A mis compañeros de la secciones de Oncología Médica de los hospitales Morales Meseguer y Santa Lucía, por sus sabios consejos e inestimable acompañamiento en estos años. Quiero destacar la disponibilidad y la ayuda que han proporcionado especialmente la Dra. Inmaculada Ballester Navarro siempre colaboradora, además de una excelente profesional, y aún mejor persona, y el Dr. Renato Salguero Aguilar, trabajador y dispuesto, siempre con una sonrisa.

A todos los profesionales que han participado en la recogida de datos en los distintos centros sanitarios que conforman la serie multicéntrica, desde los miembros del Grupo Germinal, a los representantes de los centros españoles no adscritos al grupo y al INCAN (México).

También quiero mostrar mi agradecimiento a los colaboradores “técnicos” de los hospitales de la Región de Murcia: al Dr. Valentín Cabañas Perianes del Hospital Virgen de la Arrixaca, y a la Dra. Marta Romera Martínez del Hospital Santa Lucía, que me han ayudado al acceso de datos de laboratorio con la dificultad que eso ha supuesto en muchos casos; a la Dra. M^a José Martínez Ortiz por facilitarme el acceso al

archivo de historias clínicas del Hospital Naval de Cartagena, junto al Dr. Pablo Cerezuela Fuentes.

A mis hermanos Marta (compañera de inquietudes doctorales) y Luis, y a todos mis amigos y familia.

A la Dra. Carmen Muñoz Esparza por su inestimable ayuda durante todas las fases de desarrollo de esta tesis, por su disponibilidad, su amabilidad y su sabiduría. Excelente profesional y mejor amiga.

A la Dra. M^a Dolores Alcázar Fernández, mi tía, por sus consejos siempre acertados y por saber escucharme y orientarme.

A mis padres, porque sin ellos, este estudio no habría salido a la luz. Por apoyarme y por cuidar de mis hijos en mis ausencias. Por su capacidad de trabajo y por su ejemplo. Por sus consejos y su implicación en la elaboración de este trabajo. Gracias.

A Sergio, mi marido, por su amor incondicional, su apoyo, su comprensión y, sobre todo, por su generosidad.

A mis hijos, por la felicidad y la vida que me dais, por entender mis ausencias. Sois lo más importante de mi vida. Os quiero.

Muchas gracias.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS	15
INTRODUCCIÓN	21
1. Introducción histórica y prevalencia	23
2. Tumores de células germinales	24
2.1. Epidemiología.....	24
2.2. Factores de riesgo	24
2.3. Anatomía patológica	24
2.4. Manifestaciones clínicas	26
2.5. Exploraciones complementarias	26
2.6. Estadificación	27
2.7. Tratamiento	30
2.8. Tumores extragonadales.....	30
2.9. Factores pronósticos	31
2.10. Tumores de células germinales en mujeres.....	41
3. Cáncer y tromboembolismo venoso	43
3.1. Relevancia clínica	43
3.2. Factores de riesgo de eventos tromboembólicos.....	45
3.3. Patogénesis de la trombosis en pacientes con cáncer	57
3.4. Profilaxis antitrombótica.....	62
4. Cáncer y tromboembolismo arterial	64
4.1. Enfermedad cerebrovascular y cáncer	64
4.2. Cardiopatía isquémica y cáncer	69
5. Quimioterapia y trombosis.....	69
5.1. Cisplatino y trombosis.....	70
6. Tumores de células germinales y trombosis	74
6.1. Factores de riesgo de ETE	75
6.2. Patogénesis de los eventos tromboembólicos en pacientes con tumores de células germinales.....	80
6.3. Tratamiento	82
6.4. Profilaxis antitrombótica.....	82
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	85
1. Hipótesis	87
2. Objetivos.....	88

MATERIAL Y MÉTODOS	89
1. Consideraciones Éticas	91
2. Población de estudio	91
3. Recogida de datos	92
4. Análisis estadístico.....	93
RESULTADOS	95
1. Estudio de los eventos tromboembólicos en pacientes con tumores de células germinales tratados con quimioterapia en la Región de Murcia.....	97
1.1. Descripción de la serie clínica	97
1.2. Descripción de los eventos tromboembólicos.....	112
1.3. Significado clínico de los eventos tromboembólicos.....	120
1.4. Factores predictivos de trombosis.....	124
2. Ampliación del estudio a otros centros a nivel nacional e internacional.....	135
2.1. Descripción de la serie del Grupo Germinal	136
2.2. Descripción de la serie independiente.....	139
3. Valor pronóstico de los eventos tromboembólicos venosos en pacientes con tumores de células germinales tratados con quimioterapia tipo BEP.....	140
3.1. Valor pronóstico de los eventos tromboembólicos venosos en la serie del Grupo Germinal.....	140
3.2. Validación de los resultados en la serie independiente	142
4. Factores predictivos de los eventos tromboembólicos venosos en pacientes con tumores de células germinales tratados con quimioterapia tipo (B)EP	144
4.1. Características de los pacientes.....	144
4.2. Factores predictivos de trombosis.....	148
4.3. Modelo predictivo de trombosis.....	150
DISCUSIÓN	153
1. Caracterización de los eventos tromboembólicos	156
2. Significado pronóstico de la trombosis	159
3. Factores relacionados con el desarrollo de trombosis y diseño de un modelo predictivo.....	162
4. Reflexiones sobre los resultados obtenidos en la serie de la Región de Murcia	165
5. Limitaciones del estudio	166
CONCLUSIONES	169
REFERENCIAS	173

ANEXOS	191
Anexo I: Aprobación del estudio por parte del CEIC del Hospital Morales Meseguer.....	193
Anexo II: Aprobación del estudio por la AEMPS.....	194
Anexo III: Cuaderno de recogida de datos	196
DIFUSIÓN DE LOS RESULTADOS	201

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ACTH: Corticotropina

ACV: Accidente cerebrovascular

AFP: Alfa-fetoproteína

β-hCG: Fracción beta de la hormona gonadotropina coriónica humana

CDDP: Cisplatino

cfDNA: ADN libre circulante en plasma

CI: Cardiopatía isquémica

CID: Coagulación intravascular diseminada

CTCs: Células tumorales circulantes

CVC: Catéter venoso central

EE: Enfermedad estable

EL: Enfermedad limitada

EP: Cisplatino-etopósido

EPA-OD: “Estudio posautorización con otros diseños diferentes al de seguimiento prospectivo”

ETE: Evento tromboembólico

ETV: Evento tromboembólico venoso

ETNB: Endocarditis trombótica no bacteriana

FVC: Filtro de Vena Cava Inferior

FT: Factor tisular

FvW: Factor von Willebrand

GP: Glicoproteína

Hb: Hemoglobina

HBPM: Heparina de bajo peso molecular

HR: *Hazard ratio*

HTA: Hipertensión arterial

IC: Intervalo de confianza

IGCCCG: *International Germ Cell Cancer Collaborative Group*

IL: Interleucina

ILE: Intervalo libre de enfermedad

IMC: Índice de masa corporal

IV: Intravenoso

KPS: Índice de Karnofsky

l: Litro

LAL: Leucemia aguda linfoblástica

LAM: Leucemia aguda mieloblástica

LDH: Enzima lactatodeshidrogenasa

LLC: Leucemia linfática crónica

MM: Mieloma múltiple

MP: Micropartículas

MRC: *Medical Research Council*

ND: No determinado

NETs: Trampas extracelulares de neutrófilos

OMS: Organización Mundial de la Salud

PE: Progresión de la enfermedad

PreQT: Previo al inicio de la QT

PCR: Proteína C-reactiva

QT: Quimioterapia

RC: Respuesta completa

RMN: Resonancia magnética nuclear

RP: Respuesta parcial

RP M-: Respuesta parcial con marcadores tumorales negativos

RP M+: Respuesta parcial con marcadores tumorales positivos

RR: Riesgo relativo

RT: Radioterapia

SNC: Sistema nervioso central

SVCS: Síndrome de Vena Cava Superior

TC: Tomografía computarizada

TCG: Tumor de células germinales

TEP: Tromboembolismo pulmonar

TGF: Factor de crecimiento transformante

TIP: Cisplatino-paclitaxel-Ifosfamida

TNF: Factor de necrosis tumoral

tPA: Activador tisular del plasminógeno

TVP MMII: Trombosis venosa profunda de miembros inferiores

UI: Unidades internacionales

VCI: Vena Cava Inferior

INTRODUCCIÓN

1. Introducción histórica y prevalencia

El desarrollo de eventos tromboembólicos en pacientes con tumores germinales es conocido desde hace mucho tiempo. Inicialmente, en la década de los 60 se describían casos clínicos con trombosis fatales. Un ejemplo de ello es el artículo publicado en Portugal en 1961, que recoge el fallecimiento por trombosis venosas y arteriales generalizadas en una mujer de 37 años con un coriocarcinoma metastásico (1).

Más adelante, en los años 70 y 80 se empiezan a publicar series de pacientes con episodios trombóticos, algunos de ellos también fatales y se empiezan a identificar los principales factores de riesgo asociados. La primera serie clínica que recogió los eventos trombóticos en pacientes con tumores de células germinales fue publicada por Cantwell *et al* (2) en 1988. En ella, 52 pacientes con tumores germinales presentaron 10 ETEs, incluyendo 7 ETEs venosos, 3 ETEs arteriales y una muerte.

Pese a la dificultad para generar grandes series multicéntricas e internacionales, que permitan caracterizar adecuadamente esta complicación y sus factores de riesgo, el interés sigue elevado debido a su relevancia clínica, en ocasiones fatal, y a que afecta a una población de pacientes jóvenes y con tumores con elevado potencial metastásico pero curables.

Este hecho se traduce en un aumento progresivo en el número de publicaciones en PubMed desde los años 60, y especialmente a partir de 1995, como muestra la figura 1.

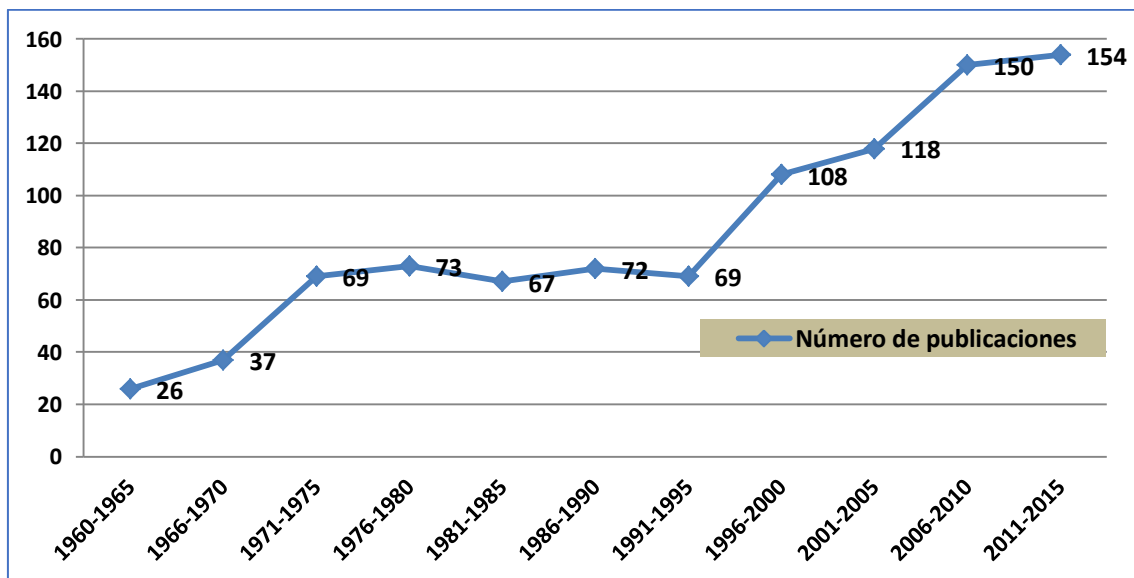


Figura 1. Evolución del número de publicaciones en PubMed relacionadas con tumores de células germinales y trombosis en relación al tiempo.

2. Tumores de células germinales

El tumor de células germinales de testículo es el cáncer de órgano sólido más frecuente en varones entre los 15 y los 35 años, aunque sólo supone el 1% de los cánceres en hombres. Se distinguen dos grandes grupos histológicos con distintas implicaciones terapéuticas: seminoma y no seminoma. En la mayoría de las series clínicas, se describe similar prevalencia de ambos tipos histológicos (3).

Actualmente, los TCGs son una de las neoplasias malignas con mayor tasa de curación debido a los avances en los tratamientos que se produjeron en los años 70, con la introducción de esquemas de quimioterapia basados en cisplatino. En 2015, la tasa de supervivencia los 5 años superaba el 95% (4).

2.1. Epidemiología

Cada año, la *American Cancer Society* publica una estimación de la incidencia de cáncer prevista para ese año y el número de muertes esperadas en EEUU en dicho año, junto con datos actualizados de incidencia de cáncer, mortalidad y supervivencia. En 2017, Siegel *et al* (5) estiman el diagnóstico de 8,850 tumores testiculares y 410 muertes derivadas del cáncer de testículo. En la edición previa de 2016 (4), además, se realiza una comparativa de la tasa de supervivencia a los 5 años, que aumentó de forma estadísticamente significativa desde 1975 (83%) a 2011 (97%), a pesar del aumento en la incidencia de tumores testiculares registrado entre 2003 y 2012. Sólo una pequeña proporción de TCGs afecta a mujeres.

2.2. Factores de riesgo

Los factores de riesgo conocidos para el desarrollo de tumores de células germinales incluyen entre otros: la raza blanca, con una incidencia de cáncer testicular en caucásicos 6 veces mayor que en los hombres asiáticos y de raza negra; criptorquidia, que supone un incremento del riesgo de 10-40 veces mayor de sufrir cáncer testicular que los hombres con un descenso testicular normal; y los síndromes de feminización testicular que multiplican 40 veces el riesgo de cáncer (3).

2.3. Anatomía patológica

Las histologías de línea germinal incluyen:

- Seminoma (40%-50% de los tumores malignos testiculares)
- Coriocarcinoma puro (<0,5% de los casos de cáncer testicular)
- Tumor del seno endodérmico (o saco vitelino)
- Carcinoma embrionario
- Teratoma

En la aparición y desarrollo tumoral participan tanto la predisposición genética como las influencias ambientales. Ambos factores convergen en las principales vías de señalización, alterando la diferenciación de células germinales primordiales y / o

activando determinados genes que mantienen el nicho de células germinales y dará lugar a la célula tumoral (6).

Las mutaciones en vías relacionadas en las células madre espermatogoniales adultas tienen una ventaja selectiva sobre la vida reproductiva y pueden degenerar en seminoma en hombres mayores.

Se ha publicado que el desarrollo del seminoma espermatocítico pueden estar influenciado por las mutaciones adquiridas en el receptor del factor de crecimiento fibroblástico 3 –FGFR3- y HRAS, mientras que en el desarrollo del resto de histologías de seminoma y no seminoma podrían intervenir factores ambientales como criptorquidia, alteraciones de la célula estromal o disrupciones endocrinas que añadidas a factores genéticos como mutaciones en el receptor androgénico, el síndrome de disgénesis testicular –HOXD, LNP-, o mutaciones genéticas directamente relacionadas con el desarrollo de TCGs como KITL (KIT ligando), SPRY4, BAK1 (BCL-2-antagonist/killer 1) (todos ellos relacionados con la vía KIT); TERT (transcriptasa de la telomerasa reversa) y ATF7IP relacionados con una segunda vía de regulación de la telomerasa; DMRT1 (factor de transcripción *doublesex* y *mab-3-related 1*), relacionado con una tercera vía de la determinación sexual; y la delección *gr/gr* en el cromosoma Y. Estas alteraciones genéticas descritas sugieren que cualquier disrupción en el desarrollo de la célula germinal puede predisponer a un TCG (6).

En cuanto a los genes relacionados con la histología de seminoma y no seminoma, se ha investigado la implicación de KIT y CXCR4; RAS, BRAF y PTEN; y POU5F1 (6).

Según la alteración cromosómica asociada y el potencial desarrollo histológico, los TCGs de cualquier localización se pueden clasificar en 5 grupos, que son (7):

- Tipo I: Tumores del saco vitelino o teratomas de localización testicular, ovárica o a cualquier nivel de la línea media que afectan a neonatos y niños. Las aberraciones cromosómicas más significativas son la pérdida de 1p, 4 y 6q, y la ganancia de 1q, 12(p13) y 20q.
- Tipo II: Seminomas/disgerminomas y no seminomas de testículo, ovario, mediastino y línea media cerebral. Afecta a niños más mayores y adolescentes. Las mutaciones recurrentes más significativas son la ganancia de 7, 8, 12p, 21 y X, y pérdida de los cromosomas 1p, 11, 13 y 18. Las aberraciones de 12p son las únicas anomalías estructurales recurrentes en los TCGs tipo II.
- Tipo III: Seminomas espermatocíticos de testículo que afecta a varones mayores. La mutación más frecuente es la ganancia del cromosoma 9.
- Tipo IV: Quistes dermoides en ovarios. Hay ganancia de cromosomas X, 7, 12 y 15.
- Tipo V: Mola hidatiforme que afecta a placenta o útero. El genotipo es diploide, XX o XY.

A lo largo de este estudio nos referiremos principalmente a los tipos II, tanto en hombres como en mujeres.

2.4. Manifestaciones clínicas

Los tumores testiculares se presentan habitualmente como un nódulo o inflamación de un testículo, que puede ser un hallazgo casual (8). En ocasiones, el paciente puede percibir aumento del tamaño del testículo, sobre todo en varones con un testículo atrófico pequeño. Aproximadamente, del 30 a 40% de los pacientes refieren dolor leve inespecífico o una sensación de pesadez en hipogastrio, área perianal o escroto, mientras que el dolor agudo es el síntoma principal en el 10%. La infertilidad es el síntoma principal en alrededor del 3% de los pacientes.

En la enfermedad metastásica, que afecta aproximadamente al 10% de los pacientes, pueden aparecer otros síntomas: masa cervical por adenopatías supraclaviculares; tos o disnea por metástasis pulmonares; anorexia, náuseas, vómitos, o hemorragia digestiva, por afectación retroperitoneal; dolor en columna lumbar, por metástasis retroperitoneales voluminosas que afecten al músculo psoas o a las raíces nerviosas (10% de los pacientes); dolor óseo por metástasis; síntomas por afectación del sistema nervioso central o periférico (cerebro, cerebelo o médula espinal); edema unilateral o bilateral de extremidades inferiores (trombosis u obstrucción de venas cava o ilíaca); ginecomastia, que aparece en el 5% de los pacientes y es un síntoma del sistema endocrino de los TCGs ya que se asocia con la producción de gonadotropina coriónica humana (HCG) que se produce en el tumor.

2.5. Exploraciones complementarias

En cualquier varón con una masa sólida en el testículo, se debe sospechar que se trata de un tumor testicular, ya que el diagnóstico precoz y el tratamiento del cáncer testicular proporcionan la mejor oportunidad de curación.

2.5.1. Pruebas de imagen

El diagnóstico diferencial de una masa testicular incluye la torsión testicular, epididimitis o la orquiepididimitis, hidrocele, varicocele, hernia, hematoma, espermatocelo o una goma sifilítica. Los estudios de imagen son un segundo escalón importante para determinar la causa.

La evaluación diagnóstica de varones con una sospecha de tumor testicular incluye la ecografía escrotal seguida de otras pruebas de imagen, y medida de los marcadores tumorales en suero. Además de constituir el primer abordaje terapéutico, la orquiectomía radical inguinal permite obtener el diagnóstico histológico. La biopsia testicular transescrotal no es parte del diagnóstico por la posibilidad de realizar con el procedimiento una siembra a través del saco escrotal.

Además, dado que la gran mayoría de estos pacientes son hombres jóvenes, hay que considerar los deseos genésicos del paciente con criopreservación de semen. Si es posible, se debería realizar un espermiograma y la criopreservación antes de iniciar el tratamiento.

El estudio de extensión deberá completarse con una tomografía computarizada (TC) de abdomen y pelvis y una radiografía o TC de tórax. Las metástasis regionales primero afectan a los ganglios retroperitoneales. Aunque el TC es la prueba de imagen de elección para evaluar retroperitoneo, la tasa de falsos negativos puede alcanzar el 44%. Las micrometástasis ocultas son responsables de la mayoría de estos falsos negativos, como se evidencia por la tasa de recaídas retroperitoneales del 20-25% en pacientes con estadio I.

La tomografía por emisión de positrones es de limitada utilidad en el estadiaje inicial de pacientes con TCGs por la elevada frecuencia de falsos negativos y es más frecuentemente utilizado para el seguimiento de masas residuales (3) (8).

2.5.2. Marcadores tumorales

En un varón con sospecha de un cáncer testicular, se debería realizar una bioquímica básica, hemograma y marcadores tumorales en suero. En el TCGs se alteran con más frecuencia la alfa-fetoproteína (AFP), la subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana (β -HCG) y lactatodeshidrogenasa (LDH). Ni la β -HCG ni la AFP solas o en combinación son suficientemente sensibles o específicas para establecer el diagnóstico de TCGs en ausencia de confirmación histológica. No obstante, la elevación de estos marcadores es rara en varones sin TCGs. Aunque los marcadores tumorales séricos son útiles a la hora del diagnóstico de un cáncer testicular y para el pronóstico, su principal utilidad es para el seguimiento.

La β -HCG se encuentra notablemente elevada en el coriocarcinoma puro y en el carcinoma embrionario; además, se muestra ligeramente elevada en los pacientes con seminomas puros. Los elementos del saco vitelino producen la AFP y se asocian con mayor frecuencia a carcinomas embrionarios y a tumores del saco vitelino.

Estas observaciones son especialmente pertinentes en pacientes con sospecha de TCG extragonadal.

2.6. Estadificación

Los resultados de la evaluación clínica, serológica y radiológica proporcionan un estadiaje clínico con implicaciones pronósticas y terapéuticas. El cáncer testicular se estadifica con el sistema TNM del *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* y de la *International Union Against Cancer (UICC)*, que se aplica tanto a seminomas como a no seminomas. Con este sistema, además de la evaluación del tumor primario (T), metástasis ganglionares regionales (N) y metástasis a distancia (M), se tienen en

cuenta los valores de los marcadores tumorales (S) en suero para la β -HCG, AFP y LDH postorquiectomía. De esta forma se definen los estadios I a III.

Tabla 1. Tumor primario (T).

Tx	No puede evaluarse el tumor primario.
T0	No se encuentra el tumor primario.
Tis	Neoplasia celular intratubular (carcinoma <i>in situ</i>).
T1	Tumor limitado al testículo y epidídimo sin invasión vascular ni linfática; el tumor puede invadir la túnica albugínea pero no la túnica vaginal.
T2	Tumor limitado al testículo y epidídimo con invasión vascular o linfática; o tumor que se extiende a través de la túnica albugínea afectando a la túnica vaginal.
T3	Tumor que invade el cordón espermático con o sin invasión de los vasos sanguíneos o linfáticos.
T4	Tumor que invade el escroto con o sin invasión vascular o linfática.

Tabla 2. Afectación ganglionar (N).

Nx	No pueden evaluarse los ganglios linfáticos.
N0	No hay metástasis en ganglios linfáticos.
N1	Metástasis en un solo ganglio linfático ≤ 2 cm de diámetro mayor. O en varios ganglios linfáticos, ninguno mayor de 2 cm de diámetro mayor.
N2	Metástasis en un solo ganglio linfático con diámetro entre 2.1-5 cm.; o ganglios linfáticos múltiples con diámetro mayor de 2-5 cm.
N3	Metástasis en ganglios linfáticos con diámetro >5 cm.

Tabla 3. Metástasis a distancia (M).

Mx	No puede evaluarse la presencia de metástasis a distancia.
M0	No hay metástasis a distancia.
M1	Existen metástasis a distancia.
M1a	Metástasis pulmonares o en ganglios linfáticos no regionales.
M1b	Metástasis a distancia en zonas distintas a los pulmones y ganglios no regionales.

Tabla 4. Marcadores tumorales (S).

Sx	Marcadores no realizados o no disponibles
S0	Marcadores normales
S1	LDH <1,5 x LSN; y β-HCG <5000 mUI/ml; y AFP <1000 ng/ml
S2	LDH 1,5-10 x LSN; o β-HCG 5000-50000 mUI/ml; o AFP 1000-10000 ng/ml
S3	LDH > 10 x LSN; o β-HCG >50000 mUI/ml; o AFP >10000 ng/ml

Tabla 5. Estadiaje del tumor de células germinales de testículo.

Estadio	T	N	M	S (marcadores tumorales)
Estadio 0	Tis	N0	M0	S0
Estadio I	T1-4			S0-3
IA	T1			S0
IB	T2-4	N0	M0	S0
IS	Tx o T1-4			S1-3
Estadio II		N1-3		
IIA		N1		
IIB	T1-4 o Tx	N2	M0	S0-1
IIC		N3		
Estadio III		N0-3	M1a-1b	S0-3
IIIA		N0-3	M1a	S0-1
IIIB		N1-3	M0	S2
	T1-4 o Tx	N0-3	M1a	S2
IIIC		N1-3	M0	S3
		N0-3	M1a	S3
		N0-3	M1b	S0-3

Comparado con los no seminomas, los seminomas puros tienen más probabilidad de estar localizados en el testículo en el momento del diagnóstico. Aproximadamente el 80% de seminomas debutan en estadio I (limitado al testículo), mientras que el 15% presentan un estadio II (limitado a retroperitoneo).

Para los pacientes que se diagnostican en enfermedad avanzada, se han propuesto numerosos sistemas para identificar grupos pronósticos, basados sobre todo en experiencias de un solo centro. En 1997, se consensuó un modelo pronóstico

por el *International Germ Cell Cancer Collaborative Group* (IGCCCG) (9), que se detalla en el apartado correspondiente.

2.7. Tratamiento

Tras la cirugía mediante orquiectomía radical inguinal se debe valorar, según el estadio, el grupo de riesgo de la clasificación IGCCCG y la histología, completar el tratamiento con quimioterapia (QT).

La QT está basada en esquemas de combinación con cisplatino. El esquema más aceptado incluye cisplatino, etopósido y bleomicina (BEP). Debido a la toxicidad asociada a la bleomicina, tanto pulmonar como vascular, se desarrollaron esquemas sin bleomicina. El esquema más utilizado sin bleomicina es el esquema con cisplatino y etopósido (EP). En pacientes con tumores diseminados de buen pronóstico, la administración de 4 ciclos de EP no fue inferior a la administración de 3 ciclos de BEP. En los tumores diseminados de riesgo intermedio o mal pronóstico, la administración de 4 ciclos de BEP es el tratamiento estándar (3). Existen esquemas alternativos sin bleomicina, pero son menos utilizados (10).

El esquema BEP se administra cada 21 días. Las dosis serán:

- Bleomicina, 30 UI i.v., los días +1, +8 y +15.
- Etopósido, 100 mg/m² i.v. al día durante 5 días.
- Cisplatino, 20 mg/m² i.v. al día durante 5 días.

Tras completar la quimioterapia, en muchos pacientes que no logran una remisión completa puede estar indicada la resección quirúrgica de la afectación residual localizada en el tórax o en el retroperitoneo. En estos pacientes, los hallazgos radiológicos no pueden distinguir entre procesos benignos y malignos. En casos seleccionados, como los seminomas con masa residual mayor de 3 cms, la tomografía con emisión de positrones (PET) puede ser muy útil para identificar los pacientes que se benefician de cirugía de la masa retroperitoneal. En los tumores tipo no seminoma con masa residual de 1 cm se recomienda cirugía de todas las lesiones (11).

Los pacientes que no logran una remisión completa con BEP pueden llegar a curarse con otra línea de QT con cisplatino, paclitaxel e ifosfamida, o con QT a altas dosis, seguidos por un trasplante autólogo de sangre periférica.

2.8. Tumores extragonadales

Aunque los TCGs normalmente surgen a nivel testicular, aproximadamente el 2-5% tienen un origen extragonadal, generalmente afectando a la línea media, sobre todo en mediastino y retroperitoneo (12). Los tumores primarios extragonadales también se recogen en la clasificación IGCCCG y se tratan con combinaciones de QT con cisplatino, similar a los primarios testiculares. De acuerdo con la clasificación IGCCCG, de igual forma que los tumores primarios testiculares presentan un peor

pronóstico si el tumor contiene histología no seminomatosa que si se trata de seminoma puro, la SG de los TCGs extratesticulares también difiere según sea seminoma o no seminoma (9).

Bokemeyer *et al* publicaron que la SG a los 5 años de los pacientes con TCGs extragonadal de tipo seminoma era del 88%, independientemente de su localización (en retroperitoneo o mediastino), mientras que la de aquellos pacientes con TCGs extragonadal de tipo no seminoma retroperitoneal y mediastínico fue del 62% y 45%, respectivamente (13). Así, los TCGs extragonadales de tipo seminoma se asocian con buen pronóstico independientemente de la localización en contraste con los TCGs tipo no seminoma de origen mediastínico que muestran peor pronóstico. Esos datos se corroboran en publicaciones más recientes como la de Makino (12).

Para los pacientes de pronóstico intermedio y mal pronóstico, el tratamiento de inducción estándar consiste en cuatro ciclos de QT con el esquema BEP (14). Motzer *et al* investigaron la QT a altas dosis y el rescate con el trasplante autólogo de sangre periférica como primera línea de tratamiento en el único ensayo randomizado fase III, comparando 4 ciclos de BEP con 2 ciclos de BEP seguidos de 2 ciclos de QT a altas dosis (15). Este estudio concluyó que la inclusión rutinaria de la QT a altas dosis en la primera línea de tratamiento para pacientes de pronóstico intermedio y mal pronóstico no mejoraba los resultados. En la actualidad, 4 ciclos de QT con esquema BEP se consideran apropiados como primera línea de tratamiento en pacientes de mal pronóstico. Además, la resección quirúrgica también se recomienda en pacientes con cualquier resto tumoral visible y normalización de los marcadores tumorales tras la primera línea de QT (14).

Sin embargo, es difícil determinar el manejo óptimo para tratamiento intensivo de la recaída o enfermedad refractaria en pacientes de mal pronóstico. Mientras Sarkaria *et al* publicaron que la normalización o descenso de marcadores tumorales después de la QT y/o antes del tratamiento quirúrgico es el principal factor predictor independiente para supervivencia en una cohorte de TCGs primarios mediastínicos no seminomatosos (16), la resección quirúrgica cuando los marcadores tumorales están en ascenso después de la QT, no queda clara. No obstante, Radaideh *et al* concluyeron que el abordaje quirúrgico extenso por un cirujano experimentado podría resultar en supervivencia a largo plazo incluso en pacientes con TCGs primarios mediastínicos no seminomatosos con elevación de marcadores tumorales (17).

2.9. Factores pronósticos

Durante los años 80, se publicaron varios artículos que identificaban factores pronósticos en pacientes con cáncer testicular metastásico como la extensión de la enfermedad, la histología (18), la localización del tumor primario (gonadal o extragonadal), niveles de marcadores tumorales y localización de las metástasis (19), y

se propusieron clasificaciones en función del riesgo, ninguna de ellas con una aceptación global.

En 1983, Bosl *et al*, publicaron una serie de 171 pacientes con cáncer testicular metastásico del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* entre 1975 y 1981. Se diseñó un modelo pronóstico que predijo correctamente el 94% de las respuestas completas y el 83% de todos los resultados. Las variables que alcanzaron significación estadística fueron el logaritmo de los valores de LDH ($p < 0.001$) y HCG ($p < 0.001$) y el número total de sitios de metástasis ($p < 0.001$). El modelo fue validado en una serie de 49 pacientes del hospital de Minnesota (20).

En 1984, Vaeth *et al* (21) publicaron una serie con 1058 pacientes consecutivos con TCGs de todos los estadios y evaluaron 19 posibles variables pronósticas, obteniendo, para tumores no seminomatosos, las siguientes asociaciones de mal pronóstico:

- En el estadio I, la elevación de HCG, la invasión local y el número de mitosis.
- En el estadio II, la elevación de la HCG, el tamaño de las metástasis retroperitoneales, el tamaño tumoral y la invasión local.
- En el estadio III, metástasis hepáticas o pulmonares, HCG elevada, presencia de coriocarcinoma o tumor del seno endodérmico, y edad.

En 1985, el *Medical Research Council (MRC)* publicó un análisis multivariante de factores pronósticos en 458 pacientes con TCG metastásico con histología de no seminoma tratados en 6 centros entre 1976 y 1982 (19). Este análisis demostró que el volumen tumoral y el grado de elevación de los marcadores tumorales AFP y HCG determinaban el pronóstico. Ambos factores se relacionaron con retrasos en el diagnóstico, que fue identificado como un determinante importante y potencialmente reversible de la supervivencia a largo plazo. Además, el análisis mostró que la edad y el año del calendario del tratamiento eran factores pronósticos independientes. El descenso en la proporción de pacientes con enfermedad más avanzada en años sucesivos no explicó completamente la aparente mejoría en supervivencia entre los pacientes tratados en los últimos años del estudio. Esta mejoría se atribuyó a la adquisición progresiva de experiencia de los centros participantes en el manejo de una enfermedad poco común. Como crítica, en este estudio no se realizó una revisión centralizada de la histología, además de poder reflejar una posible variación interinstitucional y distintos esquemas de QT utilizados.

En 1986, Birch *et al* (22) publicaron el ensayo *Southeastern Cancer Study Group (SECSG)* protocolo 78 GU 240 de la Universidad de Indiana en el que comparaba, en pacientes con TCG diseminado, el esquema PVB (cisplatino, vinblastina y bleomicina) vs PVB con doxorubicina en la QT de inducción con una segunda randomización a un mantenimiento con vinblastina vs nada. El 82% de los pacientes (idénticas tasas de respuesta en ambas ramas) mostraron respuesta completa o respuesta parcial que

permitió la resección de la enfermedad residual, lo que se consideró como respuesta favorable.

Los autores utilizaron la importancia pronóstica de las características de los pacientes y utilizaron dos clasificaciones de la extensión de la enfermedad: el sistema de estadificación de Indiana (tabla 6) y el sistema de estadificación del M.D. Anderson (MDA) (tabla 7). El sistema de estadificación de Indiana tuvo mayor significado pronóstico (el doble aproximadamente que la del M.D. Anderson) en cuanto a respuestas favorables. Este sistema de estadificación permitió dividir la muestra en tres grupos (enfermedad mínima, moderada y avanzada), en los que la proporción de respondedores favorables fueron 99%, 90% y 58%, respectivamente. Agrupando a los pacientes con enfermedad mínima y moderada, la proporción de respuestas favorables fue del 96%.

Dentro del grupo de enfermedad avanzada, el número de marcadores tumorales elevados subdivide los pacientes en 3 grupos, con proporciones de respondedores favorables de 73%, 65% y 45%.

Los sistemas de estadificación de Indiana y MDA se utilizaron posteriormente en el ensayo SECSG GU 81 332 que aleatorizaba a los pacientes a recibir PVB vs BEP y permitió validar de forma prospectiva el valor pronóstico del sistema de estadificación de Indiana, confirmando el mal pronóstico de la enfermedad avanzada y de las metástasis viscerales extrapulmonares.

Tabla 6. Clasificación de Indiana de extensión de la enfermedad (22). Las categorías 1 a 4 se agruparían como enfermedad mínima, 5 y 6 como enfermedad moderada y de la 7 a la 9 representarían la enfermedad avanzada.

Categoría	Descripción
Extensión mínima de la enfermedad	<ol style="list-style-type: none"> 1. Elevación de HCG y/o AFP 2. Adenopatías cervicales (con o sin adenopatías retroperitoneales no palpables) 3. Enfermedad retroperitoneal irresecable no palpable 4. Enfermedad pulmonar mínima: menos de 5 metástasis por campo pulmonar, todas menores de 2 cm (con o sin adenopatías retroperitoneales no palpables)
Extensión moderada de la enfermedad	<ol style="list-style-type: none"> 5. Enfermedad abdominal palpable 6. Enfermedad pulmonar moderada: 5-10 metástasis por campo pulmonar, todas menores de 3 cm (con o sin adenopatías retroperitoneales no palpables) o masa mediastínica <50% del diámetro intratorácico o una metástasis pulmonar única de más de 2cm (con o sin adenopatías retroperitoneales no palpables)
Extensión avanzada de la enfermedad	<ol style="list-style-type: none"> 7. Enfermedad pulmonar avanzada: Más de 10 metástasis por campo pulmonar o metástasis pulmonares múltiples de más de 3 cm o masa mediastínica >50% del diámetro intratorácico (con o sin adenopatías retroperitoneales no palpables) 8. Masa abdominal palpable y metástasis pulmonares: <ol style="list-style-type: none"> a) Enfermedad pulmonar mínima b) Enfermedad pulmonar moderada c) Enfermedad pulmonar avanzada 9. Metástasis hepáticas, óseas o en SNC

Tabla 7. Clasificación del M.D. Anderson de extensión de la enfermedad (22). Las categorías A, C y E se consideran enfermedad mínima, mientras que las categorías B, D y F representan enfermedad avanzada. Abreviaturas: SNC: Sistema nervioso central.

Categoría	Descripción
A	Enfermedad pulmonar mínima; no más de 5 metástasis por campo pulmonar, ninguna mayor de 2 cm.
B	Enfermedad pulmonar más avanzada que A; incluye afectación hilar y mediastínica.
C	Enfermedad abdominal mínima (menor que en D) con o sin enfermedad pulmonar mínima.
D	Enfermedad abdominal avanzada con o sin enfermedad pulmonar; masa abdominal palpable, uropatía obstructiva y/o desviación ureteral lateral, metástasis hepáticas.
E	Elevación de marcadores tumorales.
F	Metástasis en SNC, hueso, ganglionar extraabdominal.

En 1987, Stoter *et al*, en una serie de 163 pacientes tumores testiculares no seminomatosos tratados con cisplatino, vinblastina y bleomicina, mostraron el valor pronóstico de elementos trofoblásticos en el tumor primario, niveles de AFP y el tamaño y número de las metástasis pulmonares, aunque el factor más importante fueron los niveles de HCG. Los autores además, proponían un modelo que basado en estos factores que clasificaba a los pacientes en grupos de riesgo (23).

En 1988, Droz *et al*, tras revisar una serie de 84 pacientes con TCGs tipo no seminoma, concluyeron que los niveles de HCG y AFP tienen implicaciones pronósticas. Todos los pacientes habían recibido QT con cisplatino (24).

En el año 1991, Aass *et al* (25) publicaron un artículo en el que participaron 14 hospitales de Suecia y Noruega e incluyeron a 200 pacientes consecutivos no seleccionados con tumores testiculares no seminomatosos metastásicos tratados con orquiectomía y QT con cisplatino, vinblastina y bleomicina seguido de resección quirúrgica de las lesiones tumorales residuales. Tras una mediana de seguimiento de 75 meses, la SG fue del 82%. Se realizó un análisis univariante que indicó que la extensión de la enfermedad (dividida en bajo volumen tumoral –aquellos con marcadores tumorales elevados sin evidencia de metástasis y/o enfermedad ganglionar menor o igual de 5cm y/o metástasis pulmonares de 2cm de diámetro máximo-, gran volumen tumoral y muy gran volumen tumoral) ya señalada por el MRC, los niveles prequimioterapia de AFP(> 500 µg/l), HCG (> 1000 UI/l), y LDH (por encima del límite superior de la normalidad), la edad del paciente (tanto como variable continua como si se establece un punto de corte a los 35 años), la presencia de metástasis viscerales extrapulmonares y las metástasis ganglionares mayores de 5 cm tenían importancia pronóstica. Los pacientes en los que la QT se retrasó más de 3 semanas desde la orquiectomía presentaron mejor pronóstico que aquellos que se trataron dentro de dicho intervalo. También fue factor pronóstico el lugar de la administración de QT (unidades oncológicas grandes vs pequeñas) para pacientes con gran volumen de enfermedad (metástasis viscerales extrapulmonares hematógenas [hueso, hígado o cerebro] y/o más de 3 metástasis pulmonares, al menos una de ellas mayor de 2cm de diámetro), siendo la supervivencia mayor para pacientes tratados en hospitales grandes.

En el análisis multivariante los siguientes factores mostraron significado pronóstico adverso: Elevado volumen de enfermedad metastásica (metástasis ganglionares mayores de 5cm y/o metástasis pulmonares de 2cm de diámetro máximo), edad mayor de 35 años, AFP previa a la QT mayor de 500 µg/l, y/o HCG mayor de 1000 UI/l, un intervalo entre orquiectomía y el inicio de QT menor de 3 semanas, y el lugar de administración de la QT. Además, en los pacientes con gran carga tumoral, la presencia de 2 de los siguientes factores de riesgo representaron un factor pronóstico adicional: AFP mayor de 1000 µg/l, HCG mayor de 10000 UI/l, la presencia de metástasis hepáticas, cerebrales y/o óseas, masa retroperitoneal de 10

cm o mayor y masa mediastínica mayor o igual de 5 cm. En la conclusión, los autores señalan que a menudo las series publicadas se refieren únicamente a pacientes seleccionados o aquellos que cumplen los criterios de inclusión para ensayos clínicos, y que no en todos los artículos se expresan de forma explícita los criterios de selección.

En 1992, Mead *et al* (26), publicaron un artículo en el que trataban de evaluar posibles factores pronósticos en pacientes con TCG tipo no seminoma. Para ello, reclutaron 795 pacientes tratados con QT con cisplatino. Con una mediana de seguimiento de 45 meses, la SG a los 3 años fue del 85%. Los factores pronósticos adversos independientes fueron:

- Metástasis en hígado, hueso o cerebro.
- Elevación de marcadores tumorales (AFP >1000 UI/l y/o β -HCG >1000UI/l).
- Masa mediastínica mayor de 5cm de diámetro.
- Número de metástasis pulmonares ≥ 20 .
- Edad, considerada como variable continua.
- Ausencia de carcinoma embrionario o tejido fibroso en el tumor primario.

Se diseñó una clasificación pronóstica con los 4 primeros factores, de forma que el grupo de buen pronóstico, sin ninguno de estos factores, comprendía el 67% de los pacientes y tuvo una SG a los 3 años del 93%. El resto de los pacientes (33%), tenían al menos uno de estos factores y presentaron una SG a los 3 años del 68%. Los mismos autores concluyen que se deben realizar ensayos clínicos para definir subgrupos y estrategias terapéuticas.

La importancia de la edad en el pronóstico se ha confirmado en otros estudios (21) (26).

En 1996, Motzer *et al* demostraron que en pacientes con tumores refractarios, la presencia de metástasis retroperitoneales ($p=0.04$) y los niveles de HCG (≤ 100 x LSN vs. >100 x LSN) ($p=0.02$) eran factores pronósticos independientes. Además, en 1998 se demostró que el aumento del tiempo de vida media de los marcadores tumorales predice mala respuesta a la QT estándar (27).

Una publicación en 1997 de Fossa *et al* que recogía 286 pacientes con seminoma avanzado tratados con QT, concluyó que la presencia de metástasis viscerales no pulmonares y niveles de LDH ≥ 2 x LSN son factores pronósticos independientes. Los autores desarrollaron dos modelos pronósticos que validaron posteriormente en una serie de 166 pacientes (28).

En 1999, Collette *et al* demostraron en un ensayo clínico multicéntrico que los pacientes con TCGs tipo no seminoma pertenecientes al grupo de mal pronóstico de la clasificación IGCCCG tratados en los centros que incluyeron menos de 5 pacientes en el ensayo (que incluyó 380 pacientes en total), presentaban peor pronóstico que aquellos pacientes que acudían a instituciones que trataban al menos 5 pacientes ($p=0.006$) (29).

En 2001, Mazumdar *et al* publicaron un estudio retrospectivo de 189 pacientes con marcadores tumorales elevados tratados con QT. Concluyeron que la normalización de la AFP y la HCG en los 2 primeros ciclos de QT se asociaba a una mejoría de la tasa de las respuestas completas, así como en la supervivencia global a los 2 años ($p < 0.0001$) y constituía un factor de riesgo independiente de la clasificación IGCCCG ($p < 0.01$) (30).

Ese mismo año, Fizazi *et al* publicaron el valor pronóstico de la resección tumoral completa tras QT inicial en pacientes con tumores no seminomatosos diseminados ($p = 0.001$) y de encontrar menos del 10% de células malignas viables en la pieza quirúrgica de estos pacientes ($p = 0.001$), además de confirmar el pronóstico favorable de los pacientes clasificados en el grupo de bajo riesgo de la IGCCCG ($p = 0.01$) (31).

En 2003, en una serie de 30 TCGs extragonadales, Ebi *et al* publicaron que la determinación de los marcadores tumorales 7 días después del inicio de la QT podrían ser un factor pronóstico útil (32).

En 2008, De Haas *et al* publicaron la importancia pronóstica del polimorfismo del gen de la bleomicina hidrolasa, que es una enzima que inactiva la bleomicina. Los autores demostraron que el polimorfismo de un solo nucleótido del gen A1450G, además de suponer un factor predictivo de la respuesta al tratamiento, se relaciona con la supervivencia ($p = 0.001$), de manera que para el genotipo homocigoto G/G, que confiere mayor actividad a la enzima, se asoció con un descenso de la supervivencia en pacientes con TCGs que recibieron tratamiento con quimioterapia que contuviera bleomicina, en comparación con la variante heterocigota A/G y con el genotipo A/A, con una HR=4.97, IC 95% 2.17-11.39. El genotipo G/G también mostró una mayor prevalencia entre los pacientes con recaídas precoces (en los 2 primeros años) (33).

Ese mismo año, Sharp *et al* publicaron factores pronósticos a tener en cuenta específicamente en las recaídas tardías (a partir de 2 años de finalizar la QT). En el análisis multivariante, la presencia de síntomas en el momento de la recaída (HR=4.9) y la recaída multifocal y/o visceral (HR=3.0) supuso un descenso significativo de la supervivencia (34).

Más recientemente, se han investigado mecanismos moleculares y polimorfismos, que además de tener un valor predictivo de respuesta al tratamiento, sean también pronósticos de supervivencia. Los inhibidores de la vía PD-1/PD-L1 representan un nuevo grupo de fármacos en el tratamiento anticancerígeno. En 2016 se publicó un estudio (35) que mostraba el valor pronóstico de la expresión de PD-L1 en TGCs y su posible aplicación como diana terapéutica. En este estudio se evaluaba la presencia de PD-1 y PD-L1 en 140 muestras tumorales de pacientes con TCGs y se comparaba con la expresión de los mismos en tejido testicular normal. Se observó que los TGCs no expresan la proteína PD-1, mientras que la expresión de PD-L1 sí fue significativamente más alta, sobre todo en histología de coriocarcinoma, en

comparación con el testículo sano. La expresión de PD-L1 se asoció con otros factores de mal pronóstico, incluyendo metástasis en más de 3 localizaciones, marcadores tumorales elevados y metástasis viscerales no pulmonares. Los pacientes con menor expresión de PD-L1 tuvieron mejor supervivencia libre de progresión (HR=0.40, IC 95% 0.16–1.01; $p=0.008$) y global (HR=0.43, IC 95% 0.15–1.23; $p=0.04$).

2.9.1. Clasificación del *International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG)*

Más del 90% de estos tumores se localizan primariamente en los testículos, aunque también pueden tener una localización primaria extragonadal, normalmente en retroperitoneo, mediastino y región pineal. La mortalidad de estos pacientes disminuyó ampliamente desde que en 1970 se introdujo la QT con cisplatino en su tratamiento.

Como se ha expuesto, el pronóstico no sólo se relaciona con la extensión anatómica, como la mayoría de los cánceres, sino también con la histología (seminoma versus no seminoma), la presencia de metástasis viscerales no pulmonares, la localización del tumor primario (gonadal o extragonadal) y con el valor de los marcadores tumorales AFP, HCG y LDH. Estos datos se han incorporado a las diferentes clasificaciones de factores de riesgo publicadas hasta la fecha.

Para intentar comparar estas clasificaciones y en cuanto a la aplicabilidad para homogeneizar grupos de pacientes en ensayos clínicos, se ha intentado separar grupos de pacientes según el pronóstico. Esta situación condujo a la formación de un grupo colaborativo internacional cuyo objetivo era consensuar los factores pronósticos más relevantes en una misma clasificación principalmente para la práctica clínica.

Como resultado, el *International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG)* se formó en 1991 compuesto por médicos y estadísticos del *British Medical Research Council (MRC)*, la *European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)*, tres grupos de Estados Unidos (*Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* -de Nueva York-, *Indiana University Hospital* y *University of Texas MD Anderson Cancer Center*), y grupos nacionales de tumores de células germinales de Canadá, Australia, Nueva Zelanda, España, Francia, Dinamarca e Italia.

En 1997, el *International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG)* publicó un estudio cuyo propósito era diseñar una herramienta que facilitara la toma de decisiones terapéuticas adaptada al riesgo, tuviera valor pronóstico y fuera aplicable en la práctica clínica diaria y en ensayos clínicos. Para ello, los centros participantes, proporcionaron datos retrospectivos de varones con TCG metastásico, de origen gonadal o extragonadal tratados entre 1975 y 1990 con QT con platino como primera línea de tratamiento.

Para el diseño de esta clasificación previamente se realizó un análisis estadístico de las variables incluidas en el estudio, obteniendo como resultado del

análisis multivariante para SLP en pacientes con histología de no seminoma, que la localización del tumor primario (peor si era extragonadal), niveles de AFP, HCG y LDH y la presencia de metástasis viscerales extrapulmonares fueron los factores pronósticos independientes más importantes. El número de metástasis pulmonares y la edad fueron también factores pronósticos independientes, pero de menor importancia.

Para los pacientes con histología de seminoma, si bien fue factor pronóstico independiente la presencia de metástasis viscerales no pulmonares consideradas de forma conjunta, no lo fueron las metástasis óseas (sí las hepáticas y las cerebrales) ni la localización del tumor primario extragonadal. En este grupo, fueron también factores pronósticos independientes la presencia de metástasis supraclaviculares y la elevación de los niveles de LDH más del doble del límite superior de la normalidad.

Los factores clínicos de importancia pronóstica independiente fueron combinados en una clasificación simple, efectiva, y fácilmente aplicable tanto en la práctica clínica habitual como en los ensayos clínicos, con la intención de diseñar una herramienta para identificar grupos de pacientes que precisarán diferentes abordajes terapéuticos en los protocolos de investigación.

Con la integración de estos factores, se configuró una clasificación con tres grupos pronósticos:

- Grupo de buen pronóstico: En él se encuentran el 60% de los pacientes con TCG metastásico con una SLP a los 5 años de 88% y SG de 91% (de 89% a 93%).
- Grupo de pronóstico intermedio: Engloba al 26% de pacientes con TCG metastásico con una SLP a los 5 años de 75% y una SG de 79% (de 75% a 83%).
- Grupo de mal pronóstico: Comprende el 14% de pacientes con TCG metastásico, todos ellos con histología de no seminoma, con SLP a los 5 años del 41% y SG del 48% (de 42% a 54%).

La clasificación quedó del siguiente modo:

Tabla 8. Clasificación del Grupo Colaborativo Internacional de Tumores de Células Germinales (9).

BUEN PRONÓSTICO	
NO SEMINOMA	SEMINOMA
<p>Tumor primario testicular o retroperitoneal Y Ausencia de metástasis viscerales extrapulmonares Y Marcadores tumorales en rango S0-S1: AFP < 1000 ng/ml y HCG < 5000 UI (1000 ng/m) y LDH < 1.5 x LSN</p> <p>56% de no seminomas SLP a los 5 años 89% SG a los 5 años 92%</p>	<p>Cualquier localización de tumor primario Y Ausencia de metástasis viscerales extrapulmonares Y Niveles normales de AFP, cualquier valor de HCG y cualquier valor de LDH</p> <p>90% de seminomas SLP a los 5 años 82% SG a los 5 años 86%</p>
PRONÓSTICO INTERMEDIO	
NO SEMINOMA	SEMINOMA
<p>Tumor primario testicular o retroperitoneal Y Ausencia de metástasis viscerales extrapulmonares Y Algún marcadores tumorales en rango S2: AFP = 1000-10000 ng/ml o HCG = 5000-50000 UI/I o LDH = 1.5xLSN-10xLSn</p> <p>28% de no seminomas SLP a los 5 años 75% SG a los 5 años 80%</p>	<p>Cualquier localización de tumor primario Y Presencia de metástasis viscerales extrapulmonares Y Niveles normales de AFP, cualquier valor de HCG y cualquier valor de LDH</p> <p>10% de seminomas SLP a los 5 años 67% SG a los 5 años 72%</p>
MAL PRONÓSTICO	
NO SEMINOMA	SEMINOMA
<p>Tumor primario mediastínico O Presencia de metástasis viscerales extrapulmonares O Marcadores en rango S3: AFP > 10000 ng/ml o HCG > 50,000 UI/I (10000 ng/ml) o LDH > 10xLSN</p> <p>16% de no seminomas SLP a los 5 años 41% SG a los 5 años 48%</p>	<p>Ningún paciente dentro del grupo de mal pronóstico</p>

La clasificación se aplicó a un grupo de validación. La proporción de pacientes en cada grupo pronóstico fue similar y los grupos presentaron las mismas tasas de SLP y SG a los 5 años. Posteriormente se han publicado series que confirman la validez pronóstica de la clasificación (36).

2.10. Tumores de células germinales en mujeres

Los tumores ováricos de células germinales suponen el 70% de los tumores ováricos en mujeres entre 10 y 30 años, pero sólo el 2-5% de todos los cánceres ováricos (37). Los tumores germinales originados en otros órganos ginecológicos son aún más raros.

Las histologías más frecuentes son disgerminoma, tumor del saco vitelino y el teratoma inmaduro (38).

Los signos y síntomas de presentación más frecuentes son una masa pélvica de crecimiento rápidamente progresivo y dolor. Aunque los tumores ováricos germinales sean muy agresivos, normalmente se curan con cirugía y quimioterapia. La quimioterapia basada en cisplatino intenta tratar tanto la neoplasia epitelial como los tumores de células germinales, ya que ambos componentes se pueden identificar al mismo tiempo en un tumor. La quimioterapia con esquema BEP es la primera línea de tratamiento recomendada.

Debido a su baja prevalencia, los tumores de células germinales en mujeres son difíciles de estudiar y su manejo se basa en los ensayos de TCGs en hombres y el carcinoma epitelial de ovario. Para las mujeres con TCG de origen ovárico tratadas con esquemas de QT que contengan cisplatino, la tasa de supervivencia 5 años se aproxima al 90% (39). Las tasas de curación para pacientes en estadio iniciales se aproxima al 100%, e incluso en la enfermedad avanzada, es al menos del 75% (40); no obstante, en pacientes postmenopáusicas, el pronóstico empeora notablemente (41) (42) (43) (44) (45).

2.10.1. Factores pronósticos

Por su baja prevalencia, los factores pronósticos de los tumores de células germinales en mujeres no están claramente definidos. Por ejemplo, en los tumores de células de la granulosa, se ha sugerido la importancia pronóstica del estadiaje y de la edad, de forma que las pacientes menores de 40 años podrían tener mejor pronóstico que las mayores.

Como se ha indicado, la clasificación del *International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG)* estratifica los pacientes varones con tumores de células germinales que precisan quimioterapia en grupos de buen pronóstico, pronóstico intermedio y mal pronóstico, con una supervivencia global estimada a los 5 años del 91%, 79%, y 48% respectivamente (9). El modelo, basado en la histología, en la localización del tumor primario, los niveles de marcadores tumorales y la localización

de las metástasis, no sólo tiene utilidad pronóstica sino que también ayuda a seleccionar la quimioterapia de inicio.

Se han identificado varios factores pronósticos adversos en mujeres con TCGs, incluyendo edad mayor de 40 años al diagnóstico, presencia de enfermedad metastásica, estadiaje, tumor residual detectado por pruebas de imagen tras la cirugía, descenso lento tras la cirugía de los valores de AFP en las pacientes con tumores del saco vitelino, y el tamaño tumoral (independientemente del estadio), si hay rotura tumoral, el índice mitótico, la atipia nuclear y el valor de Ki67 para tumores de células de la granulosa (46). En un estudio retrospectivo, los estadios avanzados y la elevación de marcadores tumorales resultaron factores independientes para mal pronóstico. Un volumen de ascitis menor de 100 ml y tumor residual menor de 1 cm se han asociado a mejor pronóstico en los tumores del saco vitelino (47). Sin embargo, no hay un sistema de estratificación de riesgo establecido para estimar el pronóstico o guiar el tratamiento.

En 2015, Meisel *et al* (48), publicaron una revisión de 93 casos de TCGs en mujeres diagnosticados y tratados en el *Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)* entre 1990 y 2012. Las pacientes que precisaron tratamiento con quimioterapia fueron catalogadas en grupos de riesgo de acuerdo a una versión modificada de la clasificación del IGCCCG (ver tabla 9).

Tabla 9. Modelo de riesgo modificado del *International Germ Cell Cancer Collaborative Group* (48).

Histología/Grupo pronóstico	Buen pronóstico	Pronóstico intermedio	Mal pronóstico
Disgerminoma	No metástasis o sólo en pulmón, ganglionares o peritoneo	Metástasis más allá del pulmón, ganglionares y peritoneo	No aplica
Resto de histologías	No metástasis o sólo en pulmón, ganglionares o peritoneo <u>Y</u>	No metástasis o sólo en pulmón, ganglionares o peritoneo <u>Y ≥1 de los siguientes</u>	Metástasis más allá del pulmón, ganglionares y peritoneo <u>0</u>
	AFP <1000 ng/ml HCG <5000 UI/l LDH <1.5 x LSN	AFP 1000-10000 ng/ml HCG 5000-50000 UI/l LDH 1.5-10 x LSN	AFP >10000 ng/ml HCG >50000 UI/l LDH >10 x LSN

En esta clasificación, los disgerminomas, histología similar a los seminomas en hombres y los no disgerminomas, equivalente a los no seminomas en hombres, se

consideraron de forma separada de acuerdo con el modelo de la IGCCCG en hombres. Las pacientes fueron clasificadas justo antes del inicio de la quimioterapia (como en el sistema IGCCCG) y también antes de la cirugía inicial.

Esta versión modificada de la clasificación de riesgo de la IGCCCG se asoció de forma significativa con la supervivencia libre de progresión y supervivencia global tanto si se aplicaba antes de la cirugía como si se aplicaba antes de la quimioterapia. En particular, las pacientes clasificadas como mal pronóstico antes de la quimioterapia tenían una supervivencia libre de progresión a los 3 años del 18% y una supervivencia global del 47%.

Sin embargo, el modelo no diferenció bien entre pacientes de buen pronóstico y pronóstico intermedio, ambos grupos con resultados favorables, posiblemente en relación con el pequeño número de pacientes en que pertenecían a estos grupos (el estudio presentó la limitación de no incluir en el análisis un gran número de pacientes por no disponer de marcadores tumorales). El estudio concluye que tanto los marcadores precirugía como los prequimioterapia podrían ayudar a estimar la probabilidad de recurrencia y supervivencia. Esta clasificación además de ayudar al pronóstico permite establecer recomendaciones en la primera línea de quimioterapia de forma paralela a la clasificación IGCCCG en varones (48).

3. Cáncer y tromboembolismo venoso

3.1. Relevancia clínica

Armand Trousseau publicó en 1865 que los pacientes con cáncer presentaban un riesgo mayor para el desarrollo de ETE (49).

Los eventos tromboembólicos (ETEs) suponen una causa frecuente de morbilidad y mortalidad en los pacientes con cáncer (50). El cáncer, en general, se asocia a un aumento del riesgo de eventos tromboembólicos (ETEs), incluyendo trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, accidente cerebrovascular y síndrome coronario agudo. Aunque la incidencia de ETE venoso en la población general es alrededor de 117/100000, en pacientes con cáncer aumenta de forma considerable (51). Esto supone un aumento del riesgo de desarrollar un ETE venoso, de 2 a 28 veces mayor comparado con aquellos sin cáncer (52) (53) (54) (55). Además, los pacientes con metástasis a distancia presentaron un riesgo de ETE venoso de 2 a 19 veces mayor que los pacientes con tumores localizados.

Independientemente del tipo de tumor, del estadio, del régimen de tratamiento y de otros factores, los eventos trombóticos son una característica común en estos pacientes y pueden afectar a aproximadamente el 5 y 15% de todos los pacientes con cáncer a lo largo de la enfermedad. Además, las tasas de ETE venoso asociado a cáncer parecen estar incrementándose, sobre todo desde 1990 (53). Los

estudios realizados en autopsias sugieren que las tasas reales de ETE venosos asociado a cáncer son mucho mayores, llegando incluso al 50% (comparado con la prevalencia clínica) (56) (57). Los pacientes con cáncer tienden a presentar la sintomatología del ETE venoso de forma más florida que los pacientes sin cáncer (58).

El incremento de riesgo de ETE venoso en pacientes con cáncer está fuertemente apoyado por la literatura, pero el riesgo no es igual en todos los pacientes con cáncer ni es igual en un mismo paciente a lo largo de la enfermedad (59). Identificar qué pacientes presentan mayor riesgo y el uso de profilaxis en esos pacientes podría resultar beneficioso en la morbilidad, mortalidad y coste del cuidado de pacientes con cáncer.

El ETE venoso es, en algunos casos, la manifestación inicial del cáncer, ya que aproximadamente el 6% de los pacientes con ETE venoso sin causa aparente tendrán cáncer en el momento del diagnóstico de la trombosis, y otro 10% desarrollará cáncer en los siguientes 1-2 años, lo que apoya la asociación entre cáncer y trombosis (60) (61). Estudios de cohortes han cuantificado la incidencia de cáncer entre los pacientes con ETE venoso sin desencadenante conocido y ha resultado 3 veces mayor que la incidencia en pacientes con ETE secundario a una causa conocida no tumoral (62).

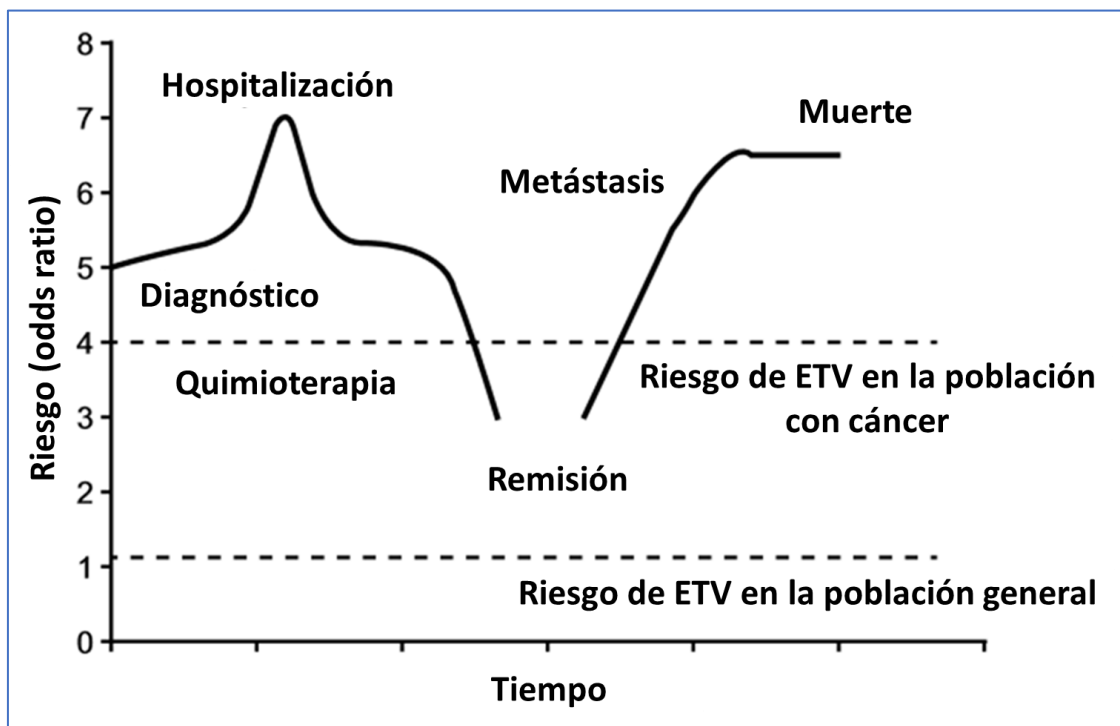


Figura 2. Cambios en el riesgo de ETE venoso a lo largo de la enfermedad. La evaluación del riesgo de ETE venoso es un proceso dinámico que puede cambiar rápidamente con el tiempo en relación a factores relacionados con el cáncer y su tratamiento. Abreviaturas: VTE: Tromboembolismo venoso. Adaptado de Khorana *et al* (63).

Es más probable presentar el ETE venoso durante los primeros 3-6 meses después del diagnóstico de cáncer (ver figura 2). Además, el ETE venoso parece

incrementar las tasas de mortalidad especialmente en pacientes con enfermedad local y regional. Entre los pacientes diagnosticados con cáncer localizado, el impacto del ETE venoso en la supervivencia se incrementa como el tiempo entre el diagnóstico de cáncer y el desarrollo de ETE venoso, es decir, que los pacientes que presentaron el ETE venoso a los 7-12 meses (RR 3.5) o 1-2 años (RR 11.5) después del diagnóstico de cáncer presentaron mayor probabilidad de fallecer que los pacientes sin ETE venoso, mientras que en los pacientes que desarrollaron el ETE venoso durante los primeros 6 meses del diagnóstico de cáncer, el riesgo no se incrementó de forma significativa (60).

La importancia de los ETEs radica en que se asocia a una reducción significativa de la supervivencia en pacientes con cáncer (64) (65) (66), llegando a ser su segunda causa de muerte (67). En un estudio de pacientes con cáncer hospitalizados por neutropenia febril, la mortalidad intrahospitalaria fue mayor en pacientes con ETE venoso (OR=2.01) o tromboembolismo arterial (OR=5.04) (65). El ETE venoso fue la segunda causa de muerte en un estudio de pacientes con cáncer que recibían QT de forma ambulatoria, por detrás de progresión de la enfermedad como causa de la muerte (65).

El ETE venoso en pacientes con cáncer también se asocia a mayores tasas de recurrencia del ETE y complicaciones hemorrágicas, en comparación con el ETE venoso en pacientes sin cáncer (58) (68).

3.2. Factores de riesgo de eventos tromboembólicos

El ETE venoso no es igual de frecuente en todos los tipos de cáncer: la mayor incidencia se produce en adenocarcinomas mucinosos del tracto gastrointestinal y páncreas, de pulmón y ovárico, y es menos frecuente en cáncer de mama y de riñón, y ocasional en pacientes con cáncer de próstata, melanoma y carcinoma de origen desconocido. Los tratamientos antineoplásicos, como la cirugía, la hormonoterapia, la quimioterapia y la colocación de vías centrales contribuyen al estado de hipercoagulabilidad y suponen factores de riesgo independientes para el ETE venoso en pacientes con cáncer (67).

Se cree que la etiología del tromboembolismo es multicausal, y se han descrito diferentes factores de riesgo (59) (67) (69) (ver tabla 10):

Tabla 10. Factores de riesgo de trombosis asociada al cáncer.

<p>Factores de riesgo asociados al paciente</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Edad ○ Raza ○ Sexo ○ Comorbilidades ○ Obesidad ○ Antecedentes de trombosis previa, de tromboflebitis superficial o varices ○ Mutaciones protrombóticas hereditarias ○ Inmovilización ○ <i>Performance status</i>
<p>Factores de riesgo asociados al cáncer</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Localización del tumor primario ○ Crecimiento y compresión vascular ○ Estadío ○ Histología ○ Grado histológico ○ Tiempo desde el diagnóstico
<p>Factores de riesgo asociados al tratamiento</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Cirugía ○ Vías centrales ○ Quimioterapia ○ Hormonoterapia ○ Radioterapia ○ Factores estimuladores de la eritropoyesis
<p>Biomarcadores</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Plaquetas ○ Leucocitos ○ Factor tisular ○ Proteína C-reactiva ○ Dímero D ○ P-selectina

3.2.1. Factores de riesgo relacionados con el paciente

3.2.1.1. Edad

Varios estudios han demostrado tasas más elevadas de trombosis asociada al cáncer en pacientes mayores (59). La edad a partir de 65 años se ha asociado con un incremento del riesgo de ETE venoso en un gran grupo de pacientes neutropénicos

hospitalizados independientemente del tipo de cáncer (70). En otro estudio retrospectivo de casos y controles de pacientes con cáncer, se identificó la edad avanzada como factor de riesgo para ETE venoso (71).

Es probable que la influencia de la edad en el riesgo de trombosis asociada a cáncer sea dependiente del tipo de cáncer estudiado. En un estudio retrospectivo de la incidencia de trombosis asociada a cáncer, la edad sólo se asoció a un incremento del riesgo en un subgrupo de pacientes con cánceres de mama u ovario, y linfoma no Hodgkin (64). Otros estudios de pacientes con cáncer de ovario y cáncer de mama han demostrado tasas significativamente más altas de ETE venoso en pacientes ancianos (72) (73) (74) (75). En estos estudios, el ETE venoso tuvo mayor impacto negativo en la supervivencia en pacientes mayores con cáncer de mama que en jóvenes (75).

La hospitalización puede impactar en el efecto de la edad sobre el riesgo asociado a cáncer. En un estudio prospectivo de pacientes ambulatorios que recibían QT por distintos tipos de cáncer incluidos mama, colon, pulmón y linfoma, la edad no tuvo un impacto significativo en el riesgo de ETE venoso asociado a cáncer (76). En otro estudio, el riesgo relativo de desarrollar ETE venoso en pacientes con cáncer comparado con pacientes sin cáncer, fue de 1.21 en aquellos pacientes de 40-59 años y de 1.08 en pacientes de 60-79 años (53).

Se han publicado tasas más altas de ETE venoso en pacientes jóvenes con cáncer de pulmón (64) (77). Estos estudios no proporcionan datos considerando el tratamiento con QT o el uso de trombotoprofilaxis. Una posible explicación de estos hallazgos podría ser que se trata de neoplasias menos agresivas o tratamientos menos agresivos, o el uso de trombotoprofilaxis en pacientes ancianos.

3.2.1.2. Raza

Algunos estudios han demostrado una asociación entre raza y riesgo de ETE venoso asociado al cáncer. En un gran estudio retrospectivo de pacientes con cáncer publicado por Chew *et al* (64), pacientes asiáticos con cáncer, presentaron menos probabilidad de desarrollar un ETE venoso que pacientes blancos. En pacientes con cáncer colorrectal (78), carcinoma no microcítico de pulmón (77) y cáncer de mama (75), también se ha publicado un menor riesgo de ETE asociado al cáncer en asiáticos. La tasa de ETE venoso en pacientes negros es dependiente del tipo de cáncer estudiado. En el estudio de Chew *et al*, americanos africanos con cáncer uterino desarrollaron con más probabilidad un ETE venoso, pero aquellos con cáncer de pulmón o linfoma, tuvieron menor probabilidad de ETE venoso comparado con caucásicos (64). Pacientes hispánicos y negros con cáncer colorrectal presentaron un menor riesgo de ETE venoso comparado con caucásicos (78) mientras que se observó mayor riesgo de ETE venoso en pacientes negros con cáncer de ovario (72) y cáncer de mama (75).

En otros estudios retrospectivos de pacientes con cáncer hospitalizados, los eventos tromboembólicos arteriales pero no venosos, fueron más comunes en negros que en blancos (70). En un gran estudio del mismo grupo, los pacientes negros tuvieron una tasa más alta de ETE venoso que los blancos (OR=1.18, IC 95% 1.15-1.22) (65). Por el contrario, tasas globales de ETE venoso asociado a cáncer fueron muy similares en negros y en blancos en un gran estudio retrospectivo publicado por Stein *et al* (53).

3.2.1.3. Sexo

La literatura disponible no apoya de forma consistente una diferencia significativa en el riesgo de trombosis asociada a cáncer entre hombres y mujeres (64) (76) (77) (78) (79). El gran estudio retrospectivo publicado por Stein *et al* mostró ligeras diferencias por sexos en la tasa de ETE venoso en algunos tipos de cáncer, pero este estudio no incluyó análisis estadístico de estas diferencias (53). En pacientes neutropénicos hospitalizados con cáncer, los hombres tuvieron mayor probabilidad que las mujeres en presentar eventos trombóticos arteriales, y en el subgrupo de mayores de 65 años las mujeres tenían más riesgo que los hombres de presentar eventos venosos (70). Otro estudio retrospectivo más reciente apoya el incremento global del riesgo de ETE en mujeres (OR=1.1; $p < 0.0001$) (65).

3.2.1.4. Comorbilidades

Numerosos estudios han identificado la presencia de comorbilidades médicas como un factor de riesgo en el desarrollo de ETE venoso en pacientes con cáncer. Una revisión retrospectiva de ETE venosos en pacientes con cáncer hospitalizados demostró que los pacientes con infección (OR=1.28), enfermedad pulmonar (OR=1.57), enfermedad renal (OR=1.41) y obesidad (OR=1.52) tienen tasas más elevadas de ETE venoso en comparación con los pacientes sin esas comorbilidades en el análisis multivariante. En el análisis univariante, la insuficiencia cardíaca (OR=1.35) y la hepatopatía (OR=2.11) se asociaron con incremento del riesgo (70).

Chew *et al* estudiaron el efecto de 25 comorbilidades distintas sobre la incidencia de ETE venoso en pacientes con cáncer de mama o pulmón, y encontraron un incremento estadísticamente significativo de la incidencia de ETE venoso en muchas de estas comorbilidades. Las *hazard ratios (HR)* para desarrollar ETE venoso en pacientes con cáncer de mama o pulmón con una comorbilidad fue de 2 y 1.9, respectivamente, comparado con 2.8 y 2.9, respectivamente, en pacientes con 3 comorbilidades (75) (77). Hallazgos similares se obtuvieron en pacientes con cáncer colorrectal (78). El efecto de las comorbilidades es más evidente en pacientes con cáncer de ovario, donde las HR de desarrollar ETE venoso con 1 y 3 comorbilidades, son 2.1 y 3.9, respectivamente (72).

3.2.1.5. Obesidad

Dentro de las comorbilidades, la obesidad merece un capítulo aparte. Muchos estudios en pacientes sin cáncer han demostrado una fuerte asociación entre obesidad y riesgo de desarrollar trombosis, con un riesgo de hasta 4 veces mayor en pacientes obesos (80) (81). En el modelo de Khorana para predecir el riesgo de la trombosis asociada a la QT, el índice de masa corporal $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ se identificó como una de las 5 variables del modelo (82). Algunos estudios de pacientes con cáncer de ovario han mostrado un incremento del riesgo de trombosis en pacientes obesas (73) (74). Sin embargo, otros estudios en cáncer de próstata y ovario no han reflejado este incremento del riesgo (83) (84).

3.2.1.6. Trombosis previa, tromboflebitis superficial o venas varicosas

Un episodio previo de trombosis es el principal factor de riesgo para el desarrollo de un nuevo ETE venoso. En un estudio de casos y controles de pacientes no hospitalizados, la historia de trombosis venosa previa supuso un incremento del riesgo de 7 veces para presentar un nuevo ETE venoso (85). En una cohorte prospectiva de pacientes con nuevo diagnóstico de ETE venoso, la tasa de recurrencia después de los 2 años de seguimiento fue de 17.5%. Aquellos pacientes con cáncer tuvieron una tasa significativamente más alta de recurrencia comparado con los pacientes sin cáncer (HR=1.7, IC 95% 1.3-2.2) (86). En un estudio retrospectivo de pacientes con cáncer sometidos a cirugía, aquellos pacientes con ETE venoso previo tuvieron un riesgo significativamente mayor de desarrollar nuevas trombosis (OR=6.0, IC 95% 2.1-16.8) (87). El aumento del riesgo en pacientes con una trombosis previa también se demostró en pacientes con cáncer de ovario y cáncer de próstata, y mieloma múltiple (73) (83) (88).

La presencia de una trombosis concurrente en un sitio no relacionado también incrementa el riesgo de desarrollar tromboembolismo pulmonar y trombosis venosa profunda. Un estudio retrospectivo con pacientes con carcinoma hepatocelular demostró un incremento del riesgo de ETE venoso de 2.6 veces en pacientes con trombosis venosa portal concurrente comparado con aquellos sin trombosis venosa portal (89).

La tromboflebitis superficial también constituye un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ETE venoso en la población general y en pacientes con cáncer, como confirmó el ensayo CATS. En este ensayo, los pacientes con cáncer y antecedentes de trombosis venosa superficial duplicaban el riesgo de desarrollar un ETE venoso durante la enfermedad (HR=1.94, IC 95% 1.04-3.61 en el análisis univariante; en el análisis multivariante la relación resultó atenuada -HR=1.81, IC 95% 0.96-3.43-) (90).

En este mismo ensayo, se intentó objetivar la influencia de las venas varicosas en el desarrollo de ETE venoso. Como resultado, se obtuvo que en pacientes con cáncer, la presencia de varices supone un incremento del doble de riesgo en el

desarrollo de ETE venoso, comparado con aquellos pacientes sin varices (IC 95% 1.29-3.41) (90).

3.2.1.7. Estado de hipercoagulabilidad del paciente

3.2.1.7.1. Mutaciones protrombóticas hereditarias

De forma similar a la población general, la presencia de mutaciones protrombóticas, como el factor V Leiden o la mutación del gen de la protrombina supone un aumento del riesgo de trombosis (91).

3.2.1.7.2. En relación con alteraciones hormonales secundarias

Por ejemplo, el síndrome de Cushing asociado al tumor.

3.2.1.7.3. Factores asociados a las plaquetas

En relación con niveles elevados de P-selectina en plasma, elevación de factor plaquetario 4 en suero y aumento de las micropartículas derivadas de plaquetas (92).

3.2.1.7.4. Alteraciones de la coagulación

La elevación en plasma de los niveles de factor Von Willebrand en el contexto de la enfermedad tumoral, se relacionan con un aumento del riesgo de trombosis (93).

3.2.1.8. *Performance status* e inmovilización

En pacientes quirúrgicos con cáncer, aquellos con estancia en cama de más de 4 días tuvieron tasas significativamente más altas de ETE venoso, independientemente de otros factores como el estadio tumoral, la edad y trombosis previas (87).

En un estudio prospectivo de pacientes con cáncer de pulmón en tratamiento con quimioterapia, aquellos con peor *performance status* (PS) tuvieron un 31% de ETE venoso comparado con el 15% de pacientes con mejor *performance status* (94). Sin embargo, en estudios posteriores se ha considerado que el PS es un factor de confusión por ser una asociación entre la inmovilización y un estadio avanzado del cáncer (90).

3.2.2. Factores de riesgo relacionados con el cáncer

3.2.2.1. Relacionados con el propio tumor

3.2.2.1.1. Localización del tumor

En estudios que han valorado grupos de pacientes con diferentes tipos de cáncer, la tasa de ETE venoso es más alta en pacientes con cáncer de páncreas, estómago, cerebro, riñón, útero, pulmón y ovario (53) (70) (79) (95). En algunos de estos estudios, las neoplasias hematológicas también presentaron tasas altas de ETE venoso (53) (64) (95). En un estudio de cohortes retrospectivo de pacientes hospitalizados con cáncer, las tasas más altas de ETE venoso se presentaron en

pacientes con cáncer de páncreas (12,1%), tumores cerebrales de alto grado (9.5%), endometrio (9%), cáncer de riñón (7.6%) y cáncer de estómago (7.4%) (70).

Los estudios retrospectivos publicados por Stein *et al* y Chew *et al* concluyeron que las tasas más altas de ETE venoso se daban en pacientes con cáncer de páncreas (4.3% y 5.3%, respectivamente), seguidos de los pacientes con cáncer de estómago situados en el segundo y tercer puesto de mayor riesgo de desarrollo de ETE venoso en esos estudios (53) (64). En pacientes con cáncer testicular y de pulmón, aquellos con metástasis hepáticas y cerebrales mostraron tasas más altas de ETE venoso en comparación con aquellos con metástasis en otras localizaciones (93) (94).

3.2.2.1.2. Crecimiento y compresión local del tumor

La compresión vascular extrínseca y la invasión por parte del tumor pueden obstruir el retorno venoso, dando lugar a estasis en el flujo sanguíneo, daño en la célula endotelial y activación de la coagulación (96).

3.2.2.1.3. Estadio tumoral

Muchos estudios han mostrado un incremento del riesgo de ETE venoso en pacientes con cáncer en estadio avanzado. En un estudio retrospectivo que incluyó 500000 pacientes del *California Cancer Registry*, los pacientes con cáncer metastásico tuvieron el doble de probabilidad de desarrollar un ETE venoso durante el año previo al diagnóstico de cáncer (62). En otro estudio de casos y controles de pacientes con un nuevo diagnóstico de ETE venoso, de un total de 389 pacientes con cáncer, aquellos con metástasis tuvieron mayor riesgo de ETE venoso (OR=19.8, IC 95% 2.6-149) (52).

La observación prospectiva de pacientes con cáncer que precisaron tratamiento quirúrgico mostró que el estadio avanzado se asociaba con un incremento de riesgo de ETE venoso (OR=2.7, IC 95% 1.4-5.2) (87). Un estudio retrospectivo multicéntrico de pacientes con cáncer publicó una incidencia del 10.3% de ETE venoso en pacientes con cáncer avanzado comparada con el 5.6% en pacientes con enfermedad localizada (OR=1.92, IC 95% 1.21-3.04; $p<0.0005$) (79). Estos hallazgos se han confirmado en estudios posteriores también en pacientes con cáncer hospitalizados (70). Otros estudios en cáncer de ovario, colorrectal, páncreas, pulmón, y mamá apoyan la hipótesis de que la enfermedad en estadio avanzado incrementa el riesgo de ETE venoso asociado al cáncer (72) (73) (75) (77) (78) (97).

Sin embargo, en un análisis prospectivo de pacientes con cáncer que recibían la QT de forma ambulatoria, los pacientes con estadio avanzado no mostraron mayor riesgo de ETE venoso (76). La mayoría de los estudios mencionados se realizaron con cohortes de pacientes hospitalizados, excepto éste último donde más del 90% de los pacientes tenían un *performance status* de 0 a 1, lo que sugiere que una mala situación basal y la inmovilidad en pacientes hospitalizados pueden añadir riesgo a la influencia del estadio en el desarrollo de trombosis. Otros dos estudios en pacientes

ambulatorios con cáncer de ovario tampoco mostraron asociación entre estadio avanzado de la enfermedad y mayor riesgo de ETE venoso (74) (84).

3.2.2.1.4. Histología

En algunos tumores, el tipo histológico se asocia con tasas más altas de ETE venoso. Por ejemplo, en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, el 9.9% de los que presentan el subtipo de adenocarcinoma desarrollan un ETE venoso en los primeros 6 meses tras el diagnóstico, comparado con el 7.7% de pacientes que presentan carcinoma escamoso (HR=1.9, IC 95% 1.7-2.1) (77).

Resultados similares se han obtenido en pacientes con cáncer de ovario, donde el subtipo histológico afecta tanto al desarrollo de ETE venoso como a la mortalidad asociada al ETE venoso (72) (73) (84).

En pacientes con cáncer de mama y de colon, el tipo histológico no predice la incidencia de ETE venoso asociada a cáncer, pero las tasas de mortalidad asociada al ETE venoso son más altas en pacientes con ciertos tipos histológicos (75) (78).

3.2.2.1.5. Grado histológico

El grado tumoral puede ayudar a la identificación de pacientes con alto riesgo de ETE venoso. Ahlbrecht *et al* publicaron en 2012 un estudio prospectivo en el que concluyeron que existe una asociación entre la diferenciación del tumor y la patogénesis de ETE venoso asociado a cáncer. En el análisis multivariante, los pacientes con tumores de alto grado (grado 3 e indiferenciados) presentaron un riesgo significativamente mayor de ETE venoso comparado con aquellos con tumores de bajo grado (grados 1 y 2) (HR=2.0, IC 95% 1.1-3.5; $p<0.015$). La probabilidad acumulada de desarrollar ETE venoso después de 6 meses fue mayor en pacientes con tumores de alto grado que en pacientes con tumores de bajo grado (8.2% vs. 4.0%; $p<0.037$) (98).

3.2.2.1.6. Tiempo desde el diagnóstico

Varios estudios han demostrado que el riesgo de ETE venoso es más alto en el período de tiempo inicial tras el diagnóstico de cáncer. En un estudio realizado en pacientes con trombosis, el riesgo de desarrollar un ETE venoso fue mayor en los tres primeros meses tras el diagnóstico de cáncer. La OR ajustada en los primeros 3 meses fue 53.5 (IC 95% 8.6-334.3) y decreció a 14.3 (IC 95% 5.8-35.2) y 3.6 (IC 95% 2.0-6.5) en los intervalos de tres meses a un año y de 1 a 3 años, respectivamente (52).

Un análisis retrospectivo del *California Cancer Registry* de más de 200000 pacientes con cáncer reveló que la tasa de ETE venoso por paciente y año en el primer año después del diagnóstico de cáncer fue de 3.3, comparado con 0.8 en el segundo año después del diagnóstico (64). La tasa de ETE venoso en pacientes con cáncer de colon durante los primeros 6 meses después del diagnóstico es de 5/100 paciente-años, pero cae a 1.4/100 cada 100 paciente-años en los siguientes seis meses (78). Observaciones similares se han hecho en pacientes con cáncer de pulmón (77).

3.2.3. Relacionados con el tratamiento

3.2.3.1. Cirugía

La cirugía es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de ETE venoso en pacientes sin cáncer. El incremento del riesgo puede llegar a ser hasta de 22 veces para el desarrollo de TVP en pacientes con cirugía reciente (54). La incidencia de TVP en pacientes con cáncer tras una cirugía general se estima en un 37% comparado con un 20% en pacientes sin cáncer (99).

Los factores relacionados con la inmovilidad y estasis venosa influyen probablemente en el incremento del riesgo de ETE venoso después de la cirugía. De hecho, algunos estudios han demostrado un incremento de riesgo relacionado con la mayor duración del tiempo quirúrgico, mayor tiempo de anestesia y la necesidad de reintervención quirúrgica (87) (83).

3.2.3.2. Vías centrales

Los catéteres venosos centrales (CVC) se asocian con complicaciones como la trombosis asociada a catéter. La incidencia de TVP sintomática relacionada con el catéter es de 0.3-28% en adultos, mientras que la tasa de TVP relacionada con el catéter diagnosticada por técnicas de imagen es del 27-66% (100). En algunos estudios, sólo una pequeña proporción de pacientes con trombosis asociadas a catéter será asintomática, pero hasta el 25% se complicará con TEP, alguno de ellos sintomático (100).

Un análisis prospectivo de más de 400 pacientes con cáncer con catéter central reveló que el 4.3% desarrollaba TVP sintomática. Los factores de riesgo para desarrollar trombosis en el análisis multivariante de este estudio incluían más de un intento de inserción, cáncer de ovario y vía central previa (101). Se han identificado muchos otros factores de riesgo de trombosis asociada a catéter en pacientes con cáncer, como el tipo de catéter usado, recuento plaquetario elevado y administración de quimioterapia (100). También se ha publicado que los catéteres centrales de inserción periférica (PICC) se asocian a un mayor riesgo de TVP comparado con otros catéteres venosos centrales, sobre todo en pacientes con peor *performance status* (102).

3.2.3.3. Quimioterapia

La quimioterapia es uno de los factores más importantes en la estratificación del riesgo de ETE venoso en pacientes con cáncer. Estudios en pacientes con cáncer han demostrado un incremento significativo del riesgo en pacientes en tratamiento con quimioterapia.

Heit *et al* publicaron un estudio con pacientes de nuevo diagnóstico de ETE venoso, 23% de los cuales tenía un diagnóstico de cáncer activo, para demostrar un incremento significativo del riesgo de ETE venoso en pacientes con QT (OR=6.5, IC 95%

2.11-20) (54). En una gran cohorte retrospectiva de pacientes con cáncer se observó un incremento significativo mayor del desarrollo de ETE venoso si recibían quimioterapia tanto en los pacientes que tenían metástasis como en los que no (OR=2.3 y 2.0, respectivamente), comparado con los que no la recibían (103).

En general, se han publicado tasas más elevadas de ETE venoso en estudios de pacientes con cáncer en tratamiento con quimioterapia (70) (76) (79) (82). Por ejemplo, Khorana *et al* (70) publicaron una tasa del 5.7% en pacientes ingresados con neutropenia en el contexto del tratamiento con QT, mientras que estudios en los que se desconoce el status de tratamiento de los pacientes han mostrado tasas del 0.6-2.0% (53) (64) (95). Como se ha señalado, las tasas de ETE venoso son mayores en los primeros meses después del diagnóstico de cáncer, lo que podría relacionarse probablemente con la mayor prevalencia de la administración de QT en este período.

Los estudios en tipos específicos de cáncer y con agentes antineoplásicos, también apoyan el papel protrombótico de la QT. Los fármacos antiangiogénicos se asocian con tasas elevadas de trombosis. En tumores sólidos, se han publicado altas tasas de ETE venoso en pacientes con cáncer de colón y cáncer gástrico (104) (105).

3.2.3.4. Hormonoterapia

Tres estudios prospectivos de pacientes con cáncer de mama demostraron que el riesgo de ETE venoso en pacientes en tratamiento con QT y tratamiento con tamoxifeno o cirugía incrementa el riesgo de 2 a 7 veces (103) (106), y un metaanálisis en pacientes con cáncer de mama reveló que el uso de terapia hormonal adyuvante se asoció con un incremento del riesgo de trombosis, de 1.5 a 7 veces (107).

3.2.3.5. Radioterapia

Hay pocos datos sobre la radioterapia (RT) y el riesgo de trombosis asociada a cáncer. Hay dos artículos, retrospectivos, publicados al respecto en los que el riesgo de ETE venoso es incluso más bajo en los pacientes en tratamiento con RT (71) (108).

3.2.3.6. Factores de estimuladores de la eritropoyesis

Los estudios publicados sugieren una asociación entre el uso de factores estimuladores de la eritropoyesis y el riesgo de ETE venoso asociado al cáncer (109). El uso de factores de crecimiento mieloides de forma profiláctica no se asoció con incremento del riesgo de ETE venoso en varios estudios retrospectivos (70) (82).

Sin embargo, en otro estudio se mostró que esta asociación sólo fue significativa en algunos tipos de cáncer en los que ya se conocía que presentaban altas tasas de trombosis, y es posible que estos agentes se usen con más frecuencia en pacientes con otros marcadores de peor pronóstico o enfermedad más agresiva (76).

3.2.4. Biomarcadores

3.2.4.1. Plaquetas y leucocitos

Se ha descrito un recuento plaquetario elevado prequimioterapia como factor de riesgo significativo para la trombosis asociada al cáncer (76). En un estudio prospectivo de pacientes en tratamiento con QT, el 21.9% tenía un recuento plaquetario de $350000/\text{mm}^3$ o más antes de iniciar la QT. Este subgrupo presentó una incidencia de ETE venoso del 3.98% (1.66% al mes), mientras que en los pacientes con un recuento plaquetario prequimioterapia de menos de $200000/\text{mm}^3$, se observó una incidencia de 1.25% (0.52% al mes) ($p=0.0003$). La distribución del recuento plaquetario prequimioterapia en pacientes que posteriormente desarrollaron el ETE venoso, fue significativamente más alto que en los pacientes sin ETE venoso ($p=0.002$). De hecho, ninguno de los 167 pacientes con menos de 150000 plaquetas/ mm^3 prequimioterapia, desarrolló un ETE venoso.

El incremento del riesgo de ETE venoso con recuento de plaquetas elevado, persistió durante todo el tiempo de la QT. Además, los pacientes que desarrollaron ETE venoso, tuvieron un recuento plaquetario medio significativamente más elevado antes de cada ciclo de QT, comparado con los pacientes que no desarrollaron ETE venoso ($p=0.001$). El nadir del recuento plaquetario fue también más elevado en pacientes que desarrollaron el ETE venoso ($212000 \pm 15333/\text{mm}^3$) comparado con pacientes que no desarrollaron el ETE venoso ($159000 \pm 1466/\text{mm}^3$, $p=0.001$).

La importancia del recuento plaquetario en la determinación del riesgo de trombosis asociada a cáncer se ha confirmado en otros estudios posteriores y se ha incluido como uno de los 5 factores en el modelo predictivo de trombosis asociado a QT publicado por Khorana *et al* (82).

La elevación de leucocitos totales y el descenso de la hemoglobina también se identificaron como factores de riesgo en este estudio. Estos parámetros podrían ser parámetros de mayor agresividad de la enfermedad, aunque la asociación también podría reflejar un mecanismo cruzado, mediado por células, entre plaquetas y leucocitos, que contribuya al desarrollo de ETE venoso en pacientes con cáncer.

3.2.4.2. Factor tisular

El factor tisular, una glicoproteína transmembrana presente en la célula endotelial, plaquetas y leucocitos, es el componente clave en la iniciación de la coagulación y puede estar involucrado en la trombosis asociada al cáncer (110). Incluso, se ha demostrado la correlación entre la expresión de FT en pacientes con cáncer de páncreas y el desarrollo de ETE venoso (111). El ETE venoso fue 4 veces más frecuente ($p=0.04$) en pacientes de cáncer con alta expresión de FT (26.5%) que en los que presentaban niveles bajos de FT (5.5%). Este estudio también mostró una correlación entre la expresión del FT y la angiogénesis, que también ha sido demostrada en otros tumores (112) (113) (114).

3.2.4.3. Proteína C-reactiva

La proteína C-reactiva (PCR) es un marcador de inflamación producido por los hepatocitos. En un estudio prospectivo realizado por Kroger *et al*, la PCR fue el único parámetro bioquímico significativamente asociado con el incremento del riesgo de trombosis (115).

3.2.4.4. Dímero D

En varios estudios, los niveles elevados de dímero D también se han asociado con aumento del riesgo de ETE venoso en pacientes con cáncer (116) (117).

3.2.4.5. P-selectina

La P-selectina es una molécula de adhesión celular que se encuentra en plaquetas y células endoteliales, y juega un papel clave en la respuesta al daño tisular y la inflamación. En un estudio prospectivo, niveles elevados de P-selectina libre en plasma se asociaron de forma significativa con un incremento del riesgo de ETE venoso. La probabilidad acumulada de ETE venoso a los 6 meses en los pacientes con niveles elevados de P-selectina fue 11.9%, en comparación con el 3.7% en pacientes con bajos niveles de P-selectina (HR=2.5, IC 95% 1.4-4.6) (110) (118).

3.2.5. Modelos predictivos

Como se ha expuesto en el apartado anterior, hay muchos factores que se asocian con la formación de trombosis en pacientes con cáncer. A su vez, esos factores pueden interactuar, por lo que la relación entre las células tumorales y la formación del trombo es compleja (59). Así, desde el punto de vista de la aplicación clínica, el diseño de herramientas que permitieran la identificación del riesgo de los pacientes, facilitaría el planteamiento de posibles estrategias profilácticas en los que procediera (119).

Se han desarrollado modelos de evaluación del riesgo para TVP en poblaciones específicas de alto riesgo (120) (121) (122) (123). Khorana *et al* publicaron en 2008 el primer modelo predictivo de riesgo para pacientes ambulatorios (82). Se caracterizó la asociación de ETE venoso con covariables en una cohorte de 2701 pacientes de cáncer ambulatorios. Se desarrolló un modelo de riesgo para ETE venoso usando coeficientes de regresión estimados en el modelo multivariante. El modelo fue entonces validado en una cohorte independiente de 1365 pacientes.

Se identificaron 5 variables predictivas en la cohorte a estudio: localización del tumor primario, recuento plaquetario mayor o igual de $350000/\text{mm}^3$, hemoglobina menor de 10 g/dl y/o uso de eritropoyetina, recuento leucocitario mayor de $11000/\text{mm}^3$, índice de masa corporal mayor o igual de $35 \text{ kg}/\text{m}^2$ (ver tabla 11) .

Las tasas de ETE venoso en la cohorte a estudio y en la de validación fueron, respectivamente, 0.8% y 0.3% en la categoría de bajo riesgo (*score*=0), 1.8% y 2% en la

categoría de riesgo intermedio ($score=1-2$), y 7.1% y 6.7% en la categoría de alto riesgo ($score\geq 3$) en un periodo de 2.5 meses de mediana de seguimiento.

Tabla 11. Modelo predictivo de tromboembolismo venoso asociado a quimioterapia (82).

Características del paciente	Score de riesgo
Localización del tumor primario	
- Muy alto riesgo (estómago, páncreas)	2
- Alto riesgo (pulmón, linfoma, ginecológico, vejiga, testículo)	1
Recuento plaquetario preQT $\geq 350000/mm^3$	1
Hemoglobina <10 g/dl y/o uso de eritropoyetina	1
Recuento leucocitario preQT $>11000/mm^3$	1
Índice de masa corporal ≥ 35 kg/m²	1

La alta tasa ETE venoso sintomático observado en la categoría de alto riesgo es similar a la observada en pacientes hospitalizados en los que se ha visto que la profilaxis antitrombótica es beneficiosa (124) (125) (126).

3.3. Patogénesis de la trombosis en pacientes con cáncer

Los principales mecanismos de trombosis incluyen la expresión de proteínas hemostáticas por la célula tumoral (como por ejemplo el FT), la producción por el tumor u otras células de micropartículas (MP), citoquinas inflamatorias (TNF- α , IL-1 β) y factores proangiogénicos (VEGF, bFGF), y expresión de la célula tumoral de moléculas de adhesión para unirse a plaquetas, células endoteliales y leucocitos (127).

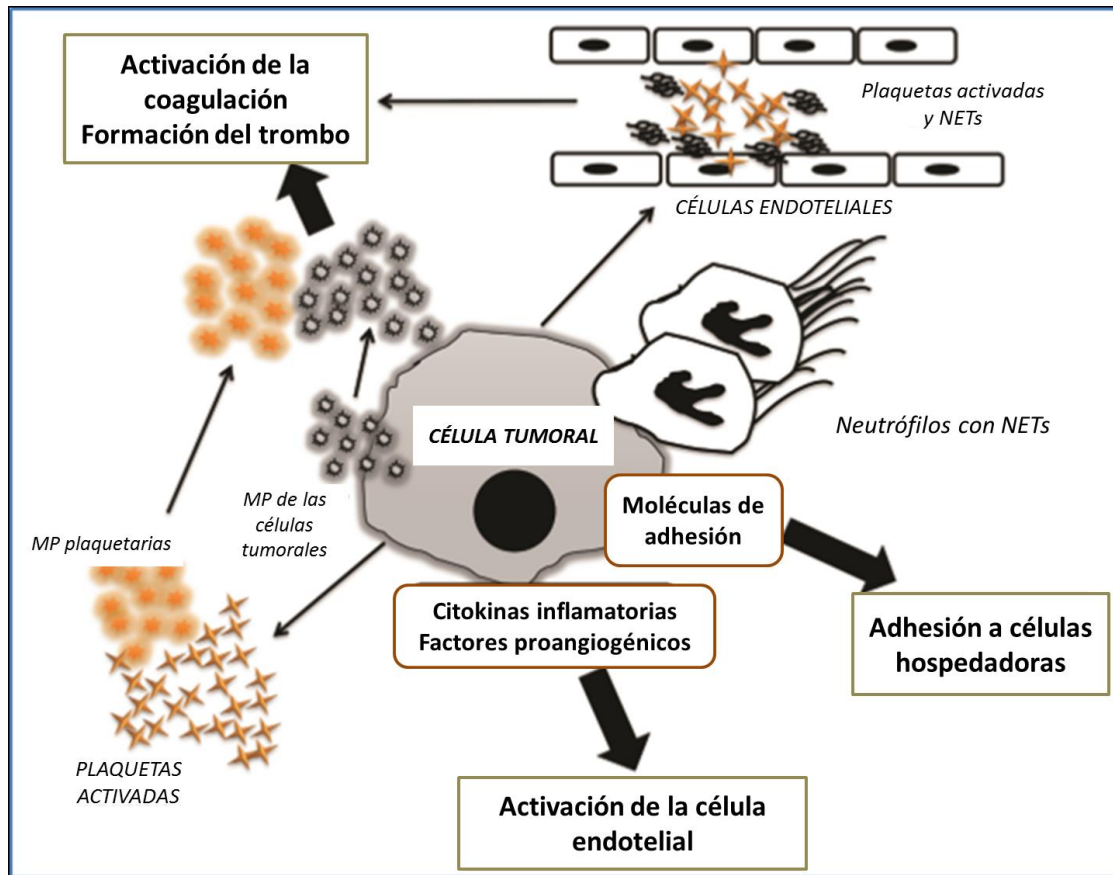


Figura 3. Interacciones entre la célula tumoral y el sistema hemostático. Las células tumorales pueden activar el sistema hemostático de múltiples formas. Las células tumorales liberan factores procoagulantes y micropartículas, con los que activan la cascada de la coagulación. También activan las células hemostáticas hospedadoras (células endoteliales, leucocitos, y plaquetas), bien por liberación de factores solubles, bien por contacto directo, provocando la expresión del fenotipo procoagulante de estas células. Además los neutrófilos puede liberar trampas extracelulares de neutrófilos (NETs) y la adhesión de una gran cantidad de NETs al vaso sanguíneo puede iniciar trombosis al proporcionar un andamiaje para la adhesión plaquetaria, activación y formación de trombina. Adaptado de Falanga *et al* (127).

3.3.1. Factores hemostáticos

Las células tumorales pueden expresar factores hemostáticos como proteínas procoagulantes, por ejemplo el factor tisular y el procoagulante tumoral, micropartículas, y proteínas inhibidoras de la fibrinólisis.

3.3.1.1. Proteínas procoagulantes

El factor tisular (FT) es una glicoproteína transmembrana que es el iniciador de la cascada de la coagulación. El factor tisular forma un complejo con el factor VIIa (FT/FVIIa) para desencadenar la cascada de la coagulación por la activación de los factores IX y X. Las células sanas, incluyendo las células endoteliales y las del sistema monocito-macrófago, no expresan el FT a menos que exista un estímulo adecuado (128). En condiciones normales, el FT se expresa en concentración muy baja en

pacientes sanos. Sin embargo, la expresión del FT aumenta en el tejido tumoral, ya que, además, la expresión de FT se puede inducir en los macrófagos asociados al tumor y células endoteliales, bien por agonistas endógenos inflamatorios como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleuquina (IL)-1 β , o bien por agonistas exógenos, como el lipopolisacárido bacteriano o los antígenos específicos del tumor.

El procoagulante tumoral es una proteasa que activa el factor X directamente en ausencia de factor VII activado. El procoagulante tumoral es sintetizado por las células malignas, y su actividad se ha encontrado en muestras de diferentes tumores. La presencia del antígeno del procoagulante tumoral se ha identificado en pacientes con cáncer. Aunque el procoagulante tumoral es casi exclusivo de células malignas, su papel como un marcador tumoral o como factor predictivo de trombosis no ha sido demostrado.

3.3.1.2. Células tumorales circulantes (CTCs)

Las células tumorales circulantes (CTCs), liberadas desde el tumor primario al torrente sanguíneo, también podrían intervenir en la trombosis asociada al cáncer, puesto que en estas células la expresión de factor tisular puede estimularse por rutas intra o extracelulares. La ruta intracelular se relaciona con la actividad de la proteína resultante de las mutaciones de genes supresores de tumores (como p53 y PTEN) y oncogenes (KRAS y MET) que de forma aberrante induce la transcripción y traducción del gen del factor tisular. La ruta extrínseca se inicia fuera de la célula por la señalización paracrina de TGF- β . El dominio citoplasmático del FT se une a varias proteínas de señal de traducción (por ejemplo, PI3K y MAPK). El dominio exterior del factor tisular en la superficie de la CTC o en las micropartículas liberadas por el tumor inicia la cascada extrínseca de la coagulación conduciendo a la generación de trombina y así, formación de fibrina y activación plaquetaria (55).

3.3.1.3. Trampas extracelulares de neutrófilos (NETs)

Las *neutrophil extracellular traps* (NETs) están implicadas en el desarrollo de trombosis en los pacientes con cáncer. Las NETs son redes de cadenas de ADN, que además de su función bactericida, proporcionan un andamiaje para la adhesión y activación plaquetaria y formación y estabilización del trombo (55) (110).

3.3.1.4. ADN libre

Otra fuente de ácidos nucleicos en sangre, llamada *cell-free DNA* (cfDNA), ha demostrado inducir la formación de trombina cuando se añade a plasma recalcificado. La concentración de cfDNA en sangre se incrementa en pacientes con cáncer y durante el tratamiento con QT, y puede representar un mecanismo subyacente de trombosis asociada a cáncer, ya que el ADN es capaz de activar el factor XII de la coagulación para inducir la formación de trombina. Además, las muestras de plasma de pacientes con cáncer presentan niveles más elevados de cfDNA que las muestras de pacientes sanos, indicando una potencial correlación con la carga tumoral. También se ha publicado una

correlación entre el número de CTCs y los niveles de cfDNA en pacientes con diversos tipos de cáncer (55).

3.3.1.5. Micropartículas (MP)

Las micropartículas son pequeñas vesículas de membrana liberadas por activación o apoptosis por plaquetas, células endoteliales, leucocitos y monocitos. Las MP promueven la formación del trombo, participan en procesos inflamatorios, facilitan las interacciones célula a célula, transfieren proteínas y mRNA a las células, y estimulan la señalización celular (56). Las micropartículas liberadas por células tumorales se han asociado con el estado de hipercoagulabilidad del cáncer. Se han descrito MP circulantes en plasma en pacientes de cáncer de mama, de pulmón, colorrectal y leucemias agudas (129). Las micropartículas contribuyen a la generación de trombina intravascular por exposición a fosfatidilserina y proteínas procoagulantes como el factor tisular, y puede explicar el incremento del nivel del factor tisular en la circulación de los pacientes con cáncer (130).

Además, se ha publicado que los pacientes con cáncer colorrectal tenían el doble de micropartículas con factor tisular positivo comparado con los controles y los niveles de micropartículas se correlacionaron positivamente con el dímero-D como marcador de activación del trombo (131). En otro estudio, el factor tisular elevado asociado a micropartículas se relacionó de forma estadísticamente significativa con el desarrollo de ETE venoso en pacientes con cáncer diseminado (132).

3.3.1.6. Proteínas inhibitoras de la fibrinólisis

Todas las moléculas del sistema fibrinolítico que son importantes para el mantenimiento de una hemostasia adecuada se expresan en la superficie de las células tumorales. Éstas poseen tanto activador del plasminógeno tipo uroquinasa (u-PA), como activador del plasminógeno tipo tisular, y pueden también producir inhibidores del activador del plasminógeno 1 y 2 (PAI-1 y PAI-2). Hay receptores específicos en células tumorales que permite el ensamblaje de todos los componentes fibrinolíticos (por ejemplo u-PAR), lo que facilita la activación de la cascada fibrinolítica (129). En tumores sólidos, se ha encontrado una alteración en la actividad fibrinolítica normal del plasma debido a aumento de producción del inhibidor de fibrinólisis PAI-1; esto podría representar otro mecanismo de formación de trombos, dada la tendencia de estos pacientes a desarrollar ETE venoso (96).

3.3.1.7. Citoquinas inflamatorias

Las células tumorales sintetizan y liberan una gran variedad de sustancias, incluyendo citoquinas proinflamatorias (por ejemplo TNF- α , IL-1 β) y factores proangiogénicos (como el factor de crecimiento de endotelio vascular –VEGF- o el factor de crecimiento de fibroblastos –FGF-). La superproducción de citoquinas también deriva de tejidos inflamatorios normales como parte del proceso reactivo del tejido sano en respuesta al estímulo tumoral. La mayoría de las citoquinas activan e

inducen la expresión de un fenotipo procoagulante en las células endoteliales y los monocitos normales.

La activación de los monocitos se ha descrito en neoplasias tanto *in vitro* como *in vivo*. Los macrófagos asociados al tumor expresan significativamente más factor tisular que las células control. Además, los monocitos circulantes de pacientes con diferentes tipos de cáncer expresan mayor actividad de factor tisular, lo que constituye un probable mecanismo de activación formación del trombo en pacientes con cáncer.

Las citoquinas estimulan las células endoteliales para incrementar la producción del inhibidor de la fibrinólisis PAI-1. Además, estimulan la expresión de FT en la superficie de las células endoteliales y disminuyen la producción de trombomodulina (TM). La TM es un receptor de membrana de células endoteliales con una potente función anticoagulante. Ésta se une a la trombina y forma un complejo que activa la proteína C. El incremento del FT con el descenso de la TM convierte el endotelio normal en uno protrombótico (129).

3.3.1.8. Moléculas de adhesión

La expresión de moléculas de adhesión y/o sus receptores en la superficie de las células tumorales permiten su interacción directa con células sanas, incluyendo células endoteliales, plaquetas y leucocitos. La aproximación de las células tumorales, a células endoteliales vasculares promueve la activación de la coagulación en la pared del vaso y el inicio de la formación del trombo. La adhesión puede ocurrir directamente o mediante la cooperación de los granulocitos.

La interacción entre las células tumorales y las células endoteliales está mediada por diferentes moléculas de adhesión expresadas en diferentes tipos de tumor. La interacción implica el rodamiento y la adhesión, dependiendo de las respectivas propiedades adhesivas de las células endoteliales y de las células tumorales. Algunos tipos tumorales se adhieren usando moléculas de E-selectina, mientras otras se adhieren mediante los receptores de la molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1). Así, varias moléculas expresadas en las células endoteliales incluyendo selectinas, integrinas e inmunoglobulinas, son necesarias para la adhesión de las células tumorales y su migración a sitios distantes para metastatizar.

P-selectina (CD62P) es una importante molécula de adhesión celular expresada por células endoteliales estimuladas y por plaquetas activadas. Media la agregación de plaquetas activadas a células tumorales, y de células tumorales a células endoteliales estimuladas. Además P-selectina media la agregación de plaquetas activadas y la transferencia de micropartículas procoagulantes entre células, lo que contribuye al depósito de fibrina y la formación de microtrombos.

Las células tumorales también inducen la activación plaquetaria y agregación mediante la liberación de factores solubles, como ADP y el procoagulante tumoral, o por la vía de activación de la cascada de la coagulación generada por trombina. Estos

fenómenos conducen al incremento de exposición de moléculas de adhesión en la superficie plaquetaria, incluyendo la glicoproteína (GP) plaquetaria IIb/IIIa, la fibronectina, y el factor von Willebrand (FvW) que son necesarias para la adhesión de células tumorales a las plaquetas. La trombina activa y facilita la exposición de la GP IIb/IIIa tanto en la membrana plaquetaria como la superficie de la célula tumoral, y estimula la expresión de fibronectina plaquetaria y FvW, que ancla las plaquetas a las células tumorales.

Recientemente, se han descrito al menos tres mecanismos moleculares de adhesión entre células tumorales y plaquetas. El primer mecanismo está basado en la unión de la integrina plaquetaria α IIb/ β 3 a la integrina de la célula tumoral α V/ β 3. Otro mecanismo implica la unión de P-selectina plaquetaria a la GP s-Le(x) en carcinomas mucinosos. El tercer mecanismo identifica el papel principal del receptor de adhesión plaquetaria GPIIb en la formación de la metástasis tumorales (129).

3.4. Profilaxis antitrombótica

La prevención del ETE venoso en los pacientes con cáncer y alto riesgo de trombosis podría tener un impacto significativo en morbilidad, mortalidad y en el uso de los recursos sanitarios (59). Varios estudios han demostrado la reducción de las tasas de ETE venoso con el uso de HBPM de forma profiláctica o fondaparinux (124) (133) (134) en pacientes sin cáncer.

La profilaxis antitrombótica en pacientes con cáncer ha demostrado ser eficaz en reducir las tasas de tromboembolismo venoso sin incremento significativo del riesgo de sangrado grave o impacto en la mortalidad.

Levine *et al* (135) publicaron en 1994 una disminución en la incidencia de trombosis en mujeres con cáncer de mama metastásico en tratamiento con warfarina a bajas dosis.

En 2008 y en su actualización de 2015, el ensayo CONKO 004 (136) (137), un ensayo prospectivo, randomizado del tratamiento simultáneo del cáncer de páncreas con enoxaparina y QT, mostró un descenso significativo en ETEs sintomático con la administración de enoxaparina en pacientes ambulatorios con cáncer de páncreas avanzado después de 3 meses (1.3% vs 9.9%; HR=0.12, IC 95% 0.03-0.52; $p=0.001$) y de forma global (6.4% vs 15.1%; HR=0.4, IC 95% 0.19-0.83; $p=0.01$). No hubo diferencias significativas en SLP ni SG.

En 2012, los estudios TOPIC-1 y 2 (138), ensayos prospectivos, no mostraron beneficio de la administración profiláctica de heparina de bajo peso molecular en pacientes con cáncer de mama metastásico y cáncer no microcítico de pulmón, estadios III y IV. No obstante, un análisis realizado tras la finalización del estudio mostró que la HBPM profiláctica (frente a placebo) disminuye la incidencia de ETE venoso en pacientes con carcinoma de pulmón estadio IV (3.5% vs 10.2%; $p=0.032$) sin aumento de efectos secundarios hemorrágicos, por lo que se concluye que el riesgo

trombótico y el beneficio de la profilaxis es mayor en pacientes con cáncer no microcítico de pulmón estadio IV.

De forma similar, el ensayo FRAGEM (gemcitabina con o sin dalteparina profiláctica ajustada al peso en pacientes con cáncer de páncreas avanzado o metastásico) (139) mostró un beneficio en el grupo que recibió dalteparina del 12% vs 31% (placebo); $p=0.02$.

En el ensayo PROTECT (profilaxis de tromboembolismo durante la QT) (140), se observó beneficio en la administración de nadroparina en pacientes con tumores localmente avanzados o metastásicos (2.0% vs. 3.9%; $p=0.02$) comparados con placebo.

En cuanto a la profilaxis primaria con HBPM de tromboembolismos venosos en pacientes ambulatorios con tumores sólidos, en 2014 se publicó un metaanálisis (141), donde se revisaban 11 ensayos, en el que la administración de HBPM redujo el riesgo de ETE venoso (RR=0.46, IC 95% 0.32–0.67) y la tasa de TEP (RR=0.49, IC 95% 0.29–0.84). En el subgrupo de análisis de ETE venoso en pacientes con cánceres de pulmón y de páncreas este beneficio era más evidente (RR=0.42, IC 95% 0.25–0.71; RR=0.31, IC 95% 0.18–0.55, respectivamente). El metaanálisis de 6 ensayos que reportó datos de supervivencia no mostró beneficio en las tasas de mortalidad a 1 año tras HBPM (RR=0.93, IC 95% 0.83–1.04). No se incrementaron las hemorragias (RR=1.28, IC 95% 0.84–1.95). El metaanálisis concluyó que la HBPM reducía la incidencia de la trombosis venosa y del TEP sintomáticos en pacientes con cáncer en tratamiento con QT, sin aumentar los sangrados, con mayor beneficio en cáncer de páncreas y de pulmón, por lo que se sugiere que debería considerarse la profilaxis de la trombosis venosa en estas poblaciones específicamente.

Por los datos expuestos, las guías clínicas recomiendan la anticoagulación profiláctica en todos los pacientes de alto riesgo, como los hospitalizados, los que precisan una cirugía o en el postoperatorio. Sin embargo, cuando el paciente no está ingresado, la anticoagulación profiláctica no está claramente indicada, debido a la baja incidencia de trombosis en estos estudios (aproximadamente un 5%) y que los datos de profilaxis primaria de trombosis en pacientes ambulatorios son limitados y los resultados no concluyentes, por lo que su indicación habría que individualizarla. Por lo tanto, se necesitan métodos de estratificación del riesgo de trombosis en pacientes con cáncer. Siguiendo esta línea, se han intentado diseñar herramientas para identificar pacientes con cáncer con mayor riesgo de desarrollar trombosis venosa. A pesar del éxito del índice de Khorana, éste excluye varias características de la enfermedad y del paciente que se han asociado de forma independiente con el riesgo de desarrollar trombosis (55).

4. Cáncer y tromboembolismo arterial

En un ensayo publicado en 1989 (142), se publicó el incremento del riesgo de trombosis arterial en pacientes con cáncer de mama estadios II y III en tratamiento con poliquimioterapia y hormonoterapia adyuvante. En este estudio, se muestra una incidencia del 1.3% durante el tratamiento con QT.

En series descritas posteriormente, la incidencia de enfermedad metastásica entre los pacientes con cáncer que presentaron un ictus, fue del 53%. En esta serie publicada por Kim, no se identificaron factores de riesgo específicos en pacientes con cáncer para presentar ictus, diferentes de los pacientes sin cáncer. Sí hubo diferencia en los biomarcadores del ictus, de forma que en los pacientes con cáncer se elevaron de forma significativa la velocidad de sedimentación globular, PCR, dímero D y homocisteína. Una crítica a esta serie es que sólo se compara el valor de estos parámetros entre ambos grupos y no dentro de cada grupo antes y después del ictus, ya que el propio cáncer puede alterar estos valores (143).

Sin embargo, un metaanálisis publicado por Proverbs-Singh *et al* en 2012 sobre las trombosis arteriales en pacientes con cáncer tratados con cisplatino, concluyó que los eventos arteriales relacionados con cisplatino son raros, y no se observó un incremento del riesgo en los pacientes que recibieron QT basada en platino respecto a los que no la recibieron (144).

Al igual que para el ETE venoso, la literatura tampoco recoge ninguna recomendación formal sobre la prevención primaria de eventos trombóticos arteriales en pacientes con cáncer.

4.1. Enfermedad cerebrovascular y cáncer

La literatura clásica sugiere que los ictus se dan con más frecuencia en pacientes con cáncer que en la población general, aunque otras publicaciones más recientes muestran una incidencia similar en ambos grupos. No obstante, hay algunos tipos específicos de cáncer y varias causas de ictus en pacientes con cáncer que precisan una consideración aparte.

El accidente cerebrovascular es la enfermedad neurológica más frecuente y el cáncer es la segunda causa de muerte en el mundo desarrollado. Sin embargo, el ictus es una complicación menos frecuente en el paciente con cáncer, comparado con otras complicaciones neurológicas como las metástasis cerebrales o la neurotoxicidad por la quimioterapia.

En series de autopsias de pacientes con cáncer, se describe el ictus como una complicación frecuente de estos pacientes. En 1985, Graus *et al* (145) encontraron, en un estudio retrospectivo, evidencia histológica de enfermedad cerebrovascular en el 15% de los pacientes con cáncer, a pesar de que sólo la mitad de ellos habían presentado síntomas. El significado clínico de estos hallazgos no está claro, e incluye

infartos asintomáticos, encefalopatía vascular difusa y déficits focales por los eventos vasculares.

Los ictus pueden ser isquémicos, hemorrágicos, trombosis venosa cerebral y tipos raros de enfermedad cerebrovascular. Dentro de los eventos tromboembólicos, hay que considerar la relación entre los ictus isquémicos y el cáncer por su relevancia clínica.

En cohortes retrospectivas recogidas por Linding *et al* (146) en 1990 se encontró un aumento del riesgo por cáncer. Sin embargo, en otro estudio retrospectivo de 1994 que recogía la experiencia de un solo centro realizado por Chaturvedi *et al.* (147), sólo el 3.5% de los pacientes con cáncer presentaban ictus, y la arteriosclerosis y las alteraciones de la coagulación fueron el mecanismo fisiopatológico principal. En este estudio, el riesgo de recurrencia del ictus isquémico fue similar al de la población general.

En ensayos publicados en 1998 en los que se han incluidos los factores de riesgo conocidos para ictus (hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad cardíaca subyacente -como la fibrilación auricular-, dislipemia, consumo de tabaco), sugieren un perfil de riesgo similar entre los ACVs que ocurren en los pacientes con cáncer y los que no lo tienen. Describieron que los factores de riesgo atribuidos al cáncer fueron los más relevantes, como compresión tumoral directa, alteración de la coagulación, infección (trombos sépticos) o procedimientos diagnósticos o terapéuticos. En neoplasias hematológicas, predominaron las hemorragias cerebrales (148).

Estudios más recientes comparan la población con cáncer con la que no lo padece mediante clasificaciones basadas en la imagen y factores de riesgo para ictus. Dos estudios retrospectivos de Cestary *et al* (149) en 2004, realizado con pacientes que habían sufrido ictus no hemorrágicos, y de Zhang *et al* (150) en 2006, que recoge pacientes con ictus hemorrágicos y no hemorrágicos, no encontraron diferencias respecto al perfil de riesgo cardiovascular entre los pacientes con cáncer y la población general. En el estudio de Zhang *et al*, hubo un incremento del riesgo de ACV hemorrágico en la población con cáncer que se atribuyó a varios factores, como la trombocitopenia inducida por QT, coagulación intravascular diseminada y el hecho de que las neoplasias hematológicas tienen mayor riesgo de hemorragias intracraneales que la población general. Estos estudios además concluyen que el pronóstico puede ser peor en pacientes con cáncer debido al deterioro clínico previo que pueden presentar y a la concurrencia de dos patologías graves, aunque sin ninguna evidencia (150).

En la revisión publicada en 2009 por Grisold *et al*, los autores pretendían identificar qué tipo de ictus se asociaban con más frecuencia a cáncer (151).

A pesar de la aparente similitud en incidencia y riesgo para ambos grupos, hay varios aspectos específicos del cáncer a tener en cuenta. Hay efectos relacionados con el tumor, alteraciones de la coagulación, infecciones, efectos relacionados con el tratamiento y causas paraneoplásicas. Se describen otras circunstancias, mucho menos frecuentes, como la apoplejía pituitaria, aneurismas micóticos y vasculitis.

4.1.1. Factores de riesgo

4.1.1.1. Factores de riesgo relacionados con el cáncer

La asociación de tumores cerebrales primarios e ictus ha sido descrita por diferentes autores (152). Con RMN postoperatoria, se han observado lesiones isquémicas adyacentes al lecho quirúrgico en el 70% de los pacientes tras la intervención de gliomas de alto grado (153) (154), si bien la fisiopatología no está clara.

El embolismo tumoral puede ser considerado como un efecto directo del cáncer causante del ictus. Los mixomas u otros tumores cardíacos y los tumores pulmonares (155) pueden facilitar embolismos cerebrales. La oclusión de las arterias cerebrales puede causar, bien un ictus isquémico o un aneurisma neoplásico.

En las metástasis leptomeníngeas, se pueden producir ACVs por infiltración de las paredes de los vasos. En los tumores paraselares, los ictus se pueden producir por compresión vascular directa. La compresión de una arteria grande por tumores extracraneales puede causar un infarto cerebral, aunque es un mecanismo muy poco frecuente.

En la práctica clínica, los ictus relacionados con el tumor son infrecuentes y difíciles de diagnosticar, si bien, los aneurismas neoplásicos ocurren con más frecuencia en el coriocarcinoma (156).

El linfoma intravascular y aquellas entidades que muestran preferencia por los vasos cerebrales pueden acompañarse de encefalopatía difusa o infarto cerebral multifocal. Las neoplasias hematológicas pueden producir obstrucción de las arterias por hiperviscosidad, por ejemplo, en la policitemia vera, MM, LAM con más de 100000 leucocitos/mm³ o la LLC, aunque en pacientes con estas patologías es más frecuente la hemorragia intracraneal.

4.1.1.2. Alteraciones de la coagulación

El cáncer constituye un estado protrombótico adquirido con riesgo elevado de ictus (143), sobre todo las neoplasias hematológicas. Se pueden identificar 2 condiciones principales en pacientes con cáncer: coagulación intravascular diseminada (CID) y la endocarditis trombótica no bacteriana, que también se da con más frecuencia en pacientes con cáncer.

En la CID, se altera el balance entre la formación de trombos y la trombolisis. La activación de la coagulación causa una extensa diseminación de microtrombos con la

consecuente oclusión trombótica de pequeños vasos. Al mismo tiempo, el descenso de plaquetas y de proteínas de la coagulación da lugar a hemorragias difusas. Por estas razones, la CID en cáncer puede asociarse a ictus trombóticos. La trombosis se asocia con hemorragias a nivel del SNC, localizados sobre todo en el parénquima cerebral o en el compartimento subdural.

En cuanto a la endocarditis trombótica no bacteriana (ETNB), se trata de uno de los tipos de ictus isquémico más común en pacientes con cáncer. Puede relacionarse con cualquier tipo de cáncer, pero parece más frecuente en adenocarcinoma, sobre todo de páncreas. En la ETNB, las vegetaciones estériles localizadas en las válvulas cardíacas liberan émbolos al sistema arterial y al cerebro. El diagnóstico se hace por ecocardiograma, preferiblemente transesofágico, y cursa con ausencia de crecimiento microbiológico en los hemocultivos. Los estudios de imagen suelen mostrar múltiples infartos cerebrales, en ocasiones con componente hemorrágico.

Se han descrito otras asociaciones menos frecuentes en pacientes con cáncer, como la microangiopatía trombótica, que puede ocurrir como complicación del cáncer de mama, pulmón o estómago, en linfoma y mieloma tras un trasplante, por quimioterapia (mitomicina, 5-fluoruracilo, carboplatino y cisplatino) (157), e incluso tras finalizar el tratamiento en tumores aparentemente curados. Clínicamente cursa con encefalopatía y déficits neurológicos multifocales.

4.1.1.3. Infecciones

Los tratamientos con radioterapia y quimioterapia acentúan la inmunosupresión. Infecciones oportunistas, como por algunos virus u hongos, que puede producir leucoencefalopatía multifocal progresiva, se pueden confundir con patología cerebrovascular. Por ejemplo, la reactivación de la infección por el virus varicela-zóster se puede complicar con una encefalitis.

Los cuadros sépticos pueden asociarse a una CID. La endocarditis bacteriana puede causar infartos cerebrales sépticos.

4.1.1.4. Factores de riesgo relacionados con el tratamiento

En este contexto, los ictus se pueden dar:

4.1.1.4.1. En relación con la cirugía

Tras una cirugía, aumenta el riesgo de ictus. La cirugía puede facilitar la movilización del émbolo, sobre todo en las intervenciones torácicas, como en biopsias bronquiales y cirugía pulmonar (158).

4.1.1.4.2. Vasculopatía inducida por RT

La vasculopatía postradioterapia puede afectar a vasos intra y extracraneales. La vasculopatía de vasos de mediano y pequeño tamaño es la complicación más común. La frecuencia de estenosis de la carótida interna tras RT externa del cuello es

del 12%-60%. Además, se ha descrito la formación de pseudoaneurismas y roturas de arteria carótida tras radioterapia (159).

4.1.1.4.3. En relación con la quimioterapia

Algunos tipos de QT se han relacionado con un mayor riesgo para el desarrollo ictus (160) (161). Un extenso análisis en una serie de más de 10000 pacientes, concluyó que el riesgo de ictus estuvo influido por el uso de QT basada en cisplatino y no por el tipo histológico de cáncer. Otros estudios no concluyeron lo mismo.

Generalmente, el riesgo de ictus inducido por QT parece bajo (162). No obstante, se ha descrito la asociación entre el desarrollo de ictus y la administración de ciclofosfamida, 5FU y paclitaxel, aunque la evidencia se basa en los casos clínicos publicados. Esta relación parece ser mayor con cisplatino, metotrexato, y L-asparaginasa.

○ Cisplatino

Se han observado eventos cerebrovasculares en pacientes en tratamiento con cisplatino. Un estudio de pacientes con cáncer no microcítico de pulmón tratados con cisplatino y gemcitabina (94) mostró que la quimioterapia es un potente factor de riesgo para los eventos cerebrovasculares.

Actualmente, el mecanismo patogénico de los ictus potencialmente causados por QT y sus implicaciones terapéuticas no están lo suficientemente claras. Las micropartículas circulantes derivadas de plaquetas y del endotelio liberadas durante la tercera o cuarta infusión pueden contribuir al ictus inducido por cisplatino (163). Desde el punto de vista clínico, los derivados del platino suponen un alto riesgo para ictus, aunque la incidencia y relevancia no están aclaradas. Para más información sobre el efecto del cisplatino sobre el sistema vascular y su efecto protrombótico ver más adelante la sección 5.1.

○ Metotrexato

La administración intratecal podría asociarse con ictus. Se han descrito infartos lacunares en niños tras el tratamiento con metotrexato y RT de tumores primarios cerebrales (164). Los pacientes pediátricos largos supervivientes tienen un riesgo de ictus 40 veces mayor que la población general.

○ L-asparaginasa

Se usa a menudo en neoplasias hematológicas, como en la LAL. Los eventos cerebrovasculares suelen presentarse como trombosis cerebral o hemorragia.

○ QT intraarterial

En tumores cerebrales primarios, se ha usado la administración intraarterial de nitrosureas, cisplatino, carboplatino, etopósido y metotrexato. La toxicidad vascular y neurológica se caracteriza por ictus y leucoencefalopatía.

○ Otros fármacos relacionados con el tratamiento antineoplásico, como el tamoxifeno.

Los resultados sobre el incremento de riesgo de ictus asociado con la toma de tamoxifeno (165) (166) son controvertidos.

4.1.1.5. Factores de riesgo en el contexto de un síndrome paraneoplásico

Los eventos tromboembólicos son incluidos comúnmente dentro del grupo de síndromes paraneoplásicos. La literatura recoge múltiples publicaciones de casos clínicos relacionados con el estado de hipercoagulabilidad del paciente con cáncer.

4.1.2. Tratamiento

El ictus en los pacientes con cáncer es una patología que puede estar relacionado con diferentes etiologías que pueden condicionar el tratamiento, basado generalmente en la anticoagulación. Además, la rehabilitación neurológica es una herramienta muy útil para mejorar la funcionalidad del paciente tras un ictus.

4.2. Cardiopatía isquémica y cáncer

La toxicidad vascular se refleja a nivel cardíaco en la enfermedad coronaria, que se puede atribuir al tratamiento con bleomicina y/o con cisplatino en el caso de los pacientes con TCGs. Se han descrito los cambios desarrollados de forma aguda a nivel arterial tras QT, como la separación del endotelio de la capa media de la arteria, la inflamación de la célula muscular lisa, y la estimulación de fibroblastos. A largo plazo, la arteriosclerosis y los factores de riesgo cardiovascular de los largos supervivientes de cáncer parecen ser los factores más relevantes (167).

5. Quimioterapia y trombosis

En el año 2000, Heit *et al* publicaron un estudio de casos y controles, con más de 600 pacientes de cáncer de mama en cada rama, en el que se demostraba que los pacientes con una neoplasia activa tienen un riesgo de trombosis 4.1 veces mayor que en la población sin cáncer; así mismo, en los pacientes que estaban recibiendo quimioterapia, este riesgo aumentaba a 6.5 veces respecto a la población sana (54). Además de los factores predisponentes para ETEs en pacientes con cáncer ya mencionados, el tratamiento con QT supone otro riesgo independiente para el desarrollo de trombosis (168) y numerosos estudios han descrito ETEs en diferentes tumores y distintos regímenes de tratamiento (50) (169).

Además del potencial procoagulante del fenotipo de la célula tumoral, existe una clara evidencia que señala el tratamiento antineoplásico como una causa adicional del aumento del riesgo de trombosis en pacientes con cáncer. Diferentes fármacos como ciclofosfamida, talidomida, metrotexate, 5-fluoruracilo, cisplatino, gemcitabina,

doxorubicina, epirubicina y daunorrubicina, se han asociado a un aumento del riesgo del ETE venoso (55).

Los mecanismos subyacentes responsables de los eventos trombóticos inducidos por quimioterapia incluye la lisis de la célula tumoral y la célula endotelial y la subsecuente liberación de citoquinas y mediadores paracrinos procoagulantes, sobreexpresión de FT en superficie de los monocitos, activación plaquetaria, incremento de la reactividad de la célula endotelial a las plaquetas también como daño directo del endotelio vascular e incremento de los niveles circulantes del cfDNA.

La quimioterapia normalmente se administra mediante un catéter intravenoso, lo que puede contribuir a la trombosis por traumatismo directo de la pared vascular y así favorecer su trombogenicidad (55) y frecuentemente se acompaña de altas dosis de dexametasona ($\geq 80\text{mg/ciclo}$), que contribuye a la hipercoagulabilidad por varios mecanismos. Por ejemplo, los corticoesteroides pueden inhibir la actividad fibrinolítica y alterar los niveles del factor VIII/von Willebrand. Además, se sabe que los corticoides disminuyen el flujo cerebral por efecto vasoconstrictor directo sobre los vasos cerebrales, aumentan la tensión arterial y reducen el aclaramiento de los factores de coagulación activados por bloqueo reticuloendotelial (170).

5.1. Cisplatino y trombosis

El cisplatino es ampliamente utilizado en oncología y representa la base del tratamiento de los TCGs. Su perfil de toxicidad incluye predominantemente emesis, mielosupresión, toxicidad renal y afectación nerviosa periférica.

Entre todos los fármacos antineoplásicos, las combinaciones que contienen platino, sobre todo cisplatino (empleado en el tratamiento de diferentes cánceres entre los que se incluyen carcinomas de ovario, de pulmón, de cabeza y cuello, uroteliales, linfomas, sarcomas y tumores de células germinales), se han asociado con un amplio rango de complicaciones tromboembólicas tanto arteriales como venosas. Esta toxicidad vascular inducida por cisplatino puede llegar a afectar a un número significativo de pacientes como queda reflejado en los siguientes estudios (50) (69) (171) (172) (173) (174) (175):

- En un estudio retrospectivo de pacientes con carcinoma urotelial, 35 (12.9%) de 271 pacientes tratados con combinaciones de quimioterapia con cisplatino, experimentaron un ETE, de los cuales 7 (20%) fueron trombosis arteriales. Hubo tres eventos mortales (176).
- En un estudio prospectivo de 108 pacientes con estadios III y IV de carcinoma no microcítico de pulmón tratados con cisplatino y gemcitabina, 19 (17.6%) pacientes, experimentaron un ETE. Cuatro de los 19 pacientes murieron por el evento (94).

- La relación del cisplatino con los ETEs también se refleja en un ensayo prospectivo, randomizado, doble ciego que compara la quimioterapia basada en cisplatino con la quimioterapia basada en oxaliplatino en 214 pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica localmente avanzado o metastásico. Este estudio encontró una diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de ETEs entre los 2 grupos: 7.8% en el grupo del cisplatino versus 0.9% en el grupo de oxaliplatino (177).
- Conclusiones similares se obtuvieron en un análisis (REAL-2), que mostró una diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de ETEs en regímenes que contuvieran cisplatino comparado con los que contenía oxaliplatino en pacientes con cáncer gastroesofágico avanzado (15.1% vs 7.6%, respectivamente; $p=0.001$) (178).
- En 2011, Moore *et al* (168), publicaron un estudio retrospectivo diseñado para determinar la incidencia de ETE en pacientes que recibían QT con cisplatino y analizar el posible valor pronóstico de las características del paciente y de la enfermedad para el desarrollo de ETE. Incluyeron pacientes con distintos tipos de cáncer. Para ello, registraron los eventos trombóticos que se diagnosticaron entre la primera dosis de CDDP y hasta 4 semanas después de la última dosis. Reclutaron 932 pacientes con una incidencia de ETE del 18% (50% fueron TVP, 25% TEP, 14% TVP + TEP, ETE arterial solo 8%, TVP + ETE arterial 3%). Los ETE se diagnosticaron en los 100 primeros días desde el inicio del CDDP en el 88% de los pacientes. En el análisis univariante, el sexo, la edad, la raza, el índice de Karnofsky (KPS), la administración de fármacos estimuladores de la eritropoyesis, la presencia de catéter venoso central (CVC), localización del cáncer (mayor incidencia en cáncer de páncreas y gástricos/unión esofagogástrica), estadio de la enfermedad, niveles de leucocitos mayores de 11000/ μ l, hemoglobina menor de 10 g/dl y el índice de Khorana se identificaron como factores de riesgo. Sin embargo, en el análisis multivariante, sólo la edad, KPS, la presencia de CVC y el índice de Khorana fueron significativos. La dosis de CDDP no se correlacionaba con la incidencia de trombosis. Este estudio confirma la elevada incidencia de eventos trombóticos en pacientes que reciben QT basada en cisplatino.

Además, en la literatura hay publicaciones de casos clínicos con ETEs arteriales, incluyendo eventos cardíacos (IAM), cerebrales (ictus isquémicos) e isquemia arterial de miembros inferiores, incluso recurrente, en pacientes en tratamiento con cisplatino por diferentes tipos de cáncer (179) (180).

Se han realizado estudios para intentar determinar los factores de riesgo para el desarrollo de trombosis asociadas al cisplatino, pero aún no han quedado

claramente esclarecidos (a pesar de las aportaciones del estudio retrospectivo de Moore *et al* de 2011) (168).

5.1.1. Complicaciones vasculares inducidas por cisplatino

La toxicidad vascular asociada al cisplatino incluye el fenómeno de Raynaud y la trombosis venosa o arterial (en ocasiones con isquemia asociada en este último caso). Además, se han descrito casos de enfermedad venooclusiva asociada al cisplatino.

El fenómeno de Raynaud es el efecto vascular más frecuente del cisplatino, ya que se da hasta en el 37% de los pacientes y se debe al vasoespasmo, pudiendo persistir hasta 20 años después del fin de la quimioterapia en un 25% (181). Los pacientes tratados con cisplatino muestran una respuesta exagerada al frío y aumento de la intensidad del reflejo vasoconstrictor. Así, el cisplatino puede afectar a la autorregulación de la temperatura, sobre todo en las arteriolas terminales por alteración del sistema nervioso simpático (182).

La trombosis asociada al cisplatino es una complicación conocida que causa morbilidad e incluso mortalidad y es multifactorial, con diferentes mecanismos que influyen en la presentación aguda o crónica. Para la trombosis aguda, el cisplatino tiene un efecto directo en el medio endovascular; por ejemplo, cambios bioquímicos, de citocinas y de prostaglandinas. A largo plazo, la trombosis es el resultado de un daño endotelial crónico y alteraciones endocrinas y autonómicas (69).

Los eventos cardíacos son más frecuentes en los pacientes con tumores germinales (183), con 14 casos más de cardiopatía isquémica cada 10.000 personas al año, respecto al resto de la población (184). La radioterapia en mediastino, la quimioterapia con cisplatino, vinblastina y bleomicina (no el esquema BEP), se asociaron con un incremento del riesgo de cardiopatía isquémica.

La cardiopatía isquémica, que se presenta muchos años después del tratamiento, puede relacionarse con el incremento del colesterol total y el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL), con descenso de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Algunos pacientes desarrollan elevaciones de la hormona luteinizante (LH) y de la folículo-estimulante (FSH) y disminuyen los niveles de testosterona; todo esto sugiere daño gonadal. Esto puede conducir a alteraciones metabólicas que incrementen el riesgo cardiovascular (181).

5.1.2. Fisiopatología de la trombosis asociada a cisplatino

Licciardello *et al* (185), en 1985 encontraron la asociación entre el factor von Willebrand y la trombosis arterial en pacientes tratados con cisplatino. Describieron niveles basales elevados de factor von Willebrand, antes del inicio del cisplatino, en 3 de 13 pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello, esófago o pulmón. Los niveles de factor von Willebrand aún se incrementaron más en estos 3 pacientes durante la QT y con las trombosis arteriales. Planteando una hipótesis sobre los

cambios observados en pacientes con ETE venoso, el incremento en los niveles de factor von Willebrand y t-PA se puede deber al daño endotelial, aunque éste es menos pronunciado que en pacientes con un evento arterial, mientras que el descenso de plaquetas y de los niveles de fibrinógeno posiblemente representa la respuesta a la QT.

El cisplatino también altera el equilibrio entre trombosis y disolución de coágulos por distintos mecanismos, como el descenso de la actividad de la proteína C y elevación de los niveles del factor von Willebrand (186). La proteína C inhibe la coagulación: sus niveles pueden descender por enzimas proteolíticas liberadas después del daño vascular inducido por el cisplatino. Los niveles de factor von Willebrand pueden incrementarse por la estimulación del endotelio por el cisplatino, promoviendo la agregación plaquetaria. Esto puede conducir a un cuadro similar a una púrpura trombótica trombocitopénica (186). La medida de los niveles del factor von Willebrand antes de la quimioterapia podría identificar los pacientes en riesgo de complicaciones tromboembólicas (187).

El cisplatino puede también alterar el perfil de citokinas; por ejemplo, incrementando el factor de necrosis tumoral (procoagulante para células endoteliales) y disminuyendo la síntesis de prostaciclina provocando la agregación plaquetaria intravascular. La trombocitosis por sí sola puede influir en la trombosis (188).

Las alteraciones bioquímicas como la hipomagnesemia que produce el cisplatino pueden contribuir a la trombosis (186), ya que provoca hipertensión e incrementa la vasoconstricción dependiente del calcio intracelular. La hipomagnesemia potencia la acción vasoconstrictora de renina, angiotensina, serotonina y noradrenalina, lo que puede causar vasoespasmo e isquemia o trombosis. Puede jugar un papel clave en los eventos vasculares agudos asociados a cisplatino.

El cisplatino puede causar daño endotelial directo por la peroxidación de lípidos inducida por radicales libres (189). Esto puede causar engrosamiento de la capa íntima y agregación plaquetaria. Estudios con microscopía de luz han demostrado inflamación y abombamiento de las células endoteliales. El microscopio electrónico ha mostrado lesiones en las células endoteliales, la membrana basal y daño en los pericitos después del tratamiento con cisplatino (190).

Estudios *in vitro* han mostrado que el cisplatino conduce a la activación de la caspasa-3, causando de forma predominante necrosis y la inflamación posterior puede facilitar la trombosis (191).

Otro estudio *in vitro* demostró que el cisplatino induce reactividad plaquetaria por la activación directa o indirecta de la fosfolipasa plaquetaria A2 (192), que aumenta la agregación plaquetaria y la producción de tromboxano.

El cisplatino puede también afectar a la fibrinólisis, promoviendo por tanto la trombosis (190).

6. Tumores de células germinales y trombosis

Como se ha expuesto anteriormente, el tumor de células germinales (TCG) de testículo es la neoplasia más frecuente en varones entre 20 y 40 años. Al diagnóstico, más del 75% de los pacientes presentan un estadio localizado (estadio I) de la enfermedad, mientras que casi un 25% debuta en un estadio avanzado (II y III). Además del estadiaje, se conocen marcadores tumorales (AFP, HCG, LDH) relacionados con el pronóstico de la enfermedad y que condicionarán asimismo el tratamiento tras la cirugía. El tratamiento estándar de los TCGs incluye orquiectomía radical vía inguinal, seguida de quimioterapia en los pacientes con factores de riesgo o enfermedad localmente avanzada o metastásica.

Actualmente, la quimioterapia administrada en pacientes con enfermedad extendida o enfermedad localizada de alto riesgo es el esquema BEP (bleomicina, etopósido y cisplatino). Con este tratamiento, la tasa de curación de estos pacientes supera el 80%, incluso en estadios avanzados.

La introducción de regímenes basados en cisplatino para el tratamiento de pacientes con TCG en estadios avanzados ha dado lugar a altas tasas de respuestas y mejoría significativa de la supervivencia. Dado que un gran número de pacientes se van a curar y van a ser largos supervivientes, se ha incrementado la atención sobre la toxicidad aguda y crónica inducida por la quimioterapia (93) (193).

Aunque se sabe que el cáncer y el tratamiento con cisplatino aumentan el riesgo de ETEs, éstos aún aparecen con más frecuencia en pacientes con tumores de células germinales.

Se han publicado casos clínicos que describían eventos tromboembólicos en pacientes con TCGs y se han recogido series de pacientes (de casuística limitada) para conocer la incidencia de estos eventos, tanto venosos como arteriales, y los factores de riesgo en estos pacientes. Sin embargo, sólo unos pocos estudios se han centrado en este tema (10).

Además de la publicación portuguesa de 1961, otro de los primeros casos de trombosis en pacientes con TCGs fue publicado por Collomb *et al* en 1969. En él se describía a una paciente de 20 años ingresada por un deterioro del nivel de consciencia y déficit sensitivo-motor en hemicuerpo derecho secundario a una trombosis de carótidas interna y externa izquierdas. A las 3 semanas del ingreso, presentó un episodio de insuficiencia respiratoria y cardiaca por un TEP y falleció. La autopsia reveló la presencia de un coriocarcinoma metastásico (194).

En los años 70, aumenta la publicación de casos de trombosis en pacientes con tumores testiculares (194) (195) (196) (197) (198). Resnick *et al* (199) en 1973 describen por primera vez el caso de un paciente de 32 años con un carcinoma embrionario metastásico, que debutó con trombosis de vena cava y TEP.

En 1982, Bredael *et al* describieron una incidencia de TEP del 9% como causa de la muerte en 14 de 154 autopsias realizadas en pacientes con tumores de células germinales (200).

La primera serie clínica que recogió los eventos trombóticos en pacientes con tumores de células germinales fue publicada por Cantwell *et al* (2) en 1988. En ella, 52 pacientes con tumores germinales presentaron 10 ETEs, incluyendo 7 ETEs venosos, 3 ETEs arteriales y una muerte. En una serie británica de 333 pacientes con TCGs avanzado publicada por Hassan *et al* (201), la incidencia de compresión de vena cava con complicaciones tromboembólicas derivadas de la misma fue del 3% y un paciente murió de TEP. En la serie de Weijl *et al* del año 2000 (93) de 179 pacientes, hubo 15 ETE (8%) durante la QT, 13 venosos, 2 arteriales y una muerte; esta serie incluyó distintos esquemas de quimioterapia y no sólo BEP, y si se contabilizaban los eventos antes y después de la QT, la incidencia ascendía al 12%. Además, Huddart *et al* (202) en 2003, publicaron un estudio con un seguimiento a 10 años que mostraba que los supervivientes de TCGs presentaban mayor riesgo cardiovascular que los controles a largo plazo. Estos datos, sumados a los que obtiene Piketty (193) en 2005 evidencian que los pacientes con TCG tienen 3 veces más riesgo de ETE (sobre todo venoso) durante la QT y en los meses posteriores, y que tienen el doble de riesgo de eventos cardíacos a largo plazo.

Además, se han publicado estudios que muestran que los tumores de células germinales (TCG) son considerados de alto riesgo de trombosis -escala de riesgo de Khorana (82)- sobre todo en el territorio venoso (144) (168), incrementado aún más por la utilización de cisplatino en su tratamiento habitual. Esto indica la importancia de identificar grupos de riesgo, teniendo en cuenta la elevada morbimortalidad relacionada con el evento trombótico en una enfermedad curable en la que la mayor parte de pacientes que la padecen llegarán a ser largos supervivientes.

6.1. Factores de riesgo de ETE

Además de los factores de riesgo cardiovascular conocidos, como el tabaco o la patología arterial preexistente, se han descrito otros factores de riesgo de ETE específicos de pacientes con TCGs (203) (204), como muestra la tabla 12.

Tabla 12. Factores de riesgo de trombosis en pacientes con tumor de células germinales.

Factores de riesgo de trombosis en pacientes con tumores germinales
Edad avanzada (205)
Hipertensión arterial (206)
Área de superficie corporal elevada (>1.9m ²) (193)
Peso mayor de 70kg (193)
Histología de carcinoma embrionario +/- teratoma (207)
Histología de seminoma puro (206)
Elevación de niveles plasmáticos de FvW (208) (209)
LDH sérica elevada (193) (206)
Engrosamiento de la pared de las capas íntima y media de la arteria carótida común (208)
Enfermedad metastásica (205)
Metástasis hepáticas (93)
Metástasis ganglionares supraclaviculares (206)
Adenopatías retroperitoneales mayores de 5 cm de diámetro máximo (206) (210) (123)
Intermedio y mal pronóstico de la clasificación IGCCCG (206) (210)
Hospitalización durante la QT (210)
Paciente portador de CVC (206)
Dosis elevadas de corticoides (como tratamiento antiemético) (93)
Administración de G-CSF (206)
≥3 ciclos de QT con cisplatino (206)

6.1.1. Hipertensión arterial

En la serie de Honecker *et al* publicada en 2013, el diagnóstico de ETE venoso se asoció con hipertensión arterial en el análisis univariante (206).

6.1.2. Enfermedad metastásica y edad avanzada

Fung *et al*, en 2015, presentan una serie de 6909 pacientes con TCGs tratados con QT en la que investigaban los factores de riesgo cardiovascular y la mortalidad derivada tras el tratamiento. Determinan que el incremento de mortalidad de causa cardiovascular observado, se relaciona de forma estadísticamente significativa con la presencia de enfermedad metastásica ($p < 0.05$) y la edad avanzada (HR=3.47 para los pacientes de 30 a 39 años; HR=8.97 para los pacientes de 40 a 49 años y HR=34.26 para los pacientes con edades a partir de 50 años) (205).

6.1.3. Metástasis hepáticas y altas dosis de corticoides

En la serie de Weijl *et al* (93), además de publicar la incidencia de ETE en pacientes con TCGs durante la primera línea de QT, recoge 6 eventos más previos a la QT, tras 6 meses de la misma o durante la segunda línea de tratamiento, siendo la incidencia total de 12%. Los autores concluyen que la presencia de metástasis hepáticas (OR=7.37, IC 95% 1.40-38.74) y la administración de corticoides como tratamiento antiemético a dosis a partir de 80 mg por ciclo (OR=3.34, IC 95% 1.00-

11.30), fueron factores de riesgo independientes para el desarrollo de ETE. Sin embargo, el número de casos y controles fue pequeño. Estos 2 factores descritos como predictores de ETE en la serie de Weijl (93) no fueron validados en un grupo externo de pacientes con TCGs.

Con anterioridad ya se había descrito en varios artículos la relación entre el síndrome de Cushing y el desarrollo de ETE en pacientes en tratamiento con altas dosis de corticoesteroides u hormona ACTH por patología no maligna, como en pacientes cirróticos. En patología maligna, Gerl *et al* (173) plantearon en 1991 la posible relación entre TCGs y trombosis durante la QT con la administración concomitante de corticoesteroides.

6.1.4. Metástasis ganglionares supraclaviculares

La presencia de metástasis supraclaviculares fue factor de riesgo independiente ($p=0.03$) para desarrollo de ETE en la serie de Honecker *et al* (206).

6.1.5. Superficie corporal y elevación de LDH

Para comparar el incremento del riesgo de ETE en pacientes con TCGs respecto a pacientes con otros cánceres, Piketty *et al* (193) diseñaron un estudio en el que además pretendían determinar factores predictivos para ETE. Para ello, en el *Institut Gustave Roussy*, se reclutaron 100 pacientes varones consecutivos con TCGs de cualquier localización que precisaban tratamiento con QT con cisplatino y se registraron los eventos trombóticos arteriales o venosos desde el día +1 de QT hasta 6 meses de la finalización. El grupo control eran 100 pacientes varones consecutivos con tumor no germinal y tratamiento con QT con cisplatino. En el análisis multivariante, 2 factores mostraron un valor predictivo independiente para el desarrollo de ETE: un área de superficie corporal alta [$>1.9 \text{ m}^2$; RR=5 (1.8–13.9)] y LDH elevada en suero [RR=6.4 (2.3–18.2)].

Utilizando la superficie corporal y el valor de LDH, se construyó un índice de riesgo que estimaba que los pacientes con área de superficie corporal y LDH normales (N=26) tenían una probabilidad de ETE del 4% (IC 95% 1-19), mientras que si presentaban al menos uno de los factores de riesgo (N=71), ésta se elevaba a 26% (IC 95% 17-37). En el grupo de validación, 10 pacientes (13%), tuvieron un ETE; los pacientes sin factores de riesgo y aquellos con al menos un factor mostraron una probabilidad de presentar un ETE de 0 y 17% (IC 95% 10-29), respectivamente.

Estos resultados fueron confirmados como factores predictivos de trombosis en otra serie presentada en 2016 por el mismo grupo (123).

Además, Honecker *et al*, en 2013, confirmaron el valor pronóstico de los niveles de LDH (206).

6.1.6. Histología de carcinoma embrionario (con o sin áreas de teratoma)

La mayoría de los casos de TCG que desarrollaron un ETE recogidos en la literatura tenían histología de carcinoma embrionario. Stockler *et al* (207), en 1991, ya publicó que los ETE ocurrían más frecuentemente en pacientes con el tipo histológico de carcinoma embrionario o carcinoma embrionario y teratoma que en pacientes con seminoma. En 1983, Dvorak *et al* (211), encontraron que varias líneas celulares humanas de teratocarcinoma liberaban a plasma vesículas con actividad procoagulante, lo que podría explicar por qué este tipo histológico se asocia con el desarrollo de ETE.

6.1.7. Histología de seminoma puro

En el análisis univariante de la serie de Honecker *et al*, la histología de seminoma puro tuvo valor pronóstico (206).

6.1.8. Elevación de factor von Willebrand, grosor de las capas íntima y media de la arteria carótida común

Nuver *et al* (208) plantean por primera vez en 2005 la posibilidad de que las alteraciones cardiovasculares durante la QT tengan un significado pronóstico para el desarrollo de complicaciones cardiovasculares a largo plazo. Publicaron un estudio prospectivo de cohortes en el que investigaron los cambios cardiovasculares inducidos por la QT en 65 pacientes con cáncer testicular tipo no seminoma diseminado.

Se utilizaron una serie de herramientas estándar para valorar la estructura y función cardiovascular antes y después del tratamiento con esquema BEP, midiendo el factor von Willebrand, fibrinógeno, el antígeno activador del plasminógeno tisular, el antígeno inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1, recuento de plaquetas, el grosor ecográfico de las capas íntima y media de la arteria carótida común, capacidad de vasodilatación de la arteria braquial mediante fármacos, la tensión arterial y la sensibilidad de los barorreceptores.

Tras la QT, encuentran un incremento estadísticamente significativo en los niveles en plasma del factor von Willebrand y en el grosor de las capas íntima y media de la carótida común. Los niveles elevados de factor von Willebrand se han asociado con un incremento del riesgo cardiovascular en pacientes cardiopatas y en la población general y se correlaciona con el riesgo de complicaciones vasculares durante la QT. Los pacientes que presentaron un ETE venoso tenían niveles normales de factor von Willebrand y del activador tisular del plasminógeno (t-PA), mientras que los pacientes con un evento arterial mostraron niveles elevados de ambos, así como de plaquetas y fibrinógeno.

El incremento en el grosor de las capas íntima y media (IMT) de la arteria carótida se asocia con mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, y aumento del riesgo de cardiopatía isquémica e ictus (212) (213).

En este estudio se excluyeron pacientes con tumores extragonadales, pacientes con metástasis viscerales no pulmonares, pacientes que precisaron eritropoyetina o con cardiopatía previa, y mayores de 55 años.

Lubberts *et al* publicaron los datos de una cohorte prospectiva en la que evaluaron la incidencia de ETEs. Antes del inicio de la QT, se categorizaron los pacientes en grupos de riesgo vascular, de forma que pertenecían al grupo de alto riesgo los que presentaran 3 o más factores de los siguientes: IMC $>25 \text{ kg/m}^2$, fumadores en ese momento, tensión arterial $>140/90 \text{ mm Hg}$, colesterol total $>5.1 \text{ mmol/l}$ (200 mg/dl) y/o lipoproteínas de baja densidad $>2.5 \text{ mmol/l}$ (100 mg/dl) o glucosa $\geq 7 \text{ mmol/l}$ (126 mg/dl). Concluyeron que los pacientes de alto riesgo presentaron eventos arteriales con mayor frecuencia [3 eventos en 16 pacientes clasificados como de alto riesgo (19%) versus 1 evento en 57 pacientes que no eran de alto riesgo (2%); $p=0.031$]. Además, estos autores confirman la relación entre niveles elevados de FvW y engrosamiento de las capas íntima y media en pacientes que presentaron el ETE arterial (209).

6.1.9. Vías centrales

En la serie de Honecker, los CVCs supusieron un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ETE ($p=0.03$) (206).

6.1.10. Administración de G-CSF

La administración de G-CSF se asoció con el desarrollo de ETE en el análisis univariante de la serie de Honecker (206).

6.1.11. Adenopatías retroperitoneales mayores de 5 cm de diámetro máximo, hospitalización durante la quimioterapia y clasificación IGCCCG

Cantwell *et al*, en su serie de 52 pacientes con TCGs metastásicos tratados con QT, determinaron en 1988 el valor predictivo de trombosis que suponía la presencia de al menos una adenopatía retroperitoneal de 5 cm o más de diámetro mayor. Estos mismos autores intentaron analizar la posible asociación entre el desarrollo de trombosis durante la QT y eventos vasculares crónicos como el fenómeno de Raynaud, pero no objetivaron ninguna relación (2).

En la serie de Srikanthan *et al* del 2015, de 216 pacientes con TGCs diseminados, se encontró una asociación entre el desarrollo de ETE venoso y los siguientes factores: la presencia de metástasis retroperitoneales mayores de 5 cm ($OR=5.26$; $p=0.001$), la hospitalización durante la QT (incluyendo aquellos ingresos que se realizaron exclusivamente para la administración de la QT) ($OR=4.24$; $p=0.002$) y los pacientes de riesgo intermedio y alto riesgo de la clasificación IGCCCG ($OR=3.76$; $p=0.005$). Además confirmaron el valor predictivo del grupo de alto riesgo del modelo de Khorana (210).

En la serie de Honecker *et al*, la presencia de metástasis retroperitoneales y el pronóstico intermedio de la IGCCCG se asociaron al desarrollo de ETE en el análisis univariante (206).

Hassan *et al* también objetivan la relación entre masas retroperitoneales de más de 5 cm y el desarrollo de complicaciones vasculares (201) y para Gizzi también es un factor predictivo (123).

En el momento actual se está desarrollando un estudio internacional, coordinado, para validar las adenopatías retroperitoneales grandes como factor de riesgo más importantes. Nuestro grupo está participando activamente en este estudio.

6.1.12. Administración de tres o más ciclos de QT con cisplatino

En la serie de Honecker *et al*, la administración de 3 o más ciclos de QT con cisplatino se asoció a un aumento del riesgo de ETE en el análisis univariante (206).

6.2. Patogénesis de los eventos tromboembólicos en pacientes con tumores de células germinales

La patogénesis de los ETEs en pacientes con TCGs no está totalmente aclarada, puesto que las causas podrían estar relacionadas con los factores de riesgo cardiovascular clásicos, con el cáncer, con el tratamiento o con ambos (214); incluye factores directos como el daño endotelial, y factores indirectos como el aumento de la incidencia de factores de riesgo cardiovascular. El riesgo relativo (RR) de enfermedad cardiovascular entre los pacientes con tumores testiculares tratados con quimioterapia es significativamente mayor comparado con la población general o los pacientes manejados sin QT ni radioterapia, que va de 1.4 a 7.1 (215).

6.2.1. Factores de riesgo cardiovasculares

En una revisión retrospectiva sobre la mortalidad a largo plazo de los supervivientes de TCGs publicada en 2014, se relacionó la localización del tumor primario con la causa de la muerte, de forma que se concluyó que los pacientes con tumores primarios extragonadales presentaron un incremento del riesgo de muerte relacionada con enfermedad cardiovascular comparado con pacientes con tumores de células germinales gonadales, con una HR=4.45 (IC 95% 2.52-8.0; $p<0.0001$) en pacientes con tumores mediastínicos y una HR=2.75 (IC 95% 1.67-4.51; $p<0.0001$) en pacientes con tumores no mediastínicos (216).

La relación entre una elevada área de superficie corporal (o peso) y el desarrollo de ETE (193) podría deberse a un efecto directo, ya que la obesidad es un factor de riesgo conocido de ETE venoso (217).

También se ha sugerido que los supervivientes de TCG presentan hipercolesterolemia con más frecuencia (181) (218) (219), lo que podría explicar el ETE

arterial tras la QT por TCG, aunque esta correlación no ha sido apoyada por todos los estudios (220).

6.2.2. En relación con el tumor

Además de los factores relacionados con el tratamiento, hay evidencia que apoya la contribución directa del TCG al desarrollo del ETE. Así, en la serie de Weijl (93), algunos de los pacientes que presentaron el ETE no habían recibido QT aún. Esto se apoya además en datos traslacionales como los publicados por Dvorak en 1983 (211), en los que se daban a conocer la liberación de vesículas plasmáticas con propiedades procoagulantes por parte de líneas celulares humanas de teratocarcinoma.

En el estudio de Piketty (193), el hecho de que los pacientes con TCG tengan mayor riesgo para el desarrollo de ETE que los pacientes con cáncer no germinal incluso aunque ambos recibieran QT con cisplatino, indica que el cisplatino por sí mismo no es el único factor de riesgo para ETE. Además, no se puede establecer un papel directo claro del cisplatino en la patogénesis del ETE, puesto que todos los pacientes con TCG reciben éste fármaco en combinación con otros -bleomicina (221) y etopósido (221) (222), habitualmente- ya relacionados con ETE en publicaciones previas, así como el protocolo de QT de 5 días o el uso diario de esteroides.

Los niveles de LDH en suero se asocian al volumen tumoral, al pronóstico en TCGs avanzados (28) (9) y es factor predictor de ETE (193). Estos hallazgos también apoyan de forma indirecta el papel del tumor en el desarrollo de ETE. No se sabe si la secreción de LDH por las células tumorales germinales tiene un efecto directo o se asocia con la producción de factores procoagulantes.

6.2.3. En relación con la quimioterapia

La quimioterapia con cisplatino y bleomicina administrada en el cáncer testicular se ha asociado con toxicidad vascular tanto aguda como a largo plazo. El daño endotelial se ha descrito después de la administración de cisplatino y bleomicina *in vitro* (208).

El fenómeno de Raynaud, considerado un efecto tóxico de la quimioterapia como ya se ha descrito, también puede atribuirse a la bleomicina, llegando a afectar al 37% de pacientes que la han recibido (223) (224). También se han descrito varios pacientes con IAM durante la QT o justo después de la administración de cisplatino (93).

Además, se ha descrito que los largos supervivientes de TCG metastásico tienen mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (202) (181). Este incremento de riesgo parece mantenerse más allá de los 10 años de seguimiento, aunque el desarrollo de alteraciones cardiovasculares y signos de aterosclerosis pueden tener lugar más precozmente (219) (225) (226). Todos estos datos sugieren efectos tóxicos de la QT

sobre la vascularización. Esta toxicidad vascular puede dar lugar tanto a complicaciones agudas cardiovasculares durante el tratamiento como al desarrollo de aterosclerosis y el aumento del riesgo de eventos vasculares después de años de seguimiento (208) (227) (228). Se desconoce si las pruebas complementarias usadas en cardiopatas pueden ser útiles en pacientes con alteraciones vasculares inducidas por QT.

6.3. Tratamiento

El tratamiento de elección del ETE venoso en pacientes con TCGs es, al igual que en la población general con cáncer, es la anticoagulación con heparina de bajo peso molecular que debe mantenerse durante un período mínimo de 3-6 meses, o incluso indefinidamente si la enfermedad tumoral continúa activa o hay alto riesgo de recurrencia (229).

De igual forma, para optimizar el manejo del ETE arterial en pacientes con TCGs y tratamiento con cisplatino, se deberían considerar las recomendaciones dirigidas a la población general. El tratamiento depende de si la oclusión es causada por un embolismo en una arteria sana o ateromatosa. La embolectomía precoz es la técnica de elección para eliminar el trombo de las arterias sanas, aunque hay alternativas más utilizadas en los últimos tiempos, como la tromboembolectomía percutánea. Además, se recomienda la anticoagulación sistemática con HBPM para prevenir la propagación y recurrencia de los pacientes que precisan embolectomía.

6.4. Profilaxis antitrombótica

Según las recomendaciones emitidas por la *American Society of Clinical Oncology*, publicadas en 2013 (230) y actualizadas en 2015 (231), en la actualidad no existe evidencia suficiente para recomendar de forma generalizada, la profilaxis primaria antitrombótica en pacientes ambulatorios con cáncer, dado que los datos disponibles son controvertidos, sobre todo en TCGs por el escaso número de estos pacientes incluidos en los estudios. Tampoco se hace ninguna mención especial a los pacientes en tratamiento con cisplatino. Por ello, el diagnóstico precoz y el tratamiento inicial son cruciales.

No obstante, en 2016, el grupo del *Institut Gustave Roussy*, con Gizzi y Fizazi entre ellos, publicó una serie retrospectiva de pacientes con TCGs tratados con cisplatino (a dosis de $100\text{mg}/\text{m}^2$) entre 2001 y 2014 en los que se administró profilaxis de ETE con HBPM si presentaban los factores predictivos de trombosis (niveles elevados de LDH y del área de superficie corporal) descritos por el mismo grupo en 2005 (193). Se desarrolló un protocolo según el cual los pacientes que presentaran uno o los dos factores de riesgos recibían anticoagulación profiláctica, de forma que se administró al 68% de pacientes con factores de riesgo incluidos en el estudio. Como resultado, la incidencia de TVP disminuyó de forma no significativa entre los pacientes

con factores de riesgo de ETE que recibieron la profilaxis (9.2%) vs. los que no la recibieron (16.6%) ($p=0.23$) (123).

Hasta ahora, ningún estudio prospectivo validado ha analizado específicamente los factores de riesgo para ETE arterial en pacientes con TCGs, lo que dificulta consensuar recomendaciones sobre profilaxis primaria (50).

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. Hipótesis

Los tumores germinales representan el paradigma de tumores potencialmente curables con quimioterapia. La quimioterapia utilizada está basada en cisplatino y bleomicina, ambos fármacos con potencial daño vascular y trombogénico. Los tumores testiculares se han relacionado con un riesgo elevado de desarrollar eventos tromboembólicos, si bien los estudios disponibles son pequeños y generalmente unicéntricos, por lo que se desconoce la incidencia y características de esta complicación, así como su significado clínico. Por este motivo, se pretende desarrollar una cohorte de pacientes representativa que nos permita caracterizar y evaluar su significado clínico así como identificar los principales factores asociados con esta complicación en un modelo predictivo.

2. Objetivos

1. Estudiar la incidencia y características de los eventos tromboembólicos en los pacientes con tumores germinales en tratamiento con quimioterapia tipo BEP o EP.
2. Determinar el significado clínico de los eventos trombóticos venosos en los pacientes con tumores de células germinales diseminados.
3. Identificar los principales factores clínicos predictivos de trombosis en los pacientes con tumores de células germinales tratados con quimioterapia.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Consideraciones Éticas

El estudio se ha desarrollado de acuerdo a lo establecido en la legislación española en la Ley de Investigación Biomédica 14/2007 y cumpliendo los requerimientos internacionales para la investigación biomédica, como la Declaración de Helsinki. Ha sido aprobado por un comité ético centralizado, el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Universitario JM Morales Meseguer, y la segunda fase del estudio, denominada estudio GERM-RISK, ha sido considerada como “Estudio posautorización con otros diseños diferentes al de seguimiento prospectivo” , abreviado EPA-OD, por la Agencia Española del Medicamento con el código EGB-CIS-2014-01. Debido a las características del estudio se ha eximido del requerimiento de consentimiento informado de los pacientes. Así mismo, el estudio ha sido aprobado por los comités de ética para la investigación clínica de todos aquellos otros centros del territorio nacional que lo han requerido (Hospital G.U. Virgen de la Arrixaca y Hospital Vall D`Ebrón) y por el comité de ética del Instituto Nacional de Cancerología de México (INCAN).

2. Población de estudio

En una primera fase, multicéntrica regional, se incluyeron todos los pacientes de la Región de Murcia diagnosticados de tumor germinal y tratados con quimioterapia según los esquemas BEP o EP, tanto con intención adyuvante como por enfermedad avanzada, entre enero de 1998 y diciembre de 2014. Para identificar estos pacientes, se generó una base de datos a partir de los datos obtenidos en los servicios de farmacia de los 3 hospitales públicos de la Región de Murcia, que atienden a la mayor parte de pacientes. El estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Morales Meseguer y por el del Hospital Virgen de la Arrixaca.

En una segunda fase, que denominamos multicéntrica internacional o estudio GERM-RISK, se diseñó entonces un estudio teniendo como base los hallazgos de la fase 1 y de la literatura, en el que se estimó que con un porcentaje de eventos esperado del 10%, se precisaba una cohorte primaria con al menos 400 pacientes para obtener 40 eventos y una cohorte de validación de 200 pacientes. Se estimó un porcentaje de pérdida de pacientes del 20%. Se generaron 2 cohortes de pacientes: En la primera cohorte, que se denomina cohorte primaria o del Grupo Germinal, se seleccionaron todos los pacientes con diagnóstico de TCG incluidos prospectivamente en el registro del Grupo Germinal español entre 2004 y 2014 y tratados con quimioterapia según esquemas BEP o EP, en los hospitales con mayor reclutamiento que aceptaron participar. Se excluyeron los pacientes con estadio IA/IB que recibieron quimioterapia adyuvante. Previa aprobación del proyecto por parte del Grupo Germinal se incluyeron datos de 14 hospitales españoles, entre los que además de los datos del Hospital Universitario Morales Meseguer se incluyeron datos del Hospital Universitario 12 de

Octubre, Hospital Clinic de Barcelona, Hospital San Joan de Reus, Hospital Universitario La Fe de Valencia, Hospital Universitario Regional de Málaga, Hospital Clínico Lozano Blesa de Zaragoza, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Institut Català d'Oncologia, Hospital Germans Trias i Pujol, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Hospital Clínico San Carlos y el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona.

En la segunda cohorte, denominada grupo de validación, se incluyeron pacientes procedentes de un centro nacional de referencia en oncología en México, el Instituto Nacional de Cancerología de México (INCAN), junto con pacientes procedentes de tres hospitales españoles que no participan en el registro del Grupo Germinal. Entre estos hospitales españoles se encuentran, además de 2 de los hospitales de la Región de Murcia (Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca y Hospital Universitario Santa María del Rosell-Santa Lucía), el Hospital Universitario Central de Asturias. Para seleccionar los pacientes se incluyeron de forma consecutiva todos los pacientes tratados con los mismos esquemas, BEP o EP, en las mismas fechas que la cohorte anterior.

3. Recogida de datos

Para la recogida de datos de la primera fase, se generó una base de datos en Excel que incluye todas las variables descritas hasta la fecha con relevancia clínica o valor pronóstico en los tumores germinales, así como las variables clínicas más significativas relacionadas con la trombosis. Las variables incluidas se describen en el anexo III.

Se revisaron de forma retrospectiva todas las historias clínicas completas de los pacientes incluidos tanto en papel como en formato electrónico, accediendo a los archivos de imagen originales disponibles.

Para la segunda fase, se generó una base de datos en Access, recogiendo las mismas variables incluidas en la fase anterior. Se asignó un código a cada hospital y un identificador de paciente, para mantener la confidencialidad.

Para el análisis posterior, se definieron las siguientes variables:

- a) Para la clasificación pronóstica, en los tumores en varones se utilizó la clasificación del *International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG)* (9). En las mujeres, puesto que no habían sido incluidas en esta clasificación, se utilizó una clasificación modificada publicada por el MSKCC (48).
- b) El evento tromboembólico (ETE), se definió como aquel evento trombótico o embólico confirmado mediante técnica de imagen apropiada, que incluye estudio con ecografía-doppler o tomografía axial computarizada con diagnóstico radiológico concluyente. Se clasificaron como trombosis venosa o

- arterial para su análisis independiente. Se excluyeron aquellos casos no confirmados por técnica de imagen o trombosis superficiales.
- c) Con intención de estudiar la relación de la trombosis con la quimioterapia, se definieron 3 momentos para el desarrollo de la trombosis: a) “Al diagnóstico”, definido como eventos que preceden en menos de 1 mes al inicio de la quimioterapia; b) “Durante la quimioterapia”, que incluye aquellos eventos que acontecen entre la fecha de inicio de la quimioterapia y 1 mes después del último ciclo de tratamiento y c) “Posterior a la quimioterapia”, como aquellos eventos posteriores a 1 mes de finalizar la quimioterapia.
 - d) Para realizar los estudios de supervivencia, se utilizó la supervivencia libre de progresión (SLP) definida como el tiempo desde el diagnóstico del tumor hasta la progresión tumoral objetiva o la muerte por cualquier causa, y la supervivencia global (SG), definida como el tiempo desde el diagnóstico hasta la muerte por cualquier causa.

4. Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizaron los siguientes programas: Para el análisis descriptivo de la primera fase se utilizó el software SPSS versión 22.0; para el estudio descriptivo de la segunda fase y los estudios de supervivencia, pronósticos y la generación del modelo predictivo se utilizó el software R (versión 3.3.0) (232). La estadística descriptiva consistió en la frecuencia absoluta y relativa, medias, desviaciones estándar, medianas y rangos. La comparación de medias se realizó mediante la técnica de T de *Student* y la comparación de variables cualitativas se realizó mediante el test de Ji-cuadrado o test exacto de Fisher. Para el estudio del valor pronóstico de los eventos tromboembólicos, se utilizó un modelo penalizado de riesgos proporcionales de Cox, incluyendo los eventos trombóticos y el momento en que se desarrolla este evento, como covariables dependientes del tiempo (233) (234). Para realizar el modelo predictivo se utilizó el modelo de regresión logística penalizado denominado ElasticNet. La selección del factor lambda de penalización para el modelo fue realizado usando una validación cruzada 50 veces. Este método permite generar modelos incluyendo gran cantidad de variables, de forma no supervisada y es interesante cuando se dispone de un número limitado de eventos. Para su aplicación se ha utilizado un paquete de R, diseñado por investigadores de la universidad de Stanford, denominado {glmnet version 2.0-5} (235). Para estimar la eficacia del modelo, se calculó el área bajo la curva en el análisis de la curva característica operativa del receptor o curva ROC (236) y se validó en la cohorte de validación.

RESULTADOS

1. Estudio de los eventos tromboembólicos en pacientes con tumores de células germinales tratados con quimioterapia en la Región de Murcia

1.1. Descripción de la serie clínica

Entre el 1 de enero de 1998 y el 1 de enero de 2015, en los hospitales públicos de la Región de Murcia (Hospital General Universitario José María Morales Meseguer, Hospital General Universitario Virgen de la Arrixaca y Hospital General Universitario Santa María del Rosell-Santa Lucía), se diagnosticaron 195 pacientes con TCGs que precisaron tratamiento con quimioterapia esquema BEP o EP. En relación con el primer objetivo de estudiar la incidencia y características de los eventos tromboembólicos en estos pacientes, se recogieron las características clínicas que se detallan a continuación.

1.1.1. Antecedentes demográficos y personales

Como muestra la tabla 13, la mediana de edad de los pacientes fue 30 años, incluyendo pacientes desde los 14 a los 73 años. El 90% de ellos eran hombres. La mayoría de los pacientes (125, un 62%) nunca habían sido fumadores, y sólo un 26% (50 pacientes) lo eran en el momento del diagnóstico. 4 pacientes (2%) tenían un diagnóstico previo de hipertensión arterial. Un paciente fue diagnosticado de diabetes mellitus coincidiendo con la analítica del diagnóstico, a los 28 años. La talla media de los pacientes fue 1.72 metros y el peso de 76 kg.

Tabla 13. Antecedentes demográficos y personales de los pacientes al diagnóstico.

Características de los pacientes	N (%)
Edad (años) (mediana/rango)	30 (14-73)
Sexo	
- Hombres	175 (90%)
- Mujeres	20 (10%)
Tabaco	
- Nunca fumador	125 (62%)
- Fumador activo	50 (26%)
- Exfumador	20 (10%)
Hipertensión arterial previa	4 (2%)
Diabetes mellitus previa	1 (0.5%)
Dislipemia previa	11 (6%)
Talla (cm) (media/rango)	172 (143-196)
Peso (kg) (media/rango)	76 (44-147)
Índice de masa corporal (kg/m²)	
- <20	6 (3%)
- 20-25	75 (39%)
- 25.1-29.9	61 (31%)
- ≥30	20 (10%)
- Desconocido	33 (17%)

1.1.2. Características de la enfermedad tumoral

En 177 pacientes, el 91%, el tumor primario era gonadal. En 93 pacientes (47%), el tumor estaba en el testículo derecho, 3 pacientes (2 hombres y una mujer) presentaban un tumor bilateral y 18 pacientes (9%), un tumor extragonadal, como se ilustra en la tabla 14. En cuanto a la anatomía patológica del tumor, 111 pacientes (56%), tenían una histología no seminomatosa, seguido de un 23% con histología mixta seminoma-no seminoma y un 21% con seminoma (31 pacientes, 16%). Las mujeres con disgerminoma, se incluyeron en el grupo seminoma (9 pacientes, 5%) dada la analogía histológica de ambas entidades.

Tabla 14. Características del tumor germinal.

Características de los pacientes	N (%)
Localización del tumor primario	
- Gonadal	177 (91%)
o Derecho	93 (47%)
o Izquierdo	74 (38%)
o Bilateral	3 (2%)
o Desconocido	7 (4%)
- Extragonadal	18 (9%)
Histología	
- Seminoma	40 (21%)
- No Seminoma	111 (56%)
- Mixto	44 (23%)
Masa retroperitoneal al diagnóstico	80 (41%)
Compresión de grandes vasos	16 (8%)
Síndrome de vena cava superior	5 (3%)

En la figura 4 se representa el porcentaje de pacientes que tenían cada componente de histología no seminomatosa, teniendo en cuenta que un mismo paciente podía presentar varias histologías.

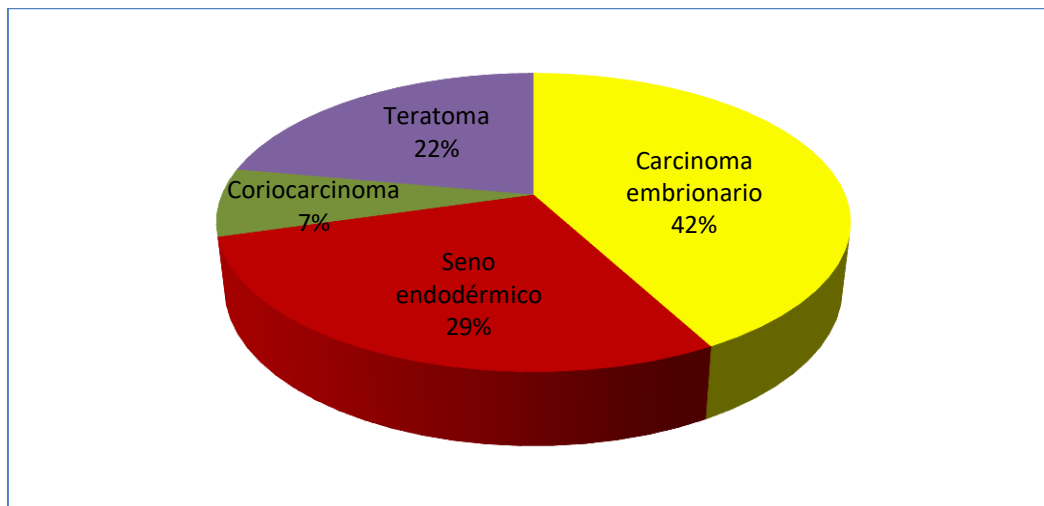


Figura 4. Descripción de los subtipos histológicos descritos en los tumores con histología no seminoma en la muestra.

La composición histológica de los tumores de histología no seminomatosa estaba descrita solo en un tercio de los pacientes. Esta información se obtuvo de los informes anatomopatológicos de los 3 hospitales estudiados en la región. Los subtipos histológicos más frecuentes eran carcinoma embrionario (32 pacientes; 22%) y teratoma (12 pacientes; 8%). En la figura 4, se muestra que la histología de carcinoma embrionario estaba presente en el 42% de los pacientes (N=40), seguida en frecuencia por el subtipo de seno endodérmico, que se observaba en el 29% de los casos (N=27).

Ochenta pacientes (41%) presentaban masa retroperitoneal al diagnóstico mayor de 2 cm. 16 pacientes (8%) tenían una compresión de grandes vasos, siendo la vena cava superior en 5 pacientes (3%).

1.1.2.1. Estadiaje tumoral y clasificación IGCCG

Respecto al estadiaje, las principales características se encuentran en la tabla 15 y tabla 16. La mayoría fueron pT1 (71 pacientes, 36%) y pT2 (57 pacientes, 30%); 73 pacientes (37%) debutaron con N0 y 51 pacientes (26%) con N3; 59 pacientes (30%) tenían metástasis a distancia.

Tabla 15. Descripción de las características de los pacientes de acuerdo al estadio tumoral.

Características de los pacientes	N (%)
Tumor (pT)	
- pT0	1 (0.5%)
- pTis	1 (0.5%)
- pT1	71 (36%)
- pT2	57 (30%)
- pT3	13 (7%)
- pT4	6 (3%)
- pTx	28 (14%)
- Extragonadal	18 (9%)
Afectación ganglionar (N)	
- N0	73 (37%)
- N1	36 (19%)
- N2	29 (15%)
- N3	51 (26%)
- Nx	6 (3%)
Metástasis (M)	
- M0	132 (68%)
- M1a	27 (14%)
- M1b	32 (16%)
- Mx	4 (2%)
Marcadores tumorales previos al inicio de quimioterapia	
- LDH (UI/l):	
○ Normal	62 (32%)
○ <1.5 x LSN	22 (11%)
○ 1.5 – 10 x LSN	91 (47%)
○ >10x LSN	3 (1%)
○ Desconocida	17 (9%)
- AFP (ng/ml):	
○ Normal	70 (36%)
○ LSN-1.000	91 (47%)
○ 1.000-10.000	18 (9%)
○ >10.000	8 (4%)
○ Desconocido	8 (4%)
- β-HCG (mUI/ml):	
○ Normal	67 (34%)
○ LSN-5.000	110 (57%)
○ 5000- 50.000	6 (3%)
○ >50.000	3 (1%)
○ Desconocido	9 (5%)
- Marcadores tumorales en suero (S):	
○ S0	26 (13%)
○ S1	80 (41%)
○ S2	75 (39%)
○ S3	14 (7%)

Tabla 16. Estadaje tumoral y clasificación IGCCCG.

Características de los pacientes	N (%)
Estadio	
- I:	
○ IA	12 (6%)
○ IB	14 (7%)
○ IS	37 (19%)
- II:	
○ IIA	24 (12%)
○ IIB	13 (7%)
○ IIC	11 (6%)
- III:	
○ IIIA	16 (8%)
○ IIIB	35 (18%)
○ IIIC	33 (17%)
Grupos de riesgo	
- Estadio I-Adyuvante	26 (13%)
- Estadio IS-III-Avanzado (clasificación IGCCCG)	169 (87%)
○ Buen pronóstico	97 (50%)
○ Pronostico intermedio	43 (22%)
○ Mal pronóstico	29 (15%)

En la tabla 17 se muestra las principales localizaciones de las metástasis distintas a las ganglionares retroperitoneales. Se observa que la localización más frecuente fue el pulmón (24%), seguida de ganglionar mediastínica (15%), hígado (6%), cerebro (2%), hueso (2%) y pleura (2%). 13 pacientes (7%) presentaban metástasis en localizaciones consideradas de alto riesgo (hígado y/o hueso y/o cerebro).

Tabla 17. Localización y frecuencia de metástasis.

Localización de las metástasis	Número de pacientes con metástasis en dicha localización (%)
Pulmón	46 (24%)
Mediastino	29 (15%)
Hígado-Cerebro-Hueso	13 (7%)
Hígado	12 (6%)
Cerebro	4 (2%)
Hueso	4 (2%)
Pleura	4 (2%)
Suprarrenales	3 (1%)
Pericardio	2 (1%)
Meninges	1 (0.5%)

En cuanto a los marcadores tumorales (ver tabla 15), la LDH estaba elevada por encima del LSN en el 59% de los pacientes, la AFP estaba alterada en 117 pacientes (60%), y la β -HCG en 119 pacientes (61%). El estadiaje S fue S1 y S2 en un total de 155 pacientes (80%). El estadio final se muestra en la tabla 16 y fue I en 63 pacientes (32%), sobre todo a expensas del IS (37 pacientes, 19%); estadio II, en 48 pacientes (25%) y estadio III en 84 pacientes (43%).

1.1.2.2. Clasificación IGCCCG de la muestra: descripción y pronóstico

Teniendo en cuenta la clasificación IGCCCG y sin tener en cuenta los 26 pacientes que recibieron la QT con intención adyuvante, el grupo más numeroso era el de buen pronóstico (N=97; 50%), seguido del grupo de pronóstico intermedio (N=43; 22%) y en último lugar el grupo de mal pronóstico (N=29; 15%) (ver figura 5).

RESULTADOS

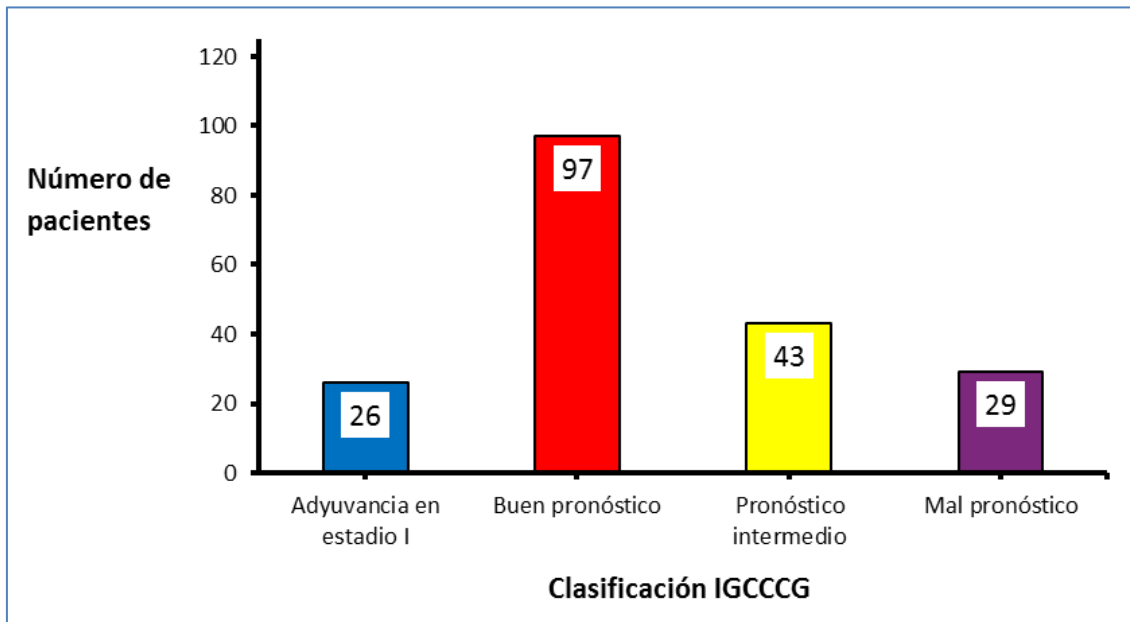


Figura 5. Número de pacientes de cada grupo pronóstico de la clasificación IGCCCG.

Los resultados de supervivencia libre de progresión y supervivencia global para toda la serie se muestran en la figura 6 y en la tabla 18.

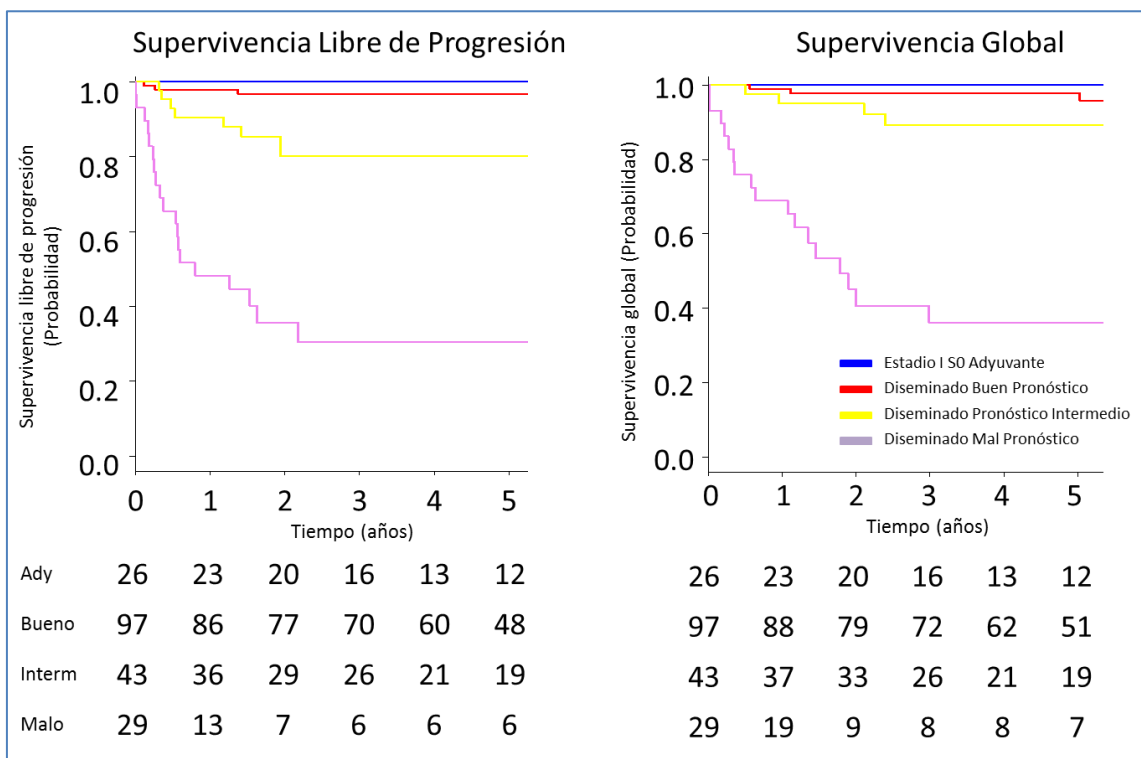


Figura 6. Supervivencia de todos los tumores germinales tratados con quimioterapia con intención adyuvante o en estadio diseminado en función del grupo pronóstico de la IGCCCG.

La supervivencia global a los 5 años para todos los pacientes fue del 87%. En los tumores diseminados, la SLP y SG a 5 años fue del 97% y 98% en los pacientes de buen pronóstico, 80 y 89% en los de pronóstico intermedio y 31% y 36% en los de mal pronóstico, respectivamente. Separando por grupos de riesgo de la clasificación

IGCCCG, el grupo de alto riesgo es el que presentó peor supervivencia, con una SLP a las 2 y 5 años, de 36% y 31%, respectivamente; mientras que la SG fue de 41% y 36%, respectivamente.

Tabla 18. Supervivencia libre de progresión y global a los 24 y 60 meses en todos los tumores germinales.

Todos los tumores	N (%)	Supervivencia libre de progresión		Supervivencia global	
		24m	60m	24m	60m
Todos	195 (100%)	85%	84%	89%	87%
Adyuvancia	26 (13%)	100%	100%	100%	100%
Buen Pronóstico	97 (50%)	97%	97%	98%	98%
Pronóstico Intermedio	43 (22%)	80%	80%	95%	89%
Mal Pronóstico	29 (15%)	36%	31%	41%	36%

La supervivencia libre de progresión y global a los 24 y 60 meses en los tumores gonadales se muestra en la figura 7 y en la tabla 19.

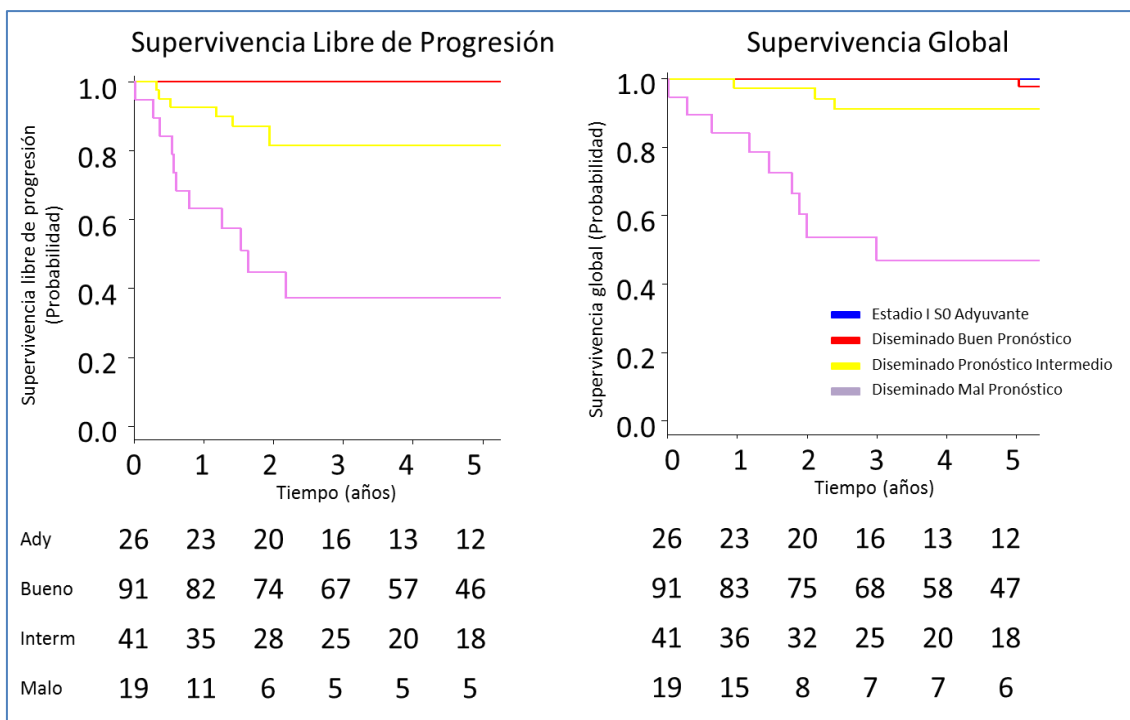


Figura 7. Supervivencia de los tumores germinales gonadales primarios tratados con quimioterapia con intención adyuvante o en estadio diseminado en función del grupo pronóstico de la IGCCCG.

Como muestra la tabla 19, la supervivencia libre de progresión y global a los 60 meses en los tumores gonadales de buen pronóstico fue de 100% en ambos casos y en los tumores de pronóstico intermedio fue de 82 y 91%, respectivamente. En los

RESULTADOS

tumores gonadales la SLP en pacientes del grupo de mal pronóstico, fue del 45% y 37% a los 2 y 5 años, respectivamente, mientras que la SG fue de 54% y 47% a los 2 y 5 años, respectivamente.

Tabla 19. Supervivencia libre de progresión y global a los 24 y 60 meses en los tumores germinales gonadales.

Tumores gonadales	N (%)	Supervivencia libre de progresión		Supervivencia global	
		24m	60m	24m	60m
Todos	177 (100%)	90%	89%	94%	92%
Adyuvancia	26 (15%)	100%	100%	100%	100%
Buen Pronóstico	91 (51%)	100%	100%	100%	100%
Pronóstico Intermedio	41 (23%)	82%	82%	97%	91%
Mal Pronóstico	19 (11%)	45%	37%	54%	47%

La supervivencia libre de progresión y supervivencia global de los tumores extragonadales se muestra en la figura 8 y en la tabla 20.

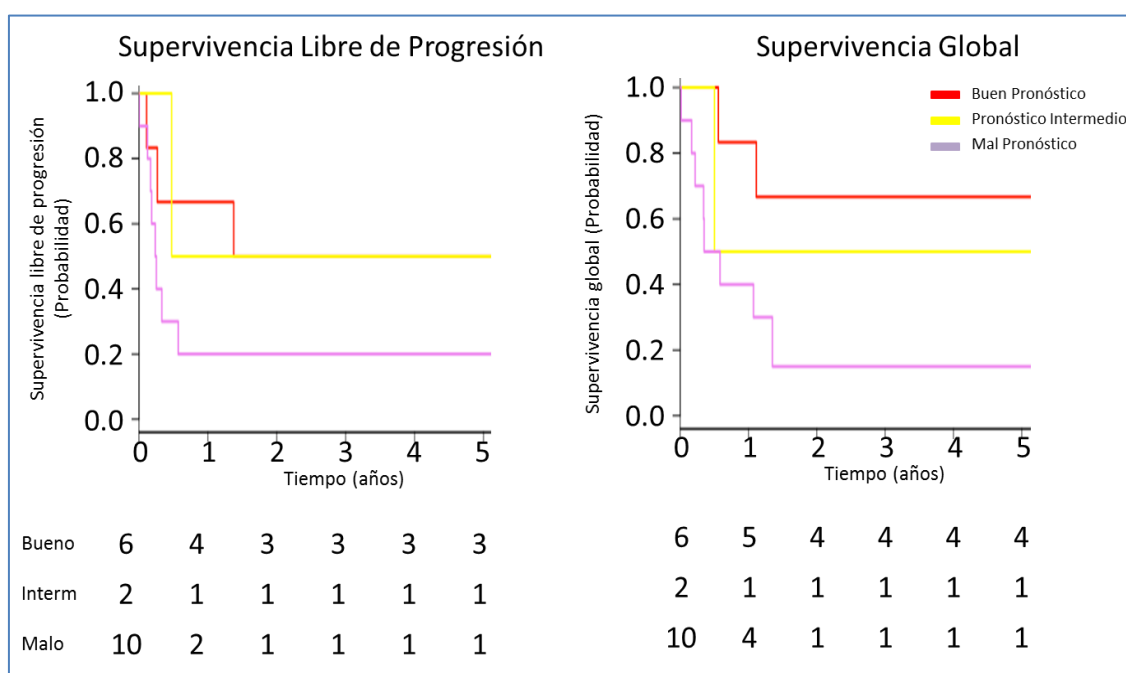


Figura 8. Supervivencia de los tumores germinales de primario extragonadal tratados con quimioterapia con intención adyuvante o en estadio diseminado en función del grupo pronóstico de la IGCCCG.

En los tumores extragonadales, la supervivencia libre de progresión y global a los 60 meses fue del 33 y 39%, respectivamente. En los tumores extragonadales de buen pronóstico, seminomas o no seminomas de primario retroperitoneal, la SLP y SG a 60 meses fue del 50 y 67%, respectivamente; en los de pronóstico intermedio, la SLP

y SG a los 60 meses fue del 50% en ambos casos, mientras que en los de mal pronóstico fue del 20% tanto para SLP como para SG.

Tabla 20. Supervivencia libre de progresión y global a los 24 y 60 meses en los tumores extragonadales.

Tumores extragonadales	N (%)	Supervivencia libre de progresión		Supervivencia global	
		24m	60m	24m	60m
Todos	18 (100%)	33%	33%	39%	39%
Adyuvancia					
Buen Pronóstico	6 (33%)	50%	50%	67%	67%
Pronóstico Intermedio	2 (11%)	50%	50%	50%	50%
Mal Pronóstico	10 (56%)	20%	20%	20%	20%

En la figura 9 y en la tabla 21, se muestra la distribución de supervivencia libre de progresión y global a los 24 y 60 meses de los pacientes con TCGs gonadales en el Hospital JM Morales Meseguer.

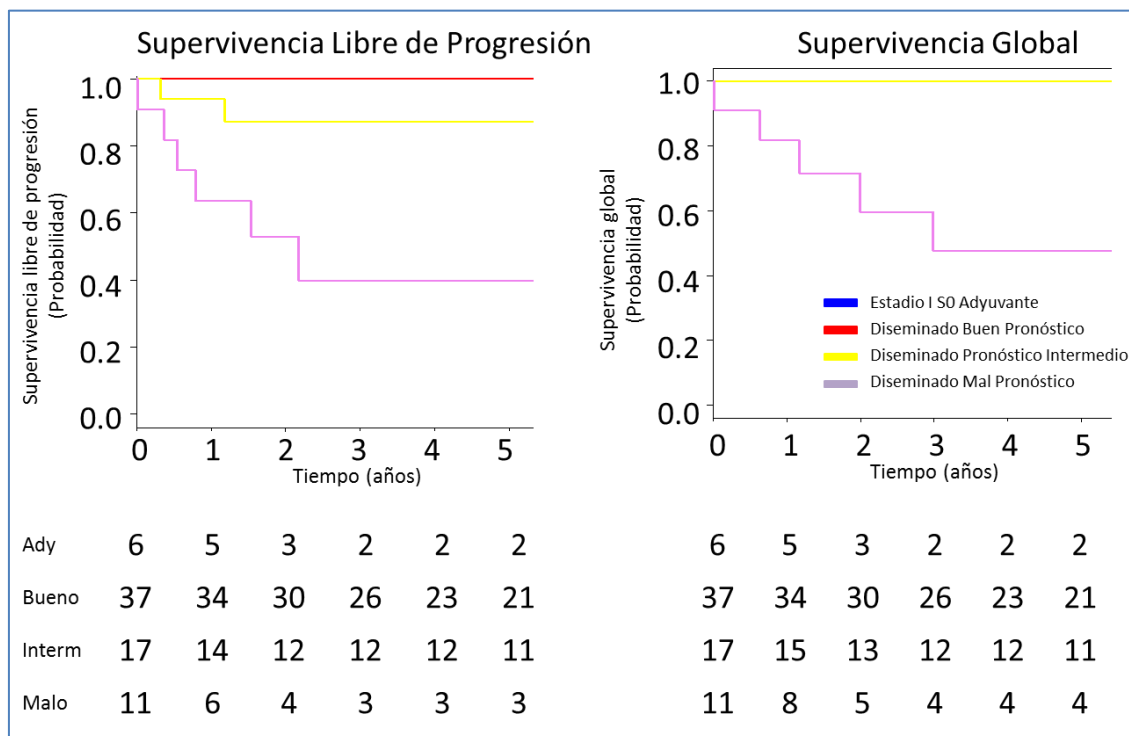


Figura 9. Supervivencia de los tumores germinales de primario gonadal tratados con quimioterapia en el hospital José María Morales Meseguer.

Centrándonos en los tumores gonadales en el hospital promotor, la SLP en pacientes del grupo de mal pronóstico, fue del 53% y 40% a los 2 y 5 años, respectivamente, mientras que la SG fue de 60% y 48% a los 2 y 5 años, respectivamente.

Tabla 21. Supervivencia libre de progresión y global a los 24 y 60 meses en los tumores gonadales del Hospital General Universitario José María Morales Meseguer (HMM).

Hospital Morales Meseguer	N (%)	Supervivencia libre de progresión		Supervivencia global	
		24m	60m	24m	60m
Todos	71 (100%)	89%	87%	94%	92%
Adyuvancia	6 (8%)	100%	100%	100%	100%
Buen Pronóstico	37 (52%)	100%	100%	100%	100%
Pronóstico Intermedio	17 (24%)	87%	87%	100%	100%
Mal Pronóstico	11 (16%)	53%	40%	60%	48%

No se ha realizado comparación estadística se la supervivencia por hospitales por no ser el objetivo de este estudio. Se va a proponer un estudio específico dirigido a esta población a nivel nacional.

1.1.3. Tratamientos administrados

La mayoría de pacientes que tenían indicación de quimioterapia presentaban estadios II y III. Respecto al tratamiento recibido, 186 pacientes (95%), recibieron quimioterapia esquema BEP, y 9 pacientes el esquema sin bleomicina. Ciento veintitrés pacientes (63%) recibieron 3-4 ciclos de quimioterapia. La mayoría de los pacientes (151; 77%), recibieron G-CSF. La dosis media de corticoides profilácticos fue 55 mg (ver tabla 22).

Tabla 22. Características de la QT administrada y tratamiento de soporte.

Características de los pacientes	N (%)
Indicación de quimioterapia	
- Adyuvancia en estadio I	26 (13%)
- Estadio IS	37 (19%)
- Estadios II y III	132 (68%)
Quimioterapia	
- BEP	186 (95%)
- EP	9 (5%)
Número de ciclos:	
- 1	6 (3%)
- 2	38 (20%)
- 3	58 (30%)
- 4	65 (33%)
- 5	14 (7%)
- 6	14 (7%)
G-CSF	151 (77%)
Dosis de corticoides (mg)/ciclo (media)	0-120 (55)

1.1.4. Respuesta al tratamiento y evolución

Como se muestra en la tabla 23, con una mediana de seguimiento de 64 meses (0.5-220 meses), hubo una respuesta completa en 139 pacientes (71%; en este apartado se incluyen los pacientes que recibieron tratamiento con intención adyuvante y en los que la evaluación por imagen inicial ya era normal), persistiendo enfermedad residual por imagen con marcadores tumorales normalizados en 23 pacientes (12%) y con marcadores tumorales elevados en 13 pacientes (7%). Nueve pacientes progresaron durante el tratamiento. No se dispone de información sobre la respuesta a la quimioterapia en 11 pacientes por los siguientes motivos:

- En 5 pacientes se perdió el seguimiento: 3 por traslado a otro centro y 2 por no acudir a la consulta de forma voluntaria.
- 6 pacientes fallecieron durante el tratamiento antes de la reevaluación tumoral. El motivo de fallecimiento fue: tromboembolismo pulmonar (N=1); progresión tumoral (N=2); sangrado de metástasis cerebral (N=1); insuficiencia hepática (N=1) y neumonitis intersticial severa secundaria a bleomicina (N=1).

En el 18% de los pacientes persistía masa retroperitoneal postquimioterapia (N=35). Precisarón cirugía (de la masa retroperitoneal o de las metástasis pulmonares) tras la quimioterapia 30 pacientes (15%). 29 pacientes (15%) progresaron, 25 de esos pacientes (13%) recibieron QT de segunda línea, que en 10 pacientes (5%) fue quimioterapia a altas dosis y trasplante autólogo, y al final del seguimiento habían fallecido 25 pacientes (13%), todos por progresión o complicaciones derivadas de la enfermedad o en relación a toxicidad de los tratamientos recibidos.

Tabla 23. Respuesta al tratamiento con QT y evolución posterior.

Respuesta al tratamiento y evolución	N (%)
Respuesta al tratamiento*	
- Respuesta completa	139 (71%)
- Respuesta parcial	
○ Con marcadores tumorales negativos	23 (12%)
○ Con marcadores tumorales positivos	13 (7%)
- Progresión de la enfermedad	9 (4%)
- Evolución desconocida	11 (6%)
Masa retroperitoneal tras quimioterapia	35 (18%)
Cirugía postquimioterapia	30 (15%)
Progresión**	29 (15%)
Quimioterapia de segunda línea	25 (13%)
Mediana de seguimiento (meses/rango)	64 meses (0.5-220)
Muerte	25 (13%)

*Se considera la respuesta al tratamiento obtenida en la reevaluación realizada antes del día +30 del último ciclo de BEP administrado. **Progresión diagnosticada a lo largo del seguimiento, tanto durante el tratamiento como posteriormente.

1.1.4.1. Pronóstico según respuesta a la quimioterapia

En la figura 10 se aprecia que los pacientes que no presentaban evidencia de enfermedad tras la QT tuvieron una SLP significativamente superior a los que mostraron una respuesta parcial, y dentro de los pacientes de este grupo, aquéllos que negativizaron los marcadores tumorales tuvieron una SLP cercana al 60% a los 2 años, mientras que el grupo que mantuvo los marcadores elevados presentó una SLP inferior al 25%.

La supervivencia global de los pacientes que no respondieron a la primera línea de QT mostró una caída en la SG al inicio del seguimiento. A los 2 años, la SG de los pacientes que no presentaban enfermedad tras la QT era superior al 95%, mientras que la de los pacientes que presentaron respuesta parcial con negativización de marcadores tumorales era del 70%, y la de los que no los normalizaron, menor del 25%. A los 8 años de seguimiento, la supervivencia global del grupo con respuesta parcial y marcadores negativos descendió al 65%.

Se observó la supervivencia clasificando la respuesta en buena (incluye respuesta completa y respuesta parcial con marcadores tumorales negativos) o mala (incluye respuesta parcial con marcadores tumorales elevados, enfermedad estable y progresión de enfermedad). De esta forma, los pacientes que presentaron respuesta completa o respuesta parcial con negativización de los marcadores tumorales tuvieron una SLP a los 2 años del 90%, frente a una SLP menor del 25% en los pacientes con mala respuesta al tratamiento. La supervivencia global a los 2 años en el grupo con buena respuesta fue del 95%, mientras que en el grupo con mala respuesta fue menor del 25%.

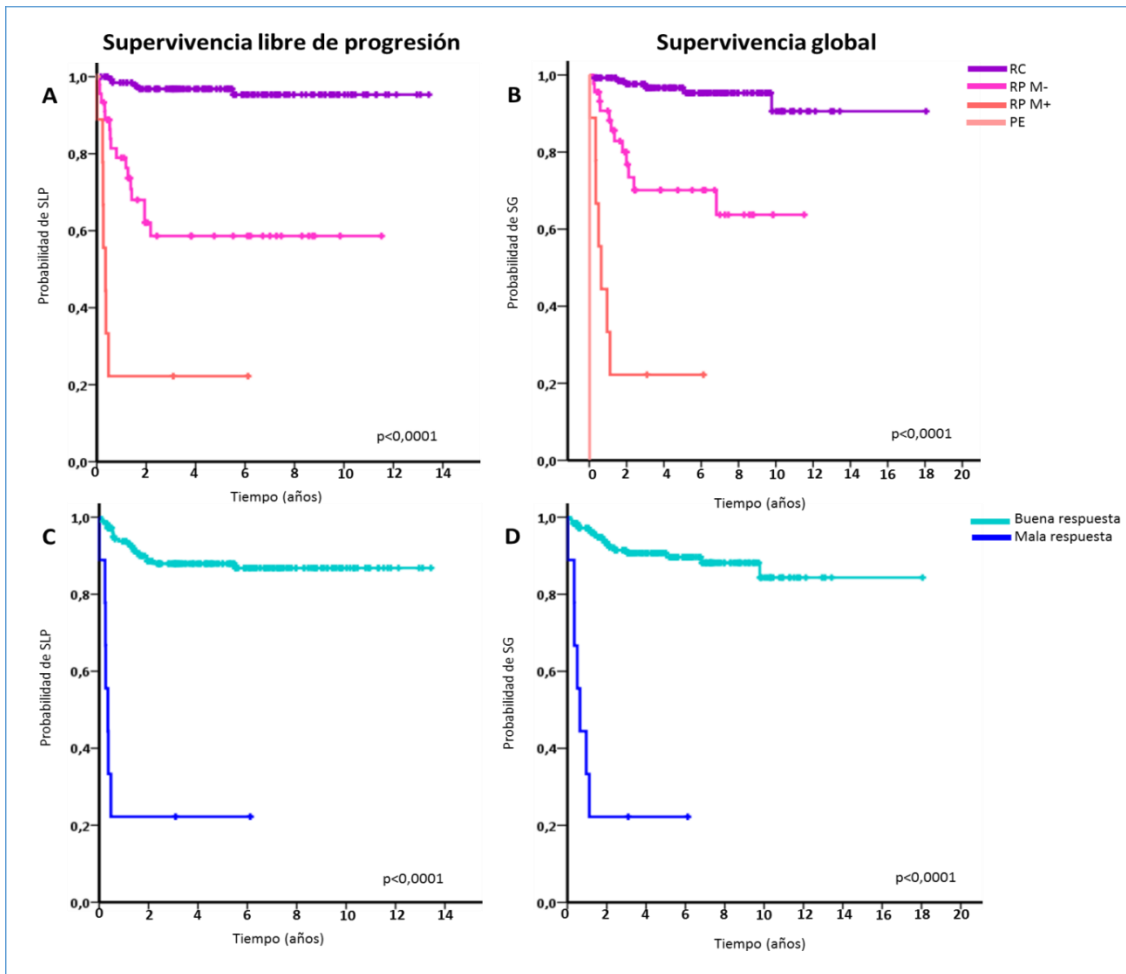


Figura 10. Supervivencia libre de progresión (A) y supervivencia global (B) según respuesta a la QT. Supervivencia libre de progresión (C) y supervivencia global (D) si la respuesta al tratamiento se clasifica en buena o mala. Abreviaturas: RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; RP M-: respuesta parcial con marcadores tumorales negativos; RP M+: respuesta parcial con marcadores tumorales positivos. Buena respuesta: RC y RP M-; mala respuesta: RP M+, enfermedad estable (EE) y progresión de la enfermedad (PE). † Datos censurados.

1.2. Descripción de los eventos tromboembólicos

Con una mediana desde el inicio de la QT de 62 días, 22 pacientes (11%) de los pacientes presentaron un evento tromboembólico. Las características de los eventos se recogen en la tabla 24.

Tabla 24. Características de los pacientes con ETE.

Características del ETE	N (%)
Eventos tromboembólicos	22 (11%)
Venoso	18 (9%)
- TEP*	4 (2%)
- VCI	3 (1.5%)
- Ilíaca	1 (0.5%)
- TVP MMII	10 (5%)
Arterial	4 (2%)
- ACV	3 (1.5%)
- CI	1 (0.5%)
Mediana de tiempo desde el inicio de la QT (días/rango)	62 días (-23-656)
Momento del ETE	
- Al diagnóstico	2 (1%)
- Durante la QT	16 (8%)
o <3 meses	13 (7%)
o 3-6 meses	3 (1.5%)
- >6 meses	4 (2%)
Tratamiento	
- HBPM	17 (8.5%)
- HBPM + Antiagregación	1 (0.5%)
- HBPM + Filtro de VCI	2 (1%)
- Antiagregación	1 (0.5%)
- Acenocumarol	1 (0.5%)
2º ETE	4 (2%)
Mortalidad relacionada con la trombosis	1/22 (4.5%)

*1 paciente presentó de forma conjunta una TVP MMII y un TEP; se agrupa con los TEPs por el ser el evento más grave.

En la tabla 25 y en la tabla 26, se describen con más detalle los pacientes que presentaron trombosis.

Tabla 25. Tabla descriptiva de los pacientes que presentaron el evento, con características al diagnóstico, tratamiento recibido y respuesta al mismo, y evolución.

Caso	Edad	Localización del tumor primario	Histología	β-HCG (UI/I)	AFP (ng/ml)	LDH (UI/I) (LSN del laboratorio de referencia)	Estadio	Localización de las metástasis a distancia	Clasificación IGCCCG	QT	Respuesta al tratamiento	Evolución	Progresión	Tiempo a la progresión respecto a la última QT	2ªQT	ILE	Exitus	Tiempo desde el diagnóstico al exitus	Comentarios
1	18	Mediastino	No seminoma	22	85	288 (378)	IIIA	Pulmón	Mal pronóstico	BEP	Parcial	Cirugía de las metástasis pulmonares residuales	No	---	---	10 años	No	---	---
2	32	Mediastino	Seminoma	97	1	546 (378)	IIIA	Pulmón	Buen pronóstico	BEP	Parcial	Cirugía de las metástasis pulmonares residuales	No	---	---	14 años	No	---	---
3	20	Testículo	No seminoma	194500	5	1086 (378)	IIIC	Pulmón	Mal pronóstico	BEP	Parcial	Cirugía de la masa retroperitoneal residual	No	---	---	12 años	No	---	---
4	42	Pelvis	No seminoma	1.2	1640	438 (378)	IIIC	Hueso	Mal pronóstico	BEP	Parcial	Cirugía de la masa retroperitoneal y de la metástasis ósea.	Sí	1 año	TIP	---	Sí	3 años	Tras 3 ciclos, de TIP, TASPE con progresión al mes del mismo.
5	48	Mediastino	No seminoma	40	4.4	318 (378)	IIIC	Pulmón, hígado	Mal pronóstico	BEP	---	Tras primer ciclo, insuficiencia respiratoria por el TEP	---	---	---	---	Sí	54 días	---
6	40	Testículo	Seminoma	6.4	5	876 (378)	IIIB	---	Buen pronóstico	EP	Completa	---	No	---	---	10 años	No	---	---
7	41	Testículo	Seminoma	2.4	4	1380 (378)	IIIB	---	Buen pronóstico	EP	Completa	---	No	---	---	12 años	No	---	---
8	38	Testículo	No seminoma	1.13	3	534 (378)	IIIA	Pulmón	Buen pronóstico	BEP	Completa	---	No	---	---	2.5 años	No	---	---
9	31	Testículo	No seminoma	173	528	1214 (246)	IIIB	Pulmón, ganglionares mediastínicas y cervicales	Pronóstico intermedio	BEP	Parcial	Orquiectomía y linfadenectomía retroperitoneal. Se dieron 2 ciclos más de VIP	Sí	2 años	TIP	2 años	No	---	---
10	36	Mediastino	No seminoma	21248	1	1119 (460)	IIIC	Hígado, hueso, pulmón, cerebro	Mal pronóstico	BEP	Parcial	---	Sí	4 meses	---	---	Sí	13 meses	---

Continuación. Tabla descriptiva de los pacientes que presentaron el evento, con características al diagnóstico, tratamiento recibido y respuesta al mismo, y evolución.

Caso	Edad	Localización del tumor primario	Histología	β-HCG (UI/l)	AFP (ng/ml)	LDH (UI/l) (LSN del laboratorio de referencia)	Estadio	Localización de las metástasis a distancia	Clasificación IGCCCG	QT	Respuesta al tratamiento	Evolución	Progresión	Tiempo a la progresión respecto a la última QT	2ºQT	ILE	Exitus	Tiempo desde el diagnóstico al exitus	Comentarios
11	18	Testículo	No seminoma	5.5	7130	1602 (378)	IIIC	Mediastino, cerebro y pulmón	Mal pronóstico	BEP	Parcial	Resección parcial de la masa mediastínica residual y de 2 nódulos pulmonares	No	---	---	2.5 años	No	---	---
12	69	Ovárico	Indiferenciado	1998	2	949 (225)	IIIC	---	Pronóstico intermedio	BEP	Parcial	---	Sí	10 días	---	---	Sí	7 meses	---
13	50	Testículo	Seminoma	5	3	464 (460)	IIC	---	Buen pronóstico	BEP	Completa	---	No	---	---	3.5 años	Sí	5 años	Tras ILE de 3.5 años, CMP EL ¹ refractario a CBPA-VP16 ² .
14	24	Testículo	No seminoma	65	121000	3450 (460)	IIIC	Hígado, pulmón	Mal pronóstico	BEP	Completa	---	Sí	1 mes	VIP	---	Sí	22 meses	---
15	28	Testículo	Mixto	33	7.7	436 (246)	IIIB	Pulmón, mediastino	Pronóstico intermedio	BEP	Parcial	---	Sí	5.5 meses	---	---	Sí	21 meses	Trastorno antisocial de la personalidad con mala adherencia a los tratamientos
16	32	Testículo	Mixto	2.7	1.9	318 (288)	IIIA	Pulmón	Pronóstico intermedio	BEP	Completa	---	No	---	---	5 años	No	---	---
17	27	Testículo	No seminoma	2.8	5.8	342 (378)	IIA	---	Buen pronóstico	BEP	Completa	---	No	---	---	5 años	No	---	---
18	32	Testículo	Seminoma	9429	1	488 (460)	IIIB	Mediastino	Buen pronóstico	BEP	Parcial	---	Sí	3 meses	VIP	---	Sí	18 meses	---
19	27	Testículo	No seminoma	1	17702	ND	IIIC	Hueso, pulmón y mediastino	Mal pronóstico	BEP	Parcial	TASPE	Sí	5 meses	TIP	---	Sí	2 años	---
20	36	Testículo	Mixto	1	3630	666 (378)	IIIC	Hígado	Mal pronóstico	BEP	Completa	---	No	---	---	6 años	No	---	---
21	46	Mediastino	No seminoma	0.1	60500	639 (378)	IIIC	Hígado, pulmón, pleura, suprarrenal	Mal pronóstico	BEP	Parcial	---	Sí	10 días	TIP y TASPE	---	Sí	17 meses	---
22	74	Mediastino	No seminoma	0	56200	555 (460)	IIIC	Hueso, suprarrenal	Mal pronóstico	BEP	No respuesta	---	Sí	Día +1 del 4º ciclo	VP16 oral	---	Sí	5 meses	---

¹Carcinoma microcítico de pulmón, enfermedad limitada; ²CBPA-VP16: Carboplatino-etopósido.

Tabla 26. Tabla descriptiva del tipo de evento, tratamiento específico recibido y evolución.

Caso	Edad	FR CV*	Índice de Khorana	Tiempo desde el inicio de la QT	Tipo de ETE	Tratamiento del ETE	Duración del tratamiento	Retrombosis (desde el diagnóstico)	2º tipo de ETE	Tratamiento del 2º ETE	Exitus	Tiempo del primer ETE al exitus	Comentarios
1	18	No	3 (riesgo alto)	+22 meses	ACV	Antiagregación	Indefinido	8 años	TEP	HBPM	No	---	---
2	32	Obesidad leve	2 (riesgo intermedio)	+40 días (día +10 del 2º ciclo)	TVP	HBPM	11 meses	---	---	---	No	---	---
3	20	No	1 (riesgo intermedio)	+51 días (día +16 del 2º ciclo)	TVP	HBPM	4 años	45 días	TEP	FVC	No	---	---
4	42	No	1 (riesgo intermedio)	+41 días (día +20 del 2º ciclo)	TEP	HBPM	32 meses	14 meses	TEP	HBPM	Sí	32 meses	---
5	48	Fumador, obesidad leve	1 (riesgo intermedio)	+9 días (día +9 del primer ciclo)	TEP (+TVP), muerte	HBPM + FVC	13 días	---	---	---	Sí	13 días	---
6	40	No	2 (riesgo intermedio)	+110 días (día +19 del 5º ciclo)	Trombosis de venas ilíacas	HBPM	8 meses	---	---	---	No	---	---
7	41	Fumador, diabético (no diagnosticado previamente)	2 (riesgo intermedio)	+49 días (día +7 del tercer ciclo)	ACV	HBPM + antiagregación	HBPM 3 meses Antiagregación indefinida	---	---	---	No	---	---
8	38	Fumador, alcohólico	1 (riesgo intermedio)	+122 días (día +17 del 6º ciclo)	Trombosis VCI	HBPM	6 meses	---	---	---	No	---	---
9	31	No	1 (riesgo intermedio)	+ 4 meses	TEP	HBPM	13 meses	---	---	---	No	---	---
10	36	Fumador, obesidad leve	2 (riesgo intermedio)	+ 64 días (día+21 del tercer ciclo)	TVP	HBPM	6 meses	105 días	TVP	FVC	Sí	11 meses	---
11	18	Fumador, obesidad leve	1 (riesgo intermedio)	+75 días (día +1 del 4º ciclo)	TVP	HBPM	6 meses	---	---	---	No	---	---

*FR CV: Factor de riesgo cardiovascular.

Continuación. Tabla descriptiva del tipo de evento, tratamiento específico recibido y evolución.

Caso	Edad	FR CV*	Índice de Khorana	Tiempo desde el inicio de la QT	Tipo de ETE	Tratamiento del ETE	Duración del tratamiento	Retrombosis (desde el diagnóstico)	2º tipo de ETE	Tratamiento del 2º ETE	Exitus	Tiempo del primer ETE al éxitus	Comentarios
12	69	Obesidad leve, HTA, hipercolesterolemia	2 (riesgo intermedio)	+1 día (previo al inicio de la QT)	TVP	HBPM	Indefinido	---	---	---	Sí	7 meses	---
13	50	Exfumador	2 (riesgo intermedio)	-23 días (diagnóstico del ETE previo al de TCG)	TVP	HBPM	6 meses	---	---	---	Sí	5 años	---
14	24	No	2 (riesgo intermedio)	+14 meses	TVP	HBPM	Indefinido	---	---	---	Sí	6 meses	---
15	28	Fumador	3 (alto riesgo)	+5 meses (día +31 del 6º ciclo)	TVP	HBPM	11 meses	---	---	---	Sí	10 meses	---
16	32	Obesidad leve	1 (riesgo intermedio)	+57 días (día +11 del tercer ciclo)	TEP	Acenocumarol	6 meses	---	---	---	No	---	---
17	27	Sobrepeso	1 (riesgo intermedio)	+59 días (día +17 del tercer ciclo)	TVP	HBPM	6 meses	---	---	---	No	---	---
18	32	Sobrepeso	1 (riesgo intermedio)	+53 (día +5 del tercer ciclo)	TVP	HBPM	Indefinido	---	---	---	Sí	1 año	---
19	27	No	1 (riesgo intermedio)	+22 meses	Trombosis VCI	HBPM	Indefinido	---	---	---	Sí	2 meses	---
20	36	Sobrepeso, hipercolesterolemia	1 (riesgo intermedio)	+99 (día +34 del 4º ciclo)	Trombosis VCI	HBPM	11 meses	---	---	---	No	---	---
21	46	Exfumador	1 (riesgo intermedio)	+122 (día +15 del 2º TIP; día +57 de tercer BEP)	ACV	HBPM	2 meses (luego dosis profilácticas)	---	---	---	Sí	13 meses	---
22	74	Exfumador, SCASEST 1 año antes del diagnóstico	2 (riesgo intermedio)	+25 días (día +4 del 2º ciclo)	Cardiopatía isquémica	HBPM	15 días (luego dosis profilácticas)	---	---	---	Sí	4 meses	---

*FR CV: Factor de riesgo cardiovascular.

1.2.1. Tipos de eventos tromboembólicos

En la tabla 24 y en la figura 11 se describen las características de los eventos tromboembólicos. El 9% de los pacientes (N=18) presentaron trombosis venosa (ETV). Los tipos de ETV más frecuentes fueron la trombosis venosa profunda de miembros inferiores (N=10; 45%), el TEP (N=4; 18%), y trombosis arteriales (N=4), sobre todo ACVs isquémicos (N=3; 14%) y cardiopatía isquémica (N=1; 4%).

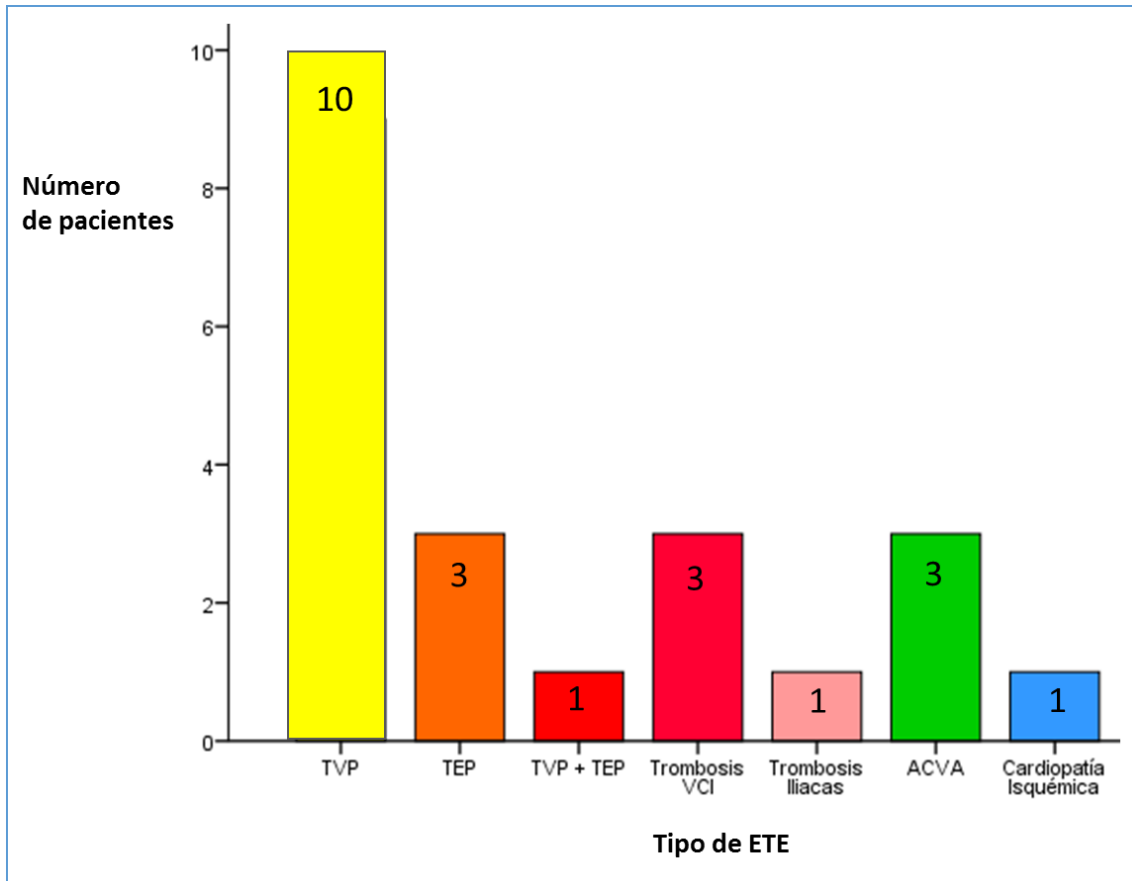


Figura 11. Número de pacientes que presentó cada tipo de evento tromboembólico.

1.2.2. Momento del evento tromboembólico

En cuanto al momento del ETE en relación al diagnóstico (ver tabla 24 y figura 12), la mayoría de los eventos (73%) tuvieron lugar durante el período de administración del tratamiento, disminuyendo la probabilidad de presentar el ETE con el tiempo tras la finalización del tratamiento. Coincidiendo con el diagnóstico, 2 pacientes presentaron un ETE. Como se muestra en la figura 12, la incidencia de trombosis aumenta durante la administración del tratamiento.

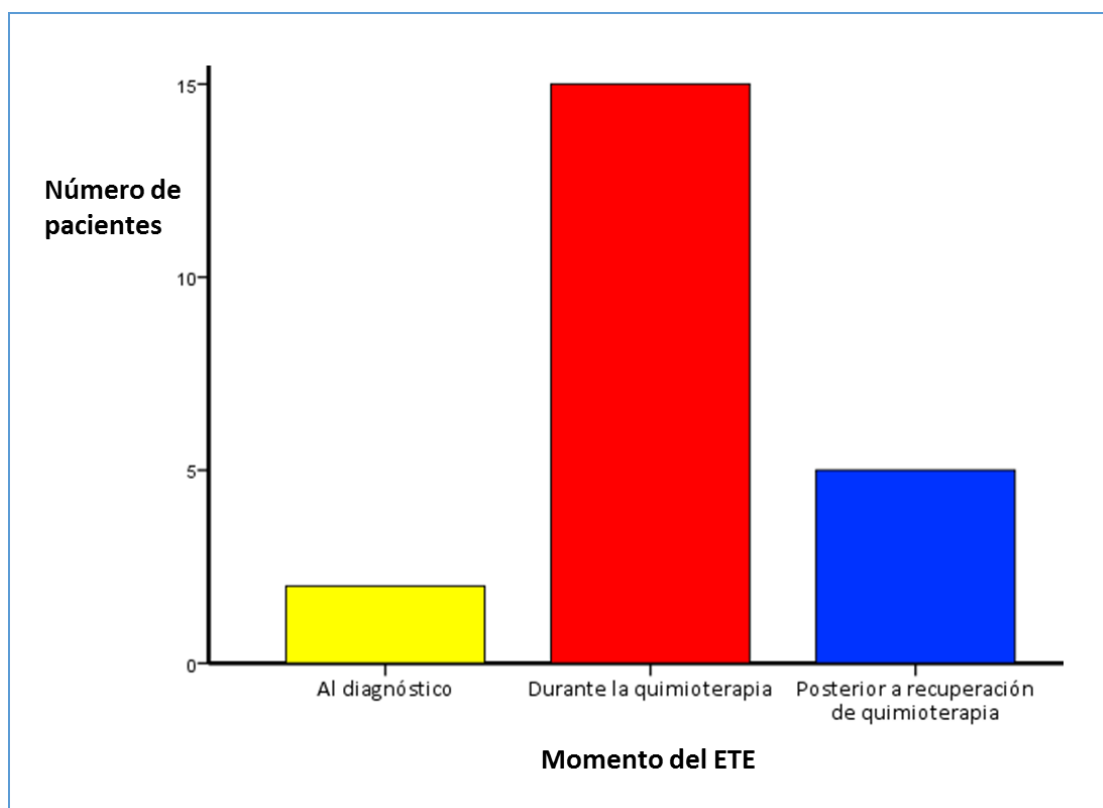


Figura 12. Número de pacientes con ETE distribuidos en relación al diagnóstico.

1.2.2.1. Evento tromboembólico según el territorio vascular afecto y clasificación por el momento en relación al diagnóstico

Antes del inicio de la QT, se diagnostica el ETE a 2 pacientes, ambos con un ETE venoso. La mayor incidencia de ETE en ambos árboles vasculares ocurre en los primeros 3 meses del inicio de la QT: 11 pacientes presentaron un ETE venoso (61%) y 2 pacientes (50%) un ETE arterial. Posteriormente disminuye la incidencia en ambos grupos, con 2 eventos venosos y 1 arterial. Esta incidencia de ETE se mantiene tras la recuperación de la QT (ver tabla 27 y figura 13). La distribución temporal del ETE es independiente del árbol vascular afectado.

Tabla 27. ETE según territorio vascular afecto y relación en el tiempo con el diagnóstico.

	Momento del ETE				Total N (%)
	Al diagnóstico N (%)	3 primeros meses N (%)	3 a 6 primeros meses N (%)	Después de 6 meses N (%)	
Venoso	2 (11%)	11 (61%)	2 (11%)	3 (17%)	18 (100%)
Arterial	0	2 (50%)	1 (25%)	1 (25%)	4 (100%)
Total	2 (9%)	13 (59%)	3 (14%)	4 (18%)	22 (100%)

p<0.77

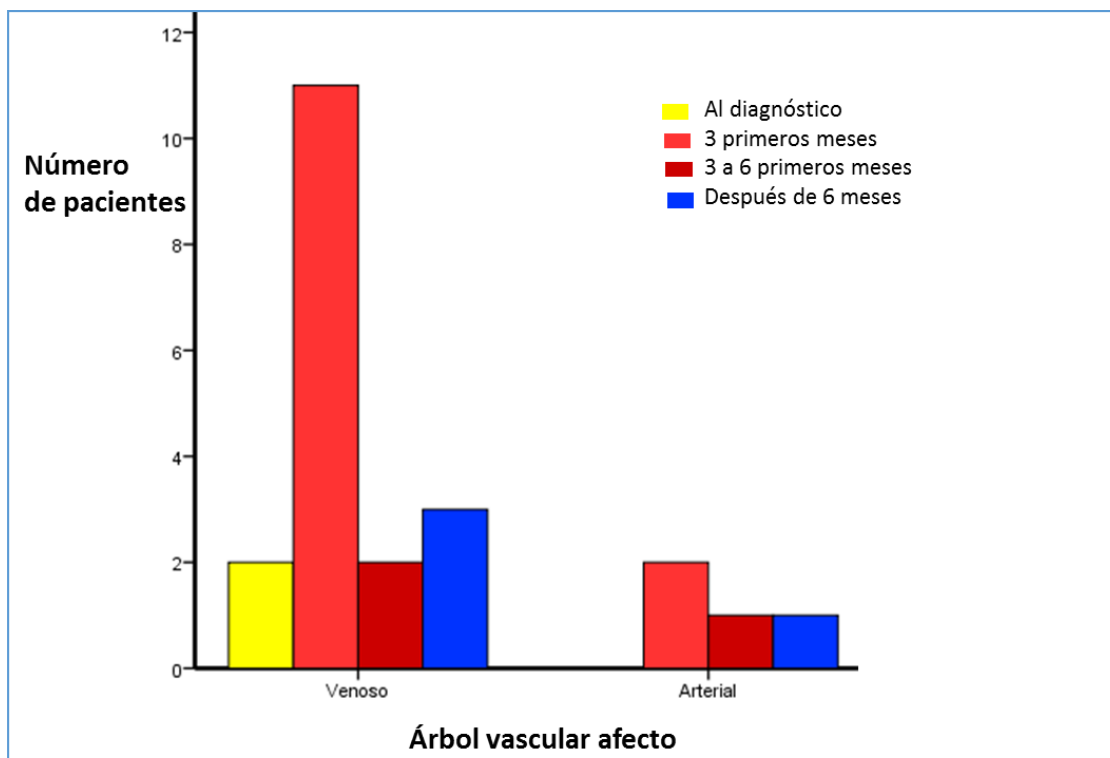


Figura 13. Tiempo a la trombosis respecto al inicio de QT y árbol vascular afecto.

1.2.2.1.1. Momento del evento tromboembólico venoso

Como se observa en la tabla 28, la mayoría de los pacientes presentaron el ETE venoso, lo desarrollaron durante la QT.

Tabla 28. Momento del ETE venoso en relación con la QT.

Momento del ETE venoso	N (%)
Al diagnóstico	2 (1%)
Durante la QT	13 (7%)
Posterior a la recuperación de la QT	3 (1%)

1.2.2.1.2. Momento del evento tromboembólico arterial

De los 4 pacientes que presentaron el ETE arterial, 2 ocurrieron durante la QT y otros 2 después de completar el último ciclo de la misma (ver tabla 29).

Tabla 29. Momento del ETE arterial en relación con la QT.

Momento del ETE arterial	N (%)
Al diagnóstico	0
Durante la QT	2 (1%)
Posterior a la recuperación de la QT	2 (1%)

1.2.3. Tratamiento del evento tromboembólico

En relación al tratamiento administrado incluido en la tabla 24, 20 pacientes (76%) recibieron tratamiento con HBPM. 2 pacientes, además de tratarse con heparina de bajo peso molecular, se les colocó filtro de vena cava inferior (uno de ellos presentó una TVP y un TEP). Un paciente que presentó el ETE en el día +22 del tercer (y último) ciclo de QT, recibió tratamiento con acenocumarol. 2 pacientes con ETE arterial (ACV) se antiagregaron, uno de ellos en combinación con HBPM.

1.2.4. Retrombosis

Estando en tratamiento por el primer ETE, 4 pacientes presentaron un segundo ETE, la mayoría de ellos a los 2 meses de iniciar la anticoagulación (ver tabla 30).

Tabla 30. Pacientes que presentaron un segundo ETE.

Edad del paciente al diagnóstico	Primer tipo de ETE	Fecha primer ETE	Segundo tipo de ETE	Fecha segundo ETE
20	TVP	13/10/2002	TEP	28/11/2002
36	TVP	30/06/2005	TVP	11/07/2005
18	ACV	19/05/2006	TEP	29/05/2013
42	TEP	10/07/2006	TEP	08/11/2007

1.2.5. Mortalidad

Un paciente (4.5%) falleció a consecuencia del ETE.

1.3. Significado clínico de los eventos tromboembólicos

En relación con el segundo objetivo, en lo que respecta a la búsqueda del significado clínico de los ETEs, se realizó un análisis tanto de supervivencia libre de progresión (SLP) como de supervivencia global (SG) en los pacientes que presentaron el evento, de forma global y por subgrupos.

1.3.1. Significado pronóstico del evento tromboembólico global

Los pacientes que tuvieron un ETE presentaron una disminución al 45% en la SLP respecto al grupo que no la presentó, en los 2 primeros años tras el ETE. Posteriormente ambas curvas discurren de forma paralela prácticamente, manteniendo una diferencia en SLP estadísticamente significativa entre los pacientes sin y con trombosis (HR=6.44, IC 95% 3.01-13.8; p<0.001).

Los pacientes que presentaron el ETE tuvieron una supervivencia global menor que los pacientes que no lo presentaron (HR=5.68, IC 95% 2.63-12.28; p<0.001), de forma que a los 5 años, vivía menos del 45% de pacientes que tuvieron el evento y el 90% de los que no lo presentaron.

1.3.2. Significado pronóstico del evento tromboembólico venoso

La SLP disminuye de forma significativa, al 50%, en los pacientes que presentaron el ETE venoso y esta caída en la SLP se produjo en los primeros 2 años, con una estabilización posterior (HR=4.64, IC 95% 2.04-10.57; $p<0.001$). Los pacientes que presentaron el ETE venoso mostraron un descenso en la supervivencia global, que se estabilizó a los 5 años del seguimiento con una supervivencia menor del 45%. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas (HR=5.24, IC 95% 2.38-11.69; $p<0.001$).

1.3.3. Significado pronóstico del evento tromboembólico arterial

El grupo que presenta el ETE arterial muestra una disminución de la SLP al 25% a los 2 años, frente al 90% en los pacientes que no presentan el ETE arterial. Estas diferencias se mantienen estables en el tiempo de seguimiento (HR=9.72, IC 95% 2.91-32.4; $p<0.001$). A los 24 meses, la SG de los pacientes con ETE arterial, disminuyó al 50%, manteniéndose en el grupo sin ETE en el 90% (HR=3.79, IC 95% 0.88-16.25; $p=0.07$).

1.3.4. Significado pronóstico del momento del evento tromboembólico respecto a la quimioterapia

1.3.4.1. Supervivencia del evento tromboembólico global en relación con la quimioterapia

1.3.4.1.1. Evento tromboembólico al diagnóstico

Los pacientes con ETE al diagnóstico mostraron una SLP menor de 6 meses (HR=23.16, IC 95% 2.89-185.15; $p=0.003$). La SG cayó al 50% a los 6 meses y la mortalidad llegó al 100% a los 5 años, lo que supuso una diferencia estadísticamente significativa (HR=10.06; IC 95% 2.36-42.81; $p=0.002$).

1.3.4.1.2. Evento tromboembólico durante la quimioterapia

Tanto en el grupo que presenta el ETE durante la QT como el que no, se observa que la mayoría de las recaídas/progresiones ocurren durante los primeros 2 años, si bien en el grupo que presenta el ETE, la tasa de recaídas/progresión llega al 35%, mientras que en el grupo sin ETE alcanza el 10% (HR=2.74, IC 95% 1.04-7.2; $p=0.041$). Los pacientes que presentaron un ETE durante la QT, tuvieron una supervivencia global a los 40 meses inferior al 60%, mientras que en los pacientes que no lo presentaron fue del 90%: Este descenso supuso una diferencia significativa en la SG (HR=3.51, IC 95% 1.42-8.73; $p=0.007$).

1.3.4.1.3. Evento tromboembólico tras la quimioterapia

Los pacientes que presentaron el ETE tras completar la QT mostraron una disminución estadísticamente significativa en la SLP (menor de 2 años) respecto a los pacientes que no tuvieron ETE (HR=13.74, IC 95% 5.04-37.46; $p<0.001$). A los 24 meses,

la supervivencia global disminuye del 90% en los pacientes que no habían presentado el ETE tras la QT, al 40% en pacientes que sí los presentaron (HR=4.83, IC 95% 1.45-16.11; p=0.01).

1.3.4.2. Supervivencia del evento tromboembólico venoso en relación con la quimioterapia

Las gráficas de supervivencia son diferentes si se considera el momento del ETE venoso respecto a la QT.

1.3.4.2.1. Evento tromboembólico venoso al diagnóstico

Como muestra la figura 14, los pacientes que presentaron un ETE venoso previo al inicio de la QT, mostraron una SLP inferior a 6 meses, lo que supone una diferencia estadísticamente significativa respecto al grupo que no lo presentó (HR=23.16, IC 95% 2.9-185.15; p=0.003). Los pacientes que presentaron el ETE venoso previo al inicio de QT mostraron una disminución de la supervivencia global al 50% antes del primer año de seguimiento, y una mortalidad del 100% a los 5 años de seguimiento (HR=10.06, IC 95% 2.36-42.81; p=0.002).

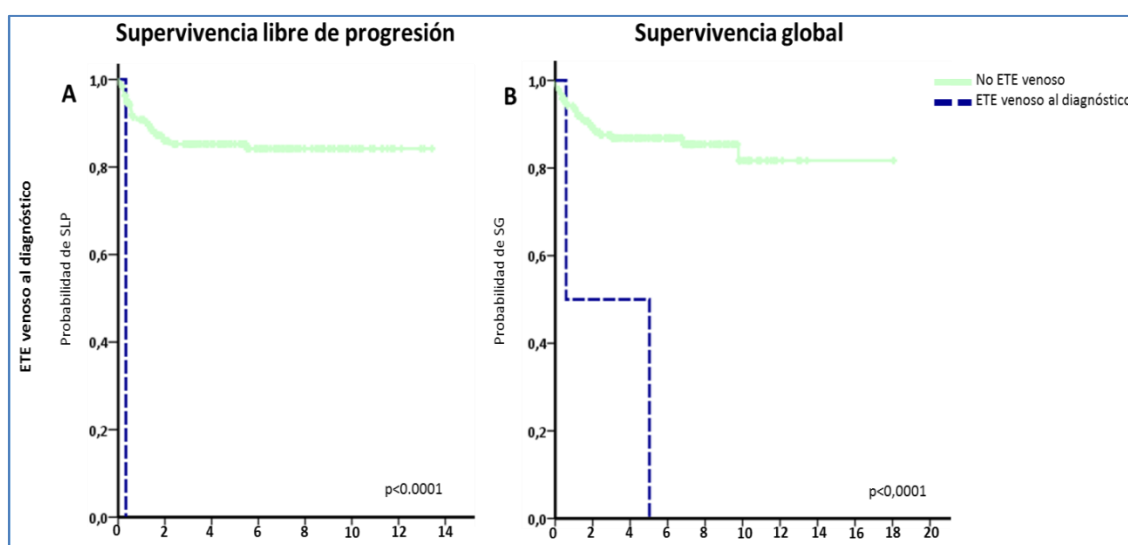


Figura 14. Supervivencia libre de progresión (A) y supervivencia global (B) en pacientes con ETE venoso al diagnóstico.

† Datos censurados

1.3.4.2.2. Evento tromboembólico venoso durante la quimioterapia

Los pacientes que presentaron un ETE venoso durante la QT presentan una disminución en la SLP no significativa durante los primeros 2 años (HR=2.35, IC 95% 0.81-6.76; p=0.11). Los pacientes que presentaron un ETE venoso durante la QT tuvieron una disminución de la SG del 90% a menos del 60% a los 4 años (HR=3.23, IC 95% 1.22-8.54; p=0.18).

1.3.4.2.3. Evento tromboembólico venoso tras la quimioterapia

Durante los primeros 20 meses de seguimiento, se produce una disminución estadísticamente significativa de la SLP en el grupo de paciente que presentó un ETE venoso tras la QT respecto al grupo de pacientes que no la presentó (HR=10.63, IC 95% 3.13-36.16; $p<0.001$). A los 25 meses, la SG de los pacientes con ETE venoso tras la QT presentaban una disminución de la SG del 90% a menos del 35% (HR=5.77, IC 95% 1.35-24.68; $p=0.01$).

1.3.4.3. Supervivencia del evento tromboembólico arterial en relación con la quimioterapia

La SLP y SG del ETE arterial varían según el momento en el que ocurran en relación con la QT.

1.3.4.3.1. Evento tromboembólico arterial durante la quimioterapia

Las diferencias observadas en la SLP entre los pacientes que presentaron el ETE arterial y los que no, no fueron estadísticamente significativas (HR=5.08, IC 95% 0.69-37.5; $p=0.11$). A pesar de la disminución en la SG que presentaron los pacientes que habían tenido un ETE arterial durante la QT, éste descenso del 95% al 50% a los 5 meses, no fue significativo estadísticamente (HR=4.04, IC 95% 0.53-30.31; $p=0.17$).

1.3.4.3.2. Evento tromboembólico arterial tras la quimioterapia

Los pacientes que sufren un ETE arterial tras la QT presentan una SLP inferior a aquéllos que no la presentan (HR=15.53, IC 95% 3.6-66.98, $p<0.001$). Se produce una disminución en SG en pacientes con ETE arterial tras la QT, del 90% al 50% a los 20 meses, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa (HR=3.32, IC 95% 0.44-24.74; $p=0.24$).

1.3.4.4. Comparación del significado del momento del evento tromboembólico

1.3.4.4.1. Comparación del significado del momento del evento tromboembólico global

Los pacientes que presentaron un ETE previo al inicio de la QT, tuvieron una SLP menor de 5 meses, mientras que para los pacientes con ETE posterior a la QT fue de 18 meses. Los pacientes con ETE durante la QT mostraron mayor SLP, descendiendo hasta el 65% a los 2 años y manteniéndose posteriormente. Entre los tres grupos no hubo diferencias en la SLP (HR=3.41, IC 95% 0.91-12.8; $p=0.68$).

Los pacientes que presentaron un ETE previo al inicio de la QT mostraron una SG que disminuyó al 50% en menos de 10 meses, y a los 5 años habían fallecido todos los pacientes que la presentaron. Los pacientes con ETE durante el tratamiento con QT mostraron una disminución progresiva de la supervivencia global de hasta el 55% a los 4 años con una estabilización posterior. Los pacientes con ETE tras la QT, tuvieron también un descenso en la supervivencia global a los 2 años al 40%, posterior y más

acusado que los pacientes que con ETE al diagnóstico, aunque posteriormente la supervivencia no empeoró, a diferencia de este grupo. Estas diferencias no resultaron estadísticamente significativas para SG (HR=0.86, IC 95% 0.28-2.66; p=0.79).

1.3.4.4.2. Comparación del significado del momento del evento tromboembólico venoso

La SLP del ETE venoso es superponible a la del ETE general con la diferencia de que el grupo que sufre el ETE venoso durante la QT tiene una SLP a los 20 meses menor del 70%, discretamente superior a la del ETE general. Esto supuso una diferencia significativa en la SLP de los 3 grupos según el momento de la trombosis venosa (HR=0.83, IC 95% 0.74-0.91; p<0.001). La SG del ETE venoso es similar a la de ETE general, excepto por presentar un discreto descenso en la SG en el grupo con ETE venoso tras la QT (menor del 35%) a los 2 años, lo que supone una diferencia significativa en la SG (HR=0.81, IC 95% 0.73-0.89; p<0.001).

1.3.4.4.3. Comparación del significado del momento del evento tromboembólico arterial

Los pacientes que presentaron un ETE arterial mostraron una disminución de la SLP antes de los 5 meses de seguimiento, que en el caso de los pacientes que tuvieron el ETE arterial durante la QT se mantuvo en el tiempo, pero para los pacientes con ETE posterior a la recuperación de QT, sólo se alcanzó los 18 meses de SLP. Esto resultó en una disminución significativa de la SLP (HR=0.74, IC 95% 0.63-0.88; p<0.001). Los pacientes que presentaron un ETE arterial mostraron una disminución de la supervivencia global del 50%, más precoz en los pacientes que la presentaron antes (durante la QT), a los 5 meses, que en los que la presentaron después (tras la QT), a los 20 meses. Esa disminución en la supervivencia se mantuvo estable a lo largo del seguimiento, sin diferencias significativas entre ambos grupos (HR=0.83, IC 95% 0.69-1.02; p=0.07).

1.4. Factores predictivos de trombosis

En relación al tercer objetivo de identificar factores clínicos predictivos de trombosis en los pacientes con tumores de células germinales tratados con quimioterapia, en la serie de la Región de Murcia, se ha analizado la influencia del grupo pronóstico de la clasificación IGCCCG, de la edad, y de las principales características clínicas de los pacientes en el desarrollo del ETE.

1.4.1. Influencia del grupo pronóstico en la incidencia de eventos tromboembólicos

De los pacientes que presentaron ETE, la mitad (11 pacientes), pertenecía al grupo de mal pronóstico de la clasificación IGCCCG, lo que supuso el 38% de los pacientes de dicho grupo, mientras que sólo lo presentaron el 7% de los pacientes con buen pronóstico y el 9% de pacientes con pronóstico intermedio, como muestra la

figura 15. El test de Chi cuadrado refleja la asociación existente entre padecer un ETE y el grupo pronóstico, como aparece en la tabla 31.

Tabla 31. Distribución de los ETE según grupos de riesgo de la clasificación IGCCCG.

		Clasificación IGCCCG				
ETE		Adyuvante N (%)	Buen pronóstico N (%)	Pronóstico intermedio N (%)	Mal pronóstico N (%)	Total N (%)
	No	26 (100%)	90 (93%)	39 (91%)	18 (62%)	173 (89%)
Sí	0	7 (7%)	4 (9%)	11 (38%)	22 (11%)	
Total	26 (100%)	97 (100%)	43 (100%)	29 (100%)	195 (100%)	

p<0.001

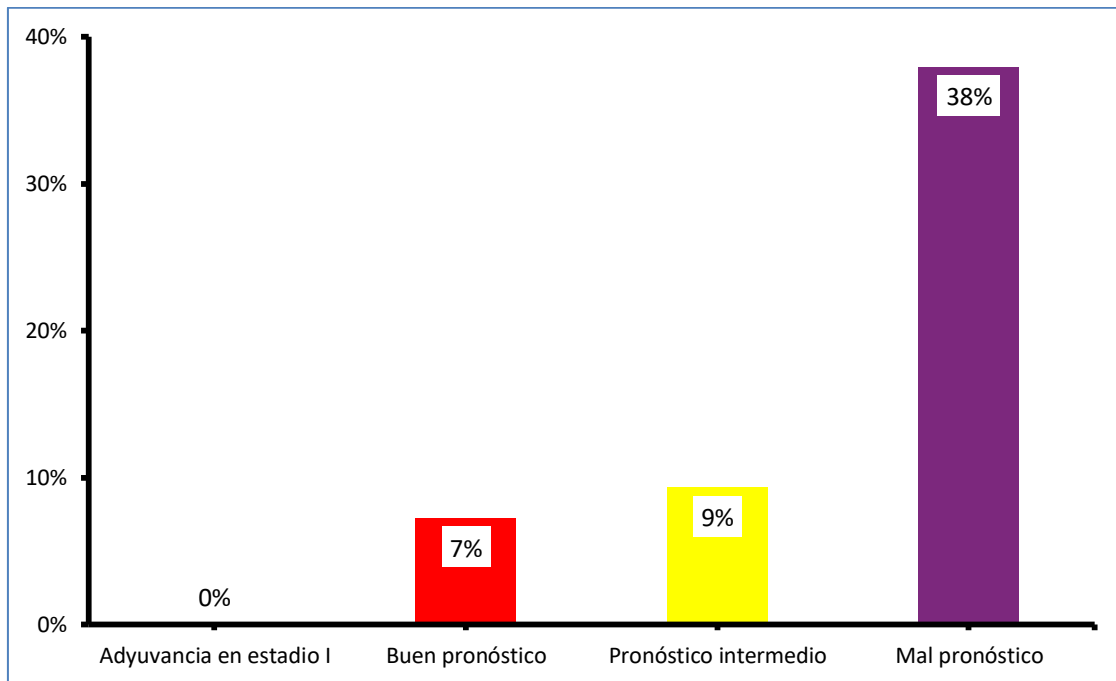


Figura 15. Distribución y porcentaje de eventos tromboembólicos en cada grupo pronóstico. En las barras coloreadas aparece el porcentaje de pacientes con ETEs de cada grupo.

1.4.1.1. Influencia del grupo pronóstico en la incidencia de eventos tromboembólicos venosos

De los 18 pacientes que presentaron un ETE venoso, casi la mitad de ellos (8 pacientes) se clasificaban como de mal pronóstico. Del grupo de pacientes con mal pronóstico, el 28% presentó un ETE venoso. Con el test de Chi cuadrado se refleja la asociación entre presentar un ETE venoso y el grupo pronóstico.

Tabla 32. Distribución de los ETE venosos en cada grupo de riesgo de la clasificación IGCCCG.

Clasificación IGCCCG						
		Adyuvante N (%)	Buen pronóstico N (%)	Pronóstico intermedio N (%)	Mal pronóstico N (%)	Total N (%)
ETE venoso	No	26 (100%)	91 (94%)	39 (91%)	21 (72%)	177 (91%)
	Sí	0	6 (6%)	4 (9%)	8 (28%)	18 (9%)
	Total	26 (100%)	97 (100%)	43 (100%)	29 (100%)	195 (100%)
p<0.001						

1.4.1.2. Influencia del grupo pronóstico en la incidencia de eventos tromboembólicos arteriales

3 de los 4 pacientes que presentaron un ETE arterial pertenecían al grupo de mal pronóstico. El 10% de los pacientes de mal pronóstico de la IGCCCG presentó un ETE arterial. Se observa que existe una asociación entre presentar un ETE arterial y el grupo pronóstico.

Tabla 33. Distribución de los ETE arteriales en cada grupo de riesgo de la clasificación IGCCCG.

Clasificación IGCCCG						
		Adyuvante N (%)	Buen pronóstico N (%)	Pronóstico intermedio N (%)	Mal pronóstico N (%)	Total N (%)
ETE arterial	No	26 (100%)	96 (99%)	43 (100%)	26 (90%)	191 (98%)
	Sí	0	1 (1%)	0	3 (10%)	4 (2%)
	Total	26 (100%)	97 (100%)	43 (100%)	29 (100%)	195 (100%)
p<0.005						

1.4.1.3. Influencia del grupo pronóstico en la incidencia de un segundo evento tromboembólico

4 de los 11 pacientes de mal pronóstico que habían presentado un ETE, sufrieron un segundo ETE, a diferencia de otros pacientes con ETE y mejor pronóstico. La presencia de un segundo ETE es independiente de grupo pronóstico.

Tabla 34. Relación entre retrombosis y la clasificación IGCCCG.

		Clasificación IGCCCG			
Retrombosis		Buen pronóstico N (%)	Pronóstico intermedio N (%)	Mal pronóstico N (%)	Total N (%)
	No	7 (100%)	4 (100%)	7 (64%)	18 (82%)
	Sí	0	0	4 (36%)	4 (18%)
	Total	7 (100%)	4 (100%)	11 (100%)	22 (100%)
p<0.09					

1.4.1.4. Relación entre momento del evento tromboembólico y el grupo pronóstico

Los pacientes que presentaron un ETE, lo desarrollaron sobre todo durante el tratamiento con QT, independientemente de la clasificación de riesgo IGCCCG. El riesgo va disminuyendo en todos los grupos de la clasificación IGCCCG con el tiempo, aunque a los 6 meses aún se desarrollan algunos ETE, sobre todo en el grupo de mal pronóstico.

1.4.1.4.1. Relación entre el momento del evento tromboembólico venoso y el grupo pronóstico

1.4.1.4.1.1. Relación entre el evento tromboembólico venoso al diagnóstico y el grupo pronóstico

2 pacientes presentaron un ETE venoso antes de iniciar la QT, uno de ellos pertenecía al grupo de buen pronóstico y otro al de pronóstico intermedio. No se observa asociación entre el grupo pronóstico y presentar una trombosis venosa al diagnóstico.

Tabla 35. ETE venoso al diagnóstico estratificado por grupos de riesgo de la clasificación IGCCCG.

		Clasificación IGCCCG				
Trombosis venosa al diagnóstico		Adyuvante N (%)	Buen pronóstico N (%)	Pronóstico intermedio N (%)	Mal pronóstico N (%)	Total N (%)
	No	26 (100%)	96 (99%)	42 (98%)	29 (100%)	193 (99%)
	Sí	0	1 (1%)	1 (2%)	0	2 (1%)
	Total	26 (100%)	97 (100%)	43 (100%)	29 (100%)	195 (100%)
p<0.47						

1.4.1.4.1.2. Relación entre el evento tromboembólico venoso durante la quimioterapia y el grupo pronóstico

5 pacientes del grupo de buen pronóstico presentaron un ETE venoso durante la QT, es decir, el 5% de dicho grupo. También fueron diagnosticados de ETE venoso durante la QT 6 pacientes (21%) del grupo de mal pronóstico. Padecer un ETE venoso durante la QT se asocia al grupo pronóstico ($p < 0.004$).

Tabla 36. ETE venoso durante la QT estratificado por grupos de riesgo de la IGCCCG.

		Clasificación IGCCCG				
Trombosis venosa durante la quimioterapia		Adyuvante N (%)	Buen pronóstico N (%)	Pronóstico intermedio N (%)	Mal pronóstico N (%)	Total N (%)
	No	26 (100%)	92 (95%)	41 (95%)	23 (79%)	182 (93%)
	Sí	0	5 (5%)	2 (5%)	6 (21%)	13 (7%)
	Total	26 (100%)	97 (100%)	43 (100%)	29 (100%)	195 (100%)
$p < 0.004$						

1.4.1.4.1.3. Relación entre el evento tromboembólico venoso posterior a la quimioterapia y el grupo pronóstico

De 3 pacientes que presentaron un ETE venoso tras finalizar la QT, 1 pertenecía al grupo de pronóstico intermedio y 2 al grupo de mal pronóstico. El grupo pronóstico influye de forma estadísticamente significativa en el desarrollo de un ETE venoso tras la QT ($p = 0.047$).

Tabla 37. ETE venoso posterior a la QT por grupos de riesgo de la clasificación IGCCCG.

		Clasificación IGCCCG				
Trombosis venosa tras la quimioterapia		Adyuvante N (%)	Buen pronóstico N (%)	Pronóstico intermedio N (%)	Mal pronóstico N (%)	Total N (%)
	No	26 (100%)	97 (100%)	42 (98%)	27 (93%)	192 (98%)
	Sí	0	0	1 (2%)	2 (7%)	3 (2%)
	Total	26 (100%)	97 (100%)	43 (100%)	29 (100%)	195 (100%)
$p = 0.047$						

1.4.1.4.2. Relación entre el momento del evento tromboembólico arterial y el grupo pronóstico

4 pacientes presentaron un ETE arterial, 2 de ellos fueron durante la QT y los otros 2 tras la misma. Los 2 pacientes que presentaron un ETE durante la QT y otro de los que lo presentó posteriormente pertenecían al grupo de mal pronóstico de la clasificación IGCCCG. El momento del ETE arterial se relaciona con el grupo pronóstico (p=0.001).

Tabla 38. Relación entre el momento del ETE arterial y la clasificación IGCCCG.

		Clasificación IGCCCG				
		Adyuvante N (%)	Buen pronóstico N (%)	Pronóstico intermedio N (%)	Mal pronóstico N (%)	Total N (%)
Momento del ETE arterial respecto a la QT	Durante la QT	0	0	0	2 (7%)	2 (1%)
	Posterior a la recuperación de la QT	0	1 (1%)	0	1 (3%)	2 (1%)
	No trombosis	26 (100%)	96 (99%)	43 (100%)	26 (90%)	191 (98%)
	Total	26 (100%)	97 (100%)	43 (100%)	29 (100%)	195 (100%)
p=0.001						

1.4.2. Relación entre el evento tromboembólico y la edad

Clasificando la prevalencia del evento por grupos de edad y estableciendo un punto de corte coincidiendo con la mediana de edad (30 años), se observa que la mayoría (68%) de los pacientes que presentó un ETE tenían más de 30 años, mientras que sólo el 6% de los pacientes de 30 años o menos presentó un ETE. Con el test de Chi cuadrado, se determina que la edad como variable cualitativa se relaciona con el desarrollo del ETE.

Tabla 39. Relación entre ETE y edad.

		Edad		
ETE		Edad ≤30 N (%)	Edad >30 N (%)	Total N (%)
	No	104 (94%)	69 (82%)	173 (89%)
	Sí	7 (6%)	15 (18%)	22 (11%)
	Total	111 (100%)	84 (100%)	195 (100%)
p<0.01				

1.4.2.1. Relación entre evento tromboembólico venoso y edad

12 de los 18 pacientes que presentaron un ETE venoso tenían más de 30 años. Dentro de este grupo de edad, supuso el 14% de los pacientes. Estadísticamente, se observa que la edad como variable cualitativa se asocia a la presencia del ETE venoso.

Tabla 40. Relación entre ETE venoso y edad.

		Edad		
ETE venoso		Edad ≤30 N (%)	Edad >30 N (%)	Total N (%)
	No	105 (95%)	72 (86%)	177 (91%)
	Sí	6 (5%)	12 (14%)	18 (9%)
	Total	111 (100%)	84 (100%)	195 (100%)
p<0.03				

1.4.2.2. Relación entre evento tromboembólico arterial y edad

3 de los 4 pacientes que presentaron el ETE arterial tenían más de 30 años. De estos pacientes de más de 30 años, el 4% presentó un ETE arterial. No se observa asociación entre la edad y presentar un ETE arterial.

Tabla 41. Relación entre ETE arterial y edad.

		Edad		
ETE arterial		Edad ≤30 N (%)	Edad >30 N (%)	Total N (%)
	No	110 (99%)	81 (96%)	191 (98%)
	Sí	1 (1%)	3 (4%)	4 (2%)
	Total	111 (100%)	84 (100%)	195 (100%)
p<0.19				

1.4.2.3. Relación entre retrombosis y edad

De los pacientes que presentaron un segundo ETE, dos tenían 30 años o menos y dos más de 30 años. La edad no influye en el desarrollo de un segundo ETE.

Tabla 42. Relación entre retrombosis y edad.

		Edad		
		Edad ≤30 N (%)	Edad >30 N (%)	Total N (%)
Retrombosis	No	6 (75%)	12 (86%)	19 (86%)
	Sí	2 (25%)	2 (14%)	3 (14%)
Total		8 (100%)	14 (100%)	22 (100%)
p=0.57				

1.4.3. Asociación entre características de los pacientes y el desarrollo del evento tromboembólico

Se realizó un análisis univariante en el que se incluyeron todas las variables clínicas descritas hasta ahora en relación con el riesgo de trombosis, tanto considerándola de forma global, como analizando por separado el riesgo para trombosis venosa y arterial. Dado el bajo número de eventos y la disponibilidad posterior de una serie multicéntrica más amplia, no se realizó un análisis multivariante limitado a la serie de la Región de Murcia.

1.4.3.1. Factores de riesgo para el desarrollo del evento tromboembólico global

Como muestra la tabla 43, de todas las variables incluidas en la base de datos, el análisis univariante indica que la edad considerada tanto como variable continua como dicotómica con punto de corte a partir de 30 años, tumor primario de localización extragonadal, la presencia de enfermedad retroperitoneal mayor de 5 cm, las metástasis pulmonares y extrapulmonares, hepáticas, mediastínicas, pulmonares, suprarrenales, cerebrales y en hígado-hueso-cerebro, y el número de ciclos de QT administrados, se asocian con un mayor riesgo de desarrollar un ETE. Además, si se dicotomizan las categorías de riesgo de la clasificación IGCCCG y los pacientes que reciben adyuvancia, y se comparan los pacientes de mal pronóstico con un grupo formado por pacientes que recibieron QT con intención adyuvante y los de pronósticos bueno e intermedio, se observa que el mal pronóstico también se relaciona con la mayor incidencia de ETE.

Tabla 43. Análisis univariante para desarrollo de ETE.

Factor	N	p	HR	IC 95%
Edad (variable continua)	195	0.001	1.07	1.02-1.12
Edad >30 años	195	0.01	3.23	1.25-8.32
Tumor primario extragonadal	195	0.003	5.57	1.78-17.35
Metástasis ganglionares regionales N3	195	0.002	7.98	2.14-29.76
Metástasis a distancia	195			
M1a		0.007	5.34	1.59-17.92
M1b		0.001	19.38	5.74-65.39
Metástasis mediastínicas	195	0.001	8.61	3.27-22.66
Metástasis pulmonares	195	0.001	4.9	1.95-12.3
Metástasis hepáticas	195	0.001	10.43	3.01-36.15
Metástasis suprarrenales	195	0.02	17.2	1.49-198.26
Metástasis cerebrales	195	0.03	8.55	1.14-64.06
Metástasis hígado-hueso-cerebro	195	0.001	23.36	6.44-84.69
Clasificación IGCCCG	195	0.001	8.92	3.48-22.83
Número de ciclos de QT	195	0.01	1.57	1.08-2.28

1.4.3.2. Factores de riesgo para el desarrollo del evento tromboembólico venoso

Para el ETE venoso, el análisis univariante (ver tabla 44) indica que la edad como variable continua y a partir de 31 años, el estadio, el mal pronóstico de la clasificación del IGCCCG, la presencia de enfermedad retroperitoneal mayor de 5 cm, metástasis pulmonares, extrapulmonares (consideradas en conjunto), hepáticas, óseas, mediastínicas, cerebrales y en hígado-hueso-cerebro, y el número de ciclos de QT, pueden aumentar el riesgo de presentar un ETE venoso. El resto de variables analizadas no fueron significativas (ver tabla 45).

Tabla 44. Análisis univariante para desarrollo de ETE venoso.

Factor	p	HR	IC 95%
Edad (variable continua)	0.02	1.05	1-1.1
Edad (>30 años)	0.04	2.91	1.04-8.12
Estadio	0.001	1.76	1.27-2.44
Clasificación IGCCCG	0.001	8.06	2.97-21.87
Metástasis ganglionares regionales			
N3	0.001	12.14	2.6-56.64
Metástasis a distancia			
M1a	0.01	5.6	1.49-20.98
M1b	0.001	16.93	4.55-63.01
Metástasis hepáticas	0.001	9.34	2.6-33.55
Metástasis óseas	0.003	35.2	3.44-359.53
Metástasis mediastínicas	0.001	5.94	2.11-16.73
Metástasis pulmonares	0.002	4.89	1.8-13.29
Metástasis cerebrales	0.02	10.93	1.44-82.92
Metástasis hígado-hueso-cerebro	0.001	21.58	5.87-79.35
Número de ciclos de QT	0.03	1.55	1.03-2.32

Tabla 45. Variables no significativas en el análisis univariante para el desarrollo de ETE venoso.

Factor	p	HR	IC 95%
Tabaco	0.48	0.75	0.34-1.65
Hipertensión arterial	0.3	3.37	0.33-34.22
Dislipemia	0.31	2.3	0.45-11.6
Índice de masa corporal	0.59	0.96	0.83-1.11
Dosis de corticoides/ciclo	0.85	0.99	0.97-1.02
LDH (>1.5xLSN)*	0.74	0.84	0.32-2.25
AFP (>LSN)*	0.12	1	1.00-1.00
β-HCG (>LSN)*	0.76	1	1.00-1.00
Leucocitos al diagnóstico*	0.57	1	1.00-1.00
Plaquetas al diagnóstico*	0.94	1	1.00-1.00
Hb al diagnóstico*	0.29	0.9	0.75-1.09
Histología	0.44	1.58	0.48-5.18
- Seminoma	1	1	0.26-3.79
- Carcinoma embrionario	0.44	0.52	0.1-2.72
- Seno endodérmico	0.79	1.35	0.14-12.73
- Coriocarcinoma	0.29	0.31	0.03-2.71
- Teratoma			
Tumor primario extragonadal	0.056	3.4	0.97-11.97
Metástasis pleurales	0.09	1.6	0.3-2.6
Metástasis suprarrenales	0.99	2.63	0.2-3.29
Metástasis leptomenígeas	0.99	0.9	0.6-1.09
Índice de riesgo de Khorana >2	0.75	1.42	0.15-13.21
Esquema BEP	0.19	3.01	0.57-15.76
G-CSF	0.12	5.07	0.65-39.32

*Consideradas como variables continuas.

1.4.3.3. Factores de riesgo para el desarrollo del evento tromboembólico arterial

En el análisis univariante, la edad como variable continua, el consumo de tabaco, tumor primario extragonadal, recuento de plaquetas al diagnóstico, la presencia de metástasis óseas, mediastínicas, pleurales, y suprarrenales se asocian a un mayor riesgo de presentar un ETE arterial (ver tabla 46). No obtuvieron significación estadística el grupo de mal pronóstico, las metástasis pulmonares, hepáticas ni cerebrales.

Tabla 46. Análisis univariante para ETE arterial.

Factor	p	HR	IC 95%
Edad (variable continua)	0.005	1.10	1.03-1.84
Tabaco	0.046	3.79	1.02-14.01
Plaquetas al diagnóstico (variable continua)	0.008	1.82	1.03-3.07
Tumor primario extragonadal	0.01	20.8	1.62-243.03
Metástasis a distancia			
M1b	0.04	12.38	1.07-142.66
Metástasis óseas	0.01	20.88	1.65-263.36
Metástasis mediastínicas	0.01	19.03	1.9-190.01
Metástasis pleurales	0.01	20.88	1.65-263.36
Metástasis suprarrenales	0.001	190	11.84-3048.71

2. Ampliación del estudio a otros centros a nivel nacional e internacional

Con intención de generar un conocimiento sólido y confirmar estos datos en una serie más amplia e independiente, se decidió ampliar el estudio al Grupo Germinal y otros centros tanto a nivel nacional como internacional. Como serie de estudio inicial, se estudiaron los pacientes incluidos en el registro del grupo en los 14 centros con más pacientes reclutados. Como parte de estos datos se incluyeron también los pacientes del hospital Morales Meseguer. Como serie independiente de validación se incluyeron hospitales nacionales cuyos pacientes no estaban incluidos en el registro del Grupo Germinal (Hospital Central de Asturias) y los hospitales de la región no incluidos en el Grupo Germinal (H. U. Virgen de la Arrixaca y H. Rosell-Santa Lucía). A nivel internacional se contó con la colaboración del Instituto Nacional de Cancerología (INCAN) de México. La serie a estudio se restringió al año 2004 por contar la mayoría de hospitales con registro electrónico desde dicho momento.

Los datos que se describen a continuación identifican la presencia de eventos tromboembólicos en el grupo de pronóstico intermedio como un nuevo factor pronóstico y han sido publicados en el *Journal of the National Cancer Institute* (237).

2.1. Descripción de la serie del Grupo Germinal

2.1.1. Características de los pacientes

Para el análisis del pronóstico, se seleccionaron únicamente los pacientes con enfermedad avanzada. Finalmente, se incluyeron en total 416 pacientes entre el 1 de enero de 2004 y 1 de julio de 2014. Las características de los pacientes se describen en la tabla 47 y en la tabla 48.

La mayoría de los pacientes fueron hombres diagnosticados de tumores testiculares. La mediana de edad de los pacientes fue 32 años. Un 4% de pacientes presentaron un tumor primario extragonadal.

El 71% de los pacientes presentaba componente de tumor de no seminoma. Atendiendo a la clasificación IGCCCG, la mayoría de pacientes (71%) pertenecían al grupo de buen pronóstico, 17% al grupo de pronóstico intermedio, y 12% al grupo de mal pronóstico.

Las características del tratamiento recibido se muestran en la tabla 48. La mayoría de los pacientes (88%) recibieron el esquema BEP, y un 12%, el esquema EP. Con una mediana de seguimiento de 49 meses (rango 0.2-226), 68 pacientes (16%) mostraron progresión de la enfermedad y 28 pacientes (7%) fallecieron.

Tabla 47. Características de los pacientes según pertenezcan al Grupo Germinal o a la serie de validación.

Características de los pacientes	Grupo Germinal español	Grupo de validación	p
Número total de pacientes	416	242	
Edad (años) (mediana/rango)	32 (10-71)	27 (16-69)	<0.001
Sexo			
- Hombres	409 (98%)	237 (98%)	0.72
- Mujeres	7 (2%)	5 (2%)	
Localización del tumor primario			
- Gonadal	400 (96%)	234 (97%)	0.72
- Extragonadal	16 (4%)	8 (3%)	
Histología			
- Seminoma/Disgerminoma	122 (29%)	60 (25%)	0.2
- No seminoma	223 (54%)	130 (54%)	
- Mixto	71 (17%)	52 (21%)	
Afectación ganglionar (N)			
- N0	74 (18%)	44 (18%)	<0.001
- N1	133 (32%)	42 (17%)	
- N2	103 (25%)	53 (22%)	
- N3	106 (25%)	103 (43%)	
Metástasis (M)			
- M0	272 (65%)	135 (56%)	0.026
- M1a	94 (23%)	77 (32%)	
- M1b	50 (12%)	30 (12%)	
Marcadores tumorales en suero (S)			
- S0	118 (28%)	28 (12%)	<0.001
- S1	171 (41%)	89 (37%)	
- S2	101 (24%)	88 (36%)	
- S3	26 (6%)	37 (15%)	
Estadio			
- IS	52 (12%)	23 (10%)	0.013
- IIA	95 (23%)	33 (14%)	
- IIB	57 (14%)	33 (14%)	
- IIC	27 (6%)	26 (11%)	
- IIIA	60 (14%)	31 (13%)	
- IIIB	66 (16%)	48 (20%)	
- IIIC	59 (14%)	48 (20%)	

Tabla 48. Tratamiento y evolución de los pacientes del Grupo Germinal y de la serie de validación.

Tratamiento y evolución	Grupo Germinal español	Grupo de validación	p
Número total de pacientes	416	242	
IGCCCG			
- Buen pronóstico	298 (71%)	147 (61%)	0.01
- Pronóstico intermedio	69 (17%)	50 (21%)	
- Mal pronóstico	49 (12%)	45 (19%)	
Quimioterapia			
- BEP	365 (88%)	203 (84%)	0.17
- EP	51 (12%)	39 (16%)	
Número de ciclos de QT (mediana/rango)	3 (1-7)	4 (2-6)	<0.001
Resección de adenopatías retroperitoneales	82 (21%)	84 (35%)	<0.001
Progresión	68 (16%)	60 (25%)	0.002
Muerte	28 (7%)	23 (10%)	0.009
Mediana de seguimiento (rango; meses)	49 (0.2-226)	46 (1.8-125)	0.09

2.1.2. Características de los pacientes que presentaron el evento

Los eventos tromboembólicos venosos se describen en la tabla 49. 38 pacientes (9%), presentaron un ETE venoso. 11 de estos 38 pacientes (3% de total de la serie del Grupo Germinal) presentaron el ETE venoso al diagnóstico, 21 pacientes (5%) durante la QT y 6 pacientes (1%) tras la QT. La TVP fue diagnosticada en 14 pacientes (3.4%) y el TEP en 20 pacientes (4.8%). 6 pacientes presentaron ambos eventos de forma concurrente. Todos los pacientes recibieron tratamiento inicial con heparina de bajo peso molecular (HBPM). De los 38 pacientes que presentaron el ETE venoso, 13 pacientes progresaron y 7 pacientes fallecieron. Un paciente con enfermedad metastásica de mal pronóstico murió por TEP después del primer ciclo de QT, antes de la reevaluación de la respuesta tumoral; los demás pacientes murieron por progresión de la enfermedad.

Tabla 49. Descripción de los eventos tromboembólicos.

Características del ETE venoso	Grupo Germinal español N (%)	Grupo de validación N (%)	p
ETE venoso	38 (9%)	34 (14%)	0.051
Momento del ETE venoso			
- Al diagnóstico	11 (3%)	7 (3%)	0.2
- Durante la QT	21 (5%)	20 (8%)	
- Tras la QT	6 (1%)	7 (3%)	
Tipo de ETE venoso			
- TVP MMII	14 (37%)*	21 (54%)*	<0.001
- TEP	20 (53%)*	1 (3%)*	
- Asociado a catéter	2 (5%)	11 (31%)	
- Trombosis VCI	6 (16%)	2 (6%)	
- Otros	2 (5%)	0 (0%)	
ETV por grupos de riesgo de la clasificación IGCCCG**			
- Buen pronóstico	14 (5%)	14 (10%)	0.92
- Pronóstico intermedio	9 (13%)	8 (16%)	
- Mal pronóstico	15 (31%)	12 (27%)	

*6 pacientes del Grupo Germinal y 1 paciente en el grupo de validación presentaron de forma sincrónica TVP y TEP; se contabilizan ambos eventos.

**Los porcentajes de las trombosis se han calculado dentro de cada grupo de riesgo de la clasificación IGCCCG.

2.2. Descripción de la serie independiente

2.2.1. Características de los pacientes

El grupo de validación se formó con 242 pacientes consecutivos tratados en instituciones independientes del Grupo Germinal español durante el mismo período de tiempo.

Las características de los pacientes y los tratamientos fueron similares a las del grupo a estudio, y están descritas en la tabla 47 y tabla 48, aunque el grupo de validación incluyó más tumores avanzados de acuerdo con la clasificación IGCCCG ($p=0.01$). Con una mediana de seguimiento de 46 meses, 60 pacientes (25%) habían progresado y 23 (10%) habían fallecido, todos por progresión de la enfermedad.

2.2.2. Características de los pacientes que presentaron el evento

Como muestra la tabla 49, 34 pacientes (14%) presentaron un ETE venoso. El ETE venoso más frecuente fue la TVP (8.7%), seguida de la trombosis relacionada con el catéter (4.5%), trombosis de la VCI (1%), y TEP (0.4%).

3. Valor pronóstico de los eventos tromboembólicos venosos en pacientes con tumores de células germinales tratados con quimioterapia tipo BEP

3.1. Valor pronóstico de los eventos tromboembólicos venosos en la serie del Grupo Germinal

La presencia de ETE venoso se asoció con un pronóstico adverso, con una supervivencia libre de progresión (SLP) (HR=2.29, IC 95% 1.18-4.47; p=0.015) y supervivencia global (SG) (HR=5.14, IC 95% 2.22-11.88; p<0.001) más cortas, como se muestra en la tabla 50 y en la figura 16A y B.

Tabla 50. Pronóstico de las trombosis venosas en el registro del Grupo Español de Tumores de Células Germinales según el grupo de riesgo (clasificación IGCCCG).

	Supervivencia libre de progresión		Supervivencia global	
	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
Todos los pacientes	2.29 (1.18-4.47)	0.015	5.14 (2.22-11.88)	<0.001
Clasificación IGCCCG				
- Buen pronóstico	0.74 (0.04-14.03)	0.845	5.29 (0.04-666.18)	0.5
- Pronóstico intermedio	9.52 (2.48-36.58)	0.001	12.84 (2.01-82.02)	0.007
- Mal pronóstico	1.22 (0.47-3.15)	0.678	1.62 (0.55-4.77)	0.381

3.1.1. Evento tromboembólico venoso y clasificación IGCCCG

Con la intención de controlar posibles factores de confusión, se formuló un modelo multivariante de Cox incluyendo el ETE venoso y su momento respecto a la quimioterapia (antes, durante o tras la misma), la clasificación IGCCCG, la resección de adenopatías retroperitoneales e historia previa de tabaquismo. Resultado del análisis multivariante, se encontró un significado pronóstico del ETE venoso diferente según el grupo de riesgo de la clasificación IGCCCG (ver tabla 50). Se observó que el significado pronóstico de los ETEs venosos fue particularmente significativo en el grupo de riesgo intermedio, asociándose con un descenso significativo tanto para SLP (HR=9.52, IC 95% 2.48-36.58; p=0.001) como para SG (HR=12.84, IC 95% 2.01-82.02; p=0.007) (tabla 50 y tabla 51). El desarrollo de ETE venoso en los otros grupos de riesgo no se asoció con diferencias en SLP ni en SG (tabla 50 y tabla 52).

Tabla 51. Pronóstico de los eventos tromboembólicos al diagnóstico en el grupo de riesgo intermedio de la clasificación IGCCCG en el registro del Grupo Germinal español.

	Supervivencia libre de progresión		Supervivencia global	
	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
Tromboembolismo venoso	9.52 (2.48-36.58)	0.001	12.84 (2.01-82.02)	0.007
Historia de tabaquismo	4.62 (1.48-18.76)	<0.001	3.44 (0.97-12.14)	0.055
Resección de adenopatías retroperitoneales	5.26 (1.48-18.76)	0.011	2.84 (0.56-14.31)	0.206

Tabla 52. Pronóstico del evento tromboembólico venoso al diagnóstico en el registro del Grupo Español de Tumores Germinales según el grupo de riesgo (clasificación IGCCCG).

	Supervivencia libre de progresión		Supervivencia global	
	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
Todos los pacientes	4.64 (2.04-10.54)	<0.001	6.28 (1.68-17.1)	0.01
Clasificación IGCCCG				
- Buen pronóstico	2.86 (0.53-15.47)	0.221	12.07 (0.08-135.76)	0.234
- Pronóstico intermedio	9.32 (2.56-34.01)	<0.001	12.08 (2.11-51.88)	0.009
- Mal pronóstico	2.02 (0.53-7.75)	0.301	2.35 (0.26-9.53)	0.375

3.1.2. Significado pronóstico del evento tromboembólico venoso al diagnóstico

Además del análisis con la variable tiempo-dependiente, se evaluó la relación del ETE venoso al diagnóstico con el pronóstico de la neoplasia (tabla 52 y figura 16 A y B). Se observó que los ETE venosos al diagnóstico se asociaban con una disminución significativa tanto de la SLP (HR= 4.64, IC 95% 2.04-10.54; p<0.001) como de la SG (HR= 6.28, IC 95% 1.68-17.10; p=0.01) (figura 16 A y B).

Cuando se analiza por los grupos de riesgo de la IGCCCG, el efecto fue significativamente más evidente en el grupo de riesgo intermedio, en el que hubo un descenso significativo de la SLP (HR=9.32, IC 95% 2.56-34.01; p<0.001) y de la SG (HR=12.08; IC 95% 2.11-51.88; p=0.009).

3.2. Validación de los resultados en la serie independiente

3.2.1. Valor pronóstico del evento tromboembólico venoso

El desarrollo del ETE venoso fue confirmado como un factor pronóstico adverso, tanto para SLP (HR=2.65, IC 95% 1.46-4.82; p=0.001; tabla 53), como para SG (HR=5.34, IC 95% 2.29-12.51; p<0.001).

Tabla 53. Pronóstico de los eventos tromboembólicos venosos en el grupo de validación.

	Supervivencia libre de progresión		Supervivencia global	
	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
ETE venoso	2.65 (1.46-4.82)	0.001	5.34 (2.29-12.51)	0.001
Grupo de buen pronóstico de la clasificación IGCCCG	0.55 (0.22-1.37)	0.201	0.49 (0.05-4.68)	0.538
Grupo de mal pronóstico de la clasificación IGCCCG	5.63 (2.37-13.36)	<0.001	20.9 (2.5-174.95)	0.005
ETV en el grupo de buen pronóstico de la clasificación IGCCCG	0.27 (0.34-1.08)	0.223	1.35 (0.06-31.56)	0.852
ETV en el grupo de mal pronóstico de la clasificación IGCCCG	0.28 (0.07-1.19)	0.085	0.1 (0.01-1.74)	0.113
Tabaquismo	1.03 (0.68-1.56)	0.899	1.54 (0.77-3.07)	0.223
Resección de adenopatías retroperitoneales	0.61 (0.34-1.08)	0.087	0.22 (0.06-0.72)	0.012

3.2.2. Valor pronóstico del evento tromboembólico venoso al diagnóstico

También se confirmó el valor pronóstico del ETE venoso al diagnóstico en el grupo de validación. El ETE venoso al diagnóstico se asoció con una menor SLP (HR=3.65, IC 95% 1.38-9.66; p=0.009; tabla 54 y figura 16C) y SG (HR=7.11, IC 95% 2.21-22.82; p<0.001; tabla 54 y figura 16D). Estos resultados fueron también confirmados en el grupo de riesgo intermedio de la clasificación IGCCCG en el grupo de validación (ver tabla 54).

Tabla 54. Pronóstico del evento tromboembólico al diagnóstico en el grupo de validación.

ETE venoso al diagnóstico	Supervivencia libre de progresión		Supervivencia global	
	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
Total de pacientes	3.65 (1.38-9.66)	0.009	7.11 (2.21-22.82)	<0.001
Grupo de pronóstico intermedio de la clasificación IGCCG	6.61 (1.39-31.4)	0.017	13.81 (0.86-221)	0.06

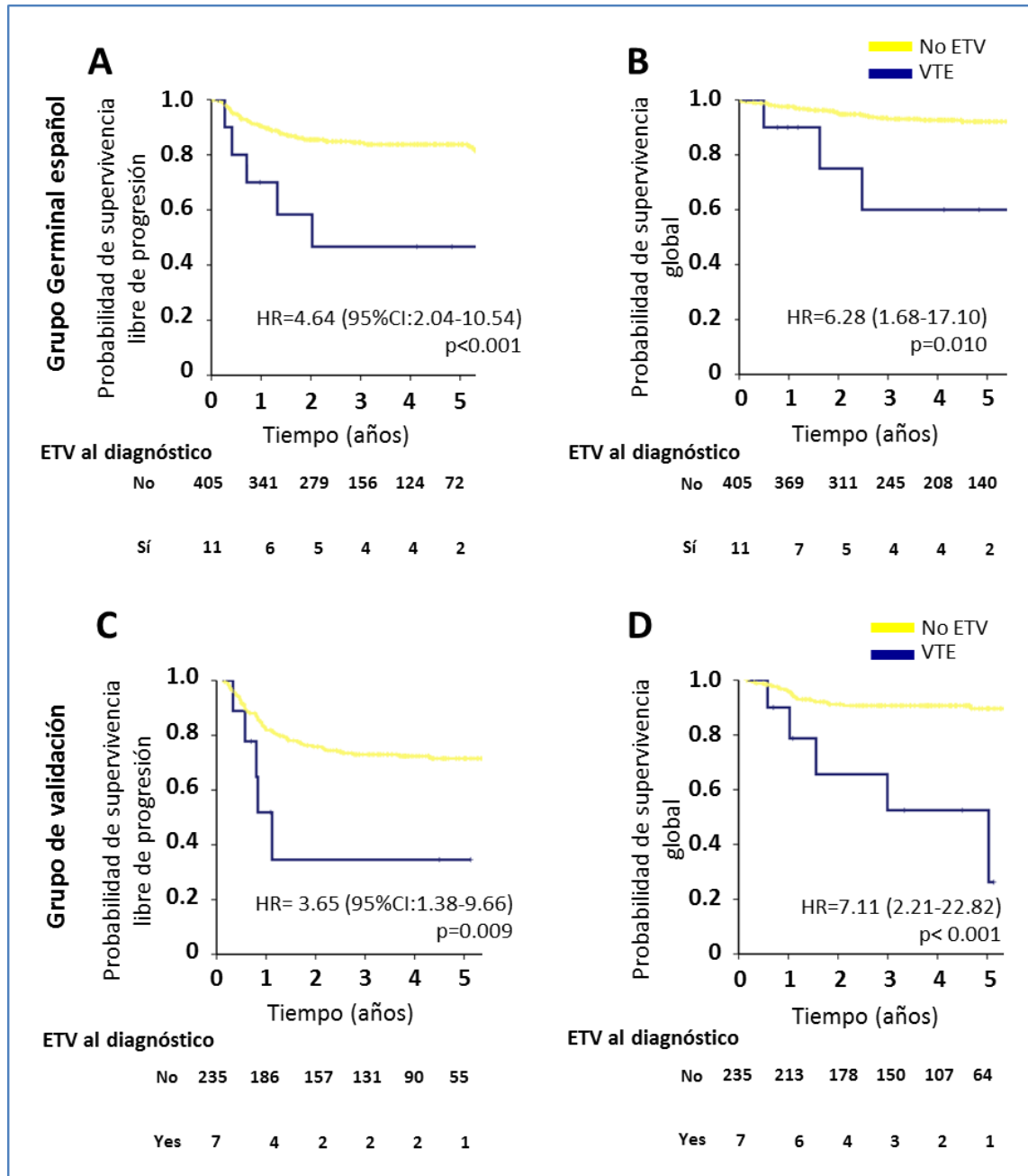


Figura 16. Curvas de supervivencia Kaplan-Meier por la presencia de trombosis venosa al diagnóstico. Supervivencia libre de progresión y supervivencia global por eventos tromboembólicos venosos al diagnóstico en el Grupo Germinal español (A y B) y en el grupo de validación (C y D). El significado pronóstico del tromboembolismo venoso se estudió usando un análisis de regresión de Cox. Abreviaturas: ETV=VTE: Evento tromboembólico venoso.

4. Factores predictivos de los eventos tromboembólicos venosos en pacientes con tumores de células germinales tratados con quimioterapia tipo (B)EP

4.1. Características de los pacientes

4.1.1. Características de los pacientes del Grupo Germinal

Como se observa en la tabla 55, en el grupo a evaluar, se incluyeron 390 pacientes con una mediana de edad de 32 años. El 95% (N=372) presentó un tumor primario de localización gonadal y un 5% (N=18) fueron extragonadales. El 72% (N=280) tenía histología de no seminoma o mixta. La afectación ganglionar más frecuente fue N1 (N=121), seguido de N3 (N=98) y N2 (N=95). El 66% (N=256) no tenían metástasis, y un 11% (N=45) presentaron metástasis viscerales extrapulmonares al diagnóstico. Los marcadores tumorales fueron normales en el 28% (N=110) de pacientes, mientras que la elevación en rango S1 fue la determinación más frecuente (N=158). Se incluyeron pacientes en estadios avanzados: 13% (N=51) pertenecían al estadio IS, 42% (N=164) eran estadio II y 45% (N=175) estadio III. El 71% (N=277) de los pacientes pertenecía al grupo de buen pronóstico de la clasificación IGCCCG.

Tabla 55. Características de los pacientes.

Características de los pacientes	Grupo Germinal español N (%)	Grupo de validación N (%)	p
Número total de pacientes	390	237	
Edad (años) (mediana)	32	26	<0.001
Localización del tumor primario			
- Gonadal	372 (95%)	230 (97%)	0.3
- Extragonadal	18 (5%)	7 (3%)	
Histología			
- Seminoma	110 (28%)	55 (23%)	0.3
- No-Seminoma	213 (55%)	133 (56%)	
- Mixto	67 (17%)	49 (21%)	
Afectación ganglionar (N)			
- N0	76 (20%)	40 (17%)	<0.001
- N1	121 (31%)	44 (19%)	
- N2	95 (24%)	55 (23%)	
- N3	98 (25%)	98 (41%)	
Metástasis (M)			
- M0	256 (66%)	125 (53%)	<0.005
- M1a	89 (23%)	78 (33%)	
- M1b	45 (11%)	34 (14%)	
Marcadores tumorales en suero (S)			
- S0	110 (28%)	26 (11%)	<0.001
- S1	158 (41%)	95 (40%)	
- S2	99 (25%)	80 (34%)	
- S3	23 (6%)	36 (15%)	
Estadio			
- I:			0.01
○ IS	51 (13%)	24 (10%)	
- II:			
○ IIA	86 (22%)	30 (13%)	
○ IIB	53 (14%)	32 (14%)	
○ IIC	25 (6%)	24 (10%)	
- III:			
○ IIIA	56 (14%)	36 (15%)	
○ IIIB	65 (17%)	41 (17%)	
○ IIIC	54 (14%)	50 (21%)	
Clasificación IGCCCG			
- Buen Pronóstico	277 (71%)	149 (63%)	0.032
- Pronóstico intermedio	66 (17%)	42 (18%)	
- Mal pronóstico	47 (12%)	46 (19%)	

En la tabla 56 se recogen las características del tratamiento recibido y la evolución. El 96% de los pacientes (N=374) recibieron 3 o 4 ciclos de QT, que fue en el 87% (N=341) esquema BEP. El 21% (N=80) precisaron resección de adenopatías retroperitoneales residuales tras la QT. Tras una mediana de seguimiento 49 meses, el 17% (N=68) progresó y 26 pacientes fallecieron.

Tabla 56. Tratamiento y evolución de los pacientes.

Tratamiento y evolución	Grupo Germinal español N (%)	Grupo de validación N (%)	p
Número total de pacientes	390	237	
Quimioterapia			
- BEP	341 (87%)	196 (83%)	0.1
- EP	49 (13%)	41 (17%)	
Número de ciclos			
- 3	207 (53%)	87 (37%)	<0.005
- 4	167 (43%)	138 (58%)	
- >4	16 (4%)	12 (5%)	
Resección de adenopatías retroperitoneales	80 (21%)	78 (33%)	<0.001
Progresión	68 (17%)	63 (27%)	0.006
Muerte	26 (7%)	27 (11%)	0.039
Mediana de seguimiento (meses)	49	47	0.45

4.1.1.1. Características de los pacientes que presentaron el evento

Como muestra la tabla 57, se registraron 37 eventos tromboembólicos venosos en la serie del Grupo Germinal, lo que supuso una incidencia del 9%. El evento más frecuente fue el TEP, que afectó al 30% de los pacientes (N=11), seguido de la TVP (25%; N=9), la combinación de TEP + TVP (16%, N=6) y de la trombosis de la vena cava inferior (16%; N=6).

Además, se calculó el índice de Khorana en todos los pacientes de la muestra, perteneciendo el 94% (N=367) al grupo de riesgo intermedio y 6% (N=23) al grupo de alto riesgo.

Tabla 57. Descripción de los eventos tromboembólicos.

Características del ETE venoso	Grupo Germinal español N (%)	Grupo de validación N (%)	p
Número total de pacientes	390	237	
Trombosis venosa	37 (9%)	35 (15%)	0.044
Localización			
- TVP MMII	9 (25%)	19 (54%)	<0.001
- TEP	11 (30%)	0 (0%)	
- TVP y TEP	6 (16%)	1 (3%)	
- Vena cava inferior	6 (16%)	2 (6%)	
- Venas ilíacas	2 (5%)	0 (0%)	
- Asociadas a catéter	1 (3%)	11 (31%)	
- Otras	2 (5%)	2 (6%)	
Índice de Khorana			
- Bajo	0 (0%)	0 (0%)	0.014
- Intermedio	367 (94%)	210 (89%)	
- Alto	23 (6%)	27 (11%)	

4.1.2. Características de los pacientes de la serie de validación

Esta serie incluyó 237 pacientes consecutivos, con similares características que la serie del Grupo Germinal, si bien los pacientes de la serie independiente eran más jóvenes en el momento del diagnóstico con una mediana de edad de 26 años, se diagnosticó mayor proporción de enfermedad retroperitoneal voluminosa (N3) y menos afectación N1, el porcentaje de pacientes metastásicos fue mayor (47%), así como mayor tasa de elevación de marcadores a nivel S2 y S3. La serie de validación también registró mayor porcentaje de pacientes en estadio IIIC y menos en estadio IIA, y mayor tasa de pacientes con mal pronóstico de la clasificación IGCCCG en comparación con la serie del Grupo Germinal (ver tabla 55).

Como muestra la tabla 56, hubo mayor proporción de pacientes que recibieron 4 ciclos de QT, y de resección de adenopatías retroperitoneales residuales. Progresó mayor porcentaje de pacientes (27%) que en la serie Germinal, mostrando mayor mortalidad (11%).

4.1.2.1. Características de los pacientes que presentaron el evento

De los 237 pacientes de la serie de validación, 35 (15%) presentaron el evento, lo que supone mayor incidencia que en el grupo a evaluar. Asimismo, en la serie de validación, se registraron más TVP de miembros inferiores (54%), más trombosis asociadas a catéter (31%), y menos TEPs. En cuanto al índice de Khorana, en la serie de validación hubo mayor número de pacientes de alto riesgo (ver tabla 57).

4.2. Factores predictivos de trombosis

4.2.1. Factores predictivos en la serie del Grupo Germinal

En el análisis univariante, los factores que se asociaron con incremento del riesgo de trombosis venosa fueron: la edad, los niveles de hemoglobina, la afectación ganglionar retroperitoneal voluminosa (N3), la presencia de metástasis a distancia, sobre todo las extrapulmonares, y los grupos de riesgo intermedio y mal pronóstico de la clasificación IGCCCG (ver tabla 58).

Tabla 58. Factores predictivos de trombosis venosa en la serie del Grupo Germinal.

	Trombosis venosa		HR	IC 95%	p
	No N (%)	Sí N (%)			
Número total de pacientes	353 (91%)	37 (9%)			
Edad (años)			1.04	1.00-1.08	0.0387
IMC (Kg/m²)			0.94	0.86-1.03	0.1604
Tabaquismo					
- Nunca fumador	197 (90%)	21 (10%)			
- Exfumador	24 (89%)	3 (11%)		0.62-1.81	0.8376
- Fumador activo	110 (90%)	12 (10%)			
Localización del tumor primario					
- Gonadal	339 (91%)	33 (9%)	1		
- Extragonadal	14 (78%)	4 (22%)	2.94	0.91-9.43	0.0706
Histología de carcinoma embrionario	182 (94%)	12 (6%)	0.55	0.25-1.18	0.125
Histología de teratoma	76 (90%)	8 (10%)	1.23	0.52-2.89	0.6373
Marcadores tumorales					
- AFP			1.11	0.98-1.27	0.1051
- β-HCG			1.11	1.00-1.23	0.0611
- LDHratio*			1.02	0.99-1.05	0.1962
Hemograma					
- Hemoglobina			0.74	0.63-0.87	0.0003
- Leucocitos			1.00	1.00-1.00	0.3879
- Plaquetas			1.00	1.00-1.00	0.5786
Afectación ganglionar (N)					
- N0	73 (96%)	3 (4%)	1		
- N1	115 (95%)	6 (5%)	1.27	0.31-5.24	0.7412
- N2	90 (95%)	5 (5%)	1.35	0.31-5.85	0.6866
- N3	75 (77%)	23 (23%)	7.46	2.15-25.93	0.0016
Metástasis (M)					
- M0	245 (96%)	11 (4%)	3.14		0.0102
- M1a	78 (88%)	11 (12%)	11.14	1.31-7.53	<0.0001
- M1b	30 (67%)	15 (33%)		4.69-26.46	
Clasificación IGCCCG					
- Buen pronóstico	264 (95%)	13 (5%)			
- Pronóstico intermedio	57 (86%)	9 (14%)	3.21	1.31-7.86	0.0109
- Mal pronóstico	32 (68%)	15 (32%)	9.52	4.16-21.80	<0.0001
Corticoides (mg/ciclo)			1.00	0.99-1.01	0.8071
G-CSF	196 (87%)	28 (13%)	2.16	0.91-5.12	0.0791
Resección de adenopatías retroperitoneales	69 (86%)	11 (14%)	1.74	0.82-3.70	0.1485

*LDHratio: Cociente entre la LDH del paciente y el valor máximo de referencia del laboratorio que realiza la determinación.

4.2.2. Factores predictivos en la serie de validación

En el grupo de validación, las variables que se asociaron con trombosis venosa fueron: los niveles de LDH (LDHratio), leucocitos, hemoglobina, y plaquetas basales, antes del inicio de la QT, la afectación ganglionar retroperitoneal voluminosa (N3), la presencia de metástasis a distancia extrapulmonares, y el grupo de mal pronóstico de la clasificación IGCCCG, como muestra la tabla 59.

Tabla 59. Factores predictivos de trombosis en la serie de validación.

	Trombosis Venosa		HR	IC 95%	p
	No N (%)	Sí N (%)			
Número total de pacientes	202	35			
Edad			1.03	0.99-1.06	0.1744
IMC (Kg/m²)			0.98	0.91-1.06	0.6604
Tabaquismo					
- Nunca fumador	98 (87%)	15 (13%)			
- Exfumador	12 (100%)	0 (0%)	0.61	0.36-1.05	0.0750
- Fumador activo	14 (88%)	2 (12%)			
Localización del tumor primario					
- Gonadal	197 (86%)	33 (14%)	1		
- Extragonadal	5 (71%)	2 (29%)	2.39	0.45-12.82	0.3101
Histología de carcinoma embrionario	90 (83%)	19 (17%)	0.88	0.42-1.88	0.75
Histología de teratoma	80 (82%)	18 (18%)	1.33	0.62-2.86	0.46
Marcadores tumorales					
- AFP			1.06	0.94-1.19	0.375
- β-HCG			1.10	1.00-1.21	0.0507
- LDHratio*			1.07	1.00-1.14	0.0443
Hemograma					
- Hemoglobina			0.83	0.73-0.95	0.0054
- Leucocitos			1.00	1.00-1.00	0.0273
- Plaquetas			1.00	1.00-1.00	<0.001
Afectación ganglionar (N)					
- N0	37 (93%)	3 (7%)	1		
- N1	42 (95%)	2 (5%)	0.59	0.09-3.71	0.5714
- N2	52 (95%)	3 (5%)	0.71	0.14-3.72	0.6869
- N3	71 (72%)	27 (28%)	4.69	1.33-16.49	0.0160
Metástasis (M)					
- M0	113 (90%)	12 (10%)	1		
- M1a	64 (82%)	14 (18%)	2.06	0.89-4.72	0.0878
- M1b	25 (74%)	9 (26%)	3.39	1.29-8.91	0.0133
Clasificación IGCCCG					
- Buen pronóstico	135 (91%)	14 (9%)			
- Pronóstico intermedio	35 (83%)	7 (17%)	1.93	0.72-5.14	0.1892
- Mal pronóstico	32 (70%)	14 (30%)	4.22	1.83-9.72	0.0007
Corticoides (mg/ciclo)			1.02	0.99-1.04	0.0873
G-CSF	180 (84%)	34 (16%)	3.59	0.47-27.71	0.2205
Resección de adenopatías retroperitoneales	65 (83%)	13 (17%)	1.25	0.59-2.63	0.5644

*LDHratio: Cociente entre la LDH del paciente y el valor máximo de referencia del laboratorio que realiza la determinación.

4.3. Modelo predictivo de trombosis

4.3.1. Modelo de Khorana

Se aplicó el modelo de Khorana a los pacientes con tumores de células germinales tratados con quimioterapia tipo BEP o EP. Se observa que en la serie del grupo germinal los factores descritos en el *score* de Khorana no se asociaron con mayor riesgo de trombosis, así como no lo fue la presencia de un riesgo alto en la clasificación de Khorana (ver tabla 60).

Tabla 60. Modelo de Khorana aplicado a la serie del Grupo Germinal.

	Trombosis venosa		HR	IC 95%	p
	No N (%)	Sí N (%)			
Hemoglobina					
- Baja	7 (88%)	1 (12%)	1.37	0.16-11.48	0.7698
- Alta			1		
Leucocitos					
- Altos	49 (89%)	6 (11%)	1.20	0.48-3.03	0.6982
- Bajos			1		
Plaquetas					
- Altas	43 (86%)	7 (14%)	1.68	0.70-4.07	0.248
- Bajas			1		
IMC (kg/m²)					
- Alto	9 (100%)	0 (0%)	0.01	0.00-2.37e+16	0.7824
- Bajo			1		
Índice de Khorana					
- Riesgo alto	21(91%)	2 (9%)	1.10		
- Riesgo intermedio	332 (90%)	35 (10%)	6	0.25-4.92	0.8938
			1		

4.3.2. Diseño de un modelo predictivo de trombosis venosa en tumores germinales

Se generó un modelo predictivo para el desarrollo de trombosis venosa en la serie del grupo germinal, en el que se incluyeron los principales factores descritos hasta la fecha o significativos en nuestro análisis. Las variables incluidas fueron: adenopatías retroperitoneales mayores de 5 cm (N3), metástasis no pulmonares (M1b), mal pronóstico de la clasificación IGCCCG, valor de LDH (LDHratio) y nivel de hemoglobina. Tras la aplicación del test estadístico ElasticNet, se obtuvo un coeficiente para cada variable (ver tabla 61).

Tabla 61. Coeficientes de las variables integradas en el modelo predictivo.

Variables	Abreviatura	Coefficiente
Intercepción		-2.22
Adenopatías retroperitoneales voluminosas (>5 cm)	N3	0.16
Metástasis viscerales extrapulmonares	M1b	0.19
Mal pronóstico IGCCCG	Poor Risk	0.22
LDHratio	LDH	0.00035
Hemoglobina (g/dl)	Hb	-0.011

Con estos coeficientes, se generó una fórmula capaz de predecir el riesgo de presentar una trombosis venosa en pacientes con tumores de células germinales (ver figura 17).

$$P(ETV) = \frac{e^{-2.22+0.16*N3+0.19*M1b+0.22*Poor\ risk+0.00035*LDH-0.011*Hb}}{1 + e^{-2.22+0.16*N3+0.19*M1b+0.22*Poor\ risk+0.00035*LDH-0.011*Hb}}$$

Figura 17. Fórmula de predicción de trombosis venosa. Abreviaturas: P (ETV): Probabilidad de trombosis venosa.

En la fórmula, la presencia de N3, M1b y el mal pronóstico de la clasificación IGCCCG se contabilizan como "1", respectivamente; la ausencia se contabiliza como "0". La hemoglobina basal y el valor de LDHratio se incluyen con el valor numérico que les corresponda.

4.3.3. Curva ROC del modelo en la serie del grupo germinal y en la de validación

Se generaron curvas ROC para analizar la capacidad predictiva del modelo. El área bajo la curva para el modelo predictivo generado en la serie del grupo germinal es 0.83 (IC 95% 0.76-0.91). En la serie independiente, el área bajo la curva fue de 0.98 (IC 95% 0.94-1), confirmando su efectividad y validando el modelo (ver figura 18).

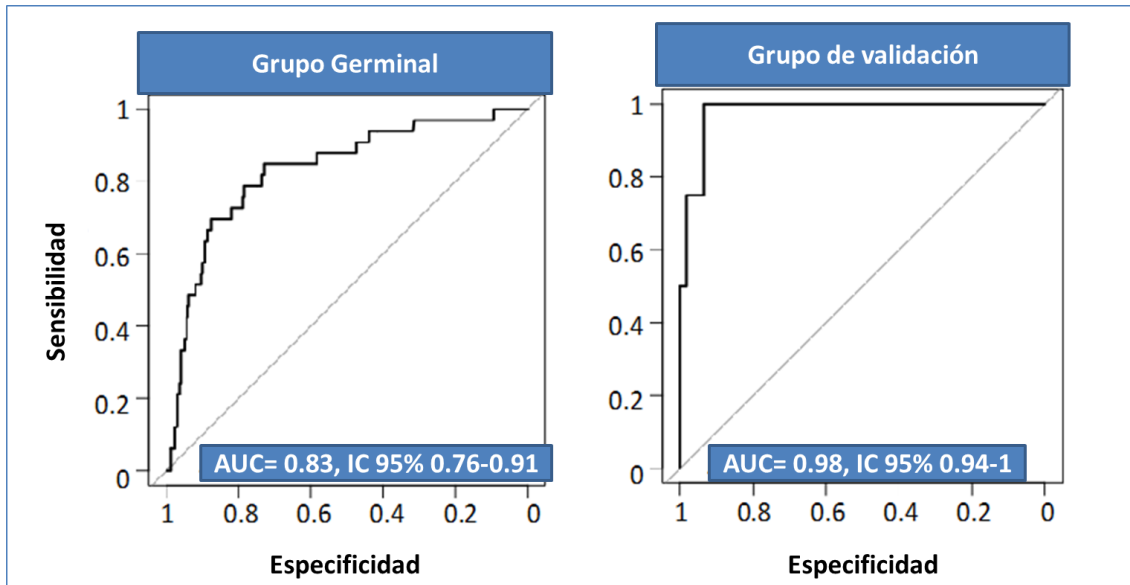


Figura 18. Curvas ROC del modelo predictivo en los pacientes del Grupo Germinal y en la serie de validación.

DISCUSIÓN

En este trabajo, se ha caracterizado la serie de tumores germinales tratados en la Región de Murcia. Esto ha servido para generar la hipótesis de que la trombosis podía ser un factor pronóstico desconocido hasta la fecha y que era necesario identificar los factores predictivos de trombosis más importantes. Para ello se presentó un nuevo estudio al grupo nacional dedicado al estudio e investigación en tumores germinales, el Grupo Germinal, y se amplió con otros centros nacionales (H. Central de Asturias) e internacionales (Instituto Nacional de Cancerología-INCAN) en México. Tras completar este nuevo estudio se ha confirmado que la trombosis es un factor pronóstico independiente de la clasificación internacional, especialmente en el subgrupo de pronóstico intermedio, y se ha elaborado un modelo predictivo que podría ser útil para identificar pacientes candidatos a trombopprofilaxis.

La literatura publicada y la práctica clínica diaria demuestran que los tumores germinales tratados con quimioterapia presenta un alto riesgo de trombosis, especialmente venosa. La incidencia de trombosis en estos pacientes ya ha sido publicada en series previas, la mayoría de ellas unicéntricas y recogiendo datos de pacientes con TCGs que recibían distintos esquemas de QT con platino (93). Los mecanismos de trombosis en pacientes con TCGs no están completamente aclarados, y pueden incluir factores procoagulantes liberados por células tumorales, compresión vascular, e inmovilización (68) (108). La activación endotelial y el aumento de la actividad procoagulante podrían ser mecanismos implicados en los eventos vasculares precoces inducidos por QT esquema BEP (209).

En la serie recogida en los hospitales públicos de la Región de Murcia, la incidencia de ETE ha sido del 11%, similar a lo publicado previamente, con una gran mayoría de eventos venosos (9%), sobre todo TVP, frente a los arteriales (2%), que también avala lo publicado hasta ahora (193) (202) (208) (206) (210). Además, en este trabajo se ha objetivado que la mayor parte de las trombosis ocurren durante los 3 primeros meses de quimioterapia. En lo que respecta al impacto negativo de las trombosis en la evolución clínica de los pacientes, en la serie de Murcia, se ha observado un descenso significativo tanto en SLP como en SG en los pacientes que presentaron trombosis (considerada globalmente, y separando venosas y arteriales). Tras ampliar la serie incluyendo sólo pacientes con enfermedad avanzada, se ha confirmado la incidencia y las características clínicas de los pacientes que presentaron la trombosis. Se ha analizado el valor pronóstico de los eventos trombóticos venosos confirmando menor SLP y SG en los pacientes del grupo de riesgo intermedio de la IGCCCG así como el descenso en la supervivencia asociado a la trombosis venosa al diagnóstico, identificado así un nuevo factor pronóstico no descrito hasta ahora. Estos resultados fueron validados en una cohorte independiente. Asimismo, además de los factores predictivos de trombosis ya descritos previamente, hemos concretado la relación con la trombosis de algunos de ellos, como la asociación entre la clasificación IGCCCG y los trombosis arteriales y venosas, sobre todo durante y tras la

quimioterapia. No resultó significativa la asociación entre la trombosis al diagnóstico y la clasificación IGCCCG en la serie de la Región de Murcia. Al ampliar la muestra, los factores predictivos fueron la edad, los niveles de hemoglobina, la afectación ganglionar retroperitoneal voluminosa (N3), la presencia de metástasis a distancia extrapulmonares y los grupos de riesgo intermedio y mal pronóstico de la IGCCCG. Estos hallazgos se validaron en la cohorte independiente. Además, se diseñó un modelo predictivo de trombosis, también validado en una serie independiente.

1. Caracterización de los eventos tromboembólicos

En este trabajo, inicialmente hemos caracterizado las principales variables clínicas relacionadas con los antecedentes, el diagnóstico, el tratamiento y la evolución del tumor germinales. En este contexto y centrándonos en las trombosis, conviene señalar las series clínicas publicadas hasta ahora y sus resultados. En 1988, Stefenelli *et al* publicaron una serie de 21 pacientes consecutivos con tumores testiculares y tratados con cisplatino, bleomicina y vinblastina en la que registraron un 38% de cardiopatía isquémica tipo ángor inestable, fenómeno de Raynaud en el 33% y 29% de isquemia transitoria en los pies (238). Ese mismo año, Cantwell *et al* publicaron una serie de 52 pacientes con TCGs metastásicos tratados con distintos esquemas de QT basada en platino. Describieron 10 eventos tromboembólicos (19%), 3 arteriales y 7 venosos (uno de ellos fatal) de forma aguda (mediana de 4 semanas desde el inicio de la QT) (2). En 1991, Stockler *et al* publicaron 3 casos de pacientes con TCGs con tromboembolismos venosos antes de iniciar el tratamiento con QT (207). Hassan *et al* describieron una serie en 1999 con 333 pacientes con TCGs metastásicos, con una incidencia de compresión de vena cava inferior del 9.3% (diagnosticada por TC). El 33% aproximadamente de estos pacientes, presentó complicaciones tromboembólicas (N=10), con 7 TVPs y 3 TEPs, uno de ellos mortal (201). En la serie de Weijl en el año 2000, se incluyen 179 pacientes con TCGs, pero sólo 79 de ellos (44%) tratados con BEP. En este estudio se describe una incidencia de ETE del 8.4% (15 pacientes, de los cuales diez habían sido tratados con esquema BEP), de los cuales 3 (17%) fueron arteriales (93). En la serie de Huddart publicada en 2003, se incluyeron 992 pacientes con TCGs tratados con quimioterapia en el Reino Unido entre 1982 y 1992. Se registró un 7% de incidencia de cardiopatía isquémica (68 eventos, incluyendo 18 muertes), incluyendo ángor, infarto de miocardio y muerte súbita. Después de una mediana de seguimiento de 10.2 años, los pacientes con tumores testiculares que recibieron quimioterapia tenían un incremento significativo del RR ajustado a la edad de 2.6 (IC 95% 1.2-5.8) para desarrollar eventos cardíacos comparado con pacientes con tumores testiculares tratados sólo con cirugía. Este aumento del riesgo no fue derivado de un incremento en los factores de riesgo cardiovasculares, lo que sugiere un efecto directo o indirecto del tratamiento a nivel coronario (202).

Piketty *et al* publicaron un estudio en 2005 con la intención de evaluar el riesgo de ETE en pacientes con TCG que recibían QT con cisplatino, comparar este riesgo con el de un grupo control con pacientes con cáncer no germinal e identificar factores de riesgo de ETE. La incidencia de ETE durante los primeros 6 meses desde el inicio de la QT se evaluó en 100 pacientes consecutivos con TCG y 100 controles con varias neoplasias, todos ellos recibiendo la primera línea de QT con cisplatino durante el mismo período de tiempo en el *Institut Gustave Roussy* de Francia. Después los datos fueron validados con un grupo de 77 pacientes tratados en Lyon, Francia. 19 pacientes (19%) (IC 95% 13-28) y 6 pacientes (6%) (IC 95% 3-13) tuvieron un ETE en el grupo con TCG y en el grupo con cáncer no germinal, respectivamente (RR=3.4; $p<0.01$). 3 pacientes del grupo con TCG murieron por TEP. El estudio concluye que los pacientes con TCG tienen más riesgo de desarrollar un ETE que aquellos pacientes con tumores no germinales tratados con QT con cisplatino. Este riesgo puede predecirse con los valores de LDH en suero y la superficie corporal (193). Nuver *et al* publican en 2005 un estudio prospectivo de cohortes en el que investigaron los cambios cardiovasculares inducidos por la QT en 65 pacientes con cáncer testicular tipo no seminoma diseminado. En esta serie, 6 pacientes (9%) presentaron un ETE, 2 de ellos arteriales (208).

En 2006, se publicó un estudio retrospectivo hecho en Holanda entre 1965 y 1995, que incluyó 2512 pacientes con TCGs tratados con QT. Con una mediana de seguimiento de 18.4 años, se objetivó un incremento de la incidencia de enfermedad arterial coronaria, definida como infarto de miocardio o angina, comparado con pacientes de igual edad y sexo de la población general, con un RR de 1.17 (1.04-1.31). En el análisis multivariante, la quimioterapia con cisplatino, vinblastina y bleomicina (PVB) se asoció con un incremento del riesgo de casi el doble [1.9 veces (IC 95% 1.7-2.0)] de infarto de miocardio, mientras que la QT con bleomicina, etopósido y cisplatino (BEP) se asoció con un incremento del riesgo cardiovascular de 1.5 veces (IC 95% 1.0-2.2), pero no se relacionó con un aumento del riesgo de infarto de miocardio (HR=1.2; IC 95% 0.7-2.1) (184). En una publicación del seguimiento de la misma cohorte, la QT con cisplatino y bleomicina (PVB o BEP) incrementó el riesgo de enfermedad cardiovascular en 1.7 veces (IC 95% 1.1-2.5) (239).

Cheng *et al*, en su publicación de 2009 recogen 3 casos clínicos de trombosis arteriales en pacientes tratados con cisplatino por TCGs de buen pronóstico (50). Un paciente de 58 años, sin factores de riesgo cardiovasculares, presentó, tras 2 ciclos de QT por un seminoma clásico estadio IIC, una trombosis de la arteria ilíaca externa derecha, que precisó una angioplastia y trombectomía. Otro paciente de 37 años, con un tumor mixto estadio III, presentó una trombosis arterial aguda en miembro inferior derecho tras el primer ciclo. Se le practicó una trombolisis con factor activador del plasminógeno tisular (tPA) y continuó tratamiento con HBPM. A pesar de la buena evolución inicial que permitió continuar la quimioterapia, tras el tercer ciclo de BEP el

paciente presentó una reagudización de la trombosis refractaria a trombolisis precisando finalmente una amputación infracondílea.

Haugnes *et al* evaluaron en 2010 la incidencia de factores de riesgo cardiovascular y, a largo plazo, de enfermedad cardiovascular entre 990 pacientes que habían sido tratados de tumores de células germinales de testículo en 5 hospitales noruegos entre 1980 y 1994. La mediana de seguimiento fue de 19 años. 92 pacientes (9.9%) presentaron eventos cardiovasculares durante ese tiempo. Todos los grupos de tratamiento (RT y/o QT) presentaron un incremento significativo de los factores de riesgo cardiovascular y del uso de antihipertensivos comparados con los controles sanos de la población general. Aquellos pacientes que habían recibido RT (OR=2.3, IC 95% 1.5-3.7) y radioterapia/quimioterapia (OR=3.9, IC 95% 1.4-10.9) también presentaron una mayor prevalencia de diabetes que la población general. En el análisis multivariante, se confirmó el incremento de riesgo de enfermedad aterosclerótica en todos los grupos [RT (HR=2.3, IC 95% 1.04-5.3), QT (HR=2.6, IC 95% 1.1-5.9) y en la combinación de QT/RT (HR=4.8, IC 95% 1.6-14.4)] comparado con aquellos que se trataron sólo con cirugía ($p=0.02$). En particular, el tratamiento solo con BEP incrementa el riesgo de enfermedad coronaria 5.7 veces (IC 95% 1.9-17.1) comparado con cirugía sola e incrementa el riesgo para infarto de miocardio 3.1 veces (IC 95% 1.2-7.7) comparados con los controles de la misma edad (240) (241). En 2013, Honecker *et al*, publicaron un análisis retrospectivo de la incidencia y factores de riesgo de ETE venoso en 193 pacientes con TCGs tratados con QT con cisplatino en Hamburgo (Alemania) entre 2000 y 2009. Obtuvieron una incidencia de ETE venoso del 11% (22 pacientes). Sólo 4 eventos ocurrieron durante la QT, mientras que la mayoría se diagnosticaron antes de iniciarla (206). A pesar de la evidencia que muestran algunos estudios antiguos [al menos 3 publicaciones de series retrospectivas no fueron capaces de encontrar una correlación entre complicaciones cardiovasculares agudas, tumores de células germinales y quimioterapia (242) (243) (244)], en 2015 Fung *et al* publicaron una gran serie en la que se objetiva un aumento significativo de mortalidad ($n=54$) por enfermedad cardiovascular (coronaria y cerebrovascular) en pacientes con TCGs tratados con QT (RR=1.36, IC 95% 1.03-1.78) durante el primer año tras el diagnóstico (205).

Srikanthan *et al* publicaron en 2015 una cohorte de 216 pacientes con TCGs diseminados, con una tasa de ETE venoso durante la QT del 10% (210). En la serie de Lubberts *et al*, se recogen 73 pacientes con TCGs en tratamiento con esquema (B)EP, con una incidencia de 8 eventos tromboembólicos (11%), 4 arteriales y 4 TEPs (209). En 2016, Gizzi *et al* publican una serie de 295 pacientes con TCGs en tratamiento con QT (adyuvante o de primera línea de enfermedad avanzada) con cisplatino y evalúan el impacto de la trombopprofilaxis en los pacientes con riesgo de ETE venoso, según los niveles de LDH y la superficie corporal. 16 pacientes, presentaron un ETE venoso antes del inicio de la QT y 38 (14%) durante la QT, incluyendo 26 TVPs, 10 tromboflebitis

superficiales y 2 trombosis arteriales (123). Además, se han publicado también casos clínicos de eventos tromboembólicos en mujeres con TCGs (245).

Estos datos evidencian que los pacientes con TCG tienen 3 veces más riesgo de ETE (sobre todo venoso) durante la QT y en los meses posteriores, y que tienen el doble de riesgo de eventos cardíacos a largo plazo.

De acuerdo con la bibliografía mencionada, en este estudio se ha registrado una alta incidencia (11%) de ETE en pacientes diagnosticados de TCG en tratamiento con QT en los hospitales públicos de la Región de Murcia entre 1998 y 2014, así como una mortalidad del 4.5%. Uno de estos pacientes sufrió un TEP que fue mortal. Esta elevada incidencia ha sido ya descrita con anterioridad, como en el estudio de Weijl (93), ya comentado; el de Piketty (193), con un 19% de incidencia de tromboembolismo; el de Nuver (208), con el 11%, o, más recientemente, el de Gizzi (123), con el 14%. De los 22 pacientes que presentaron trombosis, 18 eventos fueron venosos y 4 arteriales; esta distribución también coincide con las observadas en publicaciones previas (2) (93) (202) (208). Más de la mitad de estos eventos ocurrieron durante la QT, en concreto durante los 3 primeros meses, tanto arteriales como venosos.

En la serie ampliada, la incidencia de trombosis venosa fue del 9% (exactamente igual que la incidencia de eventos venosos en la serie de la Región de Murcia), si bien en esta serie, la mayoría de eventos registrados fueron TEPs y no TVPs. La mayoría de los pacientes que presentaron el evento pertenecían al grupo de mal pronóstico de la IGCCCG, al igual que en la serie de la Región de Murcia.

2. Significado pronóstico de la trombosis

El significado pronóstico de los eventos tromboembólicos en pacientes con TCG es desconocido. En este estudio, se ha intentado evaluar este asunto en pacientes tratados con la quimioterapia de elección. El análisis de las implicaciones clínicas de los eventos trombóticos en esta serie, objetiva que el desarrollo del ETE se tradujo en menor SLP y SG, tanto para las trombosis en conjunto, como si se separan los eventos venosos y los arteriales. Del mismo modo, si se tiene en cuenta el momento de la trombosis respecto a la QT, la SLP y la SG disminuyen de forma significativa independientemente de si ocurre antes, durante o después de la QT, si bien el grupo que la presenta al diagnóstico muestra un descenso de la SLP y SG más llamativo, a expensas de los pacientes que desarrollaron un ETE venoso, ya que no se registró ningún ETE arterial al diagnóstico.

Tras conocer los resultados preliminares de la serie de Murcia, se decidió ampliar el estudio para confirmar los resultados en una serie también multicéntrica

que permitirá mayor tamaño muestral, con el objetivo de optimizar la metodología y los resultados.

En la serie ampliada, se ratifica que los ETEs venosos en pacientes con tumores de células germinales se asocian con un pronóstico adverso, con menor SLP y SG. Hay que destacar que este pronóstico adverso no se asocia directamente con las complicaciones tromboembólicas, sino con la progresión de la enfermedad y la muerte por el tumor. Además, se encontró que el pronóstico adverso es particularmente evidente en el grupo de pronóstico intermedio, dónde se incrementa el riesgo de recaída más de 9 veces y el riesgo de muerte casi 12 veces, teniendo en cuenta que el grupo de riesgo intermedio se ve afectado por factores pronósticos adicionales. Mientras que la supervivencia en el grupo de riesgo intermedio es buena, la identificación de un subgrupo con peores resultados es significativa ya que esto puede ayudar en el diseño de ensayos clínicos futuros o en la administración de tratamientos para más agresivos para esta población.

Esta cohorte de 14 centros adscritos al Grupo Germinal es la mayor serie de tumores de células germinales revisada para el desarrollo de ETE venoso, sin restringirse a los eventos que se presentaron durante la QT, sino que también se incluyeron los ETEs que ya estaban presentes al diagnóstico y aquellos que ocurrieron tras la primera línea de tratamiento (29% y 16% respectivamente).

Estos hallazgos fueron validados en una cohorte independiente de pacientes tratados de acuerdo a los protocolos internacionales. Aunque las características de los pacientes fueron similares en el Grupo Germinal y en el de validación, el grupo de validación se asoció con enfermedad más avanzada y una mayor proporción de pacientes de pronóstico intermedio y mal pronóstico; como secuencia, también se asoció con mayor número de ciclos de QT, mayor tasa de resección de la enfermedad retroperitoneal residual y con una tasa más elevada de progresión y muerte. Llama la atención, que en el grupo de validación también se registrara mayor tasa de trombosis. El grupo de validación incluyó hospitales no relacionados con el Grupo Germinal español, lo que podría suponer cierta disparidad en la muestra de pacientes que podría explicar las diferencias ya que en ambos grupos no se extrajeron de la misma población. La confirmación del significado pronóstico del ETE venoso en el grupo de validación apoya los resultados.

La tasa de eventos tromboembólicos en este estudio (9%) es similar a la descrita por otros grupos (93) (246). Igual que en los artículos previos, la trombosis venosa profunda fue el ETE venoso más frecuente.

Más del 25% de los eventos tromboembólicos venosos estaban ya presentes al diagnóstico. Estos eventos han sido frecuentemente excluidos del análisis en otras series que estudiaban el papel de la QT al desarrollo de trombosis. Sin embargo, estos eventos son de particular interés, ya que son inducidos únicamente por el tumor,

directamente o indirectamente, sin ninguna contribución de la QT. El significado pronóstico de estos eventos puede ser especialmente útil, puesto que están presentes en el momento en el que los pacientes son asignados a su grupo de riesgo y se plantea el tratamiento.

En esta investigación, se observa que la presencia de ETE venoso al diagnóstico se relaciona con un incremento en el riesgo de progresión y muerte, en particular en los pacientes de pronóstico intermedio de la clasificación IGCCCG. Cabe destacar que todas las muertes de este grupo se relacionaron con progresión de la enfermedad, y ninguna con complicaciones del tromboembolismo. Este resultado podría indicar un comportamiento biológico diferente en cuanto a la agresividad de estos tumores y la necesidad de caracterizarlos de forma más específica.

Más del 50% de los ETEs ocurren durante la QT. Estos eventos podrían estar influidos por otros factores, incluidos los vinculados a la QT. La quimioterapia con cisplatino se asocia con el desarrollo de trombosis venosa en otros tipos de cáncer, y también contribuye a la formación de trombosis en los tumores de células germinales (168) (247) (248). La quimioterapia con cisplatino se asocia con daño vascular precoz y con toxicidad cardiovascular tardía (208) (249). Esto podría ser clínicamente significativo ya que un paciente en del grupo a evaluar (Germinal) murió por un TEP después del primer ciclo de BEP. Este evento destaca la necesidad de identificar pacientes de alto riesgo para el desarrollo de complicaciones tromboembólicas y la oportunidad de prevenir ETEs venosos en una población en la que la quimioterapia consigue tasas de curación elevadas. Se precisan estudios profilácticos dirigidos a la prevención de ETEs venosos durante la QT en pacientes de alto riesgo.

Los ETEs venosos tras la QT también constituyen un subgrupo bien definido. Los factores que pueden influir en estos eventos también son complejos, incluyendo el daño vascular residual como un efecto tardío de la QT, así como la resección quirúrgica de la enfermedad residual y la recaída y progresión tumoral.

Una limitación de este estudio es que es retrospectivo. Para reducir esta limitación, los pacientes fueron incluidos empezando en 2004, cuando la mayoría de hospitales ya contaban con registros electrónicos. Además, los resultados fueron validados en una población de pacientes completamente independiente, incluyendo pacientes de un sistema sanitario distinto. Otra limitación del estudio es la baja frecuencia de ETE venoso al diagnóstico, lo que disminuye la potencia de esta variable y hace algunos intervalos de confianza particularmente largos.

La presencia de ETE venoso al diagnóstico se asocia con pronóstico adverso que se relaciona con un mayor riesgo de progresión y muerte asociada al cáncer. Esto podría tener implicaciones para el manejo de los pacientes porque éste se presenta antes de la decisión terapéutica. La contribución de este factor a la clasificación

IGCCCG, en particular en el grupo de pronóstico intermedio, debería estudiarse mejor antes de realizar variaciones en el tratamiento. También se debería estudiar la influencia del ETE venoso al diagnóstico en el pronóstico de los pacientes en recaída. Asimismo, habría que destacar que en esta serie de tumores germinales diseminados tratados con los esquemas de quimioterapia BEP o EP del registro español de tumores germinales, la supervivencia de los pacientes es muy buena, con el 93% de los pacientes vivos con una mediana de seguimiento de 49 meses.

En conclusión, esta es la primera vez que se publica el significado pronóstico del ETE venoso en los tumores de células germinales avanzados, en particular en los pacientes del grupo de riesgo intermedio. Se ha identificado la trombosis venosa al diagnóstico como un nuevo factor pronóstico en el TCG diseminado. Esto podría reflejar una biología diferente, y debería incluirse en futuros estudios adecuadamente diseñados para mejorar la clasificación IGCCCG. Todos estos datos justificarían el desarrollo de un ensayo clínico que compare la administración de anticoagulación profiláctica en pacientes con TCGs que reciben QT con cisplatino y presenten algunas de las características predictivas del ETE, con la finalidad de aclarar el impacto de la trombopprofilaxis en la morbimortalidad de estos pacientes.

3. Factores relacionados con el desarrollo de trombosis y diseño de un modelo predictivo

En la serie de Murcia, la edad (como variable continua y como variable categórica en mayores de 30 años), la localización extragonadal del tumor primario, adenopatías retroperitoneales mayores de 5 cm, la presencia de metástasis a distancia, la clasificación IGCCCG y el número de ciclos de QT, se asocian con mayor riesgo de eventos tromboembólicos. La mayoría ocurren durante la primera línea de quimioterapia.

Como en estudios previos, en el análisis univariante aparece la edad como variable continua y como variable categórica en mayores de 30 años como factor predictivo de trombosis, no sólo para las arteriales, como ya se había descrito anteriormente (202) (215), sino también para las venosas. La edad es uno de los factores de riesgo conocidos más claramente asociados al desarrollo de ETE en personas sin patología previa. Se puede suponer, por tanto, que presentar 2 factores de riesgo independientes como la edad y un estado procoagulante como es la quimioterapia, aumentará el riesgo de ETEs. Observa Weijl (93) en su artículo de 2005 que la mayoría de los casos de trombosis descritos se asocian con una edad mayor de la media de edad de los pacientes con TCG. Sin embargo, ningún estudio ha podido confirmarlo de forma significativa y no resulta significativa en nuestro análisis multivariante.

Además, en la serie de la Región de Murcia se confirman posibles factores relacionados con el desarrollo de trombosis ya descritos, como la clasificación IGCCCG, la localización primaria extragonadal (sobre todo para los eventos arteriales), las metástasis retroperitoneales voluminosas y la enfermedad a distancia. Sin embargo, no se evidencia otros factores descritos como la relación entre la histología de carcinoma embrionario con el desarrollo de trombosis, los niveles de los marcadores tumorales ni de LDH, las dosis de corticoides utilizadas como antiemético, ni los factores clásicos de riesgo cardiovascular (a excepción del tabaquismo para el desarrollo de eventos tromboembólicos arteriales), ni se ha llevado a cabo la determinación de la capa íntima-media arterial, el magnesio en sangre, ni el factor Von Willebrand que podrían estar implicados.

En el análisis de los posibles factores predictivos de trombosis en la serie del Grupo Germinal, se han identificado las siguientes variables: edad, los niveles de hemoglobina, la enfermedad retroperitoneal voluminosa (N3), las metástasis viscerales extrapulmonares, y la clasificación pronóstica IGCCCG.

La mayoría de estas variables ya se habían publicado previamente como factores de riesgo de trombosis en pacientes con tumores de células germinales: la edad avanzada como factor de riesgo de trombosis ha sido publicada por Fung *et al* en 2015 (205); el valor pronóstico de las adenopatías retroperitoneales mayores de 5 cm fue publicado por primera vez por Cantwell *et al* en 1988 (2), y ha sido confirmado en estudios posteriores (206) (210); las metástasis viscerales extrapulmonares (123), sobre todo las hepáticas (93); riesgo intermedio (206) (210) y alto (210) de la clasificación IGCCCG; niveles elevados de LDH (193) (206); y anemia, ya publicada por Khorana como factor predictivo de trombosis en su estudio en pacientes con cáncer de diferentes localizaciones (82). Llama la atención que en la serie del Grupo Germinal los factores descritos en el *score* de Khorana no se asociaron con mayor riesgo de trombosis, así como no lo fue la presencia de un riesgo alto en la clasificación de Khorana. La aplicación del modelo en la serie independiente confirma la validez del mismo (ver figura 18).

Estos factores podrían intervenir en el aumento de la incidencia de trombosis de distinta forma. La edad avanzada al diagnóstico del TCG se asocia con un incremento de la mortalidad por enfermedad cardiovascular en pacientes que recibieron QT en el estudio de Fung *et al* (205); esto podría explicarse por la toxicidad vascular del cisplatino sumada a factores de riesgo preexistentes. La enfermedad abdominal voluminosa (adenopatías retroperitoneales de al menos 5 cm y metástasis hepáticas) podrían generar una acción mecánica compresiva que explicara las trombosis en venosas en miembros inferiores hasta vena cava inferior, pero este mecanismo parece poco probable, ya que la mayoría de los pacientes con trombosis no presentaron compresión de grandes vasos ni todos presentaron la trombosis en miembros inferiores; además, si la mayoría de las trombosis tienen lugar durante la

quimioterapia, dada la quimiosensibilidad de los TCGs, en el momento de la trombosis la masa tumoral debería estar disminuyendo (93). Otra posibilidad podría ser la alteración de la síntesis de factores de la coagulación en un hígado metastásico (93). Los niveles elevados de LDH podrían estar en relación con el volumen tumoral, sobre todo en histología de seminoma (206).

De estos factores implicados en el desarrollo de trombosis y tras comprobar que el índice de Khorana elevado no fue capaz de predecir las trombosis, se han analizado 5 variables con valor predictivo independiente en pacientes con tumores de células germinales que combinadas generan un modelo de evaluación de riesgo. Este modelo permite estimar la probabilidad de trombosis venosa en aquellos pacientes en estadio avanzado que van a precisar tratamiento con QT. Además, se trata de un instrumento factible de utilizar a nivel asistencial, con una capacidad predictiva estadísticamente significativa y validada en una cohorte independiente.

En conclusión, éste es el primer intento de diseñar un modelo de cuantificación del riesgo de trombosis venosa específico para pacientes con tumores de células germinales diseminados. Para ello, el modelo supone una herramienta sencilla e incorpora variables significativas en la evolución de la enfermedad y de fácil acceso a nivel asistencial.

Posteriormente, dada la importancia pronóstica de la trombosis, habría que diseñar estudios para investigar el impacto de posibles estrategias de tromboprolifaxis en esta población. Considerando la incidencia de trombosis venosa en el brazo control (del 10%) en el ensayo CONKO-004 (137) que analizaba la incidencia de trombosis venosa en pacientes con cáncer de páncreas avanzado tras la introducción de enoxaparina, y los resultados de disminución de la incidencia al 1% en el brazo de la enoxaparina aunque sin beneficio significativo en supervivencia, parece justificado y razonable plantear un ensayo similar en los pacientes con TCGs.

Este planteamiento ya ha sido llevado a cabo por el grupo de Gizzi, que tras publicar el valor predictivo de trombosis de los niveles de LDH y del área de superficie corporal, decidieron diseñar un protocolo para prevención de trombosis en pacientes con TCGs que fueran a recibir QT, de forma que aquellos que presentaron uno o ambos factores de riesgo, recibieron profilaxis con HBPM. En un estudio observacional, compararon los resultados obtenidos con una cohorte control de su mismo centro con factores de riesgo que no recibió profilaxis. Como resultado, hubo un descenso no significativo de la incidencia de TVP, sin impacto en supervivencia. Indican los autores que al no tratarse de un ensayo aleatorizado, pacientes sin otros factores de riesgo recibieron profilaxis y otros pacientes con más factores de riesgo no la recibieron, lo que dio lugar a grupos pequeños con intervalos de confianza muy amplios (123).

Se necesitan ensayos aleatorizados para conocer el impacto de estrategias de tromboprolifaxis en esta población.

4. Reflexiones sobre los resultados obtenidos en la serie de la Región de Murcia

El tumor de células germinales de testículo (TCGs) es el cáncer de órgano sólido más frecuente en varones entre 15 y 35 años, con una tasa de curación de más del 90% tras la introducción de la QT tipo BEP en los años 70. En la cohorte de pacientes con diagnóstico de tumores de células germinales tratados con quimioterapia en la Región de Murcia se ha obtenido una SG a los 5 años de 87%. Los resultados son satisfactorios en los pacientes con tumores localizados y en los diseminados de pronóstico bueno e intermedio. Los pacientes con tumores localizados tratados con quimioterapia adyuvante presentan una supervivencia del 100% a 5 años y los pacientes con tumores diseminados de pronóstico bueno e intermedio presentan así mismo una SG a 5 años del 98% y 89%, respectivamente. Estos resultados son similares a los observados en la serie del Grupo Germinal en los tumores diseminados, con una SG a los 5 años del 99% y 87%, y son superiores numéricamente a los resultados descritos en la serie del IGCCCG, donde la SG a 5 años era del 91 y 80%, respectivamente. Sin embargo, en los pacientes de mal pronóstico estos resultados son inferiores a lo esperado, con una SG a 5 años del 36%, frente al registro del Grupo Germinal, con una SG a los 5 años del 52% y la serie del IGCCCG con una SG a 5 años del 48%. Sin embargo, y pese a que estos resultados merecen ser revisados con más detalle, debemos ser prudentes al establecer conclusiones, pues el estudio presenta limitaciones metodológicas importantes. En primer lugar, nos enfrentamos a la Ley de los números pequeños, donde tamaños muestrales pequeños tienden a sobreestimar valores extremos, debido a que se asocia con un elevado error de estimación. Cabe destacar que el número de pacientes de mal pronóstico en la Región de Murcia es de 29, y que el intervalo de confianza al 95% de la estimación se encuentra entre 22% y 61%, valores que engloban los valores esperados. Este error se reduce a medida que las series incluyen más pacientes, como en la serie del Grupo Germinal (N=49) y mucho más en la serie del IGCCCG (N=832). Asimismo, el estudio no ha sido controlado para factores pronósticos conocidos adicionales en el subgrupo de mal pronóstico, entre los que se encuentra, por ejemplo, la presencia de primario extragonadal. En la serie de la Región de Murcia el 32% (7/29) de los pacientes de mal pronóstico presenta primario extragonadal frente a un 8% (4/49) de los pacientes del registro del Grupo Germinal. Es aceptado que los pacientes con primario extragonadal, particularmente con localización mediastínica y de estirpe no seminoma, tienen una evolución notablemente peor. Estas limitaciones hacen difícil establecer conclusiones, pero generan hipótesis y han dado lugar a un proyecto específico centrado en tumores de mal pronóstico que se encuentra actualmente en elaboración. Cabe destacar que los pacientes de mal pronóstico han sido tratados en 3 centros diferentes (Hospital Morales Meseguer, 15 pacientes; Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, 9 pacientes; y H. Santa María del Rosell-Santa Lucía, 5 pacientes), lo que limita la

experiencia de los equipos en el tratamiento de los mismos. En el centro en que se trataron más de la mitad de estos pacientes (15 de los 29), el hospital Morales Meseguer (centro promotor de este estudio, miembro del Grupo Germinal y que cuenta con oncólogos dedicados a la patología desde su creación), los resultados son discretamente mejores, con una SG a 5 años de 42%, siendo superior si se analizan los tumores de mal pronóstico de origen gonadal, con una SG a 5 años del 48% (IC 95% 0.24-0.95).

El tratamiento de pacientes con tumores germinales de mal pronóstico supone un reto importante para los sistemas sanitarios, pues se acepta que la experiencia del centro que lo trata, medido por el número de pacientes tratados por centro, y la integración multidisciplinar se asocia con una mayor supervivencia de los pacientes. Debido a esto, el Ministerio competente en materia de Sanidad ha creado la acreditación nacional de equipos especializados para el tratamiento de los tumores germinales de mal pronóstico. En la Región de Murcia, ninguno de los 2 hospitales que lo ha solicitado, Hospital Morales Meseguer y Hospital G.U. Virgen de la Arrixaca, ha sido acreditado, debido fundamentalmente al número insuficiente de pacientes tratados en cada centro, tanto en el tratamiento con quimioterapia como en la realización de cirugías retroperitoneales. Esto, junto con los resultados obtenidos en este trabajo, pone en evidencia el actual sistema sanitario para el tratamiento de los tumores germinales de mal pronóstico en la Región de Murcia. Por tanto, es necesaria la centralización de estos pacientes en un único centro o la creación de un equipo regional inter-hospitalario que permita optimizar y monitorizar estrechamente el tratamientos de estos pacientes, así como los resultados obtenidos en supervivencia. Esta nueva organización permitiría indudablemente mejorar los resultados de salud en estos pacientes, además de permitir la acreditación de dicha unidad y por lo tanto, garantizar a los pacientes el mejor tratamiento disponible.

5. Limitaciones del estudio

A pesar de contar con una amplia cohorte de validación, este estudio presenta múltiples limitaciones. Entre ellas encontramos la naturaleza retrospectiva del estudio, el número limitado de pacientes incluidos y, a pesar de ser multicéntrico e incluir un centro en México, estar restringido a un área geográfica concreta. Pese a estas limitaciones, este estudio representa una muestra homogénea de pacientes tratados con una quimioterapia de primera línea basada en platino y etopósido (BEP y EP) y está en consonancia con otros estudios ya publicados como los mencionados con anterioridad.

La primera parte del estudio focalizada en la Región de Murcia puso de manifiesto la existencia de una incidencia elevada de fenómenos tromboembólicos en un subgrupo de pacientes jóvenes y con tumores curables, y confirmó la necesidad de

realizar una investigación más exhaustiva para identificar los fenómenos fisiopatológicos subyacentes, corroborar factores predictivos de trombosis y la implicación de ésta en la supervivencia, y comprobar la eficacia de la profilaxis antitrombótica en estos pacientes comparada con el seguimiento estrecho.

El estudio con la ampliación a otros centros del Grupo Germinal muestra las siguientes limitaciones: se trata de cohortes retrospectivas, sólo es aplicable en estadio avanzados al diagnóstico (estadios IS-III), no se incluyen factores asociados a trombosis ya descritos como el grosor de las capas de la arteria carótida, factor von Willebrand o factor tisular y en esta sección se incluyeron únicamente pacientes con eventos venosos.

CONCLUSIONES

1. En este estudio, multicéntrico e internacional, que incluye pacientes de un registro de tumores germinales del Grupo Germinal y de otros centros relevantes, se objetiva una elevada incidencia de eventos tromboembólicos, entre el 9 y el 11% en los pacientes con tumores de células germinales tratados con quimioterapia. Se objetivan 3 momentos de desarrollo, al diagnóstico, durante la quimioterapia de primera línea y posterior. La mayoría de los eventos tromboembólicos ocurren durante la quimioterapia y afectan al territorio venoso, principalmente a los miembros inferiores.

2. Los eventos tromboembólicos son clínicamente significativos y tienen significado pronóstico en los pacientes con tumores de células germinales en estadio diseminado tratados con quimioterapia, en particular en los pacientes del grupo de riesgo intermedio de la clasificación IGCCCG, asociándose con un peor pronóstico. Este peor pronóstico no parece estar relacionado con el evento trombótico de forma directa. Las trombosis venosas al diagnóstico se asocian también con un peor pronóstico y podrían ser relevantes en la toma de decisiones terapéuticas.

3. Se ha desarrollado un modelo predictivo de trombosis, que identifica los principales factores clínicos asociados con el desarrollo de trombosis, que son: la presencia de adenopatías voluminosas retroperitoneales; la presencia de metástasis a distancia extrapulmonares; el grupo de mal pronóstico de la clasificación IGCCCG; la elevación de los niveles de LDH y los niveles de hemoglobina. Este modelo podría ser útil para diseñar un estudio de profilaxis antitrombótica en estos pacientes.

REFERENCIAS

1. De Trincao R, Espiritosanto J, Leita0 A. Duhring-Brocq disease. Death from generalized thrombosis caused by chorioepithelioma metastases. *J Med (Oporto)*. 1961; 44: p. 537-546.
2. Cantwell BM, Mannix KA, Roberts JT, Ghani SE, Harris AL. Thromboembolic events during combination chemotherapy for germ cell-malignancy. *Lancet*. 1988; 2: p. 1086-1087.
3. Einhorn LH. C3ncer testicular. In Casciato DA, Territo MC. *Manual de Oncolog3a Cl3nica*. Baltimore: Lippincott; 2014. p. 300-308.
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016; 66(1): p. 7-30.
5. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017; 67(1): p. 7-30.
6. Gilbert D, Rapley E, Shipley J. Testicular germ cell tumours: predisposition genes and the male germ cell niche. *Nat Rev Cancer*. 2011; 11: p. 278-288.
7. Oosterhuis J, Looijenga L. Testicular germ-cell tumours in a broader perspective. *Nat Rev Cancer*. 2005; 5: p. 210-222.
8. Steele GS, Richie JP, Oh WK, Michaelson MD. UpToDate. [Online].; 2016 [cited 2016 Mayo]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-staging-of-testicular-germ-cell-tumors?source=search_result&search=thrombosis+and+germ+cell+tumor&selectedTitle=2~150.
9. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. International Germ Cell Consensus Classification: A prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol*. 1997; 15: p. 594-603.
10. Samuels BL, Vogelzang NJ, Kennedy BJ. Severe vascular toxicity associated with vinblastine, bleomycin, and cisplatin chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1987; 19: p. 253-256.
11. Aparicio J, Terrasa J, Dur3n I, Germ3-Lluch J, Giron3s R, Gonz3lez-Billalabeitia E, *et al*. SEOM clinical guidelines for the management of germ cell testicular cancer (2016). *Clin Transl Oncol*. 2016; 18: p. 1187-1196.
12. Makino T, Konaka H, Namiki M. Clinical features and treatment outcomes in patients with extragonadal germ cell tumors: A single-center experience. *Anticancer Res*. 2016; 36: p. 313-318.
13. Bokemeyer C, Nichols CR, Droz JP, Schmoll HJ, Horwich A, Gerl A, *et al*. Extragonadal germ cell tumors of the mediastinum and retroperitoneum: results from an international analysis. *J Clin Oncol*. 2002; 20: p. 1864-1873.
14. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, *et al*. EAU Guidelines on testicular cancer: 2011 update. *Actas Urol Esp*. 2012; 36: p. 127-145.
15. Motzer RJ, Nichols CJ, Margolin KA, Bacik J, Richardson PG, Vogelzang NJ, *et al*. Phase III randomized trial of conventional-dose chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue as first-line treatment for patients with poor-prognosis metastatic germ cell tumors. *J*

- Clin Oncol. 2007; 25: p. 247-256.
16. Sarkaria IS, Bains MS, Sood S, Sima CS, Reuter VE, Flores RM, *et al.* Resection of primary mediastinal non-seminomatous germ cell tumors: a 28-year experience at memorial sloan-kettering cancer center. *J Thorac Oncol.* 2011; 6: p. 1236-1241.
 17. Radaideh SM, Cook VC, Kesler KA, Einhorn LH. Outcome following resection for patients with primary mediastinal nonseminomatous germ-cell tumors and rising serum tumor markers post-chemotherapy. *Ann Oncol.* 2010; 21: p. 804-807.
 18. Logothetis CJ, Samuels ML, Trindade A, *et al.* The prognostic significance of endodermal sinus tumor histology among patients treated for stage III nonseminomatous germ cell tumors of the testes. *Cancer.* 1984; 53: p. 122-128.
 19. Medical Research Council. Prognostic factors in advanced nonseminomatous germ-cell testicular tumours: Results of a multicentre study. *Lancet.* 1985; 1: p. 8-12.
 20. Bosl G, Geller N, Cirrincione C, *et al.* Multivariate analysis of prognostic variables in patients with metastatic testicular cancer. *Cancer Res.* 1983; 43: p. 3403-3407.
 21. Vaeth M, Schultz HP, Von der Maase H, *et al.* Prognostic factors in testicular germ cell tumours-experience from 1058 consecutive cases. *Acta Radiol.* 1984; 23: p. 271-286.
 22. Birch R, Williams S, Cone A, *et al.* Prognostic factors for favourable outcome in disseminated germ cell tumors. *J Clin Oncol.* 1986; 4: p. 400-407.
 23. Stoter G, Sylvester R, Sleijfer DT, *et al.* Multivariate analysis of prognostic factors in patients with disseminated non-seminomatous testicular cancer: Results from a european organization for research on treatment of cancer multiinstitutional phase III study. *Cancer Res.* 1987; 47: p. 2714-2718.
 24. Droz J, Kramar A, Ghosn M, *et al.* Prognostic factors in advanced nonseminomatous testicular cancer. A multivariate logistic regression analysis. *Cancer.* 1988; 62: p. 564-568.
 25. Aass N, Klepp O, Cavallin-Stahl E, Dahl O, Wicklund H, Unsgooard B. Prognostic factors in unselected patients with nonseminomatous metastatic testicular cancer: A multicenter experience. *J Clin Oncol.* 1991; 9: p. 818-826.
 26. Mead GM, Stenning SP, Parkinson MC, Horwich A, Fossa SD, Wilkinson PM. The second medical research council study of prognostic factors in nonseminomatous germ cell tumors. *J Clin Oncol.* 1992; 10(1): p. 85-94.
 27. Koshida K, Kadono Y, Konaka H, Kitagawa Y, Imao T, Kobayashi T, *et al.* Chemotherapy of metastatic testicular germ cell tumors: relationship of histologic response to size reduction and changes in tumor markers. *Int J Urol.* 1998; 5: p. 74-79.
 28. Fossa S, Oliver R, Stenning S, Horwich A, Wilkinson P, Read G, *et al.* Prognostic factors for patients with advanced seminoma treated with platinum-based chemotherapy. *Eur J Cancer.* 1997; 33: p. 1380-1387.
 29. Collette L, Sylvester R, Stenning S, Fossa S, Mead G, de Wit R, *et al.* Impact of the treating institution on survival of patients with "poor-prognosis" metastatic nonseminoma. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91: p. 839-846.

30. Mazumdar M, Bajorin D, Bacik J, Higgins G, Motzer RJ, Bosl GJ. Predicting outcome to chemotherapy in patients with germ cell tumors: the value of the rate of decline of human chorionic gonadotrophin and alpha-fetoprotein during therapy. *J Clin Oncol.* 2001; 19: p. 2534-2541.
31. Fizazi K, Tjulandin S, Salvioni R, Germà-Lluch J, Bouzy J, Ragan D, *et al.* Viable Malignant cells after primary chemotherapy for disseminated nonseminomatous germ cell tumors: prognostic factors and role of postsurgery chemotherapy-Results from an international study group. *J Clin Oncol.* 2001; 19: p. 2647-2657.
32. Ebi H, Nakata M, Tahara M, Igarashi T, Kawada K, Itoh K, *et al.* Extragonadal germ cell tumors in Japan. *Cancer Sci.* 2003; 94: p. 1107-1111.
33. De Haas E, Zwart N, Meijer C, Nuver J, Boezen H, Suurmeijer A, *et al.* Variation in bleomycin hydrolase gene is associated with reduced survival after chemotherapy for testicular germ cell cancer. 2008; 26(11): p. 1817-1823.
34. Sharp DS, Carver BS, Eggener SE, Kondagunta GV, Motzer R, Bosl GJ, *et al.* Clinical outcome and predictors of survival in late relapse of germ cell tumor. *J Clin Oncol.* 2008; 26: p. 5524-5529.
35. Cierna Z, Mego M, Miskovska V, Machalekova K, Chovanec M, Svetlovska D, *et al.* Prognostic value of programmed-death-1 receptor (PD-1) and its ligand 1 (PD-L1) in testicular germ cell tumors. *Ann Oncol.* 2016; 27: p. 300-305.
36. Germá J, García del Muro X, Maroto P, Lianes P, Arranz J, Gumà J, *et al.* Patrón clínico y resultados terapéuticos obtenidos en el tumor germinal testicular en España a partir de una serie consecutiva de 1250 pacientes. *Med Clin (Barc).* 2001; 116(13): p. 481-486.
37. Boussios S, Attygalle A, Hazel S, Moschetta M, Mclachlan J, Okines A, *et al.* Malignant ovarian germ cell tumors in postmenopausal patients: The Royal Marsden experience and literature review. *Anticancer Res.* 2015; 35: p. 6713-6722.
38. Gershenson D, Del Junco G, Copeland L, Rutledge F. Mixed germ cell tumors of the ovary. *Obstet Gynecol.* 1984; 64(2): p. 200-206.
39. Solheim O, Gershenson DM, Tropé CG, Rokkones E, Sun CC, Weedon-Fekjaer H, *et al.* Prognostic factors in malignant ovarian germ cell tumors (the surveillance, epidemiology and end results experience 1978-2010). *Eur J Cancer.* 2014; 50(11): p. 1942-1950.
40. Gershenson D. Management of ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol.* 2007; 20(25): p. 2938-2943.
41. Abe A, Furumoto H, Yoshida K, Nishimura M, Irahara M, Kudo E, *et al.* A case of ovarian endometrioid adenocarcinoma with a yolk sac tumor component. *Int J Gynecol Cancer.* 2008; 18(1): p. 168-172.
42. Roth LM, Talerman A, Levy T, Sukmanov O, Czernobilsky B. Ovarian yolk sac tumors in older women arising from epithelial ovarian tumors or with no detectable epithelial component. *Int J Gynecol Pathol.* 2011; 30(5): p. 442-451.
43. Giuliani J, Marzola M, Pizzutilo P, Martinello R, Marzola A, Indelli M, *et al.* Ovarian endometrioid adenocarcinoma with a yolk sac tumor component in a postmenopausal woman: case report and review of the literature. *Clin Ovarian*

- Gynecol Cancer. 2012; 5(1): p. 31-32.
44. Meguro S, Yasuda M. Alfa-Fetoprotein-producing ovarian tumor in a postmenopausal woman with germ cell differentiation. *Ann Diagn Pathol.* 2013; 17(1): p. 140-144.
 45. Koi C, Kurita T, Kagami S, Matsuyaya A, Hachisuga T. A case of ovarian yolk sac tumor associated with endometrioid adenocarcinoma. *Gynecol Oncol Case Rep.* 2014; 9: p. 11-14.
 46. Pectasides D, Pectasides E, Psyrris A. Granulosa cell tumor of the ovary. *Cancer Treat Rev.* 2008; 34(1): p. 1-12.
 47. Umezu T, Kajiyama H, Terauchi M, Shihbata K, Ino K, Nawa A, *et al.* Long-term outcome and prognostic factors for yolk sac tumor of the ovary. *Nagoya J Med Sci.* 2008; 70(1-2): p. 29-34.
 48. Meisel JL, Woo KM, Sudarsan N, Eng J, Patil S, *et al.* Development of a risk stratification system to guide treatment for female germ cell tumors. *Gynecol Oncol.* 2015; 138: p. 566-572.
 49. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. In Balliere JB et Fils. *Clinique Medicale de l'Hotel-Dieu de Paris.* París; 1865. p. 654-712.
 50. Cheng E, Berthold D, Moore M, Durán I. Arterial thrombosis after cisplatin-based chemotherapy for metastatic germ cell tumors. *Acta Oncológica.* 2009; 48(3): p. 475-476.
 51. Lee A, Levine M. Venous thromboembolism and cancer: Risks and outcomes. *Circulation.* 2003 (suppl 1); 107: p. 17-21.
 52. Blom J, Doggen C, Osanto S, *et al.* Malignancies, prothrombotic mutations and the risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2005; 293: p. 715-722.
 53. Stein PD, Beemath A, Meyers F, *et al.* Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am J Med.* 2006; 119: p. 60-68.
 54. Heit J, Silverstein M, Mohr D, *et al.* Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population based case-control study. *Arch Intern Med.* 2000; 160: p. 809-815.
 55. Mitrugno A, Tormoen GW, Kuhn P, McCarty OJ. The prothrombotic activity of cancer cells in the circulation. *Blood Rev.* 2016; 30: p. 11-19.
 56. Aharon A, Brenner B. Microparticles, thrombosis and cancer. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2009; 22: p. 61-69.
 57. Gomes M, Deitcher S. Diagnosis of venous thromboembolic disease in cancer patients. *Oncology (Huntingt).* 2003; 17: p. 126-144.
 58. Imberti D, Agnelli G, Ageno W, *et al.* Clinical characteristics and management of cancer-associated acute venous thromboembolism: findings from the MASTER Registry. *Haematologica.* 2008; 93: p. 273-278.
 59. Connolly G, Khorana A. Risk stratification for cancer-associated venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2009; 22: p. 35-47.
 60. Kourlaba G, Relakis J, Mylonas C, Kapali V, Kontodimas S, Holm MV, *et al.* The humanistic and economic burden of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review. *Blood Coagul Fibrinolysis.* ; 26: p. 13-31.

61. Carrier M, Le Gal G, Wells P, *et al.* Systematic review: the Trousseau syndrome revisited: should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism? *Ann Intern Med.* 2008; 149: p. 323-333.
62. White RH, Chew HK, Zhou H, *et al.* Incidence of venous thromboembolism in the year before the diagnosis of cancer in 528693 adults. *Arch Intern Med.* 2005; 165: p. 1782-1787.
63. Rao MV, Francis CW, Khorana AA. Who's at risk for thrombosis? Approaches to risk stratifying cancer patients. In Khorana AA FC. *Cancer-associated thrombosis: New findings in translational science, prevention and treatment.*; 2007. p. 169-192.
64. Chew H, Wun T, Harvey D, *et al.* Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med.* 2006; 166: p. 458-464.
65. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, *et al.* Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost.* 2007; 5: p. 632-634.
66. Sorensen HT, Mellemkjaer L, Olsen JH, *et al.* Prognosis of cancer associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2000 343;: p. 1846-1850.
67. Hillen H. Thrombosis in cancer patients. *Ann Oncol.* 2000 Nov; Suppl 3: p. 273-276.
68. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, *et al.* Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood.* 2002; 100: p. 3484-3488.
69. Jafri M, Protheroe A. Cisplatin-associated thrombosis. *Anti-Cancer Drugs.* 2008; 19: p. 927-929.
70. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, *et al.* Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol.* 2006; 24: p. 484-490.
71. Lin J, Wakefield T, Henke PK. Risk factors associated with venous thromboembolic events in patients with malignancy. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2006; 17: p. 265-270.
72. Rodriguez AO, Wun T, Chew H, *et al.* Venous thromboembolism in ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2007; 105: p. 784-790.
73. Tateo S, Mereu L, Salamo S. Ovarian cancer and venous thromboembolic risk. *Gynecol Oncol.* 2005; 99: p. 119-125.
74. Fotopoulou C, duBois A, Karavas A, *et al.* Incidence of venous thromboembolism in patients with ovarian cancer undergoing platinum/placlitaxel-containing first-line chemotherapy: an exploratory analysis by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2008; 26: p. 2683-2689.
75. Chew H, Wun T, Harvey D, *et al.* Incidence of venous thromboembolism and the impact on survival in breast cancer patients. *J Clin Oncol.* 2007; 25: p. 70-76.
76. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, *et al.* Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer.* 2005; 104: p. 2822-2829.

77. Chew H, Davies A, Wun T. The incidence of venous thromboembolism among patients with primary lung cancer. *J Thromb Haemost.* 2008; 6: p. 601-608.
78. Alcalay A, Wun T, Khatri V, *et al.* Venous thromboembolism in patients with colorectal cancer: incidence and effect on survival. *J Clin Oncol.* 2006; 24: p. 1112-1118.
79. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics. *Thromb Haemost.* 2002; 87: p. 575-579.
80. Eichinger S, Hron G, Bialonczyk C, *et al.* Overweight, obesity, and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med.* 2008; 168: p. 1678-1683.
81. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *Am J Med.* 2005; 118: p. 978-980.
82. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, *et al.* Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood.* 2008; 111: p. 4902-4907.
83. Secin FP, Jilborn T, Bjartell AS, *et al.* Multi-institutional study of symptomatic deep venous thrombosis and pulmonary embolism in prostate cancer patients undergoing laparoscopic or robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2008; 53: p. 134-145.
84. Satoh T, Oki A, Uno K, *et al.* High incidence of silent venous thromboembolism before treatment in ovarian cancer. *Br J Cancer.* 2007; 97: p. 1053-1057.
85. Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med.* 2000; 160: p. 3415-3420.
86. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, *et al.* The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 1996; 125: p. 1-7.
87. Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, *et al.* A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTO project. *Ann Surg.* 2006; 243: p. 89-95.
88. Srkalovic G, Cameron NG, Rybicki L, *et al.* Monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma are associated with an increased incidence of venothromboembolic disease. *Cancer.* 2004; 101: p. 558-566.
89. Connolly G, Chen R, Hyrien O, *et al.* Incidence, risk factors and consequences of portal vein and systemic thromboses in hepatocellular carcinoma. *Thromb Res.* 2008; 122: p. 299-306.
90. Königsbrügge O, Pabinger I, Ay C. Risk factors for venous thromboembolism in cancer: novel findings from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Thromb Res.* 2014; 133(Suppl 2): p. S39-S43.
91. Streiff MB. Association between cancer types, cancer treatments, and venous thromboembolism in Medical Oncology patients. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2013; 11(6): p. 349-357.
92. Mezouar S, Mege D, Darbousset R, Dignat-George F, Panicot-Dubois L, Dubois C. Involvement of platelet-derived microparticles in tumor progression and thrombosis. *Semin Oncol.* 2014; 41: p. 346-358.

93. Weijl NI, Rutten MF, Zwinderman AH, Keizer HJ, Nooy MA, Rosendaal FR, *et al.* Thromboembolic Events During Chemotherapy for Germ Cell Cancer: A Cohort Study and Review of the Literature. *J Clin Oncol.* 2000; 18: p. 2169-2178.
94. Numico G, Garrone O, Dongiovanni V, *et al.* Prospective evaluation of major vascular events in patients with non-small cell lung carcinoma treated with cisplatin and gemcitabine. *Cancer.* 2005; 103: p. 994-9.
95. Levitan N, Dowlati A, Remick S, *et al.* Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore).* 1999; 78: p. 285-291.
96. Rickles FR, Falanga A. Molecular basis for the relationship between thrombosis and cancer. *Thromb Res.* 2001; 102: p. V215-V224.
97. Mandala M, Reni M, Cascinu S, *et al.* Venous thromboembolism predicts poor prognosis in irresectable pancreatic cancer patients. *Ann Oncol.* 2007; 18: p. 1660-1665.
98. Ahlbrecht J, Dickmann B, Ay C, Dunkler D, Thaler J, *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; 20(1): p. 3870-3875.
99. Agnelli G, Caprini J. The prophylaxis of venous thrombosis in patients with cancer undergoing major abdominal surgery: emerging options. *J Surg Oncol.* 2007; 96: p. 265-272.
100. Verso M, Agnelli G. Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients. *J Clin Oncol.* 2006; 24: p. 1404-1408.
101. Lee A, Levine M, Butler G, *et al.* Incidence, risk factors, and outcomes of catheter-related thrombosis in adults patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2006; 24: p. 1404-1408.
102. Chopra V, Anand S, Hickner A, Buist M, Rogers M, Saint S, *et al.* Risk of venous thromboembolism associated with peripherally inserted central catheters: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2013; 382: p. 311-325.
103. Pritchard KI, Paterson AH, Paul NA, *et al.* Increased thromboembolic complications with concurrent tamoxifen and chemotherapy in a randomized trial of adjuvant therapy for women with breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Breast Cancer Site Group. *J Clin Oncol.* 1996; 14: p. 2731-2737.
104. Kabbinavar F, Hurwitz H, Fehrenbacher L, *et al.* Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2003; 21: p. 60-65.
105. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, *et al.* Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004; 350: p. 2335-2342.
106. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, *et al.* Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1997; 89: p. 1673-1682.

107. Deitcher S, Gomes M. The risk of venous thromboembolic disease associated with adjuvant hormone therapy for breast carcinoma: a systematic review. *Cancer*. 2004; 101: p. 439-449.
108. Blom J, Vanderschoot J, Oostindier M, *et al*. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost*. 2006; 4: p. 529-535.
109. Barbui T, Finazzi G, Grassi A, *et al*. Thrombosis in cancer patients treated with hematopoietic growth factors -a meta-analysis. On behalf of the Subcommittee on Haemostasis and Malignancy of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH. *Thromb Haemost*. 1996; 75: p. 368-371.
110. Marco P, Marco A. Marcadores biomoleculares en la tromboembolia asociada a cáncer. *Med Clin (Barc)*. 2015; 114(Supl 1): p. 21-25.
111. Khorana AA, Ahrendt SA, Ryan CK, *et al*. Tissue factor expression, angiogenesis, and thrombosis in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*. 2007; 13: p. 2870-2875.
112. Nakasaki T, Wada H, Shigemori C, *et al*. Expression of tissue factor and vascular endothelial growth factor is associated with angiogenesis in colorectal cancer. *Am J Hematol*. 2002; 69: p. 247-254.
113. Poon RT, Lau CP, Ho JW, *et al*. Tissue factor expression correlates with tumor angiogenesis and invasiveness in human hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2003; 9: p. 5339-5345.
114. Ohta S, Wada H, Nakazaji T, *et al*. Expression of tissue factor is associated with clinical features and angiogenesis in prostate cancer. *Anticancer Res*. 2002; 22: p. 2991-2996.
115. Kroger K, Weiland D, Ose C, *et al*. Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients. *Ann Oncol*. 2006; 17: p. 297-303.
116. Sallah S, Husain A, Sigounas V, *et al*. Plasma coagulation markers in patients with solid tumors and venous thromboembolic disease receiving oral anticoagulation therapy. *Clin Cancer Res*. 2004; 10: p. 7238-7243.
117. Ten Wolde M, Kraaijenhagen RA, Prins MH, *et al*. The clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected deep venous thrombosis. *Arch Intern Med*. 2002; 162: p. 1880-1884.
118. Ay C, Simatek R, Vormittag R, *et al*. High plasma levels of soluble P-selectin are predictive of venous thromboembolism in cancer patients-results from the Vienna Cancer and Thrombosis Atudy (CATS). *Blood*. 2008; 112: p. 2703-2708.
119. Frere C, Debourdeau P, Hij A, Cajfinger F, Onan M, Panicot-Dubois L, *et al*. Therapy for cancer-related thromboembolism. *Semin Oncol*. 2014; 41(3): p. 319-338.
120. Lowe D, Greer IA, Cooke TG, *et al*. Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. Thromboembolic Risk Factors (THRIFT) Consensus Group. *BMJ*. 1992; 305: p. 567-574.
121. Samama MM. Applying risk assessment models in general surgery: effective risk stratification. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1999; 10 (suppl. 2): p. S79-S84.
122. Samama MM, Dahl OE, Quinlan DJ, *et al*. Quantification of risk factors for venous thromboembolism: a preliminary study for the development of a risk assessment

- tool. *Haematologica*. 2003; 88: p. 1410-1421.
123. Gizzi M, Oberic L, Massard C, Poterie A, Gwenael L, Lorient Y, *et al*. Predicting and preventing thromboembolic events in patients receiving cisplatin-based chemotherapy for germ cell tumours. *Eur J Cancer*. 2016; 69: p. 151-157.
 124. 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. *Profilaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group*. *N Engl J Med*. 1999; 341: p. 793-800.
 125. Leizorovicz A, Cohen A, Turpie A, *et al*. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation*. 2004; 110: p. 874-879.
 126. Bergqvist D. Low-molecular-weight heparin for the prevention of postoperative venous thromboembolism after abdominal surgery: a review. *Curr Opin Pulm Med*. 2005; 11: p. 392-397.
 127. Falanga A, Marchetti M, Russo L. The mechanisms of cancer-associated thrombosis. *Thromb Res*. 2015; 135(Suppl. 1): p. S8-S11.
 128. Furie B, Furie B. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med*. 2008; 359: p. 938-949.
 129. Falanga A, Panova-Noeva M, Russo L. Procoagulant mechanisms in tumour cells. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2009; 22: p. 49-60.
 130. Hugel B, Martinez M, Kunzelmann C, *et al*. Membrane microparticles: two sides of the coin. *Physiology*. 2005; 20: p. 22-27.
 131. Hron G, Kollars M, Weber H, *et al*. Tissue factor-positive microparticles: cellular origin and association with coagulation activation in patients with colorectal cancer. *Thromb Haemost*. 2007; 97: p. 119-123.
 132. Tesselaar ME, Romijn FP, Van der Linden IK, *et al*. Microparticle-associated tissue factor activity: a link between cancer and thrombosis? *J Thromb Haemost*. 2007; 5: p. 520-527.
 133. Alikhan R, Cohen A, Combe S, *et al*. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis MEDENOX Study. *Arch Intern Med*. 2004; 164: p. 963-968.
 134. Cohen A, Davidson B, Gallus A, *et al*. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo control trial. *BMJ*. 2006; 332: p. 325-329.
 135. Levine M, Hirsh J, Gent M, *et al*. Double-blind randomised trial of a very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet*. 1994; 343: p. 886-889.
 136. Riess H, Pelzer U, Hilbig A, Stieler J, Optiz B, Scholten T, *et al*. Rationale and design of PROSPECT-CONKO 004: a prospective, randomized trial of simultaneous pancreatic cancer treatment with enoxaparin and chemotherapy. *BMC Cancer*. 2008; 8(361).
 137. Pelzer U, Optiz B, *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: p. 2028-2034.

138. Hass S, Freund M, Heigener D, Heilmann L, Kemkes-Matthes B, Von Tempelhoff G, *et al.* Low-molecular-weight heparin versus placebo for the prevention of venous thromboembolism in metastatic breast cancer or stage III/IV lung cancer. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2012; 18(2): p. 159-165.
139. Maraveyas A, Waters J, Roy R, *et al.* Gemcitabine versus gemcitabine plus dalteparin thromboprophylaxis in pancreatic cancer. *Eur J Cancer.* 2012; 48: p. 1283-1292.
140. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, *et al.* Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: A randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol.* 2009; 10: p. 943-949.
141. Ben-Aharon I, Stemmer S, Leibovici L, Shpilberg O, Sulkes A, Gafter-Gvili A. Low molecular weight heparin (LMWH) for primary thrombo-prophylaxis in patients with solid malignancies – systematic review and metaanalysis. *Acta Oncologica.* 2014; 53(9): p. 1230-1237.
142. Wall JG, Weiss RB, Norton L, Perloff M, Rice MA, Korzun AH, *et al.* Arterial thrombosis associated with aduvant chemotherapy for breast carcinoma: a Cancer and Leukemia Group B Study. *Am J Med.* 1989; 87(5): p. 501-504.
143. Kim K LJ. Risk factors and biomarkers of ischemic stroke in cancer patients. *J Stroke.* 2014 May; 16(2): p. 91-96.
144. 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: p. 1837–1840.
145. Graus F, Rogers L, Posner J. Cerebrovascular complications in patients with cancer. *Medicine.* 1985 January; 64(1): p. 16-35.
146. Lindvig K, Moller H, Mosbech J, Jensen OM. The pattern of cancer in a large cohort of stroke patients. *Int J Epidemiol.* 1990; 19: p. 498-504.
147. Chaturvedi S, Ansell J, Recht L. Should cerebral ischaemic events in cancer patients be considered a manifestation of hypercoagulability? *Stroke.* 1994; 25: p. 1215-8.
148. The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1998; 279(16): p. 1265-72.
149. Cestari D, Weine D, Panageas K, Segal A, DeAngelis L. Stroke in patients with cancer: incidence and aetiology. *Neurology.* 2004; 64: p. 2025-30.
150. Zhang YY, Chan DK, Cordato D, Sheng AZ. Stroke risk factor, pattern and outcome in patients with cancer. *Acta Neurol Scand.* 2006; 114: p. 378-83.
151. Grisold W, Oberndorfer S, Struhal W. Stroke and cancer: a review. *Acta Neurol Scand.* 2009; 119(1): p. 1-16.
152. Rojas Marcos I, Martin-Duverneuil N, Laigle-Donadey F, *et al.* Ischemic stroke in patients with glioblastoma multiforme. *J Neurol* 2006;252:488–9. 2006; 252: p. 488-9.
153. Ulmer S, Braga TA, Barker FG, Lev M, Gonzalez RG, Henson JW. Clinical and

- radiographic features of peritumoral infarction following resection of glioblastoma. *Clinic Neurology*. 2006; 67(9): p. 1668-70.
154. Wick W, Kaufmann A. Glioblastoma: What's ischemia got to do with it? *Neurology*. 2006 Nov; 67(9): p. 1540-1.
 155. Behrendt C, Ruiz R. Cerebral ischemic events in patients with advanced lung or prostate cancer. *Neuroepidemiology*. 2005; 24(4): p. 230-6.
 156. Kalafut M, Vinuela F, Saver J, *et al.* Multiple cerebral pseudoaneurysms and hemorrhages: the expanding spectrum of cerebral choriocarcinoma. *J Neuroimaging*. 1998; 8: p. 44-7.
 157. Zakarija A, Bennett C. Drug-induced thrombotic microangiopathy. *Semin Thromb Hemost*. 2005; 31: p. 681-90.
 158. Apotolakis E, Koletsis E, Panagopoulos N, *et al.* Fatal stroke after completion pneumonectomy for torsion of left. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2006, 1:2. 2006 Sept; 1(25).
 159. Cheng S, Wu L, Ting A, Lau H, Lam L, Wei W. Irradiation-induced extracranial carotid stenosis in patients with head and neck malignancies. *Am J Surg*. 1999 Oct; 178(4): p. 323-8.
 160. El Amrani M, Aidi S, Amarenco P. Cerebral ischemic events and anti-cancer therapy. *Rev Neurol*. 2003; 159: p. 371-80.
 161. Li S, Chen W, Tang Y, *et al.* Incidence of ischemic stroke post-chemotherapy: a retrospective review of 10,963 patients. *Clin Neurol Neurosurg*. 2006; 108: p. 150-6.
 162. Rogers LR. Cerebrovascular complications in patients with cancer. *Semin Neurol*. 2004; 24(4): p. 453-460.
 163. Periard D, Boulanger CM, Eyer S, *et al.* Are circulating endothelial-derived and platelet-derived microparticles a pathogenic factor in the cisplatin-induced stroke? *Stroke*. 2007; 5(38): p. 1636-8.
 164. Fouladi M, Langston J, Mulher R, *et al.* Silent lacunar lesions detected by magnetic resonance imaging of children with brain tumors: a late sequela of therapy. *J Clin Oncol* 2000;18:824–31. 2000; 18: p. 824-31.
 165. Bushnell C, Goldstein L. Risk of ischemic stroke with tamoxifen treatment for breast cancer: a meta-analysis. *Neurology*. 2004; 63: p. 1230-3.
 166. Geiger A, Fischberg G, Chen W, Berstein L. Stroke risk and tamoxifen therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2004; 96(20): p. 1528-36.
 167. Bodensteiner D. Fatal coronary artery fibrosis after treatment with bleomycin, vinblastine, and cis-platinum. *South Med J*. 1981; 74(7): p. 898-899.
 168. 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): p. 3466-3473.
 169. Cool R, Herrington J, Wong L. Recurrent peripheral arterial thrombosis induced by cisplatin and etoposide. *Pharmacotherapy*. 2001; 22: p. 1200-1204.
 170. Öztürk G, Özsoylu S, Gürsel T. Effects of methylprednisolone on FVIII:C and vWF

- levels. *Br J Haematol.* 1994; 53: p. 119-120.
171. Hennessy B, O'Connor M, Carney D. Acute vascular events associated with cisplatin therapy in malignant disease. *Ir Med J.* 2002; 95: p. 145-146, 148.
 172. Doll D, Ringenberg Q, Yarbrow J. Vascular toxicity associated with antineoplastic agents. *J Clin Oncol.* 1986; 4: p. 1405-1417.
 173. Gerl A, Clemm C, Wilmanns W. Acute cerebrovascular event after cisplatin-based chemotherapy for testicular cancer. *Lancet.* 1991; 338: p. 385-386.
 174. Grenader T, Shavit L, Ospovat I, *et al.* Aortic occlusion in patients treated with cisplatin-based chemotherapy. *Mt Sinai J Med.* 2006; 73: p. 810-812.
 175. Içli F, Karaoguz H, Dinçol D, *et al.* Severe vascular toxicity associated with cisplatin-based chemotherapy. *Cancer.* 1993; 72: p. 587-593.
 176. Czaykowski P, Moore M, Tannock I. High risk of vascular events in patients with urothelial transitional cell carcinoma treated with cisplatin based chemotherapy. *J Urol.* 1998; 160: p. 2021-2024.
 177. Al-Batran S, Hartmann J, Probst S, *et al.* Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: A study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol.* 2008; 26: p. 143-1442.
 178. Starling N, Rao S, Cunningham D, *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: p. 3786-3793.
 179. Apiyasawat S, Wongpraparut N, Jacobson L, Berkowitz H, Jacobs L, Kotler M. Cisplatin induced localized aortic thrombus. *Echocardiography.* 2003; 20: p. 199-200.
 180. Bayne M. Chemotherapy associated arterial thrombosis. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2002; 14: p. 261-262.
 181. Meinardi MT, Gietema JA, Van de Graaf WT, *et al.* Cardiovascular morbidity in long-term survivors of metastatic testicular cancer. *J Clin Oncol.* 2000; 18: p. 1725-1732.
 182. Hansen SW, Olsen N, Rossing N, Rerth M. Vascular toxicity and the mechanism underlying Raynaud's phenomenon in patients treated with cisplatin, vinblastine and bleomycin. *Ann Oncol.* 1990; 1: p. 289-292.
 183. Krabay K, Yildiz O, Aytekin V. Multiple coronary thrombi with cisplatin. *J Invasive Cardiol.* 2014; 26(2): p. E18-E20.
 184. Van den Belt-Dusebout AW, Nuver J, de Wit R, Gietema JA, ten Bokkel Huinink WW, Rodrigus PT, *et al.* Long term risk of cardiovascular disease in 5 year survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol.* 2006; 24: p. 467-475.
 185. Licciardello J, Moake J, Rudy C, *et al.* Elevated plasma von Willebrand factor levels and arterial occlusive complications associated with cisplatin-based chemotherapy. *Oncology.* 1985; 42: p. 296-300.
 186. Anders J, Grigsby P, Singh A. Cisplatin chemotherapy (without erythropoietin) and risk of life threatening thromboembolic events in carcinoma of the uterine

- cervix: the tip of the iceberg? *Rev Lit Radiat Oncol.* 2006; 1: p. 14.
187. Matthews J, Goel R, Evans WK, Shamji F, Stewart DJ. Arterial occlusion in patients with peripheral vascular disease treated with platinum-based regimens for lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1997; 40: p. 19-22.
 188. Zecchina G, Ghio P, Bosio S, Cravino M, Camaschella C, Scagliotti GV. Reactive thrombocytosis might contribute to chemotherapy-related thrombophilia in patients with lung cancer. *Clin Lung Cancer.* 2007; 8: p. 264-267.
 189. Ohashi S, Yazumi S, Nishio A, Fukui T, Asada M, Chiba T. Acute cerebral infarction during combination chemotherapy with S1 and cisplatin for a young patient with a mucin producing adenocarcinoma of the stomach. *Intern Med.* 2006; 45: p. 1049-1053.
 190. Gerl A. Vascular toxicity associated with chemotherapy for testicular cancer. *Anticancer Drugs.* 1994; 5: p. 607-614.
 191. Dursun B, Somerset H, Oh D, Faubel S, Edelstein C. Caspases and calpain are independent mediators of cisplatin-induced endothelial cell necrosis. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2006; 291: p. 578-587.
 192. Togna GI, Togna GR, Franconi M, Caprino L. Cisplatin triggers platelet activation. *Thromb Res.* 2000; 99: p. 503-509.
 193. Piketty AC, FLéchon A, Laplanche A, Nouyrigat E, Droz JP, Théodore C, *et al.* The risk of thrombo-embolic events is increased in patients with germ-cell tumours and can be predicted by serum lactate dehydrogenase and body surface area. *British Journal of Cancer.* 2005; 93: p. 909-914.
 194. Collomb H, Girard P, Lemercier G, Dumas M, Jacquin-Cotton L. Carotid thrombosis due to metastatic embolism of chorioepithelioma. *Bull Soc Med Afr Noire Lang Fr.* 1969; 14(2): p. 326-333.
 195. Doehn C, Buttner H, Fornara P, Jocham D. Fatal basilar artery thrombosis after chemotherapy for testicular cancer. *Urol Int.* 2000; 65: p. 43-45.
 196. Koga F, Yamada T, Ishimaru H, Sadaoka SI, Mizuo T. Deep vein thrombosis during chemotherapy in a patient with advanced testicular cancer: successful percutaneous thrombectomy under temporary placement of retrievable inferior vena cava filter. *Int J Urol.* 2001; 8: p. 90-93.
 197. Blokh I, Oiseth S, Fuks J, Jain D, Eapen S, Koulova L, *et al.* Metastatic choriocarcinoma in a middle-aged man presenting as a right thigh mass with venous thrombosis: a case report. *Med Oncol.* 2003; 20: p. 189-194.
 198. Leslie J, Stegemann L, Miller A, Thompson I. Metastatic seminoma presenting with pulmonary embolus, inferior vena caval thrombosis, and gastrointestinal bleeding. *Urology.* ; 62: p. 114.
 199. Resnick MI, Walvoord DJ, Bulkley GJ. Testicular tumor presenting as inferior vena caval thrombosis. *J Urol.* 1973; 109: p. 656.
 200. Bredael J, Vugrin D, Whitmore W. Autopsy findings in 154 patients with germ cell tumors of the testis. *Cancer.* 1982; 50: p. 548-551.
 201. Hassan B, Tung K, Weeks R, Mead G. The management of inferior vena cava obstruction complicating metastatic germ cell tumors. *Cancer.* 1999; 85: p. 912-918.

202. Huddart R, Norman A, Shahidi M, *et al.* Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer. *J Clin Oncol.* 2003; 21: p. 1513-1523.
203. Berliner S, Rahima M, Sidi Y, *et al.* Acute coronary events following cisplatin-based chemotherapy. *Cancer Invest.* 1990; 8: p. 583-586.
204. Garstin I, Cooper G, Hood J. Arterial thrombosis after treatment with bleomycin and cisplatin. *BMJ* 300:1018, 1990 (letter). 1990; 300: p. 1018.
205. Fung C, Fossa S, Milano M, Sahasrabudhe D, Peterson D, Travis L. Cardiovascular disease mortality after chemotherapy or surgery for testicular nonseminoma: a population-based study. *J Clin Oncol.* 2015; 33(28): p. 3105-3115.
206. Honecker F, Koychev D, Luhmann A, Langer F, Dieckmann K, Bokemeyer C, *et al.* Venous thromboembolic events in germ cell cancer patients undergoing platinum-based chemotherapy. *Onkologie.* 2013; 36: p. 663-668.
207. Stockler M, Raghavan D. Neoplastic venous involvement and pulmonary embolism in patients with germ cell tumors. *Cancer.* 1991; 68: p. 2633-2636.
208. Nuver J, Smit AJ, Meer J, Berg MP, Graaf WT, Meinardi MT, *et al.* Acute chemotherapy-induced cardiovascular changes in patients with testicular cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23: p. 9130-9137.
209. Lubberts S, Boer H, Altena R, Meijer C, Van Roon AM, Zwart N, *et al.* Vascular fingerprint and vascular damage markers associated with vascular events in testicular cancer patients during and after chemotherapy. *Eur J Cancer.* 2016; 63: p. 180-188.
210. Srikanthan A, Tran B, Beausole M, *et al.* Large retroperitoneal lymphadenopathy as a predictor of venous thromboembolism in patients with disseminated germ cell tumors treated with chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2015; 33: p. 582-587.
211. Dvorak H, Van DeWater L, Bitzer A, *et al.* Procoagulant activity associated with plasma membrane vesicles shed by cultured tumor cells. *Cancer Res.* 1983; 43: p. 4334-4342.
212. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb.* 1991; 11: p. 1245-1249.
213. Heiss G, Sharrett A, Barnes R, *et al.* Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: Associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study. *Am J Epidemiol.* 1991; 134: p. 250-256.
214. Steingart R. Mechanisms of late cardiovascular toxicity from cancer chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2005; 23(36): p. 9051-9052.
215. Fung C, Fossa S, Williams A, Travis L. Long-term morbidity of testicular cancer treatment. *Urol Clin North Am.* 2015; 42(3): p. 393-408.
216. Alanee S, Feldman D, Russo P, Konety B. Long-term mortality in patients with germ cell tumors: Effect of primary cancer site on cause of death. *Urol Oncol.* 2014; 32(1): p. 26.e9-26.e15.
217. Rosendal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet.* 1999; 353: p. 1167-1173.
218. Gietema J, Sleijfer D, Willemse P, Schraffordt Koops H, Van Ittersum E, Verschuren W, *et al.* Long-term follow-up of cardiovascular risk factors in

- patients given chemotherapy for disseminated nonseminomatous testicular cancer. *Ann Intern Med.* 1992; 116: p. 709.
219. Raghavan D, Cox K, Childs A, *et al.* Hypercholesterolemia after chemotherapy for testis cancer. *J Clin Oncol.* 1992; 10: p. 1386-1389.
 220. Fenton D, Verma S, Venner P, Sawhney R, Mackey J. The lack of long-term effect of cisplatin based combination chemotherapy on serum cholesterol for treatment of testicular cancer. *J Urol.* 2002; 168: p. 1971-1974.
 221. Schwarzer S, Eber B, Greinix H, Lind P. Non-Q-wave myocardial infarction associated with bleomycin and etoposide chemotherapy. *Eur Heart J.* 1991; 12: p. 748-750.
 222. Airey C, Dodwell D, Joffe J, Jones W. Etoposide-related myocardial infarction. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 1995; 7: p. 135.
 223. Vogelzang NJ, Bosl GJ, Johnson K, *et al.* Raynaud's phenomenon: A common toxicity after combination chemotherapy for testicular cancer. *Ann Intern Med.* 1981; 95: p. 288-292.
 224. Bokermeyer C, Berger C, Kuczyk M, *et al.* Evaluation of long-term toxicity after chemotherapy for testicular cancer. *J Clin Oncol.* 1996; 14: p. 2923-2932.
 225. Nord C, Fossa SD, Egeland T. Excessive annual BMI increase after chemotherapy among young survivors of testicular cancer. *Br J Cancer.* 2003; 88: p. 36-41.
 226. Nuver J, Smit AJ, Sleijfer DT, *et al.* Microalbuminuria, decreased fibrinolysis, and inflammation as early signs of atherosclerosis in long-term survivors of disseminated testicular cancer. *Eur J Cancer.* 2004; 40: p. 701-706.
 227. Bissett D, Kunkeler L, Zwanenburg L, *et al.* Long-term sequelae of treatment for testicular germ cell tumours. *Br J Cancer.* 1990; 62: p. 655-659.
 228. Berger C, Bokemeyer C, Schneider M, *et al.* Secondary Raynaud's phenomenon and other late vascular complications following chemotherapy for testicular cancer. *Eur J Cancer.* 1995; 31A(13-14): p. 2229-2238.
 229. Barbosa M. What is the best treatment for a cancer patient with thrombosis? *Clin Med Insights Oncol.* 2014; 18: p. 49-55.
 230. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, EP B, *et al.* Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013; 31: p. 2189-2204.
 231. Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, *et al.* Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update 2014. *J Clin Oncol.* 2015; 33(6): p. 654-656.
 232. R Core Team. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. [Online].; 2016 [cited 2016. Available from: <https://www.R-project.org/>.
 233. Firth D. Bias reduction of maximum likelihood estimates. *Biometrika.* 1993; 80(1): p. 27-38.
 234. Ploner M, Heinze G. R Package versión 1.11. [Online].; 2015 [cited 2016. Available from: <https://CRAN.R-project.org/package=cosphf>.

235. Friedman J, Hastie T, Tibshirani R. Regularization paths for generalized linear models via coordinate descent. *Journal of Statistical Software*. 2010; 33(1): p. 1-22.
236. Robin X, Turck N, Hainard A, Tiberti N, Lisacek F, Sanchez J, *et al*. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics*. 2011; 12: p. 77-84.
237. Gonzalez-Billalabeitia E, Castellano D, Sobrevilla N, Guma J, Hervas D, Luengo MI *et al*. Prognostic significance of venous thromboembolic events in disseminated germ cell cancer patients. *J Natl Cancer Inst*. 2017; 109(4): p. 265-270.
238. Stefenelli T, Kuzmits R, Ulrich W, Glogar D. Acute vascular toxicity after combination chemotherapy with cisplatin, vinblastine, and bleomycin for testicular cancer. *Eur Heart J*. 1988; 9(5): p. 552-556.
239. Van den Belt-Dusebout AW, de Wit R, Gietema J. Treatment-specific risks of second malignancies and cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol*. 2007; 25(28): p. 4370-4378.
240. Haugnes H, Wethal T, Aass N, *et al*. Cardiovascular risk factors and morbidity in long-term survivors of testicular cancer: a 20-year follow-up study. *J Clin Oncol*. 2010; 28(30): p. 4649-4657.
241. Haugnes H, Bosl G, Boer H, Gietema J, Brydoy M, Oldenburg J, *et al*. Long-term and late effects of germ cell testicular cancer treatment and implications for follow-up. *J Clin Oncol*. 2012; 30(30): p. 3752-3763.
242. Illarramendi J, Gallego J. Cisplatin-based chemotherapy and acute cerebrovascular events. *Lancet*. 1991; 338: p. 705.
243. Boyer M, Raghavan D, Harris P, Lietch J, Bleasel A, Walsh J, *et al*. Lack of late toxicity in patients treated with cisplatin-containing combination chemotherapy for metastatic testicular cancer. *J Clin Oncol*. 1990; 8: p. 21-26.
244. Nichols CR, Roth BJ, Williams SD, Gill I, Muggia FM, Stablein DM, *et al*. No evidence of acute cardiovascular complications of chemotherapy for testicular cancer: an analysis of the Testicular Cancer Intergroup Study. *J Clin Oncol*. 1992; 10: p. 760-765.
245. Yanazume S, Tsuji T, Matsuo T, Kamio M, Terao S, Douchi T. Systemic thromboembolism after anti-cancer chemotherapy in a woman with ovarian germ cell tumor. *J Obstet Gynaecol*. 2013; 39(3): p. 742-745.
246. Hall MR, Richards MA, Harper PG. Thromboembolic events during combination chemotherapy for germ cell malignancy. *The Lancet*. 1988; 2: p. 1259.
247. Seng S, Liu Z, Chiu SK, *et al*. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer treated with cisplatin: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2012; 30: p. 4416-4426.
248. 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: p. 648-655.
249. Dieckmann K, Struss W, Budde U. Evidence for acute vascular toxicity of cisplatin-based chemotherapy in patients with germ cell tumour. *Anticancer Res*. 2011; 31: p. 4501-4505.

ANEXOS

Anexo I: Aprobación del estudio por parte del CEIC del Hospital Morales Meseguer



Informe Dictamen Protocolo Favorable
Estudio observacional post-autorización (EPA)

C.P. - C.I. EST-07/14
03 de abril de 2014

CEIC Hospital General Universitario José María Morales Meseguer

Dra. María Dolores Nájera Pérez
Presidenta del CEIC Hospital General Universitario José María Morales Meseguer

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Hospital General Universitario José María Morales Meseguer en su reunión del día 03/04/2014, acta EXTRAORDINARIA ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

Título: "DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN MODELO PREDICTIVO DE EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS (ETEs) EN PACIENTES CON TUMOR GERMINAL (TCG) TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA BASADA EN CISPLATINO. ESTUDIO GERM-RISK."

Código Promotor: Código Interno: EST-07/14

Promotor: Otros (académico)

Monitor/CRO: Otros (académico)

Versión Protocolo Evaluada: MARZO 2014

Fecha Entrada: 18/03/2014

Investigador Principal: Dr. Enrique González Billalbeitia. Oncología. H.G.U. "Morales Meseguer".

1º. Considera que:

- Se respetan los principios éticos básicos. Se cumple la legislación aplicable.



Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

Lo que firmo en Murcia, a 03 de abril de 2014



Dra. María Dolores Nájera Pérez
Presidenta del CEIC Hospital General Universitario José María Morales Meseguer

Anexo II: Aprobación del estudio por la AEMPS

 <p>MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD</p>	 <p>Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios</p>	<p>DEPARTAMENTO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO</p>
<p>ASUNTO: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO</p>		
<p>DESTINATARIO: D. ENRIQUE GONZÁLEZ BILLALABEITIA</p>		
<p>Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha 7 de abril de 2014, por D. ENRIQUE GONZÁLEZ BILLALABEITIA, para la clasificación del estudio titulado "Desarrollo y validación de un modelo predictivo de eventos tromboembólicos (ETEs) en pacientes con tumor germinal (TCG) tratados con quimioterapia basada en cisplatino. Estudio GERM-RISK", con código EGB-CIS-2014-01 y cuyo promotor es D. ENRIQUE GONZALEZ BILLALABEITIA, se emite resolución.</p>		
<p>La Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, ⁽¹⁾ RESUELVE clasificar el estudio citado anteriormente como "Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo" (abreviado como EPA-OD).</p>		
<p>Para el inicio del estudio no se requiere la autorización previa de ninguna autoridad competente (AEMPS o CCAA)⁽²⁾. No obstante, salvo que haya sido presentada para la clasificación del estudio, el promotor deberá remitir a la AEMPS ⁽²⁾ la siguiente documentación antes del inicio del estudio:</p>		
<ul style="list-style-type: none"> • Protocolo completo (una copia en papel y otra en formato electrónico), incluidos los anexos, y donde conste el número de pacientes que se pretenden incluir en España, desglosado por Comunidad Autónoma. • Dictamen favorable del estudio por un CEIC acreditado en España. 		
<p>COMUNICACIÓN formacion@emps.es</p>	<p>C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8 28002 MADRID</p>	



DESTINATARIO:

D. ENRIQUE GONZÁLEZ BILLALABEITIA
Sº HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA MÉDICA
HOSPITAL GRAL. UNIV. MORALES MESEGUER
AVDA. MARQUES DE LOS VELEZ S/N
30008 - MURCIA

Fecha: 8 de abril de 2014

REFERENCIA: ESTUDIO GERM-RISK

ASUNTO: NOTIFICACIÓN DE RESOLUCION DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

Adjunto se remite resolución de clasificación sobre el estudio titulado "Desarrollo y validación de un modelo predictivo de eventos tromboembólicos (ETEs) en pacientes con tumor germinal (TCG) tratados con quimioterapia basada en cisplatino. Estudio GERM-RISK", con código EGB-CIS-2014-01



MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS
SOCIALES E IGUALDAD
REGISTRO AUXILIAR
AGENCIA E. DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANTARIOS
SALIDA
N. de Registro: 10099 / PG 34021
Fecha: 08/04/2014 14:30:39

Anexo III: Cuaderno de recogida de datos

Variable	Codificación
Número de historia clínica (NHC)	---
Sexo	0. Hombre 1. Mujer
Tabaquismo	0. No 1. Fumador activo 2. Exfumador
Talla (metros)	---
Peso (kg)	---
IMC (kg/m²)	---
Antecedentes familiares de ETE	0. No 1. Sí (especificar parentesco, tipo de ETE y localización) 2. Desconocido
Malformación testicular previa	0. No 1. Criptorquidia 2. Otra
Fecha del diagnóstico	---
Testículo afecto	1. Derecho 2. Izquierdo 3. Extragonadal 4. Bilateral
Fecha de orquiectomía/ooforectomía	---
Marcadores tumorales al diagnóstico:	
- LDH	---
- AFP	---
- β-HCG	---
Hemograma al diagnóstico:	
- Leucocitos	---
- Hemoglobina	---
- Plaquetas	---
Histología	1. Seminoma 2. No seminoma 3. Mixtos 4. Células de la granulosa 5. Indiferenciado 6. Disgerminoma

Variable	Codificación
Diabetes mellitus al diagnóstico	0. No 1. Sí
Glucemia:	
- Basal	---
- Día +8 del primer ciclo	
Hipertensión arterial al diagnóstico	0. No 1. Sí
Tensión arterial:	
- Basal	---
- Día +8 del primer ciclo	
Dislipemia al diagnóstico	0. No 1. Hipercolesterolemia 2. Hipertrigliceridemia
Tratamiento anticoagulante previo	0. No 1. Sí (especificar motivo, fármaco, dosis y fecha de inicio y fin del mismo)
Metástasis	0. No 1. Sí (localización)
Masa retroperitoneal al diagnóstico	0. No 1. Sí
Tamaño de la masa retroperitoneal al diagnóstico	---
Síndrome de vena cava superior	0. No 1. Sí
Estadio pT	0. pT0 1. pT1 2. pT2 3. pT3 4. pT4 5. Tx 6. Extragonadal
Estadio N	0. N0 1. N1 2. N2 3. N3 5. Nx

Variable	Codificación
Estadio M	0. M0 1. M1a 2. M1b 5. Mx
Estadio TNM	1. IA 2. IB 3. IS 4. IIA 5. IIB 6. IIC 7. IIIA 8. IIIB 9. IIIC 10. Desconocido
Esquema de quimioterapia	1. BEP 2. EP
Fecha del día +1 del primer ciclo	---
Fecha del día +1 del último ciclo	---
Estatus de administración del tratamiento	0. Ambulatorio 1. Ingresado
Número de ciclos de quimioterapia	---
De cada ciclo, fecha del día +1	---
Valores de: - Hemoglobina - LDH - AFP - B-HCG En el día +1 de cada ciclo	---
Dosis de corticoides/ciclo	---
Dosis de G-CSF/ciclo	--- (dosis) 2. Pegfilgrastim
Respuesta al tratamiento	0. No existe evidencia de enfermedad /Respuesta completa 1. Respuesta parcial con marcadores tumorales negativos 2. Respuesta parcial con marcadores tumorales elevados 3. Enfermedad estable 4. Progresión de la enfermedad

Variable	Codificación
Cirugía postquimioterapia	0. No 1. Sí
Masa retroperitoneal residual tras quimioterapia	0. No 1. Sí
Eventos tromboembólicos	0. No 1. Sí
Trombosis venosa o arterial	1. Arterial 2. Venosa
Tipo de evento tromboembólico	1. TVP 2. Trombosis de vena cava 3. TEP 4. Trombosis de venas ilíacas 5. ACV 6. Cardiopatía isquémica 7. Otros (especificar)
Fecha del evento tromboembólico	---
Tratamiento del evento trombótico	1. Heparina de bajo peso molecular 2. Filtro de vena cava 3. Ácido acetilsalicílico
Fecha de inicio del tratamiento antitrombótico	---
Fecha de fin del tratamiento antitrombótico	---
Segundo evento trombótico	0. No 1. Sí (fecha, tipo, tratamiento y duración del mismo)
Otros eventos no trombóticos relevantes	---
Progresión tras quimioterapia	0. No 1. Sí
Fecha de progresión	---
Exitus	0. No 1. Sí
Fecha de última visita	---

DIFUSIÓN DE LOS RESULTADOS

1. Artículos publicados

- E. Gonzalez-Billalabeitia, D. Castellano, N. Sobrevilla, J. Guma, D. Hervas, **M.I. Luengo**, J. Aparicio, A. Sánchez-Muñoz, B. Mellado, A. Saenz, C. Valverde, A. Fernández, M. Margeli, I. Duran, S. Fernández, J. Sastre, S. Ros, P. Maroto, R. Manneh, P. Cerezuela, A. Carmona-Bayonas, en representación del *Spanish Germ Cell Cancer Group/Grupo Germinal (SGCCG)*. **Prognostic Significance of Venous Thromboembolic Events in Disseminated Germ Cell Cancer Patients.** *Journal of the National Cancer Institute.* 2017; 109 (4): 265-270.

2. Comunicaciones internacionales

- **M. Luengo**, E. González-Billalabeitia, P. Cerezuela, M.A. Vicente, M. Zafra, A. Carmona, I. Ballester, T. García, H. García, E. García, J.A. Macías, V. Vicente, F. Ayala. **Increased age is associated with thromboembolic events in patients with germ cell tumors treated with chemotherapy.** European Society of Medical Oncology (ESMO) Congress. Milán 2010.

- E. Gonzalez-Billalabeitia, J. Guma, D.E. Castellano, **M. Luengo**, J. Aparicio, A. Sanchez Munoz, B. Mellado, A. Saenz, C.M. Valverde, A. Fernandez, M. Margeli, I. Duran, S. Fernandez Arrojo, J. Sastre, S. Ros, J.P. Maroto Rey, A. Carmona Bayonas, F. Ayala, D. Hervas, J.R. Germa-Lluch. **Prognostic Significance of Thromboembolic Events in Chemotherapy-Treated Germ-Cell Tumors.** American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting. Chicago 2015.

- **M.I. Luengo**, D. Hervás, N. Sobrevilla, X. García del Muro, J. Guma, I. Padro, D. Castellano, J. Aparicio, A. Sánchez Muñoz, E. Buxo, A. Sáenz, J.L. Aguilar, C. Valverde Morales, A. Fernández Aramburu, P. Maroto, M. Espinosa, P. Jiménez Fonseca, S. Ros, M. Margeli, J. Sastre, E. González-Billalabeitia. **A risk assessment model for predicting venous thromboembolic events in chemotherapy-treated germ cell cancer.** European Society of Medical Oncology (ESMO) Congress. Copenhagen (Dinamarca) 2016.

3. Comunicaciones nacionales

- **M. Luengo**, E. González-Billalabeitia, M.A. Vicente, T. García, J.A. Macías, M. Zafra, A. Carmona, I. Ballester, V. Vicente, F. Ayala. **Eventos tromboembólicos en pacientes con tumores germinales tratados con quimioterapia.** XI Congreso Nacional SEOM. Barcelona 2009.

- **M.I. Luengo**, I. Ballester Navarro, A. Carmona Bayonas, P. Cerezuela, T. García García, A. Navarrete, V. Vicente, F. Ayala De la peña, E. González-Billalabeitia. **Complicaciones tromboembólicas en pacientes con tumores de células germinales tratados con quimioterapia. Elaboración de un modelo predictivo de trombosis.** XIV Congreso Nacional SEOM. Salamanca 2013.

