

Trombosis y cáncer

Bioq. Dr. Leonardo E. Donlo
Jefe de Hematología y Hemostasia de MANLAB
(Monografía presentada y aprobada como Evaluación Final
del Curso Anual organizado por la Asociación de
Bioquímicos de la Ciudad de Bs. As.– Año 2007 – Directora
Dra. Marta Martinuzzi)
E-mail: docencia@emanlab.com.ar

Introducción

En la actualidad se considera al cáncer como parte de las llamadas trombofilias o síndromes de hipercoagulabilidad adquiridos.

El espectro de manifestaciones del estado protrombótico en pacientes con cáncer puede ir desde alteraciones asintomáticas de las pruebas de la coagulación hasta el tromboembolismo masivo; si bien la manifestación clínica más común es la trombosis venosa profunda de miembros inferiores, también puede observarse embolismo pulmonar, tromboflebitis superficial migratriz, trombosis venosa en sitios inusuales, endocarditis trombótica abacteriana, coagulación intravascular diseminada y microangiopatía trombótica. La trombosis arterial ha sido observada también en pacientes con cáncer, los sitios más comúnmente afectados son la circulación periférica arterial de las extremidades superiores e inferiores y la vasculatura cerebral.

La fisiopatología de la trombosis asociada a las enfermedades malignas es compleja, y refleja la interacción de las células tumorales con diferentes mecanismos hemostáticos que incluyen la activación de los sistemas de coagulación y fibrinólisis, disfunción de células endoteliales vasculares y activación de mecanismos celulares que promueven la coagulación sobre la superficie de plaquetas y monocitos circulantes, así como también, factores generales relacionados con la respuesta del huésped a la presencia del tumor: inflamación, reactantes de fase aguda, neovascularización, necrosis local, disproteinemias y disturbios hemodinámicos.

Los pacientes con cáncer tienen de 4 a 5 veces mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) que la población general.

La tendencia trombótica es particularmente frecuente en pacientes con cáncer que son sometidos a intervenciones quirúrgicas, quimioterapia, hormonoterapia, radioterapia o inmobilizaciones prolongadas. Además, muchos otros

factores se suman en estos pacientes para dar un complejo perfil de riesgo trombótico, como: el tipo de neoplasia y su extensión, edad avanzada del paciente, historia personal de TEV, presencia de resistencia adquirida a la proteína C activada, infección, fracturas óseas.

Mecanismos patogénicos

Las células tumorales interactúan con todos los componentes esenciales del sistema hemostático: la pared vascular, el mecanismo de la coagulación, las plaquetas y el sistema fibrinolítico; cada uno de los cuales puede verse afectado en el transcurso de la neoplasia.

La generación de trombina y la formación de fibrina están constantemente presentes en pacientes con enfermedades malignas, lo que determina el desarrollo de un estado de hipercoagulabilidad aún sin manifestaciones clínicas de trombosis.

Las células tumorales expresan actividad procoagulante que promueven la formación de fibrina en el sitio del micro ambiente del tumor. Hasta ahora se han caracterizado 2 tipos de sustancias procoagulantes de las células cancerosas: el factor tisular y el llamado procoagulante del cáncer.

Factor tisular (FT)

En condiciones fisiológicas, la expresión de FT está restringida a células extra-vasculares, tales como los fibroblastos de la capa adventicia de los vasos, que solo interactúa con la sangre al producirse una falla en la integridad vascular. En esta situación, el factor VIIa, ligando natural del FT, se une al mismo a través de su receptor, ubicado en el dominio extracelular, iniciando de esa forma la cascada de la coagulación, a través de la activación de los factores X e IX, con la consiguiente generación de trombina.

El FT es sobreexpresado en forma nativa por las células de un gran número de tumores e inducida su expresión por monocitos circulantes y macrófagos asociados a tumores, por el efecto de citoquinas proinflamatorias o por antígenos tumorales específicos. Además el FT posee efectos promotores de la angiogénesis y de la adhesión celular.

Procoagulante del cáncer (PC)

Es una cisteína-proteasa de 68 KD de peso molecular, de una sola cadena que no contiene carbohidratos.

Característicamente no se ha hallado en tejidos normalmente diferenciados y ha sido encontrada solamente en tejidos malignos y en un gran número de tumores.

Su mecanismo de acción consiste en la activación directa del factor X, (sin requerir la acción del factor VIIa). Es interesante notar que esta proteasa requiere calcio para su actividad, siendo la misma dependiente de vitamina K.

El déficit experimental de vitamina K, se ha asociado con reducción del crecimiento tumoral, inhibición de la progresión metastásica y disminución de la actividad procoagulante de las células neoplásicas.

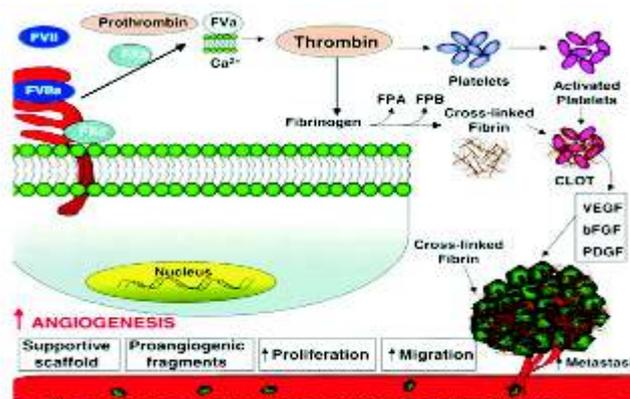
Algunos estudios han subrayado su potencial como marcador tumoral precoz, con alta sensibilidad y especificidad.

Fibrinógeno

Algunos autores han relacionado la biología de la célula cancerosa con algunos componentes específicos del mecanismo de la coagulación. Uno de ellos es el fibrinógeno, conocido como factor de riesgo independiente de la tendencia trombótica.

Los estudios relacionados con las metástasis experimentales de carcinoma de pulmón y melanoma en ratones deficientes de fibrinógeno, han sugerido que esta proteína es un determinante importante de la diseminación tumoral in vivo (Fig.1).

Figura 1:



Sistema fibrinolítico

Las células tumorales pueden expresar en su superficie prácticamente todos los componentes del sistema fibrinolítico.

- a) Activadores del plasminógeno, tanto tisular (tPA) como tipo uroquinasa (uPA);
- b) Inhibidores del activador del plasminógeno (PAI-1 y PAI-2);
- c) Receptores específicos que favorecen la unión de todos los componentes y, por lo tanto, la activación del sistema



PUEDE SER UNO MAS O SIMPLEMENTE... DIFERENCIARSE.

Instrumento con sistema de detección por "flash" quimioluminiscencia y fase sólida de micropartículas paramagnéticas. Importante menú de reactivos : enfermedades infecciosas (TORCH – Epstein Barr, hepatitis A y B, Borrelia, Varicela Zoster), metabolismo mineral y óseo, función adrenal, tiroides, fertilidad, hipertensión, crecimiento, oncología, cardiología, diabetes, sepsis y autoinmunidad.



WM ARGENTINA SA

mejorando la vida a cada instante



Carlos Pellegrini 1141, 7º piso. Bs. As., Argentina
 Tel.: 54 11 4327 0099 / Fax: 54 11 4322 0834
 info@werfen.com.ar / www.werfen.com.ar

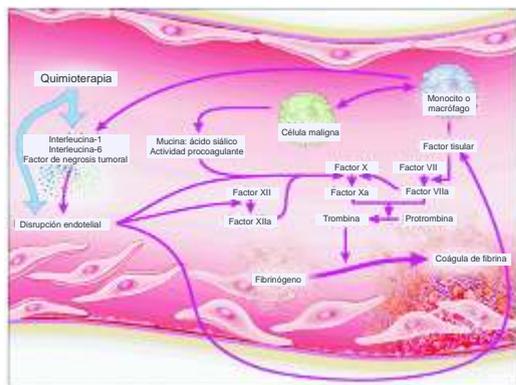
fibrinolítico, por ej. el receptor para el activador del plasminógeno tipo uroquinasa (uPAR).

En estudios experimentales se ha encontrado supresión de la actividad fibrinolítica endotelial, inducida por efecto del factor de necrosis tumoral, lo cual podría representar un mecanismo adicional para la tendencia trombótica de los pacientes con cáncer.

Interacción de células tumorales con células endoteliales, plaquetas, monocitos y macrófagos

Célula endotelial (CE): Las células tumorales pueden interactuar con el endotelio vascular por mecanismos directos e indirectos: los indirectos incluyen a aquellos que se relacionan con las citoquinas inflamatorias sintetizadas y liberadas por las células tumorales, estas citoquinas aumentan las propiedades protrombóticas de las CE (Fig.2).

Figura 2:



Los mecanismos directos involucran la adhesión mediada por integrinas y selectinas, y la activación de la CE por citoquinas inflamatorias aumenta la expresión endotelial de éstas moléculas de adhesión.

Las células malignas adosadas a la pared vascular podrían jugar un rol en: la activación localizada de la coagulación, formación del trombo por liberación de citoquinas y en la adhesión de otras células como leucocitos y plaquetas.

Plaquetas: Las anomalías plaquetarias en cuanto a producción, distribución, supervivencia y función, pueden derivar de efectos directos de la neoplasia, o alteraciones del huésped causadas por el cáncer o por la terapia.

Moléculas de adhesión: Las plaquetas participan en la progresión tumoral contribuyendo en la cascada metastásica, protegiendo a las células tumorales del sistema inmune, regulando la invasión de las células tumorales y la angiogénesis.

Las plaquetas contienen uno de los depósitos más grandes de factores mitogénicos y angiogénicos, y la vasculatura tumoral es permeable, contribuyendo a la progresión de la neoplasia.

Monocitos-Macrófagos: Se ha demostrado que los macrófagos asociados a tumores animales experimentales y tumores humanos, expresan significativamente más FT que las células control.

Marcadores de la activación del mecanismo de la coagulación en el cáncer.

La presencia de un estado de hipercoagulabilidad en pacientes con cáncer ha sido reiteradamente demostrada por el hallazgo de un notable incremento de los marcadores específicos de la activación de la coagulación, aún en aquellos enfermos sin manifestaciones trombóticas.

Coagulación sanguínea, angiogénesis y metástasis

El factor tisular (FT) es un importante mediador entre la activación de la coagulación y el crecimiento del tumor, diversos estudios han establecido que el FT es un promotor crítico de la angiogénesis. La fosforilación del receptor del FT dispara señales intracelulares que resultan en la activación o inactivación transcripcional de muchos genes importantes para la angiogénesis. A través de la up-regulation de potentes factores angiogénicos como el VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular) y de la IL-8, y de la down regulation de factores antiangiogénicos como la trombospondina-1, el FT es capaz de regular el balance angiogénico a un fenotipo pro-angiogénico. A su vez el VEGF aumenta la cantidad de FT y así contribuye a un ciclo de retroalimentación positiva que da como resultado mayor crecimiento del tumor y formación de trombina. El VEGF aumenta también la permeabilidad vascular lo cual lleva un depósito de una matriz proangiogénica rica en fibrina alrededor de las células tumorales y de las células del endotelio vascular.

Referencias bibliográficas

- Baron J A, Gridley, Weiderpass E. Venous Thromboembolism and cancer. Lancet 2000.
- Almagro D. Participación del mecanismo de la coagulación en el cáncer. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter v.21 n.2. 2005.
- Grand B, Colorio C, Casais P. Trombosis y cáncer. Revista de la Sociedad Argentina de Hematología. Suplemento 2004
- Palumbo JS, Kombrinck KW, Drew AF, Grimes TS, Kiser JH, Degen JC, et al. Fibrinogen in an important determinant of the metastatic potential of circulating tumor cells. Blood 2000.
- Lee A. Thrombosis and cancer: the role of screening for occult cancer and recognizing the underlying biological mechanisms. Hematology, Jan 2006; 2006:438-443
- Horton J. Venous Thrombotic Events in Cancer: The Bottom Line. Cancer Control. Supplement 1, 2005
- Fennerty A. Venous thromboembolic disease and cancer. Postgrad Med J 2006;82:642-648
- Prandoni P, Piccioli A, Girolam A. Cancer and venous thromboembolism: an overview. Haematologica 1999.
- Dotsenko O. & Kakkar AK. Thrombosis and cancer. Annals of oncology 17 (supplement 10), 2006
- Falanga A, Zacharski L. Deep vein thrombosis in cancer: the scale of the problem and approaches to management. Annals of Oncology 2005;16:696-701
- Zacharski L, Prandoni P, and Monreal Manuel Warfarin versus low-molecular-weight heparin therapy in cancer patients. The Oncologist 2005;10:72-79
- Geng J. Interaction of vascular endothelial cells with leukocytes, platelets and cancer cells in inflammation, thrombosis and cancer growth and metastasis. Acta Pharmacol Sin 2003 Dec;24(12): 1297-1300
- Brat D. and Van Meir E. Vaso-occlusive and prothrombotic mechanisms associated with tumor hypoxia, necrosis, and accelerated growth in glioblastoma. Laboratory Investigation 2004; 84: 397-405
- Karen P. McCready Yap and David. Deep vein thrombosis and malignancy: a surgical oncologist's perspective. Asian Journal of Surgery 2004 Vol. 27 (3): 249-254
- Heit J, Liebman H, Lee A, Levine M, Horton J, Kakkar A. Venous thromboembolism and cancer. Current issues and treatment directions. Journal of Moffitt Cancer Center 2005 Vol 12, Supplement 1
- Korin J, Penchasky D, Maneyro A, Xavier D, Grand B, Colorio C, Casais P, and Celebrin L. Trombosis y cáncer. Rev de la Sociedad Argentina de Hematología Abril 2004 Suplemento III