



# Predictores genómicos de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes tratados con quimioterapia en un medio extrahospitalario, OCNTHROMB12-01 Análisis Preliminar

*A.J. Muñoz Martín<sup>1</sup>, A. Ziyatdinov<sup>2</sup>, V. Castellón Rubio<sup>1</sup>, V. Pachón Olmos<sup>1</sup>, B. Morejón Huerta<sup>1</sup>, J. Calzas Rodríguez<sup>1</sup>, M. Salgado Fernández<sup>1</sup>, E. Martínez de Castro<sup>1</sup>, R. Luque Caro<sup>1</sup>, J.M. Soria Fernández<sup>2</sup>.*

<sup>1</sup> Grupo de Trabajo Cáncer y Trombosis de SEOM

<sup>2</sup> Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau (IIB-Sant Pau), Barcelona

- Venous thromboembolism (VTE) is a common event in cancer patients and one of the major causes of cancer-associated mortality and a leading cause of morbidity<sup>1</sup>.
- Nowadays a majority of VTE occurs in the outpatient setting (>80%) and the risk of VTE varies notably between cancer patients<sup>2</sup>.
- Recently a multivariable clinical risk assessment model (RAM) for VTE was developed and internally and externally validated in ambulatory patients with cancer receiving chemotherapy (Khorana score)<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Khorana AA et al. *J Thromb Haemost* 2007

<sup>2</sup>Khorana AA et al *ASH* 2011

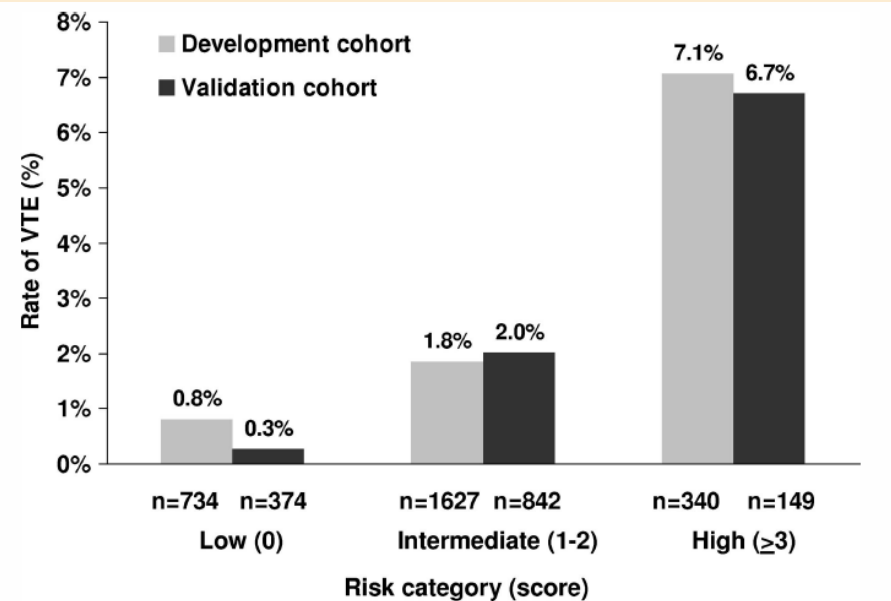
<sup>3</sup>Khorana AA et al. *Blood* 2008

# Khorana Score

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

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

\*Odds ratios are adjusted for stage.



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

**Table 3. Predictive model for chemotherapy-associated VTE**

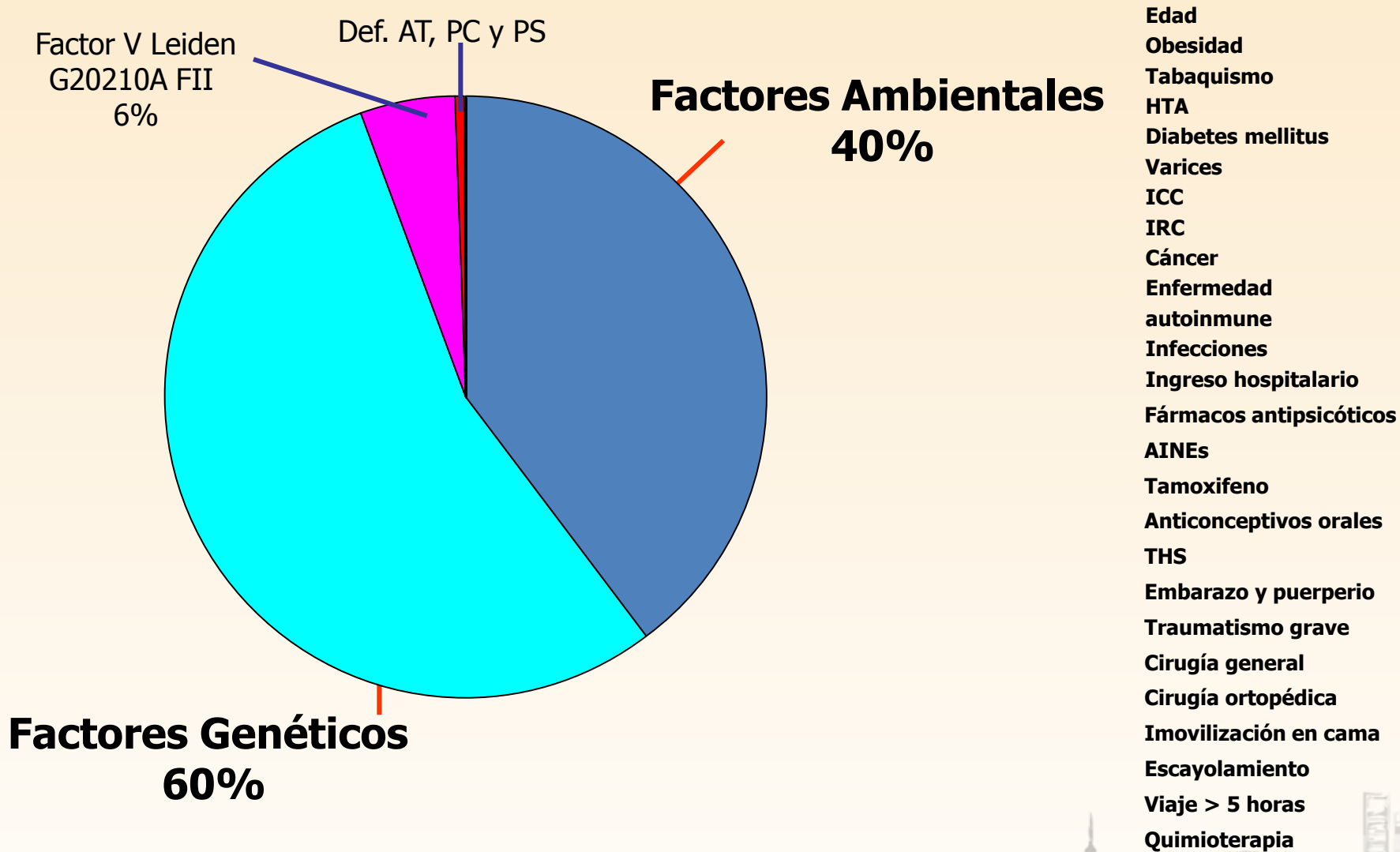
Patient characteristic	Risk score
<b>Site of cancer</b>	
Very high risk (stomach, pancreas)	2
High risk (lung, lymphoma, gynecologic, bladder, testicular)	1
Prechemotherapy platelet count $350 \times 10^9/L$ or more	1
Hemoglobin level less than 100 g/L or use of red cell growth factors	1
Prechemotherapy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

- Genetic factors are essential to evaluate thrombotic risk, since thrombosis is a multifactorial disease resulting from the interaction of genetic and environmental factors, with an estimated heritability of about 60%<sup>1</sup>
- However, all available VTE RAMs ignore the substantial genetic risk in these patients

<sup>1</sup>Souto et al.2007



# Factores genéticos y ambientales



- **ONCOTHROMB12-01 estudio traslacional, observacional, prospectivo de cohortes**
- **Objetivo primario del estudio:**
  - **Estimar el riesgo individual de padecer enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia en un medio extrahospitalario, analizando variables genómicas y clínicas**



- **Objetivo secundario del estudio:**
  - **Comparar la capacidad de predicción con el score de Khorana utilizado en la práctica clínica habitual**
- **Definición “amplia” de evento trombótico:**
  - **Se considera evento tromboembólico a trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, trombosis venosa visceral, trombosis asociada a catéter y trombosis venosa superficial, tanto incidental**

**como sintomática**



- **400 pacientes (cálculo tamaño muestral estimado para una incidencia de ETV incidental + sintomática 15%) – 210 reclutados**
- **Seguimiento: 18 meses**
- **8 (+2) centros Grupo de Trabajo Cáncer y Trombosis SEOM**
- **Análisis genómico centralizado en la Unidad de Genómica de Enfermedades Complejas, Institut de Recerca, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona (IIB-Sant Pau).**





# Criterios de Inclusión

- **Pacientes mayores de 18 años.**
- **Pacientes con diagnóstico histológico o citológico documentado de cáncer de pulmón, colorrectal, páncreas y estómago con enfermedad avanzada o localmente que no hayan recibido previamente un tratamiento de quimioterapia y/o quimioradioterapia sistémica.**
  - **Permitido cualquier tratamiento con quimioterapia sistémica (independientemente de la finalidad)**
- **Performance status 0-2.**



# Criterios de Exclusión

- **Expectativa de vida inferior a 3 meses.**
- **Pacientes en tratamiento anticoagulante previo al diagnóstico oncológico por motivo diferente a un evento tromboembólico venoso.**



# Variables Genéticas

12 variantes alelicas en 7 genes

SNPs	Gene	Prevalence in DVT patients	Relative risk
46C>T	FXII	6%	5
rs8176719	ABO Group (A1 carriers)	nd	2-4 (+ FV Leiden: 4-23)
rs7853989			
rs8176743			
rs8176750			
Arg67Stop	Serpin A10 (Pr Z)	4,4 %	3,3
Ala384Ser (Cambridge II)	Serpin C1 (Antitrombina)	1,7 %	10
Arg506Gln (FV Leiden)	Factor V (FV)	15-25%	5
Arg306Thr (FV Cambridge)		nd	nd
Arg306Gly (FV Hong Kong)		nd	nd
Val34Leu	Factor XIII (FXIII)	2%	Protective factor
G20210A	Prothrombin Factor II (FII)	6-16%	2-3



# Modelo Clínico – Genómico TiC

## Variables Clínicas TiC

Sexo	M / F
Edad	Valor
Fumador	Si=1
Diabetes tipo II	No=0
Historia familiar ETV	
IMC	Valor

# Características de la Población

Característica		
Edad	Mediana	65,2 años
Sexo	Varón	67,9% (74)
	Mujer	32,1% (35)
Tipo de tumor	Pulmón	24,2% (29)
	Colorrectal	25,0%(30)
	Esofago-gástrico	13,3% (16)
	Páncreas	37,5% (45)
Estadio	I	1,8%
	II	17,3%
	III	25,4%
	IV	48,2%
	NA	7,3%



# Características de la Población

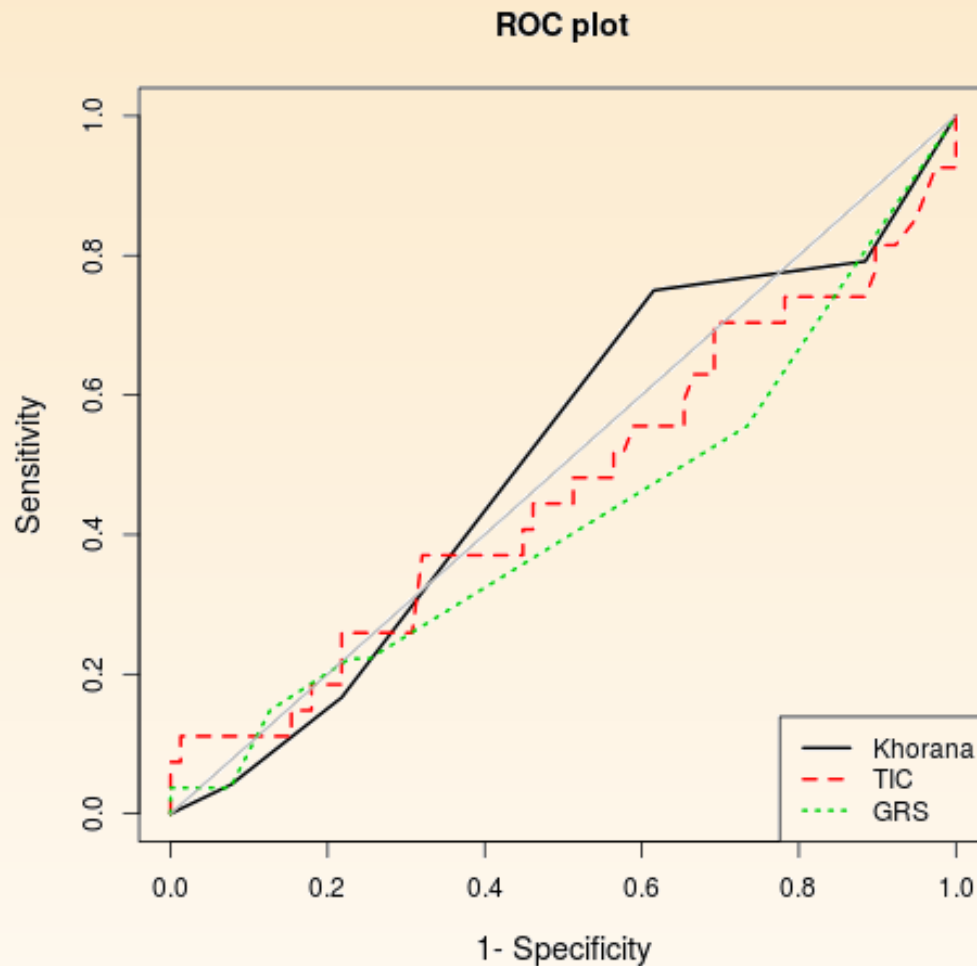
Característica		%/nº pacientes
Score de Khorana	0 bajo riesgo	12,7% (14)
	1-2 riesgo intermedio	60,9% (67)
	3-5 alto riesgo	19,1% (21)
	NA	7,3% (8)



# Resultados

- 110 pacientes, alcanzado un seguimiento de 6 meses
- Incidencia de trombosis
  - 27 pacientes / 110 pacientes: 24,5% incidencia global (ETV sintomática + incidental)
  - Pulmón 11,5%
  - Colorrectal 26,6%
  - Esofago-gástrico 6,2%
  - Páncreas 42,8%



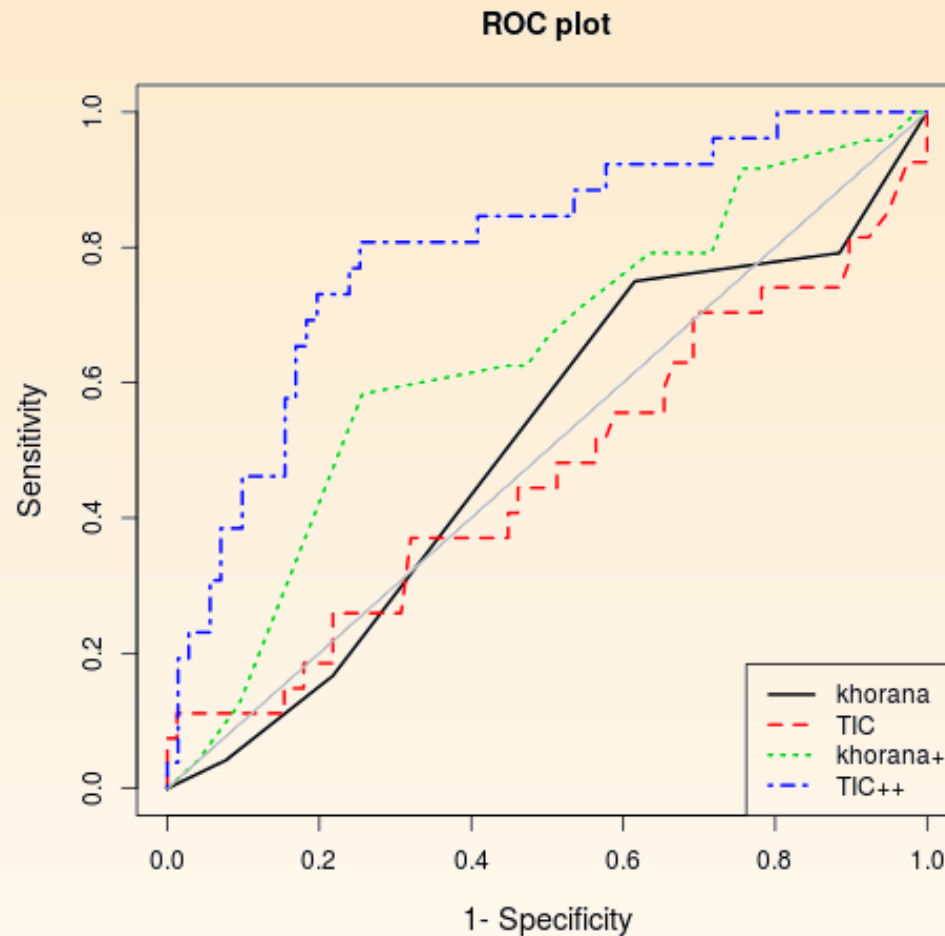


**AUC [95% CI] for Khorana score: 0.509 [ 0.386 - 0.633 ]**

**AUC [95% CI] for TIC: 0.466 [ 0.331 - 0.6 ]**

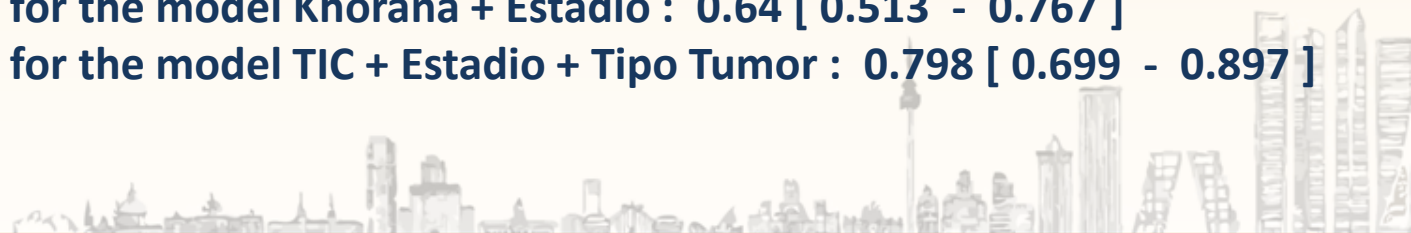
**AUC [95% CI] for GRS: 0.426 [ 0.301 - 0.55 ]**





**AUC [95% CI] for the model Khorana + Estadio : 0.64 [ 0.513 - 0.767 ]**

**AUC [95% CI] for the model TIC + Estadio + Tipo Tumor : 0.798 [ 0.699 - 0.897 ]**



# Resultados

- Los pacientes que han sufrido trombosis tiene un TiC ligeramente superior (1.3 veces) a los que no han sufrido trombosis (0.0247 vs 0.019)
- Los pacientes que han sufrido un evento trombótico y que tienen un Khorana=0, tienen un TiC 6 veces más alto que los pacientes sin trombosis (0.03 vs 0.019)



# Conclusiones

- En este análisis preliminar se observa que GRS, TiC y Khorana, de forma individual tienen una escasa capacidad de predicción
- La base genética de la trombosis más variables clínicas trombóticas y variables clínicas específicas oncológicas (estadio y tipo de tumor) mejoran la capacidad predictiva del riesgo de trombosis en comparación con el score de Khorana (AUC 0,80 vs 0,50)



# Conclusiones

- Esta mejora se mantiene incluso tras la adición del estadio de la enfermedad al score de Khorana (AUC 0,80 vs 0,64)
- Se sugiere que la introducción de variables genéticas en el modelo mejora la capacidad de predicción en comparación con los scores actuales
- Estos datos sugieren la necesidad de crear un modelo predictivo que incluya características genómicas y clínicas específicas oncológicas como el tipo de tumor o estadio de la enfermedad

## ONCOTHROMB PROJECT

Dr. Andrés Muñoz. Oncología Médica. Hospital Gregorio Marañón. Madrid

Dr. José Manuel Soria. UGMC. IIB- Sant Pau. Hospital de Sant Pau. Barcelona

### **Grupo de Trabajo en Trombosis de la SEOM:**

Dra. Vanesa Pachón. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Dra. Virginia Martínez. Hospital La Paz. Madrid.

Dra. Mercedes Salgado. Hospital de Orense. Orense.

Dra. Julia Calzas. Hospital Universitario de Fuenlabrada.

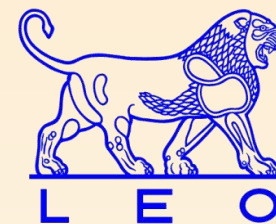
Dra. Carme Font. Hospital Clínic. Barcelona.

Dra. Victoria Eugenia Castellón. Hospital Torrecardenas. Almería.

Dra. Eva Martínez de Castro. Hospital Marques de Valdecilla. Santander.

Dra. Juana María Cano. Hospital de Ciudad Real.





 **ferrer inCode**

 **Gendiag.exe**

