

Profilaxis y terapia antitrombótica en cáncer

A. J. MUÑOZ MARTÍN¹, M. C. VIÑUELA BENÉITEZ², M. ARREGUI VALLÉS¹, L. ORTEGA MORÁN¹,
M. RUIZ ZAMORANO²

¹Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. ²Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid

RESUMEN

La enfermedad tromboembólica venosa es una complicación frecuente en los pacientes con cáncer que se asocia a un incremento de la mortalidad, morbilidad, costes de salud y deterioro de la calidad de vida. En las últimas décadas se ha observado un notable incremento de la incidencia de esta enfermedad siendo un problema clínico de primer orden que requiere una consideración específica. Recientemente se han ampliado las indicaciones de tromboprofilaxis, incluyendo actualmente a los pacientes ambulatorios que reciben terapia antitumoral sistémica. Los anticoagulantes orales de acción directa han demostrado su eficacia y seguridad tanto en el contexto de profilaxis como tratamiento y se han incorporado junto a las heparinas de bajo peso molecular al arsenal terapéutico de la trombosis asociada a cáncer

PALABRAS CLAVE: Trombosis. Cáncer. Tromboprofilaxis. Anticoagulación. Heparinas de bajo peso molecular. Anticoagulantes orales de acción directa.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es una complicación frecuente en los pacientes con cáncer que se asocia a un incremento de la morbilidad, de la mortalidad y de los costes en salud y, más recientemente, a un deterioro en la calidad de vida (1). La ETV es una enfermedad compleja que se origina por la combinación de factores genéticos y ambientales adquiridos, con una heredabilidad significativa

ABSTRACT

Venous thromboembolic disease is a frequent complication in cancer patients that is associated with increased mortality, morbidity, health costs, and deterioration in quality of life. In recent decades, a notable increase in the incidence of this disease has been observed and has become a challenging clinical problem that needs a specific consideration. Recently, the indications for thromboprophylaxis have been expanded including ambulatory patients receiving systemic anti-cancer therapy. Direct-acting oral anticoagulants have demonstrated their efficacy and safety both in the context of prophylaxis and treatment and have been incorporated into the therapeutic arsenal of cancer-associated thrombosis

KEYWORDS: *Thrombosis. Cancer. Thromboprophylaxis. Anticoagulation. Low-molecular-weight heparins. Direct oral anticoagulants.*

que puede alcanzar el 60 % (2). Los factores de riesgo de ETV se han dividido tradicionalmente en factores de riesgo dependientes del paciente, del tumor y del tratamiento oncológico específico (Tabla I). Recientemente diversos marcadores moleculares procedentes del tumor usados en la práctica clínica habitual (3) y diversos marcadores genómicos del individuo relacionados con la coagulación (4) se han posicionado como factores de riesgo de primer orden en esta enfermedad.

TABLA I
FACTORES DE RIESGO DE ETV EN PACIENTES CON CÁNCER

<i>Factores dependientes del cáncer</i>	<i>Factores dependientes del tratamiento oncológico</i>	<i>Factores dependientes del paciente</i>
Tipo de tumor	Quimioterapia	Edad avanzada
Estadio de la enfermedad	Hormonoterapia	Obesidad
Histología	Cirugía	Sexo femenino, raza afroamericana
Grado histológico	Hospitalización	Historia personal o familiar de ETV
Alteraciones moleculares: traslocación ALK, ROS-1	Catéter venoso central (<i>port-a-cath</i> , PICC)	Tabaquismo
Compresión vascular tumoral	Trasfusiones de hemoderivados	Embarazo
Periodo inicial tras el diagnóstico oncológico (3-6 meses)	Agentes estimulantes de la eritropoyesis	Trauma mayor, inmovilización y baja actividad física
	Agentes antiangiogénicos	Pobre <i>performance status</i>
	Fármacos biológicos	Variantes genéticas (factor V Leiden, protrombina, otros)
		Comorbilidades (enfermedad pulmonar, infección, etc.)

PICC: catéter venoso central colocado por vía periférica.

PROFILAXIS DE LA ETV EN LOS PACIENTES CON CÁNCER

TROMBOPROFILAXIS DEL PACIENTE ONCOLÓGICO INGRESADO POR UNA COMPLICACIÓN MÉDICA

Los pacientes con cáncer que ingresan por una complicación médica aguda presentan un alto riesgo de desarrollar un evento tromboembólico venoso a corto plazo. Se estima que el riesgo de padecer ETV en los pacientes hospitalizados con cáncer es hasta diez veces superior al riesgo que presentan los pacientes sin cáncer (5). Además, la mortalidad de los pacientes oncológicos hospitalizados con ETV se duplica frente a los pacientes con cáncer sin trombosis (6). En los últimos 25 años se ha observado un notable incremento de esta complicación en los pacientes oncológicos ingresados, con una incidencia de ETV del 3,6 % en 1995, alcanzando una incidencia del 8,3 % en 2012 (7). A pesar de todos estos datos, no existe ningún ensayo clínico que haya evaluado específicamente el papel de la tromboprofilaxis en pacientes con cáncer.

Tres ensayos clínicos aleatorizados de fase III (Medenox [8], Prevent [9] y Artemis [10]) demostraron una reducción significativa de la ETV con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) o fondaparinux en comparación con placebo en la población de pacientes ingresa-

dos por una complicación médica aguda. A pesar del incremento del riesgo y el notable impacto en mortalidad de esta complicación, la única evidencia disponible en pacientes con cáncer es el análisis de subgrupos de los tres ensayos clínicos mencionados (Tabla II).

En 2014, Marc Carrier del grupo de Ottawa (11) publicó un metaanálisis de los subgrupos de pacientes con cáncer de los tres ensayos clínicos con resultados contradictorios, sin que se mostrara una reducción significativa en la incidencia de ETV en los pacientes con cáncer tratados con anticoagulantes profilácticos (riesgo relativo [RR] 0,91; IC 95 %, 0,21-4,0). Este resultado se debe principalmente al ensayo clínico Artemis, con una incidencia del 17,0 % en la rama de fondaparinux frente al 3,0 % con placebo. No existe una explicación convincente para esta paradójica mayor incidencia de ETV observada en el grupo de tromboprofilaxis en comparación con el de placebo. Si se analizan exclusivamente los dos ensayos que utilizan HBPM (enoxaparina y dalteparina), sí se observa una reducción notable del riesgo de ETV, que oscila entre el 50-63 %, con un número de pacientes necesarios a tratar para evitar un evento (NNT) que oscila entre 10-18.

A pesar de estas limitaciones en cuanto a la evidencia disponible, las principales guías clínicas tanto nacionales como internacionales recomiendan que a los pacientes

ENSAYOS CLÍNICOS DE TROMBOPROFILAXIS EN EL PACIENTE MÉDICO INGRESADO Y ANÁLISIS DE SUBGRUPOS DE PACIENTE ONCOLÓGICO

Ensayo clínico	Número de pacientes	Pacientes con cáncer (%)	Fármacos del estudio	Eventos tromboembólicos en la población global	Riesgo relativo	Sangrado mayor	NNT	Eventos tromboembólicos en el subgrupo de pacientes con cáncer
MEDENOX (7)	866	12,4 %	Enoxaparina sc 40 mg/24 h frente a placebo	5,5 frente a 14,9 % p < 0,001	0,37	1,7 frente a 1,1 %, p = NS	11	9,7 frente a 19,5 %, RR 0,50 NNT 10
PREVENT (8)	3706	5,1 %	Dalteparina sc 5000 UI/24 h frente a placebo	2,8 frente a 5,0 % p = 0,0015	0,55	0,5 frente a 0,2 %, p = NS	45	3,1 frente a 8,3 %, RR 0,37 NNT 18
ARTEMIS (9)	849	15,4 %	Fondaparinux sc 2,5 mg/24 h frente a placebo	5,6 frente a 10,5 % p = 0,029	0,47	0,2 frente a 0,2 %, p = NS	20	17,0 frente a 3,9 %, RR 4,3 NNH 8

Sc: subcutánea; RR: riesgo relativo; NNT: número de pacientes necesarios a tratar para evitar un evento; NNH: número de pacientes necesarios para dañar.

con cáncer activo hospitalizados por una complicación médica aguda o movilidad reducida debe ofrecérseles tromboprofilaxis farmacológica en ausencia de sangrado u otras contraindicaciones (12-14). Los fármacos preferidos en este contexto son las HBPM.

La evidencia disponible con anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) es muy limitada y, actualmente, no se recomiendan estos fármacos en este contexto oncológico. Los niveles de plaquetas para recomendar tromboprofilaxis en las principales guías oscilan entre 50000-80000 (12,15). Se recomienda mantener una dosis profiláctica estándar con niveles de aclaramiento de creatinina ≥ 30 mL/min (15); por debajo de esa cifra de aclaramiento debe de individualizarse. Existen diversas opciones, como heparina no fraccionada (HNF), HBPM con baja bioacumulación o reducción de dosis o la posibilidad de métodos mecánicos exclusivamente.

La tromboprofilaxis en pacientes oncológicos ingresados en unidades de cuidados paliativos con pobre *performance status* parece ofrecer muy escaso o dudoso beneficio (16). La implementación de un programa de alerta electrónica ha demostrado ayudar a los médicos a evaluar el riesgo trombótico de cada paciente y a un mejor uso de la tromboprofilaxis, con la consiguiente reducción en la incidencia de ETV entre los pacientes hospitalizados (17). Un número significativo de eventos ocurre inmediatamente tras el alta hospitalaria, al igual que ocurre en el paciente quirúrgico. Estudios recientes han sugerido que hasta el 75 % de los eventos trombóticos ocurren más allá del alta hospitalaria, con una mediana de tiempo al diagnóstico de ETV de 19,5 días (18). Extender la tromboprofilaxis más allá de la hospitalización debe considerarse una cuestión de importancia; sin embargo, aún no hay evidencia suficiente para recomendar esta práctica de forma rutinaria.

Por último, diversos modelos predictivos no desarrollados específicamente en el paciente oncológico se han aplicado en la práctica clínica para estratificar el riesgo de estos pacientes. Recientemente se han hecho públicos dos modelos específicamente desarrollados en el paciente con cáncer ingresado por una complicación médica aguda. El primero de ellos, el índice de Khorana, procedente del contexto de paciente ambulatorio, ha sido validado específicamente en diferentes estudios y sugiere un punto óptimo de corte de tromboprofilaxis de 2 puntos (OR 1,82; 1,23-2,69) (19,20).

El segundo índice, denominado CANclot, se presentó en el congreso de la American Society of Hematology (ASH) 2017 (21) y analiza el riesgo basándose en variables clínicas sencillas (raza, historia de ETV, tipo de tumor, cirugía, enfermedad metastásica, tratamiento del cáncer y catéter venoso central). A cada una de estas variables se le asigna una puntuación específica, con lo que se obtiene una puntuación de entre 0 y 11 puntos. Al comparar las áreas bajo la curva (AUC) de diferentes modelos de ries-

go, CANclot ≥ 3 puntos fue superior al índice de Padua ≥ 4 puntos ($p = 0,01$), al de Caprini ≥ 5 puntos ($p = 0,01$) y al Improve ≥ 2 ($p = 0,02$). En el estudio, el 25 % de los pacientes tenían una puntuación CANclot ≥ 3 . Este modelo está pendiente de validación y por el momento no puede recomendarse en la práctica clínica asistencial.

TROMBOPROFILAXIS DEL PACIENTE ONCOLÓGICO AMBULATORIO QUE RECIBE TERAPIA SISTÉMICA ANTITUMORAL

La mayoría de los eventos tromboembólicos venosos se diagnostican actualmente en un medio ambulatorio. Los pacientes que reciben tratamiento farmacológico sistémico son los que mayor riesgo afrontan.

La incidencia de ETV en estos pacientes varía ampliamente, por lo que es importante identificar a los pacientes que tienen mayor riesgo de desarrollar esta complicación, para quienes la tromboprofilaxis puede proporcionar un beneficio clínico significativo y un potencial ahorro de costes.

La incidencia de ETV de algunos tipos de tumores sobrepasa el 30 %, como ocurre en los pacientes con cáncer de páncreas (22,23) o en subtipos moleculares de cáncer de pulmón no microcítico con reordenamiento ALK (24) o ROS-1 (25). Habitualmente los pacientes con cáncer no son conscientes del riesgo de ETV que presentan (26). La educación y la concienciación pueden contribuir a evitar o a diagnosticar precozmente estos eventos y a evitar las consecuencias clínicas más graves. En este sentido, el desarrollo de modelos predictivos puede ser útil tanto para seleccionar qué pacientes deben recibir tromboprofilaxis ambulatoria como para desarrollar programas de educación dirigida.

El modelo de Khorana fue el primer modelo predictivo de riesgo validado para identificar a los pacientes de alto riesgo de padecer ETV que reciben quimioterapia en un medio extrahospitalario (27). Este modelo utiliza exclusivamente variables clínicas, como el tipo de tumor, el índice de masa corporal, el uso de agentes estimulantes de la eritropoyetina, los niveles de plaquetas, la hemoglobina y los leucocitos.

A pesar de haber sido extensamente validado (28), este índice presenta limitaciones significativas y múltiples estudios han demostrado que no es la herramienta adecuada para seleccionar pacientes candidatos a tromboprofilaxis ambulatoria (23,29,30). En la última década, tras la publicación del índice de Khorana, se han desarrollado diversos modelos predictivos de riesgo, y algunos de ellos validados interna y externamente, mejorando la capacidad de predicción del de Khorana. En la tabla III se recogen las características de los principales modelos predictivos (4,31-37).

Una corriente de investigación paralela ha desarrollado modelos predictivos específicos de tumor; entre estos, destacan el modelo THROLY en linfomas (38),

que ha sido validado externamente, y *scores* específicas para tumores germinales (39) y cerebrales primarios (40). La recomendación actual de las guías es utilizar un modelo predictivo de riesgo validado en la selección de pacientes candidatos a tromboprofilaxis ambulatoria.

Diferentes ensayos clínicos aleatorizados y metaanálisis han evaluado el papel de la tromboprofilaxis primaria con HBPM frente a placebo o no intervención en pacientes ambulatorios que reciben terapia antitumoral sistémica. Entre los ensayos clínicos más relevantes destacan los estudios PROTECHT y SAVE-ONCO, desarrollados en una población multitumor, y los estudios CONKO-004 y FRAGEM-UK, desarrollados exclusivamente en cáncer de páncreas (Tabla IV).

Globalmente todos estos estudios demuestran una reducción significativa de ETV aproximadamente del 50 % sin incrementar el riesgo de sangrado ni la mortalidad. Esta reducción es superior en los pacientes con cáncer de páncreas, hasta alcanzar el 74-82 %, con un número de pacientes con un NNT de 11.

Recientemente se han publicado dos ensayos clínicos con ACOD en esta indicación, que añaden evidencia a la tromboprofilaxis extrahospitalaria (Tabla IV). Ambos ensayos únicamente incluyeron pacientes con criterios de riesgo intermedio-alto basado en el índice de Khorana (≥ 2 puntos). En el estudio AVERT (41), apixabán se asoció con una incidencia significativamente menor de ETV en el análisis por intención de tratar, pero también con una mayor incidencia significativa de episodios hemorrágicos mayores. La supervivencia global fue similar en ambos brazos.

En el ensayo CASSINI (42) la incidencia de ETV no fue significativamente menor con rivaroxabán en comparación con placebo en el análisis por intención de tratar: 6 % de rivaroxabán frente al 8,8 % de placebo (HR 0,66; IC 95 %, 0,40-1,09; $p = 0,1$). Sin embargo, en el análisis por protocolo la incidencia de ETV fue significativamente menor con rivaroxabán que con placebo (2,6 % frente a 6,4 %, HR 0,40; IC 95 % 0,20-0,80). Tampoco se observaron diferencias en hemorragia mayor o muerte.

Merece la pena señalar que, a pesar de que ambos estudios utilizaron una puntuación de Khorana ≥ 2 como criterio de inclusión, la incidencia de ETV en los brazos de placebo fue baja (10,2-8,8 %), lo que sugiere que el índice de Khorana probablemente no sea una herramienta óptima para seleccionar pacientes candidatos a tromboprofilaxis farmacológica ambulatoria. Considerados ambos ensayos en conjunto, se demuestra un beneficio significativo de los ACOD para la prevención de la ETV, con una incidencia aceptable de sangrado mayor.

Al menos dos metaanálisis han evaluado el papel de los ACOD en este contexto clínico. Beccatini y cols. (43) incluyeron tres ensayos clínicos aleatorizados y observaron una reducción significativa de ETV con ACOD (OR 0,49; IC 95 %: 0,33-0,74). En este estudio también se describió una reducción similar de ETV con tromboprofilaxis parenteral (OR 0,43; IC 95 %: 0,33-0,56).

TABLA III
 MODELOS PREDICTIVOS DE RIESGO DE ETV EN PACIENTES ONCOLÓGICOS EN UN MEDIO EXTRAHOSPITALARIO

<i>Modelo predictivo</i>	<i>Número de variables</i>	<i>Biomarcadores</i>	<i>Variables</i>	<i>Validado</i>
<i>Score de Khorana (27)</i>	5	No	Tipo de tumor, nivel de hemoglobina (< 10 g/ dL), uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis, leucocitos (> 11 × 10 ⁹ /L), plaquetas (≥ 350 × 10 ⁹ /L), IMC > 35 kg/m ²	Sí
<i>Score Viena-CATS (31)</i>	7	Sí	Tipo de tumor, nivel de hemoglobina (< 10 g/ dL), uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis, leucocitos (> 11 × 10 ⁹ /L), plaquetas (≥ 350 × 10 ⁹ /L), IMC > 35 kg/m ² , D-dímero (> 1,44 g/L) y P-selectina (> 53,1 g/L)	No
<i>Score PROTECHT (32)</i>	6	No	Tipo de tumor, nivel de hemoglobina (< 10 g/ dL), uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis, leucocitos (> 11 × 10 ⁹ /L), plaquetas (≥ 350 × 10 ⁹ /L), IMC > 35 kg/m ² y quimioterapia basada en gemcitabina o platino	No
<i>Score CONKO (33)</i>	5	No	Tipo de tumor, nivel de hemoglobina (< 10 g/ dL), uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis, leucocitos (> 11 × 10 ⁹ /L), plaquetas (≥ 350 × 10 ⁹ /L), IMC > 35 kg/m ² y ECOG <i>performance status</i> ≥ 2	No
<i>Score Oncothromb extendido (4,34)</i>	4	Sí	<i>Score</i> de riesgo genómico, tipo de tumor, estadio e IMC > 25	Sí
<i>Score COMPASS-CAT (35)</i>	8	No	Plaquetas (≥ 350 × 10 ⁹ /L), estadio del cáncer, historia personal de ETV, hospitalización reciente por una complicación médica aguda, presencia de factores de riesgo cardiovasculares, catéter venoso central, tiempo desde el diagnóstico ≤ 6 meses y tratamiento hormonal en mujeres con cáncer de mama hormonodependiente o tratamiento con antraciclinas	Sí
<i>Score ONKOTEV (36)</i>	8	No	Tipo de tumor, nivel de hemoglobina (< 10 g/ dL), uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis, leucocitos (> 11 × 10 ⁹ /L), plaquetas (≥ 350 × 10 ⁹ /L), IMC > 35 kg/m ² , estadio del cáncer (enfermedad metastásica), compresión macroscópica vascular o linfática, e historia personal de ETV	No
<i>Score CATS-MICA (37)</i>	2	Sí	Tipo de tumor y D-dímero (nomograma)	Sí

IMC: índice de masa corporal.

TABLE IV
ENSAYOS CLÍNICOS DE TROMBOFILAXIS AMBULATORIA CON HBPM Y DOACS

Ensayo clínico	Fármaco, dosis y duración	Número de pacientes	Tipo de tumor	Riesgo de trombosis basado en el tipo de tumor	Selección de pacientes basado en RAM	ETV (%) anticoagulación frente a observación/placebo	Sangrado mayor (%) anticoagulación frente a observación/placebo
PROTECHT	HBPM, nadroparina 3800 UI/día durante 4 m	1150	Pulmón, páncreas, estómago, colorrectal, mama, ovario, cabeza y cuello	Alto (páncreas, estómago) Bajo (mama, cabeza y cuello)	No	2,0 frente a 3,9 % (ETV + ETEA); p = 0,02	0,7 frente a 0,0 %; p = 0,18 (No diferencias en supervivencia)
FRAGEM-UK	HBPM, dalteparina 200 UI/kg/24 h x 4 sem seguido de 150 UI/kg/24 h x 8 semanas (total 12 sem)	123	Páncreas	Alto	No	3,4 frente a 23,0 %; RR 0,145; p = 0,002	3,4 frente a 3,2 % (no diferencias) (No diferencias en supervivencia)
CONKO-004	HBPM, enoxaparina 1 mg/kg/24 h x 3 m, seguido de 40 mg/24 h x 3 m (total 6 m)	312	Páncreas	Alto	No	1,2 frente a 9,9 %; HR 0,12; p = 0,001	4,8 frente a 3,3 % HR 1,4; p = 1,0 (No diferencias en supervivencia)
SAVE ONCO	HUBPM, semuloparin 20 mg/24 h hasta cambio de régimen de QT	3212	Pulmón, colorrectal, estómago, páncreas, riñón y ovario	Moderado-alto	No	1,2 frente a 3,4 %; HR 0,36; p < 0,001	1,2 frente a 1,2 % HR 1,05; p = NS (No diferencias en supervivencia)

(Continúa en la página siguiente)

TABLA IV (CONT.)
ENSAYOS CLÍNICOS DE TROMBOPROFILAXIS AMBULATORIA CON HBPM Y DOACS

AVERT	DOAC, apixabán 2,5 mg/12h x 6 m	574 (solo QT)	Todo tipo de tumores, incluyendo tumores cerebrales Tumores más frecuentes: linfoma, cáncer ginecológico y páncreas	Todo tipo de tumores	Sí Score de Khorana ≥ 2	4,2 frente a 10,2 % (mITT), HR 0,41, IC 95 % 0,26-0,65; p < 0,001	3,5 frente a 1,8 % (mITT), HR 2,00, IC 95 % 1,01-3,95; p = 0,046 Análisis en el periodo de tratamiento 2,1 frente a 1,1 %, HR 1,89, IC 95 % 0,39-9,24;p = NS Sangrado no mayor clínicamente relevante 7,3 frente a 5,5 %, HR 1,28, IC 95 % 0,89-1,84; p = NR (Sin diferencias en mortalidad)
CASSINI	DOAC, rivaroxabán 10 mg/24 h, x 6 m	841 (tratamiento antineoplásico sistémico)	Todo tipo de tumores, Tumores más frecuentes: páncreas, gastroesofágico y pulmón	Todo tipo de tumores	Sí Score de Khorana $\geq 2^{**}$	ITT (objetivo primario del estudio), 6,0 frente a 8,8 % HR 0,66, IC 95 % 0,40-1,09; p=0,10 Análisis en el periodo de intervención 2,6 frente a 6,4 %; HR 0,40, IC 95 % 0,20-0,80	Análisis en el periodo de intervención 2,0 frente a 1,0 %, HR 1,96, IC 95 % 0,59-6,49 Sangrado no mayor clínicamente relevante 2,72 frente a 1,98 %, HR 1,34, IC 95 % 0,54-3,32; p = 0,53 (Sin diferencias en mortalidad)

*El end point primario del estudio era la suma de ETV + ETEA.

**Se requirió cribado de ETV antes de la aleatorización (criterio de entrada en el estudio) y posteriormente se realizó cribado periódico cada 8 semanas durante el estudio.

HBPM: heparina de bajo peso molecular; HUBPM: heparina de ultra-bajo peso molecular; DOAC: anti-coagulante oral de acción directa; QT: quimioterapia; RAM: modelo predictivo de riesgo de ETV; sem: semanas; m: meses; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; ETEA: enfermedad tromboembólica arterial; mITT: análisis por intención de tratamiento modificado; NR: no reportado.

TABLA V
TRATAMIENTO DE LA ETV: ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS CON ACOD

Ensayo clínico	Número de pacientes	Tratamientos del estudio	Objetivo primario del estudio	Recurrencia ETV ACOD frente a HBPM	Sangrado mayor y otros sangrados ACOD frente a HBPM	Mortalidad y otros objetivos del estudio ACOD frente a HBPM
Estudio HOKUSAI Cancer VTE (57)	1050	Edoxabán 30-60 mg / 24 h frente a dalteparina (esquema CLOT*) durante al menos 6 meses con una duración máxima de 12 meses	Objetivo primario compuesto: incidencia de recurrencia ETV más sangrado mayor a los 12 meses (no inferioridad)	7,9 frente a 11,3 %, HR 0,71 (IC 95 % 0,48-1,06); p = 0,09 Análisis a 6 meses 6,5 frente a 8,8 %, HR 0,75 (IC 95 % 0,48-1,17); p = 0,21	Sangrado mayor 6,9 frente a 4,0 %, HR 1,7 (IC 95 % 1,03-3,04); p = 0,04 SNMCR 14,6 frente a 11,1 % HR 1,38 (IC 95 % 0,98-1,94); p = NR Sangrado mayor & SNMCR 18,6 frente a 13,9 % HR 1,40 (IC 95 % 1,03-1,89); p = NR Análisis a 6 meses sangrado mayor 5,6 frente a 3,2 %, HR 1,74 (IC 95 % 0,95-3,18); p = 0,07	39,5 frente a 36,6 %, HR 1,12 (IC 95 % 0,92-1,37); p = NR Análisis a 6 meses 26,8 frente a 24,2 %, HR 1,14, (IC 95 % 0,90-1,45); p = NR SLE 55,0 frente a 56,5 % HR 0,93 (IC 95 % 0,77-1,11), p = NR
Estudio SELECT-D (51)	406	Rivaroxabán 15 mg / 12 h durante 3 semanas, posteriormente 20 mg / 24 h dalteparina (esquema CLOT) durante 6 meses	Recurrencia ETV (se cumple la no inferioridad)	4 frente a 11 %, HR 0,43 (IC 95 % 0,19-0,99); p = NR	Sangrado mayor 6 frente a 4 % HR 1,83 (IC 95 % 0,68-4,96); p = NR SNMCR 13 frente a 4 % HR 3,76 (IC 95 % 1,63-8,69); p = NR	25 frente a 30 %, p = NR

(Continúa en la página siguiente)

TABLA V (CONT.)
TRATAMIENTO DE LA ETV: ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS CON ACOD

Estudio ADAM (53)	300	Apixabán 10 mg / 12 h durante 7 días seguido de 5 mg / 12 h frente a dalteparina (CLOT régimen) Durante 6 meses	Sangrado mayor	0,7 frente a 6,3 %, HR 0,099 (IC 95 % 0,013-0,780); p = 0,0281	Sangrado mayor 0,0 % frente a 1,4 %; HR not estimable; p = 0,138	16 frente a 11 %, HR 1,40, IC 95 % 0,82-2,43; p = 0,3078
Estudio Caravaggio (52)	1168	Apixabán 10 mg / 12 h durante 7 días seguido de 5 mg/12 h frente a dalteparina (CLOT régimen) Durante 6 meses	Recurrencia ETV (objetivamente confirmada, adjudicación ciega de los eventos)	5,6 frente a 7,9 %, HR 0,63 (IC 95 % 0,37-1,07); p < 0,001 para no inferioridad; p = 0,09 para superioridad	Sangrado mayor 3,8 frente a 4 % HR 0,82 (IC 95 % 0,40-1,60); p = 0,60	23,4 frente a 26,4 %, HR 0,82 (IC 95 % 0,62-1,09); p = NR
					SNMCR 9,0 frente a 6,0 % HR 1,42 (IC 95 % 0,88-2,30); p = NR	SLE 73,3 frente a 68,6 % HR 1,36 (IC 95 % 1,05-1,76), p = NR
					Sangrado mayor y SNMCR 12,2 frente a 9,7 % HR 1,16 (IC 95 % 0,77-1,75); p = NR	

ACOD: aniticoagulante oral de acción directa; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HR: hazard ratio; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; SNMCR: sangrado no mayor clínicamente relevante; SLE: supervivencia libre de evento; INR: internacional normalized ratio; NR: no reportado.
*Esquema CLOT: dalteparina subcutánea 200 IU/kg de peso corporal una vez al día durante un mes seguido de dalteparina 150 IU/kg de peso corporal una vez al día cinco meses hasta completar un total de seis meses.

El segundo metaanálisis, de Li y cols. (44), demostró un RR con ACOD para la incidencia global y sintomática de ETV a los 6 meses de 0,56 (0,35-0,89) y 0,58 (0,29-1,13), respectivamente. No se observaron diferencias en la hemorragia mayor (RR 1,96; IC 95 %: 0,80-4,82) ni en la hemorragia no mayor clínicamente relevante (RR 1,28; IC 95 %: 0,74-2,20) durante el tratamiento.

Por el momento, estos dos estudios no han comunicado datos en relación con las interacciones farmacológicas. Actualmente no se recomienda el uso concomitante de los ACOD con inhibidores o inductores potentes de la glicoproteína P o del citocromo P450 3A4.

No existe ningún modelo predictivo específico del paciente oncológico que valore el riesgo de sangrado. La valoración del riesgo únicamente se basa en el análisis de los diferentes factores clínicos de riesgo. Últimamente la presencia de tumor primario no resecaado con afectación mucosa está posicionándose como uno de los factores de riesgo de sangrado más notables tanto en el ámbito de la profilaxis como en el del tratamiento de la ETV.

Como resumen de la tromboprofilaxis ambulatoria, las principales guías clínicas actualmente recomiendan (12-14):

1. La evaluación del riesgo de ETV en todos los pacientes con cáncer en el ámbito ambulatorio al inicio de la terapia sistémica y durante toda la evolución del tratamiento y de la enfermedad. Para evaluar el riesgo se recomienda el empleo de un modelo predictivo de riesgo validado. Se recomienda educar específicamente sobre la ETV a los pacientes oncológicos en el momento del diagnóstico del tumor y durante toda la evolución del cáncer, incluyendo los factores de riesgo y los síntomas, que permitan realizar un diagnóstico precoz.
2. No se recomienda la tromboprofilaxis de rutina o sistemática en pacientes ambulatorios con cáncer. La tromboprofilaxis farmacológica con HBPM o ACOD debe de considerarse en pacientes con cáncer ambulatorio de alto o intermedio riesgo basado en el índice de Khorana (≥ 2) y bajo riesgo de sangrado. Algunas guías han sugerido diferentes perfiles de pacientes en los que debe de considerarse la tromboprofilaxis de rutina: pacientes con cáncer de páncreas (guías ITAC [13] y SEOM [14]) y pacientes con cáncer de pulmón no microcítico con reordenamiento ALK o ROS-1 (guía SEOM [14]).

TROMBOPROFILAXIS DE PACIENTES CON CÁNCER PORTADORES DE UN CATÉTER VENOSO CENTRAL (CVC)

Los CVC se asocian a trombosis venosa profunda (TVP) de las extremidades superiores y embolia de pulmón (EP) y se consideran factores de riesgo independientes de ETV. Sigue existiendo controversia con respecto a la verdadera incidencia de la ETV asociada a CVC, ya que muchos eventos siguen siendo subclínicos. Los datos más

recientes sugieren que, si bien la incidencia de ETV sintomática asociada al CVC como máximo solo asciende al 4-5 %, los eventos asintomáticos pueden llegar al 27-66 %, dependiendo del método de detección utilizado.

Los ensayos clínicos más recientes y de mayor tamaño no detectaron una protección clínicamente significativa frente a la trombosis venosa de las extremidades superiores asociada por catéter utilizando warfarina en dosis bajas o HBPM en pacientes con cáncer. Un reciente metaanálisis de la Cochrane publicado en 2018 (45) de 13 estudios y 3420 pacientes no confirma ni excluye un beneficio o perjuicio de los antagonistas de la vitamina K a dosis bajas sobre la mortalidad, la ETV sintomática relacionada con el CVC, el sangrado mayor, el sangrado menor o la retirada prematura del CVC. Sin embargo, sí encontró evidencia con un grado de certeza moderada de que las HBPM reducen la trombosis relacionada con el CVC en comparación con no profilaxis (RR 0,43, IC 95 %, 0,22-0,81), sin aumento de hemorragia mayor o menor.

Otra revisión sistemática y metaanálisis (46) demostró que los CVC insertados centralmente se asociaron con una disminución de la ETV en comparación con los CVC insertados periféricamente (PICC) (OR 0,45; IC 95 %, 0,32-0,62). En el momento actual, las principales guías clínicas no recomiendan la tromboprofilaxis rutinaria de los CVC (13,14).

TRATAMIENTO DE LA ETV EN LOS PACIENTES CON CÁNCER

TRATAMIENTO INICIAL DE LA ETV EN LOS PACIENTES CON CÁNCER

Desde la publicación del estudio CLOT (47) en 2003 en *New England Journal of Medicine*, las HBPM a dosis ajustada al peso corporal se han convertido en el fármaco de elección para el tratamiento inicial de la ETV en pacientes con cáncer (48).

Según los resultados de varios ensayos controlados aleatorios y grandes metaanálisis, la HBPM ha reemplazado a la HNF como tratamiento inicial en la mayoría de los pacientes con ETV aguda. La HBPM administrada por vía subcutánea es al menos tan segura y eficaz como la UFH administrada por vía intravenosa y, por lo general, la HBPM no requiere control de laboratorio y permite un manejo ambulatorio precoz. Además, la HBPM se asocia con un riesgo reducido de desarrollar trombocitopenia inducida por heparina (TIH) y osteoporosis.

Cabe mencionar dos revisiones recientes de la Cochrane. En la primera, publicada por Hakoumy cols. (49), se demuestra una tendencia a una disminución de la mortalidad a los tres meses (RR 0,66; IC 95 %, 0,40-1,10) y recurrencia de la ETV (RR 0,69; IC 95 %, 0,27-1,76) con HBPM frente a la HNF. En comparación tanto con las HBPM o con HNF, el fondaparinux

no fue estadísticamente diferente en todos los criterios de valoración, incluidas la mortalidad, la recurrencia de ETV y la hemorragia. En el segundo metaanálisis (50), en un análisis de subgrupos de pacientes con cáncer se observó una reducción significativa de la mortalidad con HBPM en comparación con la HNF (OR 0,53; IC 95 %, 0,33-0,85; $p = 0,009$).

El tratamiento de entrada con ACOD mostró una eficacia similar en comparación con el tratamiento con HBPM en los ensayos clínicos SELECT-D (51) (rivaroxabán), Caravaggio (52) y ADAM (53) (ambos con apixabán). El rivaroxabán se asoció con una mayor incidencia de hemorragia mayor y hemorragia no mayor clínicamente relevante, particularmente descrita en cánceres gastrointestinales (GI) y genitourinarios (GU). En cambio, apixabán mostró un perfil más seguro, con tasas de sangrado similares en comparación con la HBPM, incluso en el tracto gastrointestinal en ambos ensayos clínicos. Las últimas actualizaciones de las guías clínicas (54) recomiendan el uso de HBPM ajustada al peso corporal o ACOD (rivaroxabán o apixabán) como tratamiento inicial de la ETV en los pacientes con cáncer. Rivaroxabán debería considerarse en pacientes de bajo riesgo de sangrado por el incremento observado de hemorragia en el tracto GI y GU. Antes de emplear un ACOD, debe de realizarse una valoración específica de las posibles interacciones farmacológicas.

TRATAMIENTO A LARGO PLAZO DE LA ETV EN LOS PACIENTES CON CÁNCER

Desde hace más de una década, al menos cinco ensayos clínicos y múltiples metaanálisis han demostrado que el tratamiento de la trombosis asociada a cáncer con HBPM es más eficaz y, al menos, igual de seguro que el tratamiento basado en anti vitamina K.

El estudio que originó este estándar de tratamiento fue el estudio CLOT (47), que aleatorizó 672 pacientes a dalteparina o a un derivado cumarínico con un objetivo de INR de 2,5. En este ensayo, la dalteparina se administró a una dosis completa (200 UI/kg) durante el primer mes, seguida de una reducción del 25 % en la dosis (150 UI/kg) de tratamiento durante los cinco meses restantes. Este estudio alcanza el objetivo primario y demuestra una reducción significativa del riesgo de recurrencia de ETV sintomática de aproximadamente el 50 %, sin aumentar el riesgo de sangrado mayor. No hubo diferencia significativa en la tasa de mortalidad en la población global del estudio, aunque en un subanálisis posteriormente publicado se observó una significativa menor mortalidad a 12 meses en la rama de dalteparina en los pacientes sin metástasis (dalteparina, 20 %, frente a fármaco anti-vitamina, 36 %; HR 0,50, IC 95 %, 0,27-0,95; $p = 0,03$) (55). Los otros cuatro estudios muestran una reducción del riesgo consistente y similar, aunque no siempre se alcanza la significación estadística (56).

El tratamiento con ACOD a largo plazo en pacientes con cáncer ha sido evaluado en cuatro grandes ensayos clínicos aleatorizados que compararon ACOD frente a HBPM.

El estudio HOKUSAI VTE Cancer (57) aleatorizó a 1050 pacientes a recibir edoxabán después de un ciclo inicial de al menos 5 días de HBPM frente a dalteparina según el régimen CLOT. Fue diseñado como un ensayo de no inferioridad. El objetivo primario del estudio era compuesto y era la combinación de ETV recurrente más sangrado mayor hasta 12 meses después de la aleatorización. Edoxabán se administró a una dosis fija de 60 mg al día, excepto en pacientes con aclaramiento de creatinina de 30-50 ml por minuto, peso corporal de 60 kg o menos o en aquellos que recibían tratamiento concomitante con inhibidores potentes de la glicoproteína P, que recibían una dosis reducida de edoxabán de 30 mg al día. Aproximadamente una cuarta parte de la población del estudio cumplió los criterios para recibir edoxabán 30 mg. La duración del estudio fue de al menos 6 meses y con un máximo de 12 meses.

Durante el estudio, la exposición media al fármaco fue superior con edoxabán en comparación con dalteparina: 211 frente a 84 días. Cabe señalar que la dosificación inconveniente (decisión del paciente) fue el motivo de la suspensión permanente del fármaco del estudio en 1 de cada 7 pacientes del grupo de dalteparina en comparación con 1 de cada 25 pacientes del grupo de edoxabán. Todos los tipos de cáncer estuvieron representados en el ensayo, incluidos los tumores cerebrales primarios o metastásicos, y se permitieron todas las terapias sistémicas contra el cáncer. Se alcanzó el objetivo primario del estudio: edoxabán no fue inferior a la dalteparina para la combinación de ETV recurrente y sangrado mayor (edoxabán, 12,8 % frente a dalteparina, 13,5 %, HR 0,97; IC 95 %, 0,70-1,36; $p = 0,006$ para no inferioridad).

En los objetivos secundarios del estudio, se observó una tendencia a una reducción de la ETV recurrente en favor de edoxabán sin alcanzar la significación estadística (7,9 % frente a 11,3 %; HR 0,71, IC 95 %: 0,48-1,06; $p = 0,09$) junto con un aumento significativo de los sangrados mayores (6,9 % frente a 4,0 %, HR 1,77; IC 95 %, 1,03-3,04; $p = 0,04$). La localización del sangrado más frecuente con edoxabán fue el tracto GI, en particular en el tracto GI superior. También los sangrados del tracto GU fueron más frecuentes con la anticoagulación oral.

Un análisis *post hoc* del estudio (58) mostró que los tumores asociados con sangrado mayor eran predominantemente cánceres del tracto GI (hemorragia mayor en cánceres GI tratados con edoxabán 12,5 % frente a dalteparina 3,5 %, HR 4,0, IC 95 % 1,5-10,6, $p = 0,005$). La supervivencia libre de eventos y la tasa de mortalidad fueron similares en los dos brazos, y debe señalarse que la principal causa de muerte estuvo relacionada con el cáncer (34,7 % en el brazo experimental y 32,8 % con dalteparina) y solo

una minoría de las muertes se relacionaron con la ETV (1,1 % con edoxabán y 0,8 en el brazo de HBPM).

SELECT-D (51) es un estudio piloto sin una hipótesis estadística establecida a priori que aleatorizó a 406 pacientes a rivaroxabán frente a dalteparina (según el régimen CLOT). El rivaroxabán se administró por vía oral 15 mg dos veces al día durante tres semanas, y posteriormente 20 mg una vez al día hasta completar seis meses de tratamiento. El objetivo primario del estudio fue la recurrencia de ETV, aunque no se estableció ninguna hipótesis formal.

Se planificó una segunda aleatorización después de seis meses para continuar con rivaroxabán frente a placebo, pero se cerró debido a un reclutamiento deficiente (también el tamaño de la muestra original se redujo finalmente a 406 pacientes por este mismo motivo).

Después de un análisis intermedio previamente planificado, se excluyó el cáncer de esófago y el gástrico debido a una mayor incidencia de sangrado mayor con rivaroxabán en comparación con HBPM (36 % frente a 11 %). La recurrencia de ETV a los 6 meses fue significativamente menor con rivaroxabán en comparación con dalteparina (4 frente a 11 %; HR 0,43; IC 95 %, 0,19-0,99).

De nuevo, como se describió en el ensayo Hokusai, hubo un incremento del sangrado mayor con ACOD en comparación con el tratamiento con HBPM subcutánea (incidencia acumulada de sangrado mayor a los seis meses para rivaroxabán [6 %] frente a 4 % para dalteparina; HR 1,83; IC 95 %, 0,68-4,96). También se demostró un aumento significativo en la tasa de sangrado no mayor clínicamente relevante (CRNMB) con rivaroxabán (13 frente a 4 %; HR 3,76; IC 95 %, 1,63-8,69). La mayoría de los sangrados mayores y CRNMB ocurrieron en el tracto GI y GU.

El estudio ADAM VTE asignó al azar a 300 pacientes a la pauta estándar de apixabán 10 mg dos veces al día durante siete días seguido de 5 mg dos veces al día o dalteparina (régimen del ensayo CLOT) durante seis meses. El objetivo primario del estudio en este caso fue el sangrado mayor según los criterios de la International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). A diferencia de los otros grandes ensayos clínicos en ETV y cáncer, se permitió la inclusión de trombosis esplácnicas, cerebrales o de miembros superiores (trombosis habituales no incluidas en los ensayos clínicos). La incidencia de sangrado mayor fue similar en ambos brazos (apixabán, 0,0 frente a 1,4 % de dalteparina; HR no estimable; $p = 0,138$) y se describió una reducción significativa en la tasa de recurrencia de ETV con apixabán (0,7 frente a 6,3 %; HR 0,099, IC 95 %, 0,013-0,780; $p = 0,0218$).

El objetivo secundario de seguridad compuesto, sangrado mayor más CRNMB, fue comparable en ambos brazos (6 % en ambos grupos). La calidad de vida mostró resultados globalmente mejores para el apixabán, incluida la preocupación por el exceso de hematomas,

el estrés, la irritación, la carga del parto y la satisfacción general con la terapia anticoagulante. La mortalidad a los seis meses fue similar al comparar apixabán con dalteparina (15,9 frente a 10,6 %; HR 1,36, IC 95 %, 0,79-2,35, $p = 0,3078$).

Por último, el estudio más reciente en ser publicado ha sido el estudio Caravaggio (52). Hasta el momento es el ensayo con el mayor número de pacientes publicado sobre el tratamiento de la ETV en pacientes con cáncer. Este ensayo es un ensayo de no inferioridad, a iniciativa del investigador, con adjudicación central ciega de los resultados. Se asignó al azar a 1168 pacientes diagnosticados de trombosis venosa profunda proximal aguda sintomática o incidental o embolia pulmonar a los mismos regímenes de apixabán y dalteparina utilizados en el ensayo ADAM durante seis meses.

El objetivo primario del estudio fue la ETV recurrente confirmada objetivamente y el objetivo de seguridad principal fue la incidencia de sangrado mayor. Todos los tipos de cáncer fueron elegibles para participar en el estudio, excepto el carcinoma de piel de células basales o de células escamosas, el tumor cerebral primario, las metástasis intracerebrales conocidas o la leucemia aguda. Se permitieron todas las terapias sistémicas contra el cáncer, incluidas la inmunoterapia y los fármacos biológicos.

El protocolo del estudio limitaba el número de pacientes reclutados con eventos incidentales al 20 % de la población total del ensayo. Los días de exposición al fármaco fueron superiores en el brazo de ACOD, media con apixabán 143,5 / mediana 178 (IQR 106-183) y la media con dalteparina 134,8 / mediana 175 (IQR 79-183). Doce pacientes retiraron el consentimiento en el grupo de apixabán y 41 en el grupo de dalteparina.

El objetivo primario del estudio se objetivó en el 5,6 % de la rama de apixabán en comparación con el 7,9 % de dalteparina (HR 0,63; IC 95 %, 0,37-1,07; $p < 0,001$ para no inferioridad, $p = 0,08$ para superioridad).

El objetivo primario de seguridad, el sangrado mayor según la definición de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), aconteció en el 3,8 % del brazo de apixabán en comparación con el 4,0 % del brazo de dalteparina ($p = 0,60$). Se demostró un sangrado gastrointestinal mayor en 11 pacientes (1,9 %) en el grupo de apixabán y en diez pacientes (1,7 %) en el grupo de dalteparina. Debe señalarse que este criterio de valoración no fue un resultado de ensayo preespecificado. El CRNMB fue numéricamente más alto en el grupo de apixabán en comparación con el grupo de dalteparina (9,0 % frente a 6,0 %; HR 1,42; IC 95 %, 0,88-2,30). No hubo episodios hemorrágicos mortales en el brazo de apixabán y dos en el brazo de dalteparina.

En el análisis por protocolo se describieron hallazgos superponibles en cuanto a eficacia y seguridad a los descritos en el análisis previo. La tasa de mortalidad fue similar en ambos brazos: apixabán (23,4 %) frente a dalteparina (26,4 %).

Como se observó en el ensayo Hokusai, la principal causa de muerte estuvo relacionada con el cáncer (85,2 % en el brazo de apixabán y 88,2 % con dalteparina), con una minoría de muertes causadas por la ETV (3,0 % con apixabán y 2,8 con HBPM). La supervivencia libre de eventos (SLE) se definió como la ausencia de tromboembolismo venoso recurrente, hemorragia mayor o muerte. La SLE a seis meses fue significativamente superior para el apixabán en comparación con la dalteparina, 73,3 frente al 68,6 % (HR 1,36; IC 95 %, 1,05-1,76). Todos los eventos adversos, incluidos los eventos adversos graves y relacionados con el fármaco, fueron numéricamente más altos con dalteparina en comparación con apixabán.

Los resultados de estos ensayos clínicos han originado que las principales guías reconozcan a los ACOE como tratamiento estándar de la ETV en pacientes con cáncer teniendo en cuenta las potenciales interacciones farmacológicas y el incremento del riesgo de sangrado observado con algunos de estos fármacos (12-14). Las mismas recomendaciones de tratamiento que se proponen para los eventos sintomáticos se sugieren para los eventos incidentales. El tratamiento de la embolia pulmonar subsegmentaria aislada o de la trombosis de las venas esplácnicas o viscerales diagnosticados de manera incidental debe de individualizarse considerando los posibles riesgos y beneficios de la anticoagulación (12).

Persiste la controversia sobre el manejo óptimo de la trombosis asociada al catéter y todas las recomendaciones se basan en datos muy limitados, generalmente extrapolados de la experiencia de trombosis de las extremidades inferiores y embolia de pulmón. La clave del tratamiento de la trombosis asociada a CVC es la terapia anticoagulante y la anticoagulación sin eliminación de CVC es el enfoque preferido en este contexto. Se recomienda el mismo tipo e intensidad de tratamiento anticoagulante de las trombosis en otras localizaciones, con una duración de al menos tres meses, y debe de continuarse mientras el catéter esté colocado.

En episodios de trombosis asociada a CVC y EP masivos o que comprometan la vida o la extremidad, debe considerarse la terapia trombolítica. El CVC puede mantenerse en su lugar si es funcional, está bien colocado y no está infectado, con una buena resolución de los síntomas bajo una estrecha vigilancia mientras se administra la terapia anticoagulante. Se recomienda retirar el CVC si ya no es necesario o la anticoagulación está contraindicada (13,14).

CORRESPONDENCIA:

Andrés J. Muñoz Martín
Servicio de Oncología Médica
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
Calle del Dr. Esquerdo, 46
28007 Madrid
e-mail: andresmunmar@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Marín-Barrera L, Muñoz-Martín AJ, Ríos-Herranz E, et al. A Case-Control Analysis of the Impact of Venous Thromboembolic Disease on Quality of Life of Patients with Cancer: Quality of Life in Cancer (Qca) Study. *Cancers (Basel)* 2019;12(1):75.
2. Souto JC, Almasy L, Borrell M, et al. Genetic susceptibility to thrombosis and its relationship to physiological risk factors: the GAIT study. *Genetic Analysis of Idiopathic Thrombophilia. Am J Hum Genet* 2000;67(6):1452-9.
3. Zer A, Moskovitz M, Hwang DM, et al. ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer Is Associated with a High Rate of Venous Thromboembolism. *Clin Lung Cancer* 2017;18(2):156-61.
4. Muñoz Martín AJ, Ortega I, Font C, et al. Multivariable clinical-genetic risk model for predicting venous thromboembolic events in patients with cancer. *Br J Cancer* 2018;118(8):1056-61.
5. Schuurman B, den Heijer M, Nijs AM, et al. Thrombosis prophylaxis in hospitalised medical patients: does prophylaxis in all patients make sense? *Neth J Med* 2000;56(5):171-6.
6. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2006;24(3):484-90.
7. Lyman GH, Culakova E, Poniewierski MS, et al. Morbidity, mortality and costs associated with venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer. *Thromb Res* 2018;164(Suppl.1):S112-8.
8. 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. *Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. N Engl J Med* 1999;341(11):793-800.
9. placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004;110(7):874-9.
10. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomized placebo-controlled trial. *BMJ* 2006;332(7537):325-9.
11. Carrier M, Khorana AA, Moretto P, et al. Lack of evidence to support thromboprophylaxis in hospitalized medical patients with cancer. *Am J Med* 2014;127(1):82-6.e1.
12. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients with Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2020;38(5):496-520.
13. Farge D, Frere C, Connors JM, et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2019;20(10):e566-81.
14. Muñoz Martín AJ, Gallardo Díaz E, García Escobar I, et al. SEOM clinical guideline of venous thromboembolism (VTE) and cancer (2019). *Clin Transl Oncol* 2020;22(2):171-86.
15. Di Nisio M, Carrier M, Lyman GH, et al; Subcommittee on Haemostasis and Malignancy. Prevention of venous thromboembolism in hospitalized medical cancer patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2014;12(10):1746-9.
16. White C, Noble SIR, Watson M, et al. Prevalence, symptom burden, and natural history of deep vein thrombosis in people with advanced cancer in specialist palliative care units (HIDDEN): a prospective longitudinal observational study. *Lancet Haematol* 2019;6(2):e79-e88.
17. Lecumberri R, Marqués M, Díaz-Navarraz MT, et al. Maintained effectiveness of an electronic alert system to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. *Thromb Haemost* 2008;100(4):699-704.
18. Heit JA, Crusan DJ, Ashrani AA, et al. Effect of a near-universal hospitalization-based prophylaxis regimen on annual number of venous thromboembolism events in the US. *Blood* 2017;130(2):109-14.

19. Patell R, Rybicki L, McCrae KR, et al. Predicting risk of venous thromboembolism in hospitalized cancer patients: Utility of a risk assessment tool. *Am J Hematol* 2017;92(6):501-7.
20. Parker A, Peterson E, Lee AYY, et al. Risk stratification for the development of venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2018;16(7):1321-6.
21. Angelini DE, Greene MT, Wietzke JN, et al. A Novel Risk Assessment Model to Predict Venous Thromboembolism (VTE) in Cancer Inpatients: The Canclot Score. *Blood* 2016;128:1181. DOI: 10.1182/blood.V128.22.1181.1181
22. Epstein AS, Soff GA, Capanu M, et al. Analysis of incidence and clinical outcomes in patients with thromboembolic events and invasive exocrine pancreatic cancer. *Cancer* 2012;118(12):3053-61.
23. Muñoz Martín AJ, García Alfonso P, Rupérez Blanco AB, et al. Incidence of venous thromboembolism (VTE) in ambulatory pancreatic cancer patients receiving chemotherapy and analysis of Khorana's predictive model. *Clin Transl Oncol* 2014;16(10):927-30.
24. Zugazagoitia J, Biosca M, Oliveira J, et al. Incidence, predictors and prognostic significance of thromboembolic disease in patients with advanced ALK-rear- ranged non-small cell lung cancer. *Eur Respir J* 2018;51(5):1702431.
25. Nichetti F, Lo Russo G, Prelaj A, et al. ALK/ROS1 rearrangements: A real hallmark for thromboembolic events in cancer patients? *Thromb Res* 2020;194:176-7.
26. Aggarwal A, Fullam L, Brownstein AP, et al. Deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE): awareness and prophylaxis practices reported by patients with cancer. *Cancer Invest* 2015;33(9):405-10.
27. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008;111(10):4902-7.
28. Thaler J, Ay C, Ingrid Pabinger I. Venous thromboembolism in cancer patients - risk scores and recent randomised controlled trials. *Thromb Haemost* 2012;108(6):1042-8.
29. Mansfield AS, Tafur AJ, Wang CE, et al. Predictors of active cancer thromboembolic outcomes: validation of the Khorana score among patients with lung cancer. *J Thromb Haemost* 2016;14(9):1773-8.
30. Van Es N, Franke VF, Middeldorp S, et al. The Khorana score for the prediction of venous thromboembolism in patients with pancreatic cancer. *Thromb Res* 2017;150:30-2.
31. Ay C, Dunkler D, Marosi C, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood* 2010;116(24):5377-82.
32. Verso M, Agnelli G, Barni S, et al. A modified Khorana risk assessment score for venous thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy: the Protecht score. *Intern Emerg Med* 2012;7(3):291-2.
33. Pelzer U, Sinn M, Stieler J, et al. Primary pharmacological prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with advanced pancreatic cancer treated with chemotherapy? *Dtsch Med Wochenschr* 2013;138:2084-8.
34. Muñoz A, Ay C, Gritz E, et al. A clinical-genetic risk score to predict cancer-associated venous thromboembolism: a development and validation study in two independent prospective cohorts. Oral communication OC 15.5. In: *ISTH 2019: the XXVII congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis*, Melbourne, Australia. 2019.
35. Gerotziafas GT, Taher A, Abdel-Razeq H, et al. A predictive score for thrombosis associated with breast, colorectal, lung, or ovarian cancer: the prospective compass-cancer-associated thrombosis study. *Oncologist* 2017;22(10):1222-31.
36. Cella CA, Di Minno G, Carlomagno C, et al. Preventing venous thromboembolism in ambulatory cancer patients: the ONKOTEV study. *Oncologist* 2017;22(5):601-8.
37. Pabinger I, van Es N, Heinze G, et al. A clinical prediction model for cancer-associated venous thromboembolism: a development and validation study in two independent prospective cohorts. *Lancet Haematol* 2018;5(7):e289-98.
38. Antic D, Milic N, Nikolovski S, et al. Development and validation of multivariable predictive model for thromboembolic events in lymphoma patients. *Am J Hematol* 2016;91(10):1014-9.
39. Bezan A, Posch F, Ploner F, et al. Risk stratification for venous thromboembolism in patients with testicular germ cell tumors. *PLoS ONE* 2017;12(4):e0176283.
40. Thaler J, Ay C, Kaider A, et al. Biomarkers predictive of venous thromboembolism in patients with newly diagnosed high-grade gliomas. *Neuro Oncol* 2014;16(12):1645-51.
41. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2019;380(8):711-9.
42. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med* 2019;380(8):720-8.
43. Becattini C, Verso M, Muñoz A, et al. Updated meta-analysis on prevention of venous thromboembolism in ambulatory cancer patients. *Haematologica* 2020;105(3):838-48.
44. Li A, Kuderer NM, García DA, et al. Direct oral anticoagulant for the prevention of thrombosis in ambulatory patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2019;17(12):2141-51.
45. Kahale LA, Tsolakian IG, Hakoum MB, et al. Anticoagulation for people with cancer and central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;6(6):CD006468.
46. Lv Y, Hou Y, Pan B, et al. Risk associated with central catheters for malignant tumor patients: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2018;9(15):12376-88.
47. Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349(2):146-53.
48. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:454S-545S.
49. Hakoum MB, Kahale LA, Tsolakian IG, et al. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;1(1):CD006649.
50. Robertson L, Jones LE. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2(2):CD001100.
51. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018;36(20):2017-23.
52. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med* 2020;382(17):1599-607.
53. McBane RD 2nd, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: the ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost* 2020;18(2):411-21.
54. e-Update SEOM clinical guideline of venous thromboembolism (VTE) and cancer. Available from: https://seom.org/images/e_UPDATE_SEOM_GUIDELINES_2020_161020.pdf
55. Lee AY, Rickles FR, Julian JA, et al. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *J Clin Oncol* 2005;23(10):2123-9.
56. Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G, et al. Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314(7):677-86.
57. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;378(7):615-24.
58. Kraaijpoel N, Di Nisio M, Mulder FI, et al. Clinical impact of bleeding in cancer-associated venous thromboembolism: results from the Hokusai VTE cancer study. *Thromb Haemost* 2018;118(8):1439-49.