

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Trombosis asociada al cáncer (CAT): cambio de paradigma, una revisión de la literatura

Thrombosis associated with cancer (CAT): paradigm change, a review of the literature

Kenny Gálvez¹, Daniel Vesga², Alexandra Valencia³

Fecha de sometimiento: 04/02/2021, fecha de aceptación: 12/10/2021

Disponible en internet: 15/09/2022

<https://doi.org/10.35509/01239015.766>

Abstract

Cancer-associated thrombosis is one of the main causes of morbidity and mortality in cancer patients; it has an incidence of 13.9 per 1000 person years, representing the second cause of mortality in this group of patients. Due to advances in understanding the pathophysiology of cancer and the increasingly strong evidence in favor of new direct-acting oral anticoagulants over other anticoagulants, a change has been developed in the management paradigm for patients with this condition, which in the long run is reflected in better adherence and lower treatment costs, as well as an improvement in the quality of life of these patients. Despite this, due to the complexity of the cancer patient, it is good practice to individualize each patient, giving them the management that best suits their needs.

Keywords: cancer associated thrombosis, treatment, Direct Oral Anticoagulants, arterial thrombotic events, cancer type, stage, chemotherapeutic, Risk factors, thrombosis.

Resumen

La trombosis asociada al cáncer es una de las principales causas de morbimortalidad en los pacientes oncológicos; tiene una incidencia de 13.9 por 1000 personas año, representando la segunda causa de mortalidad en este grupo de pacientes. Debido a los avances en la comprensión de la fisiopatología del cáncer y la evidencia cada vez más fuerte a favor de los nuevos anticoagulantes orales de acción directa frente a otros anticoagulantes, se ha desarrollado un cambio en el paradigma de manejo de los pacientes con esta condición, que a la larga se refleja en una mejor adherencia y disminución de los costos del tratamiento, así como una mejoría en la calidad de vida. A pesar de esto, debido a la complejidad del paciente oncológico, es una buena práctica individualizar a cada paciente ofreciéndole el manejo que mejor se ajuste a sus necesidades.

Palabras clave: trombosis asociada al cáncer, tratamiento, anticoagulantes orales directos, eventos tromboticos arteriales, tipos de cáncer, estadio, quimioterapia, factores de riesgo, trombosis

Introducción

Los eventos tromboembólicos venosos (ETE) son una de las principales causas de morbimortalidad en los pacientes con cáncer. Se estima que los pacientes con cáncer presentan un riesgo entre cuatro y siete veces mayor de presentar un primer ETE, tres veces más riesgo de presentar ETE recurrentes, hasta dos veces más riesgo de presentar sangrado asociado a la anticoagulación y diez veces más riesgo de muerte asociada a los ETE, comparados con los pacientes sin cáncer (1). Esto no es únicamente una problemática local: en Estados Unidos se ha evidenciado la presencia de trombosis asociada a

cáncer (CAT) hasta en el 1.6% de los pacientes con cáncer (2), llegando a una incidencia acumulada a los dos años de hasta 3.1% en algunas patologías neoplásicas (3). Grandes estudios asiáticos evidencian que el riesgo en los pacientes con cáncer de presentar VTE fue hasta 10 veces mayor que en la población general (185 vs 15.9 casos por 100.000 personas año, respectivamente) (4). En cuanto a Latinoamérica, un estudio que incluyó un total de 253 pacientes evidenció que los tipos de cáncer más frecuentemente asociados a enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en nuestro territorio son próstata, pulmón, cuello uterino, útero, estómago y ovario, siendo la trombosis venosa

¹ Medicina interna y Hematología, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

² Medicina Interna, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

³ Universidad Javeriana, Cali, Colombia

profunda (TVP) el evento más frecuente con un 53,7% de los casos, seguido del tromboembolismo pulmonar (TEP) con un 18,1%. Se evidenció también una incidencia de retrombosis, que alcanzó 6,7 eventos/100 años paciente y una mortalidad asociada a VTE del 20.9% (5). Es así como vemos que la CAT es una de las principales comorbilidades asociadas a la enfermedad, convirtiéndose en la segunda causa de muerte en pacientes oncológicos.

La patología oncológica es compleja en su instauración, desarrollo y avance; con diversos mecanismos que afectan la hemostasia y en muchas ocasiones potencian la producción de trombina. La CAT puede presentarse como ETV o enfermedad tromboembólica arterial (ETA) (6-9).

El componente genético, epigenético y de expresión, en el cual se encuentra involucrada la fisiopatología del cáncer y el reciente esclarecimiento de los componentes básicos de este mecanismo intrincado, han permitido establecer que la hemostasia, la trombosis y el cáncer están estrechamente relacionados y establecen una relación simbiótica. Se ha determinado que diversos componentes de la hemostasia incrementan la expresión de factores de transcripción que favorecen la quimiotaxis, propician las metástasis y ayudan al desarrollo de un nicho primario óptimo que permite la supervivencia de las células cancerosas (10).

Las maquinarias moleculares de las células cancerosas propician la CAT, no solo por las características per se de las células sino por la capacidad de modelar su medio y las células con las cuales interaccionan. Tener cáncer es un factor de riesgo para trombosis, pero dentro de esta misma población, las tasas de presentación fluctúan debido al componente genético y a la expresión de características específicas de cada neoplasia. Como ejemplo de esto, tenemos los cánceres de pulmón, páncreas y gástrico, que dentro de los tumores sólidos, son los que mayor riesgo de ETV tienen comparados con otro tipo de tumores sólidos. En cuanto a los cánceres hematológicos, los Linfomas No Hodgkin se caracterizan por un riesgo aumentado de trombosis tanto venosa como arterial y esto se debe en gran parte a un incremento de la agregabilidad plaquetaria. El estado protrombótico no solo lo genera el cáncer sino las terapias de

soporte y tratamiento que se deben implementar en estos pacientes, como los puertos de acceso venoso totalmente implantables (TIVAP) o los catéteres venosos centrales, que son necesarios para el tratamiento pero que por lesión endotelial pueden desencadenar eventos trombóticos. La trombosis en el paciente oncológico se debe en parte a la activación y agregación plaquetaria inducida por células tumorales, activación aberrante del modelo celular de la coagulación o a defectos en la fibrinólisis por influencia del cáncer (11,12).

Las CAT pueden ocurrir en cualquier territorio vascular, tal como se evidenció en el registro GARFIELD-VTE. La trombosis venosa profunda de las extremidades superiores (TVPES) es menos común que la de extremidades inferiores (TVPEI), pero la tasa de mortalidad es mayor en la TVPES. En general, un episodio de trombosis es de mal pronóstico, dado que se correlaciona con la carga y extensión del tumor y esto se ve reflejado en las tasas de morbimortalidad (13).

El avance en el tratamiento del cáncer ha permitido aumentar la supervivencia de los pacientes que lo padecen y esto ha llevado a un incremento de la incidencia de CAT (7). Al tratar este evento no solo se debe tener en cuenta la condición clínica actual, sino la tasa de recurrencia y los efectos adversos relacionados con el tratamiento, como lo es el riesgo de sangrado mayor. Dependiendo de la terapia antineoplásica empleada, existen varios mecanismos que propician el estado trombótico. En el caso de lesión endotelial, esta es secundaria al uso de inhibidores del VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial por sus siglas en inglés), fluoropirimidinas, inhibidores de tirosina quinasa, platinos, inhibidores de proteosoma y radioterapia, aunque no es el único mecanismo, dado que también afectan la activación plaquetaria, secreción de citoquinas inflamatorias y generan vasoespasmo, entre otros. Hasta hace poco, las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) contaban con la mejor evidencia en el tratamiento de CAT, pero esto se ha revaluado gracias a los resultados de estudios recientes que evidencian la no inferioridad, e incluso superioridad, de algunos anticoagulantes orales (DOACS) frente a las HBPM (6-8,11,12).

Búsqueda de la literatura

Se realizó la búsqueda de literatura en inglés en la base de datos Pubmed haciendo uso de palabras claves: “Cancer associated thrombosis”, “treatment”, “arterial thrombotic events”, “cancer type”, “stage”, “chemotherapeutic”, “Risk factors”, “thrombosis” y “Direct Oral Anticoagulants”, aplicando los filtros para únicamente mostrar la literatura reportada en los últimos 10 años, ensayos clínicos, ensayos controlados aleatorizados, revisiones y revisiones sistemáticas, obteniéndose en total 804 artículos. De ese total de artículos se revisó el título, seleccionando 90 artículos. Posteriormente, se revisó el abstract de estos artículos, seleccionándolos según los que, a consideración de los autores, eran más pertinentes para la redacción del artículo. Finalmente, se incluyeron los estudios que no fueron incluidos en la búsqueda, y que los autores consideraron pertinentes para el desarrollo del tema, quedando finalmente un total de 77 artículos que apoyaron la revisión de tema actual.

Epidemiología

Desde 1823, Bouilland planteó la relación entre cáncer y trombosis, y a lo largo de los años se corroboró que las personas que padecen un proceso oncológico tienen un mayor riesgo (7-68 veces) de desarrollar un evento trombotico respecto a la población general, el cual también depende del tipo de neoplasia que presenta el paciente. En muchas ocasiones, la primera manifestación de un cáncer es un evento trombotico. Un 20% de las trombosis venosas son secundarias a una patología neoplásica y hasta el 8% de las personas con cáncer desarrollan ETV durante el primer año del diagnóstico (7, 8). Lo anterior se debe a la mayor carga tumoral al debut de la enfermedad y al tratamiento antineoplásico (9). A pesar de esto, el efecto real en la incidencia de CAT atribuido al manejo antineoplásico aún es desconocido (8).

La tasa de incidencia de CAT varía según el tipo de cáncer, pero existen otros factores de riesgo que influyen en la presentación y recurrencia de un evento trombotico. La patología neoplásica, independientemente de su tipo, aporta una incidencia de CAT de 13.9 por 1000 personas año, y en pacientes con procesos neoplásicos de alto riesgo, la tasa anual aumenta hasta 68 por 1000 personas (8, 9, 14).

El tipo de patología neoplásica es un claro factor de riesgo para el desarrollar CAT. Un ejemplo claro de esto es el cáncer de páncreas, el cual, según un metaanálisis, presenta una incidencia de VTE de 110 por cada 1000 pacientes/año, mientras un estudio de cohorte inglés evidenció una tasa de 98 por cada 1000 pacientes/año para esta patología (6, 8, 15). En los tumores primarios del sistema nervioso central (SNC) se evidencia una incidencia de 80 por cada 1000 pacientes/año. En contraste, el cáncer de mama o próstata presentan una incidencia promedio de 10 casos por 1000 pacientes/año. Otros tipos de cáncer con una incidencia de CAT aumentada son el de ovario y gástrico. Así, se han creado escalas de puntuación para valorar el riesgo de CAT. Estas escalas, como el score de Khorana y el de CATS, tienen en cuenta ciertos tipos de cáncer y hacen distinción dentro de las neoplasias de muy alto riesgo como el cáncer pancreático y gástrico, versus los de alto riesgo como los ginecológicos, linfomas, vejiga, testículo y pulmón (ver Tabla 1) (8). Otro factor de riesgo relacionado con la CAT es la presencia de metástasis: se ha observado que su presencia otorga un riesgo promedio de 1.9 veces más de eventos tromboticos. La presencia de metástasis se ve influenciada por la agresividad biológica del tumor y, por ende, en su resistencia al tratamiento y carga tumoral (15, 16). También se ha descrito que grupos poblacionales como los afroamericanos tienen mayor riesgo de desarrollar ETV. Por último, la terapia oncológica también confiere mayor o menor riesgo, especialmente el uso de agentes inmunomoduladores (IMiDs: talidomina, lenalidomida, pomalidomida), bevacizumab o fármacos antiestrogénicos (8).

Al momento de valorar el riesgo de CAT, es necesario tener en cuenta no solo la probabilidad de presentar un evento inicial, sino el riesgo de un nuevo evento trombotico. El riesgo de recurrencia de CAT es de 11,4% a 3 meses, lo cual indica que es 5 veces mayor que el de la población general con eventos tromboembólicos no asociados a cáncer. Ser mayor de 80 años o tener antecedente de un segundo evento de ETV, confiere un mayor riesgo de recurrencia y se ha descrito como un factor de riesgo independiente de mortalidad asociada al proceso neoplásico, ya que se asocia a eventos tromboticos fatales o a la presencia de eventos adversos asociados con la anticoagulación (6, 8, 9).

Fisiopatología

Las alteraciones relacionadas con la CAT son variables y afectan la hemostasia a través de diversas vías. El proceso fisiopatológico que lleva a la CAT es la suma de alteraciones tanto propias del proceso neoplásico como relacionadas con el huésped, el tratamiento oncoespecífico y otros procesos protrombóticos relacionados, como la presencia de catéteres de larga duración. Todos estos factores tienen el potencial de alterar tanto la hemostasia primaria (principalmente la agregación plaquetaria) como la hemostasia secundaria (interacción entre los cofactores y los factores de la coagulación). En forma práctica, se explicarán individualmente las alteraciones que llevan al desarrollo de CAT. A pesar de esto, se debe tener en cuenta que dichas alteraciones se producen simultáneamente y pueden terminar perpetuándose entre ellas (ver Tabla 2) (17-19).

Para empezar, los factores propios del individuo y los relacionados con el proceso neoplásico conducen a un desbalance hemostático donde convergen un estado procoagulante con una disminución en la eficiencia del componente fibrinolítico (ver Figura 1) (18), lo que terminará afectando en gran medida la hemostasia secundaria. Desde el momento de instauración de la célula neoplásica en el microambiente tumoral va a primar un estado de inflamación, hipoxia, coagulopatía y proliferación que le otorgará la inmortalidad celular (20). Las mutaciones de la célula neoplásica le confieren adaptabilidad, mimetismo celular y la capacidad de secretar moléculas que tienen el potencial de activar el modelo celular de la coagulación, lo cual estimula la formación de coágulos (17-19). Así mismo, se ha descrito una alteración en el proceso de fibrinólisis, relacionado con un aumento en la producción tumoral del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), el cual inhibe el sistema fibrinolítico, promueve el depósito de fibrina y conduce a la formación de trombos de fibrina (17, 18, 20).

Entre los factores tumorales intrínsecos que tienen el potencial de alterar la hemostasia secundaria, se ha descrito el desarrollo de una carga negativa sobre la superficie celular que activa la vía intrínseca de la coagulación. Esto se produce gracias a la liberación de micropartículas por parte de las células tumorales, lo que media la activación del factor

XII. Los oncogenes, que son los responsables de la expansión clonal, también se han visto relacionados con el estado procoagulante. Un ejemplo de esto es el oncogén MET, cuya expresión regula positivamente al PAI tipo 1, afectando la fibrinólisis (21).

Las células tumorales también desarrollan una gran cantidad de vesículas extracelulares, las cuales constituyen una población heterogénea de estructuras cerradas compuestas de pequeños fragmentos de membrana celular que, al fusionarse, originan exosomas o microvesículas, capaces de contener sustancias proteicas en su interior, y que son liberadas al espacio extracelular por casi todos los tipos de células. Las microvesículas generadas por las células neoplásicas tienen la capacidad de liberar factor tisular (FT) (20, 22). El FT es una proteína transmembrana producida principalmente por los fibroblastos subendoteliales; su importancia radica en la activación de la vía extrínseca de la coagulación al unirse con el factor VII (complejo FT/FVIIa) y formar un complejo tenasa extrínseco que activa el factor X e inicia la vía común (18, 23). El FT también es sintetizado por las plaquetas, monocitos, células endoteliales y células tumorales. Al liberarse FT por parte de las células tumorales se desencadena la producción de trombina, estimulando y amplificando la coagulación. El factor X también es activado por un factor procoagulante secretado por las células cancerígenas, que lo activa de forma independiente al complejo FT/FVIIa, lo cual propicia la producción de trombina, estimulando y amplificando la coagulación (18). Por otro lado, el factor inducible a hipoxia (HIFs) es una proteína que regula la entrega y consumo de oxígeno a las células. A medida que se produce la proliferación celular, hay un aumento en el consumo de oxígeno que termina por generar hipoxia, lo que activa la liberación de HIFs, estimulando la angiogénesis y generando proliferación endotelial vascular con el fin de aumentar el aporte de oxígeno a nivel celular. La expresión de HIFs se ve virtualmente en todas las poblaciones celulares que conforman el microambiente tumoral (24). Al generarse la liberación de HIFs, por parte de las células tumorales en respuesta al crecimiento tumoral, se promueve la liberación de FT a través de microvesículas y de factores procoagulantes propios de las células tumorales (25).

Es así como la amplificación del modelo celular de la coagulación termina por alterar la hemostasia primaria al promover la activación plaquetaria; las plaquetas, una vez activadas, interactúan directa o indirectamente con los factores de coagulación a partir de micropartículas derivadas de las células neoplásicas, propiciando la generación de trombina y fibrina por medio de la acción de los fosfolípidos aniónicos (especialmente fosfatidilserina) presentes en su membrana (20).

Hay otros procesos protrombóticos relacionados con el desarrollo de CAT. Los neutrófilos, por ejemplo, juegan un papel indispensable. Su rol se deriva de la generación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET), que son estructuras en forma de manto, compuestas de filamentos de ADN recubiertos con histonas y gránulos que en estado fisiológico protegen al huésped de microorganismos patógenos (26). Una formación descontrolada de NET, como sucede en cáncer, promueve la vasoclusión y una mayor interacción de las plaquetas, eritrocitos, micropartículas, factor de Von Willebrand y FT. Otras células implicadas son los monocitos, que constitutivamente tienen poca o ninguna actividad procoagulante, pero puede ser inducida por linfocitos T, antígenos, citoquinas, lipoproteínas, complemento, entre otros factores. Los monocitos tienen un receptor de factor X inducible, que permiten la unión al fibrinógeno y desarrollan una respuesta procoagulante independiente del FT (20, 26).

Las células tumorales circulantes (CTC) son las que se desprenden del tumor primario y circulan en la sangre. Las CTC y los microémbolos tumorales circulantes (CTM) son las etapas intermedias de la metástasis. Los procesos clave para las CTC son: intravasación, extravasación a la médula ósea u otros órganos, diseminación celular y metástasis. Las células neoplásicas que se desprenden del primario pierden sus propiedades epiteliales y adquieren propiedades de tipo mesenquimatoso durante la etapa de intravasación. La transición epitelio-mesenquimatoso (EMT) es mediada por la disminución de expresión de E-cadherina y aumento de N-cadherina. La interacción de las CTC con las plaquetas les otorga protección de las fuerzas mecánicas durante el trayecto; esta etapa es conocida como embolización, que es secundaria a la activación de la trombina y depósito de fibrina.

Pocas CTC son las que escapan del tumor primario y logran invadir tejidos. Las células invasoras en esta etapa son conocidas como células tumorales diseminadas (CTD), que vuelven a realizar una transición de células mesenquimatosas a epiteliales. Las CTC expresan FT en su membrana y tienen el potencial de producir activación plaquetaria, lo que terminará por activar y amplificar la coagulación. Este mecanismo gana gran importancia en los procesos neoplásicos con gran carga de CTC, como en las neoplasias hematológicas (27-29).

También debe tenerse en cuenta el potencial protrombótico derivado del manejo oncoespecífico y paliativo al momento de abordar la CAT. La gemcitabina, por ejemplo, se ha asociado con el desarrollo de microangiopatía trombótica, y el carboplatino y asparaginasa disminuyen los inhibidores de la coagulación, afectando el balance de la hemostasia; además, la radioterapia y la presencia de catéteres centrales, que pueden producir lesión del endotelio vascular (12, 30, 31).

Finalmente, hay otros mecanismos que contribuyen en el desarrollo de la CAT y deben tenerse presentes. Durante el desarrollo del proceso neoplásico se produce una lesión vascular y endotelial asociada al cáncer. Esta lesión puede producirse por diversos mecanismos, tanto propios del proceso tumoral como relacionados con el manejo del mismo. Por un lado, el endotelio vascular puede lesionarse debido a la invasión tumoral directa o por algunas sustancias liberadas por la neoplasia, tales como citoquinas inflamatorias; y por otro lado, el manejo oncoespecífico del cáncer, bien sean los medicamentos quimioterapéuticos, la radioterapia o la presencia de catéteres centrales, pueden producir lesión del endotelio vascular. Esta lesión vascular aumenta la liberación de FT con posterior activación de la coagulación y trombogénesis, propiciando el desarrollo de trombos sobre el endotelio lesionado (12).

Otros factores que no debemos olvidar, que aumentan el riesgo de trombosis en pacientes oncológicos son: deshidratación, desnutrición, transfusiones, cirugía y reposo prolongado (18, 20, 26).

Como podemos notar, los componentes de las diferentes escalas pronósticas (Tabla 1) tienen en cuenta los diferentes procesos que forman parte de la fisiopatología de la CAT, como por ejemplo

la presencia de trombocitosis y de marcadores de daño endotelial y fibrinogénesis, como el dímero D (DD), además del uso de diferentes fármacos antineoplásicos.

Diagnóstico

Debido al alto riesgo de presentar un evento trombótico en pacientes con cáncer, el personal de salud debe tener un alto índice de sospecha (32). Se debe tener en cuenta que la presentación no siempre puede ser sintomática y puede presentarse como un hallazgo incidental (8, 33, 34).

Como ya se planteó, el proceso fisiopatológico de la CAT presenta variaciones con respecto a la trombosis no asociada a cáncer, lo cual puede afectar el abordaje diagnóstico, principalmente a nivel de los laboratorios. Un ejemplo de esto es la utilidad del dímero D (DD), que en pacientes oncológicos suele estar basalmente elevado, lo que dificulta establecer un punto de corte sobre el cual sospechar un evento trombótico. Es así como el estudio diagnóstico de la CAT se basa principalmente en las pruebas imagenológicas. La ecografía doppler es el único procedimiento no invasivo capaz de suministrar una topografía anatómica y hemodinámica para la circulación venosa de las extremidades inferiores y superiores en tiempo real, por lo que constituye el método diagnóstico de elección. La venografía contrastada es un medio invasivo y poco usado para el estudio de CAT, atribuyéndole una sensibilidad del 89-100% y especificidad del 92-100%. Entre sus ventajas se encuentra el aporte de un mayor detalle anatómico y la mejor visualización de los trombos a nivel intraabdominal, intratorácico y de los senos venosos cerebrales; a pesar de esto, requiere de exposición a mayores cantidades de contraste que los estudios tradicionales, lo cual, sumado a un mayor costo y su naturaleza invasiva, limita su uso de manera rutinaria. La venografía por resonancia magnética tiene una sensibilidad y especificidad > 95% y es la ayuda diagnóstica de elección para la trombosis cerebral (33).

Tratamiento

El tratamiento de la CAT ha evolucionado drásticamente en los últimos 20 años; la mayor incidencia de cáncer y la sobrevida en estos pacientes

ha permitido que en los grandes ensayos haya más representatividad de esta población y por ende, los resultados sean más aplicables al momento de tratar los pacientes.

Hasta el 2003, la evidencia sugería que el manejo agudo de los CAT (primeros 5-10 días) debía realizarse con antagonistas de la vitamina K (AVK); esta conducta cambió posteriormente al estudio CLOT en el que se evidenció la superioridad de las HBPM sobre los AVK (33, 35). Es importante tener en cuenta que el tratamiento con heparinas se ajusta de acuerdo a la función renal; en caso de no presentar un deterioro en la tasa de filtración glomerular se hace uso de la HBPM, si tiene una tasa de filtración glomerular menor a 30 ml/min, se administra NHF (heparina no fraccionada). Paradójicamente, no hubo reducción en el sangrado mayor con el uso HBPM/AVK frente a la monoterapia de HBPM.

Es importante mencionar que las heparinas, incluida la HNF y las HBPM tienen efectos positivos sobre la supervivencia del paciente con cáncer (36, 37). Estos fármacos bloquean la proliferación, adhesión, angiogénesis, migración e invasión de las células cancerosas a través de múltiples mecanismos, entre los que se incluyen la inhibición de la heparinasa, la selectina P/L y la interferencia con el eje CXCL12-CXCR4. Varios estudios sugieren que las heparinas frenan el crecimiento tumoral y la metástasis al inhibir los factores de crecimiento tumoral, suprimir la formación de vasos linfáticos, revertir la resistencia a múltiples fármacos e interferir con la adherencia de las células cancerosas al endotelio vascular (38).

Otra alternativa es el fondaparinux, que fue evaluado en el estudio MATISSE, que asignó al azar a pacientes con TEV sintomática a fondaparinux vs enoxaparina posterior al evento trombótico. Este estudio incluyó pacientes con cáncer activo o antecedente de cáncer con un porcentaje de 18% y 16% respectivamente. Este estudio demostró no inferioridad del fondaparinux vs enoxaparina (39).

En el 2014, el grupo Cochrane realizó una revisión sistemática para determinar la eficacia y seguridad de HBPM, HNF y fondaparinux para el tratamiento inicial de ETV en pacientes con cáncer (33, 35). En un metanálisis de 11 estudios se observó una

reducción significativa de la mortalidad a los 3 meses con HBPM vs HNF, pero sin reducción en la recurrencia y sin diferencias importantes entre HNF y el fondaparinux con respecto a la mortalidad (35). El riesgo de ETV recurrente con el uso de HBPM sigue siendo importante (~10%) y la administración subcutánea de este tipo de medicamentos disminuye la adherencia de los pacientes al tratamiento (40).

Hasta hace pocos años, la medicina basada en la evidencia respaldaba el uso de las HBPM como el tratamiento estándar para la trombosis venosa asociada a cáncer (41-44). Recientemente, se han publicado varios ensayos aleatorizados y controlados para evaluar a los DOACS como alternativas a las HBPM para el tratamiento de ETV en pacientes con cáncer, dado que las poblaciones históricamente estudiadas pueden no reflejar adecuadamente la población de cáncer actual (45-47).

Los DOACS han ingresado de manera progresiva en el manejo de la CAT (44, 48). Los estudios pivotaes demostraron que eran seguros y eficaces en población no oncológica, pero estos resultados no eran extrapolables a los pacientes con cáncer debido a la baja representatividad de esta población, por lo que su eficacia y seguridad eran desconocidas (35, 49). Los primeros estudios en la población oncológica se iniciaron en el 2018, con el estudio pivotal Select-D, donde se comparó el inhibidor directo del factor Xa, rivaroxabán, contra dalteparina en 406 pacientes con cáncer, encontrándose tasas bajas de recurrencia de ETV HR=0,43 (95% IC: 0,19-0,99), pero con un aumento significativo de la hemorragia mayor HR=1,83 (95% IC: 0,68-4,96) y no mayor HR=3,76 (95% CI: 1,63-8,69). Los pacientes con cáncer de esófago o cáncer gastroesofágico tendieron a experimentar más sangrado mayor con rivaroxaban (n=4/11 [36%]) que con dalteparina (n=1/19 [11%]). Estos cánceres fueron subsecuentemente excluidos del reclutamiento en estudios posteriores como una medida de precaución (50, 51). Posteriormente, ADAM TEV comparó apixabán frente a dalteparina en manejo del TEV asociado a cáncer, el cual encontró que el grupo tratado con apixabán tenía menor incidencia de trombosis venosa recurrente (0,7% vs 6,3%) HR=0,099 (95% IC: 0,013-0,78); p=0,0281 y menor tasa de discontinuación prematura del tratamiento (6% Vs 15%) p=0,0012 (52).

El cambio de paradigma fue dado por los estudios Hokusai y Caravaggio (53). En el primero se demostró la no inferioridad del edoxabán oral frente a la dalteparina para la recurrencia de TEV, pero el sangrado mayor fue más frecuente en el grupo de edoxabán comparado con dalteparina (6,1% frente a 3,1%; HR=2,0; 95% IC: 1,09-3,66; p=0,025) y el sangrado gastrointestinal (GI) se presentó en el 4,2% de los pacientes tratados con edoxaban frente al 1% de aquellos con dalteparina. El estudio Caravaggio demostró que apixaban no es inferior a la dalteparina en la prevención de la recurrencia de ETV en pacientes con CAT (HR=0,63 (95% IC: 0,37-1,07) p<0,001 para no-inferioridad) y que es el único DOAC que ha demostrado tasas de sangrado mayor similares a las de dalteparina, incluyendo sangrado mayor GI y no GI (HR=0,82 (95% IC: 0,40-1,69) p=0,60) (54-56).

Con el fin de tener una mejor evidencia con respecto al manejo del paciente con trombosis y cáncer, fue necesario comparar los resultados de los diferentes ensayos clínicos disponibles, motivo por el cual se han realizado varios metaanálisis comparando el uso de DOACs versus HBPM para el tratamiento de la CAT (41, 54, 57-62). Los metaanálisis que solo incluyeron los estudios Hokusai VTE y SELECT-D, mostraron que los DOACs estudiados (edoxabán y rivaroxabán) eran más efectivos que la dalteparina para prevenir la ETV recurrente, pero con un riesgo significativamente mayor de hemorragia grave (57). Los metaanálisis más recientes agregan a los resultados de los estudios Hokusai VTE y SELECT-D los datos del estudio Carravaggio y ADAM VTE. Todos los estudios emplearon diferentes métodos estadísticos, pero llegaron a conclusiones similares, con resultados que favorecieron a los DOACs estudiados (apixabán, edoxabán y rivaroxabán) en términos de eficacia, sin un aumento significativo de hemorragias mayores versus dalteparina (41, 54, 58-62). Aunque las tasas de hemorragia mayor en los pacientes tratados con DOACs difirieron entre los estudios, la evaluación de la heterogeneidad entre estudios mostró que en los ensayos con apixabán (ADAM TEV y CARAVAGGIO) el riesgo general de hemorragia mayor no aumentó cuando se comparó con dalteparina.

Los resultados de estos ensayos clínicos han sido recopilados por varias guías clínicas, algunas de las cuales se han actualizado recientemente para incluir apixabán, edoxabán o rivaroxabán como una opción

terapéutica para el manejo de la ETV asociada a cáncer (63-66).

Discusión

En los últimos años, el panorama con respecto al tratamiento de la CAT ha cambiado dramáticamente. La evidencia más reciente ha permitido establecer que los DOACS en comparación con la HBPM se relacionan con una mejor adherencia terapéutica, mayor comodidad de la administración oral frente a la subcutánea, menor tasa de interrupción, menor costo, disminución de la recurrencia de trombosis y menores tasas de sangrado (44, 47, 67). A pesar de esto, cada caso debe ser individualizado, seleccionando el tratamiento basado en las características particulares de cada paciente, la histología del proceso neoplásico, la presencia de enfermedad metastásica, insuficiencia renal, hemorragia reciente, inmovilización y deseo del paciente (33, 41, 68).

No se ha establecido una duración definitiva de la terapia anticoagulante en el paciente con CAT. El tratamiento debería darse hasta corregir el factor de riesgo asociado a la trombosis, pero no hay evidencia suficiente que recomiende continuar o suspender la anticoagulación posteriormente a los 6 meses de su uso (69, 70), pero se sugiere que el paciente con cáncer y trombosis venosa debe continuar anticoagulado mientras esté en tratamiento oncológico activo o no se haya logrado remisión completa de su patología neoplásica o que continúe con persistencia de las metástasis o presente diseminación local. Es importante tener en cuenta que la terapia anticoagulante por más de 6 meses debe ser evaluada de manera intermitente para garantizar que se mantenga un perfil de riesgo-beneficio favorable (71).

Existe una situación especial: se trata de los pacientes con mieloma múltiple (MM) que están en tratamiento con talidomida, lenalidomida y pomalidomida, también conocidos como fármacos inmunomoduladores (IMiDs). En este grupo de pacientes se recomienda el uso de trombotoprofilaxis primaria. Para los individuos que tienen bajo riesgo de presentar eventos trombóticos se aconseja el uso de dosis bajas (100 mg/día) de ácido acetilsalicílico (ASA) y para aquellos con un riesgo más elevado, como es el caso de los pacientes que reciben IMiDs más dosis altas de dexametasona, se recomienda que deben ser manejados con HBPM o warfarina para

mantener un INR entre 2 y 3 (72). El apixabán a dosis bajas también se ha estudiado en pacientes con mieloma múltiple que están en manejo con IMiDs y ha demostrado que es seguro y bien tolerado como terapia de prevención primaria de ETV (73).

Conclusión

Se puede concluir, con respecto al manejo de la CAT, que la evidencia más reciente soporta el uso de los DOACS como tratamiento de primera línea para este tipo de pacientes, ofreciendo un mejor perfil de seguridad con una disminución del riesgo de recurrencia de eventos trombóticos y un menor riesgo de presentar un sangrado tanto mayor como no mayor. El tratamiento del paciente con cáncer y trombosis siempre será un reto terapéutico, cada caso debe manejarse con la mejor evidencia científica disponible pero también analizando cada una de las comorbilidades y particularidades de cada paciente (74). Existen situaciones en las cuales tomar la decisión de iniciar una anticoagulación no es fácil (ejemplo: tumores cerebrales, tumores con metástasis cerebrales, trombocitopenia, entre otros); en estos casos, siempre se recomienda valorar de manera cuidadosa el inicio de un fármaco anticoagulante y en lo posible, tomar la decisión con el apoyo de varias especialidades (medicina interna, hematología, oncología, neuro-oncología). Otro aspecto importante con respecto a la anticoagulación extendida en el escenario de trombosis y cáncer es que no existen datos sobre la duración o dosis óptima, dado que no hay ensayos aleatorizados controlados mayores a 6 meses. Recientemente, se publicó evidencia del mundo real que demuestra que la terapia anticoagulante extendida (más allá de 6 meses) se asocia con una menor recurrencia de ETV en pacientes con CAT (75). Teniendo en cuenta que uno de los aspectos más importantes por definir es la duración de la terapia, actualmente está corriendo un estudio que compara apixabán 2.5 mg frente a 5 mg dos veces al día durante 12 meses para la prevención secundaria de ETV en pacientes con cáncer que han completado 6 meses (pero no más de 12 meses) de anticoagulación (76).

La trombosis asociada a cáncer continuará siendo un reto, pero la evidencia publicada recientemente permite brindar a los pacientes tratamientos más seguros y con una menor tasa de falla terapéutica.

Tabla 1. Escalas que valoran probabilidad pretest en CAT

Escala	Características
Khorana	Tipo de neoplasia <ul style="list-style-type: none"> • Muy alto riesgo: estómago, páncreas • Alto riesgo: pulmón, linfoma, ginecológico, vejiga, testicular Conteo prequimioterapia de plaquetas ≥ 350.000 /dL Hemoglobina < 10 g/dL o uso de factores de crecimiento eritrocitario Conteo prequimioterapia de leucocitos > 11.000 cel/dL Índice de masa corporal ≥ 35 Kg/m ²
Viena	Escala de Khorana más: Dímero D, Selectina P soluble
Protecht	Escala de khorana más: Uso de quimioterapia basada en platino Uso de gemcitabina

Tomado y modificado de Li A, Garcia D, Lyman G, Carrier M. Direct oral anticoagulant (DOAC) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): A systematic review and meta-analysis (57) y de Mulder F, Candeloro M, Kamphuisen P, Di Nisio M, Bossuyt P, Guman N et al. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis (77).

Tabla 2. Elementos que componen la CAT

Factores generales	Factores específicos de la enfermedad
Clínicos: <ul style="list-style-type: none"> • Edad avanzada • VTE previo • Factores de riesgo cardiovascular • Sepsis • Obesidad • Enfermedad pulmonar o renal • Inmovilización avanzada • Grupo ABO 	Clínicos: <ul style="list-style-type: none"> • Lugar del cáncer • Estadio de la enfermedad • Hospitalización • Cirugía relacionada con el cáncer • Quimio u hormonoterapia • Medicamentos antiangiogénicos • Agentes estimulantes de la eritropoyesis • Transfusión de hemoderivados • Catéteres centrales
Biológicos: <ul style="list-style-type: none"> • Conteo leucocitario elevado • Conteo plaquetario elevado • Trombofilias hereditarias 	Biológicos: <ul style="list-style-type: none"> • Propiedades protrombóticas propias del tumor

El estado procoagulante asociado a la patología neoplásica depende de dos factores importantes: por un lado, los factores generales o de base que presenta el individuo y que son independientes del proceso neoplásico. Por otro lado, se encuentran los factores específicos de la patología neoplásica, entre los que se encuentran el tipo de cáncer, su localización, el manejo oncoespecífico y el uso de dispositivos médicos, ente otros.(17-19).

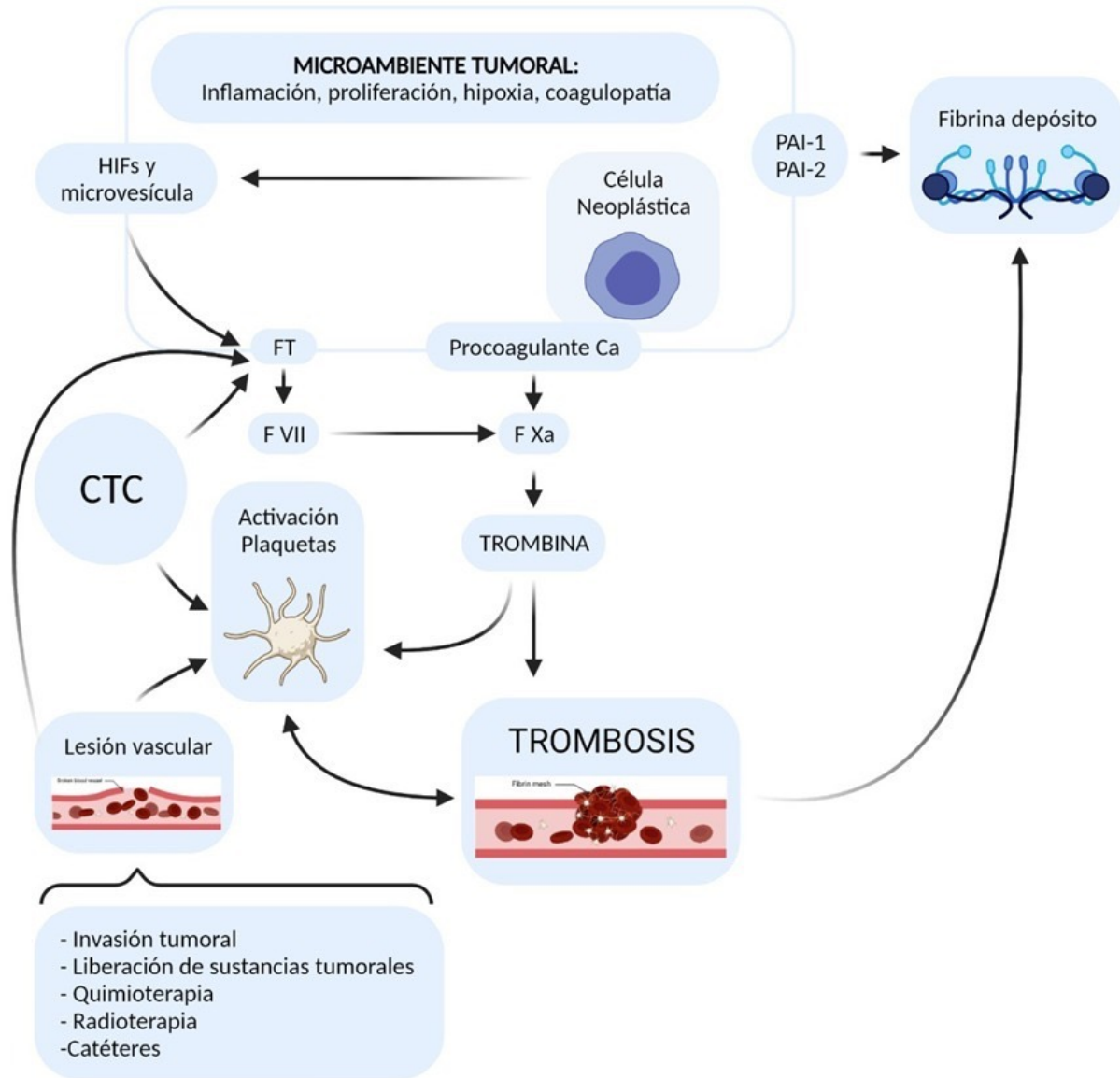


Figura 1. Relación cáncer y trombosis

Una vez se instauran las células neoplásicas, se genera un microambiente tumoral donde se producirá un estado de inflamación, hipoxia, coagulopatía y proliferación celular. El crecimiento tumoral propicia la hipoxia celular y la liberación de HIFs, el

cual propicia la liberación tanto de microvesículas como de procoagulante asociado al cáncer. Estas microvesículas, generadas por las células tumorales, liberan FT, el cual activa la vía extrínseca de la coagulación al unirse con el factor VII y, en presencia

de calcio, activa el factor X e inicia la vía común de la coagulación. El factor X también es activado por un factor procoagulante secretado por las células cancerígenas, que lo activa de forma independiente al complejo FT/ Factor VIIa, lo cual propicia la producción de trombina, estimula y amplifica la coagulación. La presencia de CTC, así como la lesión endotelial y vascular por parte tanto del proceso tumoral como del manejo oncoespecífico del mismo; también tiene el potencial de liberar FT y promover la activación plaquetaria. Todo esto propiciando la generación de trombina y fibrina. Por otro lado, se generan procesos de fibrinólisis, relacionados con un aumento en la producción tumoral del PAI-1 y PAI-2, que inhiben el sistema fibrinolítico, promueven el depósito de fibrina y conducen a la formación de trombos de fibrina. En conjunto, esto propicia el desarrollo de eventos trombóticos (17, 18, 20).

CTC: células tumorales circulantes, F VIII: Factor VII de la coagulación, F Xa: Factor X activado FT: Factor tisular, HIFs: factor inducible a hipoxia, PAI- 1: inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1, PAI-2: inhibidor del activador del plasminógeno tipo 2.

Bibliografía

1. Streiff M, Abutalib S, Farge D, Murphy M, Connors JM, Piazza G. Update on Guidelines for the Management of Cancer-Associated Thrombosis. *The Oncologist*. 2021;26:e24-40. <https://doi.org/10.1002/onco.13596>.
2. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med*. 2006;166(458). <https://doi.org/10.1001/archinte.166.4.458>.
3. Alcalay A, Wun T, Khatri V, Chew HK, Harvey D, Zhou H, White RH. Venous thromboembolism in patients with colorectal cancer: incidence and effect on survival. *J Clin Oncol*. 2006;24(1112). <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.2150>.
4. Yu YB, Gau JP, Liu CY, Yang MH, Chiang SC, Hsu HC et al. A nation-wide analysis of venous thromboembolism in 497,180 cancer patients with the development and validation of a risk-stratification scoring system. *Thromb Haemost*. 2012;108(225). <https://doi.org/10.1160/TH12-01-0010>.
5. Perilla Suárez O. Caracterización clínica de pacientes con enfermedad tromboembólica asociada a cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología. Universidad Nacional de Colombia Sede Bogotá Facultad de Medicina Departamento de Medicina Interna, 2018. <https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/62885>
6. Mukai M, Oka T. Mechanism and management of cancer-associated thrombosis. *Journal of Cardiology*. 2018;72:89-93. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2018.02.011>.
7. Sharma BK, Flick M, Palumbo J. Cancer-Associated Thrombosis: A Two-Way Street. *Semin Thromb Hemost*. 2019;45(6):559-68. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1693472>.
8. Mahajan A, Brunson A, White R, Wun T. The Epidemiology of Cancer-Associated Venous Thromboembolism: An Update. *Semin Thromb Hemost*. 2019;45(4):321-5. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1688494>.
9. Soff G. Thrombosis and Hemostasis in Cancer. Scope of the Problem and Overview. *Cancer treatment and research*. 2019;179:1-9. https://doi.org/10.1007/978-3-030-20315-3_1.
10. Lacroix R, Vallier L, Bonifay A, Simoncini S, Mege D, Aubert M et al. Microvesicles and Cancer Associated Thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2019;45(6):593-603. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1693476>.
11. Aronson D, Brenner B. Arterial thrombosis and cancer. *Thromb Res*. 2018;164 Suppl(1):S23-8. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.01.003>.
12. Jiang M, Li C, Pan C, Cui X, Dietrich C. Risk of venous thromboembolism associated with totally implantable venous access ports in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2020;18(9):2253-2273. <https://doi.org/10.1111/jth.14930>.
13. Ageno W, Haas S, Weitz JI, Goldhaber SZ, Turpie AGG, Goto S, et al. Upper Extremity DVT versus Lower Extremity DVT: Perspectives from the GARFIELD-VTE Registry. *Thromb Haemost*. 2019;119(8):1365-1372. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1688828>.
14. Sevestre M, Soudet S. Epidemiology and risk factors for cancer-associated thrombosis. *J Med Vasc*. 2020;45(6S):653-657. [https://doi.org/10.1016/S2542-4513\(20\)30513-7](https://doi.org/10.1016/S2542-4513(20)30513-7).
15. Abdol Razak N, Jones G, Bhandari M, Berndt M, Metharom P. Cancer-Associated Thrombosis: An Overview of Mechanisms, Risk Factors, and Treatment. *Cancers (Basel)*. 2018;10(10):380. <https://doi.org/10.3390/cancers10100380>.
16. Eichinger S. Cancer associated thrombosis: risk factors and outcomes. *Thromb Res*. 2016;140(Suppl 1):S12-7. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(16\)30092-5](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(16)30092-5).
17. Campello E, Henderson M, Noubouossie D, Simioni P, Key N. Contact System Activation and Cancer: New Insights in the Pathophysiology of Cancer-Associated Thrombosis. *Thromb Haemost*. 2018;118(2):251-65. <https://doi.org/10.1160/TH17-08-0596>.
18. Soff GA. Pathophysiology and management of thrombosis in cancer: 150 years of progress. *Thromb Thrombolysis*. 2013;35(346-351). <https://doi.org/10.1007/s11239-013-0897-9>.

19. Hisada Y, Mackman N. Cancer-associated pathways and biomarkers of venous thrombosis. *Blood*. 2017;130(13):1499-1506. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-03-743211>.
20. Mege D, Aubert M, Lacroix R, Dignat-George F, Panicot-Dubois L, Dubois C. Involvement of Platelets in Cancers. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. Thieme Publishing, 2019, 45 (06);569-575. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1693475>
21. Boccaccio C, Sabatino G, Medico E, Girolami F, Follenzi A, Reato G, et al. The MET oncogene drives a genetic programme linking cancer to haemostasis. *Nature*. 2005;434(7031):396-400. <https://doi.org/10.1038/nature03357>.
22. García E, Luengo-Gil G, de la Morena P, Ayala F. Microvesículas en cáncer de mama. *Rev Senol Patol Mamar*. 2016;29(3):125-31. <https://doi.org/10.1016/j.senol.2016.06.005>
23. Kim A, Khorana A, McCrae K. Mechanisms and biomarkers of cancer-associated thrombosis. *Transl Res*. 2020;(225):33-53. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.06.012>.
24. Semenza G. Hypoxia-inducible factors: mediators of cancer progression and targets for cancer therapy. *Trends Pharmacol Sci*. 2012;33(4):207-214. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2012.01.005>.
25. Evans C, Bendahl P, Belting M, Branco C, Johnson R. Diverse roles of cell-specific hypoxia-inducible factor 1 in cancer-associated hypercoagulation. *Blood*. 2016;127(10):1355-1360. <https://doi.org/10.1182/blood2015-09-671982>.
26. Thålin C, Hisada Y, Lundström S, Mackman N, Wallén H. Neutrophil Extracellular Traps: Villains and Targets in Arterial, Venous, and Cancer-Associated Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(9):1724-38. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.312463>.
27. Xue J, Xie VK, Wang P, Cui J, Gao Y, Lu Z. Interrelationships of Circulating Tumor Cells with Metastasis and Thrombosis: Role of MicroRNAs. *Curr Pharm Des*. 2014;20(33):5298-5308. <https://doi.org/10.2174/1381612820666140128220152>.
28. Li X, Dong M, Zang X, Li MY, Zhou JY, Ma JJ, Wang GY. The emerging role of circulating tumor cells in cancer management. *Am J Transl Res*. 2020;12(2):332-42. / ISSN:1943-8141/AJTR0101663
29. Akpe V, Kim T, Brown C, Cock I. Circulating tumour cells: a broad perspective. *J R Soc Interface*. 2020. 17: 20200065. <https://doi.org/10.1098/rsif.2020.0065>
30. Richmond J, Gilbar P, Abro E. Gemcitabine-induced thrombotic microangiopathy. *Intern Med J*. 2013;43(11):1240-2. <https://doi.org/10.1111/imj.12261>.
31. Jiang D, Lee A. Thrombotic Risk from Chemotherapy and Other Cancer Therapies. *Cancer Treat Res*. 2019;179:87-101. https://doi.org/10.1007/978-3-030-20315-3_6.
32. Khorana A, Carrier M, Garcia D, Lee A. Guidance for the prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):81-91. <https://doi.org/10.1007/s11239-015-1313-4>.
33. Scotté F, Leroy P, Chastenot M, Aumont L, Benatar V, Elalami I. Treatment and Prevention of Cancer-Associated Thrombosis in Frail Patients: Tailored Management. *Cancers (Basel)*. 2019;11(1):48. <https://doi.org/10.3390/cancers11010048>.
34. Sanfilippo K, Wang T. Prevention and Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism: a Review. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2019;21(11):70. <https://doi.org/10.1007/s11936-019-0764-x>.
35. Farge D, Frere C, Connors JM, Ay C, Khorana AA, Munoz A, 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-e581. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30336-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30336-5).
36. Klerk CP, Smorenburg SM, Otten HM, Lensing AW, Prins MH, Piovella F, et al. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. *J Clin Oncol*. 2005;23(10):2130-5. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.134>.
37. Bochenek J, Püsküllüoğlu M, Krzemieniecki K. The antineoplastic effect of low-molecular-weight heparins - a literature review. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2013;17(1):6-13. <https://doi.org/10.5114/wo.2013.33766>.
38. Ma SN, Mao ZX, Wu Y, Liang MX, Wang DD, Chen X, et al. The anti-cancer properties of heparin and its derivatives: a review and prospect. *Cell Adh Migr*. 2020;14(1):118-28. <https://doi.org/10.1080/19336918.2020.1767489>.
39. Büller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2004;140(11):867-73. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-140-11-200406010-00007>.
40. Streiff M. Thrombosis in the setting of cancer. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;2016(1):196-205. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2016.1.196>.
41. Moik F, Posch F, Zielinski C, Pabinger I, Ay C. Direct oral anticoagulants compared to low-molecular-weight heparin for the treatment of cancer-associated thrombosis: Updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;(4):550-61. <https://doi.org/10.1002/rth2.12359>.
42. van Doornaal FF, Raskob GE, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Lensing AW, et al. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: subgroup analysis of the Matisse clinical trials. *Thromb Haemost*. 2009;101(4):762-769. PMID: 19350123
43. Franco-Moreno A, Cabezón-Gutiérrez L, Palka-Kotlowa M, Villamayor-Delgado M, García-Navarro M. Evaluation of direct oral anticoagulants for the treatment of cancer-associated thrombosis: an update. *J Thromb*

- Thrombolysis. 2019;47(3):409-19. <https://doi.org/10.1007/s11239-018-1783-2>.
44. Suryanarayan D, Lee A, Wu C. Direct Oral Anticoagulants in Cancer Patients. *Semin Thromb Hemost.* 2019;45(6):638-647. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1693479>.
 45. Moik F, Ay C. How I Manage Cancer-Associated Thrombosis. *Hamostaseologie.* 2020;40(1):38-46. <https://doi.org/10.1055/s-0039-3402806>.
 46. Farge D, Bounameaux H, Brenner B, Cajfinger F, Debourdeau P, Khorana AA, et al. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol.* 2016;17(10):e452-e466. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30369-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30369-2).
 47. Elalamy I, Mahé I, Ageno W, Meyer G. Long-term treatment of cancer-associated thrombosis: the choice of the optimal anticoagulant. *J Thromb Haemost.* 2017;15(5):848-57. <https://doi.org/10.1111/jth.13659>.
 48. Song A, Rosovsky R, Connors J, Al-Samkari H. Direct oral anticoagulants for treatment and prevention of venous thromboembolism in cancer patients. *Vascular Health and Risk Management.* 2019;15:175-186. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S132556>.
 49. Rafii H, Frère C, Benzidia I, Crichi B, Andre T, Assenat E, et al. Management of cancer-related thrombosis in the era of direct oral anticoagulants: A comprehensive review of the 2019 ITAC-CME clinical practice guidelines. On behalf of the Groupe Francophone Thrombose et Cancer (GFTC). *J Med Vasc.* 2020;45(1):28-40. Doi: 10.1016/j.jdmv.2019.12.004.
 50. Hutchinson A, Rees S, Young A, Maraveyas A, Date K, Johnson MJ. Oral anticoagulation is preferable to injected, but only if it is safe and effective: An interview study of patient and carer experience of oral and injected anticoagulant therapy for cancer-associated thrombosis in the select-d trial. *Palliat Med.* 2019;33(5):510-517. <https://doi.org/10.1177/0269216318815377>.
 51. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, 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;10(36):2017-2023. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.8034>.
 52. McBane RD 2nd, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, Zemla T, Ashrani A, Tafur A, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost.* 2020;18(2):411-21. <https://doi.org/10.1111/jth.14662>.
 53. Stebler-Fontaine L, Rossel A, Marti C, Righini M, Robert-Ebadi H. Direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated thrombosis. *Rev Med Suisse.* 2019;15(674):2232-2235. PMID: 31804034.
 54. Giustozzi M, Agnelli G, Del Toro-Cervera J, Klok FA, Rosovsky RP, Martin AC, et al. Direct Oral Anticoagulants for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism Associated with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thromb Haemost.* 2020;120(7):1128-36. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1712098>.
 55. Ay C, Beyer-Westendorf J, Pabinger I. Treatment of cancer-associated venous thromboembolism in the age of direct oral anticoagulants. *Ann Oncol.* 2019;30(6):897-907. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz111>.
 56. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer: The Caravaggio Study. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1599-607. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915103>.
 57. Li A, Garcia D, Lyman G, Carrier M. Direct oral anticoagulant (DOAC) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2019;173:158-63. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.02.144>.
 58. Haykal T, Zayed Y, Deliwala S, Kerbage J, Ponnappalli A, Malladi S, et al. Direct oral anticoagulant versus low-molecular-weight heparin for treatment of venous thromboembolism in cancer patients: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Thromb Res.* 2020;18(194):57-65. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.06.025>.
 59. Haykal T, Adam S, Ortel T. Meta-analysis fever in the wake of CARAVAGGIO. *Thromb Res.* 2020;26(196):141-2. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.08.036>.
 60. Mulder FI, Bosch FTM, Young AM, Marshall A, McBane RD, Zemla TJ, et al. Direct oral anticoagulants for treatment of cancer-associated venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2020;136(17):1433-41. <https://doi.org/10.1182/blood.2020005819>.
 61. Saleem M, Osman M, Farid S, Bianco CM, Patel B, Michos E, et al. Direct oral anticoagulants for treatment of venous thromboembolism associated with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Oncology and Research.* 2020;3(6):1-7. <https://doi.org/10.31487/j.COR.2020.06.14>.
 62. Tao D, Olson S, DeLoughery T, Shatzel J. The efficacy and safety of DOACs versus LMWH for cancer-associated thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Haematol.* 2020;3(360-362). <https://doi.org/10.1111/ejh.13453>.
 63. Riess H, Verhamme P, Weitz JI, Young A, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, et al. Treatment of cancer-associated thrombosis: The evolution of anticoagulant choice and clinical insights into practical management. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020;(157):103-25. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.103125>.
 64. Bauersachs R, Khorana A, Lee A, Soff G. Cancer-associated venous thromboembolism: Treatment and prevention with rivaroxaban. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020;4(4):532-49. <https://doi.org/10.1002/rth2.12327>.

65. Raskob G, Van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *NEJM*. 2018;378(7):615-24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1711948>
66. Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing. NICE guideline(2020)[NG158]Published: 26 March 2020
67. Mahé I, Elalamy I, Gerotziafas G, Girard P. Treatment of Cancer-Associated Thrombosis: Beyond HOKUSAI. 2019; 16;3(3):. doi: TH Open. 2019;16(3):e309-15. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1696659>.
68. Ramacciotti E, Agati L, Caffaro R, Volpiani G, Lopes R, Comerota A, et al. Direct Oral Anticoagulants and Cancer-Associated Thrombosis Management. Where Do We Stand in 2019? *Clin Appl Thromb Hemost*. enero de 2019;(25):1076029619856433. <https://doi.org/10.1177/1076029619856433>.
69. Marin-Romero S, Jara-Palomares L. Extended treatment of cancer-associated thrombosis. *Thromb Res*. 2019;181:1-9. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.07.003>.
70. Streiff MB, Agnelli G, Connors JM, Crowther M, Eichinger S, Lopes R, Streiff M, Agnelli G, et al. Guidance for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):32-67. <https://doi.org/10.1007/s11239-015-1317-0>.
71. Kahale LA, Hakoum MB, Tsolakian IG, Matar CF, Terrenato I, Sperati F, et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;6(6):CD006650. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006650.pub5>.
72. Swan D, Rocci A, Bradbury C, Thachil J. Venous thromboembolism in multiple myeloma - choice of prophylaxis, role of direct oral anticoagulants and special considerations. *Br J Haematol*. 2018;183(4):538-56. <https://doi.org/10.1111/bjh.15684>.
73. Cornell RF, Goldhaber SZ, Engelhardt BG, Moslehi J, Jagasia M, Harrell S, et al. Primary prevention of venous thromboembolism with apixaban for multiple myeloma patients receiving immunomodulatory agents. *Br J Haematol*. 2020;190(4):555-61. <https://doi.org/10.1111/bjh.16653>.
74. Tsoukalas N, Tsapakidis K, Galanopoulos M, Karamitrousis E, Kamposioras K, Tolia M. Tsoukalas N, Tsapakidis K, Galanopoulos M, et al. Real world data regarding the management of cancer-associated thrombosis. *Curr Opin Oncol*. 2020;32(4):289-94. <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000646>.
75. Khorana AA, McCrae KR, Milentijevic D, Fortier J, Nelson WW, Laliberté F, et al. Duration of anticoagulant therapy and VTE recurrence in patients with cancer. *Support Care Cancer*. 2019;27(10):3833-40. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-4661-3>.
76. McBane RD 2nd, Loprinzi CL, Ashrani A, Lenz CJ, Houghton D, Zemla T, et al. Extending venous thromboembolism secondary prevention with apixaban in cancer patients: The EVE trial. *Eur J Haematol*. 2020;104(2):88-96. <https://doi.org/10.1111/ejh.13338>.
77. Mulder FI, Candeloro M, Kamphuisen PW, Di Nisio M, Bossuyt PM, Guman N, et al. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica*. 2019;104(6):1277-1287. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.209114>.