

El estado protrombótico en los pacientes con cáncer

Lluvia S. Sosa-Quintero¹, Ivette L. Carrasco-Martínez¹, Ignacio Mariscal-Ramírez²,
Eduardo E. García-Luna³, Arnulfo H. Nava-Zavala^{4,5} y Benjamín Rubio-Jurado^{1,4,6*}

¹Departamento Clínico de Hematología, División de Onco-Hematología, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jal.; ²Departamento Clínico de Oncología Médica, División de Onco-Hematología, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jal.; ³Vicerrectoría Académica, Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad de Monterrey, San Pedro Garza García, N.L.; ⁴Unidad de Investigación Biomédica 02, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jal.; ⁵Facultad de Medicina, Programa Internacional, Universidad Autónoma de Guadalajara, Zapopan, Jal.; ⁶División de Extensión, Consultoría e investigación, Universidad de Monterrey, San Pedro Garza García, N.L. México

Resumen

El cáncer es un estado protrombótico adquirido asociado a un riesgo mayor de trombosis. Las complicaciones tromboembólicas en pacientes con cáncer son la segunda causa de muerte, y la tromboembolia pulmonar se encuentra en casi el 50% de las necropsias de pacientes con cáncer. En estos pacientes el estado protrombótico es una condición subclínica, detectada por un incremento en los niveles séricos de fibrinógeno, productos de degradación de la fibrina, factores de la coagulación V, VII, IX, X, y trombocitosis, entre otros. En el cáncer, los mecanismos biológicos protrombóticos actúan mediante la modificación de los elementos de la tríada de Virchow, se altera la actividad de células y proteínas y las células neoplásicas producen moléculas procoagulantes, fibrinolíticas y citocinas proinflamatorias. El modelo predictivo de Khorana, que se ha asociado a la medición de biomarcadores como dímero D y P selectina, permite estratificar el riesgo clínico. La prevención de la tromboembolia venosa en los pacientes con mayor riesgo podría mejorar la respuesta y supervivencia. Por lo tanto, más estudios con el diseño apropiado permitirían clarificar el efecto de la trombopprofilaxis en estos pacientes.

Palabras clave: Cáncer. Estado protrombótico. Tromboembolia pulmonar. Trombosis. Trombosis venosa profunda. Trombopprofilaxis.

The prothrombotic state in patients with cancer

Abstract

Cancer is an acquired prothrombotic state with an increased risk of thrombosis. Thromboembolic complications are the second cause of death, and pulmonary thromboembolism counts for about 50% of necropsies of cancer patients. In these patients, the prothrombotic state is a subclinical condition that is detected by the presence of an increase in serum fibrinogen levels, fibrin degradation products, coagulation factors such as factor V, VII, IX, X, and thrombocytosis, among others. In the cancer prothrombotic state, the biological mechanisms modify Virchow's triad elements, and cell activity, modify proteins, and neoplastic cells produce procoagulant molecules, fibrinolytic, and proinflammatory cytokines. The Khorana predictive model, which includes the measurement of biomarkers such as D dimer and P selectin, allows stratifying clinical risk. Prevention of venous thromboembolism in patients at higher risk could improve the response to treatment and survival. Therefore, properly designed studies should clarify the effect of thromboprophylaxis in these patients.

Key words: Cancer. Deep venous thrombosis. Prothrombotic state. Pulmonary thromboembolism. Thrombosis. Thromboprophylaxis.

Correspondencia:

*Benjamín Rubio-Jurado

E-mail: rubio@oncologia.org.mx

2565-005X/© 2020 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 19-08-2019

Fecha de aceptación: 16-10-2020

DOI: 10.24875/j.gamo.20000352

Disponible en internet: 22-11-2020

Gac Mex Oncol. 2021;20(1):27-35

www.gamo-smeo.com

Introducción

El cáncer es un estado protrombótico adquirido. Los elementos que elevan el riesgo de trombosis pueden ser inherentes al cáncer (*per se*) o por otros factores condicionantes: a) relacionados con el paciente (edad, hospitalización reciente, obesidad, cardiopatía, sexo y raza, entre otros); b) relacionados con el cáncer (tipo de cáncer, presencia de metástasis), y c) relacionados con el tratamiento: cirugía con disminución de movilidad, quimioterapia, terapia hormonal, acceso vascular central, transfusión y terapia antiangiogénica^{1,2}.

En los pacientes con cáncer los eventos tromboembólicos son la segunda causa de muerte y se presentan en uno de cada siete casos de muerte intrahospitalaria. La tromboembolia pulmonar (TEP) condiciona una elevada mortalidad y se puede encontrar hasta en el 50% de las necropsias de pacientes con cáncer. La trombosis afecta negativamente a la supervivencia de los pacientes, con un 12% al año, comparada frente al 36% al año de aquellos pacientes sin trombosis².

Se estima que en los pacientes con eventos trombóticos incidentes (*de novo*) coexiste una enfermedad neoplásica en el 20-30%¹⁻⁴. Sin embargo, las cifras de trombosis asociada a cáncer podrían estar subestimadas^{2,5,6}, debiendo tomarse en cuenta que el estado protrombótico subclínico en los pacientes con cáncer se documenta con incremento en los niveles circulantes de: a) fibrinógeno, b) productos de degradación de la fibrina (FDP), c) factores de la coagulación como los factores V, VII, IX, X, y d) trombocitosis². La manifestación clínica más frecuente es la trombosis venosa (TV) profunda y se presenta durante los primeros tres meses de tratamiento a partir del diagnóstico; los factores asociados incluyen el inicio de la quimioterapia, el estadiaje de la enfermedad y la presencia de un catéter central⁵.

La relación entre trombosis y cáncer data de 1823, cuando la estableció Jean Baptiste Bouillaud, y en 1865 Armand Trousseau la describió (posteriormente nombrada síndrome de Trousseau). La patogénesis del estado protrombótico en cáncer es compleja y multifactorial, las células malignas activan un mecanismo condicionado por la expresión de oncogenes y expresan moléculas que activan la coagulación^{1,7,8}.

Epidemiología

Las personas con cáncer presentan incremento en el riesgo relativo (RR) para sufrir TV, en ellas es de cuatro a siete veces mayor que en pacientes sin cáncer^{9,10}. El espectro clínico de esta TV incluye TV profunda (TVP),

tromboembolia venosa (TEV), TEP, trombosis arterial, endocarditis trombótica no bacteriana, trombosis de catéter, tromboflebitis superficial y enfermedad venoclusiva hepática^{11,12}.

Se calcula que aproximadamente del 4 al 20% de los pacientes con cáncer presentan TV¹³, con una incidencia anual del 0.5%, comparado con el 0.1% en la población general¹⁴. Se puede detectar cáncer en el 15-25% de todos los pacientes con TEV¹⁵⁻¹⁹. La TEV en cáncer puede ser recurrente (21% de riesgo anual) y asociarse a hemorragias con interrupción de quimioterapia (riesgo anual del 12%) condicionadas por el uso de anticoagulación a largo plazo²⁰. La incidencia varía según la población descrita, el inicio y duración del seguimiento, y el método para detectar e informar eventos trombóticos. En un metaanálisis Horsted, et al.²¹ se describieron las tasas de incidencia de TV estratificada por el riesgo. En pacientes de riesgo promedio se estimó en 13 por 1,000 personas/año (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 7-23). En pacientes de alto riesgo, la tasa de incidencia global fue mayor, 68 por 1,000 personas/año (IC 95%: 48-96)²¹.

Respecto a la incidencia, prevalencia y epidemiología en general respecto al estado protrombótico en los pacientes con cáncer en la literatura mexicana, Murillo, et al.²² documentan la falta de reportes.

Fisiopatología del estado protrombótico en cáncer

El cáncer induce un estado protrombótico, que se presenta como TV o como un estado subclínico con alteraciones en biomarcadores de activación de la coagulación y de la fibrinólisis; estos cambios son paralelos al crecimiento y diseminación tumoral²³. La formación del trombo requiere de la compleja interacción entre componentes de la coagulación, como el factor tisular (FT), activación de plaquetas, activación de moléculas de adhesión y difusión endotelial²⁴.

Los mecanismos del cáncer incluyen los componentes de la tríada de Virchow (Tabla 1)²⁵. Las células de cáncer producen moléculas procoagulantes, fibrinolíticas y citocinas proinflamatorias, incluyendo metaloproteasas, que interaccionan con células del huésped (monocitos, neutrófilos, plaquetas y células endoteliales), y activan mecanismos protrombóticos adicionales de estas células¹ que liberan factores solubles y de contacto y expresan su fenotipo procoagulante formando una estructura que favorece la adhesión plaquetaria, generación y activación de trombina²³.

Tabla 1. Componentes de la tríada de Virchow que se incluyen en los mecanismos tumorales

Componentes de la tríada de Virchow que se incluyen en los mecanismos tumorales	
Anormalidades de la pared vascular (factores asociados a daño endotelial)	<ul style="list-style-type: none"> – Invasión directa del tumor – Disfunción endotelial – Citocinas tumorales – Presencia de catéter venoso central – Quimioterapia – Radioterapia
Anormalidades del flujo sanguíneo (factores asociados a estasis venosa)	<ul style="list-style-type: none"> – Reposo o inmovilidad prolongado – Procedimiento quirúrgico
Componentes de la sangre (factores asociados a hipercoagulabilidad)	<ul style="list-style-type: none"> – Sobreexpresión de proteínas procoagulantes – Citocinas tumorales – Cirugía reciente – Quimioterapia – Terapia hormonal – Agentes estimulantes de eritropoyesis – Terapia antiangiogénica

Adaptada de Mukai, et al., 2018⁸⁴.

El mecanismo procoagulante más importante de la célula tumoral es la sobreexpresión de FT²⁴, resultante de la suma algebraica de mutaciones, oncogenes, deficiencias funcionales o pérdida de genes supresores (*p53*, *K-ras*, *PTEN*, *MET*)²⁶. Esta sobreexpresión de FT tiene efectos sobre el crecimiento tumoral por medio de la señalización vía PAR2, por lo que influye sobre supervivencia celular, motilidad y la generación de productos angiogénicos²⁷. Se identifican otros elementos protrombóticos de células tumorales, como la proteína procoagulante del cáncer²⁴. Las células tumorales expresan proteínas del sistema fibrinolítico, como los activadores del plasminógeno (activador del plasminógeno tipo tisular [t-PA], activador del plasminógeno tipo urocinasa [u-PA]) e inhibidores del activador del plasminógeno (inhibidor del activador del plasminógeno 1 [PAI-1, PAI-2]); dependiendo del predominio de actividad profibrinolítica o antifibrinolítica, las manifestaciones clínicas serán hemorrágicas o trombóticas¹. Los niveles elevados de receptor del activador del plasminógeno tipo urocinasa (uPAR) están asociados a mal pronóstico en pacientes con cáncer y se han relacionado con mecanismos biológicos de invasividad, metástasis, y recaída de la enfermedad²⁸.

La quimioterapia y la inducción de un estado protrombótico

Algunos medicamentos se asocian a trombosis mediante diversos mecanismos, a saber: a) daño vascular directo, b) incremento de niveles de moléculas procoagulantes y disminución de moléculas anticoagulantes naturales, c) inducción de apoptosis en células tumorales y del endotelio provocando una liberación de citocinas proinflamatorias y sobreexpresión de FT, d) inducción de activación plaquetaria, y e) inducción de expresión del FT en células del sistema monocito-macrófago²⁹. En específico, la l-asparaginasa y el tamoxifeno favorecen la disminución de proteínas anticoagulantes naturales como antitrombina III y proteína S³⁰. La bleomicina, la doxorubicina³¹ y la talidomida generan daño endotelial. En general, la hepatotoxicidad afecta a la síntesis de anticoagulantes naturales, proteína C, proteína S y antitrombina III³².

La relación del sistema fibrinolítico con el cáncer

El sistema de la fibrinólisis es una cascada enzimática con elementos activadores e inhibidores que regulan la conversión de plasminógeno en plasmina, y mediante el cual la plasmina digiere proteolíticamente la fibrina generada por la activación de la coagulación y de esta manera se autorregula la actividad de la coagulación en el ámbito de la reparación vascular-endotelial³³. Este proceso se desarrolla por la participación de la plasmina, su precursor el plasminógeno, activadores del plasminógeno (t-PA, u-PA, uPAR, CD87). Los activadores del plasminógeno son generados a partir de la acción de la trombina, mediador enzimático de la activación de la coagulación. Los inhibidores de la actividad fibrinolítica inhiben la actividad del plasminógeno (PAI-1, alfa2-antiplasmina e inhibidor de fibrinólisis activado por trombina)³³. La medición de los productos de FDP, como el dímero D (DD) y el fragmento 1+2 de protrombina, permite evaluar la actividad de la coagulación³⁴.

El uPA, su inhibidor PAI-1 y su receptor celular uPAR desempeñan un papel fundamental en la proteólisis pericelular; interactúan con proteínas de la matriz extracelular, así como con los receptores transmembrana, y mediante estos inducen señalización intracelular, modulan la migración celular y las interacciones célula-matriz extracelular. La inhibición de la actividad funcional uPAR disminuye significativamente el potencial invasivo de las células endoteliales; y la ausencia del PAI-1 evita la invasión y metástasis del cáncer. El

sistema fibrinolítico actúa en la degradación de la matriz extracelular, formando un complejo endocítico entre uPA/PAI-1/uPAR con integrinas y receptor tipo lipoproteínas de baja densidad que fija proteínas de la matriz; el complejo es endocitado por células epiteliales y degradado por endosomas, en este proceso el uPAR puede recircular, además de que el factor de crecimiento endotelial-vascular puede inducir la sobreexpresión de uPAR^{35,36}. Se conoce que el estado de hipercoagulabilidad se encuentra asociado a la progresión clínica y el pronóstico en los pacientes con cáncer, algunos biomarcadores correlacionan con la progresión y el pobre pronóstico: trombocitosis, hiperfibrinogenemia, DD, productos de FDP o con factor de von Willebrand (FvW)³⁷. Gil-Bazo, et al.³⁸ reportan concentraciones elevadas de FvW en el plasma de pacientes con cáncer de mama, próstata, vejiga, cabeza y cuello, ovario, cérvix, laringe y colon³⁸. Y se relaciona FvW elevado con peor pronóstico en paciente con cáncer colorrectal (CCR) metastásico, así como DD y fibrinógeno elevados. Beer, et al.³⁹ señalan el valor predictivo y pronóstico de las concentraciones plasmáticas de DD en pacientes oncológicos³⁹. Kawai, et al.³⁷ reportan que la trombocitosis preoperatoria se relaciona con el tamaño del tumor y la invasividad en los pacientes con CCR, y que esto sugiere la actividad invasiva del tumor. Además, encuentran que las plaquetas, el DD y el fibrinógeno se relacionan con progresión de CCR y pobre pronóstico³⁷.

Inflamación y moléculas de adhesión en cáncer

La asociación de inflamación con estados procoagulantes

La coexistencia de activación de los sistemas de coagulación y de la respuesta inflamatoria se relaciona con la enfermedad subyacente. En sujetos voluntarios sometidos a bajas dosis de endotoxina hay incremento en proteínas procoagulantes en paralelo a la respuesta inflamatoria; de igual manera, aquellos pacientes que tiene un evento agudo de trombosis presentan elevados marcadores de inflamación.

En pacientes con insuficiencia arterial periférica asintomática se ha reportado asociación de proteína C reactiva (PCR) y DD con deterioro neurológico cognitivo probablemente asociado a aterotrombosis neurológica subyacente, por lo que la inflamación y la hipercoagulabilidad se encuentran implicadas en su fisiopatología⁴⁰.

Biomarcadores de inflamación

La PCR es un marcador de inflamación sistémica y se encuentra elevada en pacientes con enfermedades cardiovasculares, como angina, que tienen riesgo de infarto de miocardio y muerte súbita. Detecta enfermedad preclínica y severidad subyacente; bajos grados de inflamación están presentes en pacientes con riesgo de aterotrombosis cerebral y coronaria, de igual manera en sujetos aparentemente sanos⁴¹. Los mecanismos biológicos mediante los cuales la PCR genera un estado procoagulante e incrementan el riesgo de aterosclerosis y trombosis son: activación del endotelio, sobreexpresión de FT, incremento en la adhesión de neutrófilos, activación del complemento y aumento en la expresión de moléculas de adhesión. Además, la PCR se asocia a biomarcadores alterados en enfermedad trombótica, DD, fibrinógeno y generación de fibrina^{42,43}. Los niveles elevados de marcadores de inflamación y hemostáticos se asocian a incremento del riesgo cardiovascular. En un evento trombótico cardiovascular o cerebral, la fibrina, el DD, el fibrinógeno y la PCR muestran durante las primeras 24 horas una correlación entre sus niveles y son fuertes predictores de recaída de enfermedad⁴⁴. Esta correlación apoya la interacción que existe entre marcadores de inflamación, hipercoagulabilidad y generación de fibrina⁴⁰.

Otros mediadores de inflamación como el factor de necrosis tumoral o la endotoxina promueven cambios sobre el sistema de la coagulación. Inhiben anticoagulantes como la heparina, la α 1-antitripsina y la trombosmodulina, aumentan procoagulantes como el FT y moléculas de adhesión, e inhiben la fibrinólisis por un incremento de PAI-1. La progresión del ciclo inflamación-activación de la coagulación provoca que se perpetúe el daño endotelial, y genera de manera secuencial: trombosis, isquemia y daño multiorgánico (como sucede en los casos de sepsis). Este mecanismo se ha reproducido en modelos animales⁴¹.

Los componentes moleculares y celulares de la coagulación activan y propagan el proceso inflamatorio. La trombina tiene efectos proinflamatorios sobre células endoteliales, plaquetas y del músculo liso; estas células liberan mediadores como interleucina 6, RANTES (*regulated upon activation, normal t cell expressed, and secreted* o quimiocina ligando 5) y CD40L, que actúan sobre células mononucleares circulantes. Las plaquetas activadas reclutan y activan leucocitos circulantes^{42,44}.

Riesgo protrombótico persistente en pacientes con cáncer

El TEV clínicamente aparente ocurre en menos del 10% de los pacientes con cáncer. En estudios de autopsias se reportan frecuencias mayores y relacionadas con el tipo de neoplasia.

En los pacientes con cáncer se incrementa el riesgo de TEV según el tipo de tumor y su localización anatómica, que puede generar compresión externa o infiltración directa de vasos (p. ej., carcinoma hepatocelular, tumoración ganglionar voluminosa axilar, mediastinal o abdominal). Otros factores son el tiempo desde el diagnóstico, edad avanzada, hospitalización, estados comórbidos como obesidad, trombofilia hereditaria y la terapia antineoplásica recibida⁴⁵. Existe un riesgo mayor en pacientes hospitalizados, pero debido a que la mayoría de los enfermos con cáncer son tratados de forma ambulatoria⁵, la mayoría de eventos de TEV (80%) suelen presentarse en estos pacientes.

La magnitud del riesgo de TEV en pacientes hospitalizados se ha estimado en varios estudios^{17,46,47}. Existen factores asociados al periodo perioperatorio, como: edad ≥ 65 años, metástasis, índice de masa corporal (IMC) ≥ 35 kg/m², uso reciente de esteroides, complicaciones postoperatorias, hospitalización prolongada, ascitis, insuficiencia cardíaca congestiva y cifra de plaquetas $> 400,000$ /microl. En un estudio realizado por Merkow, et al.⁴⁸, un 30% de los eventos de TEV ocurrió posterior al egreso, con una mortalidad a los 30 días seis veces mayor. La alta mortalidad al egreso en pacientes con TEV apoya el uso prolongado de anticoagulación en el postoperatorio en pacientes con cáncer⁴. En el escenario de los pacientes manejados de forma ambulatoria, varios estudios reportan que la incidencia de TEV es mayor durante el primer año después del diagnóstico de cáncer, durante la quimioterapia, y en enfermedad avanzada^{48,49}.

La TEV complica el curso clínico en el 4-5% de los enfermos con cáncer y es una causa importante de morbilidad y mortalidad⁵⁰; también del uso crónico de anticoagulación y sus complicaciones, el retraso en la administración de quimioterapia, la disminución de la calidad de vida y el mayor uso de recursos para el cuidado de la salud. Los pacientes con TEV y cáncer tienen dos veces más riesgo de mortalidad comparada con los pacientes con cáncer y sin TEV⁴⁵. Las guías actuales no recomiendan profilaxis farmacológica en pacientes con cáncer ambulatorios⁵⁰.

El modelo predictivo de Khorana⁴⁵ se ha validado en otros estudios de cohorte, estratifica el riesgo de TEV en pacientes con cáncer en tratamiento con quimioterapia

y identifica a aquellos que podrían beneficiarse de tromboprolifaxis⁴⁵. Al modelo original se han añadido dos biomarcadores, el DD y la P selectina soluble, aún por validar en otros grupos^{45,50}. Este modelo identifica factores de riesgo como: sitio del tumor, cifra de plaquetas y leucocitos, nivel de hemoglobina e IMC⁴⁵.

Van Es, et al.⁵¹ evaluaron y compararon la utilidad de cuatro modelos predictivos de TEV asociado a cáncer (Khorana, Vienna, PROTECHT y CONKO) en un estudio de cohorte prospectivo multinacional, en el cual concluyeron que los modelos predictivos tuvieron pobre desempeño en la predicción de TEV en pacientes con cáncer; sin embargo, otras mejoras son necesarias antes de que puedan ser consideradas para introducirlas en la práctica clínica^{50,51}.

La prevención de la TEV en los pacientes con mayor riesgo podría tener un impacto en la obtención de mejores resultados oncológicos. Por lo tanto, más estudios de tromboprolifaxis prospectivos aleatorizados deberán ser realizados en pacientes con alto riesgo con los diferentes modelos predictivos para demostrar dicho beneficio.

Tromboprolifaxis en cáncer

La TEV en los pacientes con cáncer se presenta entre el 20 y el 40%, siendo la mayor proporción (80%) pacientes ambulatorios. La frecuencia de TEV alcanza el 50% en autopsias de estos pacientes⁵².

Hay reportes que describen el beneficio de tromboprolifaxis con heparina de bajo peso molecular (HBPM) o ultrabajo peso molecular en pacientes que reciben tratamiento con quimioterapia sistémica de manera ambulatoria. Los estudios PROTECHT⁵³ y SAVE ONCO⁵⁴ se desarrollaron en población con diferentes tipos de tumores y otros ensayos clínicos solo en pacientes con cáncer de páncreas FRAGEM-UK⁵⁵ y CONKO-004⁵⁶. Estos estudios muestran una reducción significativa en la incidencia de la TEV superior al 50% en la terapia de HBPM contra placebo, sin incrementar el riesgo de sangrado; no se observa un impacto en la supervivencia global. Basándose en la publicación de metaanálisis algunas guías internacionales en cáncer recomiendan tromboprolifaxis primaria en aquellos pacientes con riesgo alto de TEV y riesgo bajo de sangrado que reciben quimioterapia de manera ambulatoria. Una de las limitaciones en el uso generalizado de la tromboprolifaxis es la ausencia de beneficio en la supervivencia global^{52,57}.

Khorana, et al.⁴⁵ publicaron un modelo predictivo de riesgo de TEV sintomática en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia, formado por cinco variables, que se esquematiza en la [tabla 2⁵⁸](#).

Tabla 2. Modelo de riesgo para tromboembolia en pacientes con cáncer

Modelo de riesgo para tromboembolia en pacientes con cáncer	
Sitio de la neoplasia	Puntos
Muy alto riesgo: estómago, páncreas	2
Alto riesgo: pulmón, linfoma, ginecológico, vejiga, testículo	1
Plaquetas prequimioterapia > 350 mil cel/ul	1
Hemoglobina < 10 g/dl	1
Leucocitos prequimioterapia < 11 mil cel/ul	1
IMC >35 kg/m ²	1
Clasificación de riesgo	
Alto riesgo	> 3
Riesgo intermedio	1-2
Bajo riesgo	0

IMC: índice de masa corporal.

Adaptada de Khorana, et al., 2008⁵⁵ y Rubio-Jurado, et al., 2018⁵⁸.

Según los puntos que se acumulen se estima un riesgo: riesgo bajo con 0 puntos, con incidencia de TEV del 0.3-0.8%; riesgo intermedio con 1 o 2 puntos, con una incidencia del 1.8-2%; y de alto riesgo con 3 o más puntos, con incidencia de TEV del 6.7-7.1%. Recientemente el score de Khorana se ha expandido con la incorporación del DD y de la P selectina, llamándolo modelo Ay⁵⁹, mejorando la capacidad de predicción del evento trombótico de hasta el 35% en el grupo de más alto riesgo, sin embargo la aplicabilidad de estos biomarcadores es difícil, ya que P selectina no es un estudio habitual en la práctica clínica^{53,59}.

Hay tres indicaciones reconocidas de profilaxis anti-trombótica aceptadas de forma unánime por la Sociedad Americana de Oncología (ASCO), la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), el Colegio Americano de Tórax (ACCP) y la Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis (ISTH), que son: 1) paciente oncológico sometido a cirugía oncológica, 2) paciente oncológico ingresado por una complicación médica, y 3) paciente oncológico diagnosticado con mieloma múltiple en tratamiento ambulatorio con lenalidomida o talidomida asociado a corticosteroides o quimioterapia ambulatoria⁶⁰⁻⁶².

En 2019, la Iniciativa Internacional sobre Trombosis y Cáncer publicó unas guías internacionales en las cuales se establecen tres directrices principales para la tromboprofilaxis: profilaxis en pacientes con cáncer que

recibirán cirugía, profilaxis en pacientes con cáncer y profilaxis en pacientes con trombosis relacionada con catéter⁶³.

El estudio PROTECT⁶⁴, con 1,150 pacientes, evalúa la tromboprofilaxis con nadroparina (3,800 UI cada 24 h) vs. placebo en un grupo de pacientes con tumores sólidos avanzados o localmente avanzados que reciban quimioterapia de manera ambulatoria; este estudio incluye una población muy heterogénea según los criterios de Khorana, de pacientes de muy alto y bajo riesgo.

El objetivo primario de este estudio fue la incidencia de eventos tromboembólicos arteriales o venosos sintomáticos. El estudio muestra una reducción de los eventos tromboembólicos, con una incidencia en el grupo placebo del 3.9 vs. 2% en el grupo de nadroparina; no se observó una diferencia significativa en la tasa de hemorragia del 0.7% en el grupo de nadroparina vs. 0% en el grupo placebo. Tampoco diferencia significativa en la supervivencia global⁶⁴.

El estudio FRAGEM-UK⁵⁵ incluyó a 123 pacientes con cáncer de páncreas, considerado de muy alto riesgo de padecer una complicación trombótica, tratados con gemcitabina sola vs. dalteparina asociada a gemcitabina. Se demostró la efectividad de la tromboprofilaxis, con una reducción en la incidencia de TEV (23 vs. 3.5% respectivamente; p = 0.002), sin observar diferencias significativas en la supervivencia global⁵⁵.

El estudio SAVE ONCO⁶⁵ se considera el estudio de tromboprofilaxis más importante, por su diseño y número de pacientes. Son 3,172, pacientes con diagnóstico de tumor sólido avanzado o localmente avanzado (pulmón, colon, recto, vejiga, ovario, páncreas y estómago), que se asignaron de manera aleatoria a recibir quimioterapia estándar más placebo vs. quimioterapia más semuloparina (heparina de ultrabajo peso molecular con alta actividad anti-Xa y mínima anti-IIa). El estudio demostró un beneficio significativo en la reducción de eventos tromboembólicos del 3.4 vs. 1.2% en el grupo de semuloparina. Sin diferencias significativas en presencia de sangrados y supervivencia global⁶⁵.

El estudio CONKO-004⁵⁶ incluyó 312 pacientes con cáncer de páncreas y comparó quimioterapia vs. quimioterapia más enoxaparina 1 mg/kg cada 24 h durante tres meses, seguido de 40 mg cada 24 h hasta la progresión de la enfermedad. El objetivo primario fue conocer la incidencia de TEV sintomático durante los tres primeros meses. Demuestra una reducción significativa de la TEV sintomática en 15/152 pacientes vs. 2/160 del grupo enoxaparina; la incidencia acumulada de TEV sintomático fue del 15.1 vs. 6.4% en el grupo enoxaparina. No hubo diferencias en incidencia de sangrado (6.9 vs. 8.3%)

en el grupo de enoxaparina, tampoco en la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global⁵⁶.

El estudio MICROTEC⁶⁶ es un ensayo clínico fase II, en el cual se asignó aleatoriamente a los pacientes para recibir enoxaparina o placebo. La incidencia acumulada de eventos tromboticos a los dos meses fue del 5.6% en el grupo enoxaparina vs. 27.3% el grupo placebo⁶⁶.

El valor de la trombopprofilaxis se ha demostrado en algunos metaanálisis. En una colaboración de Cochrane⁶⁷, que incluyó 7,622 pacientes de 15 ensayos clínicos, se observó una reducción significativa de la TEV con HBPM con un RR de 0.56, con IC 95%. Este descenso se asoció con incremento significativo de sangrado menor con un RR de 1.32, sin incremento en sangrado mayor con un RR de 1.4. Además, la HBPM puede tener un efecto positivo en la mortalidad, con un RR de 0.95. Otro metaanálisis en 2014 de Cochrane⁶⁸ incluyó 9,861 pacientes procedente de 21 ensayos clínicos aleatorizados, la mayoría con cáncer avanzado, que comparan un grupo con HBPM vs. un grupo sin profilaxis; se observó una reducción en la incidencia de TEV sintomática con RR de 0.53 con IC 95%. Se encontró un aumento de la incidencia de sangrado mayor con RR 1.3 con IC de 95%^{67,68}.

La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) utiliza la clasificación de Khorana para clasificar al paciente de riesgo⁶⁰, mientras que la ESMO en sus guías sugiere trombopprofilaxis en los pacientes de riesgo alto sin definir específicamente este grupo⁶¹ y el ACCP recomienda profilaxis con heparina para pacientes ambulatorios con factores de riesgo trombotico dentro de los cuales se cita el uso de hormonales a pesar del bajo riesgo de trombosis con esta terapia⁶², pero en cuanto a los pacientes ambulatorios con quimioterapia sistémica no hay recomendación de administrar una trombopprofilaxis primaria de manera sistemática a todos los pacientes en esta situación⁶³.

En el estudio FRAGMENT⁶⁹ se incluyen 2,201 pacientes con cáncer pulmonar y quimioterapia, asignados de forma aleatoria a recibir HBPM en dosis profiláctica, en el cual no se alcanza el objetivo primario de mejorar la supervivencia global. El subgrupo que mostro alguna mejoría fue el de tumores localizados y la profilaxis puede ser una opción en este⁶⁹.

Dos ensayos estudian el uso de anticoagulantes orales directos en la prevención de TEV en pacientes ambulatorios con riesgo alto por criterios de Khorana.

El estudio AVERT⁷⁰ se realizó con apixabán vs. grupo placebo. En él se observó disminución en la incidencia de TEV (3.1 vs. 8.0%, respectivamente) y aumento en la incidencia de sangrado mayor (3.5 vs. 1.8%, respectivamente). El estudio CASSINI⁷¹ se realizó con

rivaroxabán vs. placebo. La incidencia de TEV fue menor en el grupo de rivaroxabán (3.6%) que en el grupo placebo (4.5%), sin diferencias significativas en la incidencia de sangrado (2 vs. 1%)⁷².

El tratamiento antitrombótico con HBPM ha demostrado ser seguro y eficaz para prevenir el desarrollo de eventos tromboembólicos en pacientes oncológicos considerados de alto riesgo.

La presencia de evento trombotico durante el diagnóstico de cáncer y su tratamiento empeora el pronóstico y las complicaciones del tratamiento de estos pacientes. En múltiples estudios se informa que la trombopprofilaxis en pacientes con cáncer disminuye la incidencia de evento trombotico, con datos muy variables.

Y en estos estudios se observa que no hay mejoría en la supervivencia global. Se debe de justificar el uso de trombopprofilaxis para disminuir la complicación tromboembólica del cáncer y mejoría en la calidad de vida de estos pacientes.

Sin embargo, hasta el momento ningún estudio ha publicado datos relacionados con la calidad de vida de estos pacientes, que requieren inyección subcutánea diaria durante periodos prolongados de tiempo, ni tampoco se dispone de ninguna escala o modelo predictivo de riesgo de sangrado asociado a la anticoagulación profiláctica de estos pacientes, lo que dificulta la aplicabilidad de esta estrategia en la población oncológica no seleccionada y con múltiples factores de riesgo. La incidencia de trombosis en estos estudios en el grupo placebo es del 3-4%, que es menor a la observada en el mundo real, por lo tanto, la diferencia absoluta de incidencia es baja (menor del 4%), esto condiciona un elevado número de pacientes necesarios que tratar para evitar un evento tromboembólico.

Actualmente, por las condiciones financieras de los sistemas de salud se promulga una contención de costos y medidas estrictas en el presupuesto sanitario, y en la práctica asistencial los profesionales y los encargados de tomar decisiones que estimen con mayor precisión los posibles beneficios clínicos y económicos de prevenir la tromboembolia venosa en estos pacientes⁷³. El costo-efectividad de la trombopprofilaxis no se encuentra aún bien estimado, sin embargo, el costo de atención de la tromboembolia en los pacientes con cáncer representa un problema de salud. En pacientes con cáncer pulmonar y tromboembolia venosa representa un aumento del 50% en el costo de su atención ($p < 0.001$), el costo de los servicios hospitalarios es 2.5 veces mayor en pacientes con cáncer y TEV ($p < 0.001$), el costo total promedio del servicio ambulatorio aumentó un 20% y los costos de prescripción aumentan un 40%⁷³.

Es claro que en el paciente con cáncer, si bien la indicación de trombopprofilaxis no es universal, forma parte de las consideraciones terapéuticas y debe identificarse la intensidad del riesgo protrombótico empleando alguno de los métodos validados (guías, consensos o escalas de puntuación) y en consecuencia decidir la indicación o no de administrar trombopprofilaxis a cada caso particular, incluyendo los pacientes ambulatorios.

Conclusiones

- El cáncer es un estado protrombótico y la trombosis afecta negativamente la supervivencia de los pacientes con cáncer.
- El riesgo de TEV en pacientes con cáncer es de cuatro a siete veces mayor que el de pacientes sin cáncer.
- Los mecanismos celulares del cáncer afectan los elementos de la tríada de Virchow.
- Se incrementan los niveles circulantes de fibrinógeno, productos de FDP, factores de la coagulación como factores V, VII, IX, X y trombocitosis.
- El factor procoagulante más importante del cáncer es el FT.
- La indicación de trombopprofilaxis en el paciente con cáncer requiere la identificación de factores de riesgo. El modelo de riesgo de Khorana identifica a aquellos pacientes que podrían beneficiarse de trombopprofilaxis.
- Existen recomendaciones o guías para la indicación de trombopprofilaxis en pacientes sometidos a cirugía oncológica, pacientes hospitalizados y pacientes con mieloma múltiple tratados con talidomida o lenalidomida.

Perspectivas

La activación de la cascada de coagulación está relacionada con el crecimiento tumoral, la angiogénesis y la metástasis por medio de moléculas que interactúan en estos procesos biológicos. Se requiere identificar los subgrupos de pacientes en los que el patrón de las alteraciones de estas moléculas fundamentalmente la hipótesis de que la intervención terapéutica sobre la actividad de la coagulación pueda generar modificaciones favorables en los desenlaces clínicos, incluyendo la supervivencia y la calidad de esta.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Falanga A, Russo L, Milesi V, Vignoli A. Mechanisms and risk factors of thrombosis in cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;118:79-83.
2. Lee AY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation*. 2003;107(23 Suppl 1):117-21.
3. Rickles FR, Levine MN. Epidemiology of thrombosis in cancer. *Acta Haematologica*. 2001;106(1-2):6-12.
4. Donnellan EKA. Cancer and venous thromboembolic disease: A review. *Oncologist*. 2017;22(2):199-207.
5. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*. 2013;122(10):1712-23.
6. Wun T, White RH. Epidemiology of cancer-related venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2009;22(1):9-23.
7. Sutherland DE, Weitz IC, Liebman HA. Thromboembolic complications of cancer: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Am J Hematol*. 2003;72(1):43-52.
8. Baumann Kreuziger L, Jaffray J, Carrier M. Epidemiology, diagnosis, prevention and treatment of catheter-related thrombosis in children and adults. *Thromb Res*. 2017;157:64-71.
9. Walker AJ, Card TR, West J, Crooks C, Grainge MJ. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer - a cohort study using linked United Kingdom databases. *Eur J Cancer*. 2013;49(6):1404-13.
10. Stein PD, Beemath A, Meyers FA, Skaf E, Sanchez J, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *American J Med*. 2006;119(1):60-8.
11. Deitcher SR. Cancer and thrombosis: mechanisms and treatment. *J Thromb Thrombolysis*. 2003;16(1-2):21-31.
12. Gomes MP, Deitcher SR. Diagnosis of venous thromboembolic disease in cancer patients. *Oncology*. 2003;17(1):126-35; discussion 39-44.
13. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost*. 2007;5(3):632-4.
14. Sud R, Khorana AA. Cancer-associated thrombosis: risk factors, candidate biomarkers and a risk model. *Thromb Res*. 2009;123(Suppl 4):S18-21.
15. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23 Suppl 1):14-8.
16. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med*. 2000;160(6):809-15.
17. Cronin-Fenton DP, Sondergaard F, Pedersen LA, Fryzek JP, Cetin K, Acquavella J, et al. Hospitalisation for venous thromboembolism in cancer patients and the general population: a population-based cohort study in Denmark, 1997-2006. *Br J Cancer*. 2010;103(7):947-53.
18. Murchison JT, Wylie L, Stockton DL. Excess risk of cancer in patients with primary venous thromboembolism: a national, population-based cohort study. *Br J Cancer*. 2004;91(1):92-5.
19. Lee AY. Management of thrombosis in cancer: primary prevention and secondary prophylaxis. *Br J Haematol*. 2005;128(3):291-302.
20. Elyamany G, Alzahrani AM, Bukhary E. Cancer-associated thrombosis: an overview. *Clin Med Insights Oncol*. 2014;8:129-37.
21. Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS medicine*. 2012;9(7):e1001275.

22. Martínez-Murillo C. Hacia un consenso nacional en tromboembolismo venoso. *Gac Med Mex*. 2000;136(Sup 2):133-7.
23. Falanga A, Russo L, Milesi V. The coagulopathy of cancer. *Curr Opin Hematol*. 2014;21(5):423-9.
24. Mukai M, Oka T. Mechanism and management of cancer-associated thrombosis. *J Cardiol*. 2018;72(2):89-93.
25. Sheth RA, Niekamp A, Quencer KB, Shamoun F, Knuttinen MG, Naidu S, et al. Thrombosis in cancer patients: etiology, incidence, and management. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017;7(Suppl 3):S178-S85.
26. Graf C, Ruf W. Tissue factor as a mediator of coagulation and signaling in cancer and chronic inflammation. *Thromb Res*. 2018;164(Suppl 1):S143-S7.
27. van den Berg YW, Osanto S, Reitsma PH, Versteeg HH. The relationship between tissue factor and cancer progression: insights from bench and bedside. *Blood*. 2012;119(4):924-32.
28. Rubio-Jurado B, Tello-Gonzalez A, Bustamante-Chavez L, de la Pena A, Riebeling-Navarro C, Nava-Zavala AH. Circulating levels of urokinase-type plasminogen activator receptor and D-dimer in patients with hematological malignancies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015;15(10):621-6.
29. Haddad TC, Greeno EW. Chemotherapy-induced thrombosis. *Thromb Res*. 2006;118(5):555-68.
30. Cushman M, Costantino JP, Bovill EG, Wickerham DL, Buckley L, Roberts JD, et al. Effect of tamoxifen on venous thrombosis risk factors in women without cancer: the Breast Cancer Prevention Trial. *Br J Haematol*. 2003;120(1):109-16.
31. Chow AY, Chin C, Dahl G, Rosenthal DN. Anthracyclines cause endothelial injury in pediatric cancer patients: a pilot study. *J Clin Oncol*. 2006;24(6):925-8.
32. Falanga A. Thrombophilia in cancer. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2005;31(1):104-10.
33. Chapin JC, Hajjar KA. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood Rev*. 2015;29(1):17-24.
34. Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A test in context: D-dimer. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(19):2411-20.
35. Binder BR, Mihaly J, Prager GW. uPAR-uPA-PAI-1 interactions and signaling: a vascular biologist's view. *Thromb Haemost*. 2007;97(3):336-42.
36. Breuss JM, Uhrin P. VEGF-initiated angiogenesis and the uPA/uPAR system. *Cell Adh Migr*. 2012;6(6):535-615.
37. Kawai K, Watanabe T. Colorectal cancer and hypercoagulability. *Surg Today*. 2014;44(5):797-803.
38. Gil-Bazo I, Catalan V, Paramo J, Quero C, Escrivá de Romani S, Perez-Ochoa A, et al. [Von Willebrand factor as an intermediate between hemostasis and angiogenesis of tumor origin]. *Rev Med Univ Navarra*. 2003;47(3):22-8.
39. Beer JH HA, Vogt A, Woodtli K, Henkel E, Furrer Th, et al. Coagulation markers predict survival in cancer patients. *Thromb Haemost*. 2002;88:745-9.
40. Mangiàfico R, Sarnataro F, Mangiàfico M, Fiore CE. Impaired cognitive performance in asymptomatic peripheral arterial disease: relation to C-reactive protein and D-dimer levels. *Age Ageing*. 2006;35:60-5.
41. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and risks of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997;336(14):973-9.
42. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation*. 1998;97:425-8.
43. Di Napoli M, Papa F, Villa Pini Stroke Data Bank Investigators. Inflammation, hemostatic markers, and antithrombotic agents in relation to long-term risk of new cardiovascular events in first-ever ischemic stroke patients. *Stroke*. 2002;33:1763-71.
44. Tohgi H, Konno S, Takahashi S, Koizumi D, Kondo R, Takahashi H. Activated coagulation/fibrinolysis system and platelet function in acute thrombotic stroke patients with increased C-reactive protein levels. *Thromb Res*. 2000;100:373-9.
45. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008;111(10):4902-7.
46. Khorana AA. Venous thromboembolism prevention in cancer outpatients. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013;11(11):1431-8.
47. De Martino RR, Goodney PP, Spangler EL, Wallaert JB, Corriere MA, Rucic EM, et al. Variation in thromboembolic complications among patients undergoing common performed cancer operations. *J Vasc Surg*. 2012;55(4):1035-40 e4.
48. Merkow RP, Bilimoria KY, McCarter MD, Cohen ME, Barnett CC, Raval MV, et al. Post-discharge venous thromboembolism after cancer surgery: extending the case for extended prophylaxis. *Ann Surg*. 2011;254(1):131-7.
49. 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(4):458-64.
50. Alcalay A, Wun T, Khatri V, Chew HK, Harvey D, Zhou H, et al. Venous thromboembolism in patients with colorectal cancer: incidence and effect on survival. *J Clin Oncol*. 2006;24(7):1112-8.
51. van Es N, Di Nisio M, Cesarman G, Kleinjan A, Otten HM, Mahe I, et al. Comparison of risk prediction scores for venous thromboembolism in cancer patients: a prospective cohort study. *Haematologica*. 2017;102(9):1494-501.
52. Carmona-Bayonas A, Sanchez-Canovas M, Plasencia JM, Custodio A, Martínez de Castro E, Virizuela JA, et al. Key points to optimizing management and research on cancer-associated thrombosis. *Clin Trans Oncol*. 2018;20(2):119-26.
53. Verso M, Agnelli G, Barni S, Gasparini G, LaBianca R. 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.
54. Chen YW KAA. The association between race and venous thromboembolism risk after initiation of chemotherapy: An analysis of the SAVE-ONCO trial control arm. *Am J Hematol*. 2017;92(6):E101-E3.
55. Maraveyas A, Waters J, Roy R, Fyfe D, Propper D, Lofis F, et al. Gemcitabine versus gemcitabine plus dalteparin thromboprophylaxis in pancreatic cancer. *Eur J Cancer*. 2012;48(9):1283-92.
56. Pelzer U, Opitz B, Deuschinoff G, Stauch M, Reitzig PC, Hahnfeld S, et al. Efficacy of prophylactic low-molecular weight heparin for ambulatory patients with advanced pancreatic cancer: Outcomes from the CONKO-004 trial. *J Clin Oncol*. 2015;33(18):2028-34.
57. Jimenez-Fonseca P, Carmona-Bayonas A, Calderon C, Fontcuberta Boj J, Font C, Lecumberri R, et al. FOTROCAN Delphi consensus statement regarding the prevention and treatment of cancer-associated thrombosis in areas of uncertainty and low quality of evidence. *Clin Transl Oncol*. 2017;19(8):997-1009.
58. Rubio-Jurado B, Balderas-Pena LM, Garcia-Luna EE, Zavala-Cerna MG, Riebeling-Navarro C, Reyes PA, et al. Obesity, thrombotic risk, and inflammation in cancer. *Adv Clin Chem*. 2018;85:71-89.
59. Ay C DD, Marosi C, Chiriac AL, Vormittag R, Simanek R, Quehenberger P, Zielinski C, Pabinger I. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood*. 2010;116(24):5377-82.
60. Munoz Martin AJ, Font Puig C, Navarro Martin LM, Borrega Garcia P, Martin Jimenez M, Spanish Society for Medical O. Clinical guide SEOM on venous thromboembolism in cancer patients. *Clin Transl Oncol*. 2014;16(12):1079-90.
61. Mandala M, Falanga A, Roila F, Group EGW. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2011;22(Suppl 6):vi85-92.
62. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e195S-e226S.
63. 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-e81.
64. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, Verso M, Mandala M, Cavanna L, et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol*. 2009;10(10):943-9.
65. Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, Fisher W, Lassen MR, Mismetti P, et al. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(7):601-9.
66. Zwicker JI, Liebman H, Bauer KA, Caughey T, Campigotto F, Rosovsky R, et al. Prediction and prevention of thromboembolic events with enoxaparin in cancer patients with elevated tissue factor-bearing microparticles: a randomized-controlled phase II trial (the Microtec study). *Br J Haematol*. 2013;160(4):530-7.
67. Akl EA, Kahale LA, Ballout RA, Barba M, Yosucio VE, van Doormaal FF, et al. Parenteral anticoagulation in ambulatory patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(12):CD006652.
68. Di Nisio M, Porreca E, Otten HM, Rutjes AW. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(8):CD008500.
69. Macbeth F, Noble S, Evans J, Ahmed S, Cohen D, Hood K, et al. Randomized phase III trial of standard therapy plus low molecular weight heparin in patients with lung cancer: FRAGMENT trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(5):488-94.
70. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, Tagalakis V, Shivakumar S, Schattner A, et al.; AVERT Investigators. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(8):711-9.
71. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, Vadhan-Raj S, Riess H, Wun T, et al.; CASSINI Investigators. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(8):720-8.
72. Agnelli G. Direct oral anticoagulants for thromboprophylaxis in ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(8):781-3.
73. Kourlaba G, Relakis J, Mylonas C, Kapaki V, Kontodimas S, Holm MV, et al. The humanistic and economic burden of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2015;26(1):13-31.