

Revisión sistemática y metanálisis del tratamiento anticoagulante en la trombosis asociada al cáncer. Implicaciones en estudios de no inferioridad.

Gilberto Vizcaíno^{1,2}, Jesús Weir Medina³, Jesús Quintero¹ y Jennifer Vizcaíno Carruyo⁴

¹Instituto de Investigaciones Clínicas “Dr. Américo Negrette”, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

²Instituto de Investigación, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Manabí, Portoviejo, Ecuador.

³Instituto Hematológico de Occidente, Maracaibo, Venezuela.

⁴Editorial Médica Colombiana, Medellín, Colombia.

Palabras clave: trombosis; cáncer; anticoagulantes orales directos; warfarina; heparinas de bajo peso molecular; metanálisis; no inferioridad.

Resumen. La trombosis asociada al cáncer (TAC) constituye una complicación frecuente en pacientes con esta enfermedad. Existen tres opciones para la trombotoprofilaxis: los anticoagulantes orales directos (ACOD), las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y las anti-vitamina K (warfarina). Se realizó una revisión sistemática para comparar las tres alternativas de tratamiento sobre efectividad bajo criterios de no inferioridad. Adicionalmente se analizaron el empleo de los ACOD y las HBPM contra placebo para evidenciar superioridad. El evento primario fue la trombosis venosa profunda recurrente (TVPr) y para seguridad, la hemorragia mayor. Un total de 9353 pacientes fueron clasificados en cuatro categorías: ACOD vs warfarina (4 estudios), ACOD vs HBPM (3 estudios), HBPM vs warfarina (3 estudios) y ACOD o HBPM vs placebo (4 estudios). Los resultados mostraron una superioridad de los ACOD sobre la warfarina en TVPr, RR(IC95%) igual a 0,70 (0,58-0,87), $p < 0,001$] y una no inferioridad entre los ACOD vs las HBPM y entre las HBPM vs la warfarina, [RR;(IC95%) igual a 0,78; (0,59-1,03), $p = 0,081$ y 0,71 (0,44-1,14), $P = 0,159$ respectivamente]. El análisis de seguridad para hemorragia mayor mostró superioridad de las HBPM sobre los ACOD y la warfarina [RR; (IC95%) igual a 1,69; (1,22-2,33), $p < 0,002$ y 0,72; (0,56-0,93), $p < 0,001$ respectivamente]. Se demostró superioridad de los ACOD y las HBPM versus el placebo, pero el riesgo de hemorragia fue mayor. Se concluye que la ligera ventaja que presentan los ACOD en la reducción de TVPr se ve cuestionada por el mayor riesgo de hemorragia. Se sugiere que la elección del anticoagulante debe ser personalizada, teniendo en consideración el riesgo de hemorragia, el sitio del cáncer, además de los valores y preferencias del paciente.

Systematic review and meta analysis of anticoagulant treatment in cancer-associated thrombosis. Implications about non-inferiority studies.

Invest Clin 2020; 61 (2): 165-180

Key words: thrombosis; cancer; new oral anticoagulants; warfarin; low molecular weight heparins; meta-analysis; non-inferiority.

Abstract. Cancer-associated thrombosis (CAT) is a frequent complication in cancer patients. There are three options for thromboprophylaxis: new direct oral anticoagulants (NOAC), low molecular weight heparins (LMWH) and anti-vitamin K (warfarin). The present systematic review was carried out to compare these alternatives on their effectiveness and safety under criteria of non-inferiority. Additionally, the use of NOAC and LMWH against a placebo was analyzed to show superiority. The primary event was deep venous thrombosis recurrence (DVTr) and for security, major bleeding. A total of 9353 patients were classified in four categories: NOAC vs warfarin (4 studies), NOAC vs LMWH (3 studies), LMWH vs. warfarin (3 studies) and NOAC or LMWH vs placebo (4 studies). The results show a superiority of NOAC over warfarin [RR; (95% CI) = 0.70; (0.58-0.87), $p < 0.001$] and a non-inferiority of NOAC vs LMWH and LMWH vs. warfarin (RR; (95%CI) = 0.78;(0.59-1.03), $p = 0.081$ and 0.71; (0.44-1.14), $p = 0.159$ respectively]. Safety analysis for major bleeding showed superiority of LMWH over NOAC and warfarin [RR; (95%CI) = 1.69; (1.22-2.33), $p < 0.002$ and 0.72;(0.56-0.93), $p < 0.001$ respectively]. Studies showed superiority of NOAC / LMWH vs placebo, but the risk of bleeding was higher. It is concluded that the slight advantage of NOAC in the prevention and reduction of DVTr is questioned by the increased risk of bleeding. It is suggested that the choice of anticoagulant should be personalized, considering the risk of bleeding from the patient, the cancer site and the patient's values and preferences.

Recibido: 20-10-2019 Aceptado: 23-01-2020

INTRODUCCIÓN

La trombosis asociada al cáncer (TAC) es una de las complicaciones más severas que pueden presentar los pacientes con diferentes tipos de neoplasias y cuya manifestación principal es la trombosis venosa profunda con una frecuencia cuatro a siete veces mayor comparada con pacientes sin cáncer en (1,2), interpretándose como la mayor causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con cáncer (3). Desde hace más de 150 años esta complicación ha sido ampliamente descrita,

pero el conocimiento de su fisiopatología se ha incrementado en los últimos 15 años (4). La fisiopatología de la trombosis asociada al cáncer es compleja y multifactorial, el riesgo clínico de trombosis puede incrementarse con la edad, la inmovilización, la obesidad y comorbilidades como enfermedades cardiovasculares y diabetes, también puede tener importancia el tipo de cáncer, su localización y la terapia anticancerosa (5). Se ha descrito activación del sistema de la coagulación que se inicia con la presencia de Factor Tisular circulante en conjunto con

fosfolípidos y micropartículas derivados de plaquetas y células tumorales, que constituyen un potente complejo procoagulante (6). Otros factores involucrados en el desarrollo de un estado de hipercoagulabilidad en el cáncer son los agentes quimioterápicos y productos derivados de células tumorales y de la lesión del endotelio vascular, lo mismo que por la presencia de un catéter o líneas venosas centrales. Recientemente se ha mencionado como factor predisponente de la trombosis en las neoplasias a la presencia de las “trampas extracelulares de neutrófilos” (NET's, neutrophils extracellular trap) relacionadas con activación de plaquetas, la vía intrínseca y la vía extrínseca de la coagulación (7,8,9). Las implicaciones genéticas en la regulación de factores de coagulación y células tumorales señalan que existen mecanismos moleculares en diferentes subtipos de cáncer que podrían exhibir diferentes vías de activación de la coagulación (10).

Es importante destacar que en la trombo profilaxis de eventos tromboembólicos en pacientes con cáncer, existen dos tipos de situaciones, aquellas que desarrollan tromboembolismo como evento primario y en aquellos pacientes que presentan recurrencia del evento tromboembólico. En todo caso la prevención de la trombosis asociada al cáncer es el objetivo primordial. En este sentido, la estratificación de pacientes para riesgo de Trombosis Venosa Profunda (TVP) (11-13) y TVP recurrente (14) se asume mediante características clínicas y de laboratorio en una puntuación de bajo, intermedio o alto riesgo que determina la conducta anticoagulante.

El tratamiento anticoagulante en tromboembolismo venoso, comenzó hace más de 80 años con el uso de la heparina (15), desde los años 60 del siglo pasado y hasta ahora se ha empleado el tratamiento con los antagonistas de la vitamina K, muy especialmente la warfarina (16,17). Hacia los años 80 se introducen como tratamiento anticoagulante las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y se fue creando la tendencia a su

uso masivo para el tratamiento de la trombosis venosa profunda (18,19). Durante esta última década aparecieron los anticoagulantes orales directos (ACOD tipo antitrombóticos y anti-Xa) como tratamiento alternativo en pacientes con riesgo trombótico. Su uso se hizo atractivo por su mecanismo de tipo puntual (contra la trombina o el FXa), porque no necesitan control de laboratorio y son rápidos para lograr su vida media (6-12 hrs) lo que representa una ventaja con respecto a la warfarina si se requiere su interrupción y poseen poca interacción con drogas y alimentos (20,21). El manejo de la anticoagulación en pacientes con cáncer es complejo, requiere ser individualizado basado en el riesgo/beneficio del tipo de anticoagulación y publicaciones recientes dan como primera opción las HBPM sobre la warfarina con un perfil de riesgo/beneficio más favorable (22,23). La controversia del tratamiento inicial antitrombótico en pacientes con cáncer se presenta favorable a los ACOD los cuales por sus características propias (vía oral, baja recurrencia de TVP y no necesitar del control de laboratorio) suponen ciertas ventajas sobre la administración de las HBPM y la warfarina (24).

Criterios para los estudios de no inferioridad

En los ensayos de “no inferioridad”, el objetivo principal es demostrar que en la eficacia entre dos tratamientos es similar, uno denominado tratamiento nuevo y el otro llamado el control activo, por lo que hay una necesidad de evidencia comparativa, pero pueden aparecer sesgos de confusión por el hecho de conocer que ambos tratamientos son activos. La pregunta a hacer cuando se intenta realizar estudios de no inferioridad es: ¿El nuevo tratamiento es al menos tan eficaz como el control activo para la reducción del riesgo de eventos? Para esta pregunta puede haber dos respuestas: a) H0 (hipótesis nula): el nuevo tratamiento es menos eficaz para la reducción de eventos (es inferior) o es más eficaz (es superior) y b) H1

(hipótesis alternativa): El nuevo tratamiento es al menos tan eficaz como el control activo para la reducción de eventos (no es inferior). Adoptar «la respuesta» H_0 como verdadera se fundamenta en una regla de decisión según la significación estadística del valor de p . Sin embargo, el valor de p que se calcula en los ensayos de no inferioridad es especial; se denomina “ p de no inferioridad” diferente de la p de superioridad, la diferencia estriba en los intervalos de confianza (IC), si el rango del IC 95% no está incluida la unidad [1], asumimos que hay significación para superioridad (Ej.: 0,78-0,98 ó 1,08-2,23), pero si sucede lo contrario que en el rango del IC 95% está incluida la unidad [1], se acepta que no hay significación estadística (Ej.: 0,72-1,12) y estaríamos hablando de equivalencia o no inferioridad entre dos tratamientos. Supongamos que la tasa de eventos tromboembólicos con el nuevo tratamiento es no inferior que con la warfarina (control activo) con un valor de p de no inferioridad $< 0,001$. En este caso, adoptaremos la hipótesis alternativa H_1 como cierta, porque si realmente el nuevo tratamiento fuera inferior a los antagonistas de la vitamina K, obtener dicho resultado habría sido tan improbable como $p < 0,001$. Los ensayos clínicos aleatorizados de no inferioridad se suelen llevar a cabo en circunstancias en que no es esperable que el tratamiento experimental sea más eficaz que el tratamiento estándar o control activo, pero el nuevo fármaco ofrece ventajas adicionales. Dichas ventajas podrían ser un mejor perfil de seguridad, menos efectos secundarios, más fácil administración, menos necesidad de controles y hasta un menor costo total (25-28).

¿Cómo se calcula el límite de no-inferioridad?

En esta revisión sistemática analizamos el efecto de los ACOD, warfarina y HBPM, en pacientes con cáncer mediante la obtención de datos sobre la efectividad en la reducción de eventos tromboembólicos venosos recurrentes y la seguridad en la disminución del

riesgo de hemorragia mayor; para ello se utilizaron criterios sobre la base de estudios de no inferioridad con la comparación de dos tratamientos activos.

Una de las limitaciones para el análisis bajo criterios de no inferioridad en los estudios de reducción de eventos tromboembólicos venosos en pacientes con TAC es que hay diferencias entre los estudios para definir el límite superior pre-especificado de no inferioridad. El criterio más común es que el tratamiento experimental no es inferior a la terapia estándar, al establecer un margen pre-especificado de 2.0 para el límite superior del intervalo de confianza al 95% (IC95%) para lo observado con un riesgo relativo (RR) a un nivel alfa ($p < 0,05$) de dos colas. Este margen corresponde al mantenimiento de al menos el 50% de la eficacia comprobada del tratamiento considerado como estándar. Si el límite de inferioridad es de 1,5 ó 1,80 se asume que el tratamiento experimental asumiría la eficacia del 70% de tratamiento estándar o convencional (25,28).

El propósito de la presente revisión sistemática es actualizar mediante metanálisis, el conocimiento sobre las diferentes alternativas en el tratamiento de la trombosis asociada al cáncer (TAC) y comparar en términos de efectividad y seguridad, mediante criterios de no inferioridad un tratamiento considerado experimental versus la terapia estándar o control activo, además de realizar un análisis de superioridad de las modalidades de tratamiento anticoagulante versus placebo.

METODOLOGÍA

Estrategias de búsqueda

La búsqueda bibliográfica se realizó a través de Pubmed de MEDLINE y Google Scholar bajo la siguiente terminología MESH (Medical Subject Headings): “cancer associated thrombosis”, “thromboembolism”, “deep venous thrombosis”, “venous thrombotic recurrence”, “anticoagulants”, “low molecular weight heparins”, “direct oral anticoagulants”, “warfarin”, “rivaroxaban”, “apixaban”, “edoxaban”, “dabigatran”, “controlled

randomised trials and cohort studies” usando como conector AND para los términos “meta-analysis” and “non-inferiority studies”. La búsqueda incluyó un lapso de diez años (2009-2019). La selección e inclusión de los estudios fueron realizadas por un investigador y verificadas por el segundo investigador. Los criterios para la selección de los estudios fueron: pacientes con mayores a 18 años de edad con cáncer activo, estudios aleatorios doble ciego placebo controlados, estudios aleatorios con control activo, estudios de cohortes con aleatorización, estudios retrospectivos de casos y controles, todos los estudios seleccionados deben tener un número total de pacientes mayor a 200 y con una duración entre 6 y 12 meses de tratamiento, los estudios de un solo brazo (single arm) no fueron considerados, así como tampoco las revisiones o revisiones sistemáticas. La medida de efecto a utilizar fue el Riesgo Relativo (RR) con su correspondiente intervalo de confianza al 95% (IC95%). Los eventos primarios a analizar fueron la recurrencia de la trombosis

venosa profunda en los estudios comparativos y los episodios de trombosis venosa profunda en los estudios contra placebo durante la duración del tratamiento. Como análisis de seguridad se seleccionó la hemorragia mayor caracterizada como la disminución del nivel de hemoglobina en 2 g/dL en 24 horas, bajo criterios de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) (29).

Se identificaron 12 estudios con un total de 9353 pacientes (6 ensayos aleatorios controlados y 6 prospectivos de cohorte con aleatorización) (Tabla I) sobre diferentes modalidades de tratamiento en TAC que reunían los criterios de inclusión. Para el análisis sistemático comparativo de los diferentes tratamientos en pacientes con cáncer, se clasificaron en cuatro grupos de estudios con su respectivo meta-análisis a saber: ACOD (rivaroxaban, apixaban, edoxaban o dabigatran) vs warfarina (30-33), ACOD vs HBPM (dalteparina y otras HBPM) (30,34,35), HBPM (dalteparina, tinzaparina y otras HBPM) vs warfarina (30,36,37) y ACOD (rivaroxaban, apixaban) o HBPM (enoxaparina,

TABLA I
GRUPOS PARA ESTUDIO DE METANÁLISIS EN LAS DIFERENTES MODALIDADES DE TRATAMIENTO DE LA TROMBOSIS ASOCIADA AL CÁNCER (TAC)

ACOD vs warfarina	n	ACOD vs HBPM	n	HBPM vs warfarina	n	ACOD o HBPM vs Placebo	n
STREIFF (rivaroxaban)* (2018) ⁽³⁰⁾	1768	HOKUSAI_VTE (edoxaban vs dalteparina) (2018) ⁽³⁴⁾	1046	CLOT (dalteparina) (2019) ⁽³⁶⁾	632	CASSINI (rivaroxaban) (2019) ⁽³⁸⁾	841
AMPLIFY (apixaban) (2015) ⁽³¹⁾	523	STREIFF (rivaroxaban vs HBPM) (2018) ⁽³⁰⁾	1367	STREIFF (HBPM) (2018) ⁽³⁰⁾	1721	AVERT (apixaban) (2019) ⁽³⁹⁾	563
RECOVER I / RECOVER II (dabigatran) (2015) ⁽³²⁾	335	SELECT-D (rivaroxaban vs dalteparina) (2018) ⁽³⁵⁾	406	CACHT (tinzaparina) (2015) ⁽³⁷⁾	900	RASTEN (enoxaparina) (2017) ⁽⁴⁰⁾	377
EINSTEN-DVT/ EINSTEN-PE (rivaroxaban) (2014) ⁽³³⁾	655					PROTECHT (nadroparina) (2011) ⁽⁴¹⁾	1150
TOTAL	3281		2819		3253		2931

* la secuencia de los nombres entre paréntesis es la siguiente: referencia, droga, año de estudio.

nadroparina) vs placebo (38-41) (Tabla I). La única particularidad de la subdivisión de las diferentes alternativas de tratamiento es la publicación de Streiff y col. (30), la cual integra tres modalidades de tratamiento (ACOD vs Warfarina, ACOD vs HBPM y HBPM vs Warfarina), en consecuencia, para efectos del análisis sistemático se separaron los tres grupos y se integraron a la subdivisión de los grupos diseñados para el estudio de metanálisis propuesto. Con la excepción del diseño donde el grupo control es placebo cuyo objetivo a plantear es un análisis de superioridad, el resto de los grupos se analizó bajo criterios de no inferioridad determinando como límite superior de intervalo de confianza (IC95%) un valor preespecificado de 2,0 ($\Delta+$).

Análisis estadístico. Descripción del metanálisis

Se siguieron las pautas elaboradas según las recomendaciones del método PRISMA (42). Los estudios seleccionados llevaron a cabo comparaciones bajo criterios de no inferioridad entre los tratamientos activos, sobre una base de análisis primario de eventos de efectividad y entre los ACOD o las HBPM versus el placebo para evidenciar superioridad. El metanálisis se desarrolló bajo la presentación gráfica tipo diagrama de bosque o "Forest plot" con la modalidad tipo efecto aleatorio y como medida de efecto el Riesgo Relativo (RR), con los componentes siguientes: 1. Nombre del estudio, 2. Intervención o tipo de tratamiento/total de pacientes (%), 3. Control placebo o activo/total de pacientes (%), 4. Número Necesario para tratar (NNT) para efectividad y Número Necesario para dañar (NNH, sigla en inglés comúnmente usada) para seguridad o efecto adverso, calculado como el inverso de la reducción o incremento absoluto del riesgo, 5. Peso porcentual de cada estudio y 6. RR (IC95%) de cada estudio. El análisis estadístico del metanálisis se realizó con el programa Comprehensive Meta-Analysis (Biostat, Englewood, NJ). Como parámetros estadísticos se determinaron el grado de heteroge-

neidad (I^2) en bajo (<25%), moderado (25% a 75%) y alto (>75%) mediante la prueba del cálculo del χ^2 de cada metanálisis (Q de Cochrane) según la fórmula de Higgins (43), el cálculo de Z y $p < 0,05$ para significación estadística. Los términos significación clínica y estadística se refieren a reducción o aumento del riesgo de eventos en forma significativa o no, puede darse el caso de significación clínica con reducción o aumento de eventos sin significación estadística (Vizcaíno G. 2019, libro Medicina Basada en la Evidencia y análisis de diseños de investigación clínica, 2ª edición, en vías de publicación).

RESULTADOS

Un total de 9353 pacientes que desarrollaron TVP recurrente durante el período de cáncer activo, fueron tratados con tres modalidades de anticoagulación en forma comparativa: ACOD (3089), HBPM (3032) y warfarina (3232). Para análisis de superioridad en el grupo experimental se analizaron un total de 1648 pacientes con cáncer y riesgo alto para un tromboembolismo venoso vs 1241 pacientes en el grupo placebo con las mismas características del grupo experimental pero que no recibió anticoagulación, en todos los pacientes se realizó una ultrasonografía cada 8 semanas para evidenciar trombosis. La duración del tratamiento estuvo entre 6 meses y 12 meses, período durante el cual fueron registrados los eventos primarios para eficacia y seguridad.

1. ACOD vs warfarina

En el Análisis de efectividad, el metanálisis realizado en cuatro estudios mostró una recurrencia de TVP del 8,9% en el grupo de los ACOD y del 12,8% con la warfarina, con una reducción relativa del riesgo de 29% [RR IC95% = 0,71(0,58-0,87), $p < 0,001$] con significación clínica y estadística y criterios de homogeneidad ($I^2=0\%$). Todos los estudios se mantuvieron por debajo del límite de no inferioridad pre-especificado, no obstante, el resultado global pudo interpretarse como una superioridad demostrada de los

ACOD sobre la warfarina con la disminución evidente del riesgo de eventos de trombosis venosa recurrente y el NNT combinado entre los estudios fue de 26. El mayor peso del estudio de Streiff y col. (80,95%), influyó en forma importante en el resultado combinado del metanálisis (Fig. 1).

El análisis de seguridad reveló que entre los dos grupos hubo una reducción global de eventos hemorrágicos no significativa a favor de los ACOD sobre la warfarina (4,8% vs 6,1%). El resultado combinado mostró una reducción clínica, no significativa a favor de los ACOD [RR (IC95%) = 0,69 (0,43-1,13), p=0,141]. El análisis mostró homogeneidad entre los estudios (I² =0%), y un NNH de 77. Al igual que el metanálisis para efectividad, el estudio de Streiff y col., representó el mayor porcentaje de peso entre los estudios (50,21%) (Fig. 2).

2. ACOD vs HBPM

Se observó una reducción mayor de eventos no significativa [RR(IC95%)= 0,78 (0,59-1,03), RRR=22%, p<0,181] de TVPr en el grupo de los ACOD vs las HBPM (11,7% vs 14,6%), los resultados se interpretaron como suficientes para reunir criterios de no inferioridad entre ACOD y HBPM, puesto que

no superaron el límite establecido. Se encontró, además, bajo grado de heterogeneidad (I²=16,75%) entre los estudios. El NNT global fue de 34 (Fig. 3). El resultado combinado para la hemorragia mayor mostró una reducción de eventos significativa a favor de las HBPM sobre los ACOD (3,9% vs 6,6%), lo que se interpretó como mayor riesgo hemorrágico con el empleo de los ACOD en comparación con las HBPM [RR(IC95%)=1,69(1,22-2,33), p<0,002]. Se determinó homogeneidad entre los estudios (I²=0%) y significación estadística y clínica a favor de las HBPM en la reducción del riesgo de hemorragia mayor y un NNH de 37 (Fig. 4).

3. HBPM vs warfarina

Las HBPM demostraron no inferioridad respecto a la warfarina aunque hubo una reducción de eventos de TVPr a favor de las primeras (13,1% vs 15,6%). La reducción del riesgo fue de 29% pero solo se interpretó como reducción clínica no significativa [RR(IC95%)= 0,71(0,44-1,14), p=0,159]. Se demostró homogeneidad entre los estudios (I²=0%) y el NNT fue de 40 (Fig. 5). El análisis de seguridad señaló una reducción clínica y significativa de 28% [RR(IC95%)=

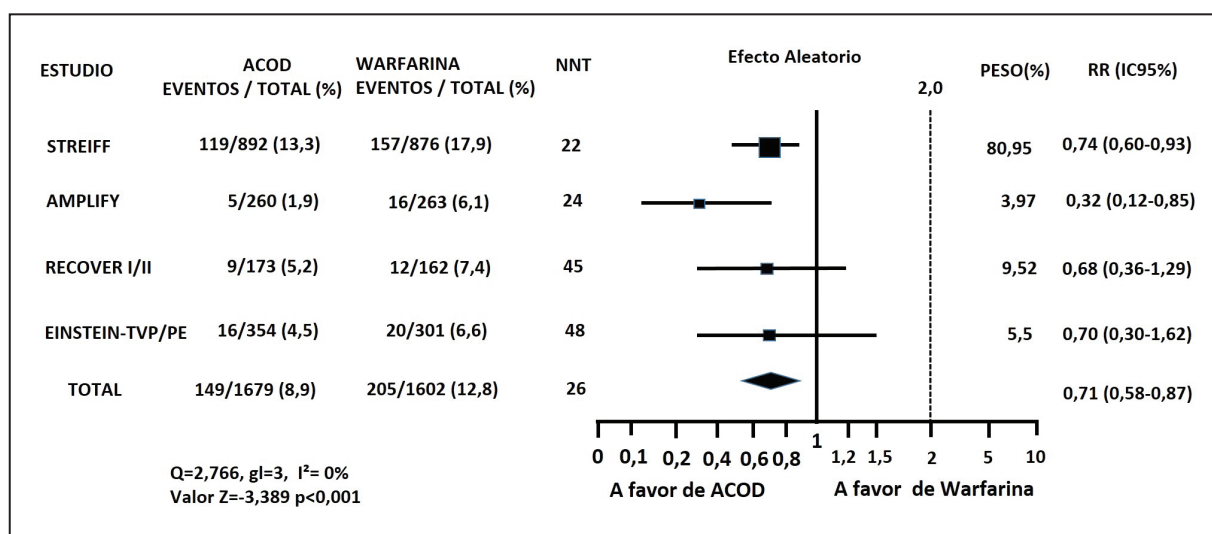


Fig. 1. Metanálisis de efectividad entre ACOD y warfarina.

0,72 (0,56-0,93), $p < 0,011$] de eventos de hemorragia mayor a favor de las HBPM (5,9% vs 8,0%). Se observó homogeneidad entre los estudios ($I^2 = 0\%$) y el NNH combinado fue de 48 (Fig. 6).

4. ACOD o HBPM vs placebo

En el análisis de eventos para efectividad cuando se emplearon como anticoagulación en la TAC, los ACOD y las HBPM demostraron franca superioridad sobre el placebo con una reducción de eventos significativa de 48%

(3,4% vs 7,6%) [RR(IC95%)= 0,52 (0,37-0,72), $p < 0,0001$]. El NNT fue de 24, demostrándose homogeneidad entre los estudios (Fig. 7) y el análisis de seguridad reveló un incremento del riesgo hemorrágico en más del doble [RR(IC95%)= 2,69 (1,57-4,62), $p < 0,0001$] cuando se administraron los ACOD o las HBPM en comparación con el placebo (1,4% vs 3,0%). Hubo homogeneidad entre los estudios ($I^2 = 0\%$) y el NNH fue de 63 (Fig. 8).

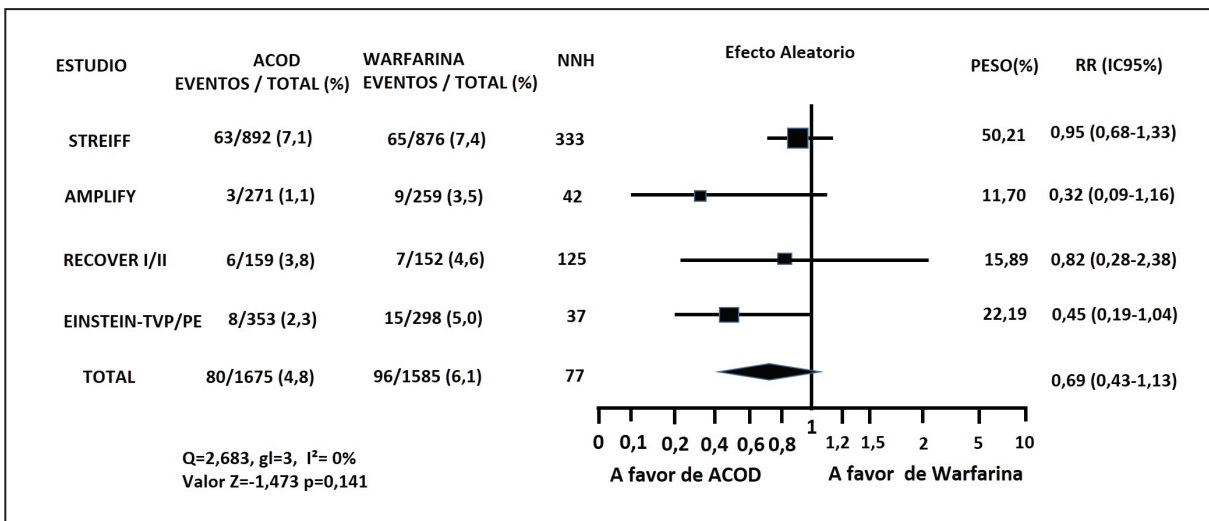


Fig. 2. Metanálisis de seguridad entre ACOD y warfarina.

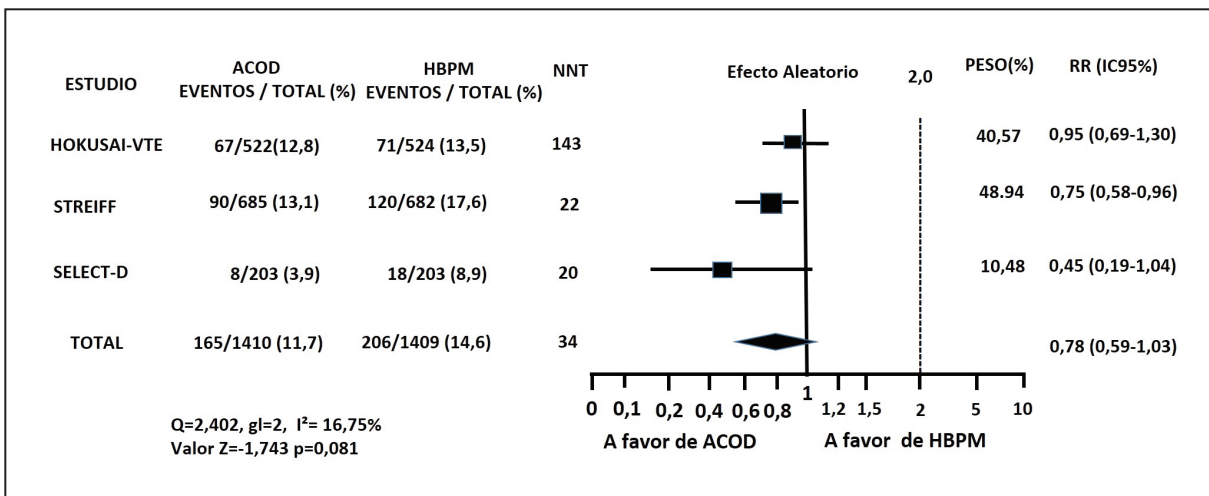


Fig. 3. Metanálisis de efectividad entre ACOD y HBPM.

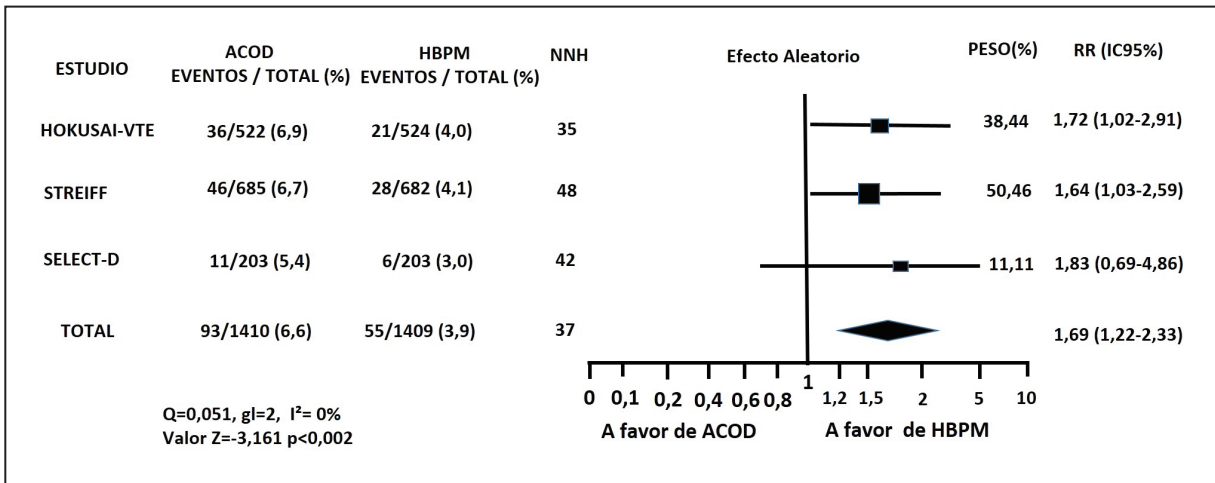


Fig. 4. Metanálisis de seguridad entre ACOD y HBPM.

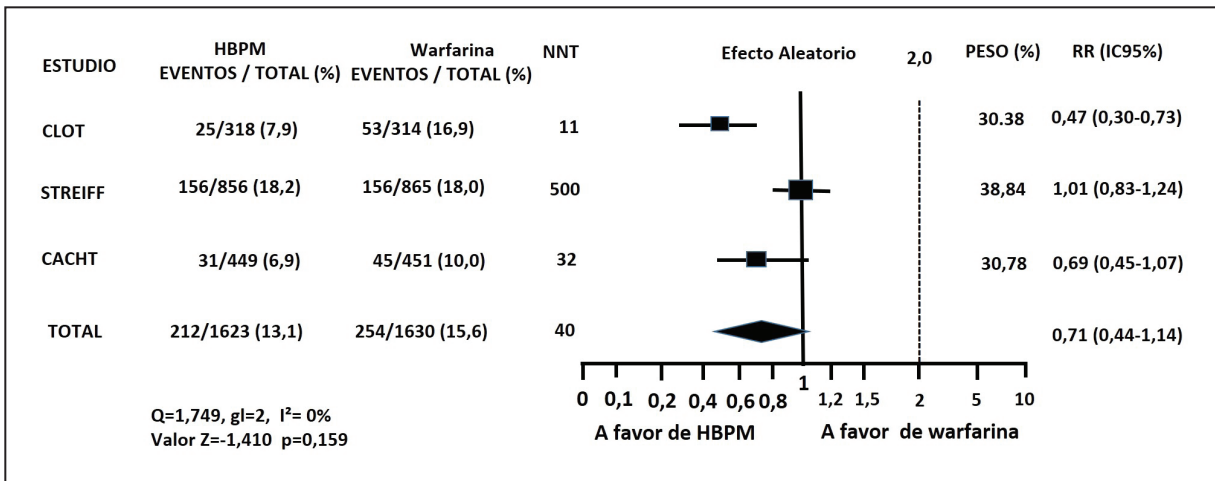


Fig. 5. Metanálisis de efectividad entre HBPM y warfarina.

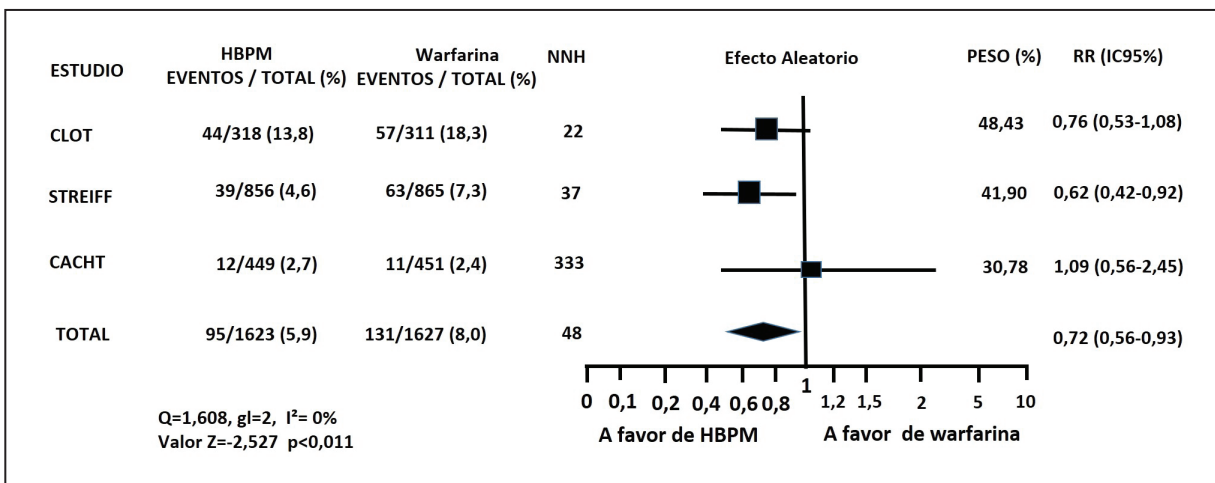


Fig. 6. Metanálisis de seguridad entre HBPM y warfarina.

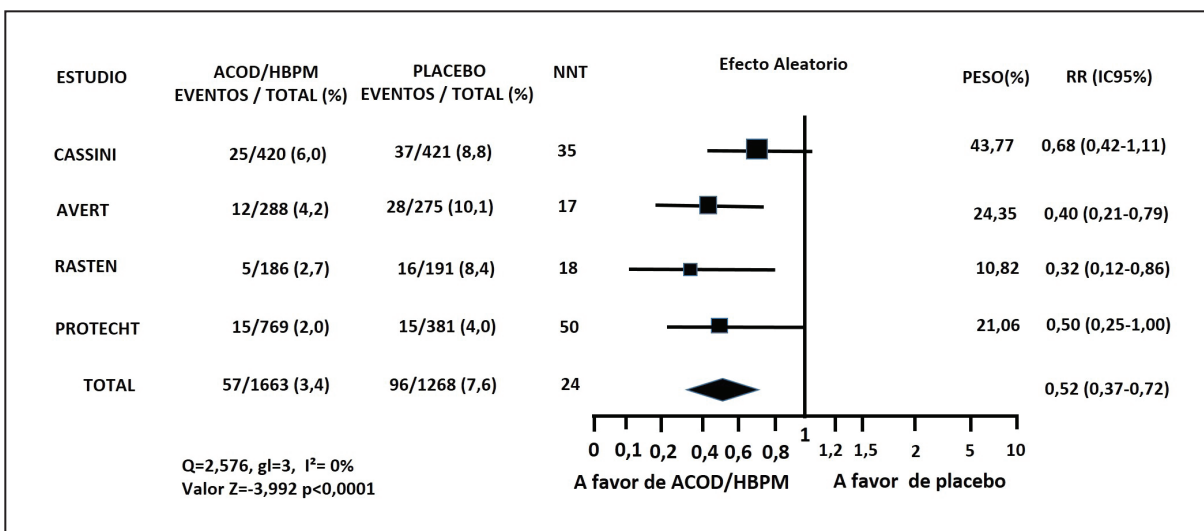


Fig. 7. Metanálisis de efectividad entre ACOD/HBPM versus placebo.

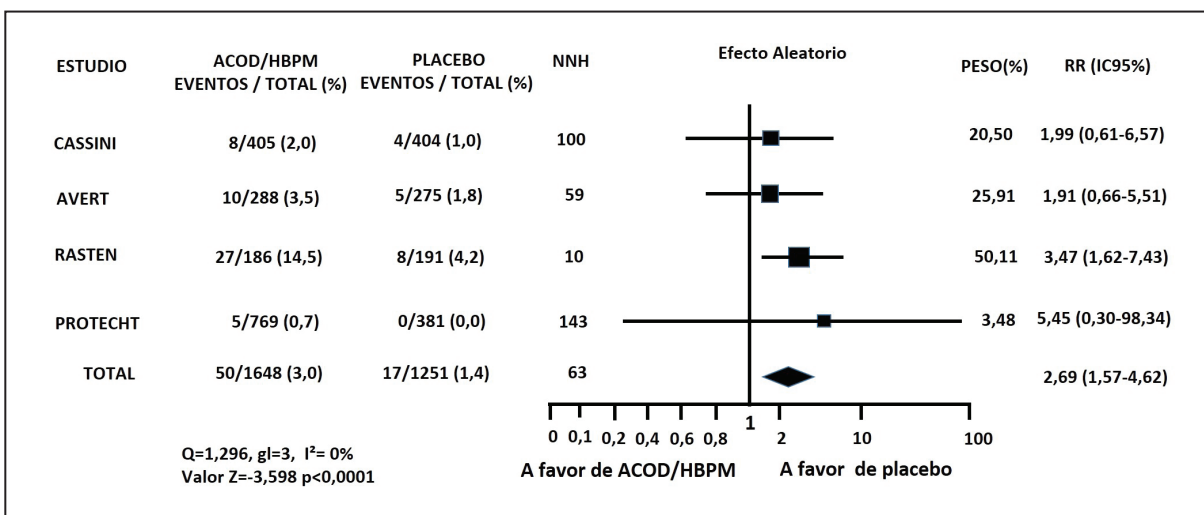


Fig. 8. Metanálisis de seguridad entre ACOD/HBPM versus placebo.

DISCUSIÓN

Los hallazgos de la presente revisión sistemática y estudio de metanálisis en los grupos de tratamiento anticoagulante en pacientes con TVPr asociada al cáncer señalaron que existe probablemente una ligera ventaja en la efectividad con el uso de los ACOD sobre las HBPM y la warfarina como tratamiento a elegir en la prevención de la

TVPr, aunque en relación al riesgo de hemorragia mayor se observó una reducción no significativa a favor de los ACOD cuando se compararon con la warfarina, pero esta complicación se incrementa significativamente al comparar los ACOD con las HBPM. La comparación entre las HBPM y la warfarina favoreció a las primeras en eficacia y seguridad (Tabla II).

TABLA II
COMPARACIÓN INDIRECTA PARA EVENTOS DE EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD ENTRE ACOD, HBPM Y WARFARINA EN PACIENTES CON CÁNCER

Comparación	Nº de pacientes	Eficacia: RR (IC95%), p	A favor	Seguridad RR (IC95%), p	A favor
ACOD vs Warfarina	3281	0,71 (0,58-0,87) p<0,001	ACODs	0,69 (0,43-1,13) p=0,141	Ninguno
ACOD vs HBPM	2819	0,78 (0,59-1,03) p=0,081	Ninguno	1,69 (1,22-2,33) p<0,002	HBPM
HBPM vs Warfarina	3253	0,71 (0,44-1,14), P=0,159	ninguno	0,72 (0,56-0,93) p<0,011	HBPM

Un estudio de revisión sistemática en TAC, analizó la comparación entre los ACOD y las otras alternativas de tratamiento en pacientes con cáncer activo, pero los agruparon en dos cohortes (ACOD y no ACOD) (44) y encontraron superioridad de los ACOD sobre el resto de las opciones terapéuticas en la efectividad para la reducir la TVPr (RR; IC95% = 0,60; 0,49-0,75) pero sin diferencias significativas en relación a eventos de hemorragia mayor o hemorragia no clínicamente relevante (RR; IC95% = 0,95; 0,65-1,36), y recomendaron los ACOD como tratamiento de primera línea para pacientes con TAC. Por el contrario, otra revisión sistemática encontró superioridad de las HBPM sobre los ACOD y la warfarina y los autores sugirieron que las primeras deberían ser usadas en pacientes con cáncer y riesgo elevado de trombosis (45).

El tratamiento anticoagulante en la trombosis venosa asociada al cáncer constituye un desafío para el médico, algunas guías de práctica médica y revisiones sobre el tema dividen el tratamiento de anticoagulación en estados agudos y de largo plazo (Más de 6 meses), prevención secundaria y recurrencia de la TVPr (22,46-49). En principio las HBPM siguen siendo la primera línea de terapia para el tratamiento agudo y a largo plazo de TAC (50) y uso de los anti-vitamina K solo se sugiere como un método aceptable en caso de no contar con las HBPM.

No obstante, los ACOD ofrecen una alternativa viable que ha incrementado su empleo en la TAC porque hay una percepción entre los médicos que la administración por vía parenteral de las HBPM es demasiado molesta e inaceptable para pacientes con cáncer, a pesar de los hallazgos que muestran su efectividad. Ante esta situación, los pacientes consideran como el atributo más importante es que su régimen de anticoagulación no interfiera con su tratamiento quimioterápico, además de ello que la eficacia y la seguridad sean los factores más importantes seguidos de preferencia por vía oral en lugar de parenteral (50), a pesar de ello todavía existe la duda sobre la recomendación de los ACOD como primera opción para la TAC, y proponen realizar más ensayos clínicos aleatorios controlados para el uso de los ACOD y TAC (51,52).

La recurrencia de la trombosis venosa en pacientes con cáncer es uno de los problemas más frecuentes a abordar, por ello gran parte de los ensayos clínicos sobre este aspecto están enfocados en la TVPr y su tromboprolifaxis (53,54), estos estudios mencionan que los pacientes con cáncer de cerebro, pulmón, pancreático en estadio IV u ovario; síndrome mieloproliferativo o mielodisplásico; o cualquier cáncer en estadio IV y la progresión del cáncer son predictores de recurrencia de TVP a pesar de la anticoagulación. En este sentido, una publicación

reciente señaló que los ACOD son efectivos para prevenir la recurrencia de TVP en pacientes con TAC, pero están asociados con un mayor riesgo de hemorragia en comparación con las HBPM (55).

Esta revisión sistemática presenta varias limitaciones. El análisis de la efectividad y seguridad en los diferentes estudios fue pre-especificado para criterios de no inferioridad con un límite superior del IC95% de 2.0, a pesar de que otros estudios han señalado un nivel límite diferente para no inferioridad. Solo se describe la presencia de eventos de trombosis venosa profunda recurrente después de un episodio tromboembólico venoso primario y no se analizan los eventos menores de seguridad a pesar que algunas publicaciones integran la hemorragia mayor con hemorragia no clínicamente relevante, tampoco hubo análisis de eventos primarios o eventos secundarios compuestos. Para unificar la medida de efecto en el metanálisis se escogió el riesgo relativo (RR) a pesar que algunos estudios han reportado como medida de efecto Hazard ratio, odds ratio o diferencia porcentual. Otra limitante es el número pequeño de pacientes en los ensayos clínicos y la inclusión de diferentes tipos de cáncer, algunos más propensos a presentar trombosis que otros, por lo que estos resultados no reflejan la amplia población de pacientes con cáncer, se escogieron solo pacientes con cáncer activo y no hubo discriminación por la presencia de metástasis, lo que dificulta conclusiones definitivas respecto al tratamiento anticoagulante (56). Como se mencionó en los criterios de exclusión no se analizaron estudios de “un solo brazo” (single arm study) porque no tuvieron grupo control como el estudio del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (57) y el estudio DALTECAN (58). Dentro del tratamiento anticoagulante en TVP no fue considerado en esta revisión sistemática el manejo terapéutico de la hemorragia

en el paciente anticoagulado, para lo cual hacemos referencia a las guías de la Asociación Americana de Hematología (ASH)(59). Otro aspecto a diferenciar es la heterogeneidad en el diseño de los ensayos clínicos y el tiempo de registro de eventos, se asume que el corto tiempo de tratamiento (6 a 12 meses) no permite establecer conclusiones con extensión con tratamiento prolongado y es probable que la ligera ventaja que presentan los ACOD en la prevención y reducción de TVPr se vea cuestionada por el mayor riesgo de hemorragia (60).

En conclusión, se sugiere que la elección del anticoagulante sea personalizada, teniendo en cuenta el riesgo de hemorragia del paciente y el sitio del cáncer, además de los valores y preferencias del paciente (55). Debido a que la presencia de la Trombosis Venosa profunda tiene un origen multifactorial complejo en una población heterogénea de pacientes con cáncer y con tiempo no determinado para el tratamiento anticoagulante, la evidencia presentada es todavía insuficiente para considerar dentro de las tres alternativas la que mejor se adapta a los criterios de anticoagulación efectiva y segura en este grupo de pacientes (61). No obstante, se recomienda que la mayoría de los pacientes hospitalizados con cáncer y una afección médica aguda reciban tromboprolifaxis durante toda la hospitalización. De igual manera, la tromboprolifaxis no se recomienda de forma rutinaria para todos los pacientes ambulatorios con cáncer (22, 62). Además, se sugiere que los pacientes con cáncer sometidos a cirugía mayor, reciban profilaxis comenzando antes de la cirugía y que esta continúe durante al menos 7 a 10 días. Todos los pacientes con cáncer deben ser evaluados periódicamente para determinar el riesgo de TEV y los profesionales de Hemato-oncología deben brindar educación al paciente sobre los signos y síntomas de TVP como medidas preventivas (63).

REFERENCIAS

1. Lee AYY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation* 2003;107(Suppl 23):117-121.
2. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of venous thrombosis. *Blood* 2013; 122(10):1712-1723.
3. 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):632-634.
4. Soff G. Thrombosis and Hemostasis in Cancer. Scope of the Problem and Overview. In *Cancer Treatment and Research*; Volume 179:1-9. Springer Nature Switzerland AG 2019. ISBN 978-3-030-20315-3 (eBook). <https://doi.org/10.1007/978-3-030-20315-3>.
5. Falanga A, Marchetti M. Venous thromboembolism in the hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2009;27(29):4848-4857.
6. Piccioli A, Falanga A, Baccaglioni U, Marchetti M, Prandoni P. Cancer and venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 2006;32(7):694-699.
7. Thalín 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):1724-1738. doi: 10.1161/ATV.BAHA.119.312463.
8. Mauracher LM, Posch F, Martinod K, Grilz E, Däullary T, Hell L, Brostjan C, Zielinski C, Ay C, Wagner DD, Pabinger I, Thaler J. Citrullinated histone H3, a biomarker of neutrophil extracellular trap formation, predicts the risk of venous thromboembolism in cancer patients. *J Thromb Haemost* 2018;16:508-518. doi: 10.1111/jth.13951.
9. Leal AC, Mizurini DM, Gomes T, Rochael NC, Saraiva EM, Dias MS, Werneck CC, Sielski MS, Vicente CP, Monteiro RQ. Tumor-derived exosomes induce the formation of neutrophil extracellular traps: implications for the establishment of cancer-associated thrombosis. *Sci Rep.* 2017;7:6438. doi: 10.1038/s41598-017-06893-7.
10. Falanga A, Schieppati F, Russo L. Pathophysiology, Mechanisms of Thrombosis in Cancer Patients. In *Thrombosis and Hemostasis in cancer*. *Cancer Treatment and Research*; Volume 179:12-36. Springer Nature Switzerland AG 2019. ISBN 978-3-030-20315-3 (eBook). <https://doi.org/10.1007/978-3-030-20315-3>.
11. 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):4902-4907.
12. Ay C, Dunkler D, 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):5377-5382.
13. Pabinger I, van Es N, Heinze G, Posch F, Riedl J, Reitter EM, Di Nisio M, Cesarman-Maus G, Kraaijpoel N, Zielinski CC, Büller HR, Ay C. A clinical prediction model for cancer-associated venous thromboembolism: a development and validation study in two independent prospective cohorts. *Lancet Haematol* 2018;5(7):e289-e298. doi: 10.1016/S2352-3026(18)30063-2.
14. Louzada ML, Carrier M, Lazo-Langner A, Dao V, Kovacs MJ, Ramsay TO, Rodger MA, Zhang J, Lee AY, Meyer G, Wells PS. Development of a clinical prediction rule for risk stratification of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer-associated venous thromboembolism. *Circulation* 2012;126:448-454.
15. Murray GD, Best CH. The use of heparin in thrombosis. *Ann Surg* 1938;108(2):163-177.
16. Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. *Lancet* 1960; 1(7138):1309-1312.
17. Quintero González JA. Cincuenta años de uso clínico de la warfarina. *Invest Clin* 2010;51:269-287.
18. Galanaud JP, Laroche JP, Righini M. The history and historical treatments of deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2013;11(3):402-411.
19. Hyers TM. Management of venous thromboembolism: past, present, and future. *Arch Intern Med* 2003;163(7):759-768.
20. Xiong Q, Lau YC, Lip GY. Pharmacodynamic profile and drug interactions with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: implications for patients with atrial fibrillation. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015;11:937-948.

21. Hellwig T, Gulseth M. Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions with new oral anticoagulants: what do they mean for patients with atrial fibrillation? *Ann Pharmacother* 2013;47:1478-1487.
22. Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, Balaban EP, Clarke JM, Flowers CR, Francis CW, Gates LE, Kakkar AK, Key NS, Levine MN, Liebman HA, Tempero MA, Wong SL, Somerfield MR, Falanga A. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update 2014. *J Clin Oncol* 2015;33(6):654-656.
23. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, Huisman M, King CS, Morris TA, Sood N, Stevens SM, Vintch JRE, Wells P, Woller SC, Moores L. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;149(2):315-352.
24. Carrier M, Soff G, Le Gal G. Treatment of Venous Thromboembolism in Cancer. Historical Perspective and Evolving Role of the Direct Oral Anticoagulants. In *Thrombosis and Hemostasis in Cancer*. Cancer Treat Res 2019; 179:104-115. Springer Nature Switzerland AG 2019. ISBN 978-3-030-20315-3 (eBook). <https://doi.org/10.1007/978-3-030-20315-3>.
25. Ferreira-González I. Bases para la interpretación de los estudios de no inferioridad: a propósito de los estudios ROCKET-AF, RE-LY y ARISTOTLE. *Rev Esp Cardiol* 2014;67(6):432-435.
26. Vizcaíno G. La Estadística al alcance del Médico. Análisis crítico de ensayos clínicos. Capítulo III. Los estudios de no inferioridad en clínica médica. Maracaibo (Ven). Ediciones Astro Data; 2017, ISBN 978-980-402-254-8, pp 53-69.
27. Hung HM, Wang SJ, Tsong Y, Lawrence J, O'neil RT. Some fundamental issues with non-inferiority testing in active controlled trials. *Stat Med* 2003;22:213-225.
28. Pluchino S. Estudios clínicos de no inferioridad y de equivalencia: metodología, análisis e interpretación de los resultados. *Avances Cardiol* 2009; 29:76-81.
29. Schulman S, Kearon C. Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005;3:692-694.
30. Streiff MB, Milentijevic D, McCrae K, Yannicelli D, Fortier J, Nelson WW, Laliberté F, Crivera C, Lefebvre P, Schein J, Khorana AA. Effectiveness and safety of anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Am J Hematol* 2018;93:664-671.
31. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Gallus AS, Lee TC, Pak R, Raskob GE, Weitz JI, Yamabe DT. Oral apixaban for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: results from the AMPLIFY trial. *J Thromb Haemost* 2015;13: 2187-2191.
32. Schulman S, Goldhaber SZ, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Hantel S, Feuring M, Kreuzer J. Treatment with dabigatran or warfarin in patients with venous thromboembolism and cancer. *Thromb Haemost* 2015;114(1):150-157.
33. Prins MH, Lensing AW, Brighton TA, Lyons RM, Rehm J, Trajanovic M, Davidson BL, Beyer-Westendorf J, Pap ÁF, Berkowitz SD, Cohen AT, Kovacs MJ, Wells PS, Prandoni P. Oral rivaroxaban versus enoxaparin with vitamin K antagonist for the treatment of symptomatic venous thromboembolism in patients with cancer (EINSTEIN-DVT and EINSTEIN-PE): a pooled subgroup analysis of two randomised controlled trials. *Lancet Haematol* 2014;1(1):e37-46.
34. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, Grosso MA, Kakkar AK, Kovacs MJ, Mercuri MF, Meyer G, Segers A, Shi M, Wang TF, Yeo E, Zhang G, Zwicker JI, Weitz JI, Büller HR; Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;378(7):615-624.
35. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, Hale D, Dunn JA, Lyman GH, Hutchinson C, MacCallum P, Kakkar A, Hobbs FDR, Petrou S, Dale J, Poole CJ, Maraveyas A, Levine M. Comparison of an oral Factor Xa inhibitor with low

- molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018;36:2017-2023.
36. Woodruff S, Lee AYY, Carrier M, Feugère G, Abreu P, Heissler J. Low-molecular-weight-heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in high- and low-risk patients with active cancer: a post hoc analysis of the CLOT Study. *J Thromb Thrombolys* 2019;47:495-504.
 37. Agnes Y. Y. Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MF, Khorana AA, for the CATCH Investigators. Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer. A randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314(7):677-686.
 38. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, Vadhan-Raj S, Riess H, Wun T, and the CASSINI Investigators. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med* 2019;380:720-728.
 39. Kuruvilla P, Hill D, Spadafora S, Marquis K, Trinkaus M, Tomiak A, Lee AYY, Gross PL, Lazo-Langner A, El-Maraghi R, Goss G, Le Gal G, Stewart D, Ramsay T, Rodger M, Witham D, Wells PS, AVERT Investigators. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2019;380(8):711-719.
 40. Ek L, Gezelius E, Bergman B, Bendahl PO, Anderson H, Sundberg J, Wallberg M, Falkmer U, Verma S, Belting M. Randomized phase III trial of low-molecular-weight heparin enoxaparin in addition to standard treatment in small-cell lung cancer: the RASTEN trial. *Ann Oncol* 2018;29:398-404.
 41. Barni S, Labianca R, Agnelli G, Bonizzoni E, Verso M, Mandalà M, Brighenti M, Petrelli F, Bianchini C, Perrone T, Gasparini G. Chemotherapy-associated thromboembolic risk in cancer outpatients and effect of nadroparin thromboprophylaxis: results of a retrospective analysis of the PROTECHT study. *J Translat Med* 2011;9:179-186.
 42. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097.
 43. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557-60.
 44. Wang Y, Lv H, Li D, Chen C, Gu G, Sun Y, Yang X, Liu Y, Fang F, Liu J, Tse G, Xia Y. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants for secondary prevention of cancer-associated thrombosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. *Front Pharmacol* 2019. 10:773. doi: 10.3389/fphar.2019.00773.
 45. Carrier M, Cameron C, Delluc A, Castellucci L, Khorana AA, Lee AYY. Efficacy and safety of anticoagulant therapy for the treatment of acute cancer-associated thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2014;134(6):1214-9.
 46. Carrier M, Prandoni P. Controversies in the management of cancer-associated thrombosis. *Expert Rev Hematol* 2017;10(1):15-22.
 47. Farge D, Debourdeau P, Beckers M, Baglin C, Bauersachs RM, Brenner B, Brillhante D, Falanga A, Gerotzafias GT, Haim N, Kakkar AK, Khorana AA, Lecumberri R, Mandala M, Marty M, Monreal M, Mousa SA, Noble S, Pabinger I, Prandoni P, Prins MH, Qari MH, Streiff MB, Syrigos K, Bounameaux H, Büller HR. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2013;11:56-70.
 48. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, Huisman M, King CS, Morris TA, Sood N, Stevens SM, Vintch JRE, Wells P, Woller SC, Moores L. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;149:315-352.
 49. Khorana AA. The NCCN Clinical Practice Guidelines on Venous Thromboembolic Disease: strategies for improving VTE prophylaxis in hospitalized cancer patients. *Oncologist* 2007;12:1361-1370.
 50. Noble S, Matzdorff A, Maraveyas A, Holm MV, Pisa G. Assessing patients' anticoagulation preferences for the treatment of cancer-associated thrombosis using conjoint methodology. *Haematologica* 2015;100:1486-1492.

51. Carrier M, Khorana AA, Zwicker J, Noble S, Lee AYY; Subcommittee on Haemostasis and Malignancy for the SSC of the ISTH. Management of challenging cases of patients with cancer-associated thrombosis including recurrent thrombosis and bleeding: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2013;11:1760–1765.
52. Khorana AA, Carrier M, Garcia DA, Lee AYY. Guidance for the prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:81–91.
53. Chee CE, Ashrani AA, Marks RS, Peterson TM, Bailey KR, Melton LJ, Heit JA. Predictors of venous thromboembolism recurrence and bleeding among active cancer patients: a population-based cohort study. *Blood* 2014;123(25):3972–3978.
54. Schulman S, Zondag M, Linkins L, Pasca S, Cheung YW, de Sancho M, Gallus A6, Lecumberri R, Molnar S, Ageno W, Le Gal G, Falanga A, Hulegårdh E, Ranta S, Kamphuisen P, Debourdeau P, Rigamonti V, Ortel TL, Lee A. Recurrent venous thromboembolism in anticoagulated patients with cancer: management and short-term prognosis. *J Thromb Haemost* 2015;13:1010–1018.
55. Rossel AI, Robert-Ebadi H, Combescure C, Groscurin O, Stirnemann J, Addeo A, Garin N, Agoritsas T, Reny JL, Marti C. Anticoagulant therapy for acute venous thrombo-embolism in cancer patients: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One* 2019;14(3):e0213940. doi: 10.1371/journal.pone.0213940. eCollection 2019.
56. Suryanarayan D, Lee AYY, Wu C. Direct oral anticoagulants in cancer patients. *Semin Thromb Hemost.* 2019;45(6):638–647.
57. Soff GA, Mones J, Wilkins C, Devlin S, Haegler-Laube E, Wills J, Sarasohn DM, Juluru K, Singer M, Miao Y, Batista J, Mantha S. Rivaroxaban treatment of cancer-associated venous thromboembolism: Memorial Sloan Kettering Cancer Center institutional experience. *Res Pract Thromb Haemost.* 2019;3:349–356.
58. Francis CW, Kessler CM, Goldhaber SZ, Kovacs MJ, Monreal M, Huisman MV, Bergqvist D, Turpie AG, Ortel TL, Spyropoulos AC, Pabinger I, Kakkar AK. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the DALTECAN Study. *J Thromb Haemost.* 2015 Jun;13(6):1028–1035.
59. Witt DM, Nieuwlaet R, Clark NP, Ansell J, Holbrook A, Skov J, Shehab N, Mock J, Myers T, Dentali F, Crowther MA, Agarwal A, Bhatt M, Khatib R, Riva JJ, Zhang Y, Guyatt G. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood Adv* 2018;2(22):3257–3291.
60. Wang TF, Li A, Garcia D. Managing thrombosis in cancer patients. *Res Pract Thromb Haemost.* 2018;2(3):429–438. doi: 10.1002/rth2.12102.
61. Noble S, Sui J. The treatment of cancer associated thrombosis: does one size fit all? Who should get LMWH/warfarin/DOACs? *Thromb Res.* 2016 Apr;140 Suppl 1:S154–9. doi: 10.1016/S0049-3848(16)30115-3.
62. Connors JM. Prophylaxis against venous thromboembolism in ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med* 2014;370:2515–2519.
63. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JI, Wong SL, Balaban EP, Flowers CR, Francis CW, Gates LE, Kakkar AK, Levine MN, Liebman HA, Tempero MA, Lyman GH, Falanga A. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2019;JCO1901461. doi: 10.1200/JCO.19.01461.