

CONTROVERSIAS EN EL MANEJO TERAPÉUTICO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO COMPLEJO

S. López Ruz¹, M. Barca Hernando^{1,2}, S. Marín Romero¹, V. García García¹, C. Rosa Linares¹, R. Otero Candelera^{1,2}, L. Jara Palomares^{1,2}.

¹Unidad Médico-quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

²Centro Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES). Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

INTRODUCCIÓN

La relación entre enfermedad tromboembólica venosa (ETV) y cáncer fue descrita por primera vez por Armand Trosseau en 1865¹ describiendo como los pacientes con cáncer presentaban un estado de hipercoagulabilidad que favorecía el desarrollo de ETV.

Además, la ETV asociada al cáncer constituye la segunda causa de muerte en pacientes oncológicos, justo por detrás de la progresión neoplásica. Se estima que la probabilidad de desarrollar ETV en pacientes oncológicos es de 3 a 7 veces en comparación a pacientes no oncológicos^{2,4}. Asimismo, pacientes con ETV sin factor de riesgo conocido (sin precipitante claro) puede ser la primera manifestación de una neoplasia oculta, tal y como mostró una revisión sistemática realizada en 2017, en la que durante el primer año de seguimiento tras ETV hasta un 5% de los pacientes fueron diagnosticados de cáncer⁵.

Por todo ello, la asociación entre trombosis y cáncer constituye por sí sola una entidad lo suficientemente importante como para ser debate y motivo de investigación en diversos campos como el tratamiento anticoagulante o el diagnóstico precoz.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia real de la trombosis asociada al cáncer se estima que está entre el 5 y el 10% de los pacientes oncológicos. Dado que los pacientes oncológicos, gracias al avance en las nuevas terapias, aumentan progresivamente su supervivencia y gracias al mayor uso de técnicas de imagen más avanzadas durante su seguimiento, la incidencia de ETV se ha visto incrementada en los últimos años. A pesar de ello, la heterogeneidad de los pacientes con cáncer, tanto por la localización de la neoplasia, como por su histología y el tratamiento que reciben, hace realmente difícil cuantificar con exactitud

la incidencia de ETV ya que son muchos los factores que influyen en el riesgo protrombótico⁶.

Hay muchas circunstancias que influyen en el desarrollo de ETV en pacientes oncológicos: la localización de la neoplasia, la histología, el estadio o grado de extensión, la administración de tratamiento oncológico y las diferencias entre unos y otros, el empleo de catéteres endovasculares o intervenciones quirúrgicas. Identificar cuáles de ellos tienen mayor peso podría ayudar a los clínicos a la hora de individualizar las decisiones terapéuticas ante una trombosis asociada al cáncer⁷.

TRATAMIENTO DE LA TROMBOSIS ASOCIADA AL CÁNCER

Los pacientes con ETV asociada al cáncer constituyen un auténtico desafío para los clínicos a la hora de tomar decisiones terapéuticas respecto al tratamiento anticoagulante a realizar, ya que este tipo de pacientes no solo tiene más riesgo de desarrollar un primer evento trombótico, sino que además tiene un mayor riesgo de presentar ETV recurrente y mayor riesgo de hemorragias que los pacientes con ETV sin cáncer.

Dentro de los campos más controvertidos en la ETV asociada a cáncer destacan: el riesgo hemorrágico, la duración de tratamiento, la eficacia (en términos de recurrencia) o la seguridad (en términos de hemorragias) del tratamiento anticoagulante.

1-TRATAMIENTO CON ANTICOAGULANTES DE ACCIÓN DIRECTA (ACODS) DE LA TROMBOSIS ASOCIADA AL CÁNCER.

Muchos estudios han tratado de analizar la eficacia y la seguridad de los anticoagulantes de acción directa (ACOD) y su uso en pacientes con cáncer activo. Dentro de los ensayos clínicos pivotaes que han comparado, en pacientes con trombosis asociada al cáncer, Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM) frente a ACOD tenemos el ensayo clínico HOKUSAI-VTE cancer, un ensayo clínico que incluyó a 1.046 pacientes y concluyó resultados

Recibido: 11.12.2023 Aceptado: 11.06.2024

Dr. Sergio López Ruz.
sergiolopez@gmail.com

prometedores con menor tasa de recurrencias en el subgrupo tratado con edoxabán en comparación con dalteparina, a expensas de mayor tasa de hemorragias mayores⁸. En HOKUSAI-VTE los pacientes tratados con dalteparina tuvieron una tasa de recurrencia del 11,3% y una tasa de sangrado del 4%; por el contrario, los pacientes tratados con edoxaban tuvieron una tasa de recurrencias del 7,9% y una tasa de hemorragia del 6,9%. El ensayo clínico SELECT-D, incluyó a 206 pacientes con trombosis asociada al cáncer y comparó el tratamiento con rivaroxabán versus dalteparina para prevenir recurrencias de ETV en paciente oncológico, mostrando el brazo del tratamiento con rivaroxabán una menor tasa de recurrencia (4%) de ETV a los 6 meses en comparación con dalteparina (11%)⁹. El estudio CARAVAGGIO publicado en 2020, un ensayo abierto, aleatorizado y multicéntrico, incluyó a 576 pacientes y demostró la no inferioridad del apixaban en comparación con dalteparina en prevención de recurrencias de ETV en paciente oncológico en los primeros 6 meses, sin evidenciar un incremento de hemorragias. Este ensayo clínico objetivó en los pacientes tratados con dalteparina una tasa de hemorragia mayor del 4% y de recurrencias del 7,9%, y en los pacientes a los que se les administró apixaban una tasa de recurrencia del 5,6% y una tasa de hemorragia mayor del 3,8%¹⁰. El estudio ADAM-VTE cuyo objetivo primario fue analizar la tasa de hemorragia mayor, no evidenció diferencias estadísticamente significativas al comparar apixaban versus dalteparina obteniendo una tasa de hemorragia mayor del 0% en el brazo apixaban y del 1,2% en el brazo dalteparina¹¹. Un ensayo clínico reciente, CASTA-DIVA, no consiguió el reclutamiento suficiente para conseguir conclusiones contundentes en el objetivo primario, pero objetivó tasas de seguridad y eficacia similares al comparar dalteparina con rivaroxabán¹². En conclusión, y tal y como se objetiva en un reciente metaanálisis, los ACOD son una opción terapéutica en el paciente con trombosis asociada al cáncer, con tasas de eficacia y seguridad similares a las HBPM. Dichos resultados quedan reflejados en la **Tabla 1**¹³.

Tabla 1: Resumen los principales hallazgos de los ensayos clínicos pivotaes del uso de ACOD en la trombosis asociada al cáncer.

	SELECT D 2018(9)		HOKUSAI VTE 2018(8)		ADAM VTE 2020(11)		CARAVAGGIO 2018(10)	
	Rivaroxaban	Dalteparina	Edoxaban	Dalteparina	Apixaban	Dalteparina	Apixaban	Dalteparina
N	203	203	522	524	150	150	576	579
Edad, años, media (DS)	67 (22-87)	67 (34-87)	64,3 (11)	63,7 (11,7)	64,4 (11,3)	64 (10,8)	67,2 (11,3)	67,2 (10,9)
TEP/TVP sintomático %	26%/20%	29%/19%	37,2%/62,8%	37,2%/62,8%	48,3%/55,1%	47,3%/50,7%	79,9%*	80,3%*
ETV incidental %	53%	52%	32%	33%	-	-	20,1%	19,7%
Neoplasia cerebral primaria %	1%	1%	-	-	2%	2,4%	-	-
Neoplasia activa %	100%	100%	98,3%	97,5%	100%	100%	97%	97,6%
Metástasis o estadio IV %	58%	58%	52,5%	53,4%	65,3%	66%	67,5%	68,4%
Tratamiento oncológico %	69%	70%	71,6%	73,1%	73,5%	74,3%	85,6%	85,7%

2.- TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON METÁSTASIS CEREBRALES.

Otro de los desafíos del paciente con ETV y cáncer lo presentan los pacientes con metástasis cerebrales ya que hay muchas dudas sobre cuándo iniciar tratamiento, y con qué posología, dado el riesgo de hemorragia intracraneal (HIC) existente en este contexto clínico. Hasta tal punto que estos pacientes no se suelen incluir en la mayoría de los ensayos clínicos por lo que es verdaderamente complicado estimar como se van a comportar y la tasa de complicaciones que van a desarrollar tanto al iniciar tratamiento anticoagulante como al suspender el mismo. Se desconoce la incidencia exacta de pacientes con metástasis cerebrales, pero se estima que hasta una cuarta parte de los pacientes con cáncer desarrollan este tipo de metástasis. La incidencia de tumores con metástasis cerebrales ha aumentado y puede deberse, entre otros factores, al aumento del rendimiento diagnóstico de los estudios de imagen y a la mayor supervivencia de los pacientes con cáncer. Se estima que hasta un 20% de los pacientes con metástasis cerebrales presentan ETV¹⁴. El manejo de la ETV en estos pacientes se complica por múltiples factores, entre ellos las interacciones farmacológicas y especialmente la posibilidad de presentar hemorragia intracraneal, que tiene una mortalidad de hasta el 45% en pacientes que reciben tratamiento anticoagulante¹⁵. Tal y como se ha comentado, los anticoagulantes orales directos (ACOD) se han propuesto como el tratamiento de elección en la mayoría de los pacientes con ETV, aunque la evidencia no es tan sólida en algunas situaciones clínicas, como es el caso de las metástasis cerebrales¹⁶. Además del hecho que en la mayoría de los ensayos clínicos aleatorizados realizados en pacientes con cáncer y ETV se excluyeron a los pacientes con tumores intracraneales (primarios o secundarios), en los ensayos en los que no estaba contraindicada su inclusión, el número de pacientes fue muy pequeño (<3%)^{12, 17, 18}. A lo largo de esta puesta al día, nos centramos en exponer los resultados de un estudio que abordó esta cuestión¹⁹.

El manejo del tratamiento anticoagulante de la ETV en pacientes con cáncer es complejo por múltiples factores, y se vuelve especialmente difícil en pacientes con metástasis cerebrales, ya que debe haber un balance riesgo-beneficio para evitar complicaciones graves como la hemorragia intracraneal (HIC). Además, en los pacientes con trombosis venosa profunda (TVP) sin tromboembolia pulmonar (TEP) añade dificultad a la toma de decisiones ya que se trata de una entidad con una morbimortalidad menor respecto a aquellos pacientes que sí cursan con TEP.

A pesar de la anticoagulación óptima, la tasa de complicaciones como ETV recurrente o hemorragia severa sigue siendo alto, con un riesgo anual en pacientes tratados con warfarina del 21% y del 12%, respectivamente, y aproximadamente 8 y 5%, respectivamente, en pacientes que reciben HBPM. Para intentar dar respuesta a como anticoagular los pacientes con TVP y metástasis cerebrales, recientemente se ha realizado una revisión sistemática en la que se incluyeron un total de 6 artículos¹⁹ cuyos resultados principales quedan reflejados en la **Tabla 2**²⁰⁻²⁴.

El metaanálisis de Zwicker et al. incluyó varios estudios que sugerían que el riesgo de HIC en pacientes con metástasis cerebrales no aumenta si el tratamiento anticoagulante se controla adecuadamente²³. En los tres estudios incluidos en este metaanálisis, no hubo cambios significativos de aumento de la HIC en los pacientes que recibieron frente a los que no recibieron tratamiento anticoagulante (Razón de Proporciones [RP]: 1,07; 95% intervalo de confianza [IC]: 0,61-1,88; P: 0,81, I2 = 0%). No obstante, debería tenerse en cuenta que este metaanálisis no analizó diferenciando a los pacientes que presentaban solamente TVP de los que presentaban tromboembolismo (TEP).

El tipo de cáncer no parece influir en el riesgo de HIC. Mientras el estudio de Donato et al. describió un mayor riesgo de HIC (40 - 50% al primer año) en pacientes con metástasis cerebrales por melanomas o células renales carcinoma²², otros autores no informaron los mismos resultados, con solo 4% de HIC en pacientes con ETV en tratamiento anticoagulante (162). En base a estos resultados, el metaanálisis de Zwicker et al. sugirió el uso de anticoagulación a dosis plenas, independientemente del tipo histológico de tumor²³.

De acuerdo a los resultados expuestos y dada la evidencia disponible, el tratamiento anticoagulante cuidadosamente controlado parece ser seguro en pacientes con TVP y metástasis cerebrales. Estas recomendaciones están incluidas en las pautas publicadas por la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica para la prevención y el tratamiento de ETV en pacientes con cáncer y cuentan con el apoyo de expertos en el mismo campo^{28, 29}. Sin embargo, se necesitan series más grandes de pacientes para proporcionar más evidencia relacionada con el manejo más adecuado de los pacientes con TVP y metástasis cerebrales.

Aunque las guías clínicas internacionales de 2019 sugieren tratamiento con HBPM y ACOD (grado 2B), debe tenerse en cuenta que la mayor parte de las series publicadas al respecto (siendo muchas de ellas de carácter retrospectivo) utilizaron la HBPM, tal y como ya se mencionó en la revisión sistemática¹⁹. Además, ensayos recientes han comparado diferentes tratamientos anticoagulantes en pacientes con ETV y cáncer, comparando HBPM y ACOD, y estos estudios concluyen que ACOD no fueron inferiores a la HBPM. Sin embargo, las recomendaciones o sugerencias en pacientes con metástasis cerebrales no se pueden hacer en base a estos ensayos clínicos, ya que en algunos de ellos la presencia de metástasis cerebrales fue un criterio de exclusión del ensayo y, en el resto, no se especificaron el número de pacientes incluidos con esta condición. Además, otras guías de práctica clínica no consideran los ACODs como primera opción^{16, 30}.

Tabla 2: Resumen de la revisión sistemática de Lopez-Ruz et al.

AUTOR (AÑO)	DISEÑO	N			TIPO ANTICOAGULANTE	VARIABLE PRINCIPAL
Olin (1987)(20)	Retrospectivo. Pacientes con tumores cerebrales y ETV. Compara complicaciones y mortalidad de pacientes con FVC con pacientes anticoagulados	50	15 Grupo 1 = 9 Grupo 2 = 6	42 Grupo 1 = 20 Grupo 2 = 22	Grupo 1: HBPM Grupo 2: FVC	Grupo 1: HIC= 1; hemorragia gastrointestinal = 2 Muerte= 0. Grupo 2: HIC= 0; Muerte= 0.
Levin (1993)(25)	Retrospectivo. Eficacia y complicaciones de tratamiento (FVC o tratamiento anticoagulante)	49	-	-	FVC =42 Anticoagulante = 15	ETV recurrente = 12% (n=5) Complicaciones con FVC = 57% (n=24) HIC = 0
Schiff (1994)(21)	Retrospectivo. Evalúa la eficacia y complicaciones de FVC y tratamiento anticoagulante en paciente con MC	51	51	41 (TEP + TVP = 14; TVP= 27)	FVC: 8 (6 TVP aislada + 2 TEP+TVP) Anticoagulante=33 (TVP aislada 22; TEP + TVP= 11) Sin tratamiento= 2	FVC 4 (40%) Anticoagulante: -n=3 (7%) HIC sintomática -n=3 (7%) HIC asintomática -hemorragia sistémica 8 (19%) Sin tratamiento n=2 (100%) murieron por TEP
Alvarado (2012)(26)	Retrospectivo. Determina el riesgo relativo y los beneficios de la anticoagulación sistémica en pacientes con MC y melanoma	74	74	55 (TEP=2 5; TEP + TVP=3 0)	Sin tratamiento= 12 HBPM= 43	HIC = 2 (4%) ambos con anticoagulante
Vitale (2012)(27)	Retrospectivo. Incidencia de la HIC en pacientes anticoagulantes con MC	38	38	13 (TVP=1 0; TVP + TEP= 3)	HBPM	Ningún paciente desarrollo hallazgos clínicos ni radiológicos compatibles con HIC
Adisaksopha (2017)(24)	Retrospectivo. Investiga la eficacia y seguridad de la HBPM en	36 4	115	108 (TVP = 82;	HBPM	En pacientes con MC -ETV recurrente = 11% (6,7-17,9%) -hemorragia mayor = 8,6 % (4,8-14,7%)

Después de revisar todos los estudios, el trabajo de López-Ruz et al. sugiere que, en pacientes con TVP y metástasis cerebrales, como primera opción, el tratamiento con HBPM¹⁹. En casos con contraindicación para tratamiento anticoagulante (alto riesgo de hemorragia o hemorragia activa), se sugiere considerar la colocación de una FVC temporal. A pesar de ello, el tratamiento anticoagulante debe iniciarse tan pronto como sea posible, al haberse podido documentar que la tasa de complicaciones es alta en pacientes con metástasis cerebrales tratados únicamente con FVC, presentando estos pacientes un mayor porcentaje de ETV recurrente. En el caso de pacientes con TVP y riesgo de hemorragia, otra opción a considerar podría ser administrar dosis intermedias de HBPM.

3.-DURACIÓN TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE A LARGO PLAZO.

En cuanto a la duración del tratamiento anticoagulante también existe controversia ya que, tal y como hemos ido comentando a lo largo de esta puesta al día, los pacientes oncológicos suelen mantener mayor riesgo trombótico y, a la vez, hemorrágico respecto a la población normal. Guías de práctica clínica como la ACCP (American College of Chest Physicians) recomienda anticoagulación indefinida (grado 1B) y revisar periódicamente la anticoagulación, y suspender en caso de curación del proceso oncológico³¹. Otras guías de práctica clínica, como las de la ASCO (Asociación Americana de Oncología Clínica), recomiendan anticoagulación durante un mínimo de 6 meses dejando a decisión del clínico valorar el riesgo-beneficio de mantener la terapia anticoagulante^{28, 29}.

Sin embargo, no hay evidencia de la duración óptima de tratamiento anticoagulante en los pacientes con trombosis asociada al cáncer. Los expertos sugieren, con un bajo nivel de evidencia, continuar mientras el cáncer está activo, o el paciente esté recibiendo tratamiento oncológico. Por otro lado, debido a la falta de evidencia, las guías sugieren individualizar el tratamiento, evaluando el riesgo-beneficio del tratamiento anticoagulante y teniendo en cuenta las preferencias del paciente. Varios estudios han analizado la seguridad y eficacia de los tratamientos anticoagulantes más allá de los 6 meses. El TiCAT (Tinzaparina in Cancer-Associated Thrombosis) y estudio DALTECAN (Evaluation of Dalteparin for Long-term [OneYear] Treatment of Blood Clots in Subjects With Cancer) fueron estudios prospectivos, de un solo brazo, multicéntricos y abiertos que analizaron, en pacientes con cáncer, la seguridad del tratamiento anticoagulante más allá de 6 meses con tinzaparina y dalteparina, respectivamente^{32, 33}. De forma similar el análisis post-hoc del ensayo Hokusai Cancer VTE (abierto, multicéntrico e internacional) examinó la seguridad y eficacia del tratamiento con edoxabán y dalteparina más allá de los

6 meses, encontrando una tasa baja de hemorragia y una baja tasa de ETV recurrente durante los 12 meses de seguimiento¹⁷. Asimismo, el análisis post hoc de SELECT-D (estudio multicéntrico, aleatorizado y abierto que probó rivaroxabán versus placebo en pacientes con trombosis asociada al cáncer) no tuvo poder suficiente para detectar una reducción estadísticamente significativa en ETV recurrente con anticoagulación prolongada¹⁸.

Por lo tanto, la evidencia generada en los últimos años sobre el tratamiento anticoagulante entre 6 y 12 meses después de ETV ha demostrado que la tasa de ETV recurrente y de hemorragia no es continua en el tiempo. Recientemente se ha publicado un trabajo que precisamente analizó la seguridad del tratamiento con HBPM más allá de 12 meses en pacientes con trombosis asociada al cáncer³⁴. Aunque asumimos que el riesgo de hemorragia y ETV recurrente no es constante a lo largo del tiempo, sólo disponíamos de evidencia hasta el primer año de tratamiento^{32, 33}.

El reciente estudio publicado por López-Ruz et al. de pacientes con cáncer y ETV demostró la seguridad de la HBPM más allá de los 12 meses en pacientes con trombosis asociada al cáncer ampliando el conocimiento del tratamiento anticoagulante a largo plazo en este tipo de pacientes. Dicho estudio demostró una tasa de hemorragias clínicamente relevantes y hemorragias graves en los 12 - 24 meses significativamente menor que en el periodo 1-12 meses³⁴.

No hubo diferencias en las tasas de ETV recurrente en los dos periodos. En el periodo 1 - 12 meses, la ETV incidental se asoció con una mayor tasa de hemorragias clínicamente relevantes. Estos resultados mostraron la seguridad de la heparina de bajo peso molecular más allá de 12 meses, demostrando que el riesgo de hemorragias clínicamente relevantes no continuó a lo largo del tiempo.

Los estudios TICAT y DALTECAN observaron una tendencia hacia una menor tasa de hemorragias graves al comparar el primer semestre frente al segundo semestre de tratamiento (meses 1 - 6 frente a meses 7 - 12)^{32, 33}. En el estudio TICAT, hubo una tasa de hemorragias graves durante los primeros 6 meses del 2,8% y una tasa del 2,1% en el periodo de 7 - 12 meses. En el estudio DALTECAN, la tasa de hemorragias graves durante los 6 primeros meses fue del 7,8%, y en el periodo de 7-12 meses fue del 2,4%. En cuanto a la incidencia de ETV recurrente del estudio de López-Ruz et al. evidenció resultados similares a los del estudio CLOT³⁵. Podría pensarse que el menor número de hemorragias clínicamente relevantes en el periodo 12 - 24 meses puede justificarse por una reducción de la posología del tratamiento anticoagulante (dosis intermedias de HBPM), pero en dicho trabajo los pacientes recibieron tratamiento anticoagulante a dosis completas.

El análisis de sensibilidad ha permitido evaluar la influencia de distintas variables en la presencia de hemorragias clínicamente relevantes (HCR) tanto en el primer y segundo año de tratamiento con HBPM. En el periodo 12 - 24 meses no se encontraron diferencias en la presencia de HCR en ninguna de las variables analizadas. Sin embargo, se observó que la ETV incidental se asociaba a un mayor riesgo de HCR durante el primer año de tratamiento con HBPM. Estos hallazgos son similares a los encontrados por Caiano et al.³⁶ Estos investigadores realizaron una revisión sistemática incluyendo a 695 pacientes, y un metaanálisis para evaluar los resultados en pacientes con cáncer y ETV incidental en comparación con aquellos con ETV sintomática. El riesgo de hemorragia más allá de los 6 meses fue numéricamente mayor en los pacientes con ETV incidental (riesgo relativo [RR] 1,47; IC del 95%: 0,99 - 2,2)³⁴.

Varios estudios se han centrado en la seguridad y eficacia de los tratamientos anticoagulantes en el periodo de 6 a 12 meses, y han concluido que el tratamiento anticoagulante es seguro en este periodo. Los datos sobre el tratamiento anticoagulante más allá de los 12 meses son escasos. El ensayo API-CAT (Apixaban Cancer Associated Thrombosis, NCT03692065)³⁷ aportará nuevos datos, pero aún se encuentra en fase de reclutamiento. El objetivo de este ensayo es determinar si una pauta de dosis baja de apixaban (2,5 mg dos veces diaria) no es inferior a una pauta de dosis completa de apixaban (5 mg dos veces diaria) para prevenir el tromboembolismo venoso recurrente en pacientes con cáncer activo y ETV que hayan completado al menos 6 meses de tratamiento anticoagulante.

CONCLUSIONES

Tenemos varias conclusiones de esta puesta al día. La primera es que en los pacientes con TVP y metástasis cerebrales la evidencia disponible sugiere que la primera opción de tratamiento anticoagulante debe ser la HBPM. Además, en el caso de pacientes con TVP y riesgo de hemorragia se podría considerar HBPM a dosis intermedias. La segunda y última conclusión es que, en pacientes con trombosis asociada al cáncer la anticoagulación a largo plazo con HBPM es segura con una menor tasa de hemorragias clínicamente relevantes y menor tasa de hemorragias graves.

BIBLIOGRAFÍA

- Metharom P, Falasca M, Berndt MC. The History of Armand Trousseau and Cancer-Associated Thrombosis. *Cancers (Basel)* 2019;11.
- Sørensen HT, Mellekjær L, Steffensen FH, Olsen JH, Nielsen GL. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998;338:1169-73.
- Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006;166:458-64.
- Levitan N, Dowlati A, Remick SC, Tahsildar HI, Sivinski LD, Beyth R et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine* 1999;78:285-91.
- van Es N, Le Gal G, Otten H-M, Robin P, Piccioli A, Lecumberri R et al. Screening for Occult Cancer in Patients With Unprovoked Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analysis of Individual Patient Data. *Ann Intern Med* 2017;167:410-7.
- Mahajan A, Brunson A, Adesina O, Keegan THM, Wun T. The incidence of cancer-associated thrombosis is increasing over time. *Blood Adv* 2022;6:307-20.
- Lee AYY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation* 2003;107:17-21.
- Raskob GE, van Es N, Segers A, Angchaisuksiri P, Oh D, Boda Z et al. Edoxaban for venous thromboembolism in patients with cancer: results from a non-inferiority subgroup analysis of the Hokusai-VTE randomised, double-blind, double-dummy trial. *Lancet Haematol* 2016;3:e379-87.
- Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C et al. Comparison of an oral factor xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: Results of a randomized trial (SELECT-D). *Journal of Clinical Oncology* 2018;36:2017-23.
- Agnelli G, Becattini C, Bauersachs R, Brenner B, Campanini M, Cohen A et al. Apixaban versus Dalteparin for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: The Caravaggio Study. *ThrombHaemost* 2018;118:1668-78.
- McBane RD, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, Zemla T, Ashrani A, Tafur A et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2020;18:411-21.
- Planquette B, Bertoletti L, Charles-Nelson A, Laporte S, Grange C, Mahé I et al. Rivaroxaban vs Dalteparin in Cancer-Associated Thromboembolism: A Randomized Trial. *Chest* 2022;161:781-90.
- Giustozzi M, Agnelli G, Del Toro-Cervera J, Klok FA, Rosovsky RP, Martin A-C et al. Direct Oral Anticoagulants for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism Associated with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *ThrombHaemost* 2020;120:1128-36.
- Sjöblom L, Härdemark HG, Lindgren A, Norrving B, Fahlén M, Samuelsson M et al. Management and prognostic features of intracerebral hemorrhage during anticoagulant therapy: a Swedish multicenter study. *Stroke* 2001;32:2567-74.
- Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med* 1994;120:897-902.
- Konstantinides S V, Meyer G, Bueno H, Galié N, Gibbs JSR, Ageno W et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European respiratory society (ERS). *Eur Heart J* 2020;41:543-603.
- Di Nisio M, van Es N, Carrier M, Wang T-F, Garcia D, Segers A et al. Extended treatment with edoxaban in cancer patients with venous thromboembolism: A post-hoc analysis of the Hokusai-VTE Cancer study. *J ThrombHaemost* 2019;17:1866-74.
- Marshall A, Levine M, Hill C, Hale D, Thirlwall J, Wilkie V et al. Treatment of cancer-associated venous thromboembolism: 12-month outcomes of the placebo versus rivaroxaban randomization of the SELECT-D Trial (SELECT-D: 12m). *J ThrombHaemost* 2020;18:905-15.
- Lopez-Ruz S, Barca-Hernando M, Jara-Palomares L. Deep vein thrombosis and brain metastases. Case report and systematic review. *Thromb Res* 2021;197:195-201.

20. Olin JW, Young JR, Graor RA, Ruschhaupt WF, Beven EG, Bay JW. Treatment of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Emboli in Patients With Primary and Metastatic Brain Tumors: Anticoagulants or Inferior Vena Cava Filter? *Arch Intern Med* 1987.
21. Schiff D, Deangelis LM. Therapy of venous thromboembolism in patients with brain metastases. *Cancer* 1994;73:493–8.
22. Donato J, Campigotto F, Uhlmann EJ, Coletti E, Neuberger D, Weber GM et al. Intracranial hemorrhage in patients with brain metastases treated with therapeutic enoxaparin: A matched cohort study. *Blood* 2015.
23. Zwicker JI, Karp Leaf R, Carrier M. A meta-analysis of intracranial hemorrhage in patients with brain tumors receiving therapeutic anticoagulation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2016;14:1736–40.
24. Chai-Adisaksopha Lori-Ann; ALKindi, Said Y.; Cheah, Matthew; Crowther, Mark A.; Iorio, Alfonso CL. Outcomes of low-molecular-weight heparin treatment for venous thromboembolism in patients with primary and metastatic brain tumours. *ThrombHaemost* 2017;117:589–94.
25. Levin JM, Schiff D, Loeffler JS, Fine HA, Black PML, Wen PY. Complications of therapy for venous thromboembolic disease in patients with brain tumors. *Neurology* 1993.
26. Alvarado G, Noor R, Bassett R, Papadopoulos NE, Kim KB, Hwu W-J et al. Risk of intracranial hemorrhage with anticoagulation therapy in melanoma patients with brain metastases. *Melanoma Res* 2012;22.
27. Vitale FV, Rotondo S, Sessa E, Parisi A, Giaimo V, D'Angelo A et al. Low molecular weight heparin administration in cancer patients with hypercoagulability-related complications and carrying brain metastases: A case series study. *Journal of Oncology Pharmacy Practice* 2011;18:10–6.
28. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, Clarke-Pearson D, Flowers C, Jahanzeb M et al. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5490–505.
29. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JI et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology* 2019;38:496–520.
30. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:454S–545S.
31. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016;149:315–52.
32. Jara-Palomares L, Solier-Lopez A, Elias-Hernandez T, Asensio-Cruz M, Blasco-Esquivias I, Marin-Barrera L et al. Tinzaparin in cancer associated thrombosis beyond 6 months: TICAT study. *Thromb Res* 2017;157:90–6.
33. Francis CW, Kessler CM, Goldhaber SZ, Kovacs MJ, Monreal M, Huisman M V. et al. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: The DALTECAN Study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2015;13:1028–35.
34. Lopez-Ruz S, Barca-Hernando M, Marin-Romero S, Elias-Hernandez T, Otero-Candelera R, Jara-Palomares L. Low-molecular-weight heparin beyond 12 months in patients with cancer-associated thrombosis. *Br J Cancer* 2022;127:2234–40.
35. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *New England Journal of Medicine* 2003;349:146–53.
36. Caiano L, Carrier M, Marshall A, Young AM, Ageno W, Delluc A et al. Outcomes among patients with cancer and incidental or symptomatic venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *J ThrombHaemost* 2021;19:2468–79.
37. Mahé I, Agnelli G, Ay C, Bamias A, Becattini C, Carrier M et al. Extended Anticoagulant Treatment with Full- or Reduced-Dose Apixaban in Patients with Cancer-Associated Venous Thromboembolism: Rationale and Design of the API-CAT Study. *ThrombHaemost* 2022;122:646–56. c disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine* 1999;78:285–91.