



Revisión

Los anticoagulantes orales directos en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa asociada a cáncer. Evidencias y recomendaciones

Direct oral anticoagulants in the treatment of venous thromboembolic disease associated with cancer. Evidence and recommendations

Francisco S. Lozano Sánchez, Paula Velasco Hernández, Joaquín Zarco Castillo, Roberto Salvador Calvo

Servicio de Angiología, Cirugía Vascul y Endovascular. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA). Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL). Universidad de Salamanca (USAL). Salamanca

Resumen

Revisión en PubMed y Medline hasta el 31 de marzo de 2021 buscando la evidencia disponible sobre el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) con anticoagulantes orales directos (AOD) en pacientes con cáncer. Se incluyen 15 ensayos aleatorios y controlados, 26 revisiones sistemáticas y metaanálisis y 6 guías de práctica clínica.

En pacientes con cáncer, los AOD como tratamiento (inicial y a largo plazo) de la ETV son una opción eficaz y segura frente a las heparinas de bajo peso molecular (HBPM). El riesgo de ETV recurrente es menor con AOD, sin que aumente significativamente el riesgo de hemorragia mayor. En comparación con la HBPM, el riesgo de hemorragia no es mayor, pero desde un punto de vista clínicamente relevante es superior. El mayor riesgo de hemorragia en pacientes tratados con AOD parece estar relacionado con un exceso de hemorragia digestiva alta. Además del cáncer gastrointestinal, otras características de alto riesgo asociadas a las complicaciones hemorrágicas son el cáncer urotelial, las interacciones medicamentosas y el uso de medicamentos contra el cáncer asociados con la toxicidad gastrointestinal.

Por todo ello, los AOD deben usarse con precaución en pacientes con cáncer y alto riesgo de hemorragia. Las preferencias individuales son otro aspecto relevante al indicar AOD.

Palabras clave:

Cáncer. Enfermedad tromboembólica venosa. Anticoagulantes orales directos.

Abstract

A review (PubMed/Medline) is carried out until March 31, 2021, looking for the available evidence on the treatment of venous thromboembolic disease (VTE) with direct oral anticoagulants (DOA) in cancer patients. It includes 15 randomized and controlled trials, 26 systematic reviews and meta-analyses, and 6 clinical practice guidelines.

In cancer patients, DOAs as treatment (initial and long-term) of VTE are an effective and safe option compared to low-molecular-weight heparins (LMWH). The risk of recurrent VTE is lower with DOA, without significantly increasing the risk of major bleeding. Compared with LMWH, the risk of non-major but clinically relevant bleeding is higher. The increased risk of bleeding in patients treated with DOA appears to be related to excess upper gastrointestinal bleeding. In addition to gastrointestinal cancer, other high-risk characteristics associated with bleeding complications are urothelial cancer, drug interactions, and the use of anticancer drugs associated with gastrointestinal toxicity.

Therefore, DOAs should be used with caution in cancer patients and high risk of bleeding. Individual preferences are another relevant aspect when indicating DOA.

Keywords:

Cancer. Venous thromboembolic disease. Direct oral anticoagulants.

Recibido: 08/04/2021 • Aceptado: 15/11/2021

Conflicto de interés: los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Lozano Sánchez FS, Velasco Hernández P, Zarco Castillo J, Salvador Calvo R. Los anticoagulantes orales directos en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa asociada a cáncer. Evidencias y recomendaciones. *Angiología* 2022;74(2):51-65

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/angiologia.00313>

Correspondencia:

Francisco S. Lozano Sánchez. Servicio de Angiología, Cirugía Vascul y Endovascular. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Paseo de San Vicente, s/n. 37007 Salamanca
e-mail: lozano@usal.es

INTRODUCCIÓN

El cáncer asociado a enfermedad tromboembólica venosa (ETV) representa el 20 % de todas las ETV (1), pero la verdadera importancia de la ETV en estos pacientes es ser su segunda causa de muerte (2). El diagnóstico de ETV en pacientes con cáncer es frecuente, pues a este factor predisponente se añaden otros conocidos factores desencadenantes de ETV, como la elevada edad de muchos pacientes (y sus posibles comorbilidades), el empleo de catéteres venosos centrales, la quimioterapia o la cirugía (3). Al mismo tiempo, la incidencia de ETV está aumentado, entre otros motivos, por la mayor supervivencia de los pacientes con cáncer (4).

En todas las guías de práctica clínica las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) son el estándar del tratamiento inicial y a largo plazo de las ETV asociadas a cáncer. Disponiendo de HBPM, las anti vitaminas K (AVK) son inaceptables en este grupo de pacientes. No obstante, la anticoagulación en esta población se asocia a un importante riesgo anual de recurrencia de ETV (10-20 %) y de hemorragia (8-10 %) (5).

En la búsqueda del anticoagulante ideal surgen los anticoagulantes orales directos (AOD) (6,7). Estos fármacos han demostrado un efecto comparable (en eficacia y en seguridad) al tratamiento convencional de la ETV (HBPM con o sin AVK). Sin embargo, en poblaciones específicas, como el caso del cáncer, persisten algunas controversias. Esclarecerlas son el motivo de la presente revisión.

BREVE HISTORIA DE LA RELACIÓN ETV-CÁNCER

La relación entre la ETV y el cáncer data del siglo XIX, cuando Armand Trousseau (1801-1867), un médico francés que alcanzó un enorme prestigio en su época, describió la asociación entre tromboflebitis y cáncer (síndrome de Trousseau o signo de malignidad de Trousseau), caracterizada por la aparición de trombosis venosas recurrentes en localizaciones inusuales, lo que podía constituir la manifestación de un tumor maligno. En 1865 determinó que la tromboflebitis (*phlegmasia alba dolens*) reflejaba la presencia de un carcinoma visceral. Irónicamente,

en 1867 el propio Trousseau desarrolló una trombosis venosa profunda en su pierna izquierda y reconoció el pronóstico de su enfermedad cancerosa (de estómago), que lo llevó a la muerte seis meses más tarde (8).

En el curso de ciertas neoplasias es frecuente asistir al desarrollo de una ETV, que incrementa el riesgo 2-3 veces (9). Históricamente se han señalado distintas formas de trombosis venosa (tromboflebitis migratoria, *flegmasia cerúlea*) en relación con cánceres de páncreas, de pulmón, de estómago, neoplasias genitourinarias, de colon y de mama. La asociación de trombosis venosas en estados terminales en pacientes cancerosos se conoce desde hace muchos años, y fue resaltada por Sproul en 1938 (10).

En décadas posteriores, diferentes investigaciones identificaron la naturaleza multifactorial de la fisiopatología de la hipercoagulabilidad de la sangre asociada al cáncer, explicada por leucocitosis, trombocitosis, aumento de la circulación del factor tisular y citocinas inflamatorias (11). Durante muchos años, la ETV se consideró una secuela del cáncer y su valor pronóstico no se apreció hasta una época reciente. En 2007, Mandala y cols. (12) demostraron que la presencia de ETV es un factor pronóstico negativo en general y en particular para la supervivencia de los pacientes con un adenocarcinoma ductal pancreático irreseccable. En 2018, Fuentes y cols. (13) demostraron que la ETV en el cáncer gástrico es un predictor de mortalidad independiente. Indudablemente el cáncer de páncreas y el de estómago son de los tumores sólidos más trombogénicos.

Por otro lado, es bien conocido que la cirugía oncológica pélvica y la abdominal o la quimioterapia son factores de riesgo independientes para desarrollar una ETV (14). La necesidad de profilaxis antitrombótica perioperatoria en este tipo de pacientes es un hecho bien determinado (15).

Finalmente, es importante conocer que el 75 % de los eventos de la ETV suceden en pacientes ambulatorios y que la tromboprofilaxis primaria en pacientes con cáncer es un área de gran interés. Con ese objetivo se realizaron los ensayos AVERT (apixabán) (16) y CASSINI (rivaroxabán) (17). Aunque importante, el tema de la profilaxis primaria en pacientes con cáncer no es el objetivo de la presente revisión.

MATERIAL Y MÉTODO

Definiciones

- Enfermedad tromboembólica venosa (ETV). Proceso caracterizado por la formación de un trombo (coágulo sanguíneo) en el interior de una vena (generalmente en el sistema venoso profundo = trombosis venosa profunda [TVP]) que puede crecer o fragmentarse, con lo que interrumpe la circulación normal de la sangre u ocasiona una embolia pulmonar (EP). Es decir, la ETV une la TVP con su más peligrosa y potencial complicación: la EP.
- Pacientes con cáncer. Cáncer activo, diagnosticado o tratado 6 meses antes, recurrente, regionalmente avanzado o metastásico. Cáncer que no está en remisión completa.
- Fases del tratamiento de la ETV. El tratamiento de la TVP de las extremidades inferiores se divide en tres fases (Fig. 1):

1. Inicial (diagnóstico: primeros 5-10 días) = tratamiento de la fase aguda.
 2. Largo plazo (hasta los primeros 3-6 meses) = prevención de recurrencias a corto-medio plazo. Finaliza con la decisión de suspender o continuar con el tratamiento.
 3. Extendida (desde los 3-6 meses hasta un límite temporal no predefinido, incluso indefinido) = prevención de recurrencias a largo plazo.
- Anticoagulantes orales directos (AOD). Son fármacos inhibidores directos de la trombina (dabigatrán) o del factor X activado (apixabán, edoxabán y rivaroxabán) administrados por vía oral, aprobados para el tratamiento de la ETV. Un quinto AOD anti-FXa, betrixabán, actualmente solo está aprobado para la prevención de la ETV en pacientes médicos hospitalizados. Sus ventajas e inconvenientes se aprecian en la tabla I.

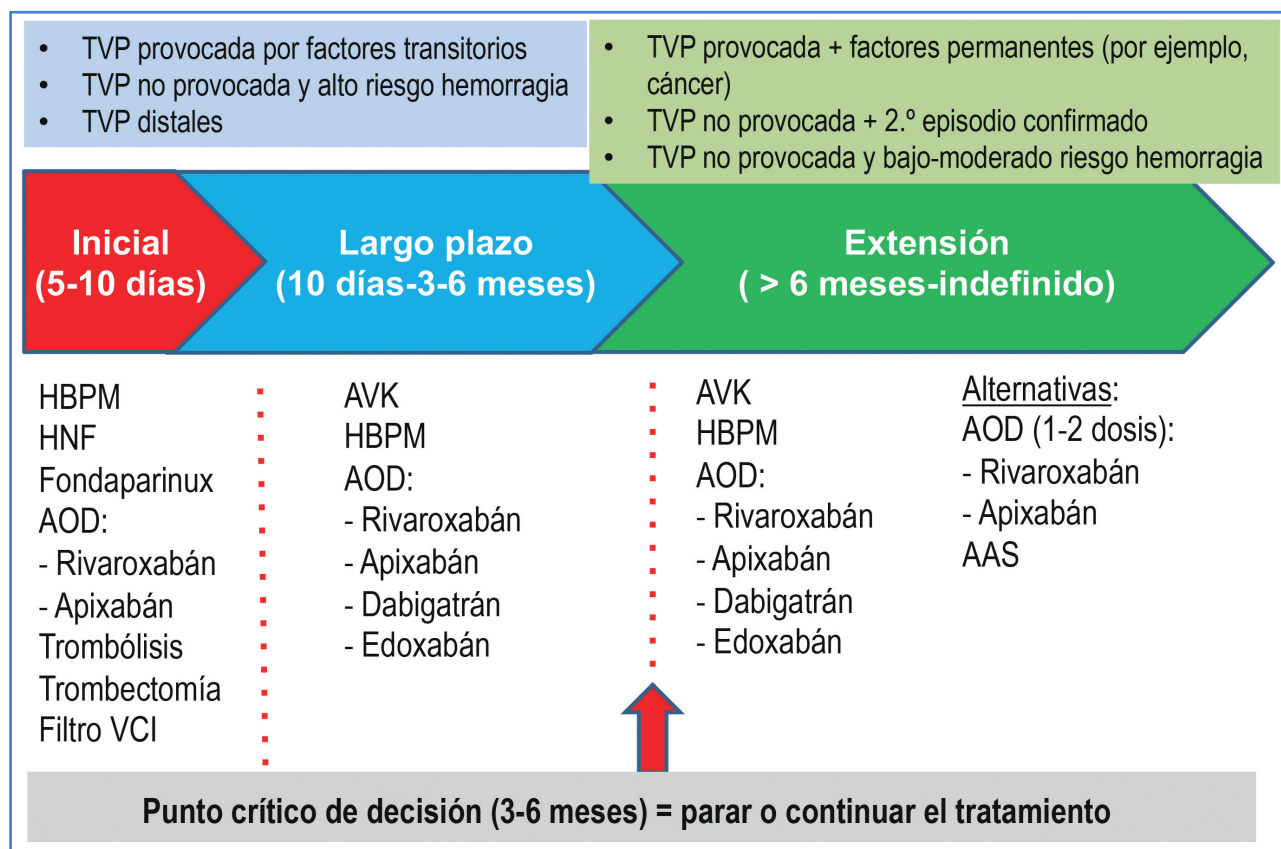


Figura 1. Fases del tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa de las extremidades inferiores y opciones terapéuticas. HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; AOD: anticoagulantes orales directos; AVK: anti vitaminas K; VCI: vena cava inferior; AAS: ácido acetilsalicílico.

Tabla I. Ventajas y limitaciones de los anticoagulantes orales directos

<p>Ventajas:</p> <ul style="list-style-type: none"> — Administración oral — Dosis fijas — Efecto anticoagulante predecible — Rápida acción de inicio y de finalización — Sin necesidad de controles — Sin interacción significativa con otros fármacos — Sin restricción con alimentos — Posibilidad de tratamiento con un único fármaco
<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> — Antídotos en desarrollo — De momento, coste elevado

Búsqueda

Se ha realizado una revisión bibliográfica en Pub-Med y Medline hasta el 31 de marzo de 2021. Se han empleado las siguientes palabras claves, aisladas y combinadas: "Venous Thromboembolism", "Cancer" y "Direct Oral Anticoagulants". Únicamente se han incluido en esta revisión ensayos aleatorios y controlados (EAC) (de fase III), revisiones sistemáticas (RS), metaanálisis (M) y guías de práctica clínica (GPC) (Fig. 2).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Ensayos aleatorios y controlados de fase III

EAC en población general (ETV de diversas etiologías)

Entre 2009 y 2014 se han publicado seis EAC de fase III con AOD (RE-COVER I y II, EINSTEIN DVP y EP, AMPLIFY y HOKUSAY DVT) (18-23) para el tratamiento de la fase inicial (rivaroxabán y apixabán) y a largo plazo (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán) de la ETV. Globalmente, los AOD mostraron, en una población general de pacientes con ETV, un efecto comparable (en eficacia y seguridad) al tratamiento convencional (HBPM o AVK) (Tabla II).

Estos ensayos incluyeron 27 044 pacientes con ETV, de los que 1028 asociaban cáncer (media: 3,8 %; intervalo: 2,5-6,0 %). Este subgrupo de pacientes fue

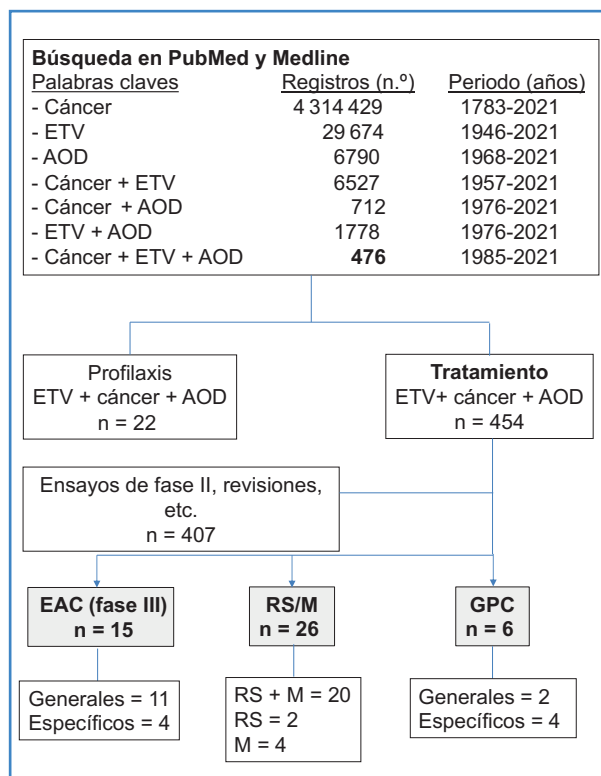


Figura 2. Diagrama de flujo. Publicaciones incluidas en la presente revisión. ETV: enfermedad tromboembólica venosa; AOD: anticoagulantes orales directos; EAC: ensayo aleatorio y controlado; RS: revisión sistemática; M: metaanálisis; GPC: guía de práctica clínica.

la fuente fundamental de evidencia hasta 2018, fecha en la que se publican los primeros EAC de fase III con AOD en el tratamiento de la ETV en pacientes exclusivamente con cáncer.

Al mismo tiempo, entre 2010 y 2017 se publicaron otros cinco EAC de fase III con AOD (RE-MEDY y RE-SONATE con dabigatrán, EINSTEIN-EXT y EINSTEIN CHOICE con rivaroxabán y AMPLIFY-EXT con apixabán) con el objetivo de valorar la extensión del tratamiento de la ETV (mínimo 12 meses de tratamiento) (20,24-26). Todos ellos, salvo RE-SONATE (en el que no se incluyó ningún paciente con cáncer por ser una causa de exclusión del ensayo), incluyeron algunos pacientes ETV-cáncer, pero su número (y su porcentaje) fue inferior a los ensayos anteriormente comentados (304 casos de ETV-cáncer sobre 9934 pacientes; media: 3,1 %; intervalo: 1,7-4,5 %). Salvo RE-MEDY, las revisiones sistemáticas y los metaanálisis no han incluido estos ensayos.

Tabla II. Tratamiento inicial y a largo plazo de la ETV. Ensayos clínicos de fase III con anticoagulantes orales directos

Ensayo (fármaco ensayado), revista, año de publicación, referencia	Casos de cáncer / total	Tratamiento inicial	Comparador (fármaco)	Tiempo (meses)	TRT (INR 2-3)	Recurrencias de ETV (%) Ensayo frente a control	Hemorragias graves (%) Ensayo frente a control
RE-COVER (dabigatrán) NEJM 2009 (18)	121 / 2539 (4,8%)	Enoxaparina	Warfarina	6	60 %	2,4 frente a 2,1 (no inferior)	1,6 frente a 1,9 (p. NS)
RE-COVER II (dabigatrán) Circulation 2014 (19)	100 / 2589 (3,9%)	Enoxaparina	Warfarina	6	57 %	2,3 frente a 2,2 (no inferior)	1,2 frente a 1,7 (p. NS)
EINSTEIN DVT (rivaroxabán) NEJM 2010 (20)	207 / 3449 (6,0%)	Rivaroxabán	Enoxaparina / warfarina	3, 6, 12	57,7 %	2,1 frente a 3,0 (no inferior)	0,8 frente a 1,2 (p. NS)
EINSTEIN PE (rivaroxabán) NEJM 2012 (21)	223 / 4832 (4,6%)	Rivaroxabán	Enoxaparina / warfarina	3, 6, 12	62,7 %	2,1 frente a 1,8 (no inferior)	10,3 frente a 11,4 (p. NS)
AMPLIFY (apixabán) NEJM 2013 (22)	169 / 5395 (3,1%)	Apixabán	Enoxaparina / warfarina	6	61 %	2,3 frente a 2,7 (no inferior)	0,6 frente a 1,8 (p < 0,001)
HOKUSAI (edoxabán) NEJM 2013 (23)	208 / 8240 (2,5%)	HNF / HBPM	Warfarina	12	63,5 %	3,2 frente a 3,5 (no inferior)	1,4 frente a 1,6 (p. NS)

ETV: enfermedad tromboembólica venosa; TRT: tiempo en rango terapéutico; INR: índice normalizado ratio; HNF: heparina no fraccionada; HBPM: heparina de bajo peso molecular.

EAC en poblaciones específicas (ETV y cáncer)

Entre 2018 y 2020 se han publicado cuatro EAC de fase III con AOD (Hokusay VTE-Cancer, SELECT-D, ADAM-VTE y CARAVAGGIO) (27-30) para el tratamiento de la fase inicial (rivaroxabán y apixabán) y a largo plazo (edoxabán, rivaroxabán, y apixabán) de la ETV en pacientes exclusivamente con cáncer (Tabla III).

Estos ensayos incluyeron un total de 2894 pacientes. Es importante señalar que más del 50 % presentaba metástasis (intervalo, 52,5-68,4 %). El objetivo de estos ensayos fue explorar el tratamiento de la ETV en la fase inicial (rivaroxabán y apixabán; edoxabán requiere de HBPM previa) y a largo plazo (los tres fármacos); es decir, durante al menos 6 meses de tratamiento (el ensayo con edoxabán llegó hasta los 12 meses).

Todos estos ensayos mostraron, de forma significativa, mayor eficacia de los AOD en reducir la recurrencia de ETV frente a HBPM. Respecto de las hemorragias graves, los AOD presentaron menor incidencia en dos ensayos (ambos con apixabán) y mayor incidencia en los otros dos, si bien globalmente las diferencias no fueron significativas en 3 de los 4 ensayos (rivaroxabán en un ensayo y apixabán, en dos) (Tabla III).

Revisiones sistemáticas y metaanálisis

Entre 2014 y 2021 se han publicado 26 revisiones sistemáticas o metaanálisis (31-56); un número de informes muy elevado (más de 3 por año) que refleja

Tabla III. Tratamiento inicial y a largo plazo de la ETV en pacientes con cáncer. Ensayos clínicos de fase III con anticoagulantes orales directos

Ensayo (fármaco ensayado), revista, año de publicación, referencia	Estudio (número de casos)	Metástasis (%) por grupos	Tratamiento inicial y posterior	Comparador (farmacéutico)	Tiempo (meses)	Recurrencias ETV (%) Ensayo frente a control	Hemorragias graves (%) Ensayo frente a control
Hokusai VTE Cancer (edoxabán) NEJM 2018 (27)	EAC (1046)	52,5 / 53,4	HBPM × 5 días y edoxabán 60 mg/d	Dalteparina	12	41/522 (7,9 %) frente a 59/524 (11,3 %) (p = 0,09)	36/522 (6,9 %) frente a 21/524 (4,0 %) (p = 0,04)
SELECT-D (rivaroxabán) J Clin Oncol 2018 (28)	EAC (406)	58,0 / 58,0	15 mg/12 horas × 3 semanas y posterior 20 mg/d	Dalteparina	6	8/203 (3,9 %) frente a 18/203 (8,9 %) (p = 0,05)	11/203 (5,4 %) frente a 6/203 (3,0 %) (p = 0,22)
ADAM VTE (apixabán) J Thromb Haemost 2020 (29)	EAC (287)	65,3 / 66,0	10 mg/12 h × 7 d y posterior 5 mg/12 h	Dalteparina	6	1/145 (0,7 %) frente a 9/142 (6,3%) (p = 0,028)	0/145 (0 %) frente a 2/142 (1,4 %) (p = 0,138)
CARAVAGGIO (apixabán) NEJM 2020 (30)	EAC (1155)	67,5 / 68,4	10 mg/12 h × 7 d y posterior 5 mg/12 h	Dalteparina	6	32/576 (5,6 %) frente a 46/579 (7,9 %) (p < 0,001)	22/576 (3,8 %) frente a 23/579 (4,0 %) (p = 0,60)

ETV: enfermedad tromboembólica venosa; HBPM: heparina de bajo peso molecular; EAC: ensayo aleatorio y controlado; d: día; s: semanas; h: horas. Dalteparina = 200 UI/kg al día durante un mes seguida de 150 UI/kg al día durante 6-12 meses.

el interés por el tema que nos ocupa y las expectativas que suscitan los AOD.

Como hemos referido con anterioridad, hasta 2018, cuando aparecen los primeros EAC de fase III con AOD en el tratamiento de la ETV en pacientes con cáncer, la evidencia procedía de los pequeños subgrupos ETV-cáncer de los grandes ensayos generales. Por ese motivo, la información que aportan las diferentes RS/M ha variado con el tiempo. A partir del 2020 las revisiones sistemáticas ya incorporan los cuatro ensayos específicos referidos. Las conclusiones más significativas de estas numerosas RS o M pueden apreciarse en la tabla IV.

De todas las RS/M seleccionamos las siete que analizan exclusivamente los cuatro ensayos ETV-cáncer (45,46,48,50-52,54). Hay que destacar que estos ensayos compararon un AOD (edoxabán,

rivaroxabán o apixabán en dos estudios) frente a dalteparina (en todos se empleó el mismo comparador). Todas estas RS/M llegaron a la misma conclusión general: los AOD analizados respecto a dalteparina presentan: a) mayor eficacia, ya que reducen significativamente los eventos recurrentes, y b) similar seguridad sobre las hemorragias mayores y la mortalidad; sin embargo, los AOD presentan más hemorragias clínicamente relevantes no mayores.

Son aspectos particulares de estas RS/M que las hemorragias son más frecuentes en los cánceres gastrointestinales (50) y que apixabán presenta el mejor perfil de seguridad (52,54).

Por tanto, los AOD son una opción eficaz en el tratamiento de pacientes con cáncer y ETV (fase inicial y a largo plazo), con la precaución de identificar

Tabla IV. Tratamiento de la ETV en pacientes con cáncer. Revisiones sistemáticas (RS) y metaanálisis (M) con anticoagulantes orales directos (AOD)

Autor, revista, año (referencia)	Tipo de estudio	Número de estudios (número de pacientes)	Conclusiones más importantes sobre los anticoagulantes directos orales (AOD)
Carrier <i>et al.</i> Thromb Res 2014 (31)	RS-M	9 (2310)	Las HBPM son el tratamiento de elección. Los AOD (frente a HBPM) precisan más ensayos
Posch <i>et al.</i> Thromb Res 2015 (32)	M	10 (3242)	AOD (frente a HBPM) parecen comparables en eficacia y en seguridad
Vedovati <i>et al.</i> Chest 2015 (33)	RS-M	6 (1132)	AOD son eficaces y seguros. Se precisan ensayos específicos (solo pacientes con ETV-cáncer)
Di Minno <i>et al.</i> Eur Respir J 2017 (34)	RS	4 (2011)	AOD (frente a AVK), favorable riesgo-benéfico. Se precisan más estudios frente a las HBPM
Al Yami <i>et al.</i> J Thromb Thrombolysis 2018 (35)	RS-M	8 (> 2000)	AOD (frente a HBPM y AVK) reduce la incidencia de ETV recurrente sin riesgo de hemorragia. ¿Ensayos por tipos de cánceres?
Sobieraj <i>et al.</i> Clin Appl Thromb Hemost 2018 (36)	RS-M	13 (6292)	AOD (frente a HBPM y AVK) reduce la incidencia de ETV recurrente un 28 % (frente a HBPM) y un 54 % (frente a AVK). AOD aumenta el riesgo de hemorragia mayor respecto a HBPM (14 %) y lo reduce respecto a AVK (15 %)
Vedovati <i>et al.</i> Thromb Res 2018 (37)	M	12 (4720)	AOD (frente a HBPM y AVK), buena eficacia y seguridad. AOD es una buena alternativa a las HBPM en la ETV-cáncer
Dong <i>et al.</i> J Thromb Thrombolysis 2019 (38)	RS-M	11 (4509)	AOD (frente a HBPM) reduce la ETV recurrente sin incrementar el riesgo de hemorragia mayor
Fuentes <i>et al.</i> Mayo Clin Proc 2019 (39)	RS-M	3* (1739)	AOD (sobre todo apixabán) frente a dalteparina reduce la ETV. AOD aumenta el riesgo de hemorragia mayor
Kirkilesis <i>et al.</i> Eur J Vasc Endovasc Surg. 2019 (40)	RS-M	23 (6980)	AOD (frente a AVK o HBPM), más efectivos sobre la ETV recurrente. Los AOD-anti-Xa (frente a AVK) reducen las hemorragias. Los AOD (frente a HBPM), más hemorragia mayor, sin diferencia en la hemorragia mortal y en mortalidad por todas las causas
Li <i>et al.</i> Thromb Res 2019 (41)	RS-M	13 (-)	AOD (frente a HBPM), más efectivo en reducir la ETV recurrente, pero más riesgo de hemorragia
Rossel <i>et al.</i> PLoS One 2019 (42)	RS-M	14 (4661)	AOD (frente a HBPM) y HBPM (frente a AVK), más efectivas en reducir la ETV recurrente. AOD frente a HBPM, más hemorragias
Wang <i>et al.</i> Front Pharmacol 2019 (43)	RS-M	9 (5549)	AOD (frente a HBPM o AVK), estadísticamente menores recurrencias y similares hemorragias. AOD, primera línea tratamiento
Yang <i>et al.</i> J Cancer Res Ther 2019 (44)	M	9 (4208)	AOD (frente a HBPM), más eficacia e igual seguridad (hemorragias mayores). AOD, más hemorragias menores
Bhatia <i>et al.</i> Am J Cardiol 2020 (45)	M	4* (2894)	AOD (frente a HBPM), más eficacia. Similares hemorragias mayores y mortalidad. Más hemorragias relevantes no mayores
Desai <i>et al.</i> Ecancermedalscience 2020 (46)	RS-M	4* (2926)	AOD (frente a HBPM) reduce la ETV recurrente del 9 al 4 %, incrementando el sangrado. Sin efecto sobre la supervivencia

(Continúa en la página siguiente)

Tabla IV (Cont.) Tratamiento de la ETV en pacientes con cáncer. Revisiones sistemáticas (RS) y metaanálisis (M) con anticoagulantes orales directos (AOD)

Autor, revista, año (referencia)	Tipo de estudio	Número de estudios (número de pacientes)	Conclusiones más importantes sobre los anticoagulantes directos orales (AOD)
Desai <i>et al.</i> Sci Rep 2020 (47)	RS-M	10 (4193)	AOD (frente a HBPM) reduce la ETV recurrente. Similares hemorragias mayores, pero más hemorragias no mayores
Giustozzi <i>et al.</i> Thromb Haemost 2020 (48)	RS-M	4* (2894)	AOD (frente a HBPM) a 6 m: ETV = 5,2 frente a 8,2 %; hemorragia mayor = 4,3 frente a 3,3 %. AOD, más eficacia y similar seguridad
Mai <i>et al.</i> J Thromb Thrombolysis 2020 (49)	RS-M	3* (1756)	AOD (frente a HBPM) reduce la ETV recurrente, pero con más hemorragias. Beneficio clínico neto y mortalidad similares
Moik <i>et al.</i> Res Pract Thromb Haemost 2020 (50)	RS-M	4* (2894)	AOD (frente a HBPM). Iguales datos a ref. previa. Más hemorragias no mayores = 10,4 frente a 6,4 %. Mortalidad comparable. AOD incrementa las hemorragias, fundamentalmente en el cáncer gastrointestinal
Mulder <i>et al.</i> Blood 2020 (51)	RS-M	4* (2607)	AOD (frente a HBPM), similares en eficacia y en seguridad. El riesgo compuesto (eficacia + seguridad) y la mortalidad son similares
Samaranayake <i>et al.</i> Intern Med J 2020 (52)	RS-M	4* (2907)	AOD (frente a HBPM), reducción del 37 % (recurrencia ETV). Sin diferencias de hemorragia mayor, incluidos los cánceres gastrointestinales y genitourinarios. Mayor riesgo de hemorragias totales. Apixabán, menor riesgo de hemorragia
Sidahmed <i>et al.</i> Crit Rev Oncol Hematol 2020 (53)	RS-M	13 (4869)	AOD (frente a AVK), más eficacia y seguridad. AOD (frente a HBPM), más eficacia y peor seguridad. HBPM (frente a AVK), más eficacia y similar seguridad
Yan <i>et al.</i> Front Cardiovasc Med 2020 (54)	RS	4* (2894)	AOD (frente a HBPM), más eficacia (recurrencia ETV) y similar hemorragia mayor. Más riesgo de hemorragia relevante no mayor. Edoxabán, mejor perfil de eficacia y apixabán de seguridad. Mejor beneficio clínico neto para edoxabán
Dong <i>et al.</i> Ann Pharmacother 2021 (55)	RS-M	8 (5856)	AOD, significativamente mayor eficacia respecto a la terapia convencional. Los ADO, mayor riesgo, no significativo de hemorragia frente a HBPM, y menor riesgo respecto a las AVK
Song <i>et al.</i> Ann Transl Med 2021 (56)	RS-M	18 (7319)	AOD, especialmente rivaroxabán (frente a HBPM), reducen significativamente la recurrencia de ETV y de TVP, pero no de EP. Los AOD no incrementan el riesgo de sangrado mayor, pero sí los relevantes no mayores, especialmente rivaroxabán

*Estas RS/M únicamente incluyen ensayos aleatorios y controlados, específicos AOD-ETV-cáncer (ver tabla II).

Nota: hasta la publicación de los ensayos específicos sobre AOD-ETV-cáncer (Hokusay VTE cancer, SELECT-D, ADAM VTE y CARAVAGGIO), las diferentes RS/M incorporaban en su análisis los subgrupos de pacientes con cáncer de los grandes ensayos controlados y aleatorizados sobre AOD (RECOVER I y II, EINSTEIN DVT y PE, AMPLIFY o Hokusay-VTE para dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán, respectivamente) y otros estudios observacionales. A partir de 2018, las RS/M incluían al menos un ensayo específico AOD-ETV-cáncer.

los pacientes de alto riesgo de hemorragia (por ejemplo, cáncer del tracto digestivo), pues algunos AOD presentan mayor riesgo de hemorragia, fundamentalmente las denominadas hemorragias clínicamente relevantes no mayores.

Guías de práctica clínica

GPC generales (ETV)

En 2016, la décima edición de la guía del American College of Chest Physicians (ACCP) incluyó por primera vez una recomendación sobre los AOD en el tratamiento de la ETV en pacientes con cáncer (57).

En 2021, la European Society for Vascular Surgery (ESVS) ha publicado la primera GPC de esta sociedad sobre el manejo de la ETV. En ella existe un capítulo dedicado al tratamiento de la ETV asociada al cáncer, incluyendo los AOD y proponiendo una recomendación al respecto (58).

GPC específicas (ETV en cáncer)

La International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) publicó sus primeras GPC sobre profilaxis y tratamiento de la ETV en pacientes con cáncer en 2013. Estas se revisaron en 2016 y en 2019 (59). Dichas guías han sido avaladas por la International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Como aspecto específico, cabe referir que en 2018 la Scientific and Standardization Committee de la ISTH (60) publicó recomendaciones específicas del papel de los AOD en el tratamiento de la ETV asociada a cáncer.

La American Society of Clinical Oncology (ASCO) publicó en 2007 sus primeras GPC sobre profilaxis y tratamiento de la ETV en pacientes con cáncer. Revisiones posteriores se publicaron en 2013, 2015 y 2019 (61).

Finalmente, en 2021, la American Society of Hematology (ASH) publicó su GPC específica para ETV-cáncer, coordinada con otros nueve paneles de la ASH y el centro McMaster (paneles que abordaban otros aspectos de la ETV) (62).

Las recomendaciones de las referidas GPC se presentan "literalmente" en el anexo 1. Siguiendo

a Pernaud (63), podemos resumir que las directrices recomiendan los AOD como alternativa aceptable a las HBPM para el tratamiento de ETV asociado con cáncer, pero sugieren HBPM en pacientes con cáncer gastrointestinal o historia de hemorragia digestiva. En cualquier caso, los AOD permiten una individualización del tratamiento.

CONCLUSIONES

1. El perfil farmacológico de los AOD, fármacos próximos al anticoagulante ideal, los hacen muy atractivos para médicos y pacientes.
2. Los AOD han revolucionado el tratamiento de la ETV en general y la ETV-asociada al cáncer en particular.
3. La evidencia científica sobre los AOD en el tratamiento de la ETV asociada a cáncer comienza a ser importante.
4. Se dispone de información sólida sobre el tratamiento de la fase inicial y a largo plazo (6 meses) de la ETV asociada a cáncer. Por el contrario, apenas existe información sobre la extensión del tratamiento (pasados 6 meses) de la ETV asociada a cáncer, aspecto este último relevante en este tipo de pacientes.
5. Los AOD muestran mayor eficacia (prevención de recurrencias de la ETV) y similar seguridad (hemorragias mayores) respecto a las HBPM.
6. Los AOD presentan mayor número de hemorragias clínicamente relevantes no mayores que las HBPM. Los cánceres gastrointestinales y urológicos presentan mayor predisposición a las hemorragias durante el empleo de los AOD.
7. De los cinco AOD comercializados, solo tres (edoxabán, rivaroxabán y apixabán) tienen ensayos específicos (ETV-cáncer). Existen algunas diferencias entre los distintos AOD en lo que respecta a su perfil de riesgo/beneficio y beneficio neto.
8. En la decisión de prescribir un AOD, es muy importante atender las preferencias del paciente y decidir sobre: ¿riesgos o beneficios?, ¿tratamiento oral o parenteral?, ¿costes?, etc.

Anexo 1. Tratamiento de la ETV en pacientes con cáncer. Recomendaciones de las guías de práctica clínica sobre anticoagulantes orales directos (AOD)

Guías generales sobre ETV

ACCP, 2016 (57)

- Para ETV y sin cáncer, como terapia anticoagulante a largo plazo, sugerimos AOD (grado 2B) en lugar de AVK.
- Para ETV y cáncer, sugerimos HBPM en lugar de AVK (grado 2B), dabigatrán (grado 2C), rivaroxabán (grado 2C), apixabán (grado 2C) o edoxabán (grado 2C).

ESVS, 2021 (58)

Recomendación 65. En pacientes seleccionados con cáncer asociado a TVP, con el cáncer no localizado en los sistemas gastrointestinal o genitourinario, debe considerarse un AOD aprobado para el tratamiento inicial y prolongado (recomendación IC).

Guías específicas sobre ETV-cáncer

ITAC e ISTH, 2019 (59)

Tratamiento inicial de la ETV-cáncer

- Se recomienda HBPM si el aclaramiento de creatinina es ≥ 30 ml/m (grado 1B). Es preferible la dalteparina a régimen de 1 al día, salvo pacientes con riesgo de hemorragia (2 al día).
- En pacientes sin riesgo de hemorragia gastrointestinal o genitourinaria, regímenes de rivaroxabán (primeros 10 días) o edoxabán (iniciado a los 5 días de una anticoagulación parenteral) pueden estar indicados en esta fase del tratamiento si el aclaramiento de creatinina es ≥ 30 ml/m (grado 1B).

Tratamiento de mantenimiento (hasta 6 meses) y a largo plazo (más allá de 6 meses)

- HBPM es preferible sobre AVK (grado 1A). La inyección subcutánea puede suponer una carga para el paciente.
- Los AOD están recomendados cuando el aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/m, en ausencia de interacciones con otras mediciones o si existe la imposibilidad de absorción digestiva (grado 1A). Hay que usarlos con precaución en pacientes con cánceres gastrointestinales, fundamentalmente con edoxabán y rivaroxabán.
- HBPM o AOD deben emplearse un mínimo de 6 meses (grado 1A).
- Después de los 6 meses, la decisión de continuar la anticoagulación (HBPM o AOD) debe basarse en una evaluación individual del riesgo/beneficio, tolerancia, disponibilidad del fármaco, preferencia del paciente y actividad del cáncer.

Tratamiento de ETV recurrente en pacientes bajo anticoagulación

En esta situación existen 3 opciones a considerar:

1. Aumentar un 20-25 % la HBPM o cambiar a AOD.
2. Para AOD, cambiar a HBPM.
3. Para AVK, cambiar a HBPM o AOD.

SSC-ISTH, 2018 (60)

- Recomendamos tratamientos individualizados después de una toma de decisiones compartida con los pacientes. Se incorporan las preferencias del paciente (por ejemplo, mayor reducción de la recurrencia, pero mayor sangrado con AOD).

(Continúa en la página siguiente)

Anexo 1 (Cont.). Tratamiento de la ETV en pacientes con cáncer. Recomendaciones de las guías de práctica clínica sobre anticoagulantes orales directos (AOD)

- Sugerimos AOD en pacientes con diagnóstico agudo de ETV y cáncer, bajo riesgo de hemorragia y ausencia de interacciones fármaco-fármaco. Las HBPM constituyen una alternativa aceptable. Actualmente, edoxabán y rivaroxabán son los únicos AOD que se han comparado con HBPM en ensayos sobre poblaciones con cáncer.
- Sugerimos HBPM en pacientes con diagnóstico agudo de ETV y cáncer y alto riesgo de hemorragia, incluidos los pacientes con cánceres gastrointestinales y del tracto genitourinario o pacientes con anomalías activas de la mucosa gastrointestinal, como úlceras duodenales, gastritis, esofagitis o colitis. Los AOD específicos (edoxabán y rivaroxabán) son alternativas aceptables si no hay interacciones fármaco-fármaco.

ASCO, 2019 (61)

Pregunta clínica 4. ¿Cuál es el mejor tratamiento de la ETV en pacientes con cáncer: tratamiento establecido y prevención de recidivas?

- Recomendación 4.1. La anticoagulación inicial puede incluir HBPM, HNF fondaparinux o rivaroxabán. Para pacientes que inician el tratamiento con anticoagulación parenteral, se prefiere la HBPM a la HNF durante los primeros 5-10 días de anticoagulación. Para el paciente con cáncer con ETV recién diagnosticado que no tiene insuficiencia renal (definida como un aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), evidencia de alta calidad y recomendación fuerte.
- Recomendación 4.2. Para la anticoagulación a largo plazo, se recomienda HBPM, edoxabán o rivaroxabán durante al menos 6 meses. Se prefieren debido a su mayor eficacia sobre los AVK. Los AVK son inferiores, pero pueden usarse si no puede accederse a HBPM o AOD. Hay un aumento del riesgo de hemorragia grave con AOD, particularmente observado en neoplasias gastrointestinales y potencialmente genitourinarias. La precaución con los AOD también está justificada en otros entornos con alto riesgo de hemorragia de las mucosas. Debe comprobarse la interacción fármaco-fármaco antes de usar un AOD (evidencia de alta calidad y recomendación fuerte).
- Recomendación 4.3. La anticoagulación con HBPM, AOD o AVK más allá de los 6 meses iniciales debe seleccionarse para pacientes con cáncer activo, enfermedad metastásica o aquellos que reciben quimioterapia. La anticoagulación más allá de los 6 meses debe evaluarse de forma independiente para garantizar un perfil de riesgo-beneficio favorable (evidencia de baja calidad; recomendación: de débil a moderada).

ASH, 2021 (62)

- Recomendaciones 20, 21 y 22. Para pacientes con cáncer y ETV se sugiere AOD (apixabán o rivaroxabán) o HBPM para el tratamiento inicial (recomendación condicional, certeza muy baja). Si no se utiliza un AOD, se recomienda HBPM sobre UFH (recomendación fuerte, certeza moderada) y HBPM sobre fondaparinux (recomendación condicional, certeza muy baja) para el tratamiento inicial de la ETV en pacientes con cáncer.
- Observaciones: el periodo de tratamiento inicial es de 5-10 días a partir del diagnóstico de ETV. Solo se han aprobado 2 AOD (apixabán y rivaroxabán) para el periodo de tratamiento inicial. Los AOD deben usarse con cuidado en pacientes con cánceres gastrointestinales por el mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal.

(Continúa en la página siguiente)

Anexo 1 (Cont.). Tratamiento de la ETV en pacientes con cáncer. Recomendaciones de las guías de práctica clínica sobre anticoagulantes orales directos (AOD)

La HNF podría preferirse a la HBPM en pacientes con cáncer e insuficiencia renal grave. Podría considerarse el uso de fondaparinux en pacientes con cáncer y ETV y antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina.

- Recomendaciones 23, 24 y 25. Para el tratamiento a corto plazo de la ETV (primeros 3-6 meses) en pacientes con cáncer activo, se sugiere AOD (apixabán, edoxabán o rivaroxabán) sobre HBPM (recomendación condicional, certeza baja). También se sugiere AOD sobre VKA (recomendación condicional, certeza muy baja). Si no se utiliza un AOD, se sugiere HBPM en lugar de AVK (recomendación condicional, certeza moderada).
- Observaciones: los AOD deben usarse con cuidado en pacientes con cánceres gastrointestinales debido al mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal. La elección del tratamiento debe basarse en el entorno clínico específico para minimizar riesgos después de considerar posibles interacciones farmacológicas, el riesgo de hemorragia, la preferencia del paciente y la disponibilidad de las opciones de tratamiento, incluidos los costes. Generalmente, se prefiere AVK a HBPM y AOD para pacientes con cáncer e insuficiencia renal grave. Los inhibidores directos del factor Xa (apixabán, edoxabán y rivaroxabán) son los únicos AOD que se evaluaron para el tratamiento a corto plazo de la ETV en pacientes con cáncer. Los diferentes AOD tienen distintas interacciones farmacológicas.
- Recomendaciones 32, 33 y 34. Para los pacientes con cáncer activo y ETV, se sugiere anticoagulación a largo plazo para la profilaxis secundaria (6 meses) en lugar de un tratamiento a corto plazo solo (3-6 meses) (recomendación condicional, certeza baja). Para los pacientes con cáncer activo y ETV que reciben anticoagulación a largo plazo para la profilaxis secundaria, se sugiere continuar con la anticoagulación indefinida en lugar de interrumpirla después de completar un período definitivo de anticoagulación (recomendación condicional, certeza muy baja). Para los pacientes con cáncer activo y ETV que requieren anticoagulación a largo plazo (6 meses), se sugiere el uso de AOD o HBPM (recomendación condicional, certeza muy baja). Observaciones: debe considerarse la anticoagulación a largo plazo para la profilaxis secundaria de ETV en pacientes con cáncer. En ausencia de contraindicaciones para la anticoagulación, como hemorragia mayor, los beneficios de la anticoagulación a largo plazo superan los daños. La anticoagulación a largo plazo puede suspenderse cuando los pacientes ya no tienen un alto riesgo de ETV recurrentes o si los pacientes están entrando en las últimas semanas de vida. La decisión de utilizar anticoagulación a largo plazo dependerá del tipo y del estadio del cáncer (por ejemplo, metastásico o no), del pronóstico general, de las reevaluaciones periódicas del riesgo de ETV recurrente y de hemorragia, de las comorbilidades, de los costes y de las preferencias de los pacientes. La elección del anticoagulante también debe basarse en el entorno clínico específico para minimizar el riesgo después de considerar cuidadosamente el riesgo de hemorragia, las interacciones farmacológicas, la preferencia del paciente y la disponibilidad de opciones de tratamiento, incluidos los costes.

ETV: enfermedad tromboembólica venosa; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; AVK: anti vitaminas K; AOD: anticoagulantes orales directos; ACCP: American College Chest Physicians; ESVS: European Society Vascular Surgery; SSC: Scientific and Standardization Committee; ITAC: International Initiative on Thrombosis and Cancer; ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis; ASCO: American Society of Clinical Oncology; ASH: American Society of Hematology.

BIBLIOGRAFÍA

1. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol* 2015;12(8):464-74. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.83
2. Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2012;9(7):e1001275. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001275
3. Frere C, Connors JM, Farge D. Management of Cancer-Associated Thrombosis: An Evolving Area. *Cancers (Basel)* 2020;12(10):2999. DOI: 10.3390/cancers12102999
4. Ording AG, Skjøth F, Søgaard M, Højen AA, Overvad TF, Noble S, et al. Increasing incidence and declining mortality after cancer-associated venous thromboembolism-national wide cohort study. *Am J Med.* 2021:S0002-9343(21)00114-5.
5. Francis CW, Kessler CM, Goldhaber SZ, Kovacs MJ, Monreal M, Huisman MV, et al. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the DALTECAN Study. *J Thromb Haemost* 2015;13(6):1028-35. DOI: 10.1111/jth.12923
6. Lozano Sánchez FS. Nuevos anticoagulantes orales en el tratamiento de la trombosis venosa profunda. *Angiología* 2012;64(5):212-7. DOI: 10.1016/j.angio.2012.04.002
7. Lozano FS, Arcelus JI, Monreal M. Nuevos anticoagulantes orales. *Angiología* 2010;62(1):26-32. DOI: 10.1016/S0003-3170(10)70007-9
8. Lozano Sánchez F. Anticoagulantes orales directos. En *Notas históricas sobre la trombosis venosa*. Lozano F (editor). Salamanca: Kadmos; 2015. p. 79-85.
9. Trousseau A. *Ulcere chronique simple de l'estomac*. Clin Med Hop Dieu de Paris. Paris: J-B Balliere et fils 1865(3).
10. Sproul EE. Carcinoma and venous thrombosis: frequency of association of carcinoma in body or tail of pancreas with multiple venous thrombosis. *Am J Cancer* 1938;34:566-85.
11. Schmaier AA, Ambesh P, Campia U. Venous thromboembolism and cancer. *Curr Cardiol Rep* 2018;20(10):89. DOI: 10.1007/s11886-018-1034-3
12. Mandala M, Reni M, Cascinu S, Barni S, Floriani I, Cereda S, et al. Venous thromboembolism predicts poor prognosis in irresectable pancreatic cancer patients. *Ann Oncol* 2007;18(10):1660-15. DOI: 10.1093/annonc/mdm284
13. Fuentes HE, Oramas DM, Paz LH, Wang Y, Andrade XA, Tafur AJ. Venous thromboembolism is an independent predictor of mortality among patients with gastric cancer. *J Gastrointest Cancer* 2018;49(4):415-21. DOI: 10.1007/s12029-017-9981-2
14. 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. DOI: 10.1182/blood-2007-10-116327
15. Ghukasyan R, Donahue TR. Cancer-Related Venous Thromboembolism as a Complication and Negative Prognostic Factor. *Gastroenterology* 2020;158(5):1214-5. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.017
16. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, Tagalakis V, Shivakumar S, Schattner A, et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2019;380(10):711-9. DOI: 10.1056/NEJMoa1814468
17. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, Vadhan-Raj S, Riess H, Wun T, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med* 2019;380(8):720-8. DOI: 10.1056/NEJMoa1814630
18. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al; RE-COVER study group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361(24):2342-52. DOI: 10.1056/NEJMoa0906598
19. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, et al; RE-COVER II trial investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014;129(7):764-72. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004450
20. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Eng J Med* 2010;363:(26)2499-510.
21. EINSTEIN-PE Investigators; Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366(14):1287-97. DOI: 10.1056/NEJMoa1113572
22. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al; the AMPLIFY investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013(9);369:799-808. DOI: 10.1056/NEJMoa1302507
23. Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013 (15);369:1406-15. DOI: 10.1056/NEJMoa1306638
24. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al; RE-MEDY trial investigators; RE-SONATE trial investigators. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368(8):709-18. DOI: 10.1056/NEJMoa1113697
25. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, Bauersachs R, Beyrer-Westendorf J, Bounameaux H, et al. EINSTEIN CHOICE investigators. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2017;376(13):1211-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1700518
26. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al; AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368 (8):699-708. DOI: 10.1056/NEJMoa1207541

27. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;378(7):615e24. DOI: 10.1056/NEJMoa1711948
28. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018;36(20):2017e23. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.8034
29. McBane II R, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, Zemla T, Ashrani A, Tafur A, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy associated venous thromboembolism: the ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost* 2020;18(2):411e21. DOI: 10.1111/jth.14662
30. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman MV, Connors JM, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med* 2020;382(17):1599e607. DOI: 10.1056/NEJMoa1915103
31. Carrier M, Cameron C, Delluc A, Castellucci L, Khorana AA, Lee AY. 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. DOI: 10.1016/j.thromres.2014.09.039
32. Posch F, Königsbrügge O, Zielinski Ch, Pabinger I, Ay C. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: A network meta-analysis comparing efficacy and safety of anticoagulants. *Thromb Res* 2015;136(3):582-9. DOI: 10.1016/j.thromres.2015.07.011
33. Vedovati MC, Germini F, Agnelli G, Becattini C. Direct oral anticoagulants in patients with VTE and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2015;147(2):475-83. DOI: 10.1378/chest.14-0402
34. Di Minno MND, Ageno W, Lupoli R, Conte G, van Es N, Buller HR, et al. Direct oral anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in patients with cancer: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur Respir J* 2017;50(3):1701097. DOI: 10.1183/13993003.01097-2017
35. Al Yami MS, Badreldin HA, Mohammed AH, Elmubark AM, Alzahrani MY, Alshehri AM. Direct oral anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism in patients with active malignancy: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2018;46(2):145-53. DOI: 10.1007/s11239-018-1696-0
36. Sobieraj DM, Baker WL, Smith E, Sasiela K, Trexler SE, Kim O, et al. Anticoagulation for the Treatment of Cancer-Associated Thrombosis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Trials. *Clin Appl Thromb Hemost* 2018;24(9 suppl):182S-7S. DOI: 10.1177/1076029618800792
37. Vedovati MC, Giustozzi M, Bonitta G, Agnelli G, Becattini C. Efficacy and safety of anticoagulant agents in patients with venous thromboembolism and cancer: A network meta-analysis. *Thromb Res* 2018;170:175-80. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.08.023
38. Dong Y, Wang Y, Ma RL, Liu M, Gao JZ, Su WY, et al. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants versus low-molecular-weight heparin in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2019;48(3):400-12. DOI: 10.1007/s11239-019-01871-4
39. Fuentes HE, McBane 2nd RD, Wysokinski WE, Tafur AJ, Loprinzi ChL, Murad MH, et al. Direct Oral Factor Xa Inhibitors for the Treatment of Acute Cancer-Associated Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2019;94(12):2444-54. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.05.035
40. Kirkilesis GI, Kakkos SK, Tsolakis IA. Editor's Choice-A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of anticoagulation in the treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2019;57(5):685-701. DOI: 10.1016/j.ejvs.2018.11.004
41. Li A, García DA, Lyman GH, Carrier M. Direct oral anticoagulant (DOAC) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2019;173:158-63. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.02.144
42. Rossel A, Robert-Ebadi H, Combescurie C, Grosgrain O, Stirnemann J, Addeo A, et al. 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
43. Wang Y, Lv H, Li D, Chen C, Gu G, Sun Y, et al. 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
44. Yang M, Li J, Sun R, Wang Y, Xu H, Yang B, et al. Comparison between direct factor Xa inhibitors and low-molecular-weight heparin for efficacy and safety in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: A meta-analysis. *J Cancer Res Ther* 2019;15(7):1541-6. DOI: 10.4103/jcrt.JCRT_68_19
45. Bhatia K, Uberoi G, Bajaj NS, Jain V, Arora S, Tafur A, et al. Meta-Analysis Comparing Direct Oral Anticoagulants to Low Molecular Weight Heparin for Treatment of Venous Thromboembolism in Patients With Cancer. *Am J Cardiol* 2020;133:175-8. DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.07.027
46. Desai A, Gyawali B. Assessing the benefits and harms of direct oral anticoagulants in patients with cancer for the prophylaxis and treatment of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Ecancermedicalscience* 2020;14:1091. DOI: 10.3332/ecancer.2020.1091
47. Desai R, Koipallil GK, Thomas N, Mhaskar R, Visweshwar N, Laber D, et al. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants for secondary prevention of cancer associated throm-

- bosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep* 2020;10(1):18945. DOI: 10.1038/s41598-020-75863-3
48. Giustozzi M, Agnelli G, del Toro-Cervera J, Klok FA, Rosovsky RP, Martin AC, et al. Direct oral anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism associated with cancer: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2020;120(7):1128-36. DOI: 10.1055/s-0040-1712098
 49. Mai V, Tanguay VF, Guay CA, Bertolotti L, Magnan S, Turgeon AF, et al. DOAC compared to LMWH in the treatment of cancer related-venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2020;50(3):661-7. DOI: 10.1007/s11239-020-02055-1
 50. Moik F, Posch F, Zielinski C, Pabinger I, Ay C. Direct oral anticoagulants compared to low-molecular-weight heparin for the treatment of cancer-associated thrombosis: Updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Res Pract Thromb Haemost* 2020;4(4):550-61. DOI: 10.1002/rth2.12359
 51. Mulder FI, Bosch FTM, Young AM, Marshall A, McBane RD, Zemla TJ, et al. Direct oral anticoagulants for cancer-associated venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2020;136(12):1433-41. DOI: 10.1182/blood.2020005819
 52. Samaranyake CB, Anderson J, McCabe C, Zahir SF, Upham J, Keir G. Direct oral anticoagulants for cancer-associated venous thromboembolisms: a systematic review and network meta-analysis. *Intern Med J* 2020;8. DOI: 10.1111/imj.15049
 53. Sidahmed S, Abdalla A, Kheiri B, Bala A, Salih M, Bachuwa G, et al. Anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: A comprehensive systematic review, pairwise and network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020;152:103005. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2020.103005
 54. Yan YD, Ding Z, Pan MM, Xia Q, Cui JJ, Wang LW, et al. Net clinical benefit of direct oral anticoagulants in patients with cancer and venous thromboembolism: A systematic review and trade-off analysis. *Front Cardiovasc Med* 2020;7:586020. DOI: 10.3389/fcvm.2020.586020
 55. Dong S, Zhang Y, Li Y, Li Y, Miao Y, Zhao R, et al. Direct oral anticoagulant for the treatment of VTE in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2021;55(4):430-9. DOI: 10.1177/1060028020960037
 56. Song X, Liu Z, Zeng R, Shao J, Liu B, Zheng Y, et al. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis on the efficacy and safety of different direct oral anticoagulants (DOACs). *Ann Transl Med* 2021;9(2):162. DOI: 10.21037/atm-20-8156
 57. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jiménez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016;149(2):315-52. DOI: 10.1016/j.chest.2015.11.026
 58. Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, Bauersachs R, Bellmunt-Montoya S, Black SA, et al. Editor's Choice-European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2021;61(1):9-82. DOI: 10.1016/j.ejvs.2020.09.023
 59. Farge D, Frere C, Connors JM, Ay C, Khorana AA, Muñoz A, et al; International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2019;20(10):e566-e81. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30750-8
 60. Khorana AA, Noble S, Lee AYY, Soff G, Meyer G, O'Connell C, et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *Thromb Haemost* 2018;16(9):1891-4. DOI: 10.1111/jth.14219
 61. 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. *J Clin Oncol* 2020;38(5):496-520. DOI: 10.1200/JCO.19.01461
 62. Lyman GH, Carrier M, Ay C, Di Nisio M, Hicks LK, Khorana AA, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv* 2021;5(4):927-74. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003442
 63. Pernod G, Joly M, Sonnet B. Direct oral anticoagulant (DOAC) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for the treatment of cancer-associated thrombosis (which agent for which patient). *J Med Vasc* 2020;45(6S):6S17-23. DOI: 10.1016/S2542-4513(20)30515-0