



Alteraciones trombóticas en el cáncer: una revisión práctica

Thrombotic alterations in cancer: a practical review.

José David Arrieta-Sibaja,¹ Mabel Dahiana Roldán-Tabares,¹ Lina María Martínez-Sánchez²

Resumen

La asociación entre el cáncer y la trombosis vascular se conoce desde 1865, cuando Rousseau informó la asociación entre la tromboflebitis migratoria en pacientes con neoplasias malignas, actualmente se sabe que los pacientes con cáncer tienen un riesgo más alto que la población general de padecer trombosis vascular debido a las interacciones entre los factores del paciente, el tumor, los factores relacionados con el tratamiento y ciertos biomarcadores de la enfermedad; sin embargo, la manifestación clínica de pacientes con trombosis vascular no muestra diferencias entre el grupo de pacientes con cáncer, en comparación con los que no lo padecen. Estudios recientes muestran que la administración de anticuerpos monoclonales como terapia de direccionamiento estromal del cáncer logra extravasar selectivamente a los tumores por su angiogénesis. Existe relación entre las neoplasias y la trombosis hasta el punto que una puede predisponer de forma directa a la concurrencia de la otra. El diagnóstico temprano de la trombosis es importante porque es la segunda causa de muerte en los pacientes oncológicos y el tratamiento debe enfocarse en procedimientos no solo para tratar la trombosis, sino también para tratar la neoplasia.

PALABRAS CLAVE: Neoplasias; hemostasia; trombosis; tromboembolia venosa.

Abstract

The association between cancer and vascular thrombosis has been known since 1865, when Rousseau reported the association between migratory thrombophlebitis in patients with malignant neoplasms; it is now known that cancer patients have a higher risk than the general population for developing vascular thrombosis for the interactions between the patient's factors, the tumor, the factors related to the treatment and certain biomarkers of the disease; however, the clinical presentation of patients with vascular thrombosis does not show differences between the group of patients with cancer, compared with those who do not. Recent studies show that the use of monoclonal antibodies as cancer stromal targeting therapy selectively extravasates tumors by their angiogenesis. There is a relationship between neoplasms and thrombosis to the point that one can predispose directly to the concurrence of the other. Early diagnosis of thrombosis is important as it is the second cause of death in oncological patients and treatment should focus on procedures to treat thrombosis and also to treat neoplasia.

KEYWORDS: Neoplasms; Hemostasis; Thrombosis; Venous thromboembolism.

¹ Estudiante de Medicina.

² Bacterióloga, especialista en Hematología, Magíster en Educación.

Universidad Pontificia Bolivariana, sede Robledo. Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Medellín, Colombia.

Recibido: 26 de septiembre 2019

Aceptado: 26 de mayo 2019

Correspondencia

José David Arrieta Sibaja
jose.arrietas@upb.edu.co

Este artículo debe citarse como:

Arrieta-Sibaja JD, Roldán-Tabares MD, Martínez-Sánchez LM. Alteraciones trombóticas en el cáncer: una revisión práctica. Med Int Méx. 2021; 37 (6): 998-1007.



ANTECEDENTES

La asociación entre el cáncer y la trombosis vascular se conoce desde 1865, cuando Trousseau informó una asociación entre la tromboflebitis migratoria en pacientes con neoplasias malignas;^{1,2,3} desde entonces los procesos trombóticos son una alteración recurrente conocida en los pacientes oncológicos que se presenta en 13 de cada 1000 pacientes con cáncer y hasta 58 por cada 1000 en aquellos grupos de alto riesgo;^{4,5} convirtiéndose en la segunda causa de muerte más común en este tipo de pacientes.⁶

Sin embargo, las tasas de tromboembolismo venoso (TEV) varían de acuerdo con los diferentes tipos de cáncer, agrupándose en tres categorías según el riesgo de padecer el evento: riesgo alto de cáncer de páncreas, ovario, cerebro, estómago y de origen hematológico; riesgo intermedio en el cáncer de colon y pulmón, y riesgo bajo para el de mama y próstata.^{7,8}

El cáncer y el tromboembolismo venoso están relacionados bidireccionalmente, esto se evidencia con la susceptibilidad de padecer tromboembolismo venoso en pacientes con cáncer que es 4 a 7 veces mayor comparado con la población general;^{2,3,9} y aproximadamente el 20% de los pacientes que cursan con tromboembolismo venoso se encuentran afectados por cáncer;¹⁰ paradójicamente hasta un 10% de los pacientes con tromboembolismo venoso idiopático son diagnosticados con cáncer en el plazo de un año.^{5,11} Asimismo, se ha demostrado que el sistema de coagulación desempeña un papel importante en la aparición de los tumores malignos, estudios demuestran la estrecha relación que existe entre la formación de trombos, la aparición de tumores, los procesos angiogénicos y la expansión metastásica asociada con éstos.¹²

FISIOPATOLOGÍA

Además de describir la asociación entre la trombosis y la malignidad, Trousseau sugirió que la fisiopatología de la trombosis en el cáncer no solo se debía a la obstrucción mecánica del flujo sanguíneo, sino a un cambio en el sistema de coagulación, desde entonces se planteó que las alteraciones de los factores de coagulación, el aumento de la adherencia plaquetaria y la disminución de la fibrinólisis eran posibles mecanismos para explicar la trombosis asociada con el cáncer.^{1,8,13}

Al guardar una relación mutua, se deduce que una de las enfermedades puede predisponer de forma directa a la concurrencia de la otra, esto se evidencia en el balance entre los oncogenes y genes supresores de tumores; la activación de los oncogenes RAS o MET o la inactivación de genes supresores como p53 o PTEN (homólogo de fosfatasa y tensina) induce la expresión de genes protrombóticos, particularmente el factor tisular, encargado de iniciar el proceso de agregación plaquetaria, llevando a que el proceso de coagulación de la sangre se inicie tanto por la vía intrínseca como extrínseca.^{13,14,15} La coagulación por la vía intrínseca en el tejido tumoral produce varias bradicininas, mientras que en la vía extrínseca se produce el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), ambos mediadores químicos son factores de permeabilidad vascular que tienen la capacidad de producir varios eventos de inflamación seguidos de la acumulación de fibroblastos asociados con el cáncer y otras células.¹⁵⁻¹⁸

Estudios actuales proponen que cuando la formación de un trombo se produce por efecto del cáncer se promueve el desarrollo de un estroma rico en fibrina insoluble, en el que se da un espaciamiento desigual del anticuerpo monoclonal (mAb) generado por un solo clon de linfocitos B,

esto a su vez limita en gran medida el potencial de eficacia de los tratamientos mediados por mAb, como se hablará más adelante.¹⁹

Cabe destacar la relación bidireccional entre las neoplasias y el tromboembolismo venoso en un estudio realizado por Falanga y su grupo en el que se plantea que existe un significativo aumento en la evidencia en el papel que cumplen los mecanismos de activación hemostática en la aparición y progresión del cáncer, esta relación se da principalmente por la activación de los mecanismos procoagulantes en el individuo en respuesta al daño causado por las células neoplásicas, estos procesos generan biomarcadores sanguíneos efectivos que aumentan de forma significativa el conocimiento para la evaluación del riesgo de neoplasias en individuos sanos por el estado de protrombótico, lo que favorecería la anticipación en el diagnóstico y pronóstico de la recurrencia del cáncer.²⁰

MANIFESTACIÓN CLÍNICA

La manifestación clínica del tromboembolismo venoso no muestra diferencias entre el grupo de pacientes con cáncer, comparado con los que no lo padecen; este proceso patológico inicia la mayor parte de las veces en los senos venosos de los músculos del miembro inferior, desencadenando un cuadro clínico consistente en dolor, aumento de temperatura y volumen intersticial de la zona, además, cianosis en la extremidad afectada.²¹ Sin embargo, se ha reportado en algunos estudios una incidencia de tromboembolismo venoso asintomático de hasta el 52% de los pacientes hospitalizados, de estos casos el 25% se manifiestan en las venas de los miembros inferiores y posterior a siete días sin tratamiento también suelen asociarse con tromboembolismo pulmonar, situación que debe tenerse en cuenta al momento de sospechar y diagnosticar de manera temprana esta enfermedad.^{22,23}

La mayoría de los pacientes con tromboembolismo venoso generado por un tumor cancerígeno son ancianos;²⁴ la mayoría de éstos pueden cursar con una clínica consistente en edema con fóvea, decoloración, hiperestesia y venas colaterales superficiales en la extremidad afectada por la trombosis;²¹ asimismo, un paciente que está cursando con un tromboembolismo venoso puede padecer hemoptisis, disnea y dolor en el tórax, aunque hay estudios en los que estas características no ocurren.^{24,25} Sin embargo, pueden ocurrir otros síntomas, como dolor en la espalda, hombros o abdomen superior, mareos, desmayos, respiración dolorosa, sibilancias, aparición de arritmias cardiacas y cualquier otro síntoma en el tórax que no sea explicado por otra causa.^{21,26}

FACTORES DE RIESGO

Los pacientes con cáncer tienen un riesgo más alto que la población general de padecer tromboembolismo venoso debido a las interacciones entre los factores del paciente, el tumor, los factores relacionados con el tratamiento y ciertos biomarcadores de la enfermedad.^{27,28}

Factores relacionados con el paciente: incluyen sexo, edad, trombofilia hereditaria y comorbilidades, como la diabetes mellitus, un índice de masa corporal alto, una puntuación alta en la escala del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), antecedentes de tromboembolismo venoso y la inflamación.^{28,29}

Factores relacionados con el tumor: se encuentran el sitio, la histología, el padecimiento de cáncer en estadios iniciales o en un estadio metastásico; de la misma forma, los tipos de cáncer más asociados con el tromboembolismo venoso son el cáncer de páncreas, cerebro, pulmón, del aparato gastrointestinal y genitourinario y los cánceres hematológicos.^{28,29}



Factores asociados con el tratamiento: los catéteres venosos centrales son ampliamente utilizados en los pacientes que reciben tratamientos oncológicos; su uso se ha incrementado en este grupo poblacional porque permiten una administración de quimioterapia más sencilla y eficaz, disminuyen las complicaciones locales en relación con agentes específicos, han mostrado disminución del tiempo de hospitalización, permiten extracción de muestras de forma rápida, una transfusión más segura de hemoderivados, y la administración de nutrición parenteral, entre otros; sin embargo, el uso de catéteres venosos centrales en la cotidianidad puede causar complicaciones, entre ellas las que ocurren más comúnmente en la etapa temprana en relación con el procedimiento son las hemorragias, arritmias cardiacas y embolismos gaseosos, y entre las complicaciones tardías están la infección, la trombosis de miembros superiores y el mal funcionamiento de la vía.³⁰

La incidencia de trombosis venosa profunda relacionada con catéter venoso central estudiada en ensayos clínicos con distribución al azar muestra gran variación; sin embargo, se ha notado aumento en su manifestación, en donde estudios como el de Young y su grupo muestran una incidencia del 5.1% en pacientes con tumores sólidos que recibieron profilaxis con warfarina.³¹ La localización más frecuente de este tipo de trombosis es la vena yugular interna, seguida por las venas braquial, axilar y subclavia;³² y suelen detectarse posterior a 4-8 semanas desde el momento de la colocación del catéter; cabe resaltar que un porcentaje elevado de pacientes no manifiestan síntomas, y muchas veces se encuentran de forma incidental en pruebas radiológicas realizadas por razones diferentes; sin embargo, cuando ocurren síntomas, aparecen con una clínica que va desde la existencia de edema, eritema y dolor en la zona ipsilateral de la inserción, hasta eventos más graves, como

síntomas respiratorios y hemodinámicos que pueden llevar a complicaciones severas, como el tromboembolismo pulmonar.³³

Así, aspectos relacionados con el tratamiento del cáncer, como los catéteres, amplifican el efecto protrombótico de las células cancerígenas y produce un daño directo en el endotelio vascular, aumentando así el riesgo de trombosis en los pacientes que reciben terapia, principalmente en los primeros meses del inicio de la enfermedad.^{34,35,36} Asimismo, en la bibliografía se han reportado biomarcadores, como la expresión del factor tisular por parte de las células tumorales, plaquetas > 350,000/mm y leucocitos mayores a 11,000/mm antes de la quimioterapia, como biomarcadores de TEV de alto riesgo.^{5,37}

Asimismo, se ha evidenciado un efecto perjudicial del tromboembolismo venoso en la supervivencia y calidad de vida de los pacientes oncológicos, esto se muestra en el riesgo estimado de muerte en pacientes con cáncer que experimentaron ambos eventos patológicos al mismo tiempo (cáncer y tromboembolismo venoso); el riesgo estimado de muerte fue de aproximadamente el doble en comparación con los pacientes con cáncer sin tromboembolismo venoso; esta reducción en la supervivencia se evidencia en pacientes con múltiples tipos de cáncer y parece ser mayor en los pacientes con neoplasias en estados iniciales o, independientemente del estadio del cáncer, en los primeros tres meses después del diagnóstico de éste;³⁸⁻⁴¹ en contraste con lo anterior, en los pacientes que sobrevivieron a algún tipo de cáncer cuando eran niños y tuvieron remisión de éste, aun en estado adulto, tuvieron mayor riesgo de trombosis y problemas cardiovasculares que la población general, esto evidenciado principalmente por la predisposición a la hipercoagulabilidad por la generación de trombina en estos individuos.^{42,43,44}

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de tromboembolismo venoso en pacientes oncológicos puede realizarse de distintas formas, entre ellas está el dímero D en plasma, que es uno de los paraclínicos más comúnmente usados cuando se sospecha un tromboembolismo venoso; sin embargo, éste es inespecífico para esta enfermedad porque distintas afecciones pueden cursar con valores de dímero D aumentado;⁴⁵ pese a ser inespecífico, un estudio realizado por Jianlong y su grupo permitió concluir que la concentración plasmática de dímero D en pacientes con tumores malignos aumenta significativamente y tiene buen rendimiento diagnóstico y que, incluso, puede utilizarse como índice para evaluar el riesgo de tromboembolismo venoso en pacientes con tumores malignos en los 3 meses siguientes al resultado.⁴⁶

De igual manera, las concentraciones plasmáticas de dímero D y de P-selectina se encuentran considerablemente más altas en pacientes con cáncer en estado metastásico en relación con los que padecen estadios más tempranos de la enfermedad,⁴⁷ y los pacientes con remisión oncológica completa tienen concentraciones más bajas de dímero D y fibrinógeno, mostrando disminución del avance del tromboembolismo venoso.⁴⁸

Existen otros marcadores que muestran la activación plaquetaria durante el cáncer, que pueden funcionar como biomarcadores para el diagnóstico y pronóstico del tromboembolismo venoso relacionado con el cáncer, con resultados muy prometedores; sin embargo, estos marcadores, incluido el dímero D, actualmente son altamente costosos y no están estandarizados de forma clara, por lo que su medición en la práctica clínica resulta compleja.⁴⁹

Sin embargo, actualmente se están investigando otros biomarcadores asociados con la existencia

de enfermedades inflamatorias, malignidad y tromboembolismo venoso, como la E-selectina, L-selectina, protrombina I, fibrinógeno y factor VIII, entre otros, pero, en general no se ha encontrado utilidad en el diagnóstico de tromboembolismo venoso.^{50,51}

Los signos, síntomas y otras comorbilidades del paciente también pueden enfocar el diagnóstico de tromboembolismo venoso, como se mencionó en la manifestación clínica;^{23,52,53} una herramienta que facilita este enfoque es la prueba de Wells (**Cuadro 1**), en la que se asocian algunas características clínicas clásicas que guardan relación con el tromboembolismo venoso con valores numéricos establecidos, de los cuales su puntaje total establece criterios de alta o baja posibilidad de padecer tromboembolismo venoso y ayuda a su pronto diagnóstico.^{52,54}

Los métodos imagenológicos son ampliamente usados para el diagnóstico de tromboembolismo venoso y las enfermedades asociadas con éste, como el tromboembolismo pulmonar. La radiografía de tórax es la exploración inicial de elección en los pacientes con sospecha de tromboembolismo pulmonar, en especial en el ámbito ambulatorio; sin embargo, los hallazgos patológicos son inespecíficos y poco prevalentes. Pese a su baja especificidad para diagnosticar tromboembolismo pulmonar, la radiografía de tórax es útil para descartar otras enfermedades asociadas que puedan explicar los síntomas del paciente.^{55,56}

La ecografía venosa de los miembros inferiores es una prueba diagnóstica de fácil acceso que no utiliza radiación ionizante y, debido a que tiene sensibilidad y especificidad altas (96 y 97%, respectivamente) para el diagnóstico de tromboembolismo venoso tiene alta utilidad clínica, siendo actualmente el método diagnóstico de este tipo más utilizado para la detección de trombos venosos.⁵⁷

**Cuadro 1.** Prueba de Wells

Variable	Puntos
Factores de riesgo	
Parálisis, paresia o inmovilización de miembros inferiores	+1
Venas colaterales superficiales no varicosas	+1
Cáncer activo o tratado con seis meses de anterioridad	+1
Cirugía mayor en las últimas 4 semanas o reposo en cama por más de 3 días	+1
Síntomas y signos	
Edema en el sitio de la extremidad afectada	+1
Hipersensibilidad en el sistema venoso profundo	+1
Inflamación o edema en toda la extremidad	+1
Juicio clínico	
Diagnóstico clínico más probable que tromboembolismo venoso	-2

Interpretación de la prueba:

- Alta probabilidad de tromboembolismo venoso si el puntaje total es mayor de 3 puntos
- Probabilidad intermedia si los valores varían entre 1 y 2 puntos
- Baja probabilidad si éste es menor de un punto.

Fuente: II Consenso SEOM sobre la Enfermedad Tromboembólica en pacientes con Cáncer, Barcelona 2013.

La venografía por resonancia magnética es una prueba diagnóstica para los pacientes en los que no es factible la ecografía venosa de los miembros inferiores, como en aquéllos con obesidad mórbida, o en los que los resultados de la prueba anterior no fueron asertivos; sin embargo, ésta tiene menor sensibilidad (93%) y especificidad (96%) en relación con la prueba anterior y aún no se ha aceptado en un estudio de manejo, por esta razón no puede recomendarse su uso de forma rutinaria.^{58,59}

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento del tromboembolismo venoso agudo se basan en prevenir la extensión de la trombosis venosa profunda, evitar el tromboembolismo pulmonar mortal, el tromboembolismo venoso recurrente y las posteriores complicaciones a largo plazo de la trombosis venosa profunda, como el síndrome poststrombótico y la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.⁵

De acuerdo con las guías de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), se recomienda prescribir un tratamiento anticoagulante, preferiblemente con heparinas de bajo peso molecular durante los primeros 5 a 10 días de tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida y la embolia pulmonar, así como para la profilaxis secundaria a largo plazo durante al menos 6 meses en estos pacientes;^{60,61} asimismo, hoy día no se cuenta con información suficiente para la administración de nuevos anticoagulantes para el tratamiento de tromboembolismo venoso en pacientes con cáncer, por lo que no es recomendable su administración, ya que éstos tienen interacciones mínimas entre los alimentos y los medicamentos, pudiéndose ver afectados por los fármacos quimioterapéuticos que inducen o inhiben el transporte de la glicoproteína P o la vía del CYP3A4.⁶² De igual manera, en presencia de disfunciones hepáticas y renales graves, una característica frecuente de los pacientes con cáncer, la farmacodinamia de los nuevos anticoagulantes puede ser impredecible y causar toxicidad.⁶²

El tratamiento de los pacientes con recurrencia de tromboembolismo venoso durante la medicación con anticoagulantes radica en cambiar a otro tratamiento del mismo tipo, aumentar la dosis de la heparina o considerar la inserción de un filtro de vena cava inferior (FVCI); pese a que la administración de heparinas de bajo peso molecular sigue siendo el tratamiento de elección, deben tenerse en cuenta situaciones adversas debido a su administración a largo plazo, como los hematomas, el deterioro de los sitios de aplicación del medicamento y el posible riesgo de sangrado.⁶³

Otra alternativa de tratamiento reportada en la bibliografía contra el tromboembolismo venoso y el TEP (tromboembolismo pulmonar) es el edoxabán oral; éste podría ser tan eficaz como la warfarina para el tratamiento de pacientes con cáncer y tromboembolismo venoso con hemorragia de poca significación clínica.⁶⁴ De igual manera, con este medicamento se ha evidenciado una tasa de tromboembolismo venoso menor en relación con otros anticoagulantes, como dalteparina; sin embargo, la tasa de hemorragia observada con la administración de este anticoagulante fue mayor, lo que aumenta el riesgo de sangrado que tienen los pacientes oncológicos; por tal motivo se considera que aún deben realizarse estudios que comparen este medicamento en relación con la heparina de bajo peso molecular considerada la terapia más efectiva hasta el momento.⁶⁵

De la misma forma la guía práctica de la ASCO recomienda que a la mayoría de los pacientes hospitalizados con cáncer activo se les debe aplicar tromboprofilaxis durante la hospitalización; sin embargo, los datos son inadecuados para aceptar esta profilaxis de rutina en pacientes con procedimientos menores o infusión corta de quimioterapia, solo debe considerarse en pacientes en alto riesgo sumamente seleccionados.⁶⁰

Al existir una relación bidireccional entre las neoplasias y el tromboembolismo venoso, el tratamiento debe enfocarse a partir de esta afirmación realizando procedimientos para tratar la neoplasia; un estudio reciente efectuado por Fuchigami y su grupo plantea la administración de anticuerpos monoclonales como terapia de direccionamiento estromal del cáncer (CAST), en el que usando un conjugado farmacológico de anticuerpos que utilizan el mAb anti-fibrina insoluble conjugado con una carga útil de quimioterapia se logra extravasar selectivamente a los tumores por su angiogénesis;¹⁹ los mAb pueden penetrar y unirse a las cavidades específicas en el coágulo de fibrina siguiendo procesos para que la carga de terapia dada al paciente logre alcanzar fácilmente las células neoplásicas al realizar difusión por medio de la barrera estromal; así, se plantea una interesante forma de combatir directamente la neoplasia, pero de forma indirecta los procesos trombóticos.¹⁹

Esta afirmación se ha probado en estudios que han demostrado, incluso, que el tratamiento anticoagulante de pacientes con cáncer, particularmente aquéllos con cáncer de pulmón, mejora su supervivencia y, desde entonces, los estudios realizados en modelos animales han demostrado que la heparina de bajo peso molecular y la heparina no fraccionada interfieren con varios procesos implicados en el crecimiento del tumor y la metástasis;^{66,67} influyendo en la formación de fibrina, la unión de heparina a factores de crecimiento angiogénicos, como el factor de crecimiento de fibroblastos básico y el factor de crecimiento endotelial vascular y la modulación del factor tisular, entre otros.^{67,68}

Existe una relación evidente entre las neoplasias y la trombosis hasta el punto que una puede predisponer de forma directa a la concurrencia de la otra, explicándose fisiopatológicamente desde múltiples puntos de vista y mostrando una relación con la obstrucción del flujo sanguíneo,



alteraciones de los factores de coagulación, el aumento de la adherencia plaquetaria y la disminución de la fibrinólisis, entre otros cambios que se producen en ambas enfermedades. El diagnóstico temprano de la trombosis es importante porque las alteraciones vasculares son la segunda causa de muerte más común en los pacientes oncológicos y actualmente se cuenta con una amplia gama de ayudas diagnósticas que van desde escalas que predicen el riesgo de trombosis hasta marcadores sanguíneos, como el dímero D, la P-selectina y ayudas de imagen.

CONCLUSIONES

Existe relación entre las neoplasias y la trombosis hasta el punto que una puede predisponer de forma directa a la concurrencia de la otra. El diagnóstico temprano de la trombosis es importante porque es la segunda causa de muerte en los pacientes oncológicos y el tratamiento debe enfocarse en procedimientos no solo para tratar la trombosis sino también para tratar la neoplasia.

REFERENCIAS

1. Sack GH Jr, Levin J, Bell WR. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiologic, and therapeutic features. *Medicine (Baltimore)*. 1977; 56 (1): 1-37. <https://doi.org/10.1097/00005792-19775601-00001>.
2. Francis CW, Kessler CM, Goldhaber SZ, Kovacs MJ, Montreal 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.
3. Amer MH. Cancer-associated thrombosis: clinical presentation and survival. *Cancer Manag Res* 2013; 5: 165-78. doi: 10.2147/CMAR.S47094.
4. Horstedt 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.
5. Ravikumar R, Lim CS, Davies AH. The role of new oral anticoagulants (NOACs) in cancer patients. *Adv Exp Med Biol* 2017; 906: 137-148. doi: 10.1007/5584_2016_112.
6. Tikhomirova I, Petrochenko E, Malysheva Y, Ryabov M, Kislov N. Interrelation of blood coagulation and hemorheology in cancer. *Clin Hemorheol Microcirc* 2016; 64 (4): 635-644. doi: 10.3233/CH-168037.
7. Paneesha S, McManus A, Arya R, Scriven N, Farren T, Nokes T, et al. Frequency, demographics and risk (according to tumour type or site) of cancer-associated thrombosis among patients seen at outpatient DVT clinics. *Thromb Haemost* 2010; 103 (2): 338-43. doi: 10.1160/TH09-06-0397.
8. Hisada Y, Mackman N. Cancer-associated pathways and biomarkers of venous thrombosis. *Blood* 2017; 130 (13): 1499-1506. doi: 10.1182/blood-2017-03-743211.
9. Hisada Y, Geddings JE, Ay C, Mackman N. Venous thrombosis and cancer: from mouse models to clinical trials. *J Thromb Haemost* 2015; 13 (8): 1372-82. doi: 10.1111/jth.13009.
10. 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: 175-180. doi: 10.1016/j.thromres.2018.08.023.
11. Carrier M, Le Gal G, Wells PS, Fergusson D, Ramsay T, Rodger MA. Systematic review: the Trousseau syndrome revisited: should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism? *Ann Intern Med* 2008; 149 (5): 323-33. doi: 10.7326/0003-4819-149-5-200809020-00007.
12. Lyman GH, Culakova E, Poniewierski MS, Kuderer NM. Morbidity, mortality and costs associated with venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer. *Thromb Res* 2018; 164 Suppl 1: S112-S118. doi: 10.1016/j.thromres.2018.01.028.
13. Soff GA. Pathophysiology and management of thrombosis in cancer: 150 years of progress. *J Thromb Thrombolysis* 2013; 35 (3): 346-51. doi: 10.1007/s11239-013-0897-9.
14. Boccaccio C, Comoglio PM. Genetic link between cancer and thrombosis. *J Clin Oncol* 2009; 27 (29): 4827-33. doi: 10.1200/JCO.2009.22.7199.
15. Ligi D, Croce L, Mannello F. Chronic venous disorders: the dangerous, the good, and the diverse. *Int J Mol Sci* 2018; 19 (9): 2544. doi: 10.3390/ijms19092544.
16. Shabani-Varaki E, Gargiulo GD, Penkala S, Breen PP. Peripheral vascular disease assessment in the lower limb: A review of current and emerging non-invasive diagnostic methods. *Biomed Eng Online* 2018; 17 (1): 61. doi: 10.1186/s12938-018-0494-4.
17. Franco AT, Corken A, Ware J. Platelets at the interface of thrombosis, inflammation, and cancer. *Blood* 2015; 126 (5): 582-8. doi: 10.1182/blood-2014-08-531582.
18. Raffetto JD, Mannello F. Pathophysiology of chronic venous disease. *Int Angiol* 2014; 33 (3): 212-221.
19. Fuchigami H, Manabe S, Yasunaga M, Matsumura Y. Chemotherapy payload of anti-insoluble fibrin antibody-drug conjugate is released specifically upon binding to fibrin. *Sci Rep* 2018; 8 (1): 14211. doi: 10.1038/s41598-018-32601-0.

20. Falanga A, Santoro A, Labianca R, De Braud F, Gasparini G, D'Alessio A, et al. Hypercoagulation screening as an innovative tool for risk assessment, early diagnosis and prognosis in cancer: the HYPERCAN study. *J Thromb Res* 2016; 140 Suppl 1: S55-9. doi: 10.1016/S0049-3848(16)30099-8.
21. Di Nisio, M, van Es N, Büller HR. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet* 2016; 388 (10063): 3060-3073. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30514-1.
22. Noble S. The challenges of managing cancer related venous thromboembolism in the palliative care setting. *Postgrad Med J* 2007; 83 (985): 671-4. doi: 10.1136/pgmj.2007.061622.
23. Martínez del Prado, Casados DI. Epidemiología, etiopatogenia, factores de riesgo y pronóstico de la ETV. Diagnóstico de la ETV: TEP, TVP y trombosis asociada a catéter. En: II Consenso SEOM sobre la enfermedad tromboembólica en pacientes con cáncer. Barcelona: Esmon Publicidad; 2013: 9-30.
24. Martínez MT, Villaronga OP, Rodríguez CC, López MJ, Aguirre A, Echarte-Pazo JL. Presentación clínica del tromboembolismo pulmonar en urgencias: comparación con estudios previos. *Emergencias* 2010; 22 (2): 113-116.
25. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sánchez O, Aujesky D, Bounameaux H, Perrier A. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: The revised Geneva Score. *Ann Intern Med* 2006; 144: 165-71. doi: 10.7326/0003-4819-144-3-200602070-00004.
26. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007; 98 (4): 756-64.
27. Elyamany G, Alzahrani AM, Bukhary E. Cancer-associated thrombosis: an overview. *Clin Med Insights Oncol* 2014; 8: 129-37. doi: 10.4137/CMO.S18991.
28. Kyriazi V, Theodoulou E. Assessing the risk and prognosis of thrombotic complications in cancer patients. *Arch Pathol Lab Med* 2013; 137 (9): 1286-95. doi: 10.5858/arpa.2012-0490-RA.
29. Agnelli G, Verso M, Mandalà M, Gallus S, Cimminiello C, Apolone G, et al. A prospective study on survival in cancer patients with and without venous thromboembolism. *Intern Emerg Med* 2014; 9 (5): 559-67. doi: 10.1007/s11739-013-0985-z.
30. Schiffer C, Mangi P, Wade JC, Camp-Sorrell D, Cope D, El-Rayes B, et al. Central venous catheter care for the patient with cancer: American Society of Clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1357-70. doi: 10.1200/JCO.2012.45.5733.
31. Young AM, Billingham LJ, Begum G, Kerr D, Hughes AI, Rea D, et al. Warfarin thromboprophylaxis in cancer patients with central venous catheters (WarP): an open-label randomised trial. *Lancet* 2009; 373: 567-74. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60205-1.
32. Heaton DC, Han DY, Inder A. Minidose (1 mg) warfarin as prophylaxis for central vein catheter thrombosis. *Intern Med J* 2002; 32: 84-8.
33. Geerts W. Central venous catheter-related thrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2014; 2014: 306-11. doi: 10.1182/asheducation-2014.1.306.
34. Kirwan CC, McCollum CN, McDowell G, Byrne GJ. Investigation of proposed mechanisms of chemotherapy induced venous thromboembolism: endothelial cell activation and procoagulant release due to apoptosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2015; 21 (5): 420-7. doi: 10.1177/1076029615575071.
35. Khorana AA, Dalal M, Lin J, Connolly GC. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer* 2013; 119 (3): 648-55. doi: 10.1002/cncr.27772.
36. Lyman GH, Eckert L, Wang Y, Wang H, Cohen A. Venous thromboembolism risk in patients with cancer receiving chemotherapy: a real-world analysis. *Oncologist* 2013; 18 (12): 1321-9. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0226.
37. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Lyman GH. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer* 2005; 104 (12): 2822-9. doi: 10.1002/cncr.21496.
38. Lloyd AJ, Dewilde S, Noble S, Reimer E, Lee AYY. What impact does venous thromboembolism and bleeding have on cancer patients' quality of life? *Value Health* 2018; 21 (4): 449-455. doi: 10.1016/j.jval.2017.09.015.
39. Kuderer N, Ortel T, Francis C. Impact of venous thromboembolism and anticoagulation on cancer and cancer survival. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4902-4911. doi: 10.1200/JCO.2009.22.4584.
40. Verso M, Franco L, Giustozzi M, Becattini C, Agnelli G. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: What news from clinical trials? *Thromb Res* 2018; 164 (1): S168-S171. doi: 10.1016/j.thromres.2018.01.031.
41. Kourelis TV, Wysokinska EM, Wang Y, Yang P, Mansfield AS, Tafur AJ. Early venous thromboembolic events are associated with worse prognosis in patients with lung cancer. *Lung Cancer* 2014; 86 (3): 358-62. doi: 10.1016/j.lungcan.2014.10.003.
42. Panova-Noeva M, Neu MA, Eckerle S, Spix C, Schneider A, Schmidtmann I, et al. Cardiovascular risk factors are important determinants of platelet-dependent thrombin generation in adult survivors of childhood cancer. *Clin Res Cardiol* 2019 Apr; 108 (4): 438-447. doi: 10.1007/s00392-018-1374-4.
43. Jodra S, Andrés A, Abad L. Trombosis venosa inusual como primera manifestación de neoplasia pulmonar. *Arch Bronconeumol* 2015; 51 (3): e13-e18. DOI: 10.1016/j.arbres.2014.03.017.
44. Abitia JC, Agredano S, Mariscal I, Ronquillo C, Villa G, Nava AH. Prothrombotic state in cancer patients. *Residente*: 2015; 10 (3): 166-172.
45. Cushman M, Folsom AR, Wang L, Aleksic N, Rosamond WD, Tracy RD, Heckbert S. Fibrin fragment D-Dimer and the risk of future venous thrombosis. *Blood* 2010; 101: 1243-8. doi: 10.1182/blood-2002-05-1416.



46. Jianlong M, Diansheng Z, Jing R. Estimation of venous thromboembolism risk with thrombotic biomarkers in cancer patients. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2015; 37 (4): 283-9.
47. Diao D, Wang Z, Cheng Y, Zhang H, Guo Q, Song Y, et al. D-dimer: not just an indicator of venous thrombosis but a predictor of asymptomatic hematogenous metastasis in gastric cancer patients. *PLoS One* 2014; 9 (7): e101125. doi: 10.1371/journal.pone.0101125.
48. Reitter EM, Kaider A, Ay C, Quehenberger P, Marosi C, Zielinski C, Pabinger I. Longitudinal analysis of hemostasis biomarkers in cancer patients during antitumor treatment. *J Thromb Haemost* 2016; 14 (2): 294-305. doi: 10.1111/jth.13218.
49. Mezouar S, Frère C, Darbouset R, Mege D, Crescence L, Dignat G. Role of platelets in cancer and cancer-associated thrombosis: Experimental and clinical evidences. *Thromb Res* 2016; 139: 65-76. doi: 10.1016/j.thromres.2016.01.006.
50. Zwicker JI, Liebman HA, Bauer KA, Caughey T, Campigotto F, Rosovsky R, et al. Prediction and prevention of thromboembolic events with enoxaparin in cancer patients with elevated tissue factor-bearing microparticles: a randomized-controlled phase II trial (the Microtec study). *Br J Haematol* 2013; 160 (4): 530-7. doi: 10.1111/bjh.12163.
51. Jacobs B, Obi A, Wakefield T. Diagnostic biomarkers in venous thromboembolic disease. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2016; 4 (4): 508-17. doi: 10.1016/j.jvsv.2016.02.005.
52. Pérez LD. Diagnóstico clínico de la trombosis venosa profunda. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc* 2013; 14 (1suppl).
53. Páramo JA. Diagnóstico y tratamiento de la trombosis venosa profunda. *Rev Med Univ Navarra* 2007; 51 (1): 13-7.
54. Kahn S. The clinical diagnosis of deep venous thrombosis integrating incidence, risk factors, and symptoms and signs. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2315-23. doi: 10.1001/archinte.158.21.2315.
55. Yazdani M, Lau CT, Lempel JK, Yadav R, El-Sherief AH, Azok JT, Renapurkar R. Historical evolution of imaging techniques for the evaluation of pulmonary embolism. *Radiographics* 2015; 35 (4): 1245-62. doi: 10.1148/radio.2015140280.
56. Tilve-Gómez A, Rodríguez-Fernández P, Trillo-Fandiño L, Plasencia-Martínez JM. Imaging techniques used in the diagnostic workup of acute venous thromboembolic disease. *Radiología*. 2017;59(4):329-342. doi: 10.1016/j.rx.2016.10.003.
57. Pomero F, Dentali F, Borretta V, Bonzini M, Melchio R, Douketis JD, Fenoglio L. Accuracy of emergency physician-performed ultrasonography in the diagnosis of deep-vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2013; 109 (1): 137-45. doi: 10.1160/TH12-07-0473.
58. Gómez-Outes A, Terleira-Fernández AI, Lecumberri R, Suárez-Gea ML, Vargas-Castrillón E. Direct oral anticoagu-
- lants in the treatment of acute venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2014; 134 (4): 774-82. doi: 10.1016/j.thromres.2014.06.020.
59. Mazzolai L, Aboyans V, Agnelli G, Alatri A, Bauer-Sachs R, et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur Heart J* 2018; 39 (47): 4208-4218. doi: 10.1093/euroheartj/ehx003.
60. Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, et al. 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): 654-6. doi: 10.1200/JCO.2014.59.7351.
61. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (2 Suppl): e419S-e496S. doi: 10.1378/chest.11-2301.
62. Cabral KP. Pharmacology of the new target-specific oral anticoagulants. *J Thromb Thrombolysis* 2013; 36 (2):133-40. doi: 10.1007/s11239-013-0929-5.
63. Seaman S, Nelson A, Noble S. Cancer-associated thrombosis, low-molecular-weight heparin, and the patient experience: a qualitative study. *Patient Prefer Adherence* 2014; 8: 453-61. doi: 10.2147/PPA.S58595.
64. 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 (8): e379-87. doi: 10.1016/S2352-3026(16)30057-6.
65. Raskob GE, Büller HR, Segers A. Edoxaban for Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2018; 379 (1): 95-96. doi: 10.1056/NEJMc1806646.
66. Zacharski LR, Henderson WG, Rickles FR, Forman WB, Cornell CJ, Forcier RJ, et al. Effect of warfarin anticoagulation on survival in carcinoma of the lung, colon, head and neck, and prostate. Final report of VA Cooperative Study #75. *Cancer* 1984; 53 (10): 2046-52. doi: 10.1002/1097-0142(19840515)53:10<2046::aid-cncr2820531007>3.0.co;2-f.
67. Prandoni P. The treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Adv Exp Med Biol* 2017; 906: 123-135. doi: 10.1007/9584_2016_111.
68. Mousa SA. Anticoagulants in thrombosis and cancer: the missing link. *Expert Rev Anticancer Ther* 2002; 2 (2): 227-33. doi: 10.1586/14737140.2.2.227.