

# ONCOLOGY THROMBOSIS RISK

Año 2020 - Número 23

Revisión

## Enfermedad tromboembólica asociada al cáncer en España: datos del registro prospectivo TESEO-SEOM

Dr. Alberto Carmona-Bayonas, Dra. Paula Jiménez-Fonseca



### **Dr. Andrés Muñoz Martín**

Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad Autónoma de Madrid. Doctor en Medicina por la Universidad Complutense de Madrid (Premio Extraordinario). Diplomado en Estadística en Ciencias de la Salud por la Universidad Autónoma de Barcelona. Especialista en Oncología Médica. Responsable del Programa de Investigación “Cáncer y Trombosis” y “Tumores Hepatobiliopancreáticos” de la Unidad de Tumores Digestivos, Servicio de Oncología Médica, en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. Coordinador de la Sección “Cáncer y Trombosis” de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Vicepresidente del Comité de Ética e Investigación con Medicamentos.



### **Dr. Alberto Carmona-Bayonas**

Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Murcia. Actualmente trabaja en el Servicio de Hematología y Oncología Médica del Hospital General Universitario Morales Meseguer (Murcia). Realiza investigación clínica y básica sobre mecanismos de trombofilia en pacientes con cáncer, soporte en cáncer, tumores digestivos y neuroendocrinos. Entre sus intereses académicos figuran, además, el análisis de datos y la inferencia estadística.

### **Dra. Paula Jiménez-Fonseca**

Premio extraordinario de fin de carrera y de Licenciatura. Doctora en medicina (*cum laude*). Oncóloga médica en el Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo), sección de tumores digestivos y endocrinos. Secretaria científica del grupo español de tumores neuroendocrinos y endocrinos (GETNE), miembro de la junta directiva del Grupo nacional de tumores digestivos TTD y de la sección de Bioética de SEOM. Vicepresidenta de la Sociedad Asturiana de Cuidados Paliativos (SACPAL) y coordinadora del curso intensivo MIR en Asturias.

#### ***Sobre esta monografía:***

En este material se muestran los primeros datos del registro de trombosis y cáncer (TESEO).



©Sanofi y los autores  
Edita: Esmon Publicidad, S.A.  
Balmes 209, 3º 2ª. 08006 Barcelona  
esmon@esmon.es  
DL B 5607-2015  
ISBN 978-84-17394-65-3

Ninguna parte de esta obra, incluido el diseño de la cubierta, puede reproducirse, almacenarse o transmitirse de ninguna forma, ni por ningún medio, sea éste electrónico, químico, mecánico, óptico, de grabación o de fotocopia, sin la previa autorización escrita por parte del titular del copyright.

Oncology Thrombosis Risk no es responsable de las opiniones o juicios de valor expresados por los autores en esta monografía.



# CLEXANE<sup>®</sup>, LA HBPM ORIGINAL CON MÁS EVIDENCIA<sup>1</sup>

327 PUBLICACIONES REALIZADAS EN PACIENTES CON CÁNCER

CON MÁS DE 2500 PACIENTES TRATADOS\*



Hospitalizado



Ambulatorio en  
tratamiento con  
quimioterapia



Tratamiento en  
fase aguda y a  
largo plazo en el  
paciente  
oncológico



Profilaxis en el  
paciente quirúrgico  
oncológico



Mieloma múltiple  
en tratamiento  
con talidomida/  
lenalidomida

1. PubMed.gov. US National Library of Medicine, National Institutes of Health, [2013]. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> Search: 12th February 2019. Search terms: "name HBPM" AND (thrombosis OR postthrombotic OR thromboembolism OR embolism) AND "name of special population" Special Populations: Cancer / Pregnancy/ Elderly / Children/ Renal failure / Obesity / Stroke / Intensive care.\*Búsqueda acotada a: "nombre HBPM" AND (thrombosis OR postthrombotic OR thromboembolism OR embolism) AND Cancer †HBPM: enoxaparin NOT Biosimilar, Tinzapin, Bemiparin

**30** AÑOS  
DE CONFIANZA

Ver Ficha Técnica de Clexane

SANOFI



ONCOLOGY  
THROMBOSIS RISK



# CON LA FORMACIÓN DE TU FUTURO

Accede a todo el contenido de forma exclusiva a través de la



Contenido exclusivo realizado por expertos oncológicos y liderado por el Dr. Andrés Muñoz  
(Comité ejecutivo - Sección Trombosis y Cáncer de la Sociedad de Oncología Médica Española - SEOM)

## Publicación nº 21

### Leucemias, linfomas y mieloma múltiple

Dr. Ramón Lecumberri Villamediana

Servicio de Hematología.  
Clínica Universidad de Navarra.  
Pamplona.

## Publicación nº 22

### Trombosis asociada a catéteres venosos centrales

Dra. Laura Ortega Morán, Dra. Gemma Aguado Orihuela

Servicio de Oncología Médica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IIISGM), Madrid.

[www.trombosisvenosa.es](http://www.trombosisvenosa.es)



SANOFI

# ONCOLOGY

# THROMBOSIS RISK

Año 2020 - Número 23

**Monografías coordinadas por:**

**Dr. Andrés Muñoz Martín**

*Servicio de Oncología Médica.*

*Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.*

Revisión

## **Enfermedad tromboembólica asociada al cáncer en España: datos del registro prospectivo TESEO-SEOM**

Dr. Alberto Carmona-Bayonas, Dra. Paula Jiménez-Fonseca

Resumen .....	6
Introducción .....	7
Evidencia clínica de riesgo trombótico .....	7
Objetivos y variables.....	8
Resultados .....	9
Discusión .....	16
Puntos clave.....	19
Bibliografía.....	20

# Enfermedad tromboembólica asociada al cáncer en España: datos del registro prospectivo TESEO-SEOM

Dr. Alberto Carmona-Bayonas<sup>1</sup>, Dra. Paula Jiménez-Fonseca<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer (Murcia).

<sup>2</sup>Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo).

## Correspondencia:

Alberto Carmona-Bayonas

E-mail: Alberto.carmonabayonas@gmail.com

## Resumen

La complejidad creciente de la trombosis asociada a cáncer, con nuevos fármacos antineoplásicos y anticoagulantes, las características particulares y las decisiones con bajo nivel de evidencia, justifican un registro específico de pacientes oncológicos.

En el registro prospectivo e internacional de Trombosis y Embolia de la Sociedad Española de Oncología Médica (TESEO), participan actualmente 34 centros. Su objetivo es la descripción epidemiológica de la enfermedad tromboembólica (ETE) en pacientes con tumores.

Para este primer análisis, se reclutaron a 979 pacientes con trombosis diagnosticada entre julio de 2018 y diciembre de 2019. Los tumores más frecuentes fueron los de colon (n = 201, 21,4%), pulmón no microcítico (n = 191, 19,2%) y mama (n = 105, 11,1%), tratados con dobles de quimioterapia (n = 279, 28,4%), monoquimioterapia (n = 141, 14,4%), o inmunoterapia (n = 36, 3,6%). El 51% de las trombosis fueron no sospechadas, si bien solo el 57,1% eran episodios verdaderamente asintomáticos. Se registró un tromboembolismo pulmonar (TEP) en 571 individuos (58,3%); en 120/571 casos (21,0%), había una trombosis venosa profunda concurrente al TEP. La mayoría de individuos recibió inicialmente heparina de bajo peso molecular (n = 826, 89,7%). Las trombosis sospechadas y no sospechadas tuvieron una supervivencia global de 9,9 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 7,3-NA) y 14,4 meses (IC del 95%: 12,6-NA) (test *log-rank*,  $p = 0,00038$ ). La tasa de supervivencia a seis meses fue del 80,9% (IC del 95%: 75,1-87,2), 55,9% (IC del 95%: 43,8-71,5) y 55,5% (IC del 95%: 48,2-64,7), para el TEP no sospechado ambulatorio, TEP no sospechado ingresado por otro motivo médico y TEP sospechado, respectivamente (test *log-rank*,  $p < 0,0001$ ). La incidencia acumulada de retrombosis venosa a 12 meses fue del 7,1% (IC del 95%: 4,7-10,2) en tumores en estadio IV frente a 3,0 (IC del 95%: 0,9-7,1) en estadios I-III. La incidencia acumulada de sangrado mayor o clínicamente relevante a 12 meses fue del 9,6% (IC del 95%: 6,1-14,0) en presencia de factores de riesgo. La ETE sigue siendo un problema relevante en la era de la inmunoterapia y las terapias dirigidas. Los datos iniciales de TESEO ponen de relieve la evolución de la trombosis asociada al cáncer, con nuevos actores y factores de riesgo trombótico.

## Introducción

La enfermedad tromboembólica (ETE) es una patología candente en la consulta oncológica, tanto por su frecuencia como por su impacto pronóstico y la morbilidad que provoca a los pacientes<sup>1</sup>. A nivel biológico, en los últimos años, se ha vislumbrado que la interrelación es profunda, con abundantes interacciones a varios niveles entre elementos clave del sistema hemostático y los programas celulares del cáncer<sup>2</sup>. Estos vínculos han sorprendido y suscitado la curiosidad de los investigadores básicos desde hace décadas. Para los clínicos que tratan estos casos, la ETE asociada al cáncer se enmarca en un panorama de complejidad creciente en oncología, con aparición de nuevas terapias anticoagulantes, datos moleculares emergentes<sup>3</sup>, así como nuevos tratamientos antineoplásicos asociados a riesgo trombótico. Esto implica la necesidad de reevaluar cada cierto tiempo la validez externa de los ensayos clínicos de terapias anticoagulantes, a luz de las características basales cambiantes de las poblaciones en riesgo.

Así mismo, los datos emergentes sobre el riesgo trombótico de las terapias dirigidas y los nuevos biomarcadores también deben revisarse periódicamente. De forma notable, la mayoría de las terapias dirigidas que han demostrado beneficio en ensayos clínicos recientes, como los inhibidores de cinasa dependiente de ciclina 4 y 6 (CDK4/6), los inhibidores de puntos de control inmunes o los antiangiogénicos, se asocian con un incremento del riesgo de ETE<sup>4-6</sup>. En algunos casos, se puede hablar de una toxicidad vascular inesperada para estas estrategias, dado que, al posponer el uso de quimioterapia citotóxica, cuya toxicidad endotelial sí era bien conocida, se esperaba una reducción en el riesgo trombótico. Por tanto, todo apunta a que, en la era de las terapias dirigidas a nuevas dianas moleculares, el riesgo trombótico va a seguir presente en las consultas, por lo que la vigilancia epidemiológica seguirá siendo necesaria.

A ello se añade que el manejo de la ETE asociada al cáncer se va a volver aún más complejo. Esto será así no solo por el mayor riesgo de retrombosis y sangrado severo en pacientes oncológicos que reciben tratamiento anticoagulante<sup>7</sup>, sino también por el incremento de opciones terapéuticas disponibles. Los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) están llamados a revolucionar la terapia anticoagulante en los próximos años, pero su uso introducirá nuevas complejidades (por ejemplo, el manejo de interacciones, la evaluación del riesgo de sangrado...), y traerá nuevas incógnitas.

Además, en esta nueva era, el enfermo con cáncer continuará reuniendo múltiples peculiaridades, desarrollando toxicidades asociadas a las terapias antineoplásicas o presentando características idiosincráticas, como el incremento de trombosis incidentales, que complicarán aún más la toma de decisiones.

A pesar de la existencia de múltiples guías de práctica clínica sobre la prevención y el manejo de la ETE, múltiples decisiones críticas sobre terapia anticoagulante, tromboprofilaxis primaria o el manejo de situaciones especiales en estos pacientes, se seguirán tomando con niveles de evidencia bajos<sup>8</sup>. El problema se acrecentará aún más, dado que un porcentaje elevado de estos pacientes no van a ser nunca elegibles o estarán infrarrepresentados en ensayos clínicos, por la complejidad del cuadro clínico<sup>9</sup>.

El registro TESEO, promovido por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), inició el reclutamiento en 2018 para detectar estas tendencias epidemiológicas emergentes en ETE, y para analizar los resultados en la práctica clínica real, tanto de los casos habituales como de las situaciones más complejas y especiales (por ejemplo, casos con riesgo elevado de sangrado, episodios incidentales, etc.). Con estas premisas, se muestran a continuación los primeros datos del registro TESEO que aportan una radiografía prospectiva de la ETE en España en el periodo 2018-2019.

## Evidencia clínica de riesgo trombótico

### Diseño del registro

TESEO (NCT03855592) es un registro de casos consecutivos y prospectivos con ETE asociada al cáncer diseñado para tratar de responder a preguntas relevantes sobre trombosis asociada al cáncer<sup>10</sup>. TESEO es gestionado por el Grupo de Trombosis de la SEOM, colaborando en la actualidad 34 centros españoles, y está prevista la inclusión de centros de otros países, inicialmente de Portugal. Los profesionales que actúan como “notificadores” pertenecen a diferentes especialidades médicas (oncólogos médicos, médicos de medicina interna, hematólogos, neumólogos, cirujanos vasculares) y ejercen en hospitales públicos y privados.

Los criterios de elegibilidad comprenden a individuos  $\geq 18$  años con cáncer, con un evento de ETE confirmado mediante una técnica de imagen objetiva (ecografía dúplex, angiografía por tomografía computarizada [angio-TC],

gammagrafía de ventilación-perfusión, TC programada para evaluar la respuesta tumoral o por otros motivos, etc.). En caso de múltiples episodios, solo se registra el primero como evento índice. El resto de los eventos en un mismo paciente se codifican como antecedentes de trombosis, o retrombosis venosas o arteriales. Los criterios de exclusión contemplan la tromboflebitis superficial, y la aparición de trombosis >1 mes antes del diagnóstico de cáncer, o si transcurrió >1 mes desde que se completó la terapia adyuvante.

La base de datos de TESEO es gestionada a través de una web (<http://www.registroteseo.es>) que consta de filtros y de un sistema de *queries* o consultas para asegurar la fiabilidad, la estructura y la relación temporal de los eventos y las variables de respuesta, así como para minimizar los valores perdidos y las inconsistencias. El registro cuenta con monitorización remota y online de casos (mFAR). El estudio ha sido aprobado por los comités de ética de los respectivos centros, habiendo sido clasificado como estudio postautorización de seguimiento prospectivo (EPA-SP) por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Tras ser informados y aclaradas todas sus dudas, los pacientes proporcionan su consentimiento informado por escrito para su participación en el registro antes de la recogida de datos.

## Objetivos y variables

El objetivo principal de este registro es la descripción epidemiológica de la ETE en España y su asociación con ciertos cánceres, características moleculares o tratamientos antineoplásicos. Como objetivo secundario, se recogen las terapias anticoagulantes administradas y los resultados, su resolución o complicación (retrombosis, sangrado), en particular, en situaciones complejas. Se intentarán construir modelos predictivos de la retrombosis y la hemorragia que faciliten y mejoren el tratamiento de estos pacientes.

Estas situaciones y contextos especiales que se estudiarán se han agrupado en:

- Pacientes con trombocitopenia temporal debido a quimioterapia y/o radioterapia o trombocitopenia crónica sostenida (esplenomegalia, púrpura de trombocitopenia inmune, etc.).
- Pacientes con un alto riesgo de hemorragias relacionadas con el cáncer (glioma, cáncer renal, melanoma, cáncer de tiroides) o su tratamiento o con la coexistencia de hemorragias activas.

- Pacientes que reciben nuevos tratamientos no citotáticos (terapias dirigidas, antiangiogénicos, inmunoterapia).
- Pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $\leq 30$  mL/min).

Debido a este propósito amplio, el registro incluye variables relativas a:

- Características clínicas y moleculares de las neoplasias.
- Variables asociadas al ETE.
- Evaluación pronóstica de los episodios.
- Terapia anticoagulante.

Entre las variables de respuesta del estudio, figuran la supervivencia global, la tasa de complicaciones a 15 días, la retrombosis venosa y el sangrado.

La supervivencia global se define como el tiempo desde el desarrollo de la ETE y la muerte por cualquier causa, teniendo en cuenta la “censura a la derecha” en datos de supervivencia. En ausencia de necropsia, los investigadores atribuyen la causa de los fallecimientos en función de la revisión de la historia clínica, y los hallazgos de las exploraciones complementarias. La muerte es atribuida de forma exclusiva a la ETE cuando existe presumiblemente un nexo de causalidad directo a través de una concatenación de eventos asociados a la fisiopatología de dicha enfermedad. El fallecimiento de causa mixta se define como la presencia de una asociación temporal entre el fallecimiento y la ETE, aunque múltiples condiciones intercurrentes (por ejemplo, infecciones o la progresión tumoral) pueden tener de forma plausible un papel relevante en el fallecimiento. La muerte se considera no relacionada con la ETE si no es apreciable una relación temporal o una concatenación clara de eventos.

La retrombosis es definida en TESEO como la aparición de un segundo evento trombótico tras el manejo adecuado de la ETE índice, o la progresión del episodio anterior a pesar de la terapia anticoagulante apropiada. La severidad del sangrado se gradúa, según los criterios de la *International Society of Thrombosis and Hemostasis* (ISTH), como menor, clínicamente relevante o mayor<sup>11</sup>. Otra variable de respuesta es la aparición de complicaciones graves tras el diagnóstico de trombosis, hasta 15 días después, siguiendo el mismo criterio que en estudios previos<sup>1</sup>. Esta variable trata de caracterizar de manera más precisa el impacto directo de la trombosis sobre los pacientes y los riesgos que estos asumen.

El manejo ambulatorio se define como el alta en <24 horas desde la llegada del paciente al centro; el alta precoz se definió como el alta en las 24-72 horas.



## Método estadístico

La supervivencia es estimada, de forma habitual, mediante el método de Kaplan-Meier. Las funciones de supervivencia se comparan mediante el test *log-rank*. Para tener en cuenta la presencia de riesgos competitivos, se usa el estimador de Aalen-Johansen para obtener la función de incidencia acumulada de retrombosis y sangrado en sujetos con riesgo de muerte por otros motivos. El patrón temporal de aparición de trombosis se evalúa visualmente mediante gráficos de densidad de probabilidad. Las comparaciones entre proporciones se llevan a cabo mediante la prueba de chi cuadrado ( $\chi^2$ ). Estos análisis descriptivos son ejecutados con R versión 3.5.1<sup>12</sup>, incluyendo los paquetes *dplyr*, *tidyr* y *ggplot2*<sup>13,14</sup>.

## Resultados

### Pacientes y contexto oncológico

Se presenta aquí el primer corte de datos, realizado en enero de 2020. En el momento de este análisis, se habían reclutado 939 pacientes con ETE diagnosticada entre julio de 2018 y diciembre de 2019. Las características basales de estos pacientes se resumen en la Tabla 1. Los tumores más frecuentes fueron aquéllos de alta incidencia, tales como el cáncer colorrectal ( $n = 201$ , 20,5%), el de pulmón no microcítico ( $n = 111$ , 18,4%) y el de mama ( $n = 105$ , 10,7%), seguidos de otras neoplasias asociadas a elevado riesgo trombótico (en el páncreas, gástrico, en el ovario, etc.) (Figura 1).

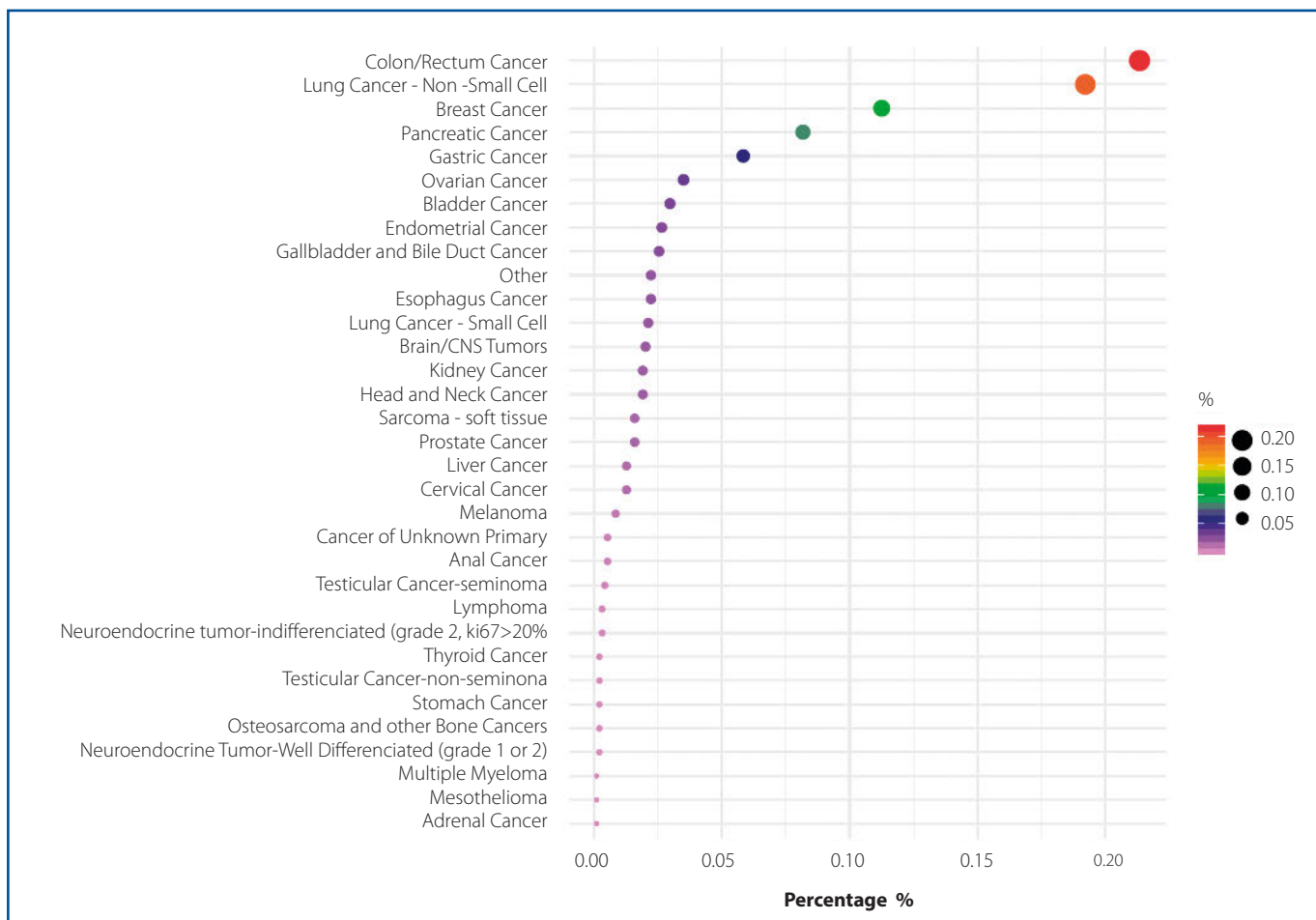
La mayoría de pacientes tenía un tumor activo o en estadio IV ( $n = 672$ , 71,5%) en el momento del evento trombótico, y solo una minoría eran estadios localizados o localmente avanzados que estaban recibiendo terapia sistémica adyuvante ( $n = 104$ , 11,0%) o neoadyuvante ( $n = 52$ , 5,5%). Sin embargo, la distribución en función del estadio TNM (clasificación internacional de tumores, ganglios y metástasis) varió de forma significativa según el tipo tumoral, con el 48,6%, el 71,6%, y el 80,1% de estadios IV, en cáncer de mama, colorrectal y pulmón no microcítico, respectivamente (test  $\chi^2$ ,  $p < 0,0001$ ) (Figura 2). De manera esperable, la mayoría de las trombosis estudiadas en TESEO ( $n = 663$ , 70,6%) ocurrieron en pacientes con cánceres de subtipo patológico adenocarcinoma. Sin embargo, los tumores eran biológicamente heterogéneos, con alteraciones moleculares conocidas en el 22,6% ( $n = 213$ ), localizándose las más frecuentes en *KRAS* (*Kirsten rat sarcoma viral oncogene*), mutación ( $n = 64$ ); receptor 2 del factor de crecimiento

**Tabla 1.** Características basales de los pacientes y episodios trombóticos.

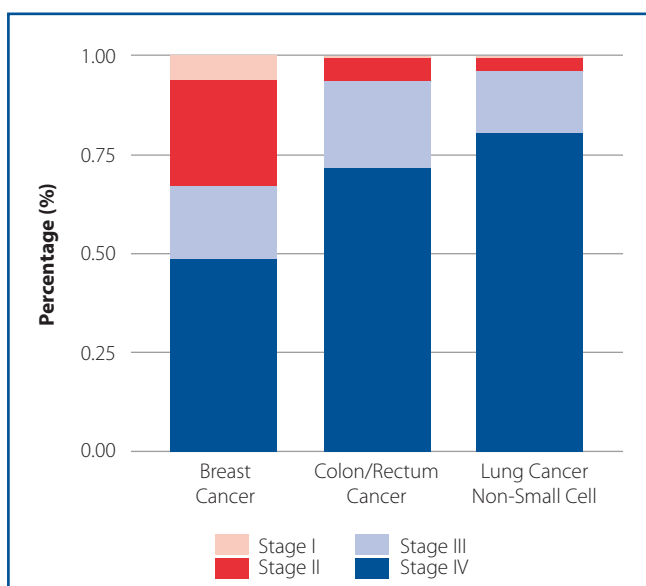
Características basales	N (%)
<b>Edad (mediana, rango)</b>	65 (25-92)
<b>Sexo, varón</b>	477 (50,8)
<b>Tumores más frecuentes</b>	
Colorrectal	201 (21,4)
Pulmón no microcítico	181 (19,8)
Mama	105 (11,1)
Páncreas	77 (8,2)
Gástrico	55 (5,8)
Ovario	33 (3,5)
Vejiga	28 (2,9)
Endometrio	25 (2,6)
Vía biliar/vesícula	24 (2,5)
Esófago	21 (2,2)
Sistema nervioso central	18 (1,9)
Próstata	15 (1,6)
Otros	192 (20,4)
<b>Estadio tumoral TNM, IV</b>	672 (71,5)
<b>Histología, adenocarcinoma</b>	663 (70,6)
<b>Biomarcadores tumorales</b>	213 (22,6)
<b>Tratamiento oncológico</b>	
Dobletes de quimioterapia	279 (29,7)
Monoquimioterapia	141 (15,0)
Inmunoterapia	36 (3,8)
Tripletes de quimioterapia	34 (3,6)
Doblete con antiangiogénico	32 (3,4)
Doblete con anti-EGFR	22 (2,3)
Agente antiangiogénico	18 (1,9)
Otros	377 (40,1)
<b>Tipo de detección de la trombosis</b>	
Sospechada	453 (48,2)
No sospechada	473 (50,3)
Desconocida	13 (1,3)
<b>Tipo de trombosis</b>	
TVP	368 (39,1)
TEP sin TVP	451 (48,0)
TEP + TVP	120 (12,8)
<b>Localizaciones más frecuentes</b>	
Esplácnica	63 (6,7)
Catéter	58 (6,1)
Femoral	56 (5,9)
Poplítea	37 (3,9)
Femoral + TEP	36 (3,8)
<b>Severidad de la trombosis, NCI-CTC</b>	
Grado 1	-
Grado 2	404 (43,0)
Grado 3	491 (52,2)
Grado 4	27 (2,8)
Grado 5	4 (0,4)
Desconocido	13 (1,3)
<b>Tumor primario no resecado en mucosa</b>	508 (54,1)
<b>Total</b>	939 (100)

CTC: criterios de toxicidad común; EGFR: (*epidermal growth factor receptor*, factor de crecimiento epidérmico); TEP: tromboembolismo pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda; TNM: clasificación internacional de tumores, ganglios y metástasis; NCI: *National Cancer Institute*.

**Figura 1.** Localización del tumor primario en los casos con trombosis.



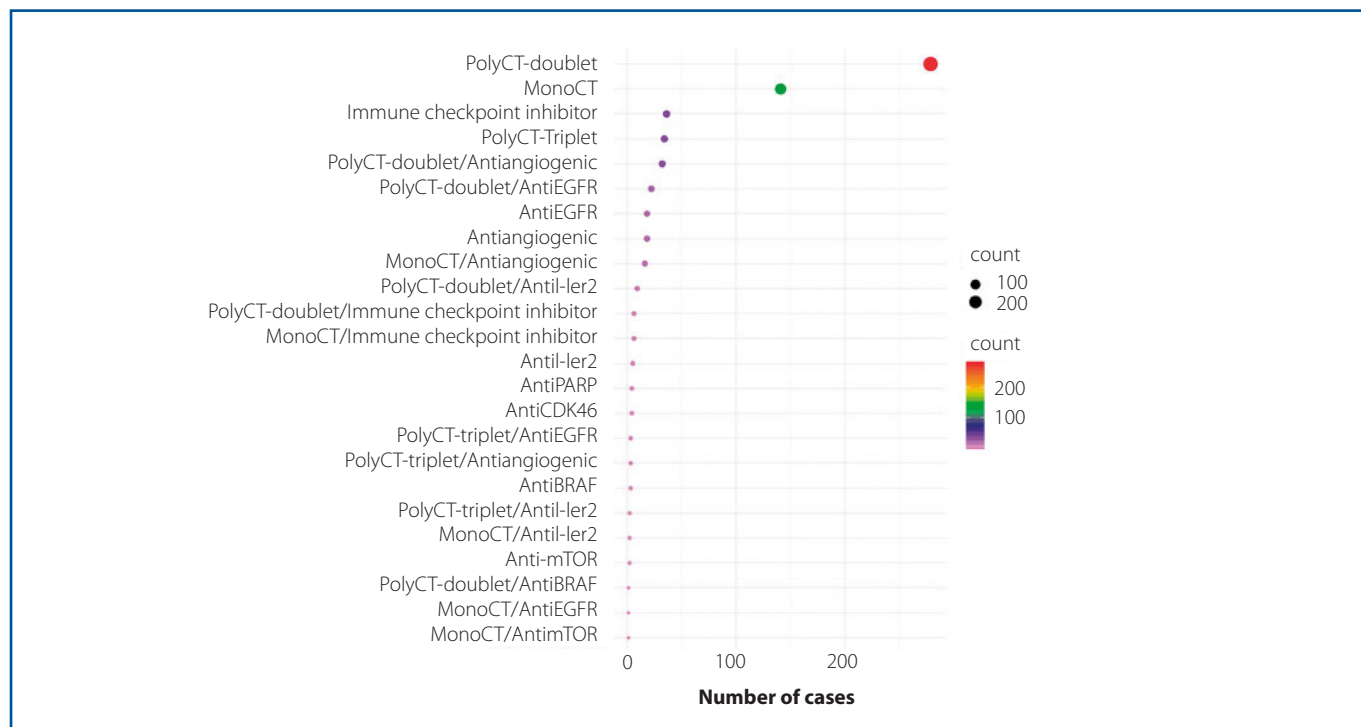
**Figura 2.** Distribución por estadio de la trombosis en los cánceres más frecuentes.



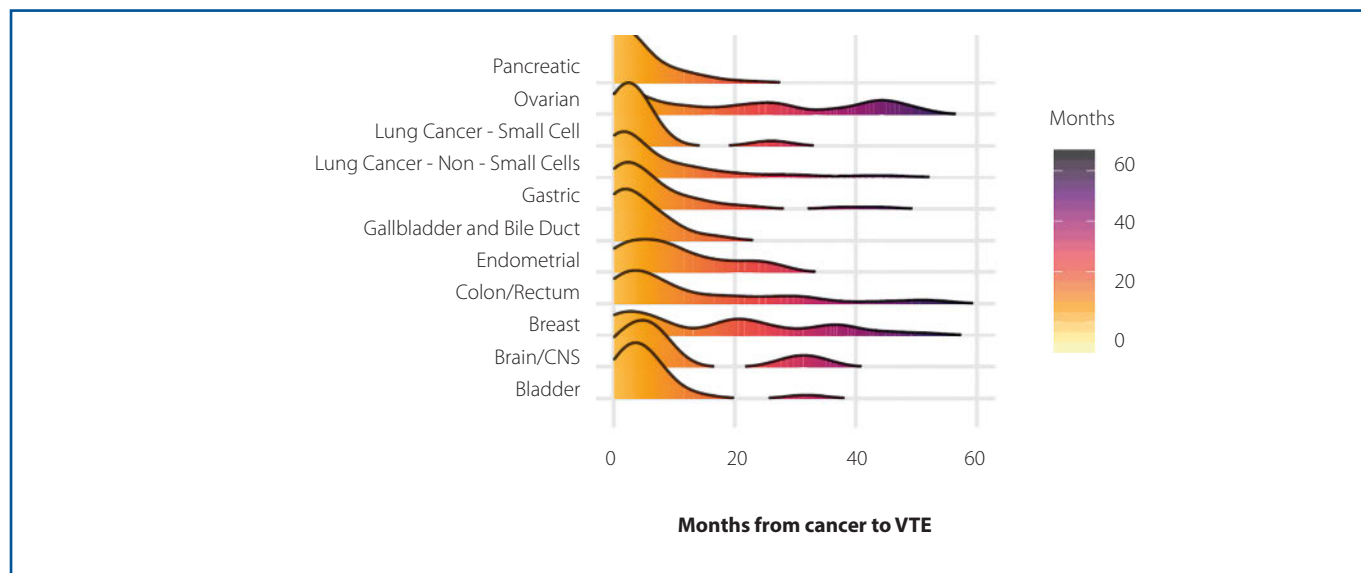
epidérmico humano (HER2), sobreexpresión (n = 31) y *BRAF* (*V-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B*) mutación. Los regímenes antineoplásicos más frecuentemente asociados a ETE fueron los dobles de quimioterapia (n = 279, 29,7%), la monoquimioterapia (n = 141, 15%), seguido de la inmunoterapia (n = 36, 3,8%), y los tripletes de quimioterapia (n = 34, 3,6%) (Tabla 1, Figura 3).

El patrón temporal de aparición de ETE en función del estadio muestra la detección de eventos generalmente precoces en estadios localizados, reactivaciones durante las recaídas, y una cola más prolongada de eventos en estadios IV. Así, la mediana de tiempo a la trombosis varía desde 3,8 meses (IC del 95%: 0,8-202) para el estadio I, frente a 10 meses (IC del 95%: 0-163) en el estadio IV de inicio. Estos patrones se reflejan también en la distribución por tipos de tumor (Figura 4), sugiriendo que el riesgo trombótico transcurre en paralelo a la evolución de la neoplasia.

**Figura 3.** Principales tratamientos antineoplásicos en los casos con trombosis.



**Figura 4.** Patrón temporal de aparición de trombosis en función del tumor.



**VARIABLES asociadas con el ETE en el registro TESEO**

El 50,3% (n = 473) de los ETE de este registro fueron no sospechados. No obstante, solo el 57,1% (n = 270) de los no sospechados fueron episodios verdaderamente

asintomáticos. En general, la principal fuente de síntomas asociados fue la propia ETE (n = 412, 43,8%), seguida de síntomas tumorales (n = 167, 17,7%) y de toxicidad de las terapias antineoplásicas (n = 20, 2,1%). La mayoría fueron eventos de grado 2 (n = 406, 43,2%) o de grado 3 (n = 491,

52,2%), con pocos eventos de grado 4 (n = 27, 2,8%), según la clasificación de los criterios de terminología de eventos adversos de los Criterios de toxicidad común del *National Cancer Institute* (NCI-CTC).

Se registró un TEP en 571 individuos (60,8%). En 120/571 casos (21,0%), había una trombosis venosa profunda (TVP) concurrente al TEP, mientras que en 451/571 casos (79%), la embolia no se acompañó de TVP. El TEP fue más frecuente en pacientes que habían recibido agentes antiangiogénicos previos (73,9% frente al 57,1%, test de  $\chi^2$ , p = 0,017).

Con respecto a las TVP (n = 488, incluyendo aquellas con o sin TEP concurrente (Tabla 1), las localizaciones más frecuentes fueron: la vena femoral (n = 92, 18,8%), las trombosis asociadas a catéter (n = 62, 12,7%), las de la vena poplítea (n = 55, 11,2%) y las de la vena porta (n = 34, 6,9%).

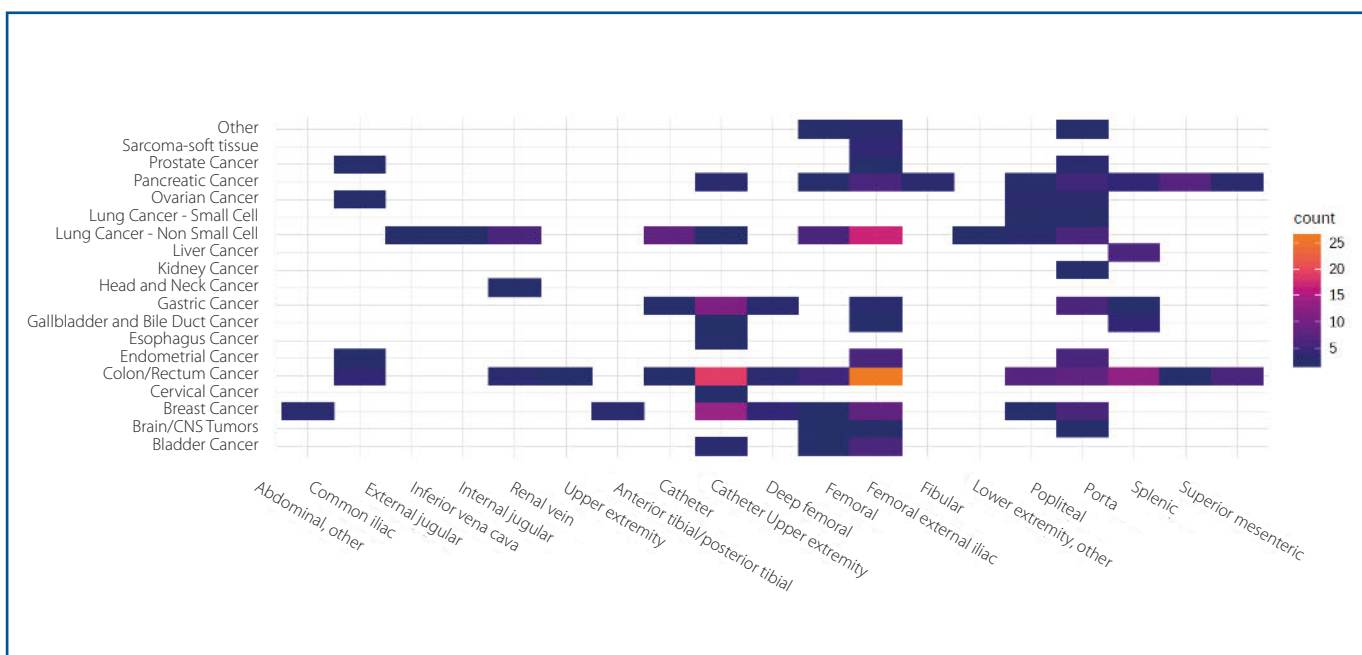
Las localizaciones del ETE dependieron en parte del tipo de neoplasia. Por ejemplo, en trombosis de vena porta o venas tributarias, los tumores más frecuentes fueron el colorrectal (n = 21, 33,3%), pancreático (n = 17, 26,9%), hepatocelular (n = 7, 11,1%), y biliar (n = 5, 7,9%). En comparación, entre las ETE asociadas a catéter, las neoplasias más usuales fueron el cáncer colorrectal (n = 23, 28,7%), de mama (n = 19, 23,7%) y gástrico (n = 14, 17,5%). La Figura 5 muestra un mapa de calor con estos datos.

### Tratamiento de la ETE asociada a cáncer en España

La Tabla 2 muestra un resumen del tratamiento, el tipo de abordaje y el lugar de tratamiento del ETE asociado al cáncer en el registro TESEO. La mayoría de los individuos recibieron inicialmente heparina de bajo peso molecular (HBPM) (n = 826, 87,9%). Otras alternativas fueron menos frecuentes, tales como el uso inicial de heparina no fraccionada (54, 5,7%), el uso inicial de HBPM durante 2-5 días seguido por antagonistas de la vitamina K (n = 8, 0,8%), HBPM seguida por ACOD (n = 8, 0,8%), anticoagulantes orales de acción directa (DOAC) (n = 6, 0,6%). Entre los sujetos con HBPM, el tratamiento más común fue enoxaparina, seguida por bemiparina y tinzaparina.

La mayoría de pacientes se trató en el domicilio (44,9%), con ingreso hospitalario habitual (38%) o alta precoz (10,4%). Entre los motivos más frecuentes de manejo intrahospitalario, figuran: paciente ya ingresado por otro motivo (27,5%), fallo respiratorio agudo (17,3%), otras razones médicas más allá del ETE (13,6%), preocupaciones por la seguridad (12,6%), evaluación del cáncer (7,8%), inestabilidad hemodinámica (6,0%), logística hospitalaria (5,7%) y necesidad de oxigenoterapia (4,9%). En cambio, los motivos relacionados con riesgo de sangrado, tales como hemorragia activa, percepción de alto riesgo de sangrado,

**Figura 5.** Tipo de trombosis según la localización del tumor.



trombopenia  $<50.000/\text{mm}^3$  fueron menos frecuentes ( $\leq 1\%$ ) (Tabla 2).

### Complicaciones: retrombosis, sangrado y muerte

En el momento de este análisis, el registro TESEO dispone de datos de supervivencia de 905 pacientes (96,3%), con una mediana de seguimiento en vivos de seis meses, habiéndose registrado 270 eventos de muerte. La Tabla 3 resume los principales resultados. Las causas más frecuentes de muerte fueron el propio cáncer ( $n = 197$ , 73%), la muerte

**Tabla 2.** Tratamiento y abordaje de los episodios trombóticos.

Variable	N (%)
<b>Terapia anticoagulante</b>	
HBPM	826 (87,9)
Heparina no fraccionada seguida de HBPM	54 (5,7)
No terapia (paliativo o contraindicación)	18 (1,9)
HBPM durante 2-5 días seguido de AVK	8 (0,8)
HBPM seguida de ACOD	8 (0,8)
ACOD	6 (0,6)
No disponible	19 (2,0)
<b>Tipo de HBPM</b>	
Enoxaparina	384 (40,8)
Bemiparina	254 (27,0)
Tinzaparina	196 (20,8)
Biosimilar de enoxaparina	31 (3,3)
Dalteparina	17 (1,8)
Nadroparina	7 (0,7)
Otro	7 (0,7)
No disponible	43 (4,5)
<b>Sitio de tratamiento</b>	
Manejo ambulatorio	422 (44,9)
Ingreso hospitalario normal	357 (38,0)
Ingreso hospitalario con alta precoz	98 (10,4)
Unidad de cuidados intensivos	24 (2,5)
Hospitalización domiciliaria	15 (1,6)
Cuidados paliativos	4 (0,4)
No disponible	19 (2,0)
<b>Motivos para el ingreso hospitalario</b>	
Previamente ingresado por otros motivos	105 (27,5)
Insuficiencia respiratoria aguda	66 (17,3)
Otras razones médicas justificadas	52 (13,6)
Preocupación por la seguridad	48 (12,6)
Evaluación inicial del cáncer	30 (7,8)
Inestabilidad hemodinámica	23 (6,0)
Logística del centro	22 (5,7)
Requerimiento de oxígeno	19 (4,9)
Comorbilidad preexistente	5 (1,3)
Sangrado	4 (1,0)
Alto riesgo de sangrado	2 (0,5)
Trombopenia $<50.000/\text{mm}^3$	2 (0,5)
Imposibilidad para monitorizar el caso	1 (0,2)
Falta de apoyo social	1 (0,2)
Otros problemas	1 (0,2)

ACOD: anticoagulante oral de acción directa; AVK: antagonista de la vitamina K; HBPM: heparina de bajo peso molecular.

**Tabla 3.** Resultados clínicos.

Variable de respuesta	Estimación, IC 95%
<b>Retrombosis venosas (total)</b>	
3 meses	2,9 (1,8-4,3)
6 meses	3,8 (2,5-5,4)
12 meses	6,0 (4,1-8,5)
<b>Retrombosis venosas (estadio IV)</b>	
3 meses	3,3 (2,0-5,1)
6 meses	4,6 (3,0-6,7)
12 meses	7,1 (4,7-10,2)
<b>Sangrado (mayor o clínicamente relevante)</b>	
3 meses	5,0 (3,6-6,8)
6 meses	6,4 (4,7-8,4)
12 meses	7,4 (5,4-9,8)
<b>Sangrado (mayor o clínicamente relevante) en pacientes con algún factor de riesgo</b>	
3 meses	7,1 (4,4-10,6)
6 meses	8,8 (5,6-12,9)
12 meses	9,6 (6,1-14,0)
<b>Supervivencia global</b>	
3 meses	79,0 (76,1-82,1)
6 meses	68,6 (65,1-72,4)
12 meses	52,7 (47,8-58,1)

IC: intervalo de confianza.

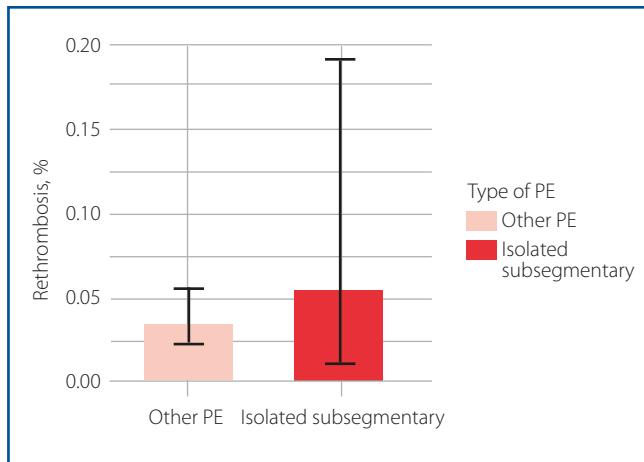
por causa mixta con ETE posiblemente involucrado ( $n = 44$ , 16,3%), infección ( $n = 9$ , 3,3%), efecto directo del ETE ( $n = 9$ , 3,3%), sangrado grave ( $n = 6$ , 2,2%), y otras comorbilidades ( $n = 5$ , 1,8%).

Los ETE sospechados y no sospechados tuvieron unas medianas de supervivencia global de 9,9 meses (IC del 95%: 7,3-NA) y 14,4 meses (IC del 95%: 12,6-NA) (test *log-rank*,  $p = 0,00038$ ).

El TEP no sospechado tuvo un mejor pronóstico frente al sospechado, con una tasa de supervivencia a seis meses del 80,9% (IC del 95%: 75,1-87,2), del 55,9% (IC del 95%: 43,8-71,5) y del 55,5% (IC del 95%: 48,2-64,7), para TEP no sospechado manejado en domicilio, TEP no sospechado ingresado por otro motivo médico y TEP sospechado, respectivamente (test *log-rank*,  $p < 0,0001$ ).

La incidencia acumulada de retrombosis venosa a los 12 meses fue del 7,1% (IC del 95%: 4,7-10,2) en cánceres en estadio IV frente al 3,0% (IC del 95%: 0,9-7,1) en tumores no metastásicos. Los tumores con mayor número de retrombosis fueron el cáncer de pulmón no microcítico ( $n = 11$ ), colorrectal ( $n = 9$ ) y pancreático ( $n = 8$ ). La mediana de tiempo a la retrombosis fue de 1,7 meses (IC del 95%: 0,9-3,8). No obstante, el tiempo a la retrombosis venosa varió en función del estadio. Así, la mediana de tiempo a la retrombosis fue de 0,8 meses (IC del 95%: 0,3-7,7) en estadios I-III, con

**Figura 6.** Incidencia de retrombosis según el tipo de trombosis (embolia pulmonar (PE) o trombosis subsegmentaria).



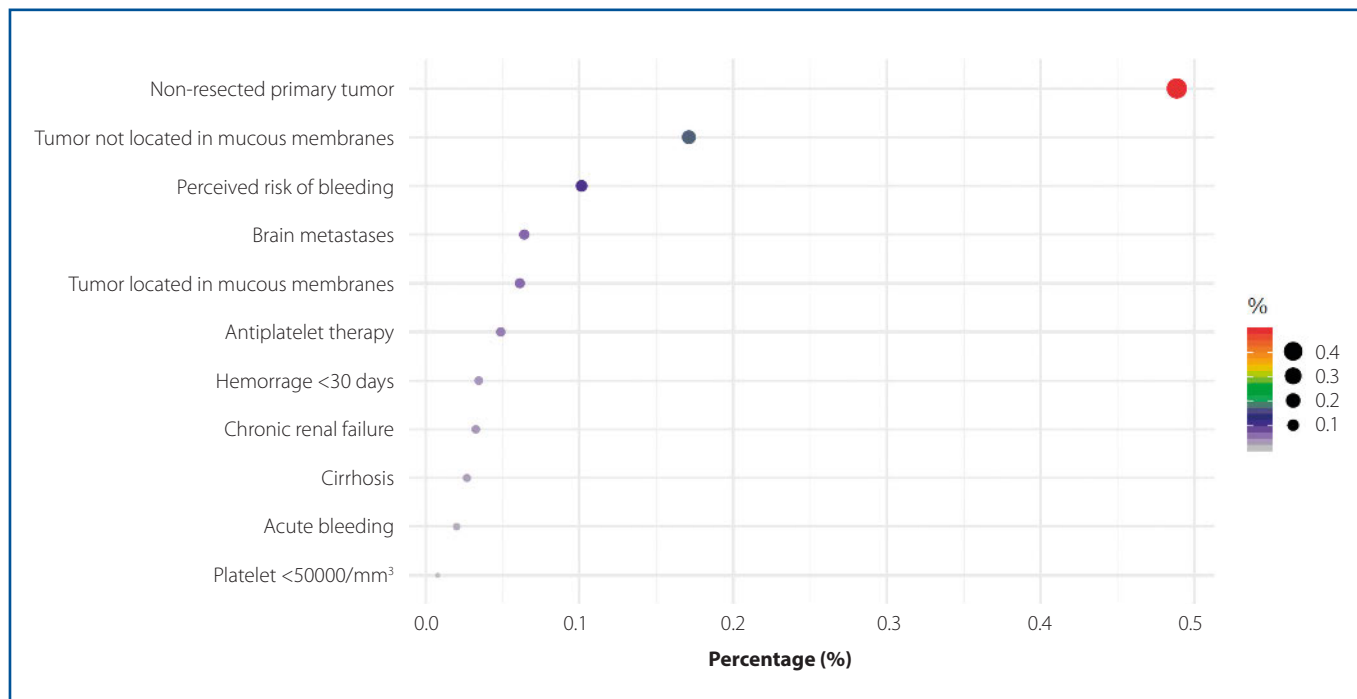
repuntes en el momento de las recaídas, frente a 2,0 meses (IC del 95%: 0,3-14,9) en estadios IV.

Las retrombosis tuvieron una incidencia comparable en ETE sospechados o no sospechados. En este registro, no hay evidencia estadística de que la proporción de retrombosis venosas sea diferente en sujetos con TEP subsegmentario (5,2%; IC del 95%: 0,9-19,0) frente al resto de TEP (3,3%; IC del 95%: 2,0-5,3) (Figura 6).

Finalmente, la incidencia acumulada de sangrado mayor o clínicamente relevante a 12 meses fue del 9,6% (IC del 95%: 6,1-14,0) en individuos con algún factor de riesgo, frente al 6,3 (IC del 95%: 4,2-9,2) en enfermos sin factores de riesgo de sangrado. Los datos desglosados por tumor, intensidad del sangrado y factores de riesgo se muestran en las Figuras 7 y 8.

**Figura 7.** Incidencia acumulada de sangrado a 12 meses agrupado por tumor e intensidad del sangrado.

Tumors with bleeding	Minor	Clinically relevant	Major bleeding
Anal Cancer	0	1	0
Bladder Cancer	2	1	2
Brain/CNS Tumors	1	0	1
Breast Cancer	4	0	4
Cervical Cancer	0	1	0
Colon/Rectum Cancer	5	5	5
Esophagus Cancer	1	0	3
Gastric Cancer	1	0	0
Head and Neck Cancer	1	0	1
Liver Cancer	1	2	0
Lung Cancer - Non - Small Cell	4	5	3
Lung Cancer - Small Cell	0	1	0
Neuroendocrine Tumor-Indifferenciado (grade 3, ki67>20%)	1	0	0
Multiple Myeloma	0	1	0
Ovarian Cancer	1	1	0
Pancreatic Cancer	4	4	1
Prostate Cancer	0	2	1
Sarcoma-soft tissue	0	1	0
Stomach Cancer	0	0	1
Testicular Cancer-seminoma	0	0	1
Testicular Cancer-non-seminoma	0	1	0
Other	0	2	1

**Figura 8.** Incidencia de factores de riesgo de hemorragia en los casos con sangrado.

## Discusión

Este análisis describe la situación de la ETE asociada a cáncer en España, en el periodo 2018-2019, basándose en los datos iniciales del registro de trombosis TESEO-SEOM. El motivo para llevar a cabo este proyecto ha sido la percepción de estar ante una evolución vertiginosa de la terapia oncológica, lo que obliga a reevaluar constantemente los aspectos relacionados con el soporte del cáncer<sup>15</sup>. Esto implica revisar la validez externa de los estudios de trombosis publicados en el pasado, a medida que cambia la práctica clínica o se introducen nuevas estrategias de tratamiento. Además, es importante una evaluación de la epidemiología de la ETE según se vaya generalizando el uso de drogas con mecanismos novedosos<sup>4-6</sup>, lo que incluye la monitorización a largo plazo del riesgo trombótico de los largos supervivientes a estas terapias<sup>16</sup>. A todas estas dificultades, se añade la consabida mayor complejidad del manejo de la ETE en el paciente con cáncer<sup>7</sup>, y el bajo nivel de evidencia con el que se afrontan múltiples situaciones generales o particulares relacionadas con la ETE en el día a día<sup>8</sup>.

Por tanto, la finalidad de un registro prospectivo de trombosis como TESEO es aportar datos epidemiológicos y descriptivos detallados y actualizados, que validen las asunciones de los ensayos clínicos, y faciliten la generali-

zación de inferencias al trabajo del día a día<sup>17</sup>. Esta reevaluación periódica puede suponer también generar hipótesis o enseñanzas adicionales a tener en cuenta, y ayudar a comprender el resto de la información disponible en la literatura. Por ejemplo, los tres tumores más frecuentes en TESEO son el cáncer colorrectal, de mama y bronquial, lo que resulta similar a otras series previas<sup>1,18</sup>. Sin embargo, el porcentaje de tumores genitourinarios y, en particular, de cáncer de próstata, es sensiblemente menor con respecto a otras series históricas<sup>7,19</sup>. Una hipótesis plausible a comprobar en futuros trabajos es si las nuevas terapias usadas en cáncer de próstata (por ejemplo, enzalutamida, abiraterona, etc.) son responsables de esta aparente reducción del riesgo trombótico respecto a fármacos clásicos como la hormonoterapia o el mitoxantrona.

Los datos epidemiológicos de TESEO también ayudan a interpretar otros datos de la literatura. Por ejemplo, Mahé *et al.* han descrito recientemente la existencia de diferencias significativas en el curso clínico de los ETE en función del tipo de cáncer, con tasas progresivamente más altas de retrombosis en los de mama, los colorrectales y los de pulmón, respectivamente<sup>20</sup>. Sin embargo, otra posible lectura a la luz de los datos es que el porcentaje incremental de retrombosis en estos tumores se asocie simplemente con la progresiva mayor frecuencia de tumores avanzados en

estas neoplasias. Todo esto ilustra la necesidad de realizar evaluaciones contextualmente ricas del escenario clínico del cáncer. El trasfondo clínico es que el riesgo trombótico es un fenómeno dinámico, que varía con el tiempo y se aminora paulatinamente en tumores localizados<sup>21,22</sup>. Por tanto, comparar el riesgo trombótico de pacientes con diferentes tumores, sin disgregar por su estadio o su contexto, no permite alcanzar conclusiones robustas y generalizables.

Otro ejemplo es el ensayo DACUS, que evaluó la prolongación de la terapia anticoagulante en pacientes con cáncer activo y trombosis venosa residual<sup>23</sup>. El cáncer activo era el criterio de elegibilidad básico de este ensayo, sobre el que luego iba a descansar la generalización de los resultados. Sin embargo, el 78% de los individuos con cáncer “activo” no tenían en realidad metástasis en el momento de la ETE, y muchos de ellos habían quedado libres de enfermedad tras la cirugía del tumor primario. Ello dificulta extrapolar los datos al contexto del tumor avanzado, que es el más frecuente.

El tiempo de aparición de los eventos es otro aspecto de interés para el diseño de posibles estrategias de trombo profilaxis que cubran los periodos de mayor riesgo. En TESEO, se observa que la mayoría de los eventos son precoces, pero las curvas de densidad de probabilidad sugieren una relación dinámica con las recaídas o las progresiones de los tumores, así como patrones ligeramente distintos en diferentes neoplasias. Los datos indican que la evaluación del riesgo trombótico debería realizarse de forma longitudinal, actualizado con la situación clínica. Ciertamente esto podría hacerse mediante la medición de biomarcadores de forma repetida en el tiempo. Sin embargo, es probable que el seguimiento rutinario permita por sí mismo captar el riesgo trombótico dinámico en los pacientes. Así, los tumores de ovario o de mama tienen un curso clínico variable, alternando remisiones y recidivas, de forma distinta a la evolución más homogénea del cáncer pancreático, influyendo esto en la incidencia de las trombosis, según se visualiza en TESEO.

La relación de la trombosis con estrategias específicas de tratamiento es otro aspecto a tener en cuenta. En la actualidad, la quimioterapia sigue siendo el tratamiento más frecuentemente asociado con la ETE. Sin embargo, otros tratamientos antineoplásicos como la inmunoterapia, los antiangiogénicos o los agentes inhibidores del factor de crecimiento epidérmico, copan un alto porcentaje relativo a la muestra global de ETE asociada al cáncer, lo que debe ser tenido en cuenta. Por este motivo, los clínicos debe-

rían considerar el riesgo trombótico cuando seleccionan tratamientos que incluyen estos agentes antitumorales y otros similares<sup>4-6,24</sup>.

Con respecto a las características clínicas del evento trombótico, destaca que más de la mitad de las trombosis registradas en TESEO son no sospechadas, de forma consistente con la literatura<sup>25</sup>. Además, los TEP ocurren en el 58,3%, aunque una de cada cuatro embolias se da en sujetos con una TVP concurrente. Una hipótesis interesante puesta de manifiesto con los datos de TESEO es que el uso de agentes antiangiogénicos podría condicionar la proporción de TEP como forma de presentación de la hipercoagulabilidad asociada al cáncer. De confirmarse esta hipótesis, una explicación tentativa podría ser la reparación vascular defectiva en sujetos que reciben antiangiogénicos que conllevaría trombosis más friables, con tendencia aumentada a la embolia<sup>26</sup>.

En cuanto a los resultados clínicos de los episodios, la detección de retrombosis venosas ha sido en general poco frecuente en este registro, en consonancia con el resto de la literatura<sup>27</sup>. Sin embargo, el riesgo trombótico sí depende del estadio, experimentando los sujetos con cáncer avanzado aproximadamente dos veces más de eventos repetidos. Las retrombosis venosas suelen ser precoces, pero hay que tener prudencia al generalizar esta conclusión, porque está muy condicionado por el estadio. Así, los tumores avanzados presentan hipercoagulabilidad a más largo plazo, mientras que, en tumores localizados, las alteraciones hemostáticas tienden a remitir tras la cirugía.

El principal factor de riesgo para hemorragias es la presencia de tumores no resecados en mucosas. En contraste, un hallazgo peculiar es que otros factores de riesgo hemorrágico, como la trombopenia o la insuficiencia renal, son muy poco frecuentes en el registro TESEO. Además, las curvas de incidencia acumulada estratificadas en función de la existencia o no de factores de riesgo de sangrado muestran solo un ligero incremento del riesgo de hemorragias mayores o clínicamente relevantes, posiblemente por cambios pragmáticos en la terapia anticoagulante, o porque algunos pacientes con cáncer primario finalmente consiguen operarse.

La principal limitación de este estudio es que el seguimiento es relativamente escaso. Sin embargo, la tasa de retrombosis en estados avanzados está en línea con lo reportado por la literatura. Dada la relativa escasa frecuencia, la muestra aún no permite la modelización del riesgo de hemorragia/retrombosis o su evaluación dinámica. Así



mismo, todavía se dispone de una muestra pequeña de casos agrupados en cualquiera de las cuatro situaciones especiales (trombocitopenia, alto riesgo de sangrado, tratamientos antineoplásicos novedosos o con insuficiencia

renal grave). Otro aspecto a destacar es que actualmente no se registran controles sin trombosis, por lo que no se pueden realizar inferencias directas sobre el riesgo trombótico de determinados factores.

## Puntos clave

- En resumen, en este estudio se ha pretendido exponer una instantánea de la trombosis asociada al cáncer en España, al inicio de la era de la inmunoterapia y las terapias dirigidas. El registro proporciona una radiografía inicial, a partir de la cual se puede planificar la asistencia de los enfermos y registrar los cambios epidemiológicos.
- Una de las lecciones más interesantes es la necesidad de captar adecuadamente el estadio, el contexto oncológico, el tratamiento antineoplásico y el momento temporal para comprender el curso clínico de los eventos y así poder elegir el tratamiento, el seguimiento y anticipar las complicaciones.
- En definitiva, la ETE asociada al cáncer sigue siendo una entidad claramente polimórfica que requiere un análisis meticuloso, dado que ocurre en un escenario clínico cambiante, en el que hay nuevos actores, nuevas fuentes de riesgo de retrombosis y sangrado y eventos competitivos.

## Bibliografía

- Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Font C, Fenoy F, Otero R, Beato C, et al. Predicting serious complications in patients with cancer and pulmonary embolism using decision tree modeling: the EPIPHANY index. *Br J Cancer*. 2017;116(8):994-1001.
- Razak A, Binti N, Jones G, Bhandari M, Berndt MC, Metharom P. Cancer-associated thrombosis: an overview of mechanisms, risk factors, and treatment. *Cancers*. 2018;10(10):380.
- Zugazagoitia J, Biosca M, Oliveira J, Olmedo ME, Dómine M, Nadal E, et al. Incidence, predictors and prognostic significance of thromboembolic disease in patients with advanced ALK-rearranged non-small cell lung cancer. *Eur Respir J*. 2018;51(5):1702431.
- Roopkumar J, Kim AS, Bicky T, Hobbs BP, Khorana AA. Venous thromboembolism in cancer patients receiving immunotherapy. *Blood*. 2018;132(Suppl 1):2510.
- Gervaso L, Montero AJ, Jia X, Khorana AA. Venous thromboembolism in breast cancer patients receiving cyclin-dependent kinase inhibitors. *J Thromb Haemost*. 2020;18(1):162-8.
- Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, Zhu X, Wu S. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(19):2277-85.
- Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*. 2002;100(10):3484-8.
- Jiménez-Fonseca P, Carmona-Bayonas A, Calderón C, Fontcuberta Boj J, Font C, Lecumberri R, et al. FOTROCAN Delphi consensus statement regarding the prevention and treatment of cancer-associated thrombosis in areas of uncertainty and low quality of evidence. *Clin Transl Oncol*. 2017;19(8):997-1009.
- Moustafa F, Pesavento R, di Micco P, González-Martínez J, Quintavalla R, Peris M, et al. Real-life use of anticoagulants in venous thromboembolism with a focus on patients with exclusion criteria for direct oral anticoagulants. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;103(4):684-91.
- Martín AJM, Jiménez-Fonseca P, Carmona-Bayonas A, de Castro EM, Langa JM, Segura PP, et al. TESEO, cancer-associated thrombosis registry from the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM). *Clin Transl Oncol*. 2020;22(8):1423-4.
- Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, Schulman S, Subcommittee on Control of Anticoagulation. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2015;13(11):2119-26.
- R Development Core Team. *R: a language and environment for statistical computing*. Vienna: R Foundation for Statistical Computing; 2014.
- Wickham H. *ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis*. New York: Springer-Verlag; 2016.
- Wickham H, Henry L. tidy: Easily Tidy Data with 'spread()' and 'gather()' Functions [Internet]. *CRAN repository*; 2018. [Citado 3 Mar 2020]. Disponible en: <http://search.r-project.org/packages/tidyr/index.html>
- Carmona-Bayonas A, Gordo F, Beato C, Castaño Pérez J, Jiménez-Fonseca P, Virizuela Echaburu J, et al. Intensive care in cancer patients in the age of immunotherapy and molecular therapies: Commitment of the SEOM-SEMICYUC. *Med Intensiva*. 2018;42(6):363-9.
- Madenci AL, Weil BR, Liu Q, Murphy AJ, Gibson TM, Yasui Y, et al. Long-term risk of venous thromboembolism in survivors of childhood cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2018;36(31):3144-51.
- Flather M, Delahunty N, Collinson J. Generalizing results of randomized trials to clinical practice: reliability and cautions. *Clin trials*. 2006;3(6):508-12.
- Carmona-Bayonas A, Font C, Fonseca PJ, Fenoy F, Otero R, Beato C, et al. On the necessity of new decision-making methods for cancer-associated, symptomatic, pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2016;143:76-85.
- Posch F, Riedl J, Reitter E-M, Kaider A, Zielinski C, Pabinger I, et al. Hypercoagulability, venous thromboembolism, and death in patients with cancer. A Multi-State Model. *Thromb Haemost*. 2016;115(4):817-26.
- Mahé I, Chidiac J, Bertoletti L, Font C, Trujillo-Santos J, Peris M, et al. The clinical course of venous thromboembolism may differ according to cancer site. *Am J Med*. 2017;130(3):337-47.
- Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Garrido M, Custodio A, Hernández R, Lacalle A, et al. Multistate Models: Accurate and Dynamic Methods to Improve Predictions of Thrombotic Risk in Patients with Cancer. *Thromb Haemost*. 2019;119(11):1849-59.
- Brand JS, Hedayati E, Bhoo-Pathy N, Bergh J, Hall P, Humphreys K, et al. Time-dependent risk and predictors of venous thromboembolism in breast cancer patients: A population-based cohort study. *Cancer*. 2017;123(3):468-75.
- Napolitano M, Saccullo G, Malato A, Sprini D, Ageno W, Imberti D, et al. Optimal duration of low molecular weight heparin for the treatment of cancer-related deep vein thrombosis: the Cancer-DACUS Study. *J Clin Oncol*. 2014;32(32):3607-12.
- Miroddi M, Sterrantino C, Simmonds M, Caridi L, Calapai G, Phillips RS, et al. Systematic review and meta-analysis of the risk of severe and life-threatening thromboembolism in cancer patients receiving anti-EGFR monoclonal antibodies (cetuximab or panitumumab). *Int J cancer*. 2016;139(10):2370-80.
- Font C, Carmona-Bayonas A, Fernández-Martínez A, Beato C, Vargas A, Gascón P, et al. Outpatient management of pulmonary embolism in cancer: data on a prospective cohort of 138 consecutive patients. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014;12(3):365-73.
- Alias S, Redwan B, Panzenböck A, Winter MP, Schubert U, Voswinckel R, et al. Defective angiogenesis delays thrombus resolution: a potential pathogenetic mechanism underlying chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(4):810-9.
- 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):615-24.



ONCOLOGY  
THROMBOSIS RISK



# CON LA FORMACIÓN DE TU FUTURO

Accede a todo el contenido de forma exclusiva a través de la



Contenido exclusivo realizado por expertos oncólogos y liderado por el Dr. Andrés Muñoz  
(Comité ejecutivo - Sección Trombosis y Cáncer de la Sociedad de Oncología Médica Española - SEOM)

Conoce la biblioteca

BIBLIOTECA ON-LINE

Monografías coordinadas por: Dr. Andrés Muñoz Martín

ONCOLOGY  
THROMBOSIS RISK



[www.trombosisvenosa.es](http://www.trombosisvenosa.es)



SANOFI