

Vénás tromboembóliás szövődmények megelőzése és kezelése daganatos betegekben

Árokszállási Anita¹, Horváth Laura²

¹Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Onkológiai Klinika, Debrecen

²Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, Budapest



A főszerkesztő
video-összefoglalója

Levelezési cím:

Dr. Árokszállási Anita, e-mail: arokszanita@gmail.com

A daganatos betegeknél a mélyvénás trombózis és a tüdőembólia a második leggyakoribb halálokot jelentik a daganatprogresszió után. Előfordulásuk folyamatosan növekedett az elmúlt évtizedekben és ez várhatóan így lesz a jövőben is. A vénás tromboembólia a morbiditás és mortalitás közvetlen növelésén túl egyes onkoterápiás szerek felfüggesztéséhez is vezethet, és ezáltal ronthatja az onkológiai kimenetelt. Érthető tehát, hogy a vénás tromboembóliák kockázatának felmérése, megelőzése és kezelése a szupportív onkoterápia elengedhetetlen része. Erre vonatkozóan számos klinikai vizsgálat és metaanalízis áll rendelkezésre, amelyek a jelenleg érvényes nemzetközi ajánlások alapjául szolgálnak. Az onkológiában a profilaktikus és terápiás antikoagulálásnak továbbra is elsődlegesen választandó szerepe a kis molekulatömegű heparinok, de új szereplőként megjelentek a direkt aktivált X-es faktor gátló orális szerek is (apixaban, edoxaban, rivaroxaban). Egyelőre a terápiás és a szekunder profilaxisra rendelkezik az apexaban és a rivaroxaban törzskönyvi indikációval, a primer profilaxisra továbbra is a kis molekulatömegű heparinok javasolhatóak. A direkt trombingátló dabigatranral nem történt randomizált kontrollált vizsgálat daganatos betegeknél a mélyvénás tromboembólia megelőzésére vagy kezelésére vonatkozóan. Munkánkban rövid áttekintést nyújtunk a daganatos betegek vénás tromboembóliás eseményeinek kezelésére és megelőzésére vonatkozó aktuális irányelvekről.

Kulcsszavak: daganathoz társuló vénás tromboembólia, primer profilaxis, terápiás antikoagulálás, kis molekulatömegű heparin, direkt orális antikoagulánsok

Cancer-associated venous thromboembolism – treatment and prevention

Venous thromboembolism is the second leading cause of death in patients with cancer. The incidence of cancer-associated venous thromboembolism has been increasing over time and this tendency is expected to continue also in the future. The occurrence of venous thrombosis can have several consequences on patients with malignancy: elevated morbidity and mortality, the interruption of certain anti-cancer agents and deterioration of the oncological outcome. To prevent and treat cancer-associated venous thromboembolism, low molecular weight heparins have been approved by both medicine authorities and guidelines. Oral direct factor Xa inhibitors (apixaban, edoxaban, rivaroxaban) were extensively studied in clinical trials on primary prevention and therapy of venous thrombosis in oncological patients. However, direct factor Xa inhibitors are now approved only for the treatment and secondary prevention of cancer-associated thrombosis. No randomized controlled trial is available on dabigatran versus low molecular weight heparins for the management of cancer-associated thrombosis. In our work we aim to provide a summary on the current recommendations about the primary prevention and management of venous thromboembolism related to malignancies.

Keywords: cancer-associated venous thromboembolism, primary prevention, anticoagulation, low molecular weight heparin, direct oral anticoagulants

Bevezetés

A daganatos betegek körében a mélyvénás trombózis (MVT) és a tüdőembólia (pulmonalis embólia, PE) kialakulásának kockázata dán adatok szerint 9-szer nagyobb, mint a nem daganatos populációban (1). Legmagasabb a kockázat közvetlenül a diagnózis után, kórházi kezelés és kemoterápia alatt, valamint áttétek megjelenése esetén (2, 3). A nem provokált vénás tromboembólia (VTE) a daganatos betegség első jele lehet, amelyet követően egy éven belül 5%-os valószínűséggel igazolódik valamilyen onkológiai kórkép (4). A daganathoz társuló vénás tromboembóliák (cancer-associated venous thromboembolism, CaVTE) előfordulásának emelkedése elsősorban az onkológiai betegek életkilátásainak javulásával, a trombogén onkoterápiás szerek terjedésével, a mellkas-CT gyakori végzésével (véletlenül felfedezett, ún. „incidentális” tüdőembólia) és a centrális vénás katéterek elterjedt alkalmazásával magyarázható (1, 5). Mivel a tromboembóliás események részben közvetlen halálokként, részben az onkológiai kimenetel negatív prognosztikai tényezőjeként rontják a daganatos betegek túlélését, a hajlamosító tényezők ismerete a hatékony megelőzés és kezelés érdekében alapvető (6). A CaVTE provokálásában fontos szerepe van a tumor protrombotikus mikro környezetének. A hajlamosító tényezők között megkülönböztethetünk daganatfüggő faktorokat (daganat típusa, a diagnózistól eltelt idő, a tumor kiindulási helye és stádiuma), betegfüggő jellemzőket (kor, nem, társbetegségek, veleszületett alvadási zavarok, általános állapot, tromboembóliás anamnézis) és terápiáfüggő tényezőket (trombogén daganatellenes gyógyszerek, centrális vénás katéter, műtét). Ismertek továbbá prediktív jelentőségű biomarkerek (pl. magas vérlemezke- és fehérvérsejtszám, alacsony hemoglobin, emelkedett D-dimer és CRP) is (7). A rizikófaktorok és az ezeken alapuló kockázatbecslő táblázatok ismerete nagyon fontos az egyes betegek egyéni VTE hajlamának felméréséhez, ezáltal a preventív antikoagulálás (primer, szekunder) szükségességének és időtartamának megítéléséhez.

Az onkológiai betegek véralvadástgátló-kezelése komoly kihívást jelenthet, hiszen a fokozott trombóziskészséggel egy időben a tumoros betegek gyakran vérzékenyek is, a daganat lokalizációja (különösen emésztőrendszeri, koponyaúri daganatok), alacsony vérlemezkeszám, egyéb alvadási zavarok (pl. disszeminált intravaszkuláris koaguláció, szerzett inhibitoros hemofília vagy trombotikus thrombocytopeniás purpura), társbetegségek (veseelégtelenség, májelégtelenség) miatt. Tovább bonyolítják a helyzetet a gyógyszerkölcsonhatások, amelyek a daganatellenes szerek, antibiotikumok, gombaellenes gyógyszerek és az orális antikoagulánsok között alakulhatnak ki. A CaVTE antikoaguláns kezelésének elkezdésénél, a véralvadástgátló-szer kiválasztásánál mérlegelnünk kell a trombózis és a vérzés kockázatát, emellett figyelembe kell vennünk a gyógyszerkölcsonhatásokat és a beteg igényeit is (8).

Vénás tromboembólia kezelése és másodlagos megelőzése

Korábban randomizált nagy klinikai vizsgálatok igazolták, hogy ebben a betegcsoportban a kis molekulású heparin (low molecular weight heparin, LMWH) 40%-kal csökkenti a trombózis kiújulásának kockázatát a K-vitamin-antagonistákhoz képest, míg a vérzéses kockázat nem különbözik (9–13). A K-vitamin-antagonisták további hátránya az alacsony terápiás tartományban töltött idő, a számos gyógyszerkölcsonhatás, valamint az esetleges felszívódási zavar és májelégtelenség miatt kiszámíthatatlan terápiás hatékonyság (14).

Emiatt a daganatos betegek tromboembóliájának kezelésére néhány évvel ezelőttig az LMWH-kat részesítették előnyben. Az injekciós adagolás okozta kellemetlenség azonban a betegek jelentősen rosszabb együttműködését, és így a hatékonyság csökkenését eredményezi a szájon át szedhető készítményekhez képest. A betegek egy része idő előtt önkényesen elhagyja a terápiát (15). Vonzó alternatívának tűnt a direkt orális antikoaguláns készítmények (DOAC) használata ebben a betegcsoportban. Az elmúlt négy évben 4 olyan randomizált nagy klinikai vizsgálat fejeződött be, amely daganatos betegekben hasonlította össze az LMWH és valamelyik DOAC-készítmény hatékonyságát és mellékhatásait. A Hokusai vizsgálat az edoxabant, a Select-D a rivaroxabant, a Caravaggio és az ADAM-VTE pedig az apixabant vizsgálta (16–21). Az eredmények elemzése, részletes metaanalízise alapján összességében megállapítható volt a DOAC-készítmények noninferioritása a dalteparinhoz képest az ismétlődő VTE megelőzése terén. A súlyos vérzés előfordulása hasonló volt, míg a klinikailag jelentős, de nem súlyos vérzés gyakorisága magasabbnak bizonyult a DOAC-csoportban, különösen az emésztőrendszeri (gasztrointesztinális – GI) és húgyúti (urogenitalis – UG) daganatokban (22–24).

A klinikai vizsgálatok eredményeit figyelembe véve megújultak a nemzetközi ajánlások is. A 2021-ben megjelent irányelvek közül a European Society for Vascular Surgery a kezdeti kezelésre az LMWH-t javasolja, amelynek alternatívája lehet a DOAC, ha nem GI vagy húgyúti daganatról van szó. Hosszú távú kezelésre a DOAC-ot részesítik előnyben. Az American Society of Hematology ajánlása szerint az első 5-10 napban DOAC (rivaroxaban vagy apixaban), illetve LMWH egyaránt adható. GI vérzésveszély esetén DOAC óvatosan adandó, alternatíva az LMWH. Fokozott GI vérzésveszély és előrehaladott veseelégtelenség esetén UFH megfontolandó. Hosszú távon szintén a DOAC-ot részesítik előnyben, GI vérzésveszély esetén óvatosan. Az American College of Chest Physicians (CHEST) irányelv minden kezelési időszakban, előnyben részesíti a direkt aktivált X-es (Xa) faktor gátló, szájon át szedhető szereket. Megjegyzik, hogy az edoxaban és a rivaroxaban az emésztőrendszeri tumorban szen-

védő betegek esetében a GI súlyos vérzés magasabb kockázatával jár, mint az LMWH, míg az apixaban nem. Így GI-tumorban szenvedő beteg esetében apixaban vagy LMWH részesítendő előnyben. A European Society of Cardiology 2022-es ajánlása szerint az onkológiai betegek tünetes és incidentális VTE eseményeinek kezelésére apixaban, edoxaban vagy rivaroxaban javasolt (I.A ajánlás), ha nincs ellenjavallat, mint például a fokozott vérzéses kockázat (aktív GI vagy UG daganat), korábbi vérzéses szövődmény, 7 napon belüli nagyobb sebészeti beavatkozás, 50 G/l alatti vérlemezkeszám, súlyos veseelégtelenség (CrCl <15 ml/min), vagy GI-társbetegség (25–28).

Megemlíthető, hogy az elsődleges agydaganatban, agyi áttétben, és akut leukémiában szenvedő betegek kis esetszámmal kerültek be a nagy klinikai vizsgálatokba, így ezen betegek megítélése minden esetben egyedi és multidiszciplináris konzultációt igényel (16–21).

A véletlenszerűen felfedezett proximális VTE vagy PE ugyanúgy kezelendő, mint a tünetes, mert a kiújulás veszélye és a halálozás is hasonló (29).

A daganathoz társuló VTE-esemény antikoaguláns kezelése legalább 6 hónapig javasolt, de aktív daganat, progresszív betegség esetén és a kemoterápia alatt kiterjesztett idejű terápia ajánlott. Annak ellenére, hogy daganatos betegekben a vérzés előfordulása magasabb, a hosszú távú antikoagulálás biztonságosnak bizonyult. A véralvadásgátló-terápia alkalmazása során az előny-kockázat rendszeres újraértékelése, felülvizsgálata szükséges (16, 28, 30). A CHEST-irányelv szerint a 6 hónapot meghaladó időtartamú antikoagulálásra az apixaban vagy rivaroxaban csökkentett dózisa (apixaban 2×2,5 mg, rivaroxaban 1×10 mg) előnyben részesítendő a teljes dózisokkal szemben (27).

A véralvadásgátló-kezelés alatt jelentkező tromboembólia esetén a beteg együttműködésének, a tumor progressziójának, daganatkiújulás lehetőségének felülvizsgálata után az antikoaguláns stratégia változtatása javasolt, amely jelenthet készítményváltást (pl. DOAC helyett LMWH) vagy dóziszemelést (LMWH dózisének 25%-os emelése) (25).

Speciális alcsoportot képeznek az alacsony vérlemezkeszámú betegek. 25-50 G/l vérlemezkeszám esetén féldózisú LMWH adása javasolt terápiás antikoagulálásra, multidiszciplináris konzultáció után. Hematológiai konzílium és személyre szabott megítélés ajánlott <25 G/l vérlemezkeszám esetén (25–28).

Nem ritka a centrális vénás katéter (CVK) trombozisa. Ez esetben a terápiás dózisú véralvadásgátló-kezelés minimum 3 hónapig javasolt, ha a kanül eltávolítható. Ha a kanülre tartósan szükség van, az antikoagulálás hosszú távú folytatása szükséges (28).

Összefoglalásként megállapítható, hogy az utóbbi évek klinikai vizsgálatai bizonyították a DOAC-szerek hatékonyságát és biztonságosságát az onkológiai betegek véralvadásgátló kezelésében. Minden esetben személyre szabott megítélés javasolt, és a terápiás dön-

téseket a betegség és a kezelés változásától függően rendszeresen újra kell értékelni, a beteg igényeit is figyelembe véve.

A vénás tromboembólia elsődleges megelőzése daganatos betegeknél

Az onkológiai indikációval végzett műtéteket követő gyakori VTE miatt a nemzetközi ajánlások egybehangzóan javasolják a perioperatív gyógyszeres megelőzés bevezetését, amennyiben a vérzéses kockázat nem haladja meg a trombozisz rizikó mértékét. A naponta egy alkalommal adott kis molekulású heparin pl. enoxaparin 1×40 mg sc., dalteparin 1×5000 E sc. ajánlható, 30 ml/min alatti kreatinin-clearance esetén pedig a nem frakcionált heparin javasolható. A preventív antikoagulálást a műtét előtt 2-12 órával javasolt kezdeni, és legalább 7-10 napig szükséges folytatni a posztoperatív időszakban (28, 31, 32). Az ENOXACAN (Enoxaparin and Cancer) II vizsgálat eredményei alapján nagy kockázatú hasi vagy kismedencei onkológiai műtétet követően 4 hétig ajánlott az ún. kiterjesztett profilaktikus antikoagulálás LMWH-val (31–33). A mechanikai megelőzés önálló alkalmazása csak akkor merül fel, ha az LMWH ellenjavallt, például a nagy vérzéses kockázat miatt (26, 31). A nem sebészeti okból hospitalizált onkológiai betegek számára is javasolt a gyógyszeres megelőzés LMWH-val (28, 31). Bizonyos esetekben, mint például a rövid hospitalizáció elektív kemoterápia céljából vagy az ún. „életvégi ellátás” (1-3 hónapnál rövidebbnek gondolható a daganatos beteg várható túlélése), a primer VTE-profilaxisból származó terápiás vagy túlélési előny kérdéses (26, 34, 35). A nem sebészeti osztályra történő felvétel kapcsán indított preventív LMWH-terápia a hazabocsájtáskor felfüggesztendő, kivéve, ha a

1. TÁBLÁZAT. A Khorana-szerinti előrejelző modell a járóbetegként kemoterápiában részesülő daganatos betegek vénás tromboembólia kockázatára vonatkozóan

Betegjellemzők	A rizikó pontszáma
A primer tumor lokalizációja: Nagyon magas kockázat: gyomor, hasnyálmirigy Magas kockázat: tüdő, lymphoma, nőgyógyászati, húgyhólyag, here	2 1
A kemoterápia indítása előtti vérlemezkeszám ≥350 G/l	1
A hemoglobinszintje <100 g/l vagy eritropoetin-igény	1
A kemoterápia indítása előtti fehérvérsejtszám >11 G/l	1
BMI ≥35 kg/m ²	1

BMI: body mass index, testtömegindex; VTE: vénás tromboembólia (39)
 Alacsony kockázat: 0 pont (3,1% tünetes VTE 12 hónap alatt);
 Közepes kockázat: 1–2 pont (7% tünetes VTE 12 hónap alatt);
 Magas kockázat: ≥3 pont (15% tünetes VTE 12 hónap alatt) (40)

fokozott trombóziskockázatot tartósnak ítéljük (26, 32). A járóbetegként szisztémás onkoterápiában részesülő betegek rutinszerű, elsődleges gyógyszeres VTE-profilaxisa nem javasolt, csak a fokozott kockázatúnak ítélt esetekben ajánlható fel LMWH vagy direkt orális antikoaguláns alkalmazása preventív dózisban a nemzetközi irányelvek alapján (26, 28, 31, 32). Fontos megjegyeznünk, hogy bár randomizált, placebokontrollált tanulmányok is igazolták az apixaban és a rivaroxaban hatékonyságát és biztonságosságát magas VTE-kockázat (Khorana score ≥ 2) esetén (36, 37), törzskönyvi indikáció egyelőre primer VTE-prevencióra nincs DOAC vonatkozásában (ema.europa.eu). A rendelkezésre álló kockázatbecslő kérdőívek közül a Khorana-score a klinikai gyakorlatban a leginkább elterjedt, szerepel a nemzetközi ajánlásokban és a CaVTE megelőzésére irányuló klinikai vizsgálatokban is ezt alkalmazzák (1. táblázat) (26, 28, 31, 32, 36, 37). Az ajánlások szerint az alacsony kockázatú betegeknél (Khorana-score < 2) nem szükséges az LMWH-profilaxis bevezetése, míg a közepes vagy nagy rizikó (Khorana score ≥ 2) esetén megfontolandó az LMWH-profilaxis (28, 31, 32). Bár a Khorana-score egy széles körben validált rendszer, nem tekinthető teljes értékű kockázatfelmérő skálának számok okból: igazoltan trombogén tumorokat mint például az epeúti és a központi idegrendszeri daganatokat nem vesz számításba, kemoterápia alatt álló betegekre vonatkozik, illetve pontatlan becslést ad, hiszen a kis kockázatúnak minősített (0–1 pontszám) esetekben is körülbelül 8%, a közepes-nagy kockázatú betegeknél (≥ 2 pont) pedig „mindössze” 20% körüli a 12 hónap alatt kialakult VTE-események összegzett gyakorisága (1, 39, 40, 41). A CaVTE kockázatának előrejelzésére szánt további skálák alapvetően a Khorana-faktorokat egészítik ki vérből meghatározható biomarkerekkel, anamnesztikus vagy onkoterápiás adatokkal. Ezen rendszerek validálása folyamatban van, rutinszerű alkalmazásuk most még nem javasolható (32). Fontos tehát, hogy a VTE-hajlam személyre szabott felmérése során ne pusztán a kockázatbecslő skálákra hagyatkozzunk, hanem minden esetben gondoljuk át a daganatból, a betegből és a kezelésből származó, egyénre jellemző trombogén tényezőket is.

Myeloma multiplex miatt kezelt betegek trombózisrizikójának felmérésére külön kockázatbecslő rendszerek állnak rendelkezésre (IMPEDE, SAVED) (42, 43). Az immunmoduláló szerek (thalidomid, lenalinomid), a dexametazon és az eritropoietin alkalmazása kiemelkedően nagy VTE-kockázatot hordoz magában. Alacsony rizikó esetén primer VTE megelőzésként aspirin (100 mg/nap) vagy profilaktikus dózisú LMWH javasolt. Nagy kockázatú betegeknél profilaktikus vagy terápiás dózisú LMWH, K-vitamin-antagonista (INR 2-3) vagy kis dózisú apixaban (2 \times 2,5 mg/nap) és rivaroxaban (1 \times 10 mg/nap) alkalmazható. A direkt Xa-gátlókra vonatkozóan törzskönyvi indikáció elsődleges VTE-megelőzésre egyelőre nincs, a közelmúltban lezárt kis esetszámú vizsgálato-

kon alapszik a National Comprehensive Cancer Network (NCCN) és az ESC ajánlás (28, 32, 44, 45). Centrális vénás katéter esetén rutinszerű tromboziszprofilaxis parenterális vagy szájon át szedendő szerekkel nem javasolt, magas VTE-kockázat esetén megfontolható (26).

Következtetések

1. A daganathoz társuló vénás tromboembólia megelőzése és kezelése a szupportív onkológiai ellátás elengedhetetlen része.
2. A beteghez, a kezeléshez és a daganathoz társuló kockázati tényezők felmérése után történik döntés az elsődleges megelőzés szükségességéről, amelynek jelenleg is alapszere az kis molekulású heparin.
3. A CaVTE ellátására és a másodlagos megelőzésre az LMWH mellett a direkt orális antikoagulánsok (apixaban, rivaroxaban, edoxaban) is alkalmazhatóak.
4. A véralvadást gátló-kezelés bevezetése előtt az indikációkon túl az esetleges ellenjavallatok (pl. vérzésveszély, gyógyszerköcsönhatások, veseelégtelenség stb.) felmérése és a beteg igényeinek figyelembevétele is szükséges.
5. A betegséglefolyás során bekövetkező állapotváltozások alkalmával és az onkoterápia váltásakor ismételtlen újraértékelendőek a véralvadást gátló-kezelés indikációi, ellenjavallatai és a beteg igényei.

Nyilatkozat

A szerzők kijelentik, hogy az összefoglaló közlemény megírásával kapcsolatban nem áll fenn velük szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtetéseket vagy azok értelmezését.

Irodalom

1. Mulder FI, Horváth-Puhó E, Es N, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study. *Blood* 2021; 137: 1959–69. <https://doi.org/10.1182/blood.202007338>
2. Lyman GH. Venous thromboembolism in the patient with cancer: focus on burden of disease and benefits of thromboprophylaxis. *Cancer* 2011;117:1334–1349. <https://doi.org/10.1002/cncr.25714>
3. Abdulla A, Davis WM, Ratnaweera N, et al. A meta-analysis of case fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding in patients with cancer. *Thromb Haemost* 2020;120:702–713. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1708481>
4. Mulder FI, Carrier M, van Doornaal F, et al. Risk scores for occult cancer in patients with unprovoked venous thromboembolism: results from an individual patient data meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2020;18: 2622–2628. <https://doi.org/10.1111/jth.15001>
5. Ording AG, Skjoth F, Sogaard M et al. Increasing incidence and declining mortality after cancer-associated venous thromboembolism: a nationwide cohort study. *Am J Med* 2021; 134: 868–876. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2021.01.031>
6. Chew HK, Wun T, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006; 166: 458–464. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.4.458>
7. Ay C, Pabinger I, Cohen A. Cancer-associated venous throm-

- boembolism: burden, mechanism, and management. *Thromb Haemost* 2017; 117: 219–230. <https://doi.org/10.1160/th16-08-0615>
8. Farmakis D. Anticoagulation for atrial fibrillation in active cancer: what the cardiologists think. *Eur J Prev Cardiol* 2021;28: 608–610. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa087>
9. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 146–153. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa025313>
10. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med* 2006; 119: 1062–1072. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.02.022>
11. Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, et al. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clin Appl Thromb* 2006; 12: 389–396. <https://doi.org/10.1177/1076029606293692>
12. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1729–1735. <https://doi.org/10.1001/archinte.162.15.1729>
13. Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G, et al. Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: a randomized clinical trial. *JAMA J Am Med Assoc* 2015; 314: 677–686. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.9243>
14. Lee YJ, Park JK, Uhm JS, et al. Bleeding risk and major adverse events in patients with cancer on oral anticoagulation therapy. *Int J Cardiol* 2016; 203: 372–378. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.10.166>
15. Khorana AA, McCrae KR, Milentijevic, et al. Current practice patterns and patient persistence with anticoagulant treatments for cancer-associated thrombosis. *Res Pract Thromb Haemos* 2017; 3(1): 14–22. <https://doi.org/10.1002/rth2.12002>
16. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018; 378: 615–624. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1711948>
17. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, 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: 2017–2023. <https://doi.org/10.1200/jco.2018.78.8034>
18. McBane II RD, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: the ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 411–421. <https://doi.org/10.1111/jth.14662>
19. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med* 2020; 382: 1599–1607. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1915103>
20. Ay C, Beyer-Westendorf J, Pabinger I. Treatment of cancer-associated venous thromboembolism in the age of direct oral anticoagulants. *Ann Oncol* 2019; 30: 897–907. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz111>
21. Ageno W, Vedovati MC, Cohen A, et al. Bleeding with apixaban and dalteparin in patients with cancer-associated venous thromboembolism: results from the Caravaggio study. *Thromb Haemost* 2021; 121: 616–624. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1720975>
22. Cohen A, Keshishian A, Lee T, et al. Effectiveness and safety of apixaban, low-molecular-weight heparin, and warfarin among venous thromboembolism patients with active cancer: a US claims data analysis. *Thromb Haemost* 2021; 121: 383–395. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1718728>
23. Giustozzi M, Agnelli G, Del Toro-Cervera J, 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: 1128–1136. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1712098>
24. Sabatino J, De Rosa S, Polimeni A, et al. Direct oral anticoagulants in patients with active cancer: a systematic review and meta-analysis. *JACC CardioOncology* 2020; 2: 428–440. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.001>
25. Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, et al. 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. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2020.09.023>
26. Lyman GH, Carrier M, Ay C, 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): 927–974. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021004734>
27. Stevens SM, Woller Sc, Kreuziger LB, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2021; 160(6): e545–e608. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.07.055>
28. Alexander RL, Lopez-Fernandez T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *European Heart Journal* 2022; 00: 1–133. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
29. Den Exter PL, Hooijer J, Dekkers OM, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism and mortality in patients with cancer incidentally diagnosed with pulmonary embolism: a comparison with symptomatic patients. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2405–2409. <https://doi.org/10.1200/jco.2010.34.0984>
30. Francis CW, Kessler CM, Goldhaber S, et al. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the DALTECAN Study. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 1028–1035. <https://doi.org/10.1111/jth.12923>
31. Farge D, Frere C, Connors JM, et al. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncol* 2022; 23: e334–347. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(22\)00160-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(22)00160-7)
32. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cancer-associated venous thromboembolic disease. Version 1.2022 <https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0047>
33. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen A, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 975–80. <https://doi.org/10.1056/nejmoa012385>
34. White C, Noble S, Watson M, et al. Prevalence, symptom burden, and natural history of deep vein thrombosis in people with advanced cancer in specialist palliative care units (HIDDEN): a prospective longitudinal observational study. *Lancet Haematol* 2019; 6: e79–88. [https://doi.org/10.1016/s2352-3026\(18\)30215-1](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(18)30215-1)
35. Tardy B, Picard S, Guirimand F, et al. Bleeding risk of terminally ill patients hospitalized in palliative care units: the RHESO study. *J Thromb Haemost* 2017; 15: 420–428. <https://doi.org/10.1111/jth.13606>
36. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2019; 380: 711–719. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814468>
37. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med* 2019; 380: 720–728. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1814630>
38. Leiva O, Newcomb R, Connors J, Al-Samkari H. Cancer and thrombosis: new insights to an old problem. *JMV* 2020; 45: 6S8–6S16. [https://doi.org/10.1016/s2542-4513\(20\)30514-9](https://doi.org/10.1016/s2542-4513(20)30514-9)
39. Khorana A, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008; 11: 4902–4907. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-10-116327>
40. Khorana AA, Kuderer NM, McCrae K, et al. Cancer associated thrombosis and mortality in patients with cancer stratified by khorana score risk levels. *Cancer Medicine* 2020; 9: 8062–8073. <https://doi.org/10.1002/cam4.3437>
41. Muster V, Gary T. Incidence, therapy, and bleeding risk – cancer-associated thrombosis in patients with glioblastoma. *Cancers (Basel)* 2020;12:1354–1366. <https://doi.org/10.3390/cancers12061354>
42. Covut F, Ahmed R, Chawla S, et al. Validation of the IMPEDE VTE score for prediction of venous thromboembolism in multiple myeloma: a retrospective cohort study. *Br J Haematol* 2021; 193: 1213–1219. <https://doi.org/10.1111/bjh.17505>
43. Li A, Wu Q, Luo S, et al. Derivation and validation of a risk assessment model for immunomodulatory drug-associated thrombosis among patients with multiple myeloma. *J Natl Compr Canc Netw* 2019 1; 17(7): 840–847. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.7273>
44. Piedra K, Peterson T, Tan C, et al. Comparison of venous thromboembolism incidence in newly diagnosed multiple myeloma patients receiving bortezomib, lenalidomide, dexamethasone (RVD) or carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone (KRd) with aspirin or rivaroxaban thromboprophylaxis. *Br J Haematol* 2022; 196: 105–109. <https://doi.org/10.1111/bjh.17772>
45. Cornell RF, Goldhaber SZ, Engelhardt BG, et al. Primary prevention of venous thromboembolism with apixaban for multiple myeloma patients receiving immunomodulatory agents. *Br J Haematol* 2020; 190: 555–561. <https://doi.org/10.1111/bjh.16653>