

Maladie thromboembolique veineuse et traitement anticoagulant : nécessité d'une approche adaptée au patient suivi pour cancer

S. OUABDESSELAM^{1,2} – D. AZZOUZ³ - S. BENKHEDDA^{1,2}

1. SERVICE DE CARDIOLOGIE A2 – CHU MUSTAPHA

2. CARDIO-ONCOLOGY RESEARCH COLLABORATIVE GROUP – ALGIERS UNIVERSITY 1 BENYOUCEF BENKHEDDA

3. SERVICE DE MEDECINE LEGALE – CHU MUSTAPHA

Résumé :

La gestion de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) chez les patients atteints de cancer représente un défi en raison du risque accru à la fois thrombotique et hémorragique. Cette revue examine les stratégies thérapeutiques disponibles, en mettant l'accent sur les différentes classes d'anticoagulants utilisées pour le traitement et la prévention secondaire de la MTEV chez ces patients. Historiquement, les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) ont été privilégiées en raison de leur efficacité supérieure à celle des antivitamines K (AVK). Cependant, les anticoagulants oraux directs (AOD), tels que l'apixaban, l'édoxaban et le rivaroxaban, ont émergé comme des alternatives viables avec des résultats comparables en termes de récurrence thromboembolique. Toutefois, ces traitements doivent être administrés avec prudence, en particulier chez les patients présentant un risque hémorragique accru ou des interactions médicamenteuses potentiellement dangereuses. La durée du traitement, généralement de six à douze mois, dépend de l'évolution du cancer et des facteurs de risque du patient. Les essais cliniques récents, tels que HOKUSAI VTE Cancer et CARAVAGGIO, apportent des éléments supplémentaires pour affiner les recommandations cliniques dans ce domaine.

Introduction :

Le cancer est l'un des principaux facteurs de risque de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV). Cette dernière englobe la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP). La thrombose veineuse associée au cancer est déterminée par le milieu pro thrombotique induit par ce dernier, par les propriétés pro thrombotiques de certaines thérapies anticancéreuses et adjuvantes, et par les facteurs de risque liés au patient, y compris les données démographiques, la prédisposition génétique et les comorbidités (1).

Matériels et Méthodes :

Cette étude s'appuie sur une analyse comparative des essais cliniques concernant l'utilisation des anticoagulants dans le traitement de la MTEV chez les patients atteints de cancer. Trois essais cliniques majeurs ont été

inclus : HOKUSAI VTE Cancer (édoxaban), SELECT-D (rivaroxaban) et CARAVAGGIO (apixaban). Ces essais randomisés ont comparé l'efficacité et la sécurité des AOD à la daltéparine, un traitement standard. Les critères d'inclusion incluent des patients adultes atteints de cancer actif, présentant une MTEV confirmée et éligibles à une anticoagulation systémique. Les critères d'évaluation principaux étaient la récurrence de la MTEV et la survenue d'hémorragies majeures. La durée minimale de traitement était de six mois, avec une évaluation régulière du rapport risque/bénéfice. Les résultats ont été analysés selon le hazard ratio (HR) pour chaque essai, permettant de comparer les récurrences de MTEV et les risques hémorragiques entre les différents groupes thérapeutiques.

Résultats :**Epidémiologie de la MTEV associée au cancer**

On estime que 20 % de tous les événements TEV surviennent chez des patients atteints de cancer. Des études de population montrent que la présence de cancer est associée à une augmentation de 4 à 7 fois de l'incidence de la MTEV par rapport à la population générale sans cancer (2,3). Par ailleurs, la MTEV est la deuxième cause de décès chez les patients atteints de tumeurs malignes (4).

Le risque de MTEV varie au cours du cancer, le risque est maximal dans la période suivant le diagnostic du cancer, pendant l'hospitalisation et la chimiothérapie, et lors du développement d'une maladie métastatique (5,6). Une MTEV non provoquée peut être le premier signe clinique d'une tumeur maligne, on estime à 5 % l'incidence du diagnostic de cancer durant les 12 mois qui suivent (7).

À ce risque thrombotique se surajoute le risque hémorragique qui est d'autant plus élevé que le cancer concerne certaines localisations : gastro-intestinale et intracrânienne et varie en fonction du type de cancer, des traitements anticancéreux utilisés, du taux de plaquettes, des comorbidités associées (insuffisance rénale ou hépatique) et du risque d'interactions médicamenteuses entre le traitement anticoagulant utilisé et les thérapies anticancéreuses. Tous ces éléments doivent être pris en compte lors de la prescription d'un traitement anticoagulant chez un patient présentant un cancer actif afin d'assurer un rapport risque/bénéfice optimal.

Traitement et prévention secondaire de la maladie thromboembolique veineuse**- Choix du traitement**

Plusieurs types de thérapeutiques anticoagulantes ont été testées dans le traitement et la prévention de la MTEV chez les patients atteints de cancer dans le but de trouver le meilleur rapport risque/bénéfice.

Historiquement, l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) a été longtemps le traitement de choix pour la MTEV chez les patients atteints d'un cancer actif (8,9). En effets, de nombreux essais cliniques randomisés ont montré qu'avec un risque d'hémorragie comparable, les HBPM assurent une diminution de 40 % du risque de récurrence de MTEV par rapport aux antivitamines K (AVK) (10,11,12,13,14). Ceci peut s'expliquer par l'activité anticoagulante imprévisible des AVK et la labilité de leur effet anticoagulant chez les patients atteints de tumeurs malignes en raison d'interactions médicamenteuses multiples, d'une toxicité gastro-intestinale, de la malnutrition et d'une dysfonction hépatique (15).

Parallèlement, dans la population générale (hors cancer), les anticoagulants oraux directs (AOD) prennent une place importante dans la prescription notamment en cas de fibrillation auriculaire et de MTEV.

En termes d'efficacité chez les patients atteints de cancer, les AOD (edoxaban, rivaroxaban ou apixaban) ne sont pas inférieurs à la daltéparine pour réduire le risque de récurrence de la MTEV. C'est ce qui a été retrouvé dans de nombreux essais dont les plus marquants sont l'étude **CARAVAGGIO** avec l'apixaban, l'étude **HOKUSAI-VTE** cancer avec l'edoxaban et l'étude **SELECT-D** avec le rivaroxaban (16,17,18). Ils sont également connus pour avoir un risque moindre d'hémorragie majeure dans les indications de MTEV par rapport aux AVK dans la population non cancéreuse (19). Chez les patients atteints de cancer, le risque d'hémorragie majeure est similaire entre HBPM et AOD bien que ces derniers aient été associés à un risque accru d'hémorragie non majeure cliniquement pertinente, en particulier chez les patients atteints de tumeurs malignes gastro-intestinales et génito-urinaires (20). Par conséquent, l'édoxaban, le rivaroxaban et l'apixaban sont recommandés pour le traitement de la MTEV chez les patients atteints de cancer qui ne présentent aucun des facteurs de risque de saignement suivants : tumeurs malignes

gastro-intestinales non opérées ou génito-urinaires, antécédents de saignement récent ou dans les 7 jours suivant une intervention chirurgicale majeure, thrombocytopénie importante (Taux de plaquettes < 50 000/ μ L), insuffisance rénale sévère (clairance de la

créatinine ClCr < 15 ml/min) ou comorbidités gastro-intestinales (20, 21). En outre, les interactions médicamenteuses entre les AOD, les traitements anticancéreux et les autres traitements concomitants doivent être vérifiées (22).

Tableau 1 : Principaux essais cliniques ayant utilisés des AOD dans la prévention secondaire de la MTEV chez les patients atteints de cancer

Essai	Type d'étude	Nombre de patients	Traitements	Critère principal	Durée de traitement	Récidives MTEV Hazard ratio (IC95%)	Hémorragies majeures Hazard ratio (IC95%)
HOKUSAI VTE CANCER (17)	Randomisé, ouvert, phase III, non-infériorité	1.046	Edoxaban 60 mg 1×/j PO vs Daltéparine	Récidives MTEV + hémorragies majeures. Borne non infériorité : 1,5.	6 mois minimum	Edoxaban 7,9%	Edoxaban 6,9%
						Daltéparine 11,3%	Daltéparine 4,0%
SELECT-D (18)	Randomisé, ouvert, pilote	406	Rivaroxaban 2 ×15 mg/j pendant 21 jours puis 1× 20 mg/j PO vs Daltéparine	Récidives MTEV (étude pilote, pas d'hypothèse statistique)	6 mois	Rivaroxaban 4%	Rivaroxaban 6%
						Daltéparine 11%	Daltéparine 4%
						HR 0,43 (0,19-0,99)	HR 1,83 (0,68-4,96)
CARAVAGGIO (16)	Randomisé, ouvert, phase III, non-infériorité	1.155	Apixaban 2 ×10 mg/j pendant 7 jours puis 2 × 5 mg/j PO vs Daltéparine	Récidives MTEV Borne non-infériorité : 2,0.	6 mois	Apixaban 5,6%	Apixaban 3,8%
						Daltéparine 7,9%	Daltéparine 4%
						HR 0,63 (0,37-1,07)	HR 0,82 (0,40-1,69)

Le schéma 1 détaille l'approche décisionnelle qui guide le choix de la prescription entre les différents anticoagulants chez le patient atteint de cancer présentant une MTEV (23).

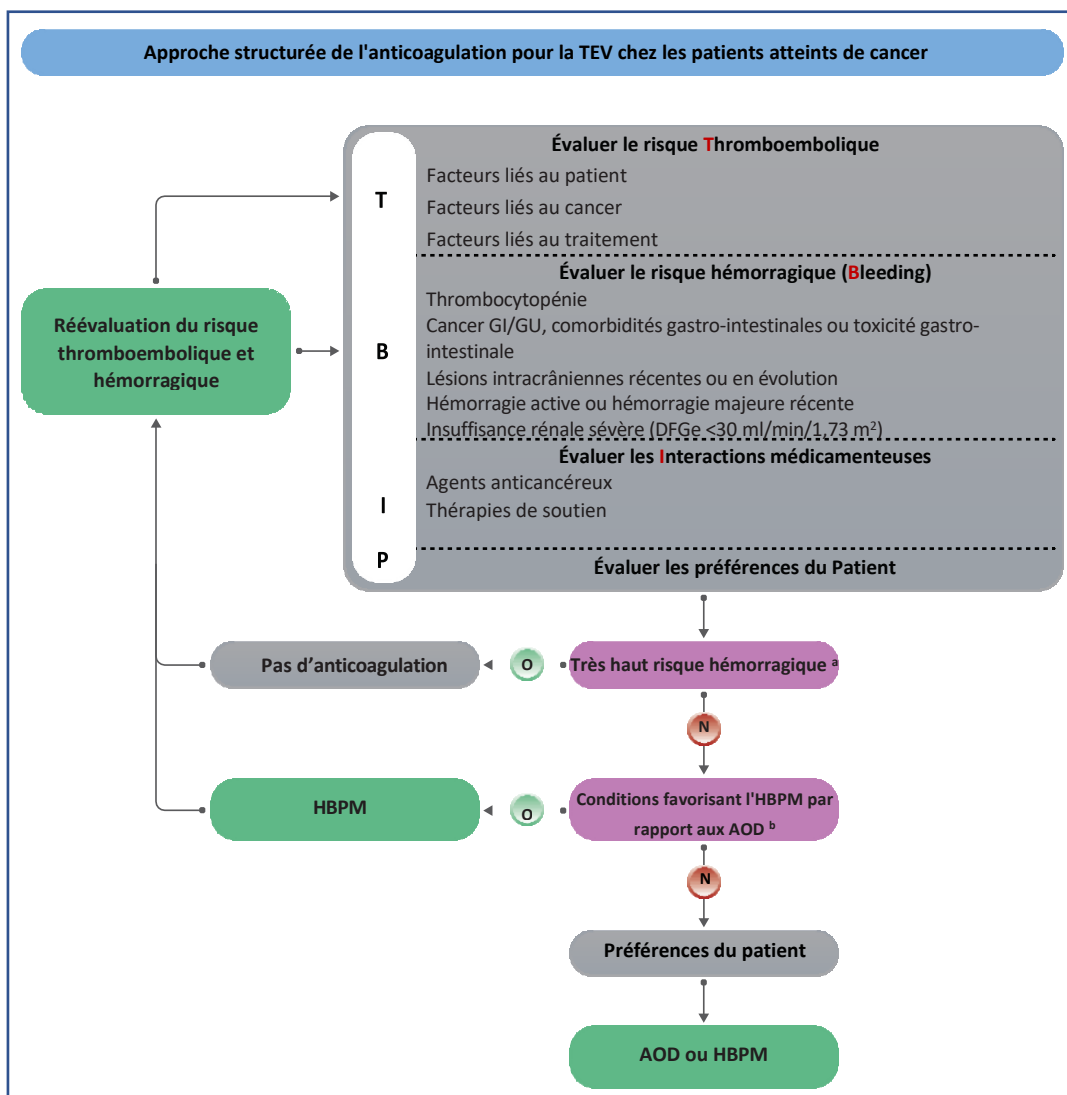


Schéma 1 : Approche décisionnelle pour le choix de la prescription des anticoagulants chez le patient atteint de cancer qui présente une MTEV (23)

CICr : Clairance de la créatinine ; DFGe : Débit de filtration glomérulaire estimé ; GI : gastro-intestinal ; GU : génito-urinaire ; HBPM : héparines de bas poids moléculaire ; N : non ; AOD : Anticoagulants Oraux Directs ; TEV : thromboembolie veineuse ; O : oui. **a** : Risque hémorragique très élevé : hémorragie majeure active ou récente (< 1 mois) ; lésions intracrâniennes récentes/évolutives ; numération plaquettaire < 25 000/ μ L. **b** : Conditions favorisant l'HBPM : cancer GI/GU non opéré ; comorbidités ou toxicité GI ; insuffisance rénale sévère (CICr < 15 ml/min) ; interactions médicamenteuses majeures des AOD, numération plaquettaire < 50 000/ μ L.

- Dose prescrite

Toujours dans le contexte de la prévention secondaire de la MTEV, les résultats de l'étude API-CAT (APIxaban for Cancer Associated Thrombosis) sont attendus et pourront peut-être changer les habitudes de prescription. Cette étude a pour objectif de comparer la tolérance sur le plan hémorragique et l'efficacité d'une dose

réduite d'apixaban (2,5 mg x2/j) à une dose pleine (5 mg x2/j) dans la prévention des récurrences de la MTEV associée au cancer au-delà des 6 premiers mois de l'évènement thrombotique.

- Durée du traitement

La particularité de la prescription des anticoagulants chez les patients atteints de

cancer est la nécessité de procéder à une évaluation périodique du rapport risque/bénéfice. En effet, au terme des six premiers mois, considérés comme la durée minimale de l'anticoagulation d'un épisode de MTEV chez ces patients, une nouvelle évaluation du rapport risque/bénéfice doit être effectuée et ce malgré l'existence de preuves de la sécurité d'une anticoagulation prolongée jusqu'à 12 mois dans ce contexte (24,25).

Une durée de traitement plus longue est suggérée en cas de tumeur maligne active, d'une maladie métastatique ou d'une chimiothérapie. Une HBPM ou un AOD peuvent être choisis, en fonction de la tolérance du traitement pendant la phase initiale et les préférences du patient.

En cas de survenue d'un nouvel épisode de MTEV sous anticoagulation, il est nécessaire de vérifier l'observance du traitement, et de procéder à une nouvelle évaluation de la progression ou de la rechute du cancer. Une modification de la stratégie d'anticoagulation doit être adoptée (par exemple, le remplacement d'un AOD par une HBPM).

- Situations particulières

Une attention particulière est nécessaire lors de la prescription des AOD chez les patients présentant une toxicité gastro-intestinale telle que des vomissements ou chez ceux ayant subi une gastrectomie ou une résection intestinale étendue, ainsi que chez ceux présentant une fonction rénale gravement altérée. Le choix de l'anticoagulation doit être guidé par une prise de décision partagée tenant compte des préférences éclairées du patient.

Une mention particulière également pour la TVP ou l'EP proximale de découverte fortuite qui doivent être traitées de la même

manière qu'une MTEV symptomatique, du fait des taux de récurrence et de mortalité qui sont similaires à ceux de la MTEV symptomatique (26).

Prévention primaire de la maladie thromboembolique veineuse

- Population concernée

Plusieurs scores ont été proposés chez les patients ambulatoires atteints de cancer afin de proposer une stratégie d'anticoagulation en prévention primaire. Cependant aucune recommandation n'a été émise dans ce contexte par manque de preuves. Le recours à des scores cliniques pour l'estimation du risque thrombotique semble toutefois utile et aide à la prise de décision. C'est le cas du score de Khorana (Tableau 1) et du score COMPASS-CAT (prospective Comparison of Methods for thromboembolic risk assessment with clinical Perceptions and Awareness in real-life patients-Cancer Associated Thrombosis) (Tableau 2) (27, 28).

Le risque de MTEV évalué par le score Khorana est considéré comme élevé si ce dernier est ≥ 3 , il est intermédiaire s'il est compris entre 1 et 2 et faible s'il est nul (Tableau 1). Un score élevé est associé à un risque de TVP compris entre 6,7 et 7,1 % et prédit une mortalité multipliée par quatre (27).

Paramètres	Nombre de points
Localisation du cancer	
a. Très haut risque: pancréas, estomac	2
b. Haut risque: poumon, lymphome, gynécologique, vessie, testicule	1
Plaquettes $\geq 350\ 000/\text{mm}^3$	1
Taux d'Hémoglobine $< 10\ \text{g/dL}$ ou utilisation de facteurs de croissance érythrocytaire (Érythropoïétine)	1
Taux de Leucocytes $> 11\ 000/\text{mm}^3$	1
IMC $\geq 35\ \text{kg/m}^2$	1
Risque élevé ≥ 3 - Intermediaire: 1-2 - Faible = 0	

Tableau 1 : Score Khorana (27)

Le risque de MTEV évalué par le score COMPASS-CAT simplifié est considéré comme élevé s'il est ≥ 7 et il est bas ou intermédiaire s'il est compris entre 0 et 6 (Tableau 2). Un score élevé est associé à un risque de TVP de 13,3 % et un score bas ou intermédiaire à un risque de TVP de 1,7 % (28).

Facteurs de risque liés au cancer	Score
Hormonothérapie pour les femmes atteintes d'un cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs ou traitées par anthracycline	6
Temps écoulé depuis le diagnostic du cancer ≤ 6 mois	4
Cathéter veineux central	3
Stade avancé du cancer	2
Facteurs de risque prédisposants	
Facteurs de risque cardiovasculaire (composés d'au moins 2 des prédicteurs suivants : antécédents personnels de maladie artérielle périphérique, d'accident vasculaire cérébral ischémique, de maladie coronarienne, d'hypertension artérielle, d'hyperlipidémie, de diabète, d'obésité)	5
Hospitalisation récente pour une maladie aiguë	5
Antécédents personnels de MVTE	1
Marqueurs biologiques	
Numération plaquettaire $\geq 350 \times 10^9/\text{L}$	2
Risque bas/intermédiaire : 0-6 ; risque élevé ≥ 7	

Tableau 2 : Score de COMPASS-CAT simplifié pour la prédiction de la MTEV chez les patients ambulatoires atteints de cancer sous traitement anticancéreux (28)

Contrairement aux patients ambulatoires chez qui l'anticoagulation prophylactique n'est pas clairement recommandée, chez les patients alités ou hospitalisés et chez ceux subissant une intervention chirurgicale, une anticoagulation à faible dose et à visée

prophylactique est recommandée (29, 30, 31, 32, 33).

- **Choix de l'anticoagulant**

Chez les patients ambulatoires atteints de cancer et recevant une chimiothérapie, nous disposons d'essais cliniques et d'une méta-

analyse qui ont montré que les HBPM réduisaient significativement et avec une sécurité acceptable l'incidence de la MTEV symptomatique (34).

Deux essais cliniques randomisés, contrôlés versus placebo et en double aveugle ont évalué l'efficacité et la sécurité de l'apixaban (2,5 mg deux fois par jour) (35) 601 et du rivaroxaban (10 mg une fois par jour) (36) 602 dans la prévention primaire de la MTEV chez des patients ambulatoires à haut risque recevant un traitement anticancéreux. L'apixaban a entraîné un taux significativement plus faible de MTEV mais avec un taux d'épisodes hémorragiques majeurs plus élevé qu'avec le placebo. Le rivaroxaban a entraîné une diminution non significative de l'incidence de la MTEV ou du décès dû à la MTEV avec un risque hémorragique faible (pas de différences significatives avec le placebo). De ce fait, des données supplémentaires sur l'utilisation des AOD dans ce contexte sont nécessaires.

En post-opératoire, l'utilisation des HBPM comme option thérapeutique en prévention primaire semble montrer des résultats favorables. C'est en effet la conclusion de l'étude ENOXACAN (Enoxaparin and Cancer) II, qui a concerné des patients ayant subis une chirurgie abdominale ou pelvienne pour un cancer et qui ont eu une thromboprophylaxie primaire pendant 4 semaines par HBPM (37).

Enfin, la prescription d'une prophylaxie primaire doit s'accompagner d'une discussion avec le patient sur les avantages et les inconvénients relatifs, le pronostic du cancer, le coût du médicament et la durée de la prophylaxie.

Discussion

Stratégies pour la gestion de la MTEV chez les patients atteints de cancer

Bien que des progrès significatifs aient été réalisés dans le traitement de la MTEV chez les patients atteints de cancer, certains domaines nécessitent encore une attention particulière. L'une des lacunes actuelles réside dans l'absence de consensus clair sur la prophylaxie primaire de la MTEV chez les patients ambulatoires sous traitement anticancéreux, en dépit de l'existence de scores tels que ceux de Khorana et de COMPASS-CAT. Ces outils, bien qu'utiles, manquent de validation dans divers contextes oncologiques et ne permettent pas toujours de proposer des stratégies d'anticoagulation individualisées.

Par ailleurs, la gestion optimale des risques hémorragiques chez les patients atteints de tumeurs gastro-intestinales ou génito-urinaires sous AOD est un autre défi clinique. La possibilité d'une augmentation du risque d'hémorragies non majeures, mais cliniquement pertinentes, rend la décision thérapeutique plus complexe. À ce titre, des études supplémentaires sont nécessaires pour déterminer des critères plus précis de sélection des patients à faible risque hémorragique, notamment à travers des outils de stratification du risque plus robustes.

La durée optimale du traitement anticoagulant au-delà des six premiers mois reste également à préciser, en particulier dans les cas où la maladie cancéreuse évolue rapidement ou où la réponse thérapeutique au traitement anticancéreux est incertaine. Une approche personnalisée, tenant compte de l'évolution tumorale, de la réponse aux traitements, et des préférences

des patients, devrait être favorisée pour ajuster la durée de la thérapie.

Enfin, les études en cours, comme l'essai API-CAT, apporteront des données indispensables sur la possibilité d'ajuster les doses d'apixaban en fonction des profils de risque spécifiques des patients, permettant potentiellement de réduire les épisodes hémorragiques sans compromettre l'efficacité anticoagulante, bien que les stratégies actuelles soient globalement bien établies, l'adaptation thérapeutique aux particularités individuelles des patients atteints de cancer, notamment en termes de tolérance aux traitements et de prévention primaire, représente un défi que la recherche continue devra résoudre dans les prochaines années.

Références

- 1- Mosarla RC, Vaduganathan M, Qamar A, Moslehi J, Piazza G, Giugliano RP. Anticoagulation strategies in patients with cancer: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1336–1349.
- 2- Cohen AT, Katholing A, Rietbrock S, Bamber L, Martinez C. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism in patients with active cancer. A population-based cohort study. *Thromb Haemost* 2017;117:57-65.
- 3- Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood* 2013 ; 122:1712-23.
- 4- Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost* 2007;5:632–634.
- 5- Lyman GH. Venous thromboembolism in the patient with cancer: focus on burden of disease and benefits of thromboprophylaxis. *Cancer* 2011;117:1334–1349.
- 6- Abdulla A, Davis WM, Ratnaweera N, Szefer E, Ballantyne Scott B, Lee AYY. A meta-analysis of case fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding in patients with cancer. *Thromb Haemost* 2020;120:702–713.
- 7- Mulder FI, Carrier M, van Doormaal F, Robin P, Otten HM, Salaun PY, 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.
- 8- Lee AYY et al. Randomized comparison of low-molecular-weight heparin versus oral anticoagulant therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Lowmolecular- weight heparin versus a coumarin f.
- 9- Lee AYY et al. Tinzaparin vs Warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active

Conclusion

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est une complication connue et fréquente chez les patients atteints de cancer. Le choix de la molécule et la durée du traitement anticoagulant sont bien codifiés dans ce contexte, même si cela représente un double défi chez ces patients du fait de leur haut risque tant thrombotique qu'hémorragique. À cela se surajoute la problématique de l'évaluation du risque hémorragique qui n'est pas encore résolue. La prévention au long cours de la MTEV, reste quant à elle, à définir et représente un autre challenge à relever.

- cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015 ; 314 : 677-86.
- 10- Lee AYY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349:146–153.
 - 11- Hull RD, Pineo GF, Brant RF, Mah AF, Burke N, Dear R, 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.
 - 12- Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J. 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.
 - 13- Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P, 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.
 - 14- Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MF, 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.
 - 15- Lee YJ, Park JK, Uhm JS, Kim JY, Pak HN, Lee MH, et al. Bleeding risk and major adverse events in patients with cancer on oral anticoagulation therapy. *Int J Cardiol* 2016;203:372–378.
 - 16- Ageno W, Vedovati MC, Cohen A, Huisman M, Bauersachs R, Gussoni G, 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.
 - 17- 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;378:615–624.
 - 18- Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018;36:2017–2023.
 - 19- Ruff CT et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Lond Engl* 2014 ; 383 : 955-62.
 - 20- Sabatino J, De Rosa S, Polimeni A, Sorrentino S, Indolfi C. Direct oral anticoagulants in patients with active cancer: a systematic review and meta-analysis. *JACC CardioOncolog* 2020;2:428–440.
 - 21- 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.
 - 22- Kraaijpoel N, Carrier M. How I treat cancer-associated venous thromboembolism. *Blood* 2019;133:291–298.
 - 23- LYON, Alexander R., LÓPEZ-FERNÁNDEZ, Teresa, COUCH, Liam S., 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) Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*, 2022, vol. 43, no 41, p. 4229-4361.
 - 24- Jara-Palomares L, Solier-Lopez A, Elias-Hernandez T, Asensio-Cruz M, Blasco-Esquivas I, Marin-Barrera L, et al. Tinzaparin in cancer associated thrombosis beyond 6 months: TiCAT study. *Thromb Res* 2017;157:90–96.
 - 25- Francis CW, Kessler CM, Goldhaber SZ, Kovacs MJ, Monreal M, Huisman M V, et al. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the DALTECAN Study. *J Thromb Haemost* 2015;13:1028–1035.

- 26- Den Exter PL, Hooijer J, Dekkers OM, Huisman M V. 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.
- 27- Khorana A, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008;111:4902–4907.
- 28- Gerotziakas GT, Taher A, Abdel-Razeq H, AboElnazar E, Spyropoulos AC, El Shemmari S, et al. A predictive score for thrombosis associated with breast, colorectal, lung, or ovarian cancer: the prospective COMPASS–cancer-associated thrombosis study. *Oncologist* 2017;22:1222–1231.
- 29- Lyman GH, Carrier M, Ay C, Di Nisio M, Hicks LK, Khorana AA, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv* 2021;5:927–974.
- 30- Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JI, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2020;38:496–520.
- 31- Riondino S, Ferroni P, Del Monte G, Formica V, Guadagni F, Roselli M. Venous thromboembolism in cancer patients on simultaneous and palliative care. *Cancers (Basel)* 2020;12:1167.
- 32- Xin Z, Liu F, Du Y, Mao F, Wang X, Xu P, et al. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Cardiothorac Surg* 2020;9:2970–2981.
- 33- Farge D, Frere C, Connors JM, Ay C, Khorana AA, Munoz A, et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2019;20:e566–e581.
- 34- Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, Verso M, Mandalà M, Cavanna L, et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol* 2009;10:943–949.
- 35- Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, Tagalakis V, Shivakumar S, Schattner A, et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2019;380:711–719.
- 36- Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, Vadhan-Raj S, Riess H, Wun T, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med* 2019;380:720–728.
- 37- Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, Le Moigne-Amrani A, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002;346:975–980.