

Profilaxis tromboembólica venosa en pacientes ambulatorios con cáncer bajo tratamiento quimioterápico: utilidad del índice de Khorana en nuestra población

Venous thromboembolic prophylaxis in outpatients with cancer on chemotherapy treatment: usefulness of the Khorana score in our population

Gazzoni, F¹ . Molnar, S² .

¹ Servicio de Hematología. Clínica Universitaria Reina Fabiola. Córdoba. Argentina.

² Servicio de Hematología. Clínica Universitaria Reina Fabiola. Córdoba. Argentina.

florenciagazzoni@curf.ucc.edu.ar; soledad molnar@curf.ucc.edu.ar

Fecha recepción: 15/11/2024

Fecha aprobación: 30/12/2024

SEGUNDO PREMIO AL MEJOR TRABAJO CIENTÍFICO CATEGORÍA "INVESTIGACIÓN CLÍNICA" EN EL MARCO DEL XVI CONGRESO ARGENTINO DE HEMOSTASIA Y TROMBOSIS 2024, GRUPO CAHT Y VII CURSO EDUCACIONAL DE LA ISTH



ARTÍCULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA

Volumen 28 n° 3: 13-21

Septiembre - Diciembre 2024

Palabras claves: trombosis, cáncer, índice de Khorana, tromboprofilaxis.

Keywords: thrombosis, cancer, Khorana score, thromboprofilaxis.

Resumen

Introducción. El tromboembolismo venoso (TEV) es una complicación frecuente de los pacientes con cáncer. El modelo predictivo de Khorana estratifica el riesgo e identifica pacientes que se benefician de tromboprofilaxis. **Objetivos.** Evaluar utilidad del índice de Khorana para profilaxis de TEV. Correlacionar índice de Khorana con índices COMPASS CAT y ONKO TEV para identificar pacientes oncológicos con riesgo para TEV. **Materiales y métodos.** Estudio observacional, retrospectivo, analítico, enero 2020 a enero 2022. Inclusión: > 18 años, cáncer de reciente diagnóstico previo a iniciar tratamiento. Exclusión: recaída, anticoagulación previa y trombosis arterial. Se evaluaron variables incluidas en los tres índices de riesgo. **Resultados.** 221 pacientes. 64.3% sexo femenino. Edad media 57,3 años. Seguimiento medio 18 meses. 30.3% tumores de riesgo alto (ginecológicos, pulmón, linfoma, vejiga y testículo) y 6.8% riesgo muy alto (páncreas y estómago). 54,7%

sobrepeso/obesidad. Índice Khorana 54,76% (n: 121) riesgo moderado de TEV, 37,10% (n: 82) riesgo bajo y 8,14 % (n: 18) riesgo alto. De 8,14% (n: 18) de pacientes Khorana riesgo alto sólo 16,75% (n: 3) recibieron profilaxis. 56 (25,34%) pacientes desarrollaron TEV, media de 4 meses desde el diagnóstico. Localizaciones más frecuentes: tromboembolismo pulmonar y trombosis venosa profunda. Khorana mostró alta especificidad para predecir trombosis (92,7 %) pero baja sensibilidad (10.7 %). COMPASS CAT y ONKO TEV identificaron mayor cantidad de pacientes de riesgo alto, 41 (73.25%), y 17 (30,3%) respectivamente. **Discusión.** El índice de Khorana mostró alta especificidad para predecir trombosis, pero baja sensibilidad en nuestra población. Los pacientes Khorana >2 no necesitan otro índice para definir profilaxis. Aunque ONKO TEV tiene mayor coincidencia con Khorana, en aquellos de riesgo bajo o moderado COMPASS CAT podría aportar pacientes al grupo de riesgo alto.

Abstract

Introduction. Venous thromboembolism (VTE) is a common complication of cancer patients. The Khorana predictive model stratifies risk and identifies patients who benefit from thromboprophylaxis. **Objectives.** To evaluate the usefulness of the Khorana score for VTE prophylaxis. Correlate the risk of the Khorana score with the risk of the COMPASS CAT and ONKO TEV score. **Materials and methods.** Observational, retrospective, analytical study, January 2020 to January 2022. Inclusion: > 18 years, recently diagnosed cancer prior to starting treatment. Exclusion: relapse, previous anticoagulation and arterial thrombosis. Variables included in the three risk scores were evaluated. **Results.** 221 patients. 64.3% female. Average age 57.3 years. Average follow-up 18 months. 30.3% high risk tumors (gynecological, lung, lymphoma, bladder and testicle) and 6.8% very high risk (pancreas and stomach). 54.7% overweight/obese. Khorana score 54.76% (n: 121) moderate risk of VTE, 37.10% (n: 82) low risk and 8.14% (n: 18) high risk. In high-risk Khorana patients 8.14% (n: 18), only 16.75% (n: 3) received prophylaxis. 56 (25.34%) patients developed VTE, mean of 4 months from diagnosis. Pulmonary thromboembolism and deep vein thrombosis were the most frequent presentations. Khorana showed high specificity for predicting thrombosis (92.7%) but low sensitivity (10.7%). COMPASS CAT and ONKO TEV identified more patients at high risk, 41 (73.25%), and 17 (30.3%) respectively. **Discussion.** The Khorana score showed high specificity but low sensitivity to predict thrombosis in our population. Although ONKO TEV has a greater coincidence

with Khorana, in those with low or moderate risk COMPASS CAT could contribute patients to the high-risk group.

Introducción

El cáncer es responsable del 20% de los casos de tromboembolismo venoso (TEV) y la presencia de una patología oncológica aumenta el riesgo de TEV en siete veces⁽¹⁾.

El modelo predictivo de Khorana (Tabla 1) se desarrolló para estratificar el riesgo de TEV en pacientes con cáncer en tratamiento con quimioterapia y, por lo tanto, identificar a aquellos que podrían beneficiarse de tromboprolifaxis⁽²⁾. Hasta la fecha se han realizado tres estudios de validación prospectiva e independiente del estudio de Khorana: el estudio de Moore⁽³⁾, el estudio CATS⁽⁴⁾ y el estudio de Mandala⁽⁵⁾.

COMPASS CAT (Tabla 2) es otro modelo de predicción de riesgo que incluye variables clínicas (ejemplo: presencia de comorbilidades, internaciones recientes) y es aplicable luego del inicio del tratamiento quimioterápico en pacientes con tumores sólidos⁽⁶⁾.

Por su parte, el ONKO TEV (Tabla 3) surge con la intención de utilizar pocas variables que tengan impacto en detectar pacientes de riesgo alto que se beneficien de profilaxis primaria. Este índice agrega otras variables, no incluidas por Khorana, como compresión vascular o linfática, y enfermedad metastásica⁽⁷⁾. **Objetivos.** Evaluar la utilidad del índice de KHORANA para profilaxis de TEV. Determinar la incidencia de TEV en pacientes oncológicos en nuestra Institución. Correlacionar el riesgo del índice de Khorana con el riesgo de los índices COMPASS CAT y ONKO TEV.

Tabla 1. Índice de Khorana

Índice Khorana		Puntuación
Variables		
Sitio del cáncer	Riesgo muy alto*	2
	Riesgo alto**	1
Plaquetas pretratamiento $350 \times 10^9/L$		1
Hb < 100 g/L o uso de estimulantes (EPO)		1
Leucocitos pre tratamiento $>11 \times 10^9/L$		1
IMC 35 o más		1
*Estómago, páncreas.		
** Ginecológicos, pulmón, vejiga, linfoma, testículo		
Hb (hemoglobina) EPO (eritropoyetina) IMC (índice de masa corporal)		
Riesgo bajo = 0 puntos. Riesgo moderado = 1 a 2 puntos. Riesgo alto ≥ 3 puntos		

Tabla 2. Índice COMPASS CAT

Índice COMPASS CAT		
Variables		Puntuación
Relacionadas al cáncer	Terapia hormonal o antraciclinas	6
	Tiempo del diagnóstico menor a 6 meses	4
	Catéter venoso central	3
	Estadío avanzado	2
Relacionadas al paciente	Factores de riesgo cardiovascular*	5
	Hospitalización reciente por causa médica	5
	Historia personal tromboembolismo venoso	1
Biomarcadores	Plaquetas > 350.000 x 10 ⁹ /L	2
* 2 o más de los siguientes: enfermedad vascular periférica, accidente cerebrovascular isquémico, cardiopatía isquémica, hipertensión arterial, diabetes, obesidad, dislipemia		
Riesgo bajo/intermedio = 0 a 6 puntos Riesgo alto ≥ 7 puntos		

Tabla 3. Índice ONKO TEV

Índice ONKO TEV	
Factor de riesgo	Puntuación
Khorana > 2	1
Tromboembolismo venoso previo	1
Enfermedad metastásica	1
Compresión vascular/ linfática	1
Riesgo bajo = 0 puntos. Riesgo moderado = 1 punto. Riesgo alto ≥ 2 puntos	

Materiales y métodos

Estudio retrospectivo observacional, en pacientes de los servicios de Hematología y Oncología, entre enero de 2020 y enero de 2022. Se recopilaron los datos de las historias clínicas. Criterios de inclusión: mayores de 18 años. Pacientes de reciente diagnóstico de cáncer, previo al inicio del tratamiento con quimioterapia/inmunoterapia u hormonal de primera línea. Criterios de exclusión: recaída de enfermedad, tratamiento anticoagulante previo y trombosis arteriales. Variables del estudio: demográficas, edad y sexo. Variables incluidas en cada índice (Khorana, COMPASS CAT y ONKO TEV). Análisis estadístico: se creó una base de datos de tipo Excel. Para las variables cuantitativas se calcularon medidas de centralización y dispersión (media y desvío estándar), y para las variables categóricas se calcularon distribuciones absolutas y porcentuales. Se aplicó test chi-cuadrado en la correlación de variables categóricas. En todos los casos se consideró un nivel de significancia de 0.05 (valor p 0.05). Se

utilizó el programa estadístico InfoStat (v.2020).

Resultados

Características generales de la población

La población estudiada estuvo conformada por 221 pacientes ambulatorios con cáncer de reciente diagnóstico bajo tratamiento quimioterápico. La mayoría de los pacientes era de sexo femenino, 64.3% (n: 142). La edad media (DE) fue de 57,3 (DE 14,9) años. La media (DE) de seguimiento de los pacientes fue de 18 (DE 6) meses desde el diagnóstico de cáncer. La frecuencia de los diferentes tipos de cáncer incluidos en este estudio se muestra en la tabla 4. Factores de riesgo para tromboembolismo venoso Al evaluar el índice de masa corporal (IMC), se observó que el 39,8% (n: 88) presentaban normopeso, mientras el 54,7% (n: 121) tenía sobrepeso u obesidad. La distribución de los factores de riesgo establecidos por los índices Khorana, COMPASS CAT y Onco Tev se muestran en la tabla 5.

Tabla 4. Distribución de la frecuencia de tipos de cáncer en la población estudiada

Localización de tumor (n: 221).			
Riesgo	Variable	n	%
Muy alto	Páncreas	11	4,98
	Estómago	4	1,81
Alto	Ginecológicos	32	14,48
	Pulmón	14	6,34
	Linfoma	13	5,88
	Vejiga	6	2,71
	Testículo	2	0,90
Bajo	Otros	169	62,9

Tabla 5. Frecuencia de factores de riesgo para tromboembolismo venoso en pacientes con cáncer de acuerdo a índice de Khorana, COMPASS CAT y Onco Tev

Factores de riesgo			
Índice de Khorana	Variable	n	%
Sitio del tumor	Riesgo muy alto	15	6,8
	Riesgo alto	67	29,4
	Riesgo bajo	169	62,9
Hemograma	Plaquetas $\geq 350 \times 10^9/L$	25	11,3
	Hb $< 100 \text{ g/L}$	44	19,9
	Uso previo EPO rhu	2	0,9
	Leucocitos $>11 \times 10^9/L$	32	14,5
- IMC	≥ 35	46	20,8
Índice COMPASS CAT			
Relacionadas al cáncer	Terapia hormonal o antraciclinas	27	12,2
	Tiempo al dx < 6 meses	221	100
	Catéter venoso central	66	29,9
	Estadío avanzado	140	63,4
Relacionadas al paciente	Factores de riesgo CV (≥ 2)	45	20,4
	Hospitalización reciente	15	6,8
	Historia personal de TEV	2	0,9
- Biomarcadores	Plaquetas $> 350 \times 10^9/L$	25	11,3
Índice ONKO TEV			
	Khorana >2	18	8,1
	TEV previo	2	0,9
	Enfermedad metastásica	140	63,4
	Compresión vascular/ linfática	14	6,3

*Hb: hemoglobina. EPO: Eritropoyetina. dx: diagnóstico. CV: cardiovascular. TEV: tromboembolismo venoso.

Estratificación de riesgo de tromboembolismo venoso.

Por índice de Khorana el 54,76% (n: 121) presentó riesgo moderado de TEV, mientras que el 37,10% (n: 82) fueron riesgo bajo y el 8,14 % (n: 18) riesgo alto (Figura 1).

Enfermedad tromboembólica

Del total de la población, 25,34% (n: 56) pacientes presentaron trombosis. La trombosis se presentó en una media (DE) de 4,00 meses (2,00) desde el diagnóstico de cáncer. El tromboembolismo pulmonar y la trombosis venosa profunda fueron los sitios más frecuentes de TEV (Figura 2).

Los pacientes de riesgo moderado y alto tuvieron mayor incidencia de TEV, 27.2% y 33% versus 20% de riesgo bajo. Sin embargo, no hubo diferencia signifi-

cativa en el análisis estadístico (p= 0.386) (Figura 3). En la población con trombosis (n: 56) los tumores más frecuentes fueron ginecológicos (endometrio y cérvix) (26,8 %) y colon (19,6 %). La compresión de vasos se produjo en linfomas Hodgkin con masa mediastinal voluminosa, linfomas no Hodgkin con adenopatías voluminosas y compresión de venas de miembros inferiores, y tumores sólidos en contacto particularmente con vasos, por ejemplo, adenocarcinoma de pulmón e invasión de vasos del hilio pulmonar o cáncer renal que comprime arteria y/o vena renal.

Utilidad predictiva del índice Khorana para prevención de tromboembolia venosa

El índice de Khorana mostró alta especificidad para predecir trombosis (92,7 %), pero baja sensibilidad (10.7 %) (Tabla 6).

Figura 1. Distribución de la población según riesgo por índice de Khorana (n: 221).

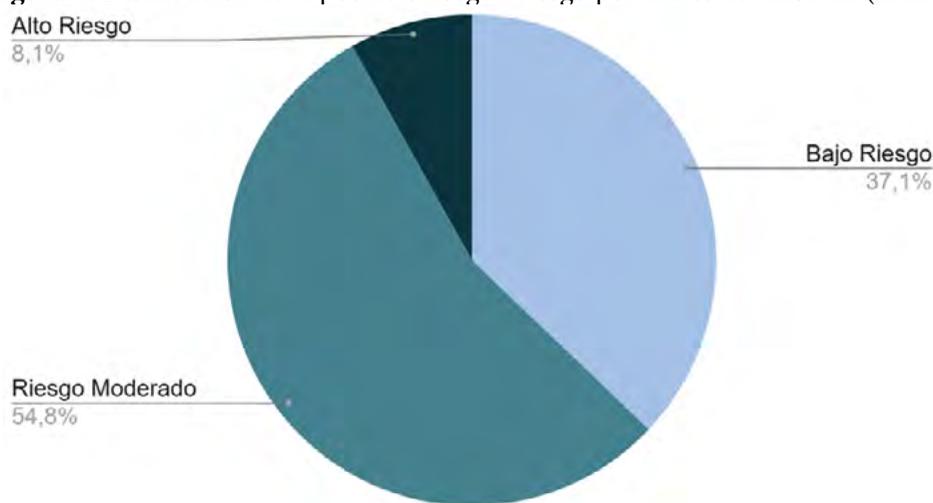
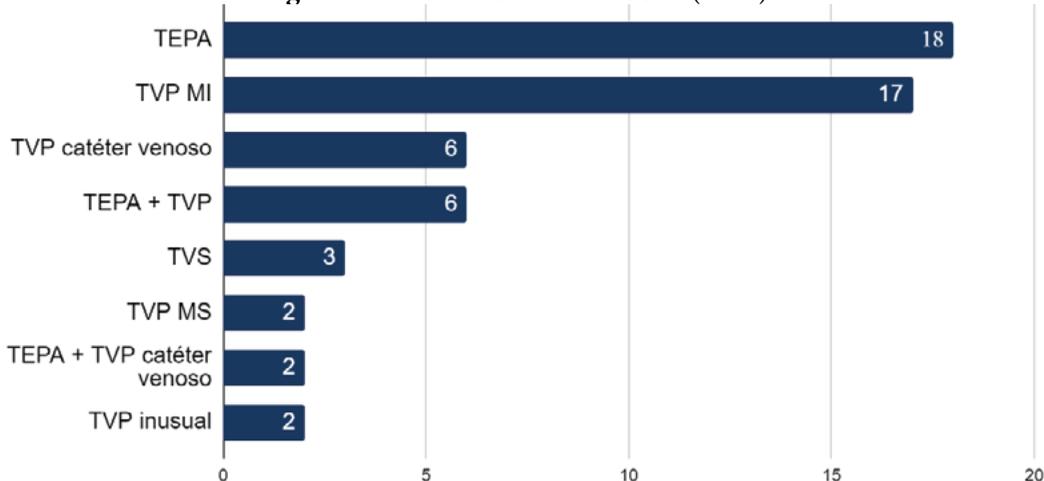


Figura 2. Localización de trombosis (n: 56)



Correlación entre el índice de Khorana y los índices COMPASS CAT y ONKO TEV.

Del total de la población, el grupo Khorana de riesgo alto estuvo conformado por el 8,14% de los pacientes (n: 18). Al relacionar este grupo de riesgo con el puntaje obtenido en los índices COMPASS CAT y ONKO TEV encontramos que la mayoría de los pacientes también se estratifican como riesgo

alto. Esta relación fue estadísticamente significativa (Tabla 7).

De los 56 pacientes que presentaron trombosis, sólo 6 (10,7%) tuvieron índice de Khorana de alto riesgo. Tanto COMPASS CAT como ONKO TEV identificaron mayor cantidad de pacientes en el grupo de riesgo alto, 73,25% (n: 41) COMPASS CAT, y 30,3% (n: 17) ONKO TEV, respectivamente (Tabla 8).

Figura 3. Porcentaje de pacientes con trombosis según índice Khorana (p=0,386)

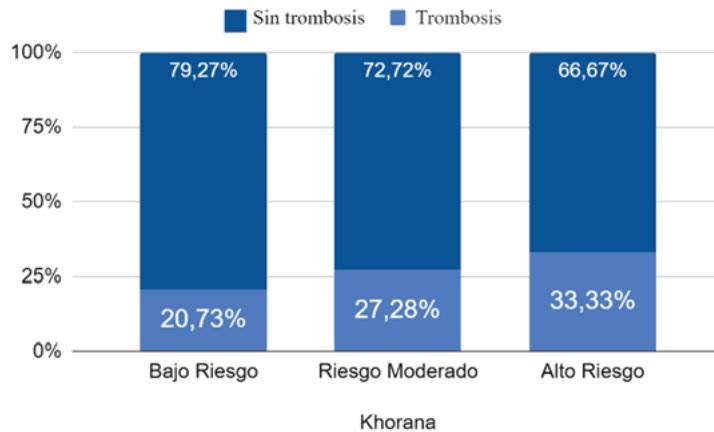


Tabla 6. Capacidad predictiva de trombosis del índice de Khorana

	%	I.C 95%	
		Límite inferior	Límite superior
Prevalencia de enfermedad	25,3	19,9	31,7
Pacientes diagnosticados correctamente	71,9	65,4	77,7
Sensibilidad	10,7	4,4	22,6
Especificidad	92,7	87,4	96,0
Valor predictivo positivo	33,3	14,4	58,8
Valor predictivo negativo	75,4	68,7	81,0

Tabla 7. Índice de Khorana según COMPASS CAT y ONKO TEV

Riesgo alto		khorana		Valor p
		No (n: 202)	Sí (n: 18)	
COMPASS CAT	No	105	1	0,0002
	Sí	98	17	
ONKO TEV	No	177	1	< 0,0001
	Sí	28	17	

Tabla 8. Correlación entre los diferentes índices de predicción

Khorana	Pacientes con trombosis (n: 56)				
	COMPASS CAT		ONKO TEV		
	Bajo/Moderado	Alto	Bajo	Moderado	Alto
Riesgo bajo (n: 17)	7	10	9	6	2
Riesgo moderado (n: 33)	7	26	5	19	9
Riesgo alto (n: 6)	0	6	0	0	6

Discusión

La enfermedad tromboembólica es la segunda causa de muerte en pacientes con cáncer después de la progresión. La ocurrencia de este evento en la población estudiada fue de 25.34 %, coincidente con la bibliografía: las guías ASH 2021⁽²⁾, de la Sociedad Argentina de Hematología⁽¹⁾ y el Registro Argentino de Trombosis del Grupo Cooperativo de Hemostasia y Trombosis (CAHT-RAT)⁽⁸⁾ afirman que el 20% de los episodios de TEV ocurren en pacientes con cáncer. Con respecto a la mediana de presentación de trombosis desde el diagnóstico de cáncer la mayoría presentó TEV en los primeros 4 meses, dato que coincide con el estudio de Mulder y colaboradores⁽⁹⁾, donde el 75% del diagnóstico fue durante los primeros dos ciclos de quimioterapia (que suele ser antes de los 6 meses).

Múltiples estudios clínicos aleatorizados demostraron que la trombopprofilaxis ambulatoria es factible, segura y eficaz. Sin embargo, la selección de los candidatos a la misma sigue siendo motivo de controversia⁽¹⁰⁾.

El índice de Khorana es el modelo de predicción clínica más utilizado para identificar pacientes ambulatorios con cáncer con mayor riesgo de desarrollar TEV durante la quimioterapia. La incidencia de TEV en las distintas categorías en la cohorte de derivación fue: riesgo bajo: 0,8%, riesgo intermedio: 1,8% y riesgo alto: 7,1%. El valor predictivo positivo fue del 6,7 % con alto valor predictivo negativo, 98,5%. Especificidad del 88% con sensibilidad del 35,7%⁽¹¹⁾. En nuestro trabajo obtuvimos también un alto valor predictivo negativo (75,4%) con alta especificidad (92,7%), pero la sensibilidad fue menor en nuestro grupo (10,71% vs 40%).

La profilaxis primaria se recomienda en pacientes ambulatorios con tratamiento antitumoral sistémico y riesgo intermedio/alto identificado por un índice de riesgo validado (Khorana ≥ 2), sin sangrado activo y sin riesgo de sangrado (1B)⁽¹²⁾. Las guías internacionales de ASH 2021 también recomiendan trombopprofilaxis en pacientes ambulatorios con riesgo moderado según Khorana⁽¹³⁾. Este modelo es altamente predictivo del riesgo de mortalidad y supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer⁽¹⁴⁾. En nuestra población el 25% presentó Khorana ≥ 2 . Sin embargo, la profilaxis fue utilizada en un número muy bajo de pacientes (Ej. pacientes con compresión vascular).

Se desarrollaron otros modelos de predicción con variables no incluidas en Khorana. El índice COMPASS CAT en su validación incluyó 3814 pacientes; la incidencia de TEV fue 8,58% (2,27% en riesgo bajo/moderado y 6,31 % en alto). Encontramos diferencia en cuanto a la incidencia superior de TEV en nuestra población (25.34 %), que podría deberse a que nuestro estudio incluyó pacientes de diagnóstico reciente de cáncer, por lo que la puntuación ya inicia con 4 puntos. Nuestra mediana de edad fue de 60 años por lo que muchos presentaban comorbilidades que sumaban al puntaje.

El índice de ONKO TEV⁽⁷⁾ incluyó en su estudio de validación 843 pacientes. 8,6% (n: 73) con TEV (incidencia menor a nuestro trabajo). Este modelo incluye menos variables, pero fuertemente relacionadas con el riesgo de trombosis en relación con patología oncológica per se (enfermedad metastásica y compresión de vasos).

En el estudio AVERT⁽¹⁵⁾, 563 pacientes ambulatorios con cáncer y índice de Khorana 2 o más, fueron aleatorizados a profilaxis con apixabán vs placebo durante 180 días. 4,2% (n: 12/288) pacientes del grupo apixabán presentaron TEV comparados con 10,2% (n: 28/275) del grupo placebo (p<0.001). El ensayo CASSINI⁽¹⁶⁾ evaluó a 841 pacientes con puntuación de Khorana 2 o más. Fueron asignados a recibir profilaxis con rivaroxabán o placebo durante 180 días. 5,95% (n: 25/420) en grupo profilaxis presentaron trombosis vs 8,79% (n: 37/421) del grupo placebo (p = 0,101). Ambos concluyen que la trombopprofilaxis reduce los eventos de TEV y la mortalidad por trombosis.

Recientemente un metaanálisis de 13 artículos mostró que el índice COMPASS CAT puede identificar eficazmente a los pacientes con riesgo de TEV, sensibilidad de 0,76 y especificidad de 0,67⁽¹⁷⁾. Además, este índice permitió identificar más pacientes de riesgo alto, especialmente en cáncer de pulmón⁽¹⁸⁾. Para mejorar la precisión de Khorana, Cella et al.⁽¹⁹⁾ desarrollaron y validaron externamente el modelo ONKO TEV, demostrando buena calibración y capacidad para discriminar entre riesgo bajo y alto de TEV. Cuando se integran ambos modelos predictivos, ONKO TEV parece superior a la puntuación de Khorana para guiar la estratificación de riesgo.

Estos datos nos permiten inferir que la combinación de índices es una herramienta en la predicción de trombosis en esta población. El índice de ONKO

TEV es el que más coincide en nuestra población con la estratificación de riesgo del índice de Khorana. Por otro lado, en la población con Khorana 0 a 2 puntos, el índice de COMPASS CAT sumaría pacientes de riesgo alto que podrían beneficiarse con la profilaxis.

El índice de Khorana ha demostrado ser una herramienta útil y fiable para predecir el riesgo de TEV.

Sin embargo, ningún modelo de predicción clínica es perfecto y siempre deben considerarse factores individuales en la evaluación a la hora de decidir la indicación de profilaxis. Se necesitan estudios comparativos entre los índices para determinar si su uso combinado podría identificar subpoblaciones de riesgo infraestimadas por un índice único.

Conflictos de interés: los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Contribución de los autores: todas las personas autoras han efectuado una contribución sustancial a la concepción o el diseño del estudio o a la recolección, análisis o interpretación de los datos; han participado en la redacción del artículo o en la revisión crítica de su contenido intelectual; han aprobado la versión final del manuscrito; y son capaces de responder respecto de todos los aspectos del manuscrito de cara a asegurar que las cuestiones relacionadas con la veracidad o integridad de todos sus contenidos han sido adecuadamente investigadas y resueltas.

Bibliografía

1. 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. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003442.
2. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood.* 2008 May 15;111(10):4902-7. doi: 10.1182/blood-2007-10-116327.
3. Moore R, Adel N, Riedel E y col. High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin based chemotherapy. A large retrospective analysis. *J Clin Oncol.* 2011;29:3466-73. doi: 10.1200/JCO.2011.35.5669.
4. Ay C, Dunkler D, Marosi C y col. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood.* 2010;116:5377-82. doi: 10.1182/blood-2010-02-270116.
5. Mandala M, Clerici M, Corradino I y col. Incidence, risk factors and clinical implications of venous thromboembolism in cancer patients treated within the context of phase I studies: the 'SENDO experience'. *Ann Oncol.* 2012;23:1416-21. doi: 10.1093/annonc/mdr524.
6. Gerotziafas G, Thaier A, Spyropoulos A y col. A Predictive Score for Thrombosis Associated with Breast, Colorectal, Lung, or Ovarian Cancer: The Prospective COMPASS-Cancer-Associated Thrombosis Study. COMPASS CAT Working Group. *The Oncologist.* 2017;22:1222-1231. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0414.
7. Cella C, Di Minno G, Carlomagno C y col. Preventing Venous Thromboembolism in Ambulatory Cancer Patients: The ONKOTEV study. *The Oncologist.* 2017;22:1-8. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0246.
8. Pozner R, Giumelli C, Puente D y col. Actualización año 2022 Grupo CAHT RAT: Trombosis asociada a cáncer. 2022. <https://www.grupocaht.com/trombosis-asociada-a-cancer/>.
9. Mulder F, Horváth-Puhó E, Van Es N y col. Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study. *Blood.* 2021;137:1959-69. doi: 10.1182/blood.2020007338.
10. Khorana A. Cancer-associated thrombosis: updates and controversies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012;12(1):626-30. doi: 10.1182/asheducation-2012.1.62.
11. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predic-

- tive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008 May 15;111(10):4902-7. doi: 10.1182/blood-2007-10-116327.
12. Farge D, Frere C, Connors J y col. The International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel. *Lancet Oncol*. 2022;23:334-47. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00160-7.
 13. 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. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003442.
 14. Muñoz Martín A, Font Puig C, Navarro Martín L y col. Clinical guide SEOM on venous thromboembolism in cancer patients. *Clin Transl Oncol*. 2014;16:1079-90. doi: 10.1007/s12094-014-1238-y.
 15. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R y col. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2019;380:711-719.
 16. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK y col. CASSINI Investigators. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Feb 21;380(8):720-728. doi: 10.1056/NEJMoa1814630.
 17. Zhou W, Chen S, Yang J y col. Accuracy of the COMPASS CAT thrombosis risk assessment scale in predicting venous thromboembolism in cancer patients: a meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2024 Oct;57(7):1193-1205.
 18. Abdel-Razeq H, Sharaf B, Al-Jaghbeer MJ y col. COMPASS CAT versus Khorana risk assessment model for predicting venous thromboembolic events in patients with non-small cell lung cancer on active treatment with chemotherapy and/or immunotherapy, the CKRAM study. *J Thromb Thrombolysis*. 2023;56: 447-453.
 19. Cella CA, Djulbegovic B, Hozo I y col. Comparison of Khorana vs. ONKOTEV predictive score to individualize anticoagulant prophylaxis in outpatients with cancer. *Eur J Cancer*. 2024 Sep;209:114234. doi: 10.1016/j.ejca.2024.114234.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.