

Artículos originales

# Identificación del riesgo de trombosis en pacientes con padecimientos oncológicos ambulatorios en quimioterapia

## Identification of Thrombosis Risk in Patients with Suffering Cancer Conditions Undergoing Chemotherapy

Maylín Jiménez Abraham<sup>1</sup>  Julio Dámaso Fernández Águila<sup>1</sup>  Ana Lourdes Vasallo Díaz<sup>1</sup>  Dayana Calzada Urquiola<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima, Cienfuegos, Cienfuegos, Cuba

### Cómo citar este artículo:

Jiménez-Abraham M, Fernández-Águila J, Vasallo-Díaz A, Calzada-Urquiola D. Identificación del riesgo de trombosis en pacientes con padecimientos oncológicos ambulatorios en quimioterapia. **Revista Finlay** [revista en Internet]. 2021 [citado 2026 Feb 15]; 11(4):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/1069>

### Resumen

**Fundamento:** existe una relación establecida entre el cáncer y la aparición y desarrollo de enfermedad tromboembólica. Se hace necesario identificar a los pacientes con un riesgo aumentado de tromboembolismo venoso utilizando escalas predictivas para individualizar el riesgo.

**Objetivo:** identificar el riesgo de trombosis en el paciente con padecimientos oncológicos ambulatorios en quimioterapia.

**Método:** se realizó un estudio descriptivo de corte transversal, en una serie de casos, atendidos en el Servicio de Oncología Clínica del Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima, de Cienfuegos, en el período comprendido entre el primero de junio de 2020 hasta el treinta de abril de 2021. La información se obtuvo del expediente clínico y un modelo recolector de datos. Las variables analizadas fueron: edad, sexo, sitio del tumor primario, conteo de plaquetas previo a la quimioterapia, niveles de hemoglobina sérica, uso de eritropoyetina, conteo leucocitario previo a la quimioterapia e índice de masa corporal. Los datos obtenidos se procesaron mediante el programa estadístico SPSS versión 21 y los resultados se presentan en tablas mediante números absolutos y porcentajes.

**Resultados:** el grupo de edad más frecuente fue el de 60 años y más con 77 pacientes (51,3 %), del sexo masculino 45 (30 %). La aplicación del modelo de predicción de Khorana marcó un porcentaje relevante (26 %) de pacientes con riesgo intermedio y alto de trombosis.

**Conclusiones:** la investigación muestra una población adulta mayoritariamente envejecida, con factores de riesgo de trombosis relacionados con el paciente, la enfermedad oncológica y los tratamientos sistémicos.

**Palabras clave:** cáncer, tromboembolismo venoso, factores de riesgo

### Abstract

**Background:** there is an established relationship between cancer and the appearance and development of thromboembolic disease. It is necessary to identify patients with an increased risk of venous thromboembolism using predictive scales to individualize the risk.

**Objective:** to identify the risk of thrombosis in patients with suffering cancer conditions undergoing chemotherapy.

**Method:** a series of cases descriptive cross-sectional study, treated at the Clinical Oncology Service of the Dr. Gustavo Aldereguía Lima University General Hospital, Cienfuegos, from June the 1st, 2020 to April 30th, 2021. The information was obtained from the clinical record and a data collection model. The variables analyzed were: age, sex, site of the primary tumor, platelet count prior to chemotherapy, serum hemoglobin levels, erythropoietin use, leukocyte count prior to chemotherapy, and body mass index. The data obtained were processed using the SPSS version 21 statistical program and the results are presented in tables using absolute numbers and percentages.

**Results:** the most frequent age group was 60 years old and over with 77 patients (51.3 %), 45 (30 %) male. The application of the Khorana score marked a relevant percentage (26 %) of patients with intermediate and high risk of thrombosis.

**Conclusions:** the research shows a mostly aged adult population, with risk factors for thrombosis related to the patient, oncological disease and systemic treatments.

**Key words:** cancer, venous thromboembolism, risk factors

**Recibido:** 2021-09-30 10:51:42

**Aprobado:** 2021-12-14 13:12:44

**Correspondencia:** Maylín Jiménez Abraham. Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima. Cienfuegos. [mja881121@gmail.com](mailto:mja881121@gmail.com)

## INTRODUCCIÓN

Aunque la trombosis asociada al cáncer es una de las complicaciones más frecuentes e importantes en los pacientes con padecimientos oncológicos, y a veces, la primera manifestación de un carcinoma oculto, constituye una carga sanitaria y económica significativa y una de las principales causas de muerte en estos pacientes, su manejo y prevención está siendo a menudo ignorados debido principalmente a la falta de concienciación de su gravedad.

El cáncer es una de las principales causas de muerte con 10 millones de defunciones en el 2020 en todo el mundo.<sup>(1)</sup> La Comisión Europea estableció el objetivo de reducir las muertes por cáncer en un 15 %. La trombosis es una de las principales causas de muerte en el cáncer.<sup>(2)</sup> El tromboembolismo venoso (TEV) es una causa frecuente de trombosis asociada al cáncer y suele conllevar un bloqueo, potencialmente mortal, de una arteria pulmonar (embolia pulmonar) y de las venas de la pierna (trombosis venosa profunda).<sup>(2)</sup> El TEV es la causa de muerte en unos 4.000 pacientes cada año en el Reino Unido<sup>(3)</sup> aunque probablemente esta no sea una cifra exacta, porque a menudo, el TEV se pasa por alto como causa de fallecimiento. El riesgo de morir en los enfermos de cáncer con TEV es de más del triple que en los pacientes sin cáncer con TEV.<sup>(4)</sup>

El riesgo de TEV en pacientes con cáncer se estima que es entre cuatro y siete veces superior a los pacientes sin cáncer, con diferencias entre los individuos, e incluso, a lo largo de la evolución de la propia enfermedad neoplásica en el mismo paciente. Por ello, cada vez cobra más relevancia identificar a los pacientes con un riesgo aumentado de TEV utilizando escalas predictivas para individualizar el riesgo. Distintas guías clínicas de sociedades importantes sugieren que es necesario utilizar modelos de valoración del riesgo de TEV para estratificar este riesgo y llevar a cabo las medidas preventivas necesarias que permitan reducir la incidencia de TEV.

La etiopatogenia de la TEV asociada al cáncer es multifactorial, depende de factores relacionados con el paciente, con el tipo de tumor, el tratamiento recibido y con factores biológicos como el estado de hipercoagulabilidad originado por el propio cáncer, causado por la activación del sistema de coagulación, pudiendo favorecer el desarrollo de una coagulación intravascular

diseminada (CID) crónica. Por otro lado, las células tumorales producen determinados factores biológicos que pueden estar implicados en el mecanismo de la trombosis: factores procoagulantes como el factor tisular (FT), micropartículas (MP), moléculas de adhesión y citocinas.<sup>(5,6,7)</sup> Existen diferentes modelos predictivos de riesgo de TEV. El modelo predictivo de Khorana identifica subgrupos con riesgo elevado de TEV en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia ambulatoria, los cuales podrían beneficiarse de un tratamiento anticoagulante profiláctico para disminuir el riesgo de TEV y mejorar el pronóstico.

Debido a la morbilidad y mortalidad, así como al impacto económico que la enfermedad trombotica asociada al cáncer tiene en la práctica médica sistemática se realizó esta investigación con el objetivo de identificar el riesgo de trombosis en el paciente con padecimientos oncológicos ambulatorios en quimioterapia.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal, en una serie de casos que incluyeron a todos los pacientes con padecimientos oncológicos ambulatorios en quimioterapia, atendidos en el Servicio de Oncología Clínica del Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima, de Cienfuegos, en el período comprendido entre el primero de junio de 2020 al treinta de abril de 2021. Se incluyeron 150 pacientes consecutivos con diagnóstico histológico de cáncer.

La información se obtuvo del expediente clínico y un modelo recolector de datos, (modelo predictivo de Khorana) para la evaluación del riesgo de trombosis en pacientes oncológicos ambulatorios con quimioterapia, donde se analizaron las siguientes variables: edad, sexo, sitio del tumor primario, conteo de plaquetas previo a la quimioterapia, niveles de hemoglobina sérica, uso de eritropoyetina, conteo leucocitario previo a la quimioterapia e índice de masa corporal. La escala predictora de riesgo agrupa a los pacientes en un riesgo bajo, intermedio o alto. Los datos obtenidos se procesaron mediante el programa estadístico SPSS versión 21 y los resultados se presentan en tablas mediante números absolutos y porcentaje. La investigación fue aprobada por el Consejo Científico de la Institución.

## RESULTADOS

Del total de 150 pacientes predominó el grupo de 60 años y más con 77 (51,3 %), representado en

su mayoría por el sexo masculino con 45 (30 %). Seguido del grupo de 50 a 59 años con 40 (26,7 %), con mayor representatividad del sexo masculino con 21 (14 %). No se reportó ningún caso con menos de 20 años. (Tabla 1).

**Tabla 1.** Distribución de los pacientes con padecimientos oncológicos ambulatorios según grupo de edades y sexo

Grupo de edades	Masculino		Femenino		Total	
	No	%	No	%	No	%
Menores de 20 años	0	0	0	0	0	0
20-29 años	0	0	1	0,7	1	0,7
30-39 años	3	2	2	1,3	5	3,3
40-49 años	15	10	12	8	27	18
50-59	21	14	19	12,7	40	26,7
60 años y más	45	30	32	21,3	77	51,3
<b>Total</b>	<b>84</b>	<b>56</b>	<b>66</b>	<b>44</b>	<b>150</b>	<b>100</b>

El sitio primario del tumor es una variable de significativo valor en la que se puede destacar del total de la muestra 9 pacientes (6 %) con un

tumor de localización primaria de riesgo muy alto, seguido de 60 (40 %) con riesgo alto de enfermedad trombótica, según el sitio primario del tumor. (Tabla 2).

**Tabla 2.** Distribución de los pacientes según localización del tumor primario

Sitio del tumor primario	Casos	
	No	%
<b>Muy alto riesgo</b> (estómago y páncreas)	9	6
<b>Alto riesgo</b> (pulmón, vejiga, testículo, ginecológico)	60	40
<b>Otros</b>	81	54

De las variables de laboratorio empleadas para evaluar el riesgo de trombosis en los pacientes con padecimientos oncológicos ambulatorios, se tiene que, del total de la muestra, 7 (4,6 %) pacientes presentaron una hemoglobina previa a la quimioterapia de 10 g/L o más. El conteo de

plaquetas prequimioterapia fue de 13 (8,7 %) pacientes era igual o mayor a  $350 \times 10^9$  /L. El recuento leucocitario antes de la quimioterapia fue de 21 (14 %) de los 150 pacientes estaba por encima de  $11 \times 10^9$  /L. (Tabla 3).

**Tabla 3.** Distribución de los pacientes según parámetros de laboratorio hemoglobina sérica, conteo de plaquetas y recuento leucocitario prequimioterapia

Variables de laboratorio	Hemoglobinasérica prequimioterapia $\leq 10$ g/L		Conteo deplaquetas prequimioterapia $\geq 350 \times 10^9$ /L		Recuento leucocitario prequimioterapia $> 11 \times 10^9$ g/L	
	No	%	No	%	No	%
Pacientes	7	4,6	13	8,7	21	14

La obesidad constituye una comorbilidad de riesgo relevante para muchas patologías, la

enfermedad trombotica estaba en el rango superior o igual a los 35Kg/m<sup>2</sup> del universo en estudio de 38 pacientes (25, 3 %). (Tabla 4).

**Tabla 4.** Representación de los pacientes en un rango de obesidad severa

Índice de masa corporal	Casos	
	No	%
$\geq 35$ Kg/m <sup>2</sup>	38	25,3

El modelo predictivo de Khorana es el único modelo validado de TEV sintomática en pacientes con padecimientos oncológicos que reciben

quimioterapia. Su aplicación en los pacientes estudiados no permitió identificar un porcentaje relevante con riesgo intermedio y alto de 26 % (39 pacientes). (Tabla 5).

**Tabla 5.** Distribución de los pacientes según modelo de Khorana

Tipo de riesgo	Bajo		Intermedio		Alto	
	No	%	No	%	No	%
Pacientes	111	74	22	14,7	17	11,3

## DISCUSIÓN

La investigación muestra una población adulta mayoritariamente envejecida, con factores de riesgo de trombosis relacionados con el paciente, la enfermedad oncológica y los tratamientos sistémicos, que se corresponden con el paciente

ambulatorio.

La edad y el sexo constituyen factores personalógicos no modificables que relacionados con los que contempla el modelo predictivo de Khorana, recientemente validado, permite discriminar entre pacientes ambulatorios con alto, intermedio y bajo riesgo de enfermedad

trombótica.

En un estudio descriptivo de Bustillo M y cols.<sup>(8)</sup> en 89 adultos mayores con cáncer y diagnóstico de trombosis venosa profunda atendidos en el Hospital Arnaldo Milián Castro de Villa Clara, los resultados revelaron que el 44,9 % de los casos tenían una edad entre 60 y 69 años, predominando el sexo masculino. En correspondencia con el presente estudio prevaleció el sexo masculino y en cuanto a la edad promedio de la muestra estudiada fue de 60 años y más.

La asociación entre cáncer y trombosis está definida desde el año 1865, por el estado de hipercoagulabilidad que presentan ciertos tumores malignos, nombrados síndrome de Trousseau. A pesar del tiempo transcurrido, dicha relación es poco conocida y se estima entre el 0,8 y 8 % dependiendo de la población estudiada, el método de detección y el tiempo de seguimiento. En cánceres ambulatorios de alto riesgo en tratamiento se estima puede llegar hasta un 20 %; este porcentaje aumenta, e incluso, puede duplicarse en las necropsias. Kourlabi G y cols.<sup>(9)</sup> y Samel y cols.<sup>(10)</sup> describen como de mayor riesgo, a aquellos tumores malignos con localización primaria en páncreas, pulmón, estómago, mama, ovario, colorrectal y gliomas, coincidiendo con las que contempla el modelo aplicado para la evaluación de la muestra en estudio.

Según el grupo parlamentario de trombosis la TEV está infradiagnosticada en gran medida y solo el 54 % de los pacientes sometidos a quimioterapia conocen el riesgo asociado. En el Reino Unido, solo el 41 % de los hospitales públicos tienen un protocolo para tratar la TEV asociada al cáncer.<sup>(11)</sup>

Para conocer la incidencia de la relación entre neoplasias y enfermedad tromboembólica en Perú se estudiaron a 189 pacientes portadores de neoplasia maligna con riesgo moderado/alto para dicha entidad. El mayor porcentaje de TEV lo presentaron los pacientes con neoplasia del sistema nervioso en un 40 %, le siguieron 34 % de pacientes con neoplasia de próstata, 32 % con neoplasias del aparato digestivo, 30 % con neoplasias ginecológicas, 14 % con neoplasias hematológicas y 13 % con neoplasias pulmonares. Aronés Valdivia y cols.<sup>(12)</sup> en contraparte el modelo aplicado en este estudio contempla a las neoplasias de vías digestivas como de muy alto riesgo, presentes en el 6 % de

los pacientes estudiados, el 40 % de la muestra, considerada de riesgo alto la constituyeron los tumores de pulmón, linfoma, vejiga, testículo y ginecológico.

Existen múltiples factores de riesgo dependientes del paciente relacionados con la enfermedad trombótica. El riesgo varía entre los pacientes con cáncer, e incluso, en cada paciente a lo largo de la evolución de la propia neoplasia, dado que los factores de riesgo pueden ir modificándose a lo largo del tiempo.

De acuerdo con Khorana AA y cols.<sup>(13)</sup> existen evidencias de que la trombocitosis previa a la quimioterapia, leucocitosis, y el nivel de hemoglobina  $< 10\text{g/dl}$  son predictores de enfermedad trombótica en pacientes que reciben quimioterapia, aunque la asociación de anemia con la enfermedad trombótica puede complicarse con el uso de agentes estimulantes eritropoyéticos.

Además, la obesidad ha sido identificada como un factor de riesgo desencadenante de eventos trombóticos en un número importante de pacientes, especialmente aquellos con diagnóstico de cáncer sometidos a tratamiento sistémico ambulatorio. Con atención marcada a la obesidad mórbida con un  $\text{IMC} \geq 35\text{Kg/m}^2$ , sostienen, Khorana AA y cols.<sup>(13)</sup> y Connolly GC y cols.<sup>(14)</sup> En correspondencia con ello se validó el modelo empleado en este estudio para la evaluación del riesgo en los pacientes estudiados.

La puntuación de Khorana constituye una escala sencilla que puede ser aplicada al paciente con padecimientos oncológicos, independiente del tratamiento que esté recibiendo, como fue el caso de este estudio, donde se presentó un significativo porcentaje de pacientes con ETE (26 %), en las categorías de riesgo intermedio y alto. Por lo tanto, la aplicación de esta puntuación con los cinco elementos clínicos a todos los pacientes con cáncer activo, permitiría poner especial énfasis en aquellos con riesgo elevado de desarrollo de ETE y así, enfatizar y promover el correcto uso de las medidas de trombo profilaxis.

Esta puntuación fue desarrollada para una población de pacientes bajo tratamiento de quimioterapia, pero ha sido validada en diversos estudios en la literatura internacional, con base en Khorana y cols.<sup>(15)</sup> y Moore RA y cols.<sup>(16)</sup> lo que apoya el valor pronóstico que tendría la aplicación del modelo, no solo en pacientes con quimioterapia, como fue Mical II diseñado por



Khorana. Por ejemplo, el estudio de Ugarte Fornell y cols.<sup>(17)</sup> mostró que el modelo predictivo de Khorana tuvo una sensibilidad y exactitud de 20,8 % (IC 95 %: 14,6- 28,7) y una proporción de falsos negativos de 79,2 % (IC 95 %: 1,3- 85,4). El poder contar con una puntuación predictiva permitirá focalizar o reforzar las medidas de tromboprofilaxis propuestas en las normas internacionales, especialmente en pacientes de mayor riesgo, como son los pacientes con padecimientos oncológicos ambulatorios evaluados en el presente trabajo.

### Conflicto de intereses:

Los autores declaran la no existencia de conflictos de intereses relacionados con el estudio.

### Los roles de autoría:

1. Conceptualización: Maylín Jiménez Abraham, Julio Dámaso Fernández Águila.
2. Curación de datos: Maylín Jiménez Abraham, Julio Dámaso Fernández Águila.
3. Análisis formal: Maylín Jiménez Abraham, Julio Dámaso Fernández Águila.
4. Adquisición de fondos: Esta investigación no contó con la adquisición de fondos.
5. Investigación: Maylín Jiménez Abraham, Julio Dámaso Fernández Águila, Ana Lourdes Vasallo Díaz, Dayana Calzada Urquiola.
6. Metodología: Maylín Jiménez Abraham, Julio Dámaso Fernández Águila, Ana Lourdes Vasallo Díaz, Dayana Calzada Urquiola.
7. Administración del proyecto: Maylín Jiménez Abraham.
8. Recursos: Ana Lourdes Vasallo Díaz, Dayana Calzada Urquiola.
9. Software: Ana Lourdes Vasallo Díaz, Dayana Calzada Urquiola.
10. Supervisión: Maylín Jiménez Abraham, Julio Dámaso Fernández Águila.
11. Validación: Ana Lourdes Vasallo Díaz, Dayana Calzada Urquiola.

12. Visualización: Ana Lourdes Vasallo Díaz, Dayana Calzada Urquiola.

13. Redacción del borrador original: Maylín Jiménez Abraham, Julio Dámaso Fernández Águila.

14. Redacción revisión y edición: Ana Lourdes Vasallo Díaz, Dayana Calzada Urquiola.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. 2020. Cáncer. Datos y Cifras [Internet]. Washington: OMS; 2020 [citado 23 Jun 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
2. Sack GH, Levin J, Bell WR. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiologic, and therapeutic features. *Medicine*. 1977;56(1):1-37
3. Epstein AS, Soff GA, Capanu M, Crosbie C, Shah MA, Kelsen DP, et al. Analysis of incidence and clinical outcomes in patients with thromboembolic events and invasive exocrine pancreatic cancer. *Cancer*. 2012;118(12):3053-61
4. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med*. 2006;166(4):458-64
5. Falanga A, Russo L, Verzeroli C. Mechanisms of thrombosis in cancer. *Thromb Res*. 2013;131(Suppl. 1):S59-S62
6. Martínez P, Antonio MA, Borrega P, Marín G, Salgado M, Navarro LM, et al. II Consenso SEOM sobre la Enfermedad Tromboembólica en Pacientes con Cáncer [Internet]. Barcelona: Sociedad Española de Oncología Médica; 2013 [citado 26 May 2020]. Disponible en: [https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/II\\_Consenso\\_SEOM\\_enf\\_tromboembolica\\_cancer.pdf](https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/II_Consenso_SEOM_enf_tromboembolica_cancer.pdf)
7. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy associated thrombosis. *Blood*. 2008;111(10):4902-7
8. Bustillo MJ, López D, Feito T, García F, Álvarez Y. Trombosis venosa profunda en adultos

- mayores con cáncer. Rev Cubana Angiol Cir Vasc [revista en Internet]. 2015 [citado 12 May 2020];16(1):[aprox. 10p]. Disponible en: [https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1682-00372015000100003](https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1682-00372015000100003)
9. Kourlaba G, Relakis J, Mylonas C, Kapaki V, Kontodimas S, Holm MV, et al. The humanistic and economic burden of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review. Blood Coagul Fibrinolysis. 2015;26(1):13-31
10. Alfonso A, Inguanzo IB. Síndrome de Trousseau como manifestación de neoplasia maligna. Invest Med Quir [revista en Internet]. 2020 [citado 23 May 2021];12(1):[aprox. 10p]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/invmed/cm-q-2020/cm-q201n.pdf>
11. Moore RA, Adel N, Riedel E, Bhutani M, Feldman DR, Tabbara NE, et al. High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis. J Clin Oncol. 2011;29(25):3466-73
12. Ugarte G, Otero R, Ferrer M, Morillo R, Elías T, Jara L. Predictive Khorana's model in patients with venous thromboembolic disease and cancer. Med Clin (Barc). 2013;141(11):479-81
13. Parliamentary Thrombosis Group. Venous Thromboembolism in Cancer: cancer chemotherapy and clots [Internet]. London: Parliamentary Thrombosis Group; 2015 [citado 28 Oct 2020]. Disponible en: <https://www.anticoagulationuk.org/admin/resources/downloads/apptg-cancer-chemotherapy-and-clots-oct-15.pdf>
14. Aronés A, Carrasco A, Delgado C, López M. Incidencia de enfermedad tromboembólica en neoplasias malignas en cuatro hospitales de Lima. Rev Soc Perú Med Inter [revista en Internet]. 2002 [citado 10 Jun 2020];15(2):[aprox. 15p]. Disponible en: [https://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/spmi/v15n2/inci\\_enfer.htm](https://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/spmi/v15n2/inci_enfer.htm)
15. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model of chemotherapy-associated thrombosis. Blood. 2008;111(10):4902-7
16. Connolly GC, Khorana AA. Emerging risk stratification approaches to cancer-associated thrombosis: risk factor, biomarkers and e risk score. Thromb Res. 2010;125(Suppl. 2):1-7
17. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Lyman GH. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. Cancer. 2005;104(12):2822-9