

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE MEDICINA

Programa de Doctorado en Biología Molecular, Biomedicina e

Investigación Clínica



Enfermedad tromboembólica venosa en el paciente oncológico: manejo terapéutico y complicaciones

TESIS DOCTORAL

Autor: María Barca Hernando

Dirección: Dr. Luis Jara Palomares

Tutoría: Dra. Remedios Otero Candelera

Sevilla, 2023

“Cada día sabemos más y entendemos menos”
Albert Einstein

Agradecimientos

A Luis, por haberme guiado, enseñado y dirigido. Habría sido imposible llegar a este día sin tu capacidad de trabajo y liderazgo. A Remedios, por su capacidad de trabajo y dedicación. A mi familia trombo: Samira, Sergi, Víctor y Carmen por haber sabido crear un grupo honesto y generoso. Al resto de la familia de Neumología del Hospital Virgen del Rocío, en especial a Esther y Carlos, gracias por estar siempre ahí.

A mis padres, por su amor. Por haberme enseñado que lo más importante es cuidar y querer a los míos. Por ser ejemplo de perseverancia y ética de trabajo, permitiéndome llegar a ser la persona y médico que hoy soy.

A Cristina, por ser la hermana mayor que todo el mundo merecería tener. Por su cariño, su naturalidad y su incondicionalidad. A Javi, por hacerla feliz, cuidarla y traernos al mundo a Mía, la alegría de nuestras vidas.

A mis abuelos/as que supieron llevar adelante sus vidas en condiciones inmensamente más difíciles y haberse asegurado de dejarnos un mundo mejor a los que veníamos después, todo ello, con el amor como principal motor.

A mis primos/as, tíos/as por ser ejemplo de una familia fuerte, unida y que se quiere, siendo parte esencial de mi vida. Porque la distancia no nos impida mantener esa cercanía.

A mis amigas, por haberme enseñado a reír ante cualquier circunstancia de la vida. Por hacerme sentir que, estando juntas o no, siempre podré sentir su apoyo y su calor.

A mi compañero de vida, porque hoy en parte estoy aquí por ti. Por tu amor, paciencia infinita y apoyo incondicional. Gracias por enseñarme el lado bueno de las cosas.

ÍNDICE

Abreviaturas	9
Resumen	13
1. INTRODUCCIÓN	19
1.1 Generalidades	19
1.2 Epidemiología	19
1.3 Etiopatogenia	22
1.4 Factores de riesgo	23
1.4.1 <i>Factores de riesgo hereditarios.....</i>	<i>23</i>
1.4.2 <i>Factores de riesgo adquiridos.....</i>	<i>24</i>
1.5 Trombosis asociada al cáncer	29
1.6 Diagnóstico de la ETV en pacientes con cáncer	34
1.7 Estratificación del riesgo	43
1.8 Tratamiento de la ETV en pacientes con cáncer	45
1.9 Complicaciones de la ETV en pacientes con cáncer	52
1.10.1 <i>Importancia de la presencia de TVP incidental en los pacientes con TEP incidental y cáncer.</i>	<i>55</i>
1.10.2 <i>Complicaciones a largo plazo de los pacientes con ETV incidental y cáncer</i>	<i>56</i>
1.10.3 <i>Duración del tratamiento anticoagulante y riesgo de ETV recurrente tras la suspensión de la anticoagulación en pacientes con TAC.</i>	<i>57</i>
2. OBJETIVOS.....	61
2.1 Objetivo global.....	61
3. IMPORTANCIA PRONÓSTICA DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA INCIDENTAL EN PACIENTES CON CÁNCER QUE PRESENTAN TROMBOEMBOLIA PULMONAR INCIDENTAL	65
3.1 Objetivo principal	65
3.2 Objetivo secundario	65
3.3 Resultados	65
3.3.1 <i>Resultados de los objetivos primarios y secundarios</i>	<i>69</i>
3.3.2 <i>ETV recurrente y hemorragia.....</i>	<i>73</i>
3.4 Discusión.....	73

4. COMPARACIÓN DE LAS COMPLICACIONES A LARGO PLAZO EN PACIENTES CON CÁNCER CON ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA INCIDENTAL Y SINTOMÁTICA.	83
4.1 Objetivo principal	83
4.2 Objetivos secundarios	83
4.3 Resultados	84
<i>4.3.1 Características de los pacientes con ETV incidental y ETV sintomática.</i>	87
<i>4.3.2 Resultados de objetivos primarios</i>	89
<i>4.3.3 Resultados de objetivos secundarios.</i>	90
4.4 Discusión	97
5. RIESGO DE TROMBOSIS RECURRENTE ASOCIADA AL CÁNCER TRAS LA SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE.	107
5.1 Objetivo principal	107
5.2 Objetivo secundario	107
5.3 Resultados	107
<i>5.3.1 Resultados de objetivo primario</i>	111
<i>5.3.2 Resultados de objetivos secundarios.</i>	113
5.4 Discusión	118
6. EVIDENCIA ADICIONAL PUBLICADA POR EL EQUIPO INVESTIGADOR	125
7. CONCLUSIONES	133
8. REFERENCIAS	137
9. APÉNDICE	161

Abreviaturas

ETV: Enfermedad Tromboembólica Venosa

TVP: Trombosis Venosa Profunda

TEP: Tromboembolia Pulmonar

MMII: Miembros Inferiores

SPT: Síndrome Postrombótico

HPTEC: Hipertensión Pulmonar TromboEmbólica Crónica

RIETE: Registro Informatizado de Pacientes con Enfermedad TromboEmbólica

ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis

IMC: Índice de Masa Corporal

CVC: Catéter Venoso Central

SAF: Síndrome AntiFosfolípido

IC: Intervalo de Confianza

RR: Riesgo Relativo

CR: Cociente de Riesgo

sCR: Subdistribución de cociente de riesgo

VEGF: Factor de crecimiento del endotelio vascular

PDPN: PoDoPlaNina

TNF: Factor Necrosis Tumoral

IL: Interleucina

NETs: Trampas Extracelulares de Neutrófilos

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

TC: Tomografía Computarizada

RM: Resonancia Magnética

PIOPED: Prospective Investigation of Embolism Diagnosis

pO₂: Presión parcial de oxígeno

RP: Razón de Probabilidades

ECG: Electrocardiograma

RX: Radiografía

Angio-TC: Angiografía pulmonar por Tomografía Computarizada

V/Q: Ventilación-Perfusión

ESC: European Society of Cardiology

ETT: Ecocardiografía TransTorácica

VD: Ventrículo derecho

PA: Presión Arterial

PESI: Índice de gravedad de la tromboembolia pulmonar

sPESI: Índice de gravedad de la tromboembolia pulmonar simplificado

ESMO: European Society for Medical Oncology

TDC: Terapia Dirigida por Catéter

ICOPER: Registro Cooperativo Internacional de Tromboembolia Pulmonar

VCI: Vena Cava Inferior

HBPM: Heparina de Bajo Peso Molecular

HNF: Heparina No fracciona

ACOD: Anticoagulantes Orales de acción Directa

ITAC: Iniciativa Internacional sobre Trombosis y Cáncer

AVK: Antagonista de la Vitamina K

INR: Razón Internacional Normalizada

SNS: Sistema Nacional de Salud

ACCP: American College of Chest Physicians

ASCO: American Society of Clinical Oncology

HCR: Hemorragia Clínicamente Relevante

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

DS: Desviación estándar

RIQ: Rango Intercuartílico

Resumen

La relación entre la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) y el cáncer representa un desafío en la práctica clínica. La trombosis venosa profunda (TVP) y la tromboembolia pulmonar (TEP) se asocian con un incremento en la morbimortalidad, y su presencia en pacientes oncológicos añade una dimensión adicional de complejidad. Esta tesis doctoral tiene como objetivo abordar situaciones clínicas controvertidas en la trombosis asociada al cáncer (TAC) para guiar a los profesionales en la toma de decisiones.

El aumento de la incidencia de ETV incidental en pacientes con cáncer plantea interrogantes sobre el pronóstico, especialmente en aquellos con TEP incidental. La coexistencia de TVP incidental en pacientes con TEP sintomático ha demostrado aumentar el riesgo de muerte por todas las causas. Sin embargo, en pacientes con cáncer y TEP incidental, se desconoce el efecto pronóstico de la TVP incidental concomitante. Por ello, hemos realizado un estudio retrospectivo en el que evaluamos el efecto de la TVP incidental en la mortalidad por todas las causas en dichos pacientes. De enero de 2010 a marzo de 2018, se incluyeron 200 pacientes (edad media $65,3 \pm 12,4$ años) que fueron seguidos durante 12,5 meses (rango intercuartílico 7,4-19,4 meses). De estos pacientes, el 62% tenía metástasis, el 31% tenía TVP incidental concomitante y el 40,1% falleció durante el seguimiento. La mortalidad por cualquier causa no aumentó en los pacientes con TVP (cociente de riesgos [CR] 1,01; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,43-2,75; $p=0,855$). En el análisis multivariante, el peso (CR ajustado: 0,96; IC del 95%: 0,92-0,99; $p=0,032$) y la metástasis (CR ajustado: 10,26; IC del 95%: 2,35-44,9; $p=0,002$) fueron factores predictivos de la

mortalidad por cualquier causa. En conclusión, el bajo peso y la presencia de metástasis se asociaron con la mortalidad por todas las causas, mientras que la presencia de TVP concomitante no se relacionó con una peor supervivencia.

Uno de los enfoques cruciales se centra en el tratamiento de la ETV incidental en pacientes con TAC. Aunque las guías recomiendan un enfoque uniforme para la ETV incidental y sintomática, la falta de datos sobre las complicaciones a largo plazo en pacientes con ETV incidental destaca la necesidad de comprender mejor la evolución de la enfermedad y determinar la duración óptima del tratamiento anticoagulante. Se realizó un análisis *post hoc* de estudios prospectivos en pacientes oncológicos con ETV entre 2008 y 2019, siendo el resultado principal las tasas de ETV recurrente y hemorragia clínicamente relevante (HCR) en grupos con ETV incidental y sintomática. Se incluyeron 796 pacientes con TAC, de los cuales el 42,8% presentaba una ETV incidental. No se observaron diferencias significativas en las tasas de ETV recurrente (0,4 por 100 pacientes/mes versus 0,5 por 100 pacientes/mes; $p=0,313$) ni en las tasas de HCR (0,6 por 100 pacientes/mes versus 0,5 por 100 pacientes/mes; $p=0,128$) entre pacientes con ETV incidental y sintomática, respectivamente. A los seis meses de seguimiento, la incidencia acumulada de HCR fue significativamente mayor en pacientes con ETV incidental en comparación con aquellos con ETV sintomática (7,9% versus 4,4%, respectivamente; razón de probabilidad [RP]: 1,8; IC del 95%: 1,01-3,2). En conclusión, los pacientes con cáncer y ETV incidental presentan tasas similares de HCR y ETV recurrente en el seguimiento a largo plazo en comparación con aquellos con ETV sintomática. Sin embargo,

a los seis meses, los pacientes con ETV incidental tienen una mayor incidencia acumulada de HCR que aquellos con ETV sintomática.

La duración óptima del tratamiento anticoagulante en pacientes con TAC sigue siendo objeto de debate. La American Society of Clinical Oncology sugiere mantener el tratamiento anticoagulante durante al menos 6 meses, no obstante, la identificación de pacientes que se beneficiarían de continuar más allá de este período es desafiante. Las guías sugieren ofrecer terapia anticoagulante prolongada a pacientes con cáncer activo, especialmente aquellos con metástasis o que estén recibiendo tratamiento oncológico. La evidencia sugiere un riesgo persistente de ETV recurrente en estos pacientes incluso después de 6 meses, y la falta de datos sobre la incidencia de ETV recurrente tras la interrupción del tratamiento anticoagulante destaca la necesidad de identificar factores de riesgo asociados a esta recurrencia. Para ello, se llevó a cabo un estudio retrospectivo de pacientes con TAC reclutados entre 2008 y 2019. Los resultados primarios y secundarios fueron ETV recurrente a los 6 y 12 meses, respectivamente. Se incluyeron 311 pacientes, de los cuales el 33,4% tenía metástasis y el 30,8% recibía tratamiento oncológico. A los 6 y 12 meses, las incidencias de ETV recurrente fueron del 6,1% (IC del 95%, 3,5-9,4%) y del 8,7% (IC del 95%, 5,8-12,4%), respectivamente. La ETV recurrente fue más frecuente en pacientes con metástasis a los 6 (subdistribución del cociente de riesgo [sCR] 3,83; IC del 95%, 1,54-9,52) y 12 meses (sCR 5; IC del 95%, 2,2-11,5). Los pacientes con ETV incidental tuvieron menos eventos recurrentes a los 6 (sCR 0,3; IC del 95%, 0,1-0,8) y 12 meses (sCRS 0,3; IC del 95%, 0,1-0,6) tras la suspensión de la terapia anticoagulante. En conclusión, la incidencia de ETV

recurrente a los 6 y 12 meses tras la suspensión de la terapia anticoagulante es mayor en pacientes con TAC. Aquellos con metástasis presentan un mayor riesgo, mientras que los pacientes con ETV incidental presentan un riesgo menor.

En resumen, esta tesis doctoral aborda cuestiones esenciales en el manejo de la trombosis asociada al cáncer, proporcionando perspectivas valiosas que pueden influir en las decisiones clínicas y mejorar la atención para esta población de pacientes.

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Generalidades

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) incluye la trombosis venosa profunda (TVP) y la tromboembolia de pulmón (TEP), siendo ambas entidades descritas como la obstrucción total o parcial de la luz vascular por un coágulo sanguíneo o trombo. En el 90-95% de los casos, la TVP se presenta a nivel del sistema venoso de los miembros inferiores, siendo menos frecuente en extremidades superiores, venas del territorio esplénico o renales¹. La TEP se ocasiona por el desprendimiento del trombo formado en las extremidades inferiores, éste, migra a través del sistema circulatorio hasta el árbol arterial pulmonar causando su obstrucción. La TEP es la complicación más grave y frecuente de la TVP. Girard et al. demostraron que el 81,7% de los pacientes con TEP aguda presentaban una TVP concomitante en las extremidades inferiores². Por otro lado, Jiménez et al. detectaron que los pacientes con TEP y TVP concomitante tenían, en comparación con aquellos sin TVP, un mayor riesgo de muerte por todas las causas³.

1.2 Epidemiología

La ETV supone la tercera causa muerte cardiovascular a nivel mundial, tras el síndrome coronario agudo y el ictus⁴. La incidencia de ETV en la población general es poco conocida, obteniéndose la mayoría de los datos de registros epidemiológicos. Anderson et al., en el estudio poblacional realizado en la localidad de Worcester (Massachusetts) realizado entre 1985 y 1986, detectaron

una incidencia anual de 48/100.000 casos de TVP y 23/100.000 casos de TEP. Además de ello, se observó que la tasa de incidencia de TVP y TEP aumentaban exponencialmente con la edad⁵. Se estima que la incidencia anual de ETV en Europa está entre 104 y 183 por 100.000 personas/año^{6,7}. Un estudio realizado en base a las altas hospitalarias del Sistema Nacional de Salud de España entre 1999 y 2005, evidenció que la incidencia de ETV en pacientes hospitalizados fue de 103/100.000 habitantes, con una estimación de diagnósticos totales (hospitalizados o no) de 154/100.000 habitantes⁸. En esa misma línea, Silverstein et al. analizaron la incidencia de ETV en la población general en una cohorte retrospectiva entre 1966 y 1990 (Minnesota), observando una incidencia de ETV de 117 por 100.000 (48 por 100.000 de TVP y 69 por 100.000 de TEP), con un predominio en varones (130/100.000) respecto a mujeres (110/100.000)⁹. La incidencia de ETV aumentó notablemente con la edad en ambos sexos⁹.

Conocer la epidemiología exacta de esta enfermedad es complicado debido a que la ETV puede ser diagnosticada como un hallazgo casual o incidental. La ETV incidental se diagnostica con frecuencia durante la realización de pruebas de imagen por otro motivo distinto a la sospecha de ETV, como puede ser la estadificación de la enfermedad oncológica o la valoración de respuesta al tratamiento oncológico¹⁰.

La incidencia de ETV también se ha visto incrementada por las recurrencias de la ETV. En los pacientes con ETV sin factor de riesgo conocido (sin precipitante claro), el 30% van a presentar una ETV recurrente en los primeros 10 años tras la suspensión del tratamiento anticoagulante¹¹. Este riesgo depende del tiempo

transcurrido desde la suspensión de la anticoagulación, y es mayor en los primeros 6-12 meses tras la ETV¹².

En las últimas décadas, se ha objetivado un aumento progresivo en la incidencia de la ETV debido a la mejora de los métodos diagnósticos, el aumento de la esperanza de vida en la población general y a la mayor supervivencia de los pacientes oncológicos. La ETV es un problema de salud pública que causa una importante morbilidad-mortalidad, incluyendo la necesidad de hospitalizaciones, el síndrome posttrombótico (SPT) crónico, la enfermedad tromboembólica crónica, la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC), las recurrencias de la ETV, las hemorragias secundarias al tratamiento anticoagulante y la muerte por TEP. Se ha informado que las tasas de mortalidad por TEP aguda durante los primeros tres meses de tratamiento oscilan entre el 1,4 y el 2%^{13,14}. Un análisis del Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbólica (RIETE) entre 2001 y 2013 de los pacientes con TEP aguda sintomática observó que las tasas de mortalidad relacionada con la TEP disminuyeron con el tiempo, con una tasa ajustada por riesgo de 3,3 % en 2001 a 2005 y 1,8 % en 2010 a 2013¹⁵. El aumento de la incidencia de la ETV junto a una tendencia en la disminución de la mortalidad, sugiere un mayor uso de terapias e intervenciones más efectivas, así como mayor adherencia a las guías clínicas. Sin embargo, sigue siendo un reto el manejo de las complicaciones a largo plazo.

Un estudio realizado en 2002 sobre los costes sanitarios de la ETV en España, evidenció unos costes directos e indirectos de 75,5 millones de euros, de los que la mayor parte corresponden a la asistencia sanitaria hospitalaria⁸. Otros

estudios realizados en diferentes países (Alemania, Italia, Francia, Reino Unido, EEUU y Japón) muestran un gasto para prevenir o tratar la ETV de 1.300 millones de dólares al año¹⁶.

1.3 Etiopatogenia

La trombosis se produce cuando existe un desequilibrio entre los mecanismos protrombóticos y antitrombóticos. En 1856, Rudolf Virchow postuló la triada implicada en el origen de la trombosis venosa: lesión del endotelio, cambios en las características del flujo sanguíneo (estasis sanguínea) e hipercoagulabilidad¹⁷. El flujo sanguíneo venoso normal, tanto superficial como profundo, depende del correcto funcionamiento de las válvulas del seno venoso y de la acción de los músculos de las extremidades inferiores, permitiendo el flujo sanguíneo unidireccional (desde distal hacia proximal). La disfunción de estos mecanismos provoca *estasis sanguínea*, favoreciendo el contacto de las plaquetas con el endotelio vascular y la desorganización del flujo laminar, lo que conlleva la formación del coágulo. La *disfunción endotelial* puede surgir como consecuencia de un traumatismo directo (cirugía, catéter venoso) o indirecto desencadenado por ciertos factores. Este fenómeno estimula la activación plaquetaria e inicia la cascada de la coagulación, favoreciendo la formación del trombo venoso. La *hipercoagulabilidad* se describe como un conjunto de alteraciones, congénitas o adquiridas que promueven la activación de la cascada de coagulación y, por consiguiente, el desarrollo de trombos.

1.4 Factores de riesgo

Con el objetivo de prevenir las complicaciones, aumentar la supervivencia y reducir los costes, es importante conocer los factores de riesgo que predisponen a la ETV. Los factores de riesgo de ETV se clasifican en hereditarios o adquiridos.

1.4.1 Factores de riesgo hereditarios

Los *factores de riesgo hereditarios* conocidos como las **trombofilias** familiares incrementan el riesgo de ETV. La mutación más frecuente es el factor V de Leiden con una prevalencia del 4-5% entre la población general, siendo más frecuente en los países del centro y norte de Europa¹⁸. Se estima que los individuos homocigotos para el factor V Leiden presentan 40 veces más riesgo de desarrollar una ETV en comparación con la población no portadora de esta mutación¹⁹. La prevalencia estimada de la mutación del gen de la protrombina G20210A es del 2-4% y confiere un riesgo de ETV de 4 veces más en los pacientes portadores comparados con los no portadores²⁰. Otros trastornos menos frecuentes, incluyen los déficits en la proteína C y S, déficit de antitrombina, concentraciones elevadas del Factor VIII y homocistinuria en homocigosis.

Las trombofilias hereditarias son más frecuentes en pacientes con ETV. Sin embargo, actualmente, no existen unas directrices específicas sobre la duración óptima del tratamiento en este tipo de pacientes. El estudio MEGA (Multiple Environmental and Genetic Assessment of Risk Factors for Venous Thrombosis) evaluó la incidencia de trombofilia en 197 pacientes con ETV recurrente (casos)

y 324 pacientes con un episodio de ETV (controles). La tasa de ETV recurrente fue similar en pacientes con o sin trombofilia hereditaria²¹. Las guías de práctica clínica actuales recomiendan no realizar estudio de trombofilia de rutina en los pacientes con ETV, pero sugieren realizarlo en aquellas situaciones en las que su diagnóstico puede cambiar la práctica clínica. Se sugiere realizar estudio de trombofilia en pacientes jóvenes (< 50 años) con ausencia de un factor de riesgo identificable para ETV y con familiares de primer grado afectados de ETV, así como en pacientes con trombosis de localización atípica o con una forma de expresión inusual (p. e. trombosis venosa profunda bilateral) ²².

1.4.2 Factores de riesgo adquiridos

Los *factores de riesgo adquiridos* están asociados al estilo de vida, comorbilidades y procedimientos médicos. Se considera que la ETV es una consecuencia de la interacción entre factores de riesgo relacionados con el paciente, generalmente *persistentes*, y aquellos factores relacionados con el entorno, denominados *transitorios o reversibles*. Los factores de riesgo transitorios son aquellos que se resuelven después de haber provocado la ETV. Dentro de este grupo, podemos diferenciar entre factores de riesgo *transitorios mayores o menores*. La Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) define la ETV provocada por un factor de riesgo transitorio mayor cuando éste se asocia con la mitad del riesgo de ETV recurrente después de suspender la anticoagulación, cuando el factor de riesgo se presentó hasta 3 meses antes de la ETV, o bien, si el factor de riesgo se asoció con un aumento de más de 10 veces en el riesgo de desarrollar una primera ETV (por ejemplo cirugía con anestesia general de más de 30 minutos, cesárea o reposo durante al menos 3

días en pacientes hospitalizados por enfermedad aguda)²³. Por otro lado, se considera factor de *riesgo transitorio menor* cuando se asocia a la mitad del riesgo de ETV recurrente tras la suspensión del tratamiento anticoagulante, cuando el factor de riesgo se produjo hasta 2 meses antes de la ETV, o bien, si el factor de riesgo se asoció con un aumento de 3 a 10 veces en el riesgo de desarrollar una primera ETV (p. e. cirugía con anestesia general menor de 30 minutos, ingreso hospitalario de menos de 3 días, embarazo o terapia estrogénica)²³. La categorización de estos factores de riesgo es importante para valorar el riesgo de recurrencia de la ETV tras la retirada del tratamiento anticoagulante y para evaluar la duración óptima del tratamiento anticoagulante. Si la trombosis fue consecuencia de un factor de riesgo transitorio (p. e. cirugía, inmovilización, embarazo), existe un riesgo bajo de recurrencia después de suspender la anticoagulación. Por el contrario, si la trombosis fue provocada por un factor de riesgo persistente (p. e. edad, sexo, insuficiencia venosa, cáncer metastásico) el riesgo de recurrencia tras suspender el tratamiento anticoagulante es alto.

1.4.2.1 Factores de riesgo transitorios

La **cirugía** y los **traumatismos** pueden ocasionar daño endotelial y liberación de sustancias proinflamatorias, favoreciendo la estasis venosa y por consiguiente la formación de trombos. Los procedimientos quirúrgicos de mayor riesgo trombótico son neurocirugía, cirugía ortopédica, cirugía torácica, abdominal o pélvica por neoplasias, trasplante renal y cirugía cardiovascular. La anestesia epidural comparada con la anestesia general presenta menos riesgo de ETV. En 2006, Motte et al. observaron que la incidencia de TVP tras una cirugía general

en pacientes sin profilaxis fue 19%²⁴. En la actualidad, la incidencia de ETV tras una cirugía ortopédica mayor ha disminuido hasta el 2,7% debido al uso generalizado de la profilaxis mecánica y farmacológica²⁵.

La **inmovilización** y la **hospitalización** suponen factores de riesgo importantes no despreciables. La hospitalización por causas médicas incrementa el riesgo de ETV entre un 20-22%¹⁹. Aproximadamente el 10% de las muertes que acontecen en el hospital están causadas por TEP. Por ello, a día de hoy, la profilaxis de ETV se realiza generalmente en todos los pacientes que ingresan en el hospital²⁶. Las inmovilizaciones por reposo prolongado (≥ 3 -4 días) o articular (escayola o fijación externa) se asocian con un mayor riesgo de ETV. Un estudio realizado en Worcester que incluyó 1.691 pacientes con ETV, observó que 36% de los pacientes habían sido hospitalizados previamente y el 23% habían sido sometidos a cirugía los 3 meses antes al diagnóstico²⁷. Cualquier tipo de **viaje prolongado** supone un riesgo para ETV, pero su frecuencia es muy baja, por lo que se considera un factor de riesgo transitorio menor. Un análisis del registro RIETE hasta 2009 que evaluó 26.172 pacientes con ETV, demostró que el 2% de los eventos de ETV estaban relacionados con viajes recientes²⁸. Además, se evidenció que un índice de masa corporal (IMC) elevado, el uso de tratamiento hormonal y la trombofilia aumentaban el riesgo de ETV durante los viajes²⁸.

El uso de **catéteres intravasculares permanentes** ocasiona daño endotelial, lo que favorece la adherencia de la fibrina y otros factores de coagulación a la pared del vaso. Un estudio prospectivo de 444 pacientes con cáncer sometidos a la inserción de un catéter venoso central (CVC) observó que 4,3% de los pacientes

presentaron una trombosis relacionada con el catéter con una mediana de 30 días tras la inserción del mismo²⁹.

Las mujeres presentan factores de riesgo adicionales para la ETV, entre los que destacan el **embarazo**, el **puerperio** y el uso de **anticonceptivos orales**. Durante la gestación se produce un estado protrombótico caracterizado por la presencia de los tres componentes de la tríada de Virchow: estasis venosa producida por la dilatación hormonal de la venas, lesión endotelial e hipercoagulabilidad condicionada por el aumento progresivo de factores de coagulación y disminución de la actividad fibrinolítica³⁰. La hipercoagulabilidad en el embarazo es un estado cuyo objetivo es prevenir una posible hemorragia durante las primeras etapas del embarazo, parto y puerperio. La incidencia global de ETV asociada al embarazo es aproximadamente de 200 por 100.000 mujeres/año, en comparación con las mujeres no embarazadas en edad fértil³¹. El riesgo durante el período postparto es aproximadamente cinco veces mayor que el riesgo durante el embarazo. En algunos países, se ha descrito que la ETV constituye la principal causa de morbi-mortalidad materna, siendo mortal en 1 de cada 100.000 nacimientos³². Por otro lado, los anticonceptivos orales suponen el factor de riesgo más frecuente de ETV en las mujeres en edad fértil³³⁻³⁵. En particular, los anticonceptivos orales combinados (estrógenos y progestágenos) incrementa aproximadamente de 2-6 veces más el riesgo de ETV respecto a mujeres que no usas estos tratamientos³⁶.

La **obesidad** supone un factor de riesgo de ETV importante. Se desconoce el mecanismo por el cual la obesidad se asocia a ETV, aunque diversos estudios han relacionado modificaciones de parámetros de la hemostasia (fibrinógeno,

factores VII, VIII, factor Von Willebrand, dímero D) con obesidad, pero los resultados no son concluyentes. Los individuos con un IMC > 35 tienen hasta 6 veces más riesgo de padecer ETV en comparación con sujetos sin sobrepeso³⁷.

1.4.2.2 Factores de riesgo permanentes

La **edad** constituye uno de los principales factores de riesgo, condicionando un crecimiento exponencial en la incidencia de ETV en los pacientes mayores de 50 años. La edad avanzada supone una disminución en la producción de anticoagulantes circulantes como la proteína C y la S, favoreciendo un estado de hipercoagulabilidad. Naess et al. a través de un estudio que incluyó un total de 94.194 pacientes, observaron que los pacientes mayores de 70 años presentaban una incidencia de hasta tres veces mayor de ETV que aquellos pacientes con edades entre los 45 y 69 años, que a su vez tuvieron una incidencia tres veces mayor que la de los pacientes con edades comprendidas entre los 20 y 44 años³⁸.

La **insuficiencia venosa** se produce debido a la dilatación y disfunción valvular dando lugar a estasis sanguínea, incrementando el riesgo de ETV. Por otro lado, los individuos con varices también presentan un riesgo aumentado de ETV. Un estudio observacional realizado en Alemania entre el 2008 y el 2010 observó una incidencia de TVP del 5,6% en el grupo de pacientes con varices comparado con un 0,9% en grupo sin varices.

Los **antecedentes de ETV previa** también constituyen un factor de riesgo, fundamentalmente en los casos de ETV sin factor de riesgo conocido o sin un precipitante claro. Un estudio prospectivo, señaló que los pacientes con

antecedente de ETV presentaron un aumento de riesgo del 18%, 25% y 30% de recurrencia a los 2, 5 y 8 años del evento respectivamente³⁹.

La trombofilia adquirida más relevante es el **síndrome antifosfolípido (SAF)**, el diagnóstico de este síndrome requiere criterios clínicos (ETV, ictus, pérdidas fetales, abortos o nacimientos prematuros) y biológicos (determinación positiva en dos ocasiones, separadas al menos 12 semanas de anticoagulante lúpico positivo, ac. anticardiolipina y/o anti- β 2-glicoproteína I). La presencia de anticuerpos antifosfolípidos se asocia a otras enfermedades como el lupus eritematoso sistémico o enfermedad de Crohn, aumentando el riesgo entre 5-8 veces más en comparación con individuos no portadores⁴⁰. En un estudio de casos y controles realizado en población general menor de 70 años y sin cáncer, el riesgo de ETV en persona con anticuerpo lúpico positivo fue del 3,1% en comparación con 0,9% en no portadores.

Hay otros factores que pueden incrementar el riesgo de la ETV, como son la trombocitopenia inducida por heparina, los síndromes mieloproliferativos especialmente la policitemia vera y la trombocitemia esencial, la púrpura trombocitopénica trombótica, la enfermedad de Behçet, el síndrome nefrótico y los fármacos antipsicóticos^{41,42}.

1.5 Trombosis asociada al cáncer

La relación entre trombosis y cáncer fue descrita por primera vez en 1865 por Armand Trousseau^{43,44}. Los pacientes con cáncer presentan un estado de hipercoagulabilidad que favorece el desarrollo de eventos trombóticos, siendo ésta la segunda causa de muerte en estos pacientes^{45,46}. Según estudios

recientes, los pacientes con cáncer tienen entre tres a siete veces más probabilidades de desarrollar ETV que los pacientes sin cáncer^{19,45}. Se estima que entre un 10% y un 20% de todos los casos de ETV ocurren en pacientes con cáncer^{45,47}, detectándose ETV hasta en un 50% de las autopsias de pacientes oncológicos^{45,48}. La incidencia de trombosis asociada al cáncer varía ampliamente entre los estudios desde 0,8 % a 30 % debido al tipo de tumor, el estadio del cáncer y las diferencias en las poblaciones analizadas⁴⁸⁻⁵¹. En un estudio realizado a partir del Registro de Cáncer de California que incluyó 235.149 casos de cáncer, se observó que la incidencia de ETV sintomática fue del 1,6% durante los 2 años de duración del estudio⁴⁸. Además, la ETV puede ser la primera manifestación de un cáncer, de tal modo que en el seguimiento de los pacientes con ETV, hasta un 5% se diagnostica de cáncer en el primer año^{22,52}.

Además de los factores relacionados con el paciente, como la edad, la obesidad o el historial previo de ETV, se han identificado varios factores de riesgo relacionados con el tumor que pueden contribuir al desarrollo de ETV. En cuanto a la **localización del cáncer**, los tumores de páncreas, cerebro, colon, ovario y pulmón son especialmente protrombóticos, siendo los tumores de menor riesgo el cáncer de mama y próstata^{53,54}. Un meta-análisis que incluyó 38 estudios de pacientes con cáncer evidenció que el riesgo general de ETV es 13 por 1.000 persona/año (intervalo de confianza del 95% [IC del 95%]: 7 a 23)⁵⁵. El cáncer cerebral (200 por 1.000 personas/año) y de páncreas (155 por 1.000 personas/año) se asociaron con mayor riesgo de ETV. Además, se identificaron como factores de riesgo otras variables como: metástasis, cirugía reciente o

tratamiento oncológico activo⁵⁵. Khorana et al. realizaron un estudio retrospectivo que incluyó 1.015.598 pacientes con cáncer hospitalizados entre 1995 y 2003. El cáncer de páncreas (8,1%), riñón (5,6%), ovario (5,6%), pulmón (5,1%) y estómago (4,9%) presentaban las tasas más altas de ETV. Entre las neoplasias malignas hematológicas, el mieloma (5%), el linfoma Hodgkin y no Hodgkin (4,7%) se asociaron con un mayor porcentaje de ETV⁴⁹.

Por otro lado, el **grado de extensión de la enfermedad neoplásica** también se encuentra relacionado con un mayor riesgo de ETV. Un análisis del Registro de Cáncer de California reveló que la incidencia de ETV era mayor entre los pacientes con enfermedad metastásica⁴⁸, lo que puede explicarse por el estado de hipercoagulabilidad asociado a la presencia de metástasis⁵⁶. Den Exter et al., a través del registro RIETE demostraron que la presencia de metástasis se asociaba, de forma significativa, con una mayor mortalidad a los 30 días⁵⁷. Asimismo, el riesgo de ETV varía durante el curso de la enfermedad en pacientes con cáncer. Un estudio retrospectivo evidenció que, en los pacientes con cáncer, la tasa de incidencia de ETV disminuye significativamente con el tiempo. En los primeros 6 meses después del diagnóstico de cáncer colorrectal, el riesgo de ETV fue de 5,0/100 personas/año en comparación con 1,4/100 personas/año durante los 7 a 12 meses después del diagnóstico⁵⁸.

Asimismo, el empleo de determinadas **terapias oncológicas** (quimioterapia, tratamiento hormonal, agentes estimuladores de la eritropoyesis) se asocian a un mayor riesgo de ETV. La administración de quimioterapia supone un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ETV y se estima que incrementa hasta seis veces el riesgo de ETV⁵⁹. Entre los fármacos antineoplásicos

asociados a ETV destaca el cisplatino. Un meta-análisis reciente que incluyó más de 8.000 pacientes procedentes de 38 ensayos aleatorizados observó que la incidencia de ETV es del 1,92% (IC del 95%: 1,07-2,76) en los pacientes tratados con cisplatino en comparación con el 0,79% (IC del 95%: 0,45-1,13) en los tratados con otra quimioterapia, con un riesgo relativo (RR) de 1,67 (IC del 95%: 1,25-2,23; $p=0,01$)⁶⁰.

El tratamiento hormonal con tamoxifeno aprobado para el cáncer de mama aumenta el riesgo de ETV entre 1,5 y 7,1 veces⁶¹. Sin embargo, los inhibidores de la aromatasa de tercera generación, como el anastrozol, presentan una menor incidencia de ETV⁶². Un meta-análisis que incluyó 30.023 pacientes con cáncer de mama, observó un descenso del riesgo de ETV asociado al empleo de inhibidores de la aromatasa en comparación con el tamoxifeno (Cociente de riesgos [CR]: 0,55; IC del 95%: 0,46-0,64; $p<0,001$)⁶³. En las últimas décadas, se han incorporado fármacos biológicos al arsenal terapéutico oncológico. El riesgo de ETV en relación con bevacizumab, anticuerpo monoclonal anti-factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), ha sido evaluado en varios ensayos clínicos. Dos meta-análisis publicados recientemente han descrito un incremento del riesgo de ETV en torno al 30% pero sólo en pacientes con cáncer colorrectal^{64,65}. Sin embargo, no se ha demostrado un incremento significativo del riesgo en otros estudios^{65,66}. Otros tratamientos como la lenalidomida, L-asparaginasa o agentes estimulantes de la eritropoyesis también se han asociado con un incremento del riesgo de ETV. La **Tabla 1** resumen los factores de riesgo para trombosis asociada al cáncer.

Tabla 1. Factores de riesgo para trombosis asociada al cáncer.

Cáncer	Paciente	Tratamiento
<ul style="list-style-type: none"> •Tipo de tumor Alto riesgo: páncreas, cerebral •Estadio Alto riesgo: metástasis a distancia •Tiempo desde el diagnóstico Alto riesgo: 3-6 meses •Histología Alto riesgo: Adenocarcinoma •Compresión vascular 	<ul style="list-style-type: none"> •Sexo •Edad Alto riesgo: > 65 años •Obesidad •Historia previa de ETV •Inmovilización •Trombofilia •Insuficiencia venosa 	<ul style="list-style-type: none"> •Cirugía •Quimioterapia •Hormonoterapia •Antiangiogénicos •Agentes estimulantes de la eritropoyesis •Catéter venoso central •Hospitalización

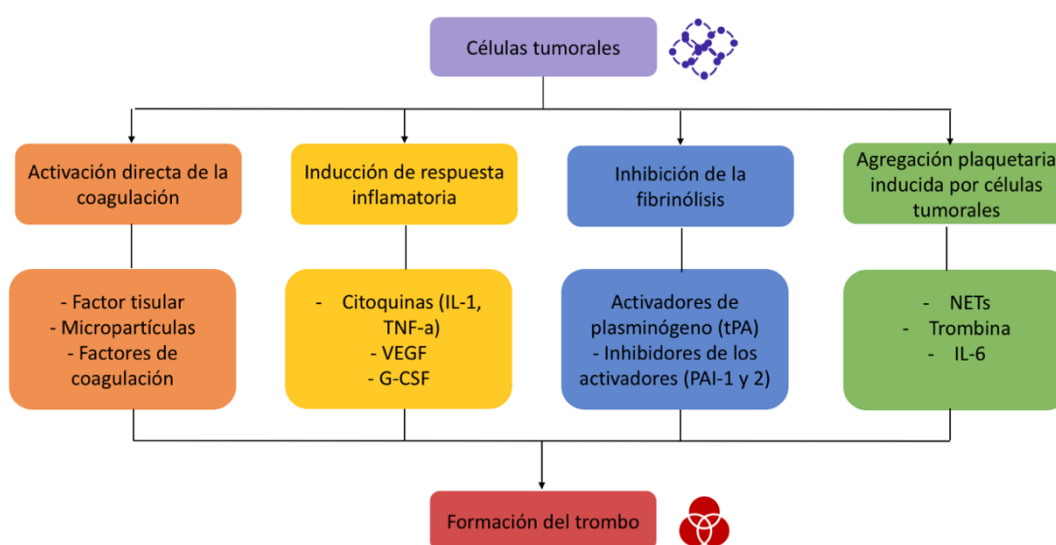
Abreviaturas: ETV: Enfermedad tromboembólica

La fisiopatología de la ETV en los pacientes con cáncer tiene un origen multifactorial e involucra varias vías, incluida la activación directa de la vía de la coagulación, la inducción de respuestas inflamatorias, la inhibición de la actividad fibrinolítica y la agregación plaquetaria inducida por células tumorales⁶⁷.

La activación directa de la coagulación y las plaquetas puede ocurrir a través de varios factores expresados o secretados por las células cancerosas. Estos incluyen la expresión del factor tisular, micropartículas derivadas de tumores o la expresión de podoplanina (PDPN)⁶⁸. La secreción de citoquinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral-alfa [TNF- α], interleucina-1 [IL]) pueden provocar la activación de las plaquetas y promover un estado

procoagulante de las células endoteliales. Los factores derivados del cáncer también estimulan a los neutrófilos que liberan trampas extracelulares de neutrófilos (NETs) formadas por ácido desoxirribonucleico (ADN) extracelular, que proporcionan una fuerte señal de activación plaquetaria⁶⁸ (**Figura 1**).

Figura 1. Mecanismos implicados en la trombosis asociada al cáncer.



Abreviaturas: IL: interleucina; TNF- α : factor de necrosis tumoral; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular; G-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos; NETs: neutrófilos que liberan trampas extracelulares de neutrófilos.

1.6 Diagnóstico de la ETV en pacientes con cáncer

El diagnóstico de la ETV en los pacientes oncológicos es complejo ya que los síntomas pueden confundirse con los de otras entidades cardiorrespiratorias o bien atribuirse al propio cáncer o a los efectos secundarios de los tratamientos antitumorales.

En el caso de la TVP, la presentación clínica puede variar desde dolor, calor y enrojecimiento del miembro afectado, hasta ser asintomática. Debe realizarse el diagnóstico diferencial con otras entidades que pueden presentarse con clínica similar como la celulitis, insuficiencia venosa crónica o rotura del quiste de Baker. Ante la sospecha de TVP debe realizarse una estimación de la probabilidad clínica de TVP antes de realizar cualquier prueba diagnóstica. Se han desarrollado varias escalas de predicción clínica para facilitar el diagnóstico, siendo la más utilizada la escala de Wells (**Tabla 2**). Sin embargo, existe una escasa evidencia de la validación de estas escalas en el paciente oncológico debido a la inclusión limitada de estos pacientes (8-14%)^{69,70}. La escala de Wells divide a los pacientes en tres categorías: bajo, intermedio y alto riesgo. El diagnóstico de TVP se confirma en el 53% de los casos con alta probabilidad y en un 5% de los pacientes con bajo riesgo⁷¹.

Tabla 2. Escala de probabilidad clínica de Wells para TVP.

Variables	Puntos	
Cáncer activo (tratamiento en los últimos 6 meses o paliativo)	1	
Inmovilización, paresia o parálisis de MI	1	
Inmovilización > 3 días o cirugía en las 4 semanas previas	1	
Dolor localizado en MI	1	
Edema de todo el MI	1	
Edema más calor en MI	1	
Venas colaterales superficiales no varicosas	1	
Diagnóstico alternativo	-2	
BAJA: 0	INTERMEDIA: 1-2	ALTA: 3
Abreviaturas: MI: miembros inferiores		

El **dímero D** es el principal producto de degradación de la fibrina. Los niveles de dímero D se elevan en el plasma en presencia de una trombosis aguda debido a la activación simultánea de la coagulación y la fibrinólisis. Su determinación en sangre es útil en el diagnóstico de TVP y TEP, fundamentalmente en casos con probabilidad clínica baja-moderada (según escalas de probabilidad clínica), ya que tiene una alta sensibilidad y un alto valor predictivo negativo, mayor del 90%, lo que permite descartar la ETV en caso de valores normales de dímero D (<500 µg/L)⁷². Sin embargo, la determinación del dímero D es menos útil en los pacientes con cáncer ya que frecuentemente se encuentra elevado^{70,73,74}. La mayoría de los pacientes con cáncer presentan una probabilidad de riesgo intermedia para TVP en la escala de Wells, ya que el criterio clínico cáncer (en tratamiento en los últimos 6 meses o en cuidados paliativos) es una variable que otorga un punto, por lo que el grupo de bajo riesgo es menor. Debido a la menor especificidad del dímero D y a la menor proporción de pacientes en el grupo de bajo riesgo, la utilidad en la práctica clínica del dímero D para descartar una TVP en los pacientes con cáncer es reducida⁷⁵.

La técnica de elección para confirmar el diagnóstico de TVP en pacientes con cáncer es la **ecografía por compresión o la ecografía Doppler**. Se trata de una técnica no invasiva, barata, rápida de realizar con una sensibilidad del 89% al 99% y una especificidad del 94% al 99% en los pacientes sintomáticos^{70,76,77}. En cuanto a las limitaciones de la técnica, hay que destacar que su rentabilidad está disminuida en el diagnóstico de las trombosis distales, en paciente obesos o con edema en miembros inferiores.

Otras técnicas de imagen para el diagnóstico de la TVP son la flebografía, la tomografía computarizada (TC) con contraste o flebo-TC o la resonancia magnética (RM)⁷⁸. Esta última tiene una alta sensibilidad para el diagnóstico de TVP de venas pélvicas y de vena cava en comparación con la flebografía⁷⁰.

En cuanto a la TEP, los síntomas se producen como consecuencia de la migración de un trombo hasta el árbol arterial pulmonar, siendo los síntomas más frecuentes la disnea, el dolor torácico, el síncope y la hemoptisis. En el registro MASTER que incluyó 2.119 pacientes con ETV de los cuales el 20% presentaban cáncer, se observó que los síntomas más frecuentes para TEP eran la disnea (85%), el dolor torácico (40%) y la taquipnea (30%)^{78,79}. La distribución de los síntomas fue similar a la encontrada en el estudio PIOPED II (Prospective Investigation of Embolism Diagnosis-II)⁸⁰.

Para estimar la probabilidad clínica de TEP, debemos considerar la historia clínica, los síntomas y signos, la alteración en la saturación de oxígeno, el electrocardiograma (ECG) y la radiografía (Rx) de tórax.

Los resultados de la **gasometría arterial** pueden ser útiles ya que la hipoxemia (presión arterial de oxígeno [pO₂] < 80 mmHg) y un gradiente alveolo-arterial elevado ($P_{A-a} > 20$ mmHg) se presentan en los pacientes con TEP, específicamente en aquellos con TEP masiva. Sin embargo, estos hallazgos no son específicos de TEP y pueden presentarse en otras entidades pulmonares.

Los hallazgos en el **electrocardiograma** no son específicos para TEP, no obstante, ayudan a descartar otras patologías como el infarto de miocardio. La alteración más frecuente es la taquicardia sinusal y cambios en el segmento

ST⁸¹. El clásico signo de McGinn-White o S1Q3T3 caracterizado por la presencia de una gran onda S en la derivación I, una onda Q prominente y una onda T invertida en la derivación II indica *cor pulmonale* agudo como consecuencia de dilatación del ventrículo derecho e hipertensión arterial pulmonar aguda, apareciendo en el 15-25% de los pacientes.

La **radiografía de tórax** es útil en el diagnóstico diferencial de la disnea, permitiendo descartar otras entidades como la neumonía o neumotórax. Las alteraciones radiológicas más frecuentes son la atelectasia, el derrame pleural, o la consolidación. Signos específicos de TEP son la «joroba de Hampton» (infarto pulmonar), el signo de Westermark (reducción del tamaño de la arteria ocluida) y el aumento de tamaño del hilio pulmonar⁸¹.

Existen varios métodos de estimación del riesgo clínico ante la sospecha de TEP⁸². La elección de uno u otro depende de la prevalencia local de TEP, de si el paciente está ingresado y del test de dímero D utilizado. Los más utilizados son la escala de probabilidad clínica de Wells (**Tabla 3**) y la escala de Ginebra revisada (debe utilizarse en una población con una prevalencia de TEP mayor del 20%) (**Tabla 4**).

Tabla 3. Escala de probabilidad clínica de Wells para TEP.

Variables	Puntos	
Edad \geq 65 años	1	
ETV previa	1	
Cirugía con anestesia general o fractura de MI en 1 mes previo	1	
Cáncer activo o curado en 1 año	1	
Dolor unilateral en MI	1	
Hemoptisis	1	
Frecuencia cardíaca 75-94 latidos/min	2	
Frecuencia cardíaca \geq 95 latidos/min	1	
Dolor a la palpación y edema unilateral en MI	1	
BAJA: 0-1	INTERMEDIA: 2-4	ALTA: \geq5
Abreviaturas: ETV: enfermedad tromboembólica venosa; MI: miembros inferiores		

Tabla 4. Escala de probabilidad clínica de Ginebra para TEP.

Variables	Puntos	
Diagnóstico alternativo menos probable que TEP	3	
Signos y síntomas de TVP	3	
ETV previa	1,5	
Frecuencia cardíaca \geq 100 latidos/min	1,5	
Inmovilización \geq 3 días o cirugía en las 4 semanas previas	1,5	
Hemoptisis	1	
Cáncer activo	1	
BAJA: 0-1	INTERMEDIA: 2-6	ALTA: \geq7
Abreviaturas: TEP: tromboembolia pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda; ETV: enfermedad tromboembólica venosa		

Las pruebas de imagen son esenciales en el diagnóstico de TEP. Los estudios clínicos han demostrado que la TEP puede descartarse con seguridad en los pacientes con baja probabilidad clínica y un resultado normal del dímero D. La **angiografía pulmonar por tomografía computarizada (angio-TC)** es la prueba de imagen de elección ante la sospecha de una TEP aguda, ya que permite la visualización de las arterias hasta nivel subsegmentario⁸³⁻⁸⁵. En el estudio PIOPED-II se observó una sensibilidad del 83% y una especificidad el 96% para la angio-TC en el diagnóstico de TEP⁸⁰. Los datos disponibles sugieren que un resultado negativo en la angio-TC excluye la TEP en pacientes con probabilidad baja o intermedia. La principal ventaja de esta prueba es que, comparada con la gammagrafía ventilación-perfusión (V/Q), presenta un bajo número de evaluaciones no concluyentes (3-5%) y permite descartar otras patologías como neumonía, neoplasia o disección aórtica. Entre sus desventajas destaca la necesidad de contraste yodado, la limitación en pacientes con insuficiencia renal, la exposición a la radiación y la dificultad para diferenciar entre TEP agudo o crónico⁸⁶. El uso habitual de la TC de tórax ha incrementado la detección de TEP incidental, en particular en pacientes con cáncer. En un estudio que analizaron retrospectivamente 1.466 TC de 833 pacientes con cáncer, se observó que la prevalencia de ETV incidental en la TC de tórax fue del 1,4%⁸⁷.

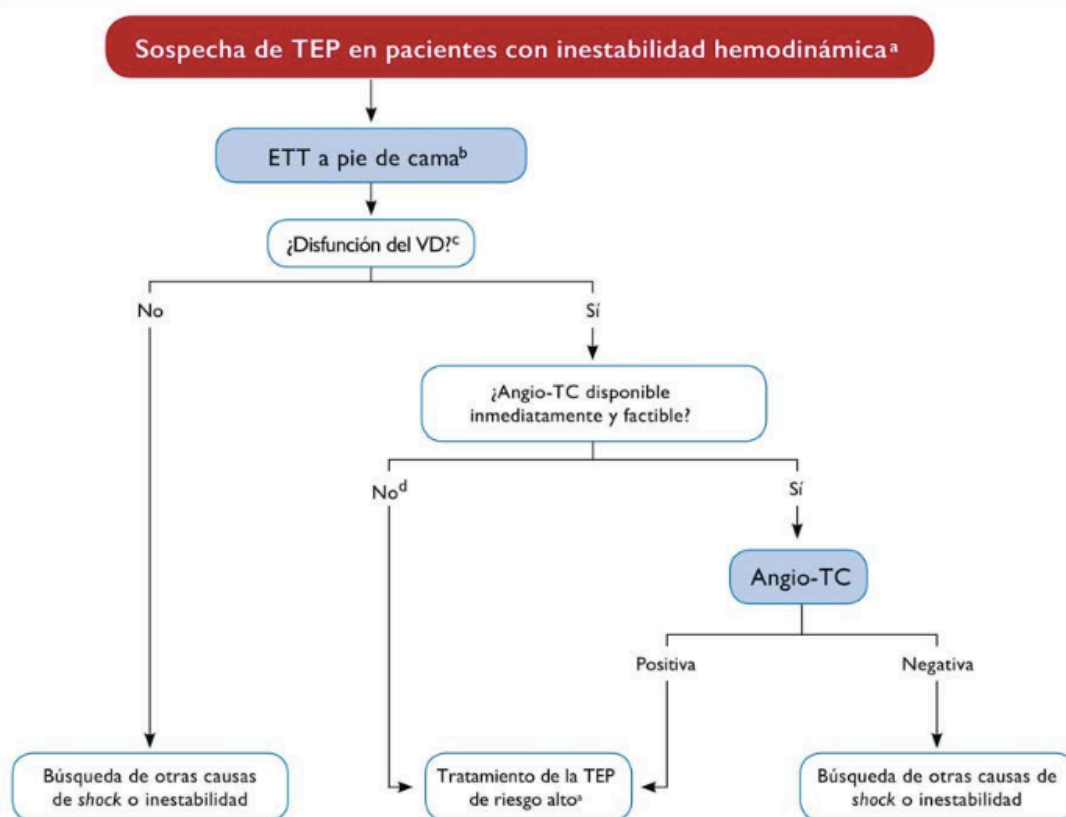
La **gammagrafía de V/Q** es la prueba diagnóstica alternativa para aquellos pacientes con alergia al contraste yodado o insuficiencia renal grave. Los resultados de la gammagrafía V/Q se clasifican con frecuencia en función de los criterios establecidos por PIOPED. Sin embargo, para facilitar la interpretación, la guía europea de cardiología (ESC: European Society of Cardiology) de 2019

recomienda una clasificación de tres niveles: normal (excluyente para TEP), alta probabilidad (considerada diagnóstica en la mayoría de los pacientes) y no concluyente⁸⁸⁻⁹⁰.

La TEP puede producir dilatación y disfunción del ventrículo derecho (VD) por lo que la **ecocardiografía transtorácica** (ETT) puede ser útil en el diagnóstico. En más del 25% de los pacientes con TEP se observa dilatación del VD en la ecocardiografía transtorácica, que además es de gran utilidad en la estratificación del riesgo de la enfermedad.

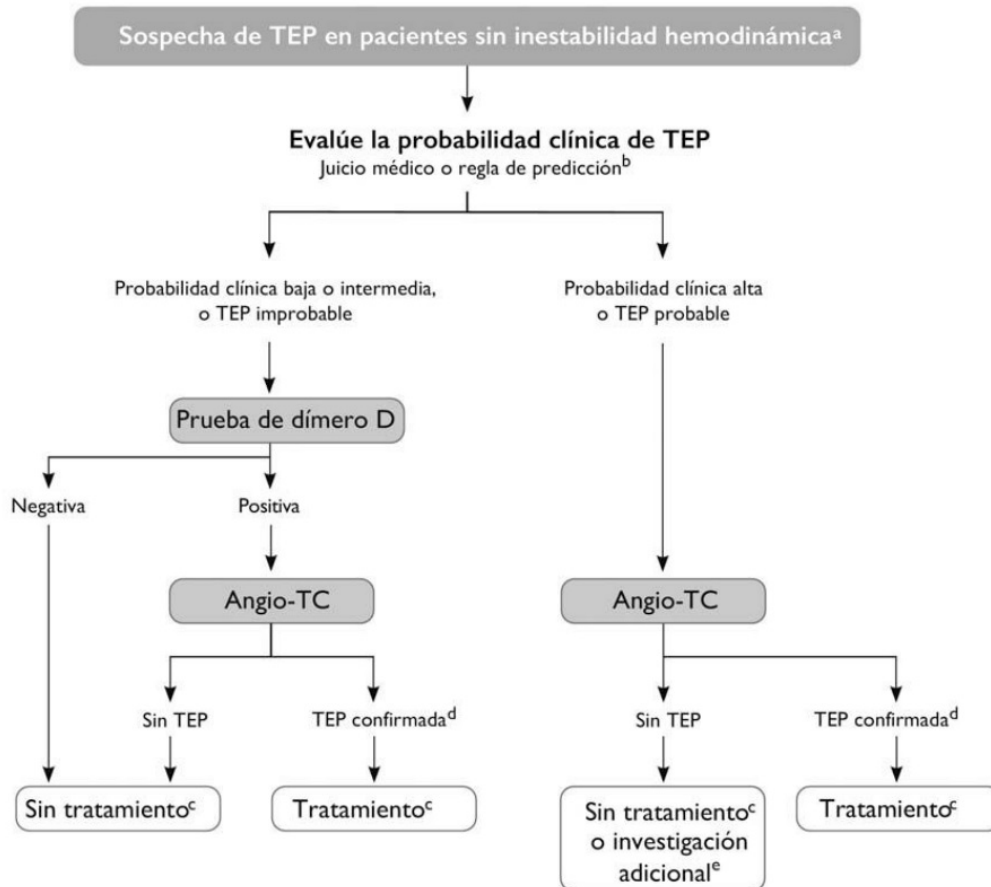
El desafío en la práctica clínica es identificar de forma rápida y precisa aquellos pacientes que se benefician de un tratamiento rápido y eficaz para prevenir las potenciales complicaciones mortales. Por ello, la guía ESC 2019⁹¹ propone un algoritmo diagnóstico para los pacientes que debutan con inestabilidad hemodinámica (**Figura 2**), definida como hipotensión o shock cardiogénico (presión arterial [PA] sistólica < 90 mmHg o descenso mayor a 40 mmHg de más de 15 minutos de duración) en el que la primera prueba a realizar sería la ETT a pie de cama y un algoritmo para pacientes estables (**Figura 3**) dónde la primera actuación diagnóstica sería a través de escalas de probabilidad clínica.

Figura 2. Algoritmo diagnóstico TEP inestable (Traducido y adaptado de Konstantinides SV⁹¹).



Abreviaturas: TEP: tromboembolia pulmonar; ETT: ecocardiograma transtorácico; VD: ventrículo derecho; Angio-TC: angiotomografía computarizada.

Figura 3. Algoritmo diagnóstico de TEP estable (Traducido y adaptado de Konstantinides SV⁹¹).



Abreviaturas: TEP: tromboembolia pulmonar; Angio-TC: angiotomografía computarizada.

1.7 Estratificación del riesgo

La estratificación del riesgo es esencial para determinar la estrategia terapéutica adecuada y el lugar más apropiado para el paciente (es decir, unidad de cuidados intensivos, planta o domicilio)⁹¹. La estratificación de la TEP aguda comprende la TEP de alto riesgo, la TEP de riesgo intermedio (intermedio-alto o intermedio-bajo) y la TEP de bajo riesgo. La TEP de **alto riesgo** implica inestabilidad hemodinámica definida como (cualquiera de ellas): 1) Parada

cardiaca: necesidad de reanimación cardiopulmonar; 2) Shock obstructivo: PA sistólica < 90 mmHg o vasopresores necesarios para alcanzar una PA sistólica \geq 90 mmHg e hipoperfusión de órganos finales (alteración del estado mental; piel fría y húmeda; oliguria/anuria; aumento del lactato sérico); 3) Hipotensión persistente: PA sistólica < 90 mmHg o caída de la PA sistólica \geq 40 mmHg, de más de 15 min de duración y no causada por arritmia de nueva aparición, hipovolemia o sepsis. Para diferenciar la TEP de bajo riesgo de la de riesgo intermedio es necesario evaluar los signos clínicos de gravedad de la TEP, la comorbilidad y la disfunción del VD en la ETT o en la angio-TC⁹¹. La TEP de **riesgo intermedio** se define por un índice de gravedad de la tromboembolia pulmonar (PESI) \geq III, un PESI simplificado (sPESI) \geq 1, Hestia \geq 1 o una disfunción del VD en la ETT o la angio-TC. Por otro lado, si el paciente presenta un PESI < III, sPESI=0, Hestia=0 y no hay hallazgos de disfunción del VD, el paciente se estratifica como TEP de **bajo riesgo**⁹¹.

En la TEP de bajo riesgo debe considerarse el alta precoz o el manejo ambulatorio con tratamiento anticoagulante estándar⁹¹. La TEP de riesgo intermedio puede dividirse en TEP de *riesgo intermedio-bajo* y TEP de *riesgo intermedio-alto*. La TEP de riesgo intermedio-alto se caracteriza tanto por disfunción del VD como por niveles elevados de biomarcadores cardiacos (p. ej. troponina), y la TEP de riesgo intermedio-bajo se establece si sólo uno de esos criterios o ninguno de ellos está presente⁹¹ (la **Figura 4** muestra la estratificación del riesgo de TEP aguda).

Figura 4. Estratificación del riesgo de la TEP aguda.

Riesgo de muerte precoz		Indicadores de riesgo			
		Inestabilidad hemodinámica	Parámetros clínicos de la gravedad de la EP y/o comorbilidades: PESI III-IV o PESIs \geq 1	Disfunción del VD en ETT o en angio-TC	Alta concentración de troponinas cardíacas
Alto		+	+	+	+
Intermedio	Alto	-	+	+	+
	Bajo	-	+	Uno positivo o ninguno	
Bajo		-	-	-	Evaluación opcional: si se realiza, es negativa

Abreviaturas: TEP: tromboembolia pulmonar; ETT: ecocardiograma transtorácico; VD: ventrículo derecho; Angio-TC, angiotomografía; PESI: índice de gravedad de la tromboembolia pulmonar; PESIs: índice de gravedad de la tromboembolia pulmonar simplificado.

1.8 Tratamiento de la ETV en pacientes con cáncer

El objetivo del tratamiento de la ETV en los pacientes con cáncer es mejorar los síntomas, reducir el riesgo de recurrencia y prevenir las complicaciones. Según la reciente guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), el tratamiento de la ETV se divide en la fase aguda (primeros 5-10 días tras el diagnóstico, una fase a largo plazo (primeros 3-6 meses) y una fase extendida (más allá de los 6 meses) que pretenden prevenir las recurrencias de la ETV⁹².

La anticoagulación es la piedra angular del tratamiento en los pacientes con TEP. Sin embargo, los pacientes con TEP de alto riesgo o TEP de riesgo intermedio-alto con deterioro hemodinámico requieren terapia de rescate mediante **fibrinólisis sistémica o terapia dirigida por catéter (TDC)**. Las guías actuales recomiendan la fibrinólisis sistémica para la TEP de alto riesgo (evidencia IB)⁹¹⁻

⁹³. Un meta-análisis reciente que incluyó a 2.057 pacientes con TEP aguda mostró que el tratamiento fibrinolítico se asociaba a una reducción significativa de la mortalidad global (razón de probabilidad [RP]: 0,59; IC del 95%: 0,36-0,96) en comparación con la anticoagulación sola⁹⁴. Sin embargo, en el paciente oncológico la fibrinólisis sistémica se asocia a un riesgo hemorrágico debido a la alta incidencia de trombocitopenia, coagulopatía, tumores gastrointestinales o metástasis cerebrales. Por ello, un gran porcentaje de pacientes con cáncer no son candidatos a estos tratamientos. Un estudio que incluyó 57 pacientes con cáncer y 254 sin cáncer con TEP agudo sometidos a tratamiento fibrinolítico no encontró diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a mortalidad hospitalaria, recurrencia trombotica o complicaciones hemorrágicas entre ambos grupos⁹⁵. No obstante, la evidencia sobre la eficacia y seguridad de la fibrinólisis sistémica en pacientes oncológicos es escasa, y por ello, es un tratamiento infrutilizado en estos pacientes. Kucher et al. realizaron un estudio a través de los datos del Registro Cooperativo Internacional de Embolia Pulmonar (ICOPER) que incluyó 108 con TEP masiva, y observaron que 23 pacientes eran oncológicos y sólo 2 fueron tratados con fibrinólisis⁹⁶. Para pacientes con indicación de fibrinólisis sistémica y en los que está contraindicada, se puede plantear la TDC percutánea o la embolectomía quirúrgica (evidencia IIC)⁹¹⁻⁹³. Kuo et al. realizaron una revisión sistemática y un meta-análisis que evaluó el uso de la TDC para el tratamiento de la TEP masiva en 594 pacientes. La tasa de éxito clínico combinado del TDC fue del 86,5% (IC del 95%: 82,1%-90,2%) y los riesgos combinados de complicaciones graves del procedimiento fueron del 2,4% (IC del 95%: 1,9%-4,3%)⁹⁷.

En aquellos pacientes con TVP proximal en miembros inferiores o TEP que presente contraindicación absoluta para la anticoagulación debe considerarse la colocación de **filtro de vena cava inferior** (VCI). El objetivo de la interrupción de la vena cava es prevenir de forma mecánica que coágulos venosos lleguen a la circulación pulmonar. La evidencia sobre el uso del filtro de VCI en los pacientes con cáncer es escasa. El estudio aleatorizado Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave (PREPIC) que asignó al azar a 400 pacientes con TVP proximal a recibir filtro permanente de VCI más anticoagulación o anticoagulación sola, incluyó solo una pequeña proporción de pacientes con cáncer (20%)⁹⁸. Dicho estudio observó una reducción del riesgo de TEP en la rama de filtro VCI y anticoagulación en comparación con la anticoagulación sola, aunque con un incremento del riesgo de TVP y sin impacto en la supervivencia a los 8 años de seguimiento⁹⁸.

Las guías actuales recomiendan para el tratamiento inicial de los pacientes con TEP y estabilidad hemodinámica la anticoagulación con heparina de bajo peso molecular (HBPM) subcutánea ajustada al peso, fondaparinux o heparina no fraccionada (HNF). En las últimas décadas, han surgido los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) que presentan efecto anticoagulante rápido y dos de ellos (rivaroxabán y apixabán) podrían usarse en esta etapa inicial⁹⁹.

Las **heparinas de bajo peso molecular** se obtienen de la despolimerización de la heparina no fraccionada y su objetivo es la inhibición de la actividad del factor Xa y la trombina. Las principales ventajas de uso son la elevada disponibilidad administrada de forma subcutánea (>90%) lo que facilita su administración una o dos veces al día, que habitualmente no requiere

monitorización (salvo en casos de peso extremo o insuficiencia renal), permite el tratamiento ambulatorio precoz y presenta una menor incidencia de trombocitopenia asociada a heparina. En España existen cinco tipos de HBPM comercializadas para el tratamiento de la ETV: enoxaparina, dalteparina, bemiparina, tinzaparina y nadroparina.

El **fondaparinux** es un inhibidor selectivo del factor inhibidor Xa que se administra de forma subcutánea una vez al día. Un estudio que incluyó 2.048 pacientes, de los cuales el 68% tenían cáncer, observó que fondaparinux es tan eficaz como dalteparina en el tratamiento profiláctico de la ETV en paciente sometidos a cirugía abdominal de alto riesgo (4,6% frente a 6,1%, respectivamente; $p=0,14$)¹⁰⁰. En caso de trombopenia inducida por heparina, el tratamiento de elección sería fondaparinux.

La **heparina no fraccionada (HNF)** es un glucosaminoglucano que mediante la unión al cofactor antitrombina produce la inactivación de varios factores de coagulación: IIa, Xa, IXa, XIa y XIIa¹⁰¹. Se administra generalmente por vía intravenosa en perfusión continua en el ámbito hospitalario y su principal ventaja es su vida media corta, siendo de gran utilidad en pacientes que van a someterse a procedimientos invasivos. Por otro lado, su principal limitación es la necesidad de monitorización (tiempo de tromboplastina parcial activado), requiriendo una muestra sanguínea repetida cada 4-6 horas para ajuste de dosis.

En un meta-análisis que incluyó 16 ensayos clínicos y que evaluó el tratamiento inicial de la ETV en pacientes con cáncer observó que no existen diferencias significativas entre la HBPM y la HNF en cuanto a la recurrencia (RR: 0,78; IC

del 95%: 0,29-2,08)¹⁰². No obstante, en aquellos pacientes que recibieron HBPM se observó una reducción significativa de la mortalidad a los 3 meses en comparación con HNF (RR: 0,71; IC del 95%: 0,52-0,98)¹⁰². Por ello, la Iniciativa Internacional sobre Trombosis y Cáncer (ITAC) de 2022 recomienda la HBPM para el tratamiento de la ETV en pacientes con cáncer con un aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/min (evidencia 1A)¹⁰³.

En relación con los anticoagulantes orales, los **antagonistas de la vitamina K (AVK)** (warfarina y acenocumarol), son derivados cumarínicos que producen un descenso de la actividad de ciertos factores de coagulación (II, VII, IX y X) y de las proteínas C y S. Una de sus limitaciones es que requiere una estrecha monitorización de sus niveles mediante la determinación de la razón internacional normalizada (INR)¹⁰⁴. Otra limitación importante es las numerosas interacciones tanto con medicamentos como con alimentos.

Los **anticoagulantes orales de acción directa (ACOD)** inhiben directamente un factor de anticoagulación activado, siendo el factor Xa para apixabán, edoxabán y rivaroxabán, y la trombina (IIa) para dabigatrán. La disponibilidad de estos fármacos ha supuesto un gran avance en el tratamiento anticoagulante en la última década. Las guías de práctica clínica recomiendan los ACOD frente a los AVK como tratamiento anticoagulante en pacientes con ETV (recomendación fuerte, evidencia de certeza moderada)¹⁰⁵⁻¹⁰⁷. Un meta-análisis que incluyó a 27.023 pacientes con ETV demostró la no inferioridad de los ACOD frente a los AVK. Se incluyeron dos estudios que evaluaron dabigatrán (estudios RECOVER¹⁰⁸ y RE-COVER II¹⁰⁹) dos con rivaroxabán (estudios EINSTEIN-DVT¹¹⁰ y EINSTEIN-PE¹¹¹), uno con apixabán (estudio AMPLIFY¹¹²), y otro con

edoxabán (estudio Hokusai-VTE¹¹³). La ETV recurrente se produjo en el 2,0% de los pacientes con ACOD frente al 2,2% con AVK (RR 0,90, IC del 95 % 0,77-1,06). El tratamiento con un ACOD se asoció con una reducción relativa del 39% de hemorragias mayores (RR 0,61, IC del 95 % 0,45-0,83)¹¹⁴.

Las ventajas de los ACOD frente a los AVK son: fármacos más seguros con una menor incidencia de hemorragias, inicio y cese rápidos de la acción, efecto anticoagulante predecible (dependiente de la dosis), ausencia de necesidad de controles rutinarios de laboratorio para el ajuste de la dosis, escasas interacciones farmacológicas, ausencia de interferencias con la dieta y amplio margen terapéutico. De hecho, estos fármacos generan un ahorro real de costes para el Sistema Nacional de Salud (SNS), ya que los ACOD reducen drásticamente la necesidad de controles y la necesidad de atención médica relacionada con hemorragias por la anticoagulación, incluyendo una disminución de las visitas a urgencias y de los ingresos hospitalarios.

Por otro lado, los ACOD están contraindicados en algunas situaciones clínicas: síndrome antifosfolípido triple positivo, insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina <15 mL/min (apixabán, edoxabán y rivaroxabán) o <30 mL/min (dabigatrán), interacción medicamentosa (inhibidores/inductores potentes de la glucoproteína P y citocromo P450 3A4 [CYP3A4]), malabsorción o trombocitopenia^{115,116}. Además, estos fármacos no han sido probados en mujeres embarazadas o durante el periodo de lactancia^{115,116}.

Las directrices para el tratamiento de la ETV en pacientes con cáncer recomiendan la HBPM o los ACODs para el tratamiento inicial o a largo plazo de

la ETV^{115,117,118}. Cuatro ensayos controlados aleatorizados han demostrado que los ACODs son una alternativa terapéutica segura y eficaz a la HBPM en pacientes con trombosis asociada al cáncer (TAC)¹¹⁹⁻¹²². En 2019, un estudio *post hoc* del ensayo HOKUSAI-VTE Cancer comparó edoxabán frente a dalteparina más allá de los 6 meses en pacientes con TAC. Entre los 6-12 meses, se evidenció una incidencia de 0,7% (2/294) de ETV recurrente en el grupo de edoxabán y un 1,1% (3/273) en el grupo de dalteparina. La incidencia de hemorragia mayor fue ligeramente superior en el grupo de edoxabán (1,7% frente a 1,1%, respectivamente)¹¹⁹. El ensayo Caravaggio (estudio multicéntrico, aleatorizado y abierto que evaluó apixabán frente a dalteparina en un estudio de no inferioridad en pacientes con TAC) mostró una menor tasa de ETV recurrente (CR 0,63; IC del 95%: 0,37-1,07; $p < 0,001$) con cifras similares de hemorragias mayores (CR 0,82; IC del 95%: 0,40-1,69; $p = 0,60$) en el grupo de apixabán¹²⁰. Mc Bane et al. realizaron el ensayo ADAM-VTE que comparó apixabán con HBPM en 300 pacientes con TAC. La recurrencia de la ETV fue significativamente inferior en el grupo de apixabán (0,7 frente a 6,3%, respectivamente, CR 0,26; IC del 95%: 0,09-0,80; $p = 0,02$) y en las hemorragias graves no se encontraron diferencias significativas entre los dos brazos (0 frente a 1,4%; $p = 0,01$)¹²². El estudio SELECT-D (estudio multicéntrico, aleatorizado y abierto que evaluó rivaroxabán frente a placebo en pacientes con TAC) no tuvo potencia suficiente para detectar una reducción estadísticamente significativa de la ETV recurrente¹²¹.

1.9 Complicaciones de la ETV en pacientes con cáncer

No solo es relevante la mayor incidencia de ETV en el paciente oncológico, si no que se ha demostrado que los pacientes con cáncer presentan más complicaciones, mayor incidencia de **hemorragias** como consecuencia al tratamiento anticoagulante, así como un mayor número de **recurrencias trombóticas**. En el estudio prospectivo de Prandoni et al., en el cual se incluyeron 842 pacientes, se demostró que los pacientes con cáncer y ETV presentaban una probabilidad tres veces mayor de desarrollar una recurrencia trombótica (CR 3,2; IC del 95%: 1,9-5,4) y dos veces más de sufrir una hemorragia mayor durante el tratamiento anticoagulante en comparación con pacientes con ETV sin cáncer (CR 2,2; IC del 95%: 1,2-4,1)³⁹. Además, aproximadamente el 25% de los pacientes con neoplasia requieren reingreso debido a estas complicaciones, lo que conlleva retrasos en el tratamiento oncológico, un importante consumo de recursos sanitarios y un potencial impacto en la calidad de vida de estos pacientes.

En la población con cáncer y ETV incluida en el registro RIETE (3.947 pacientes) hasta 2014, la incidencia de ETV recurrente durante el tratamiento anticoagulante osciló entre el 5,6 por 100 pacientes/año (IC del 95%; 3,8-8,1) en pacientes con cáncer de mama y 27 por 100 pacientes/año (IC del 95%: 22-23) en pacientes con cáncer de pulmón¹²³. Estos resultados ponen de manifiesto la gran heterogeneidad existente en el paciente con TAC por lo que sería de gran utilidad identificar variables asociadas a un mayor riesgo de ETV recurrente. En 2012, un grupo canadiense desarrolló y validó una escala para predecir el riesgo de ETV recurrente durante el tratamiento anticoagulante en pacientes con TAC,

la escala de Ottawa¹²⁴. Esta escala estratifica a los pacientes con TAC en riesgo alto (≥ 1 punto), intermedio (0 puntos) o bajo (≤ 1 punto) de padecer ETV recurrente durante el tratamiento anticoagulante en base a cinco variables: sexo, tipo de tumor, historia previa de ETV y estadio del tumor (**Tabla 5**). El riesgo de ETV recurrente de acuerdo con la puntuación fue 4,5% en la categoría de bajo riesgo y 19% en la categoría de alto riesgo¹²⁴.

Tabla 5. Escala de Ottawa para el riesgo de ETV durante la anticoagulación en pacientes con TAC.

Variables	Puntos	
Sexo femenino	1	
Cáncer de pulmón	1	
Cáncer de mama	-1	
Estadio I (TNM)	-2	
ETV previa	1	
BAJO: ≤ 1	INTERMEDIO: 0	ALTO: ≥ 1

Abreviaturas: TNM: tumor (T), node (N) y metástasis (M); ETV: enfermedad tromboembólica venosa

En relación a las hemorragias, el mayor riesgo de hemorragias asociadas al tratamiento anticoagulante se produce en el primer mes de tratamiento¹²⁵. Se han descritos diversos factores asociados al aumento de hemorragias, entre los que destacan: la extensión del tumor, la invasión tumoral vascular, la trombocitopenia por quimioterapia o infiltración de médula ósea y la histología del tumor¹²⁶. Un meta-análisis reciente que incluyó 2.894 pacientes con TAC de 4 ensayos clínicos que comparaban la eficacia y seguridad de los ACODs con las HBPM durante los primeros 6 meses de tratamiento, observó una incidencia

de hemorragia mayor que oscila entre el 3,3-4,3%¹²⁷. Los investigadores de RIETE observaron que de los 4.709 pacientes con cáncer y ETV registrados hasta 2009, el 4,2% desarrollaron una hemorragia mayor durante los primeros 3 meses de tratamiento anticoagulante. Las localizaciones de sangrado más frecuentes fueron el tracto gastrointestinal (49%), el tracto genitourinario (18%) y el cerebro (11%)¹²⁸.

La seguridad del tratamiento anticoagulante en pacientes con TAC, más allá de los 6 meses, no ha sido evaluada en ningún ensayo clínico. El estudio TiCAT (Tinzaparin in Cancer-Associated Thrombosis) y el estudio DALTECAN (Evaluation of Dalteparin for Long-term [One Year] Treatment of Blood Clots in Subjects With Cancer) fueron estudios prospectivos, de un solo brazo que analizaron, en pacientes con cáncer, la seguridad del tratamiento anticoagulante más allá de los 6 meses con tinzaparina y dalteparina, respectivamente^{125,129}. En el estudio TiCAT (n=247) se observó una tasa de hemorragia mayor durante los 6 primeros meses del 2,8% y una tasa del 2,1% en el periodo de 7-12 meses¹²⁹. En el estudio DALTECAN (n=334), la tasa de hemorragia mayor durante los 6 primeros meses fue del 7,8%, y del 2,4% en el periodo de 7-12 meses¹²⁵.

Las guías de práctica clínica actuales recomiendan la evaluación sistemática del riesgo de hemorragia en pacientes con TAC. Se ha desarrollado varios modelos predictivos de riesgo de hemorragia durante el tratamiento anticoagulante, como el propuesto por la guía de la American College of Chest Physicians (ACPP)⁹² 2016, el HAS-BLED¹³⁰ o la escala de hemorragia RIETE¹³¹, sin embargo, ninguno de ellos ha sido validada en pacientes con cáncer.

1.10 Escenarios clínicos no aclarados.

1.10.1 Importancia de la presencia de TVP incidental en los pacientes con TEP incidental y cáncer.

En los últimos años, se ha observado un aumento en la incidencia de la ETV incidental en los pacientes con cáncer debido a la mejora de los métodos diagnósticos y a la mayor supervivencia de estos pacientes¹³². En los pacientes con cáncer, la tasa de diagnóstico de TEP incidental varía entre el 3,1% y el 9%¹³³⁻¹³⁵, y aproximadamente el 50% de los casos de TEP se diagnostican incidentalmente¹³⁶. Las estimaciones derivadas de datos epidemiológicos muestran que la tasa de TEP incidental en el curso de una TVP sintomática oscila entre el 35% y el 66%^{10,137}. Jiménez et al. informaron de que los pacientes con TEP y TVP concomitante presentaban, en comparación con los que no presentaban TVP, un mayor riesgo de muerte por todas las causas, lo que apoya la hipótesis de que una mayor carga de trombo puede conducir a un peor pronóstico³. Sin embargo, pocos estudios se han centrado en el efecto pronóstico de la TVP incidental concomitante en pacientes con cáncer y TEP incidental¹³⁸⁻¹⁴⁰. En 2020, Mulder et al. publicaron un análisis *post-hoc* del ensayo clínico Hokusai VTE-Cancer¹³⁹, en el que se analizaron 1.046 pacientes con cáncer y ETV, de los cuales el 32% (n=335) presentaban ETV incidental¹⁴⁰. De ellos, el 87,6% (n=290) tenían una TEP con o sin TVP. No obstante, el estudio no proporcionó información detallada sobre el número de pacientes con TVP incidental ni analizó el efecto de la TVP incidental en la supervivencia de los pacientes con TEP incidental. Por lo tanto, sería interesante abordar el efecto pronóstico de la TVP incidental en los pacientes con TEP incidental, ya que

podría modificar el manejo de este tipo de pacientes y la duración de tratamiento anticoagulante.

1.10.2 Complicaciones a largo plazo de los pacientes con ETV incidental y cáncer

Las guías de práctica clínica recomiendan que los pacientes con ETV incidental reciban el mismo tratamiento anticoagulante en los pacientes con ETV sintomática, con una duración mínima de 3-6 meses^{106,115,117,118}. Sin embargo, los datos actuales sobre la ETV incidental se basan generalmente en estudios retrospectivos limitados. Un estudio prospectivo internacional de 695 pacientes oncológicos con TEP incidental informó de unas tasas de recurrencia de ETV y hemorragia grave a los 12 meses del 6,0% (IC del 95%: 4,4-8,1%) y el 5,7% (IC del 95%: 4,1-7,7%), respectivamente¹³⁸. El estudio EIPHANY evidenció tasas similares de ETV recurrente y hemorragias graves en pacientes con ETV incidental y sintomática, pero con una tasa de mortalidad a los 30 días inferior en los pacientes con TEP incidental (3%) en comparación con aquellos con TEP sintomática (20%) ($p < 0,0001$)¹³⁶. Por otro lado, Exter et al. no hallaron diferencias entre los pacientes con TEP incidental y sintomática en las tasas de recurrencia (13,3 versus 16,9%; $p = 0,77$), hemorragia grave (12,5 versus 8,6%; $p = 0,5$) o mortalidad (52,9 versus 53,3%; $p = 0,7$) a los 12 meses de seguimiento¹³⁴. Sin embargo, hoy en día, existen escasos datos en relación a las complicaciones a largo plazo en los pacientes con ETV incidental, lo que permitiría conocer mejor el curso de la enfermedad y establecer la duración óptima del tratamiento anticoagulante en estos pacientes.

1.10.3 Duración del tratamiento anticoagulante y riesgo de ETV recurrente tras la suspensión de la anticoagulación en pacientes con TAC.

La **duración del tratamiento anticoagulante** en los pacientes con cáncer continúa siendo objeto de debate hoy en día. La American Society of Clinical Oncology (ASCO) recomienda que, en los pacientes con cáncer y ETV, el tratamiento anticoagulante se debe mantener al menos durante 6 meses¹¹⁷. Determinar qué pacientes se beneficiarían de continuar con la anticoagulación más allá de los 6 meses es un reto en la práctica clínica habitual. Las guías de práctica clínica sugieren que la terapia anticoagulante más allá de los 6 meses debería ofrecerse a pacientes seleccionados con cáncer activo, es decir, aquellos que presentan enfermedad metastásica o reciban tratamientos oncológicos^{115,117,118}. No obstante, estas recomendaciones se basan en pruebas indirectas que sugieren que el riesgo de ETV recurrente sigue siendo elevado en pacientes con cáncer activo después de los 6 meses iniciales de tratamiento, con una incidencia de ETV recurrente a los 12 meses del 1,1 al 4,1% a pesar del tratamiento anticoagulante^{119,125,129,141}. Además, cuanto más tiempo transcurre después del evento de ETV índice (es decir, más allá de los 12 meses), más débil es la evidencia para esta recomendación y, lo que es más importante, los datos sobre la incidencia de ETV recurrente tras la interrupción del tratamiento anticoagulante son escasos. Solo un estudio ha evaluado la incidencia acumulada de ETV recurrente tras la suspensión del tratamiento anticoagulante en esta población de pacientes: 13,5 % (IC del 95%; 11,9-15,2) y 30,2 % (IC del 95%; 25,6-35,3) a 1 y 5 años, respectivamente¹⁴². Por lo tanto, identificar los

factores de riesgo asociados a ETV recurrente tras la interrupción del tratamiento anticoagulante en pacientes con TAC es fundamental.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo global

El abordaje de la trombosis asociada al cáncer supone un desafío en la práctica clínica habitual debido a la escasa evidencia científica de calidad en estos pacientes. El objetivo global de esta tesis doctoral es abordar una serie de situaciones clínicas controvertidas que podría ayudar a los clínicos en la toma de decisiones en aquellos pacientes con TAC.

Una de las preguntas más importantes a resolver es el manejo de la ETV incidental en los pacientes con TAC. Las guías de práctica clínica recomiendan el mismo tratamiento anticoagulante en los pacientes con ETV incidental y sintomática. Sin embargo, a día de hoy, existen escasos datos en relación a las complicaciones a largo plazo en los pacientes con ETV incidental, lo que permitiría conocer mejor el curso de la enfermedad y establecer la duración óptima del tratamiento anticoagulante en estos pacientes.

Por otro lado, estudios previos han demostrado que la presencia de TVP concomitante en pacientes con TEP sintomática, en comparación con los pacientes sin TVP, se asocia con un mayor riesgo de muerte. Sin embargo, existen escasos datos en relación al efecto pronóstico de la TVP incidental concomitante en pacientes con cáncer y TEP incidental. Por ello, abordar este tema sería fundamental ya que podría modificar la duración de tratamiento anticoagulante en estos pacientes.

En tercer lugar, los pacientes con TAC presentan un mayor riesgo de recurrencia al suspender el tratamiento anticoagulante una vez completados los 3-6 meses de anticoagulación, lo que influye en la toma de decisiones acerca de la duración óptima del tratamiento anticoagulante en esta población. Pero no todos los pacientes con cáncer se benefician de un tratamiento anticoagulante indefinido, ya que el tratamiento anticoagulante conlleva un riesgo de sangrado no despreciable. Por lo tanto, identificar los factores de riesgo asociados a ETV recurrente tras la interrupción del tratamiento anticoagulante en pacientes con TAC podría ser determinante a la hora de decidir la duración óptima del tratamiento anticoagulante.

Para ello, a continuación se exponen cada uno de los artículos que componen la tesis doctoral:

1. Importancia pronóstica de la trombosis venosa profunda incidental en pacientes con cáncer que presentan tromboembolia pulmonar incidental.
2. Comparación de las complicaciones a largo plazo en pacientes con cáncer con enfermedad tromboembólica incidental y sintomática.
3. Riesgo de trombosis recurrente asociada al cáncer tras la suspensión del tratamiento anticoagulante.

**IMPORTANCIA PRONÓSTICA DE LA
TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA
INCIDENTAL EN PACIENTES CON CÁNCER
QUE PRESENTAN TROMBOEMBOLIA
PULMONAR INCIDENTAL**

3. IMPORTANCIA PRONÓSTICA DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA INCIDENTAL EN PACIENTES CON CÁNCER QUE PRESENTAN TROMBOEMBOLIA PULMONAR INCIDENTAL

3.1 Objetivo principal

El objetivo principal de este estudio es evaluar la asociación entre la presencia de TVP concomitante y el riesgo de mortalidad en pacientes oncológicos con TEP incidental.

3.2 Objetivo secundario

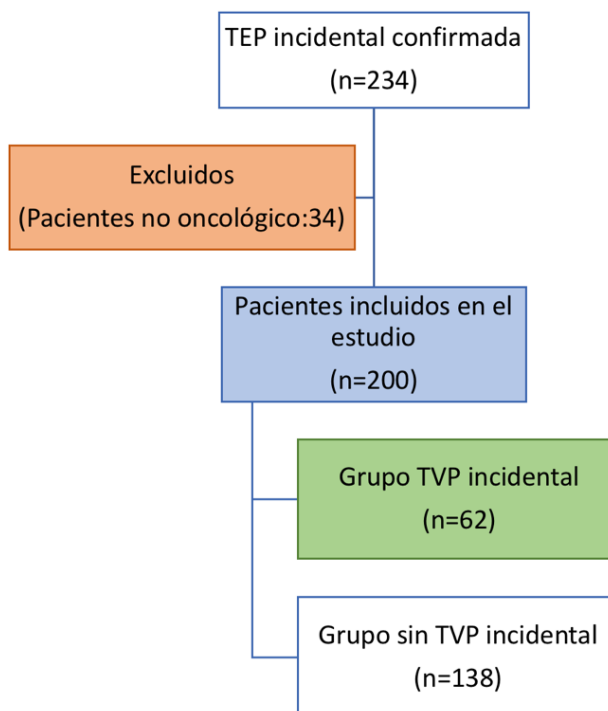
El objetivo secundario del artículo es conocer la incidencia de TVP incidental concomitante en pacientes con cáncer y TEP incidental.

3.3 Resultados

Realizamos un estudio retrospectivo, unicéntrico, con pacientes consecutivos con TEP incidental diagnosticado por TC de tórax en el periodo comprendido entre enero de 2010 y marzo de 2018. Una vez que los pacientes fueron diagnosticados de TEP, se realizó a todos los pacientes una ecografía compresiva bilateral del sistema venoso profundo de las extremidades inferiores. El criterio diagnóstico de TVP fue la no compresibilidad de una región del sistema venoso profundo. Analizamos la mortalidad relacionada con la TEP, la recurrencia de la ETV y la mortalidad por cualquier causa a los 30 y 90 días.

Durante el periodo del estudio evaluamos a 234 pacientes con TEP incidental, de los cuales 34 (14,5%) fueron excluidos por no tratarse de pacientes oncológicos (**figura 5**). En la cohorte final de 200 pacientes, 62 (31%) presentaron una TVP incidental concomitante. La edad media fue de $65,3 \pm 12,4$ años (media \pm desviación estándar [DS]), el 62,2% tenía metástasis y el 67,5% estaba en tratamiento oncológico en el momento del episodio trombótico. Todos los pacientes incluidos tenían un diagnóstico de cáncer confirmado histológicamente, siendo los más frecuentes el cáncer colorrectal (29,5%), el cáncer de pulmón (17,5%) y el cáncer de mama (8%). Las características basales de los pacientes se muestran en la **tabla 6**. La mediana de tiempo desde el diagnóstico del cáncer hasta la TEP fue de 5,8 meses (rango intercuartílico [RIQ]: 2,8-22,2 meses). La mediana de seguimiento fue de 12,5 meses (RIQ 7,4-19,4 meses). En cuanto al tratamiento anticoagulante, el 99,5% recibieron HBPM a dosis terapéuticas.

Figura 5. Diagrama de flujo.



Abreviaturas: TEP: tromboembolia pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda.

Al comparar los pacientes con y sin TVP, se observó que aquellos con TVP concomitante tenían una mayor prevalencia de metástasis (72,4% versus 57,5%, respectivamente; RP: 1,87; IC del 95%: 1,01-3,19). Además, en el momento del diagnóstico de la TEP incidental, el 75,8% de los pacientes con TVP concomitante estaban recibiendo tratamiento oncológico en comparación con el 62,3% del grupo sin TVP (RP 1,9; IC del 95%: 1,06-3,39). Los tratamientos oncológicos más frecuentes fueron antimetabolitos (47,5%), seguidos de agentes basados en platino (35%). Las características basales de los pacientes en función de si presentaron o no TVP concomitante se muestra en la **Tabla 6**.

Tabla 6. Comparación de las características basales en los grupos con y sin TVP.

Variable	Grupo TVP (n = 62)	Grupo sin TVP (n = 138)	Total (n = 200)
Sexo masculino, n (%)	34 (54,8)	80 (58)	114 (57)
Edad (años), media (DS)	66,6 (10,9)	64,7 (12,9)	65,3 (12,4)
Peso (kg), media (DS)	75,5 (11,2)	72,6 (5,1)	73,6 (14,1)
Metástasis, n (%)	42 (72,4)	73 (57,5)	115 (62,2)
Tratamiento oncológico al diagnóstico de ETV, n (%)	47 (75,8)	86 (62,3)	133 (66,5)
- Agentes alquilantes	5 (8,1)	1 (0,7)	6 (3)
- Platinos	21 (33,9)	49 (35,5)	70 (35)
- Inhibidores de la topoisomerasa	7 (11,3)	19 (13,8)	26 (13)
- Inhibidores mitóticos	9 (14,5)	9 (6,5)	18 (9)
- Antimetabolitos	32 (51,6)	63 (45,7)	95 (47,5)
- Inhibidores de la tirosina kinasa	3 (4,8)	3 (2,2)	6 (3)
- Anticuerpo monoclonal	6 (9,7)	18 (13)	24 (12)
- Tratamiento hormonal	0 (0)	1 (0,7)	1 (0,5)
Número de fármacos, n (%)			
- 1	18 (38,3)	27 (31,4)	45 (22,5)
- 2	24 (51,1)	42 (48,8)	66 (33)
- ≥3	5 (10,6)	17 (19,8)	22 (11)
Catéter venoso central, n (%)	6 (12,2)	14 (10,9)	20 (11,3)
Estado funcional ECOG, n (%)			
- 0	15 (26,3)	37 (31,9)	52 (30,1)
- 1	34 (59,6)	65 (56)	99 (57,2)
- 2	6 (10,5)	10 (8,6)	16 (9,2)
- 3	1 (1,8)	2 (1,7)	3 (1,7)
- 4	1 (1,8)	2 (1,7)	3 (1,7)
Estado funcional ECOG ≤2, n (%)	55 (96,5)	112 (96,6)	167 (96,5)
Tipo de cáncer, n (%)			
- Colorrectal	21 (33,9)	38 (27,5)	59 (29,5)
- Pulmón	10 (16,1)	25 (18,1)	35 (17,5)
- Mama	6 (9,7)	10 (7,2)	16 (8)
- Ginecológico	5 (8,1)	10 (7,2)	15 (7,5)
- Gastrointestinal superior	4 (6,5)	10 (7,2)	14 (7)
- Vejiga	1 (1,6)	12 (8,7)	13 (6,5)
- Hematológico	3 (4,8)	4 (2,9)	7 (3,5)
- Páncreas	2 (3,2)	5 (3,6)	7 (3,5)
- Riñón	1 (1,6)	4 (2,9)	5 (2,5)
- Cerebral	1 (1,6)	3 (2,2)	4 (2)
- Otros	8 (12,9)	17 (12,3)	25 (12,5)

Variable	Grupo TVP (n = 62)	Grupo sin TVP (n = 138)	Total (n = 200)
Histología, n (%)			
- Adenocarcinoma	37 (59,7)	73 (52,9)	110 (55)
- Epidermoide	3 (4,8)	12 (8,7)	15 (7,5)
- Urotelial	1 (1,6)	12 (8,7)	13 (6,5)
- Hematológico	3 (4,8)	4 (2,9)	7 (3,5)
- Célula pequeña	1 (1,6)	3 (2,2)	4 (2)
- Otros	17 (27,4)	34 (24,6)	51 (25,5)
Creatinina (ml/min), media (DS)	0,85 (0,28)	0,87 (0,66)	0,87 (0,57)
Aclaramiento de creatinina (ml/min), media (DS)	83,5 (24,5)	92,9 (65,4)	90 (56,2)
Tratamiento anticoagulante, n (%)			
- Enoxaparina	28 (45,2)	64 (46,4)	92 (46)
- Tinzaparina	24 (38,7)	46 (33,3)	70 (35)
- Bemiparina	9 (14,5)	19 (13,8)	28 (14)
- Dalteparina	1 (1,6)	8 (5,8)	9 (4,5)
- Antagonistas Vitamina K	0 (0)	1 (0,7)	1 (0,5)
ETV recurrente, n (%)	6 (9,7)	15 (10,9)	21 (10,5)
Hemorragia, n (%)	5 (8,2)	10 (7,3)	15 (7,5)
Hemorragia mayor, n (%)	1 (20)	1 (10)	2 (1)
Mortalidad a 1 mes, n (%)	1 (1,6)	2 (1,4)	3 (1,5)
Mortalidad a 3 meses, n (%)	2 (3,2)	10 (7,2)	12 (6)
Mortalidad a 6 meses, n (%)	9 (14,5)	22 (15,9)	31 (15,5)
Muertes, n (%)	28 (45,2)	53 (38,4)	81 (40,5)
Abreviaturas: TVP: trombosis venosa profunda; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group DS: desviación estándar; ETV: enfermedad tromboembólica			

3.3.1 Resultados de los objetivos primarios y secundarios

De los 200 pacientes, 40,5% (n=81) fallecieron durante el seguimiento (IC del 95%: 33,6-47,7%). Entre ellos, el 6% (IC del 95%: 3,1-10,3%) y el 15,5% (IC del 95%: 10,8-21,3%) fallecieron a los tres y seis meses, respectivamente. En cuanto a las causas de muerte, cuatro pacientes (2%; IC del 95%: 0,5-5%) fallecieron a causa de la TEP. En el grupo de pacientes con TVP concomitante, hubo 28 muertes (45,2%; IC del 95%: 32,5-58,3%), mientras que en aquellos sin TVP se observaron 53 muertes (38,4%; IC del 95%: 30,3-47,1%). Las

características de los pacientes en función de la supervivencia (muerte vs no muerte) se muestran en la **Tabla 7**.

Tabla 7. Características basales de los pacientes que sobrevivieron o fallecieron.

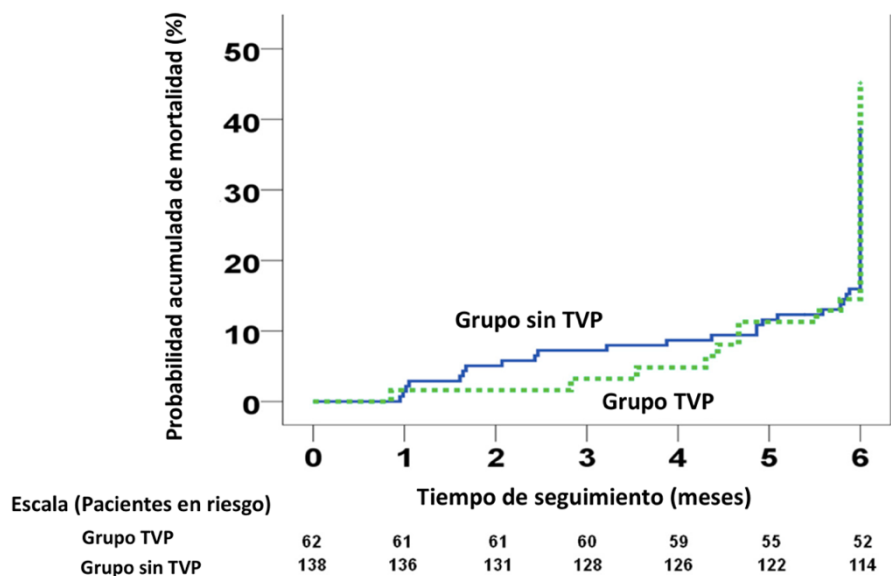
Variable	Sobreviven (n = 119)	Fallecen (n = 81)
Sexo masculino, n (%)	71 (59,7)	43 (53,1)
Edad (años), media (DS)	65,3 (12,7)	65,4 (12)
Peso (kg), media (DS)	74,3 (14,5)	72,5 (13,6)
TVP, n (%)	34 (28,3)	28 (34,6)
Metastasis, n (%)	55 (50,5)	60 (78,9)
Tratamiento oncológico al diagnóstico de la ETV, n (%)	72 (60,5)	61 (78,2)
Catéter venoso central, n (%)	15 (13,9)	5 (7,2)
Estado funcional ECOG, n (%)		
- 0	34 (32,7)	18 (26,1)
- 1	58 (55,8)	41 (59,4)
- 2	7 (6,7)	9 (13)
- 3	2 (1,9)	1 (1,4)
- 4	3 (2,9)	0 (0)
Estado funcional ECOG \leq 2, n (%)	99 (95,2)	58 (98,6)
Tipo de cáncer, n (%)		
- Colorrectal	41 (34,5)	18 (22,2)
- Pulmón	17 (14,3)	18 (22,2)
- Mama	7 (5,9)	9 (11,1)
- Ginecológico	9 (7,6)	6 (7,4)
- Gastrointestinal alto	10 (8,4)	4 (4,9)
- Vejiga	7 (5,9)	6 (7,4)
- Hematológico	5 (4,2)	2 (2,5)
- Páncreas	2 (1,7)	5 (6,2)
- Riñón	2 (1,7)	3 (3,7)
- Cerebral	2 (1,7)	2 (2,5)
- Otros	17 (14,3)	8 (9,9)
Histología, n (%)		
- Adenocarcinoma	67 (56,3)	43 (53,1)
- Epidermoide	8 (6,7)	8 (9,9)
- Urotelial	8 (6,7)	6 (7,4)
- Hematológico	5 (4,2)	2 (2,5)
- Célula pequeña	5 (4,2)	0 (0)
- Otros	26 (21,9)	22 (27,1)

Variable	Sobreviven (n = 119)	Fallecen (n = 81)
Creatinina (ml/min), media (DS)	0,89 (0,7)	0,84 (0,3)
Aclaramiento de creatinina (ml/min), media (DS)	86,4 (24,6)	95,4 (83,1)
Recurrencia, n (%)	15 (12,6)	6 (7,4)
Hemorragia, n (%)	6 (5,1)	9 (11,3)
Hemorragia mayor, n (%)	1 (16,7)	1 (11,1)

Abreviaturas: TVP: trombosis venosa profunda; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group DS: desviación estándar; ETV: enfermedad trombembólica

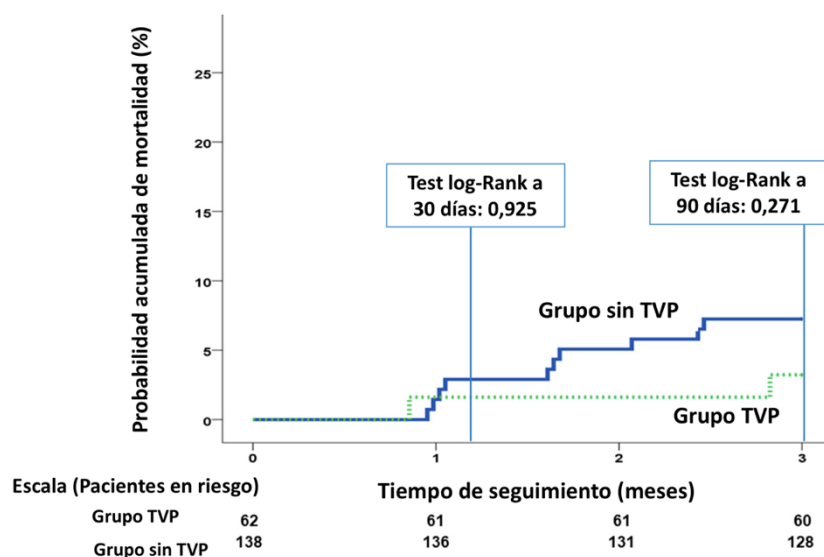
A los 6 meses no hubo diferencias en la incidencia acumulada de mortalidad entre los pacientes con TEP incidental con y sin TVP concomitante (CR: 1, IC del 95%: 0,42-2,41; p=0,992; **Figura 6**). Se obtuvieron resultados similares al comparar las tasas de mortalidad por todas las causas a los 30 y 90 días (**figura 7**). No hubo diferencias en la tasa ETV recurrente en los pacientes con y sin TVP concomitante (9,7% frente a 10,9%; CR 0,88; IC del 95%: 0,38-0,2; p=0,97).

Figura 6. Mortalidad por todas las causas a los seis meses en pacientes con TEP incidental, según la presencia o ausencia de TVP incidental concomitante en el momento del diagnóstico de TEP.



Abreviaturas: TVP: trombosis venosa profunda.

Figura 7. Mortalidad por todas las causas a los 30 y 90 días en pacientes con TEP incidental, según la presencia o ausencia de TVP incidental concomitante en el momento del diagnóstico de la TEP.



Abreviaturas: TVP: trombosis venosa profunda.

En el análisis univariante, aquellas variables asociadas con la mortalidad en el seguimiento fueron el peso (kilogramo) (CR 0,95; IC del 95% 0,99; $p=0,024$) y la presencia de metástasis (CR 9,12; IC del 95% 1,96-42,34; $p=0,005$) (**Tabla 8**). Al realizar el análisis multivariante, el peso (kilogramo) (CR ajustado: 0,96; IC del 95%: 0,92-0,99; $p=0,032$) y la presencia de metástasis (CR ajustado: 10,26; IC del 95%: 2,35-44,9; $p=0,005$) continuaban asociándose con mal pronóstico (**Tabla 8**).

Tabla 8. Razones de riesgo no ajustadas y ajustadas para la mortalidad global en pacientes con tromboembolia pulmonar incidental.

Factor de riesgo	CR (IC 95%)	p-valor	CR ajustado (IC 95%)	p-valor
Sexo masculino	1,52 (0,6-3,86)	0,383		
Presencia de TVP	1,09 (0,43-2,75)	0,855		
Peso, kilogramos	0,95 (0,91-0,99)	0,024	0,96 (0,92-0,99)	0,032
Edad, años	1,03 (0,99-1,01)	0,107		
Catéter venoso central	0,28 (0,04-2,09)	0,213		
Aclaramiento de creatinina	1 (0,99-1,01)	0,613		
Metástasis	9,12 (1,96-42,34)	0,005	10,26 (2,35-44,9)	0,002
Tratamiento oncológico al evento	2 (0,55-7,3)	0,297		

Abreviaturas: TVP: trombosis venosa profunda; CR: cociente de riesgo

3.3.2 ETV recurrente y hemorragia

Se identificaron 21 pacientes con ETV recurrente (10,5%, IC 95%: 6,62-15,6%), de los cuales el 57% (n=12) fueron sintomáticos. Hubo hemorragias en 15 pacientes (7,5%, IC del 95%: 4,3-12,1), y dos pacientes presentaron sangrados mayores (1%, IC del 95%: 0,12-3,57%).

3.4 Discusión

En este estudio de pacientes con cáncer y TEP incidental, la presencia de TVP incidental concomitante no se asoció con una peor supervivencia. Un tercio de los pacientes con cáncer y TEP incidental presentaban TVP incidental. La prevalencia de TVP concomitante en la cohorte del estudio (31%) fue ligeramente inferior que la observada en otras series de pacientes con TEP aguda sin cáncer, donde la prevalencia de TVP concomitante detectable mediante ecografía compresiva varió entre el 39 y 63%¹⁴³⁻¹⁴⁵. Esta diferencia

podría explicarse por el hecho de que la carga trombótica en los pacientes con TEP incidental es menor. Los datos sobre edad, sexo y tipos de cáncer observados en nuestra población, resultaron similares a los reportados en otros estudios¹³⁸. Se ha descrito que la incidencia de TEP incidental en pacientes con cáncer oscila entre el 0,36 y el 14,9%, dependiendo de varios factores como el tipo de cáncer o el grosor del corte del TC de tórax¹⁴⁶.

Varios estudios recientes han evaluado el efecto pronóstico de la TVP concomitante en pacientes con TEP aguda^{2,3,147,148}. Un estudio que incluyó 2.442 pacientes con diagnóstico de TEP aguda inscritos en el registro ICOPER, no observó asociación entre la presencia de TVP y la mortalidad por cualquier causa¹⁴³. Girard et al. observaron que la TVP concomitante no se asociaba con el riesgo de muerte a los tres meses². Sin embargo, un estudio de 707 pacientes con TEP aguda y TVP concomitante demostró una mayor mortalidad acumulada en comparación con los pacientes sin TVP³. En un estudio de menor escala con 296 pacientes con TEP aguda sintomática, Wicki et al. demostraron que la presencia de TVP concomitante se asociaba con un mayor riesgo de mortalidad¹⁴⁸. Becattini et al. realizaron un meta-análisis de pacientes con TEP aguda para evaluar el valor pronóstico de la TVP concomitante, siendo el objetivo primario la mortalidad por todas las causas a los 30 días, y el objetivo secundario los eventos adversos relacionados con TEP a los 90 días¹⁴⁷. Encontraron que, de los 8.859 pacientes reclutados en nueve estudios, el 56% tenía TVP concomitante. Además, la presencia de TVP concomitante se asoció de forma significativa con la mortalidad por todas las causas a los 30 días (RP 1,9, IC del 95%: 1,5–2,4). No obstante, no se encontró asociación con los resultados

adversos relacionados con la TEP a los 90 días¹⁴⁷. Estos estudios en pacientes con TEP aguda sintomática analizaron la mortalidad por todas las causas a los 30 o 90 días. Como valor añadido, nuestro estudio es el primero en analizar en población con cáncer el efecto de la TVP incidental en pacientes con TEP incidental, y, además, presentamos la mortalidad por todas las causas a los seis meses (como resultado principal) así como a los 30 y 90 días. Sin embargo, no encontramos ninguna asociación entre la presencia de TVP y la mortalidad por cualquier causa en ninguno de los análisis realizados.

Existe una falta de datos respecto a pacientes con TEP incidental en comparación con aquellos con TEP aguda sintomática. Aunque la evidencia actual se deriva en gran medida de datos observacionales y retrospectivos, parece que la ETV incidental está asociada con pronósticos desfavorables, en términos de desarrollo de ETV recurrente, sangrado y mortalidad, similares a los de la ETV sintomática¹⁴⁶. En 2019, Kraaijpoel et al. realizaron un estudio internacional, prospectivo que incluyó 695 pacientes con cáncer activo y un diagnóstico reciente de TEP incidental. Las tasas de incidencia acumulada de ETV recurrente, sangrado mayor y muerte a 12 meses fueron del 6% (IC del 95%: 4,4–8,1%), 5,7% (IC del 95%: 4,1–7,7%) y 43% (IC del 95%: 39–46%), respectivamente¹³⁸. Hallazgos similares se obtuvieron en un análisis *post-hoc* del ensayo clínico Hokusai VTE-Cancer¹³⁹, en el que las tasas de incidencia acumulada para ETV recurrente y sangrado mayor a los 12 meses fueron de 7,9% y 6,6%, respectivamente¹⁴⁰. Sin embargo, ninguno de estos estudios proporcionó información detallada sobre cuántos pacientes tenían TVP

incidental, ni analizó el efecto de la TVP incidental en la supervivencia de pacientes con TEP incidental.

En nuestro estudio, la presencia metástasis se asoció con una mayor frecuencia de TVP incidental (RP 1,87, IC del 95%: 1,01–3,19). Este hallazgo concuerda con observaciones previas en pacientes con cáncer y ETV. Un análisis del Registro de Cáncer de California encontró que la incidencia de ETV era mayor en los pacientes con enfermedad metastásica⁴⁸. Esto puede explicarse por el estado de hipercoagulabilidad asociado a la presencia de metástasis⁵⁶. Al analizar la supervivencia de nuestros pacientes, encontramos que aquellos con TEP incidental y metástasis presentaban una tasa de supervivencia a corto plazo significativamente menor que aquellos sin metástasis. Este hallazgo es consistente con los resultados reportados por Den Exter et al., quienes utilizaron datos del registro RIETE y demostraron que la presencia de metástasis estaba significativamente asociada con la mortalidad a los 30 días⁵⁷.

Estudios previos han analizado la asociación entre el peso, el IMC y la supervivencia^{149–152}. Un meta-análisis que incluyó casi 100 estudios con más de 2,88 millones de pacientes confirmó que el sobrepeso (IMC 25–30 kg/m²) estaba asociado con un menor riesgo de mortalidad por todas las causas¹⁴⁹. En un estudio retrospectivo de 3.799 pacientes diagnosticados con cáncer colorrectal, Shahjehan et al. informaron que los pacientes con bajo peso tenían un mayor riesgo de mortalidad¹⁵⁰. Kang et al. evaluaron el IMC como factor pronóstico en 276 pacientes con cáncer de vía biliar metastásico tratados con quimioterapia paliativa, y concluyeron que los pacientes con sobrepeso tenían un menor riesgo de mortalidad (CR 0,632, IC del 95%: 0,436–0,918, p=0,016)¹⁵¹. El papel del

peso en pacientes con metástasis ha sido evaluado en un estudio retrospectivo para investigar la posible asociación entre el IMC y la supervivencia en pacientes con metástasis a distancia (n=4.010)¹⁵². Ese estudio encontró que, en comparación con pacientes con peso normal, las personas con obesidad (CR 0,676, p<0,001) y sobrepeso (CR 0,84, p<0,001) presentaban un menor riesgo de mortalidad por todas las causas. Se encontraron resultados similares en un estudio que incluyó a 1.642 pacientes con ETV y obesidad mórbida, y 18.484 pacientes con peso normal¹⁵³. El análisis multivariable mostró un menor riesgo de muerte en pacientes con obesidad mórbida con cáncer (CR 0,68, IC del 95%: 0,5–0,94) y sin cáncer (CR 0,67, IC del 95%: 0,49–0,96). En nuestro estudio, observamos una peor supervivencia en pacientes con peso más bajo. Sin embargo, no teníamos datos sobre la altura de los pacientes, por lo que no pudimos calcular el IMC. No obstante, los hallazgos sobre la correlación entre bajo peso y bajo IMC son consistentes con lo publicado previamente.

Nuestro estudio presenta varias fortalezas. En primer lugar, una vez que obtuvimos evidencia inicial que indicaba que la presencia de TVP podría estar asociada con un peor pronóstico en pacientes con TEP aguda sintomática, incorporamos en el protocolo de los pacientes con diagnóstico reciente de TEP, la realización de una ecografía compresiva de las extremidades inferiores. Esto permitió la identificación de la TVP incidental en esta población. En segundo lugar, al analizar las variables asociadas con la mortalidad entre los pacientes con TEP incidental, incluimos los factores más relevantes, permitiéndonos llevar a cabo un análisis ajustado mediante el método multivariable.

Nuestro estudio también presentó algunas limitaciones. En primer lugar, su diseño unicéntrico podría haber restringido la validez externa de los resultados. En segundo lugar, no encontramos una mayor tasa de mortalidad entre los pacientes con TVP incidental. No obstante, el cáncer está relacionado con diversos factores que tienen un impacto más determinante en la supervivencia de los pacientes, como son las metástasis. Por lo tanto, varios factores podrían haber influido en la supervivencia y atenuado el efecto de la presencia de la TVP en este aspecto. También es plausible que el tamaño de la muestra no haya sido lo suficientemente grande para detectar diferencias significativas en ambos grupos (potencia del estudio), lo que subraya la necesidad de recurrir a cohortes prospectivas más amplias en futuras investigaciones. En tercer lugar, la naturaleza retrospectiva del estudio podría estar asociada con un sesgo de información; sin embargo, como se mencionó anteriormente, según el protocolo, realizamos ecografías de compresión a los pacientes con TEP. El tipo específico de cáncer no se incluyó en el modelo debido al alto número de localizaciones de cáncer y el número limitado de pacientes en cada una de estas categorías. Aunque no incluimos datos sobre trombofilia, es relevante mencionar que los estudios previamente citados no observaron una asociación significativa entre la trombofilia y una peor supervivencia. Analizamos el papel del peso como predictor de la muerte, y aunque también habría sido interesante analizar el IMC, lamentablemente, no disponíamos de información sobre la altura de los pacientes. Por último, es necesario resaltar que, aunque la incidencia de trombosis fue baja, no revisamos las tomografías computarizadas de los pacientes para determinar si se habían producido trombosis en otras localizaciones (por ejemplo, trombosis de venas esplácnicas, trombosis de la

vena cava inferior, trombosis de venas gonadales, trombosis de vena cava superior, trombosis de la vena braquiocefálica). En cambio, nuestro estudio se centró en el impacto de la TVP incidental presente en las extremidades inferiores.

En el apéndice se encuentra el artículo titulado “Importancia pronóstica de la trombosis venosa profunda incidental en pacientes con cáncer que presentan tromboembolia pulmonar incidental¹⁵⁴” en su versión original. Revista *Cancers*. Factor de impacto 5,2.

**COMPARACIÓN DE LAS
COMPLICACIONES A LARGO PLAZO
EN PACIENTES CON CÁNCER CON
ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA
INCIDENTAL Y SINTOMÁTICA**

4. COMPARACIÓN DE LAS COMPLICACIONES A LARGO PLAZO EN PACIENTES CON CÁNCER CON ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA INCIDENTAL Y SINTOMÁTICA.

4.1 Objetivo principal

El objetivo principal del artículo es analizar la tasa de ETV recurrente y hemorragia clínicamente relevante (HCR) durante el seguimiento a largo plazo en dos cohortes de pacientes: pacientes con cáncer con ETV incidental o ETV sintomática.

La ETV recurrente se definió como una ETV sintomática o incidental confirmada objetivamente mediante imágenes, con evidencia de progresión del trombo o existencia de trombo en otra región. La hemorragia mayor se evaluó según los criterios de ISTH que incluye hemorragia mortal, sangrado de un área u órgano crítico, como intracraneal, intraespinal, intraocular, retroperitoneal, intraarticular, pericárdico o intramuscular; órganos con síndrome compartimental y/o hemorragia que produce una reducción en los niveles de hemoglobina ≥ 20 g/L o que requiere una transfusión de >2 unidades de sangre¹⁵⁵. La HCR incluye hemorragia mayor y hemorragia no mayor clínicamente relevante definida, según los criterios de ISTH, como cualquier hemorragia que requiere intervención médica profesional, ingreso hospitalario o evaluación presencial¹⁵⁵.

4.2 Objetivos secundarios

Los objetivos secundarios son:

1. Analizar la incidencia acumulada de ETV recurrente, HCR, hemorragia grave y mortalidad a los 6 y 12 meses de seguimiento.
2. Evaluar la tasa de hemorragia grave durante el tratamiento anticoagulante a lo largo del seguimiento.
3. Examinar la mortalidad por todas las causas.
4. Realizar un análisis de subgrupos que incluya el tratamiento oncológico (si/no), sexo (hombre/mujer), edad (≤ 65 años/ > 65 años), metástasis (si/no) y estado funcional (ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group) ECOG (0/ >0).

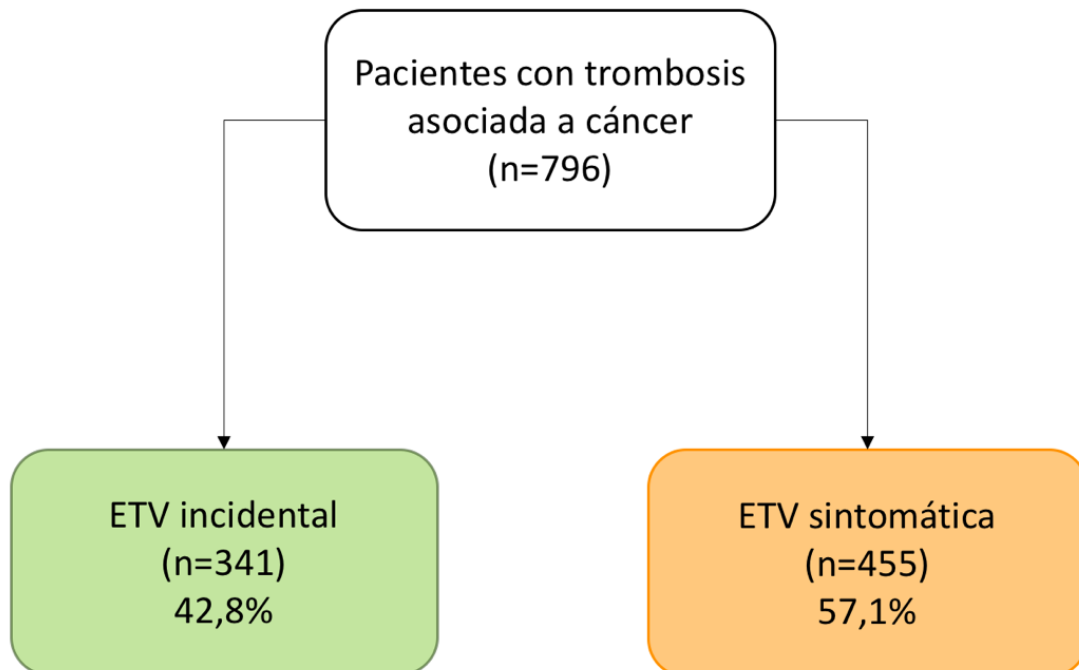
4.3 Resultados

Realizamos un análisis *post hoc* de estudios prospectivos que incluían pacientes consecutivos con cáncer y ETV (2013PI/200, Hispalis¹⁵⁶; TiCAT¹²⁹; 0191-N-14: Qca¹⁵⁷), y combinamos los datos de pacientes individuales de tres estudios prospectivos: 1) El objetivo del estudio Hispalis fue determinar el uso de los niveles de dímero D y proteína C reactiva de alta sensibilidad para predecir la ETV recurrente tras la suspensión de la anticoagulación en pacientes con trombosis asociada al cáncer¹⁵⁶; 2) El objetivo principal del estudio TiCAT fue evaluar la seguridad de la anticoagulación prolongada con tinzaparina para la prevención secundaria en pacientes con cáncer y trombosis¹²⁹; 3) El objetivo de estudio Qca era examinar el impacto de la ETV sintomática aguda en la calidad de vida de los pacientes con cáncer¹⁵⁷.

De octubre de 2008 a diciembre de 2019, se incluyeron 796 pacientes con cáncer y ETV, de los cuales el 42,8% (n=341) presentaban una ETV incidental y el

57,2% (n=455) una ETV sintomática (**Figura 8**). La edad media fue de $64,3 \pm 13,3$ años, el 55,5% de los pacientes tenían metástasis y el 70,9% estaba en tratamiento oncológico en el momento del diagnóstico de la ETV. Además, la mayoría de los pacientes (57%) presentaban TEP, con o sin TVP asociada. La duración media del tratamiento anticoagulante fue de 9,5 meses (percentil 25-75 [p25–p75], 5,4–19,4), y el tratamiento anticoagulante más común fue la HBPM (97,7%). Además, la mediana de seguimiento fue de 20,4 meses (p25–p75, 7,5–40,2), con una tasa de 1,97 pacientes/año. Las características clínicas de los pacientes se resumen en la **Tabla 9**.

Figura 8. Diagrama de flujo



Abreviaturas: ETV: enfermedad tromboembólica.

Tabla 9. Características basales de los pacientes.

Variable	Total (n=796)
Sexo masculino, n (%)	399 (50,1%)
Edad (años); media ± desviación estándar	64,3 ± 13,3
ETV, n (%)	
- TEP	312 (39,2%)
- TVP	292 (36,7%)
- TEP + TVP	142 (17,9%)
- ETV atípica	49 (6,2%)
TEP, n (%)	454 (57,0%)
Catéter venoso central, n (%)	217 (27,6%)
Cancer, n (%)	
- Colorrectal	140 (17,6%)
- Pulmón	116 (14,6%)
- Mama	98 (12,3%)
- Hematológico	67 (8,4%)
- Ginecológico	53 (6,7%)
- Vejiga	44 (5,5%)
- Próstata	41 (5,2%)
- Pancreático	35 (4,4%)
- Renal	35 (4,4%)
- Cerebral	22 (2,8%)
- ORL	30 (3,8%)
- Otros	107 (13,5%)
Metástasis, n (%)	430 (55,5%)
Tratamiento oncológico, n (%)	561 (70,9%)
ECOG > 0 performance status, n (%)	481 (68,7%)
Tratamiento anticoagulante con HBPM	776 (97,7%)
Interrupción de la anticoagulación	310 (38,9%)
Complicaciones	
- Muerte	488 (61,3%)
- ETV recurrente	95 (11,9%)
- Hemorragia clínicamente relevante	114 (14,3%)
- Hemorragia mayor	57 (7,2%)
Abreviaturas: DS: desviación estándar, ETV: enfermedad tromboembólica venosa, TEP: tromboembolia pulmonar, TVP: trombosis venosa profunda, ORL: otorrinológico, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HBPM: heparina de bajo peso molecular.	

4.3.1 Características de los pacientes con ETV incidental y ETV sintomática.

Los pacientes con ETV incidental tenían una mayor prevalencia de metástasis (60,4% versus 51,8%; RP: 1,4, IC del 95%: 1,1-1,9; $p=0,018$), TEP (87,7% versus 34%; RP: 13,8, IC del 95%: 9,5-20,1; $p<0,0001$), sexo masculino (54,8% versus 46,9%; RP: 1,2, IC del 95%: 1,02-1,4; $p=0,021$) y puntuación de ECOG >0 (72,8% versus 65,7%; RP: 1,4, IC del 95%: 1,1-1,9; $p=0,045$). En pacientes con TVP incidental y TVP sintomática, la mediana de tratamiento anticoagulante fue de 9,5 meses (p25–p75, 6-17,8) y 9,7 meses (p25–p75, 4,8-20,8), respectivamente ($p=0,677$). No hubo diferencias en la mediana de seguimiento en ambos grupos: 20,2 meses (p25–p75, 8,9-37,6) frente a 20,8 meses (p25–p75, 6,7-40,6) ($p=0,839$). Las características de ambos grupos se muestran en la **Tabla 10**.

Tabla 10. Comparación de las características basales de los pacientes con ETV incidental y sintomática.

Variable	ETV incidental (n=341)	ETV sintomática (n=455)	p-valor
Sexo masculino, n (%)	187 (54,8%)	214 (46,9%)	0,021
Edad (años); media ± DS	65,0 ± 13,1	63,8 ± 13,4	0,570
ETV evento, n (%)			0,001
- TEP	224 (65,7%)	88 (19,3%)	
- TVP	11 (3,2%)	281 (61,9%)	
- TEP + TVP	75 (22,0%)	67 (14,8%)	
- ETV atípica	31 (9,1%)	18 (4,0%)	
TEP, n (%)	299 (87,7%)	155 (34,0%)	0,001
Catéter venoso central, n (%)	90 (26,5%)	128 (28,5%)	0,220
Cáncer, n (%)			0,001
- Colorrectal	87 (25,5%)	53 (11,7%)	
- Pulmón	63 (18,5%)	53 (11,7%)	
- Mama	33 (9,7%)	65 (14,3%)	
- Hematológico	14 (4,1%)	54 (11,7%)	
- Ginecológico	21 (6,2%)	32 (7,1%)	
- Vejiga	20 (5,9%)	24 (5,3%)	
- Próstata	8 (2,3%)	33 (7,3%)	
- Páncreas	17 (5,0%)	18 (4,0%)	
- Renal	13 (3,8%)	22 (4,9%)	
- Cerebral	6 (1,8%)	16 (3,5%)	
- ORL	18 (5,3%)	12 (2,6%)	
- Otros	41 (12,0%)	66 (14,6%)	
Metástasis, n (%)	201 (60,4%)	229 (51,8%)	0,018
Tratamiento oncológico, n (%)	235 (69,5%)	326 (72,0%)	0,450
ECOG > 0 performance status, n (%)	219 (72,8%)	262 (65,7%)	0,045
Tratamiento anticoagulante con HBPM	337 (98,8%)	439 (96,9%)	0,072
Interrupción de la anticoagulación	146 (42,8%)	164 (36,0%)	0,053
Complicaciones			
- Muerte	224 (65,7%)	264 (58,0%)	0,028
- ETV recurrente	35 (10,3%)	60 (13,2%)	0,210
- Hemorragia clínicamente relevante	55 (16,1%)	59 (13,0%)	0,210
- Hemorragia mayor	26 (7,6%)	31 (6,8%)	0,660

Abreviaturas: DS: desviación estándar, ETV: enfermedad tromboembólica; TEP: tromboembolia pulmonar, TVP: trombosis venosa profunda, ORL: otorrinológico
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, HBPM: heparina de bajo peso molecular

4.3.2 Resultados de objetivos primarios

Durante el periodo de seguimiento, se observaron 95 casos de ETV recurrente (11,9%; IC del 95%: 9,8%-14,4%), de los cuales el 36,9% (n=35) fueron en pacientes con ETV incidental. Un tercio de los casos (n=32) ocurrió durante el tratamiento anticoagulante. Cabe destacar que el 62,5% (20/32) tenían metástasis de nueva aparición en el diagnóstico de la ETV recurrente. Los eventos de ETV recurrente más frecuentes fueron la TEP (40%) y la TVP en miembros inferiores (37,8%). Además, la tasa de eventos de ETV recurrente en el grupo de ETV incidental fue de 0,4 por cada 100 pacientes/mes (IC del 95%: 0,3–0,5), mientras que la tasa en el grupo de ETV sintomática fue de 0,5 por cada 100 pacientes/mes (IC del 95%: 0,4-0,6) ($p=0,313$).

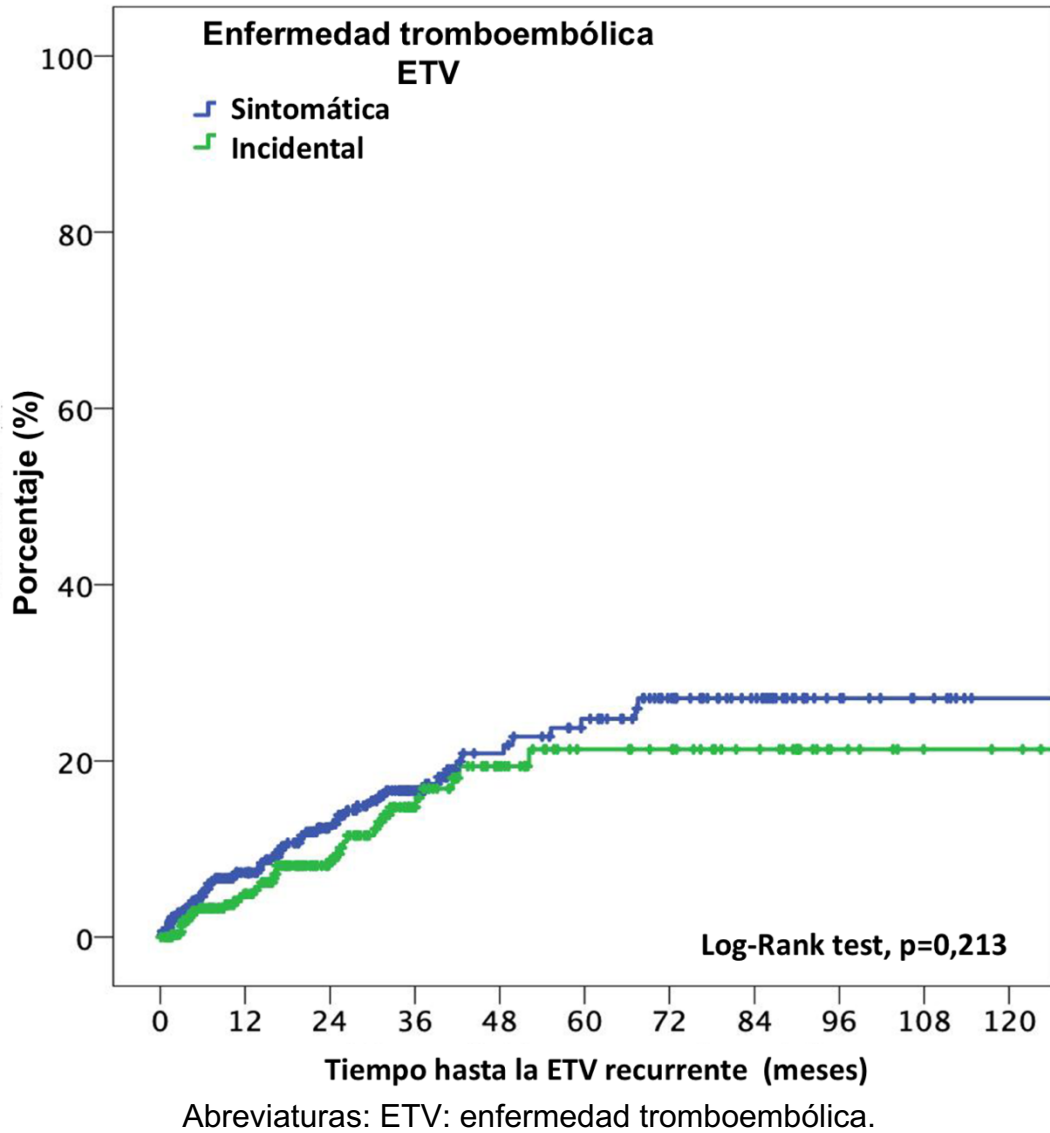
Se produjeron 114 hemorragias clínicamente relevantes (14,3%; IC del 95%: 12,0%-16,9%) durante el seguimiento, ocurriendo el 48,2% (n=55) en pacientes con ETV incidental. En líneas generales, el 12,3% de los eventos hemorrágicos ocurrió tras la suspensión del tratamiento anticoagulante, el 75,4% de los casos se produjeron en pacientes que recibían HBPM, el 7% en pacientes con antagonistas de la vitamina K y el 5,3% en pacientes con ACOD. Antes de la ETV, el 14,9% (17/114) de los pacientes tenían antecedentes de HCR previa, y la mediana de tiempo desde la HCR hasta la ETV fue de 17,0 meses (p25–p75, 4–25,9). Los pacientes con ETV incidental presentaban una menor prevalencia de HCR previa (5,9% versus 2,6%; RP: 0,43, IC del 95%: 0,2-0,9; $p=0,027$). La tasa de HCR en el grupo de ETV incidental en comparación con el grupo de ETV sintomática fue de 0,6 por cada 100 pacientes/mes (IC del 95%: 0,5-0,8) frente

a 0,5 por cada 100 pacientes/mes (IC del 95%: 0,4-0,6), respectivamente (p=0,128).

4.3.3 Resultados de objetivos secundarios

La mediana de tiempo hasta la ETV recurrente fue de 18,3 meses (p25–p75, 6,4-36,3). En pacientes con ETV incidental, la incidencia acumulativa de ETV recurrente a los seis meses fue del 2,9% (IC del 95%: 1,4%-5,4%), en comparación con el 4,2% (IC del 95%: 2,5%-6,5%) en pacientes con ETV sintomática (RP: 0,7; IC del 95%: 0,3-1,5; p=0,372). A los 12 meses, la incidencia acumulada de ETV recurrente en pacientes con ETV incidental y ETV sintomática fue del 4,1% (IC del 95%: 2,2%-6,9%) y del 6,2% (IC del 95%: 4,1%-8,9%), respectivamente (RP: 0,7; IC del 95%: 0,4-1,3; p=0,217). La **Figura 9** muestra el tiempo hasta la ETV recurrente en pacientes con ETV incidental y ETV sintomática.

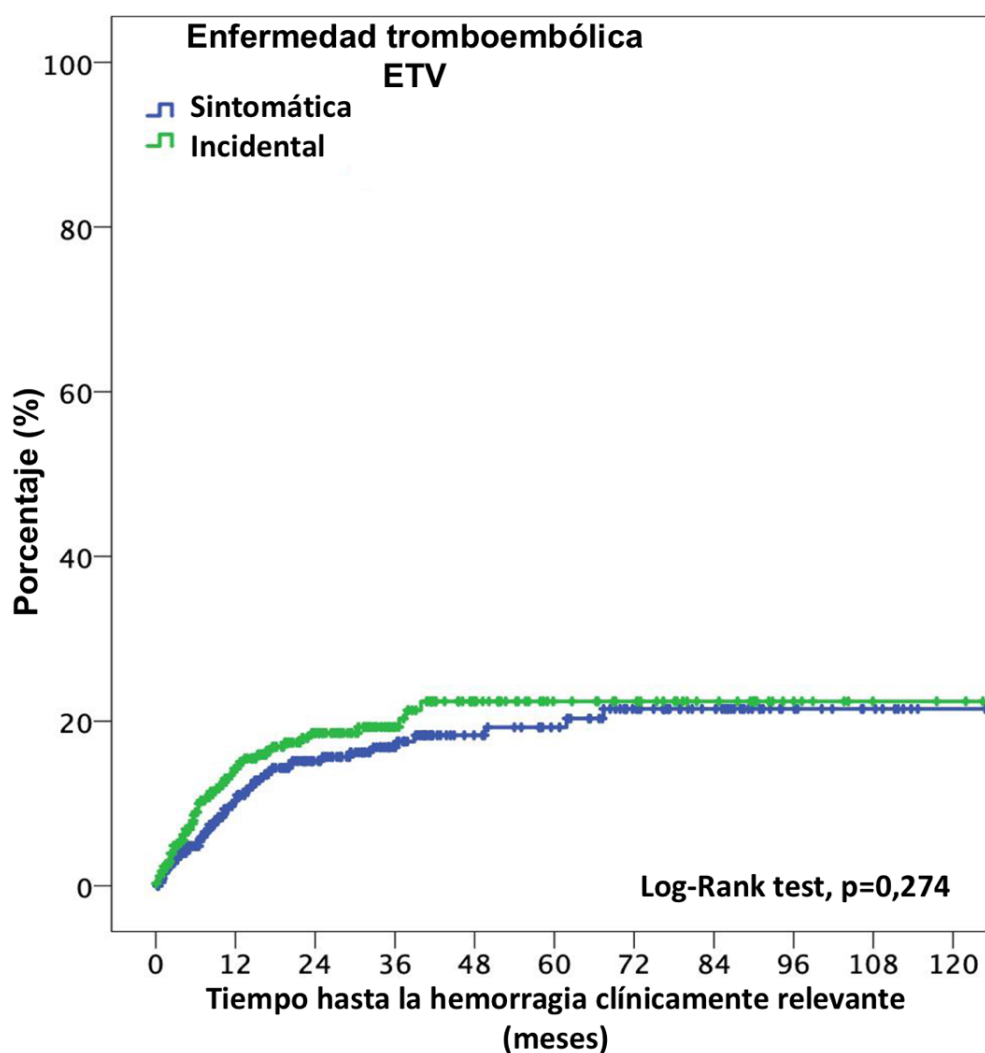
Figura 9. Incidencia acumulada de ETV recurrente en pacientes con ETV incidental y sintomática.



En cuanto a los sangrados, la mediana de tiempo hasta la HCR fue de 16,8 meses (p25–p75, 6,1-36,3). A los seis meses, la incidencia acumulada de HCR en el grupo de ETV incidental en comparación con el grupo de ETV sintomática fue del 7,9% (IC del 95%: 5,2%-11,5%) y del 4,4% (IC del 95%: 2,7%-6,8%), respectivamente (RP: 1,8; IC del 95%: 1,01-3,2; p=0,046). No se observaron diferencias en la incidencia acumulada de HCR a los 12 meses (12,3%, [IC del

95%: 8,9%-16,7%] versus 8,4% [IC del 95%: 5,9%-11,5%]; RP: 1,5; IC del 95%: 0,95–2,3; $p=0,08$). La **Figura 10** muestra el tiempo hasta la HCR en ambos grupos.

Figura 10. Incidencia acumulada de hemorragia clínicamente relevante en pacientes con ETV incidental y sintomática.



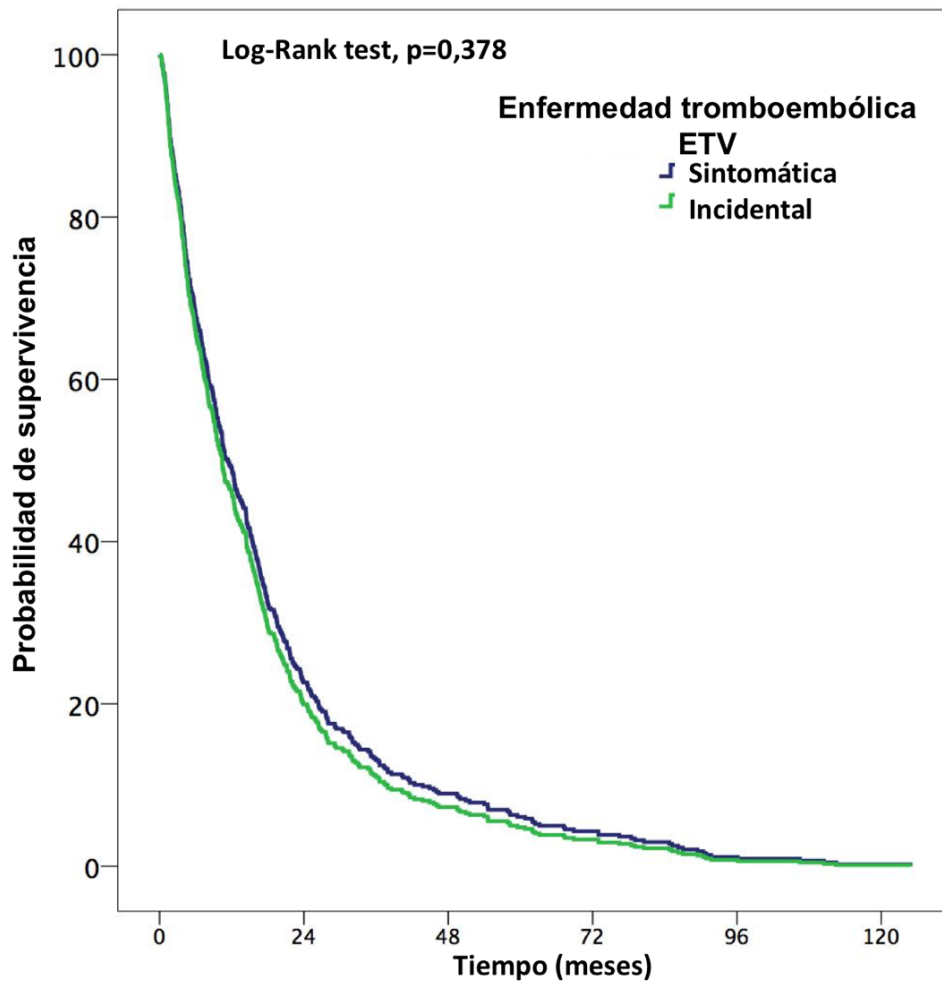
Abreviaturas: ETV: enfermedad tromboembólica.

Además, se registraron 57 casos de sangrado mayor durante el seguimiento (7,2%; IC del 95%: 5,5%–9,1%), con una mediana de tiempo hasta la hemorragia

grave de 19,1 meses (p25–p75, 6,8–37,6). La tasa de hemorragia mayor fue de 0,3 por cada 100 pacientes/mes (IC del 95%: 0,2–0,4) en pacientes con ETV incidental y 0,2 por cada 100 pacientes/mes (IC del 95%: 0,2–0,3) en pacientes con ETV sintomática ($p=0,502$). La incidencia acumulada de sangrado grave a los seis meses fue del 3,8% (IC del 95%: 2,0%–6,5%) en pacientes con ETV incidental y del 2,6% (IC del 95%: 1,4%–4,6%) en pacientes con ETV sintomática (RP:1,4; IC del 95%: 0,7–3,2; $p=0,364$). A los 12 meses, la incidencia acumulada fue del 6,7% (IC del 95%: 4,3%–10,1%) y del 4,4% (IC del 95%: 2,7%–6,8%) en pacientes con ETV incidental y ETV sintomática, respectivamente (RP: 1,5; IC del 95%: 0,8–2,8; $p=0,164$).

A lo largo de todo el seguimiento fallecieron 488 pacientes (61,3%; IC del 95%: 57,8%–64,7%), de los cuales el 32% (IC del 95%: 28,9%–35,3%) falleció a los 12 meses. Doce pacientes murieron a causa de la ETV y dos debido a hemorragia grave. En el grupo de ETV incidental, fallecieron 224 pacientes (45,2%; IC del 95%: 32,5%–58,3%), mientras que en el grupo de ETV sintomática se registraron 264 muertes (38,4%; IC del 95%: 30,3%–47,1%) (CR: 1,1, IC del 95%: 0,9–1,4, $p=0,378$). La mediana de tiempo hasta la muerte fue de 10,7 meses (p25–p75, 4,3–21,6) (**Figura 11**). A los seis meses, la incidencia acumulada de muerte en pacientes con ETV incidental y ETV sintomática fue del 18,5% (IC del 95%: 14,5%–23,7%) y del 21,8% (IC del 95%: 17,7%–26,5%), respectivamente (RP: 0,8; IC del 95%: 0,6–1,2; $p=0,311$), mientras que no se observaron diferencias en la incidencia acumulada de muerte a los 12 meses (31,7% [IC del 95%: 26,0%–38,2%] versus 32,3% [IC del 95%: 27,3%–38,0%]; RP: 0,98; IC del 95%: 0,8–1,2; $p=0,877$).

Figura 11. Supervivencia de los pacientes con ETV incidental y sintomática.



Abreviaturas: ETV: enfermedad tromboembólica.

En el análisis por subgrupos de pacientes con ETV incidental, las variables asociadas con la muerte fueron la presencia de metástasis (CRa: 2,2, IC del 95%: 1,6–3,1, $p<0,001$) y la ETV recurrente (CRa: 1,7, IC del 95%: 1,07–2,9, $p=0,026$) (**Tabla 11**). La enfermedad metastásica se asoció con un mayor riesgo de ETV recurrente (CRa: 3,2, IC del 95%: 1,4–7,5, $p=0,006$) y HCR (CRa: 2,1; IC del 95%: 1,0–4,1, $p=0,025$) (**Tablas 12 y 13**).

En el análisis por subgrupos de pacientes con ETV sintomática, las variables asociadas con la mortalidad fueron las metástasis (CRa: 2,1, IC del 95%: 1,5–

2,9, $p < 0,001$), puntuaciones de ECOG >0 (CRa: 1,8, IC del 95%: 1,3–1,5, $p=0,001$) y ETV recurrente (CRa: 1,9, IC del 95%: 1,2–2,9, $p=0,005$) (**Tabla 11**). Además, la variable asociada con la recurrencia de la ETV fue la presencia de metástasis (CRa 3,5, IC del 95%: 1,9–6,4, $p < 0,001$) (**Tabla 12**); y la variable asociada con la HCR fue el sexo masculino (CRa: 2,0, IC del 95%: 1,1–3,7, $p=0,023$) (**Tabla 13**).

Tabla 11. Regresión de Cox con cocientes de riesgos para la mortalidad global en pacientes con cáncer y ETV incidental o sintomática.

Variable	CR (IC 95%)	p-valor	CR ajustado (IC 95%)	p-valor
ETV INCIDENTAL				
Sexo masculino	1,2 (0,9-1,7)	0,149	----	
Edad (<65 vs. >65 años)	0,9 (0,7-1,2)	0,479	----	
Metástasis	2,2 (1,5-3,2)	0,000	2,2 (1,6-3,1)	0,000
Tratamiento oncológico	1,1 (0,8-1,6)	0,554	----	
ECOG performance status > 0 (0 vs. >0)	1,4 (0,95-2,0)	0,094	----	
ETV recurrente	1,7 (1,02-2,8)	0,040	1,7 (1,07-2,9)	0,026
Hemorragia clínicamente relevante	0,8 (0,6-1,2)	0,396	----	
	CR (IC 95%)	p-valor	CR ajustado (IC 95%)	p-valor
ETV SINTOMÁTICA				
Sexo masculino	1,2 (0,9-1,6)	0,131	----	
Edad (<65 vs. >65 años)	1,2 (0,9-1,6)	0,253	----	
Metástasis	2,0 (1,4-2,7)	0,000	2,1 (1,5-2,9)	0,000
Tratamiento oncológico	1,3 (0,9-1,7)	0,123		
ECOG performance status > 0 (0 vs. >0)	1,8 (1,3-2,5)	0,001	1,8 (1,3-2,5)	0,001
ETV recurrente	1,9 (1,2-2,9)	0,004	1,9 (1,2-2,9)	0,005
Hemorragia clínicamente relevante	1,3 (0,9-1,6)	0,176	----	
Abreviaturas: CR: cociente de riesgo; ETV: enfermedad tromboembólica; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.				

Tabla 12. Regresión de Cox con cocientes de riesgo para la **ETV recurrente** en paciente con cáncer y ETV incidental o sintomática.

Variable	CR (IC 95%)	p-valor	CR ajustado (IC 95%)	p-valor
ETV INCIDENTAL				
Sexo masculino	1,2 (0,6-2,5)	0,661	----	
Edad (<65 vs. >65 años)	1,0 (0,5-2,1)	0,976	----	
Metástasis	3,2 (1,4-7,9)	0,008	3,2 (1,4-7,5)	0,006
Tratamiento oncológico	0,8 (0,3-2,0)	0,598	----	
ECOG performance status > 0 (0 vs. >0)	0,6 (0,3-1,2)	0,155	----	
Hemorragia clínicamente relevante	0,9 (0,3-2,6)	0,829	----	
	CR (IC 95%)	p-valor	CR ajustado (IC 95%)	p-valor
ETV SINTOMÁTICA				
Sexo (masculino)	1,2 (0,7-2,2)	0,543	----	
Edad (<65 vs. >65 años)	1,4 (0,8-2,5)	0,247	----	
Metástasis	3,7 (2,0-7,0)	0,000	3,5 (1,9-6,4)	0,000
Tratamiento oncológico	1,5 (0,8-2,8)	0,199		
ECOG performance status > 0 (0 vs. >0)	0,8 (0,5-1,5)	0,571	----	
Hemorragia clínicamente relevante	0,6 (0,3-1,2)	0,170	----	
Abreviaturas: CR: cociente de riesgo; ETV: enfermedad tromboembólica; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.				

Tabla 13. Regresión de Cox con cocientes de riesgo para la **hemorragia clínicamente relevante** en paciente con cáncer y ETV incidental o sintomática.

Variable	CR (IC 95%)	p-valor	CR ajustado (IC 95%)	p-valor
ETV INCIDENTAL				
Sexo masculino	1,0 (0,6-1,8)	0,976	----	
Edad (<65 vs. >65 años)	0,7 (0,4-1,4)	0,223	----	
Metástasis	2,2 (1,1-4,4)	0,026	2,1 (1,0-4,1)	0,025
Tratamiento oncológico	1,1 (0,6-2,3)	0,739	----	
ECOG performance status > 0 (0 vs. >0)	1,1 (0,6-2,2)	0,761	----	
ETV recurrente	1,4 (0,5-4,0)	0,511		
	CR (IC 95%)	p-valor	CR ajustado (IC 95%)	p-valor
ETV SINTOMÁTICA				
Sexo masculino	2,1 (1,1-4,0)	0,016	2,0 (1,1-3,7)	0,023
Edad (<65 vs. >65 años)	1,9 (1,03-3,4)	0,049	----	
Metástasis	1,2 (0,6-2,3)	0,572	----	
Tratamiento oncológico	0,7 (0,3-1,4)	0,243	----	
ECOG performance status > 0 (0 vs. >0)	1,0 (0,6-2,0)	0,890	----	
ETV recurrente	0,7 (0,3-1,3)	0,307	----	

Abreviaturas: CR: cociente de riesgo; ETV: enfermedad tromboembólica; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

4.4 Discusión

En este análisis *post hoc* de estudios prospectivos de pacientes consecutivos con cáncer y ETV no encontramos diferencias en las tasas de hemorragias clínicamente relevantes y ETV recurrente entre los pacientes con ETV incidental y ETV sintomática durante el seguimiento a largo plazo. Sin embargo, a los 6 meses de seguimiento, los pacientes con ETV incidental presentaban más HCR (RP: 1,8; 95% CI: 1,01–3,2). Nuestros hallazgos respaldan las recomendaciones actuales sobre el manejo y tratamiento de estos pacientes, que sugieren que los

pacientes con ETV incidental deben recibir el mismo tratamiento anticoagulante que los pacientes con ETV sintomática^{106,115,118}.

Las características clínicas de los pacientes incluidos en este estudio fueron similares a las publicadas en otras cohortes^{134,136}. Encontramos que la prevalencia de metástasis fue significativamente mayor en pacientes con ETV incidental que en aquellos con ETV sintomática (60,4% versus 51,8%; $p=0,02$). En el estudio prospectivo observacional multicéntrico EPIPHANY en pacientes con cáncer, que incluyó a 604 pacientes con TEP incidental y 429 pacientes con TEP sintomática, se observó una mayor prevalencia de metástasis en los pacientes con TEP incidental (78% versus 68%, $p=0,004$)¹³⁶. Además, en un estudio prospectivo de 165 pacientes con cáncer y TEP, Den Exter et al. informaron que los pacientes con TEP incidental tenían metástasis con mayor frecuencia que aquellos con TEP sintomática (69% versus 67%, respectivamente)¹³⁴. En nuestro estudio, los pacientes con ETV incidental presentaban peores puntuaciones en la escala funcional ECOG en comparación con los pacientes con ETV sintomática, ECOG >0 (72,8% versus 65,7%, respectivamente; RP: 1,4, IC del 95%: 1,1–1,9; $p=0,04$). En contraste, el estudio EPIPHANY encontró que los pacientes con TEP incidental tenían mejores estados de salud con puntuaciones de ECOG entre 0 y 1 (59% versus 45%; $p<0,001$)¹³⁶.

En nuestro estudio, la incidencia acumulada de HCR durante el seguimiento fue del 14,3% (IC del 95%: 12,0%–16,9%). En el estudio SELECT-D (ensayo aleatorizado, abierto, multicéntrico), la tasa acumulada de hemorragia no mayor clínicamente relevante (HNMCV) a los seis meses fue del 4% (IC del 95%: 2%–

9%) para dalteparina y del 13% (IC del 95%: 9%–19%) para rivaroxabán¹⁵⁸. El ensayo clínico Caravaggio (estudio abierto, multicéntrico) objetivó que, a los 6 meses, el sangrado mayor ocurrió en un 3,8% en el grupo de apixabán y un 4,0% en el grupo de dalteparina¹²⁰. Los estudios TiCAT¹²⁹ y DALTECAN¹²⁵ fueron estudios prospectivos de un solo brazo que evaluaron la seguridad del tratamiento anticoagulante más allá de los 6 meses con tinzaparina y dalteparina, respectivamente. La tasa de sangrado mayor durante los 7–12 meses fue del 2,1% en el estudio TiCAT y del 2,4% en el estudio DALTECAN^{120,125}. La incidencia de HCR en nuestro estudio es mayor que la observada en ensayos clínicos previos. Esto puede deberse al hecho de que incluimos sangrado mayor y hemorragia no mayor clínicamente relevante en nuestro análisis. Otra posible explicación es que nuestros pacientes tuvieron un seguimiento más prolongado, con una mediana de seguimiento de 20,4 meses (p25–p75, 7,5–40,2).

A los seis meses de seguimiento, la incidencia acumulada de HCR fue significativamente mayor en los pacientes con ETV incidental en comparación con aquellos con ETV sintomática (7,9% versus 4,4%, respectivamente; RP: 1,8; 95% CI: 1,01–3,2). Estos hallazgos concuerdan con los resultados de una revisión sistemática y meta-análisis que incluyó pacientes con cáncer y ETV (n=12.977)¹⁵⁹. En dicho estudio, los investigadores observaron un riesgo numéricamente mayor de hemorragias mayores a los 6 meses en los pacientes con ETV incidental en comparación con los pacientes con ETV sintomática (RR: 1,47, 95% CI: 0,99–2,20). Una posible explicación de estos resultados podría ser que los pacientes con ETV incidental presentaban una mayor prevalencia de metástasis en comparación con aquellos con ETV sintomática.

Nuestro trabajo objetivó una incidencia de ETV recurrente durante el seguimiento del 11,9% (95% CI: 9,8%–14,4%). En 2020, los investigadores del estudio SELECT-D publicaron un análisis *post hoc*. Tras 6 meses de tratamiento con rivaroxabán o dalteparina para la ETV, los pacientes con TVP residual o TEP fueron asignados aleatoriamente a recibir 6 meses más de tratamiento con rivaroxabán o placebo¹²¹. La incidencia acumulada de ETV recurrente después de 6 meses fue de 14% en el grupo placebo y del 4% en el grupo de rivaroxabán (CR: 0,32; IC del 95%: 0,06–1,58)¹²¹. Un análisis *post hoc* del ensayo clínico HOKUSAI-VTE Cancer (abierto, multicéntrico, internacional) comparó edoxabán y dalteparina más allá de los 6 meses en pacientes con cáncer y VTE. Entre los 6 y 12 meses, la incidencia de ETV recurrente fue de 2,9% en el grupo dalteparina y del 1,4% en el grupo de edoxabán¹¹⁹. Una revisión sistemática reciente que incluyó 11 trabajos demostró que la tasa de ETV recurrente más allá de los 6 meses fue variable, entre el 1-12%¹⁶⁰. La alta tasa de ETV recurrente observada en nuestro estudio podría ser explicada por la alta prevalencia de pacientes con metástasis y que estaban recibiendo tratamiento oncológico activo.

Por otro lado, a los 6 meses de seguimiento, la incidencia acumulada de ETV recurrente fue numéricamente inferior en los pacientes con ETV incidental en comparación con aquellos con ETV sintomática (2,9% versus 4,2%, respectivamente; RP: 0,7; IC del 95%: 0,3–1,5). Estos resultados respaldan los hallazgos observados en el estudio de Caiano et al., que reveló una tasa de ETV recurrente a los 6 meses significativamente inferior en los pacientes con ETV incidental (RR: 0,62, IC del 95% : 0,44–0,87)¹⁵⁹. Las razones de estos resultados

no están aclaradas. Una de las hipótesis es que la ETV incidental tiende a presentarse de forma subaguda o crónica en el momento del diagnóstico, lo que podría conducir a un menor riesgo de recurrencia. Un estudio prospectivo internacional de 695 pacientes con cáncer y TEP incidental demostró que la tasa de ETV recurrente y hemorragia mayor a los 12 meses fue del 6,0% (IC del 95%: 4,4%–8,1%) y 5,7% (IC del 95%: 4,1%–7,7%) respectivamente¹³⁸. Asimismo, varios estudios retrospectivos han comparado la tasa de ETV recurrente, hemorragia mayor y mortalidad entre los pacientes con ETV sintomática e incidental. Por ejemplo, una cohorte de 77 pacientes con cáncer de pulmón y TEP (32 con TEP incidental) reportó tasas similares de ETV recurrente en pacientes con TEP incidental y sintomático (19% versus 20%, $p=1,0$)¹⁶¹. Del mismo modo, Den Exter et al, no encontraron diferencias entre los pacientes con TEP incidental o sintomática en cuanto a la tasa de recurrencia (13,3 versus 16,9%; $p=0,77$), hemorragia mayor (12,5 versus 8,6%; $p=0,5$), o mortalidad (52,9 versus 53,3%; $p=0,7$) a los 12 meses¹³⁴.

El estudio EPIPHANY también encontró tasas similares de ETV recurrente y hemorragia mayor en pacientes con ETV incidental o sintomática, pero con una mortalidad a los 30 días inferior en los pacientes con TEP incidental (3%) en comparación con aquellos con TEP sintomática (20%) $p < 0,0001$)¹³⁶. Un trabajo retrospectivo reciente que utilizó datos del RIETE demostró que los pacientes con cáncer y TEP incidental presentaban una tasa de mortalidad por todas las causas inferior que aquellos con TEP sintomática (11% versus 22%; RP: 0,43, IC del 95%: 0,34–0,54)¹⁶². Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en la tasa de ETV recurrente (RP: 0,62, 95% CI: 0,25–1,54) o en la

de hemorragia mayor (RP: 0,78, 95% CI: 0,51–1,18)¹⁶². Del mismo modo, los primeros resultados del estudio TESEO, un estudio prospectivo multicéntrico que incluyó 939 pacientes con cáncer y TEP, mostraron una mayor supervivencia a los 6 meses en pacientes con TEP incidental asintomática en comparación con aquellos TEP incidental con síntomas (80,9% versus 55,5%; $p < 0,0001$)¹⁶³.

Nuestro estudio también demostró que los pacientes con ETV incidental o sintomática que presentaban metástasis tenían un mayor riesgo de mortalidad (CRa: 2,2, IC del 95%: 1,6–3,1, $p < 0,001$ y CRa: 2,1, IC del 95%: 1,5–2,9, respectivamente; $p < 0,001$). Estudios previos han demostrado que la presencia de metástasis está asociada con la mortalidad. En el estudio EPIPHANY, la presencia de metástasis se asoció con la mortalidad a los 30 días de seguimiento en un análisis multivariable (CRa: 2,8, IC del 95%: 1,4–5,5, $p = 0,004$)¹³⁶. Sin embargo, dicho estudio analizó los posibles factores predictores de mortalidad a los 30 días en todos los pacientes con cáncer y TEP, sin discernir entre los pacientes con TEP incidental o sintomático. Nuestros resultados demostraron que, en ambos grupos, la ETV recurrente se asoció con la mortalidad (CRa: 1,7, IC del 95%: 1,07–2,9, $p = 0,026$ y CRa: 1,9, IC del 95%: 1,2–2,9, respectivamente; $p = 0,005$).

Nuestro trabajo presenta varias fortalezas. En primer lugar, reclutamos pacientes de forma prospectiva y consecutiva, y comparamos dos cohortes (incidental versus sintomática) durante el mismo periodo a largo plazo. Actualmente, solo unos pocos estudios han comparado las complicaciones entre los pacientes con cáncer y ETV incidental y ETV sintomática, además, la mayoría de estos estudios son retrospectivos, con un tamaño muestral pequeño y un seguimiento limitado.

En segundo lugar, el tamaño muestral de nuestro estudio fue suficiente para realizar un análisis por subgrupos e identificar las variables asociadas con la mortalidad.

Sin embargo, este estudio también presenta algunas limitaciones. En primer lugar, se trata de un estudio *post hoc*, por lo que inicialmente no fue diseñado para comparar las complicaciones a largo plazo en los pacientes con cáncer y ETV. No hubo un grupo control para comparar los resultados, no obstante, este aspecto fue solventando en parte mediante la comparación entre las dos cohortes (incidental versus sintomática). En tercer lugar, incluimos todas las localizaciones de ETV (es decir, TEP, TVP, localizaciones atípicas) lo que podría haber generado heterogeneidad en los resultados, aunque este aspecto pudo haber aumentado la representatividad del estudio en la práctica clínica diaria. La inclusión de un alto porcentaje de pacientes con metástasis podría haber sesgado los resultados debido a la alta tasa de mortalidad. Sin embargo, los datos fueron similares a otras cohortes, lo que nos permitió ajustar los datos para realizar el análisis por subgrupos. Se necesitan futuros estudios para evaluar qué pacientes dentro del grupo de ETV incidental podrían requerir ajustes en cuanto a la duración o la intensidad de la anticoagulación.

En el apéndice se encuentra el artículo titulado “Comparación de las complicaciones a largo plazo en pacientes con cáncer con enfermedad tromboembólica incidental y sintomática¹⁶⁴” en su versión original. Revista *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. Factor de impacto 3,6.

**RIESGO DE TROMBOSIS RECURRENTE
ASOCIADA AL CÁNCER TRAS LA
SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO
ANTICOAGULANTE**

5. RIESGO DE TROMBOSIS RECURRENTE ASOCIADA AL CÁNCER TRAS LA SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE.

5.1 Objetivo principal

El objetivo principal del artículo es evaluar la incidencia de ETV recurrente durante los primeros 6 meses tras la suspensión del tratamiento anticoagulante en los pacientes con cáncer y trombosis.

La ETV recurrente se definió como una ETV sintomática o incidental confirmada objetivamente mediante imágenes, con evidencia de progresión del trombo o existencia de trombo en otra región.

5.2 Objetivo secundario

El objetivo secundario del artículo es analizar la mortalidad y ETV recurrente a los 12 meses tras la suspensión del tratamiento anticoagulante.

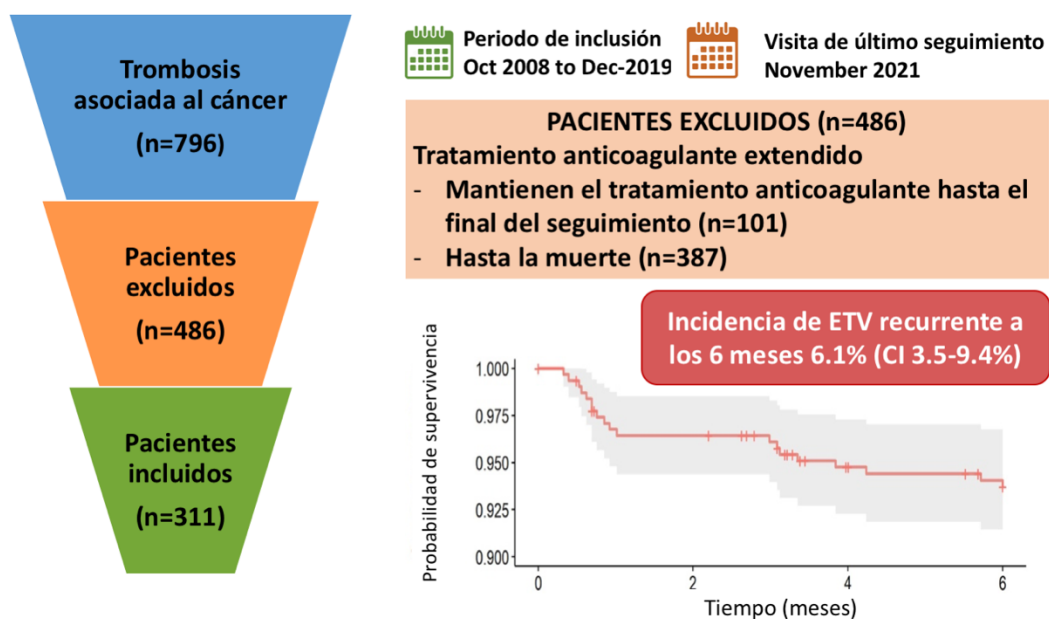
5.3 Resultados

Se realizó un análisis retrospectivo de pacientes consecutivos con cáncer y ETV incluidos en tres estudios prospectivos (2013PI/200, Hispalis¹⁵⁶; TiCAT¹²⁹; 0191-N-14: Qca¹⁵⁷). 1) El objetivo del estudio Hispalis fue determinar el uso de los niveles de dímero D y proteína C reactiva de alta sensibilidad para predecir la ETV recurrente tras la suspensión de la anticoagulación en pacientes con trombosis asociada al cáncer¹⁵⁶; 2) El objetivo principal del estudio TiCAT fue

evaluar la seguridad de la anticoagulación prolongada con tinzaparina para la prevención secundaria en pacientes con cáncer y trombosis¹²⁹; 3) El objetivo de estudio Qca era examinar el impacto de la ETV sintomática aguda en la calidad de vida de los pacientes con cáncer¹⁵⁷.

Desde octubre de 2008 hasta diciembre de 2019, evaluamos a 796 pacientes con cáncer y ETV, de los cuales 486 fueron excluidos del estudio porque continuaron con el tratamiento anticoagulante (hasta que fallecieron o hasta la fecha del último seguimiento) (**Figura 12**). Las características de los pacientes excluidos se detallan en la **Tabla 14**. Se incluyó un total de 311 pacientes con una edad media de $62,6 \pm 13,4$ años, con un ligero predominio de mujeres (56,3%). La mediana de tiempo del tratamiento anticoagulante fue de 10,6 meses (RIQ 6,5–19). En el momento de la suspensión del tratamiento anticoagulante, el 33,4% de los pacientes presentaban metástasis y el 30,8% estaba recibiendo tratamiento oncológico activo. Todos los pacientes incluidos tenían un diagnóstico de cáncer confirmado histológicamente, siendo los más frecuentes el cáncer colorrectal (19,4%), seguido del de mama (15,2%) y los de origen hematológico (11,6%). Dentro del grupo de los pacientes con tumores hematológicos (n=36), el 50% tenían linfoma (n=18), el 33,3% mieloma múltiple (n=12), el 8,3% leucemia aguda (n=3) y el 8,3% leucemia crónica (n=3). La mediana de seguimiento tras la suspensión del tratamiento anticoagulante fue de 30,5 meses (RIQ, 15,5–64), y el 32,6% de los pacientes (n=101) fallecieron durante el seguimiento. Las características clínicas de los pacientes se muestran en la **tabla 15**.

Figura 12. Diagrama de flujo de los pacientes, período de inclusión y último seguimiento, pacientes excluidos y motivo de exclusión, y Kaplan Meier con la incidencia de ETV recurrente a los 6 meses tras la suspensión de la anticoagulación.



Abreviaturas: ETV: enfermedad tromboembólica

Tabla 14. Características de los pacientes excluidos del estudio porque continuaron con el tratamiento anticoagulante (hasta que fallecieron o hasta la fecha del último seguimiento).

Variable	Pacientes excluidos (n=486)
Sexo masculino, n (%)	265 (54,5%)
Edad (años); media \pm DS	64,3 \pm 13,3
ETV previa, n (%)	
– TEP	188 (38,7%)
– TVP	173 (35,6%)
– TEP + TVP	101 (20,8%)
– ETV atípica	24 (4,9%)
ETV incidental, n (%)	195 (40,1%)
Catéter venoso central, n (%)	132 (27,2%)
Tipo de cáncer, n (%)	
– Colorrectal	80 (16,4%)
– Pulmón	91 (18,6%)
– Mama	51 (10,5%)
– Hematológico	32 (6,6%)
– Ginecológico	30 (6,1%)
– Vejiga	25 (5,1%)
– Próstata	26 (5,3%)
– Páncreas	27 (5,5%)
– Riñón	20 (4,1%)
– Cerebral	17 (3,5%)
– Cabeza y cuello	15 (3,1%)
– Estómago	6 (1,2%)
– Otros	66 (13,6%)
Metástasis, n (%)	331 (67,8%)
Tratamiento oncológico, n (%)	346 (71,2%)
Estado funcional ECOG \geq 2, n (%)	90 (18,5%)

Abreviaturas: DS: desviación estándar, ETV: enfermedad tromboembólica; TEP: tromboembolia pulmonar, TVP: trombosis venosa profunda, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

5.3.1 Resultados de objetivo primario

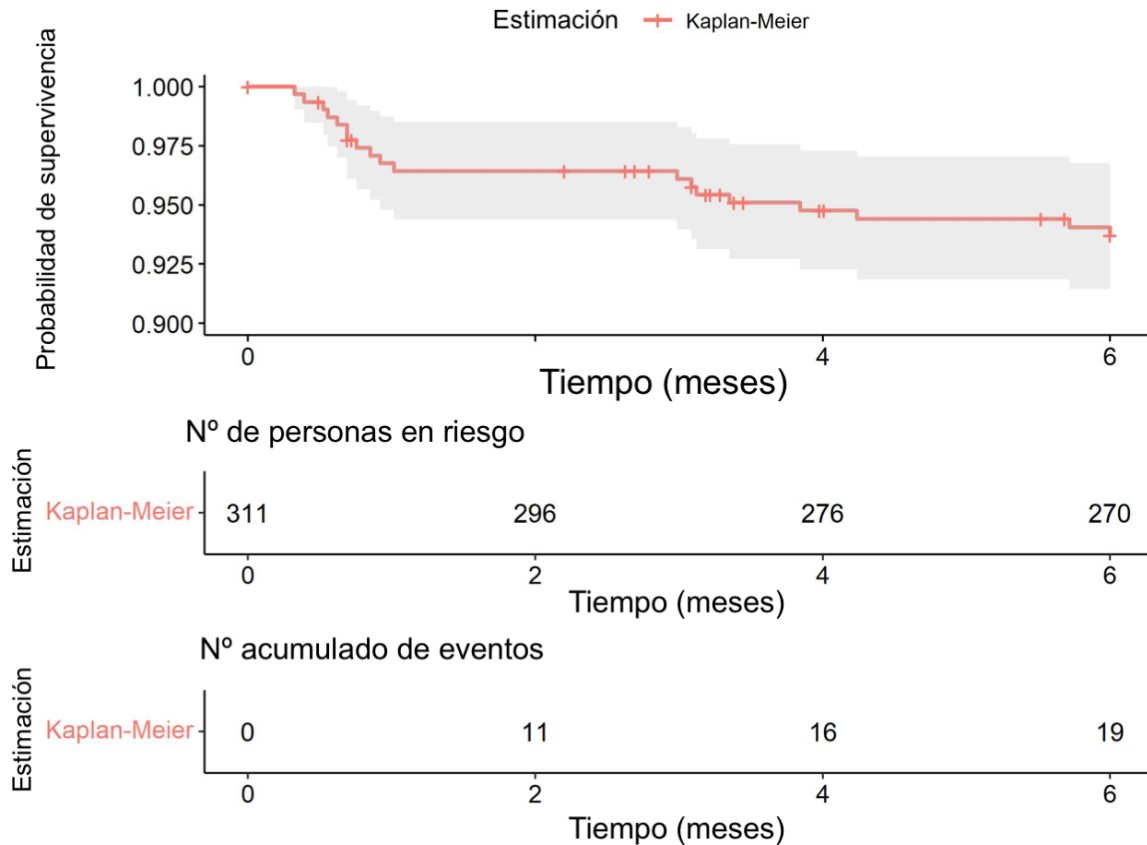
Durante los primeros 6 meses de seguimiento tras la suspensión del tratamiento anticoagulante, 19 de 311 pacientes (6,1%, IC del 95%, 3,5–9,4%) presentaron una ETV recurrente: 13 desarrollaron una TVP, 5 una TEP y 1 paciente presentó una trombosis de localización atípica. La mediana de tiempo desde la suspensión del tratamiento anticoagulante hasta la ETV recurrente fue de 0,9 meses (RIQ, 0,6–3,4), y casi la mitad de los eventos recurrentes ocurrieron en el primer mes (la **figura 13** muestra la curva de Kaplan Meier de la incidencia acumulada de ETV recurrente). La presencia de metástasis fue más frecuente en los pacientes con ETV recurrente en comparación con aquellos que no presentaron un evento recurrente (61,1% versus 31,7%). Las características de los pacientes en función si presentaron una ETV recurrente durante los 6 meses de seguimiento tras la suspensión de la anticoagulación se muestra en la **Tabla 15**.

Tabla 15. Comparación de las características de los pacientes con o sin ETV recurrente a los 6 meses.

Variable	Con ETV recurrente (n=19)	Sin ETV recurrente (n=292)	Cohorte completa (n=311)
Sexo masculino, n (%)	7 (36,8%)	129 (44,3%)	136 (43,7%)
Edad (años); media ± DS	60,6 ± 13	62,8 ± 13,4	62,6 ± 13,4
ETV previa, n (%)			
– TEP	6 (31,6%)	118 (40,7%)	124 (40,1%)
– TVP	9 (47,4%)	111 (38,3%)	120 (38,8%)
– TEP + TVP	4 (21,1%)	36 (12,4%)	40 (12,9%)
– ETV atípica	0 (0%)	25 (8,6%)	25 (8,1%)
ETV incidental, n (%)	5 (26,3%)	141 (48,6%)	146 (47,2%)
Catéter venoso central, n (%)	6 (31,6%)	80 (27,8%)	86 (28,0%)
Tipo de cáncer, n (%)			
– Colorrectal	0 (0%)	60 (20,7%)	60 (19,4%)
– Pulmón	1 (5,3%)	24 (8,3%)	25 (8,1%)
– Mama	2 (10,5%)	45 (15,5%)	47 (15,2%)
– Hematológico	3 (15,8%)	33 (11,4%)	36 (11,7%)
– Ginecológico	1 (5,3%)	22 (7,6%)	23 (7,4%)
– Vejiga	2 (10,5%)	17 (5,9%)	19 (6,1%)
– Próstata	1 (5,3%)	14 (4,8%)	15 (4,9%)
– Páncreas	1 (5,3%)	7 (2,4%)	8 (2,6%)
– Riñón	1 (5,3%)	14 (4,8%)	15 (4,9%)
– Cerebral	0 (0%)	4 (1,7%)	5 (1,6%)
– Cabeza y cuello	1 (5,3%)	14 (4,8%)	15 (4,8%)
– Otros	6 (14,6%)	35 (12,1%)	41 (13,3%)
Razón de suspensión anticoagulación n (%)			
– Remisión completa	5 (27,8%)	131 (45,6%)	136 (43,7%)
– Estabilidad oncológica	8 (44,4%)	122 (42,5%)	130 (41,8%)
– Retirada de catéter	1 (5,6%)	23 (8,0%)	24 (7,7%)
– Hemorragia	0 (0%)	6 (2,1%)	6 (1,9%)
– Trombocitopenia	1 (5,6%)	1 (0,3%)	2 (0,6%)
– Situación terminal	0 (0,0%)	4 (1,4%)	4 (1,3%)
– Evento adverso	3 (16,7%)	0 (0,0%)	3 (1,0%)
Metástasis a la suspensión de la anticoagulación, n (%)	11 (61,1%)	91 (31,7%)	102 (33,4%)
Tratamiento oncológico a la suspensión de la anticoagulación, n (%)	6 (33,3%)	88 (30,7%)	94 (30,8%)
Estado funcional ECOG ≥2 a la suspensión de la anticoagulación, n (%)	0 (0%)	8 (2,7%)	8 (2,7%)

Abreviaturas: DS: desviación estándar, ETV: enfermedad tromboembólica; TEP: tromboembolia pulmonar, TVP: trombosis venosa profunda, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

Figura 13. Curva de Kaplan-Meier que muestra la incidencia acumulada de ETV recurrente a los 6 meses tras la suspensión del tratamiento anticoagulante.



5.3.2 Resultados de objetivos secundarios

Como análisis secundarios, evaluamos la ETV recurrente a los 12 meses tras la suspensión del tratamiento anticoagulante y realizamos un análisis de sensibilidad. Durante los primeros 12 meses tras la suspensión del tratamiento anticoagulante, 27 pacientes desarrollaron una ETV recurrente (8,7%; IC del 95%, 5,8–12,4%). El 76,6% de los pacientes fueron seguidos durante al menos 12 meses tras la suspensión de la anticoagulación. La ETV recurrente se presentó como TVP aislada (n=17), TEP (n=9, incluyendo 1 caso con TVP concomitante), y trombosis de localización atípica (n=1). A los 6 meses tras la

suspensión del tratamiento anticoagulante, fallecieron 20 pacientes (6,4%; IC del 95%, 4–9,8%). La mortalidad por todas las causas fue similar en los pacientes con o sin ETV recurrente (44,4% vs 31,8%, RP, 1,7; IC del 95%, 0,8–3,9).

En el análisis de sensibilidad, la presencia de metástasis se asoció con un mayor riesgo de ETV recurrente (CR, 4,5; IC del 95%, 1,7–11,6; $p=0,007$) (**Figura 14**). La ETV incidental parecía estar relacionada con un menor riesgo de ETV recurrente (CR, 0,4; IC del 95%, 0,1–1,1, $p=0,059$) (**Figura 15**). No encontramos diferencias en las demás variables analizadas (**Tabla 16**).

En el análisis de riesgo competitivo, la presencia de metástasis continuaba asociándose con un mayor riesgo de ETV recurrente (subdistribución de cociente de riesgos [sCR]: 3,8; IC del 95%, 1,54–9,52; $p=0,0039$) y la ETV incidental con un menor riesgo de ETV recurrente (sCR, 0,3; IC del 95%, 0,1–0,79; $p=0,0160$).

Tabla 16. Regresión de Cox con cociente de riesgo y análisis de riesgo competitivo de ETV recurrente a los 6 meses: Resultados de los análisis por subgrupos.

Variable	Regresión Cox CR (IC 95%)	p-valor	Análisis de riesgo competitivo sCR (IC 95%)	p-valor
Metástasis	4,5 (1,7–11,6)	0,007	3,8 (1,54–9,52)	0,0039
ETV incidental	0,4 (0,1–1,1)	0,059	0,3 (0,10–0,79)	0,0160
Sexo (masculino)	0,8 (0,3–1,9)	0,530		
Edad (<65 vs. >65 años)	1,5 (0,6–3,9)	0,375		
Tratamiento oncológico	0,8 (0,4–1,4)	0,345		
Estado funcional ECOG (0 vs. >0)	0,8 (0,2–2,7)	0,708		
Evento TEP (TEP vs. no TEP)	1 (0,4–2,5)	0,986		
Duración de la anticoagulación (<12 meses vs. >12 meses)	0,7 (0,3–1,8)	0,465		

Abreviaturas: CR: cociente de riesgo; sCR: subdistribución cociente riesgo; TVP: trombosis venosa profunda; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; TEP: tromboembolia pulmonar; DS: desviación estándar; ETV: enfermedad tromboembólica venosa.

Figura 14. Curva de Kaplan-Meier que muestra la incidencia acumulada de ETV recurrente tras la suspensión del tratamiento anticoagulante en pacientes con o sin metástasis.

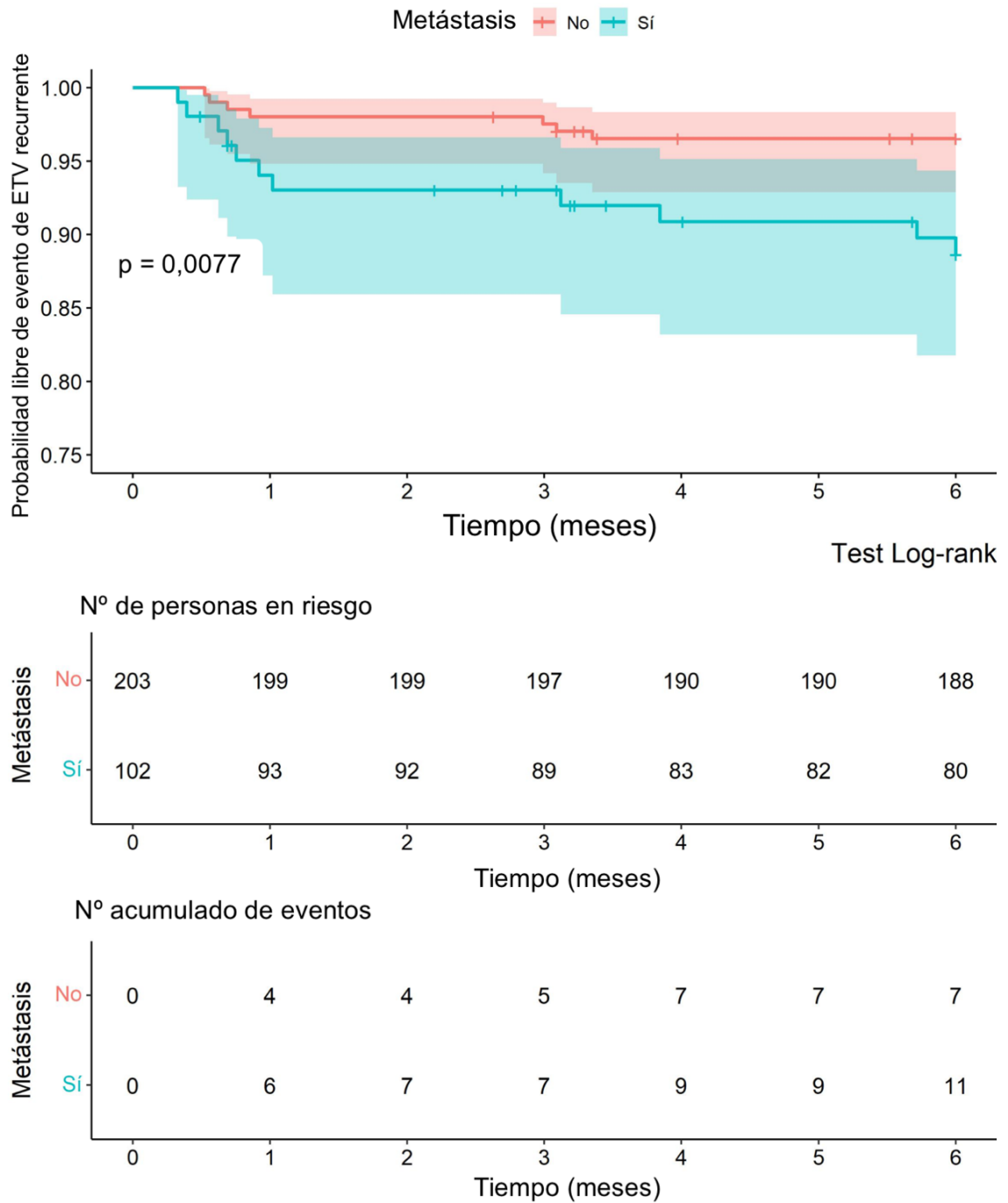
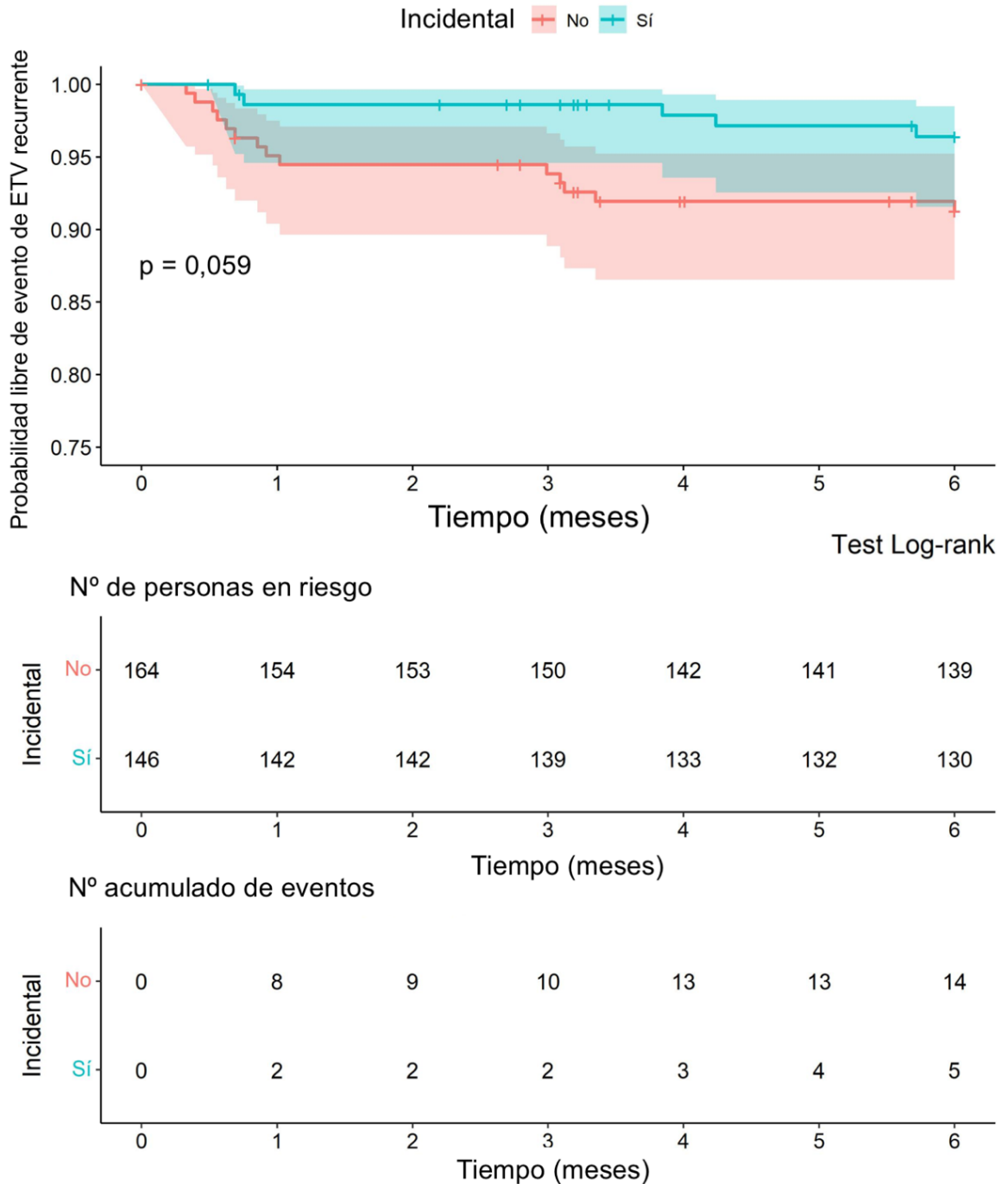


Figura 15. Curva de Kaplan-Meier que muestra la incidencia acumulada de ETV recurrente tras la suspensión del tratamiento anticoagulante en pacientes con o sin ETV incidental.



5.4 Discusión

Este estudio retrospectivo de pacientes consecutivos con trombosis asociada al cáncer que suspendieron el tratamiento anticoagulante encontró una incidencia de la ETV recurrente del 6,1% a los 6 meses y de 8,7% a los 12 meses. La mayoría de los eventos trombóticos recurrentes ocurrieron durante el primer mes (52,6%) tras la suspensión del tratamiento anticoagulante. El análisis univariable mostró que los pacientes que presentaban metástasis tenían un mayor riesgo de ETV recurrente a los 6 y 12 meses, mientras que los pacientes con ETV incidental tenían menos riesgo. Estos hallazgos deben ser confirmados en estudios con un mayor tamaño muestral y que tengan en cuenta otros posibles factores de confusión.

Varios estudios han descrito la tasa de ETV recurrente durante el tratamiento anticoagulante en pacientes con trombosis asociada al cáncer; sin embargo, los datos en relación al riesgo de recurrencia tras la suspensión de la anticoagulación son limitados. Un análisis del registro COMMAND VTE encontró que, tras la suspensión del tratamiento anticoagulante, los pacientes con cáncer presentaban el doble de riesgo de desarrollar una ETV recurrente en comparación con los pacientes sin cáncer, con una incidencia de ETV recurrente del 13,2% a los 3 años¹⁶⁵. Lapébie et al, encontraron que la incidencia acumulada de ETV recurrente fue del 13,5% a los 12 meses de haber suspendido la anticoagulación¹⁴². Las discrepancias en las incidencias informadas probablemente se deben a diferentes diseños de estudio y a la heterogeneidad de los pacientes incluidos, a lo que se debe añadir la complejidad de la atención al paciente con cáncer y los factores de riesgo actuales. Curiosamente, la

mayoría de los eventos trombóticos recurrentes ocurrieron en el primer mes tras la suspensión de la anticoagulación. Este hallazgo es similar a los reportados en pacientes con ETV no provocada. En estos pacientes, el riesgo de ETV recurrente es mayor durante el primer año y disminuye en los años siguientes¹⁶⁶. Por lo tanto, los clínicos que suspenden el tratamiento anticoagulante en pacientes con trombosis asociada al cáncer deben estar atentos a la posibilidad de realizar nuevas pruebas de imagen en pacientes que presenten síntomas compatibles con eventos recurrentes. Sin embargo, estos resultados deben ser confirmados en estudios adicionales y de mayor envergadura.

La información y la evidencia sobre la duración óptima del tratamiento anticoagulante en pacientes con cáncer y trombosis es limitada. A menudo, esto se basa en los resultados de estudios con seguimientos a corto plazo, a pesar de que el riesgo de complicaciones muestra una tendencia no lineal. En el estudio DACUS, que incluyó a pacientes con cáncer y TVP residual, no se encontraron diferencias significativas en la incidencia de ETV recurrente entre los pacientes que suspendieron el tratamiento anticoagulante después de 6 meses y aquellos que continuaron con HBPM durante 6 meses adicionales (21,9% y 15,1%, respectivamente; CR, 1,6; IC del 95%, 0,8–3,0; $p=0,18$)¹⁶⁶.

Nuestro trabajo objetivó que los pacientes con TAC que presentaban metástasis en el momento de la suspensión de la anticoagulación tenían un mayor riesgo de ETV recurrente a los 6 y 12 meses. Estos hallazgos podrían ayudar a identificar a los pacientes que deberían mantener el tratamiento anticoagulante y aquellos casos en los que suspender la anticoagulación sería una opción segura. La presencia de metástasis ha sido identificada previamente como una

variable asociada a la ETV recurrente durante el tratamiento anticoagulante^{167,168}. Una revisión sistemática de 10 estudios (6 observacionales y 4 retrospectivos) que incluyó 4.791 pacientes con trombosis asociada al cáncer informó de 331 casos de ETV recurrente durante el tratamiento anticoagulante, con un mayor riesgo en los pacientes con metástasis (RR, 1,4; IC del 95%, 1,1–1,7; $p=0,01$)¹⁶⁷.

Por otro lado, observamos que los pacientes con ETV incidental presentaban un menor riesgo de ETV recurrente a los 6 y 12 meses tras la suspensión de la anticoagulación. En esa misma línea, un meta-análisis reciente de pacientes con cáncer y trombosis reportó una menor tasa de ETV recurrente durante los primeros 6 meses de tratamiento anticoagulante en los pacientes con ETV incidental en comparación con los pacientes con ETV sintomática (RR, 0,6; IC del 95%, 0,4–0,9)¹⁵⁹. Los autores concluyeron que, aunque los eventos incidentales son clínicamente tan importantes como los sintomáticos, estos podrían estar asociados con un menor riesgo de recurrencia.

Nuestro estudio presenta varias fortalezas. Dado que las directrices actuales de práctica clínica carecen de datos en relación a la suspensión del tratamiento anticoagulante en pacientes con cáncer^{103,118}, este estudio aporta nuevos conocimientos al respecto. Además, el tamaño muestral fue lo suficientemente amplio para realizar un análisis de sensibilidad e identificar las variables asociadas con la ETV recurrente.

Este trabajo presenta algunas limitaciones. En primer lugar, realizamos un análisis retrospectivo de datos individuales de pacientes consecutivos incluidos

en 3 estudios prospectivos, por lo que inicialmente no fue diseñado para analizar los factores de riesgo de ETV recurrente tras la suspensión del tratamiento anticoagulante. Esto podría haber generado un sesgo de selección. No obstante, los pacientes fueron reclutados de forma consecutiva para minimizar este sesgo. En segundo lugar, debido a la naturaleza observacional del estudio, las diferencias en las variables no informadas en los dos grupos podrían haber afectado a los resultados. Además, para cada paciente, el médico clínico tomó la decisión de suspender o no el tratamiento anticoagulante. No obstante, se registraron y describieron las causas de suspensión de la anticoagulación. En tercer lugar, todos los pacientes no recibieron el tratamiento anticoagulante durante el mismo periodo de tiempo antes de la suspensión del mismo, por lo que los pacientes que recibieron tratamiento anticoagulante durante un periodo más prolongado podrían haber tenido un menor riesgo de ETV recurrente. Sin embargo, en el análisis de sensibilidad, no se observaron diferencias entre los pacientes que recibieron tratamiento anticoagulante durante ≤ 12 meses o >12 meses. Por otro lado, solo pudimos analizar las variables asociadas a la ETV recurrente mediante el análisis de regresión de Cox univariable. El análisis multivariable no se pudo realizar debido al tamaño reducido de la muestra. Además, la capacidad para analizar interacciones y factores de confusión se vio limitada debido al pequeño número de eventos. No obstante, los análisis de riesgos competitivos y el análisis de sensibilidad se realizaron para abordar parcialmente esta limitación. En cuarto lugar, aunque la mayoría de los pacientes reclutados en nuestro centro eran de raza caucásica, no se incluyeron datos sobre la raza/etnia.

En el apéndice se encuentra el artículo titulado “Riesgo de trombosis recurrente asociada al cáncer tras la suspensión del tratamiento anticoagulante¹⁶⁹” en su versión original. Revista *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis (RPTH)*. Factor de impacto 4,6.

**EVIDENCIA ADICIONAL PUBLICADA
POR EL EQUIPO INVESTIGADOR**

6. EVIDENCIA ADICIONAL PUBLICADA POR EL EQUIPO INVESTIGADOR

Durante los años de realización de la tesis doctoral, he tenido la oportunidad de participar en otros proyectos relacionados con el campo de la enfermedad tromboembólica, los cuales detallaré a continuación.

Primer firmante del artículo titulado *“Análisis Casos-Controles del impacto de la Anemia en la calidad de vida de los pacientes con Cáncer: ESTUDIO Qca”*¹⁷⁰, que fue un análisis *post hoc* de una cohorte prospectiva multicéntrica de pacientes con trombosis asociada al cáncer. En este estudio, se incluyeron casos (pacientes con anemia) y controles (pacientes sin anemia). En cuanto a los resultados, se observó que los pacientes oncológicos con anemia tenían una peor calidad de vida estadística y clínicamente relevante, objetivada mediante cuestionarios de calidad de vida (EORTC QLQ-C30 y EQ-5D-3L). Este artículo, en el que soy la autora principal, se publicó en 2021 en la revista *Cancers* (Q1 con un Factor de Impacto de 6.575).

El artículo titulado *“Comentario sobre: Severidad del tromboembolismo pulmonar al diagnóstico inicial y hallazgos clínicos a largo plazo: Desde el Registro COMMAND VTE”*¹⁷¹ fue una editorial publicada en la que se aborda el trabajo de Yamashita, en el cual se observó un incremento en las secuelas a largo en los pacientes con TEP masivo al diagnóstico según los datos del registro COMMAND-VTE. Estos hallazgos contrastan con los encontrados en pacientes del Registro RIETE. Por ello, el comentario destaca la necesidad de llevar a cabo más investigaciones para comprender mejor el impacto clínico a largo plazo de los pacientes con TEP masivo en el momento del diagnóstico inicial. Esta

editorial se publicó en 2021 en la revista "*International Journal of Cardiology*" (Q2 con un Factor de Impacto de 2.974). La Dra. Samira Marín Romero es la primera autora de este trabajo.

El artículo de "*Trombosis venosa profunda y metástasis cerebrales. Informe de caso y revisión sistemática*"¹⁷² expone el caso de un paciente con TVP y metástasis cerebrales y revisa la evidencia disponible sobre el manejo anticoagulante de pacientes con TVP y metástasis cerebrales. La evidencia actual disponible sugiere que, en los pacientes con TVP y metástasis cerebrales, la primera opción de tratamiento anticoagulante debe ser la HBPM. Además, en el caso de pacientes con TVP y riesgo de hemorragia se podrían considerar dosis intermedias de anticoagulación. Este trabajo fue publicado en 2021 en la revista *Thrombosis Research* (Q1 con un Factor de Impacto 7,5), siendo el Dr. Sergio López el primer autor.

En ese mismo año, se publicó el artículo "*Análisis de las indicaciones y complicaciones de los pacientes con enfermedad tromboembólica venosa a los que se ha colocado filtro de vena cava inferior*"¹⁷³ en el que el objetivo fue analizar las complicaciones, tanto a corto como a largo plazo, de los pacientes con uso de filtro VCI, y comparar dichos resultados con una serie histórica publicada anteriormente. Los resultados demostraron que en pacientes con ETV, la colocación de filtro de VCI cuando existe una contraindicación del tratamiento anticoagulante fue eficaz y segura, con una tasa de complicaciones similar a las series publicadas previamente. Dicho trabajo fue publicado en la revista "*Archivos de bronconeumología*" (Q1 con un Factor de Impacto 8), con el Dr. Sergio López como primer autor.

Primer firmante del artículo titulado “*Comentario sobre: Apixabán en dosis bajas en el tratamiento prolongado de la trombosis asociada al cáncer: ¿menos es más?*”¹⁷⁴ donde se aborda el artículo de Larsen sobre el uso de dosis bajas de apixabán en el tratamiento prolongado (30 meses) de la TAC tras 6 meses de tratamiento completo. Los resultados de este trabajo sugieren que una dosis baja de apixabán podría utilizarse como tratamiento prolongado en pacientes con TAC. Sin embargo, tras analizar las limitaciones del estudio (un solo brazo, diseño post-hoc) y comparar dichos resultados con la evidencia actual, el comentario concluye que deberían realizarse futuros ensayos controlados aleatorizados que comparen diferentes dosis de tratamiento anticoagulante (dosis profiláctica/terapéutica de heparina de bajo peso molecular frente a dosis completa/baja de ACOD) para analizar la seguridad y eficacia en el tratamiento prolongado de pacientes con CAT. Este comentario en el que soy la autora principal, fue publicado en *Journal of Thrombosis and Haemostasis* (Q1 con un Factor de Impacto 10,4).

El trabajo titulado “*Tratamiento con Heparina de Bajo Peso Molecular más allá de los 12 meses en paciente con trombosis asociada al cáncer*”¹⁷⁵ evaluó la seguridad de la HBPM a largo plazo, analizando la tasa de HCR durante el tratamiento anticoagulante con HBPM comparando aquellos pacientes que recibieron tratamiento anticoagulante durante un año (periodo 1-12 meses) frente a aquellos pacientes que recibieron HBPM más de un año (periodo 12-24 meses). Los resultados demostraron que los pacientes del grupo de 12 a 24 meses tuvieron menos HCR que los del grupo de 1 a 12 meses (CR 0,2, IC 95% 0,1-0,4; $p < 0,001$), por lo que se pudo concluir que en pacientes con trombosis

asociada al cáncer la anticoagulación a largo plazo, más allá de un año, es segura. Este artículo fue publicado en 2022 en la revista *British Journal of Cancer (Haemostasis)* (Q1 con un Factor de Impacto 8,8) en el que el Dr. Sergio López es el primer autor.

Primer firmante del trabajo titulado “*Falta de financiación de los anticoagulantes orales de acción directa para el tratamiento de la tromboembolia pulmonar en España: Porqué y hasta cuando*”¹⁷⁶ analiza las razones detrás de esta carencia. El principal inconveniente para el uso de ACOD en España es el reembolso. Aún así, existen varias formas de superar este reto, como la negociación de precios, la adquisición conjunta, la licitación competitiva, los consorcios de patentes y el uso ampliado de genéricos. A pesar de haber recibido la autorización de comercialización por parte de las Autoridades Regulatoras y de haber demostrado ser coste-efectivos, España no financia actualmente los anticoagulantes orales directos para el tratamiento de la ETV, por lo que los pacientes deben asumir ellos mismos la totalidad de los costes. Esta falta de financiación no puede justificarse ni desde el punto de vista científico ni desde el económico. En la editorial se comenta la evidencia disponible sobre los ACODs en la ETV. Este trabajo fue publicado en 2023 en la revista *Archivos de bronconeumología* (Q1 con un Factor de Impacto 8), siendo yo misma la primera autora.

Primer firmante del trabajo titulado “*¿Cuándo deberíamos recurrir a la radiología intervencionista en el tratamiento de la tromboembolia pulmonar aguda?*”¹⁷⁷ analiza los diferentes escenarios donde la terapia percutánea dirigida por catéter (TDC) puede ser útil y resume los diferentes ensayos clínicos en curso en este

campo. Hoy en día se considera el papel de la TDC en pacientes con TEP de alto riesgo o intermedio-alto que sufren deterioro hemodinámico durante la hospitalización y que presentan sangrado activo, alto riesgo de sangrado o cuando falla la fibrinólisis sistémica. Actualmente, los resultados con TDC son prometedores, pero la evidencia sobre la eficacia y la seguridad sigue siendo baja. Por ello, los ensayos clínicos que se encuentran en marcha podrían suponer una revolución en el tratamiento de la TEP. Este artículo ha sido publicado en la revista *Breathe, European Respiratory Society* (Q3 con un Factor de Impacto 1,18).

Además de esto, durante este periodo de doctorado, he participado en numerosas comunicaciones y pósteres en Congresos nacionales e internacionales.

Por otro lado, en el año 2021 finalice el Máster Oficial Universitario en Investigación Biomédica, impartido por la Universidad de Sevilla en el Instituto de Biomedicina. El trabajo fin de máster titulado “P-selectina, dímero D y factor tisular en la predicción de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con cáncer” se llevo a cabo en el laboratorio del Instituto de Investigación Biomédica de Sevilla (IBiS).

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

A lo largo de esta tesis, se han abordado diversas situaciones no resueltas previamente en el ámbito de la ETV asociada al cáncer. Estos tres estudios han contribuido a aumentar nuestra comprensión de cómo abordar estas cuestiones, especialmente en lo que respecta a la duración óptima del tratamiento anticoagulante en pacientes con cáncer y trombosis, y en el manejo de la ETV incidental en el paciente oncológico. Las conclusiones de esta tesis doctoral son las siguientes:

1. Nuestro primer artículo reveló que, en pacientes con cáncer y TEP incidental, la presencia de TVP incidental concomitante no se asoció con una peor supervivencia. Un tercio de todos los pacientes con cáncer que presentaban TEP incidental tenían una mayor probabilidad de tener una TVP incidental. Las variables asociadas con la mortalidad por todas las causas fueron el bajo peso y la presencia de metástasis.
2. El segundo artículo demostró que los pacientes con cáncer y ETV incidental presentaban tasas similares de ETV recurrente y hemorragia clínicamente relevante en el seguimiento a largo plazo a los pacientes con cáncer y ETV sintomática. Sin embargo, a los 6 meses de seguimiento, los pacientes con ETV incidental presentaron una mayor tasa de hemorragias clínicamente relevantes y una menor tasa de ETV recurrente.

3. El último artículo concluyó que en pacientes con trombosis asociada al cáncer en los que se suspende el tratamiento anticoagulante, la incidencia de ETV recurrente a los 6 y 12 meses fue del 6,1% y del 8,7% respectivamente. La presencia de metástasis se asoció a un mayor riesgo de ETV recurrente tras suspender tratamiento anticoagulante. Por otro lado, los pacientes con ETV incidental podrían tener un menor riesgo de eventos recurrentes tras la suspensión de la anticoagulación. Estos hallazgos podrían ser de gran utilidad para identificar a aquellos pacientes que se beneficiarían de continuar con la terapia anticoagulante y aquellos casos en los que podría interrumpir de manera segura.

REFERENCIAS

8. REFERENCIAS

1. Horattas M, Wright D, Fenton A, et al. Changing concepts of deep venous thrombosis of the upper extremity--report of a series and review of the literature. *undefined*. 1988.
2. Girard P, Sanchez O, Leroyer C, et al. Deep Venous Thrombosis in Patients With Acute Pulmonary Embolism: Prevalence, Risk Factors, and Clinical Significance. *Chest*. 2005;128(3):1593-1600. doi:10.1378/CHEST.128.3.1593
3. Jiménez D, Aujesky D, Díaz G, et al. Prognostic significance of deep vein thrombosis in patients presenting with acute symptomatic pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(9):983-991. doi:10.1164/RCCM.200908-1204OC
4. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):3-14. doi:10.1007/s11239-015-1311-6
5. Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. A Population-Based Perspective of the Hospital Incidence and Case-Fatality Rates of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med*. 1991;151(5):933-938. doi:10.1001/ARCHINTE.1991.00400050081016
6. Zakai NA, McClure LA, Judd SE, et al. Racial and regional differences in venous thromboembolism in the United States in 3 cohorts. *Circulation*. 2014;129(14):1502-1509. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006472
7. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of idiopathic deep venous thrombosis and secondary thromboembolism among ethnic groups in California. *Ann Intern Med*. 1998;128(9):737-740. doi:10.7326/0003-4819-128-9-199805010-00006
8. Enfermedad Tromboembólica Venosa en España Grupo Multidisciplinar para el Estudio de la Enfermedad Tromboembólica en España Enfermedad Tromboembólica Venosa en España.

9. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Trends in the Incidence of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: A 25-Year Population-Based Study. *Arch Intern Med.* 1998;158(6):585-593. doi:10.1001/ARCHINTE.158.6.585
10. K M Moser, P F Fedullo, J K LitleJohn, R Crawford. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *JAMA J Am Med Assoc.* 1994;271(7):223-225. doi:10.1001/JAMA.272.7.517B
11. Schulman S, Lindmarker P, Holmström M, et al. Post-thrombotic syndrome, recurrence, and death 10 years after the first episode of venous thromboembolism treated with warfarin for 6 weeks or 6 months. *J Thromb Haemost.* 2006;4(4):734-742. doi:10.1111/J.1538-7836.2006.01795.X
12. Van Dongen CJJ, Vink R, Hutten BA, Büller HR, Prins MH. The incidence of recurrent venous thromboembolism after treatment with vitamin K antagonists in relation to time since first event: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2003;163(11):1285-1293. doi:10.1001/ARCHINTE.163.11.1285
13. Patel P, Patel P, Bhatt M, et al. Systematic review and meta-analysis of outcomes in patients with suspected pulmonary embolism. *Blood Adv.* 2021;5(8):2237-2244. doi:10.1182/BLOODADVANCES.2020002398
14. Gussoni G, Frasson S, Regina M La, Micco P Di, Monreal M. Three-month mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. Findings from the RIETE registry. *Thromb Res.* 2013;131(1):24-30. doi:10.1016/J.THROMRES.2012.10.007
15. Jiménez D, De Miguel-Díez J, Guijarro R, et al. Trends in the Management and Outcomes of Acute Pulmonary Embolism: Analysis From the RIETE Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(2):162-170. doi:10.1016/J.JACC.2015.10.060
16. Tratamiento domiciliario de la trombosis venosa profunda: Comparación de costes con la hospitalización convencional.
17. Piazza G. Venous Thromboembolism and Cancer. *Circulation.* 2013;128(24):2614-2618. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002702
18. Heit JA, Sobell JL, Li H, Sommer SS. The incidence of venous

- thromboembolism among Factor V Leiden carriers: a community-based cohort study. *J Thromb Haemost.* 2005;3(2):305-311. doi:10.1111/J.1538-7836.2004.01117.X
19. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, et al. Relative Impact of Risk Factors for Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: A Population-Based Study. *Arch Intern Med.* 2002;162(11):1245-1248. doi:10.1001/ARCHINTE.162.11.1245
 20. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A Common Genetic Variation in the 3'-Untranslated Region of the Prothrombin Gene Is Associated With Elevated Plasma Prothrombin Levels and an Increase in Venous Thrombosis. *Blood.* 1996;88(10):3698-3703. doi:10.1182/BLOOD.V88.10.3698.BLOODJOURNAL88103698
 21. Coppens M, Reijnders JH, Middeldorp S, Doggen CJM, Rosendaal FR. Testing for inherited thrombophilia does not reduce the recurrence of venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2008;6(9):1474-1477. doi:10.1111/J.1538-7836.2008.03055.X
 22. Klok FA, Ageno W, Ay C, et al. Optimal follow-up after acute pulmonary embolism: a position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function, in collaboration with the European Society of Cardiology Working Group on Atherosclerosis and Vascular Biology, endorsed by the European Respiratory Society. *Eur Heart J.* 2022;43(3):183-189. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHAB816
 23. Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, Cosmi B, Geersing GJ, Kyrle PA. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost.* 2016;14(7):1480-1483. doi:10.1111/jth.13336
 24. Motte S, Samama CM, Guay J, Barré J, Borg JY, Rosencher N. Prevention of postoperative venous thromboembolism. Risk assessment and methods of prophylaxis. *Can J Anaesth.* 2006;53(6 Suppl). doi:10.1007/BF03022254

25. Bjørnará BT, Gudmundsen TE, Dahl OE. Frequency and timing of clinical venous thromboembolism after major joint surgery. *J Bone Joint Surg Br.* 2006;88(3):386-391. doi:10.1302/0301-620X.88B3.17207
26. Heit JA. Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors. *J Thromb Haemost.* 2005;3(8):1611-1617. doi:10.1111/J.1538-7836.2005.01415.X
27. Spencer FA, Gore JM, Lessard D, Douketis JD, Emery C, Goldberg RJ. Patient outcomes after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: the Worcester Venous Thromboembolism Study. *Arch Intern Med.* 2008;168(4):425-430. doi:10.1001/ARCHINTERNMED.2007.69
28. Tsoran I, Saharov G, Brenner B, et al. Prolonged travel and venous thromboembolism findings from the RIETE registry. *Thromb Res.* 2010;126(4):287-291. doi:10.1016/j.thromres.2010.06.015
29. Lee AYY, Levine MN, Butler G, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of catheter-related thrombosis in adult patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(9):1404-1408. doi:10.1200/JCO.2005.03.5600
30. Kujovich JL. Hormones and pregnancy: thromboembolic risks for women. *Br J Haematol.* 2004;126(4):443-454. doi:10.1111/J.1365-2141.2004.05041.X
31. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: A 30-year population-based study. *Ann Intern Med.* 2005;143(10). doi:10.7326/0003-4819-143-10-200511150-00006
32. Aaro LA, Juergens JL. Thrombophlebitis associated with pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1971;109(8):1128-1133. doi:10.1016/0002-9378(71)90651-X
33. Blanco-Molina Á, Rota L, Di Micco P, et al. Venous thromboembolism during pregnancy, postpartum or during contraceptive use. *Thromb Haemost.* 2010;103(2):306-311. doi:10.1160/TH09-08-0559
34. Van Hylckama Vlieg A, Middeldorp S. Hormone therapies and venous thromboembolism: where are we now? *J Thromb Haemost.* 2011;9(2):257-

266. doi:10.1111/J.1538-7836.2010.04148.X
35. Blanco-Molina Á, Monreal M. Venous thromboembolism in women taking hormonal contraceptives. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010;8(2):211-215. doi:10.1586/erc.09.175
36. Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Løkkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ.* 2011;343. doi:10.1136/BMJ.D6423
37. Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, et al. A Prospective Study of Risk Factors for Pulmonary Embolism in Women. *JAMA.* 1997;277(8):642-645. doi:10.1001/JAMA.1997.03540320044033
38. Næss IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost.* 2007;5(4):692-699. doi:10.1111/J.1538-7836.2007.02450.X
39. Prandoni P, Lensing AWA, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood.* 2002;100(10):3484-3488. doi:10.1182/BLOOD-2002-01-0108
40. Schved JF, Dupuy-Fons C, Biron C, Quéré I, Janbon C. A prospective epidemiological study on the occurrence of antiphospholipid antibody: the Montpellier Antiphospholipid (MAP) Study. *Haemostasis.* 1994;24(3):175-182. doi:10.1159/000217099
41. Scully M, Gates C, Neave L. How we manage patients with heparin induced thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2016;174(1):9-15. doi:10.1111/BJH.14102
42. Kappelman MD, Horvath-Puho E, Sandler RS, et al. Thromboembolic risk among Danish children and adults with inflammatory bowel diseases: a population-based nationwide study. *Gut.* 2011;60(7):937-943. doi:10.1136/GUT.2010.228585
43. Stricker H. Venous thromboembolism and cancer: pathophysiology and

- incidence. *Vasa*. 2014;43(4):239-243. doi:10.1024/0301-1526/A000358
44. Falanga A, Marchetti M, Vignoli A. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects. *J Thromb Haemost*. 2013;11(2):223-233. doi:10.1111/JTH.12075
 45. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*. 2013;122(10):1712-1723. doi:10.1182/blood-2013-04-460121
 46. Sud R, Khorana AA. Cancer-associated thrombosis: risk factors, candidate biomarkers and a risk model. *Thromb Res*. 2009;123(SUPPL. 4):S18-S21. doi:10.1016/S0049-3848(09)70137-9
 47. Lee AYY, Levine MN. Venous Thromboembolism and Cancer: Risks and Outcomes. *Circulation*. 2003;107(SUPPL. 23). doi:10.1161/01.CIR.0000078466.72504.AC
 48. 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):458-464. doi:10.1001/ARCHINTE.166.4.458
 49. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer*. 2007;110(10):2339-2346. doi:10.1002/CNCR.23062
 50. 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(1):57-65. doi:10.1160/TH15-08-0686
 51. Epstein AS, Soff GA, Capanu M, et al. Analysis of incidence and clinical outcomes in patients with thromboembolic events and invasive exocrine pancreatic cancer. *Cancer*. 2012;118(12):3053-3061. doi:10.1002/CNCR.26600
 52. Van Es N, Le Gal G, Otten HM, et al. Screening for Occult Cancer in Patients With Unprovoked Venous Thromboembolism: A Systematic

- Review and Meta-analysis of Individual Patient Data. *Ann Intern Med.* 2017;167(6):410-417. doi:10.7326/M17-0868
53. Gade IL, Brækkan SK, Næss IA, et al. The impact of initial cancer stage on the incidence of venous thromboembolism: the Scandinavian Thrombosis and Cancer (STAC) Cohort. *J Thromb Haemost.* 2017;15(8):1567-1575. doi:10.1111/JTH.13752
54. 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. doi:10.1182/BLOOD-2007-10-116327
55. Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2012;9(7). doi:10.1371/JOURNAL.PMED.1001275
56. Gale A, Gordon S. Update on tumor cell procoagulant factors. *Acta Haematol.* 2001;106(1-2):25-32. doi:10.1159/000046586
57. Den Exter PL, Goñez V, Jiménez D, et al. A clinical prognostic model for the identification of low-risk patients with acute symptomatic pulmonary embolism and active cancer. *Chest.* 2013;143(1):138-145. doi:10.1378/CHEST.12-0964
58. Alcalay A, Wun T, Khatri V, et al. Venous Thromboembolism in Patients With Colorectal Cancer: Incidence and Effect on Survival. *J Clin Oncol.* 2016;24(7):1112-1118. doi:10.1200/JCO.2005.04.2150
59. Haddad TC, Greeno EW. Chemotherapy-induced thrombosis. *Thromb Res.* 2006;118(5):555-568. doi:10.1016/J.THROMRES.2005.10.015
60. Seng S, Liu Z, Chiu SK, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer treated with Cisplatin: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2012;30(35):4416-4426. doi:10.1200/JCO.2012.42.4358
61. Deitcher SR, Gomes MPV. The risk of venous thromboembolic disease associated with adjuvant hormone therapy for breast carcinoma: a systematic review. *Cancer.* 2004;101(3):439-449. doi:10.1002/CNCR.20347

62. Aydiner A. Meta-analysis of breast cancer outcome and toxicity in adjuvant trials of aromatase inhibitors in postmenopausal women. *Breast*. 2013;22(2):121-129. doi:10.1016/J.BREAST.2013.01.014
63. Amir E, Seruga B, Niraula S, Carlsson L, Ocaña A. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(17):1299-1309. doi:10.1093/JNCI/DJR242
64. Totzeck M, Mincu RI, Rassaf T. Cardiovascular Adverse Events in Patients With Cancer Treated With Bevacizumab: A Meta-Analysis of More Than 20 000 Patients. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(8). doi:10.1161/JAHA.117.006278
65. Hurwitz HI, Saltz LB, Van Cutsem E, et al. Venous thromboembolic events with chemotherapy plus bevacizumab: a pooled analysis of patients in randomized phase II and III studies. *J Clin Oncol*. 2011;29(13):1757-1764. doi:10.1200/JCO.2010.32.3220
66. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(16):1232-1239. doi:10.1093/JNCI/DJM086
67. Canonico ME, Santoro C, Avvedimento M, et al. Venous Thromboembolism and Cancer: A Comprehensive Review from Pathophysiology to Novel Treatment. *Biomol* 2022, Vol 12, Page 259. 2022;12(2):259. doi:10.3390/BIOM12020259
68. Razak NBA, Jones G, Bhandari M, Berndt MC, Metharom P. Cancer-Associated Thrombosis: An Overview of Mechanisms, Risk Factors, and Treatment. *Cancers (Basel)*. 2018;10(10). doi:10.3390/CANCERS10100380
69. Font C, Carmona-Bayonas A, Plasencia JM, et al. Embolia pulmonar en el paciente oncológico: bases para el estudio EPIPHANY. *Med Clin (Barc)*. 2015;144(S1):31-37. doi:10.1016/S0025-7753(15)30016-6
70. Pachon-Olmos V, Ramos-Gallo MJ, Antonio-Rebollo M et al. Manejo de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes oncológicos: guías de

- práctica clínica española. *MedClin*. 2014;144:3-15.
71. Anand SS, Wells PS, Hunt D, Brill-Edwards P, Cook D, Ginsberg JS. Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA*. 1998;279(14):1094-1099. doi:10.1001/JAMA.279.14.1094
 72. Ginsberg JS, Wells PS, Kearon C, et al. Sensitivity and specificity of a rapid whole-blood assay for D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 1998;129(12):1006-1011. doi:10.7326/0003-4819-129-12-199812150-00003
 73. Marcelo P V Gomes, Steven R Deitcher. Diagnosis of venous thromboembolic disease in cancer patients. *Oncology*. 2003;1:126-135.
 74. Douma RA, van Sluis GL, Kamphuisen PW, et al. Clinical decision rule and D-dimer have lower clinical utility to exclude pulmonary embolism in cancer patients. Explanations and potential ameliorations. *Thromb Haemost*. 2010;104(4):831-836. doi:10.1160/TH10-02-0093
 75. Carrier M, Lee AYY, Bates SM, Anderson DR, Wells PS. Accuracy and usefulness of a clinical prediction rule and D-dimer testing in excluding deep vein thrombosis in cancer patients. *Thromb Res*. 2008;123(1):177-183. doi:10.1016/J.THROMRES.2008.05.002
 76. Johnson SA, Stevens SM, Woller SC, et al. Risk of deep vein thrombosis following a single negative whole-leg compression ultrasound: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2010;303(5):438-445. doi:10.1001/JAMA.2010.43
 77. Needleman L, Cronan JJ, Lilly MP, et al. Ultrasound for Lower Extremity Deep Venous Thrombosis: Multidisciplinary Recommendations From the Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Circulation*. 2018;137(14):1505-1515. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030687
 78. Streiff MB. Diagnosis and initial treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(29):4889-4894. doi:10.1200/JCO.2009.23.5788
 79. Agnelli G, Verso M, Ageno W, et al. The MASTER registry on venous thromboembolism: description of the study cohort. *Thromb Res*.

- 2008;121(5):605-610. doi:10.1016/J.THROMRES.2007.06.009
80. Stein PD, Beemath A, Matta F, et al. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism: data from PIOPED II. *Am J Med.* 2007;120(10):871-879. doi:10.1016/J.AMJMED.2007.03.024
81. Worsley DF, Alavi A, Aronchick JM, Chen JTT, Greenspan RH, Ravin CE. Chest radiographic findings in patients with acute pulmonary embolism: observations from the PIOPED Study. *Radiology.* 1993;189(1):133-136. doi:10.1148/RADIOLOGY.189.1.8372182
82. Douma RA, Mos ICM, Erkens PMG, et al. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study. *Ann Intern Med.* 2011;154(11):709-718. doi:10.7326/0003-4819-154-11-201106070-00002
83. Carrier M, Righini M, Wells PS, et al. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *J Thromb Haemost.* 2010;8(8):1716-1722. doi:10.1111/J.1538-7836.2010.03938.X
84. Ghaye B, Szapiro D, Mastora I, et al. Peripheral pulmonary arteries: how far in the lung does multi-detector row spiral CT allow analysis? *Radiology.* 2001;219(3):629-636. doi:10.1148/RADIOLOGY.219.3.R01JN32629
85. Patel S, Kazerooni EA, Cascade PN. Pulmonary embolism: optimization of small pulmonary artery visualization at multi-detector row CT. *Radiology.* 2003;227(2):455-460. doi:10.1148/RADIOL.2272011139
86. Mos ICM, Klok FA, Kroft LJM, De Roos A, Huisman M V. Imaging tests in the diagnosis of pulmonary embolism. *Semin Respir Crit Care Med.* 2012;33(2):138-143. doi:10.1055/S-0032-1311792
87. Douma RA, Kok MGM, Verberne LM, Kamphuisen PW, Büller HR. Incidental venous thromboembolism in cancer patients: prevalence and consequence. *Thromb Res.* 2010;125(6). doi:10.1016/J.THROMRES.2010.02.010
88. Glaser JE, Chamrathy M, Haramati LB, Esses D, Freeman LM. Successful

- and safe implementation of a trinary interpretation and reporting strategy for V/Q lung scintigraphy. *J Nucl Med.* 2011;52(10):1508-1512. doi:10.2967/JNUMED.111.090753
89. Bajc M, Olsson B, Palmer J, Jonson B. Ventilation/Perfusion SPECT for diagnostics of pulmonary embolism in clinical practice. *J Intern Med.* 2008;264(4):379-387. doi:10.1111/J.1365-2796.2008.01980.X
90. Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, et al. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2007;298(23):2743-2753. doi:10.1001/JAMA.298.23.2743
91. Konstantinides S V., Meyer G, Galié N, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J.* 2019;54(3). doi:10.1183/13993003.01647-2019
92. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016;149(2):315-352. doi:10.1016/J.CHEST.2015.11.026
93. Jaff MR, McMurry MS, Archer SL, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123(16):1788-1830. doi:10.1161/CIR.0B013E318214914F
94. Marti C, John G, Konstantinides S, et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2015;36(10):605-614. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHU218
95. Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, Grodstein F, Goldhaber SZ. Attenuation over 24 hours of the efficacy of thrombolysis of pulmonary embolism among patients with cancer. *Am Heart J.* 1997;134(4):603-607. doi:10.1016/S0002-8703(97)70041-3

96. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. *Circulation*. 2006;113(4):577-582. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592592
97. Kuo WT, Gould MK, Louie JD, Rosenberg JK, Sze DY, Hofmann L V. Catheter-directed therapy for the treatment of massive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis of modern techniques. *J Vasc Interv Radiol*. 2009;20(11):1431-1440. doi:10.1016/J.JVIR.2009.08.002
98. Decousus H. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation*. 2005;112(3):416-422. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.512834
99. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39(16):1330-1393. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHY136
100. Agnelli G, Bergqvist D, Cohen AT, Callus AS, Gent M. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. *Br J Surg*. 2005;92(10):1212-1220. doi:10.1002/BJS.5154
101. HR B, BL D, H D, et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2004;140(11):867. doi:10.7326/0003-4819-140-11-200406010-00007
102. EA A, SR V, S G, et al. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane database Syst Rev*. 2011;136(6):2403. doi:10.1002/14651858.CD006649.PUB5
103. 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(7):e334-e347. doi:10.1016/S1470-2045(22)00160-7
104. Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, Gould M, Samama MM, Weitz JI. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):141S-159S. doi:10.1378/CHEST.08-0689
 105. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv*. 2020;4(19):4693-4738. doi:10.1182/BLOODADVANCES.2020001830
 106. Lobo JL, Alonso S, Arenas J, et al. Multidisciplinary Consensus for the Management of Pulmonary Thromboembolism. *Arch Bronconeumol*. 2022;58(3):246-254. doi:10.1016/J.ARBRES.2021.01.031
 107. 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. doi:10.1016/J.CHEST.2021.07.055
 108. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;361(24):2342-2352. doi:10.1056/NEJMOA0906598
 109. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*. 2014;129(7):764-772. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004450
 110. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363(26):2499-2510. doi:10.1056/NEJMOA1007903
 111. Büller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012;366(14). doi:10.1056/NEJMOA1113572
 112. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369(9):25-26.

- doi:10.1056/NEJMOA1302507
113. The Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369(15):1406-1415.
doi:10.1056/NEJMOA1306638/SUPPL_FILE/NEJMOA1306638_DISCLOSURES.PDF
114. Van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Büller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood*. 2014;124(12):1968-1975. doi:10.1182/BLOOD-2014-04-571232
115. Farge D, Frere C, Connors JM, et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2019;20(10):e566-e581. doi:10.1016/S1470-2045(19)30336-5
116. Schulman S, Konstantinides S, Hu Y, Tang L V. Venous Thromboembolic Diseases: Diagnosis, Management and Thrombophilia Testing: Observations on NICE Guideline [NG158]. 2020. doi:10.1055/s-0040-1712913
117. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020;38(5):496-520. doi:10.1200/JCO.19.01461
118. 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
119. Di Nisio M, van Es N, Carrier M, et al. Extended treatment with edoxaban in cancer patients with venous thromboembolism: A post-hoc analysis of the Hokusai-VTE Cancer study. *J Thromb Haemost*. 2019;17(11):1866-1874. doi:10.1111/JTH.14561
120. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the Treatment of

- Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1599-1607.
doi:10.1056/NEJMOA1915103/SUPPL_FILE/NEJMOA1915103_DATA-SHARING.PDF
121. Marshall A, Levine M, Hill C, et al. Treatment of cancer-associated venous thromboembolism: 12-month outcomes of the placebo versus rivaroxaban randomization of the SELECT-D Trial (SELECT-D: 12m). *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):905-915. doi:10.1111/JTH.14752
 122. McBane 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(2):411-421. doi:10.1111/JTH.14662
 123. Mahé I, Chidiac J, Bertoletti L, et al. The Clinical Course of Venous Thromboembolism May Differ According to Cancer Site. *Am J Med.* 2017;130(3):337-347. doi:10.1016/J.AMJMED.2016.10.017
 124. Louzada ML, Carrier M, Lazo-Langner A, et al. Development of a clinical prediction rule for risk stratification of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer-associated venous thromboembolism. *Circulation.* 2012;126(4):448-454. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.051920
 125. Francis CW, Kessler CM, Goldhaber SZ, et al. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the DALTECAN Study. *J Thromb Haemost.* 2015;13(6):1028-1035. doi:10.1111/JTH.12923
 126. Lee AYY. When can we stop anticoagulation in patients with cancer-associated thrombosis? *Blood.* 2017;130(23):2484-2490. doi:10.1182/BLOOD-2017-05-787929
 127. 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(7):1128-1136. doi:10.1055/S-0040-1712098
 128. Trujillo-Santos J, Nieto JA, Ruíz-Gamietea Á, et al. Bleeding complications

- associated with anticoagulant therapy in patients with cancer. *Thromb Res.* 2010;125 Suppl 2:S58-S61. doi:10.1016/S0049-3848(10)70015-3
129. Jara-Palomares L, Solier-Lopez A, Elias-Hernandez T, et al. Tinzaparin in cancer associated thrombosis beyond 6 months: TiCAT study. *Thromb Res.* 2017;157:90-96. doi:10.1016/J.THROMRES.2017.07.004
130. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest.* 2010;138(5):1093-1100. doi:10.1378/CHEST.10-0134
131. Ruíz-Giménez N, Suárez C, González R, et al. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost.* 2008;100(1):26-31. doi:10.1160/TH08-03-0193
132. Trujillo-Santos J, Monreal M. Management of unsuspected pulmonary embolism in cancer patients. *Expert Rev Hematol.* 2013;6(1):83-89. doi:10.1586/EHM.12.72
133. Gladish GW, Choe DH, Marom EM, Sabloff BS, Broemeling LD, Munden RF. Incidental pulmonary emboli in oncology patients: prevalence, CT evaluation, and natural history. *Radiology.* 2006;240(1):246-255. doi:10.1148/RADIOL.2401051129
134. 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(17):2405-2409. doi:10.1200/JCO.2010.34.0984
135. Dentali F, Ageno W, Becattini C, et al. Prevalence and clinical history of incidental, asymptomatic pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thromb Res.* 2010;125(6):518-522. doi:10.1016/J.THROMRES.2010.03.016
136. Font C, Carmona-Bayonas A, Beato C, et al. Clinical features and short-term outcomes of cancer patients with suspected and unsuspected pulmonary embolism: the EPIPHANY study. *Eur Respir J.* 2017;49(1).

doi:10.1183/13993003.00282-2016

137. Huisman M V., Buller HR, Ten Cate JW, et al. Unexpected high prevalence of silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *Chest*. 1989;95(3):498-502. doi:10.1378/CHEST.95.3.498
138. Kraaijpoel N, Bleker SM, Meyer G, et al. Treatment and Long-Term Clinical Outcomes of Incidental Pulmonary Embolism in Patients With Cancer: An International Prospective Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(20):1713-1720. doi:10.1200/JCO.18.01977
139. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018;378(7):615-624.
doi:10.1056/NEJMOA1711948/SUPPL_FILE/NEJMOA1711948_DISCLOSURES.PDF
140. Mulder FI, Nisio M Di, Ay C, et al. Clinical implications of incidental venous thromboembolism in cancer patients. *Eur Respir J*. 2020;55(2). doi:10.1183/13993003.01697-2019
141. Larsen T, Garresori H, Brekke J, et al. Low dose apixaban as secondary prophylaxis of venous thromboembolism in cancer patients - 30 months follow-up. *J Thromb Haemost*. February 2022. doi:10.1111/JTH.15666
142. Lapébie FX, Bura-Rivière A, Merah A, Bertoletti L, Monreal M. OC-15 Risk factors of recurrence in cancer-associated venous thromboembolism after discontinuation of anticoagulant therapy: a RIETE-based prospective study. *Thromb Res*. 2021;200:S15. doi:10.1016/S0049-3848(21)00157-2
143. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: Clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999;353(9162):1386-1389. doi:10.1016/S0140-6736(98)07534-5
144. Jiménez D, Aujesky D, Díaz G, et al. Prognostic significance of deep vein thrombosis in patients presenting with acute symptomatic pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(9):983-991. doi:10.1164/RCCM.200908-1204OC

145. Zondag W, Kooiman J, Klok FA, Dekkers OM, Huisman M V. Outpatient versus inpatient treatment in patients with pulmonary embolism: a meta-analysis. *Eur Respir J*. 2013;42(1):134-144. doi:10.1183/09031936.00093712
146. Di Nisio M, Lee AYY, Carrier M, Liebman HA, Khorana AA. Diagnosis and treatment of incidental venous thromboembolism in cancer patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2015;13(5):880-883. doi:10.1111/JTH.12883
147. Becattini C, Cohen AT, Agnelli G, et al. Risk stratification of patients with acute symptomatic pulmonary embolism based on presence or absence of lower extremity DVT: Systematic review and meta-Analysis. *Chest*. 2016;149(1):192-200. doi:10.1378/CHEST.15-0808
148. Wicki, J.; Perrier, A.; Perneger, T.V.; Bounameaux, H.; Junod AF. Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. 2000;84:548-552. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11057848/>. Accessed September 5, 2023.
149. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2013;309(1):71-82. doi:10.1001/JAMA.2012.113905
150. Shahjehan F, Merchea A, Cochuyt JJ, Li Z, Colibaseanu DT, Kasi PM. Body Mass Index and Long-Term Outcomes in Patients With Colorectal Cancer. *Front Oncol*. 2018;8(DEC). doi:10.3389/FONC.2018.00620
151. Kang J, Lee SH, Son JH, et al. Body mass index and weight change during initial period of chemotherapy affect survival outcome in advanced biliary tract cancer patients. *PLoS One*. 2018;13(4). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0195118
152. Tsang NM, Pai PC, Chuang CC, et al. Overweight and obesity predict better overall survival rates in cancer patients with distant metastases. *Cancer Med*. 2016;5(4):665. doi:10.1002/CAM4.634
153. Giorgi-Pierfranceschi M, López-Núñez JJ, Monreal M, et al. Morbid Obesity

- and Mortality in Patients With VTE: Findings From Real-Life Clinical Practice. *Chest*. 2020;157(6):1617-1625. doi:10.1016/J.CHEST.2019.12.040
154. Barca-Hernando M, Ortega-Rivera R, Lopez-Ruz S, et al. Prognostic Significance of Incidental Deep Vein Thrombosis in Patients with Cancer Presenting with Incidental Pulmonary Embolism. *Cancers* 2020, Vol 12, Page 2267. 2020;12(8):2267. doi:10.3390/CANCERS12082267
155. Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, Schulman S. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2015;13(11):2119-2126. doi:10.1111/JTH.13140
156. Jara-Palomares L, Solier-Lopez A, Elias-Hernandez T, et al. D-dimer and high-sensitivity C-reactive protein levels to predict venous thromboembolism recurrence after discontinuation of anticoagulation for cancer-associated thrombosis. *Br J Cancer*. 2018;119(8):915-921. doi:10.1038/S41416-018-0269-5
157. Marin-Barrera L, Muñoz-Martin AJ, Rios-Herranz E, et al. A case-control analysis of the impact of venous thromboembolic disease on quality of life of patients with cancer: Quality of life in cancer (QCA) study. *Cancers (Basel)*. 2020;12(1):75. doi:10.3390/cancers12010075
158. 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(20):2017-2023. doi:10.1200/JCO.2018.78.8034
159. Caiano L, Carrier M, Marshall A, et al. Outcomes among patients with cancer and incidental or symptomatic venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2021;19(10):2468-2479. doi:10.1111/JTH.15435
160. Moik F, Colling M, Mahé I, Jara-Palomares L, Pabinger I, Ay C. Extended anticoagulation treatment for cancer-associated thrombosis—Rates of

- recurrence and bleeding beyond 6 months: A systematic review. *J Thromb Haemost.* 2022;20(3):619-634. doi:10.1111/JTH.15599
161. Shinagare AB, Okajima Y, Oxnard GR, et al. Unsuspected pulmonary embolism in lung cancer patients: Comparison of clinical characteristics and outcome with suspected pulmonary embolism. *Lung Cancer.* 2012;78(2):161. doi:10.1016/J.LUNGCAN.2012.08.007
162. Peris M, López-Nuñez JJ, Maestre A, et al. Clinical characteristics and 3-month outcomes in cancer patients with incidental versus clinically suspected and confirmed pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2021;58(1). doi:10.1183/13993003.02723-2020
163. Carmona-Bayonas A, Gómez D, Martínez de Castro E, et al. A snapshot of cancer-associated thromboembolic disease in 2018-2019: First data from the TESEO prospective registry. *Eur J Intern Med.* 2020;78:41-49. doi:10.1016/J.EJIM.2020.05.031
164. Barca-Hernando M, Lopez-Ruz S, Marin-Romero S, Elias-Hernandez T, Otero-Candelera R, Jara-Palomares L. Comparison of long-term complications in cancer patients with incidental and acute symptomatic venous thromboembolism. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1118385. doi:10.3389/FCVM.2023.1118385/BIBTEX
165. Yamashita Y, Morimoto T, Amano H, et al. Anticoagulation Therapy for Venous Thromboembolism in the Real World — From the COMMAND VTE Registry —. *Circ J.* 2018;82(5):CJ-17-1128. doi:10.1253/CIRCJ.CJ-17-1128
166. Napolitano M, Saccullo G, Malato A, et al. Optimal duration of low molecular weight heparin for the treatment of cancer-related deep vein thrombosis: the Cancer-DACUS Study. *J Clin Oncol.* 2014;32(32):3607-3612. doi:10.1200/JCO.2013.51.7433
167. Louzada ML, Majeed H, Dao V, Wells PS. Risk of recurrent venous thromboembolism according to malignancy characteristics in patients with cancer-associated thrombosis: A systematic review of observational and intervention studies. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2011;22(2):86-91.

doi:10.1097/MBC.0B013E328341F030

168. Chee CE, Ashrani AA, Marks RS, et al. Predictors of venous thromboembolism recurrence and bleeding among active cancer patients: a population-based cohort study. *Blood*. 2014;123(25):3972-3978. doi:10.1182/BLOOD-2014-01-549733
169. Barca-Hernando M, Lopez-Ruz S, Marin-Romero S, et al. Risk of recurrent cancer-associated thrombosis after discontinuation of anticoagulant therapy. *Res Pract Thromb Haemost*. 2023;7(2). doi:10.1016/J.RPTH.2023.100115
170. Barca-Hernando M, Muñoz-Martin AJ, Rios-Herranz E, et al. Case-Control Analysis of the Impact of Anemia on Quality of Life in Patients with Cancer: A Qca Study Analysis. *Cancers* 2021, Vol 13, Page 2517. 2021;13(11):2517. doi:10.3390/CANCERS13112517
171. Marin-Romero S, Barca-Hernando M, Lopez-Ruz S, Jara-Palomares L. Comment on "Severity of pulmonary embolism at initial diagnosis and long-term clinical outcomes: From the COMMAND VTE Registry." *Int J Cardiol*. 2021;344:190-191. doi:10.1016/J.IJCARD.2021.10.007
172. Lopez-Ruz S, Barca-Hernando M, Jara-Palomares L. Deep vein thrombosis and brain metastases. Case report and systematic review. *Thromb Res*. 2021. doi:10.1016/j.thromres.2020.11.005
173. Lopez-Ruz S, Marin-Romero S, Elias-Hernandez T, et al. Analysis of the Indications and Complications of Vena Cava Filter in Patients with Venous Thromboembolism. *Arch Bronconeumol*. 2021. doi:10.1016/j.arbr.2021.04.011
174. Barca-Hernando M, Marin-Romero S, Jara-Palomares L. Low-dose apixaban in extended treatment of cancer-associated thrombosis: Less is more? *J Thromb Haemost*. 2022;20(5):1070-1072. doi:10.1111/JTH.15685
175. Lopez-Ruz S, Barca-Hernando M, Marin-Romero S, Elias-Hernandez T, Otero- Candelera R, Jara-Palomares L. Low-molecular-weight heparin beyond 12 months in patients with cancer-associated thrombosis. *Br J Cancer*. 2022;127(12):2234-2240. doi:10.1038/S41416-022-02007-X

176. Barca-Hernando M, García-Ortega A, Jara-Palomares L. Lack of Funding for Direct-Acting Oral Anticoagulants for the Treatment of Pulmonary Embolism in Spain: Why and Until When. *Arch Bronconeumol*. 2023. doi:10.1016/J.ARBRES.2023.01.015
177. Barca-Hernando M, Jara-Palomares L. When should we involve interventional radiology in the management of acute pulmonary embolism? *Breathe (Sheffield, England)*. 2023;19(3):230085. doi:10.1183/20734735.0085-2023

APÉNDICE

9. APÉNDICE

Article

Prognostic Significance of Incidental Deep Vein Thrombosis in Patients with Cancer Presenting with Incidental Pulmonary Embolism

Maria Barca-Hernando ¹, Rocio Ortega-Rivera ¹, Sergio Lopez-Ruz ¹, Teresa Elias-Hernandez ¹, Maria Isabel Asensio-Cruz ^{1,2}, Samira Marin-Romero ¹, Javier Toral ³, Emilio Montero ³, Veronica Sanchez ⁴, Elena Arellano ⁴, Jose Maria Sanchez-Diaz ⁵, Macarena Real-Dominguez ⁶, Remedios Otero-Candelera ^{1,2} and Luis Jara-Palomares ^{1,2,*}

¹ Respiratory Department, Medical Surgical Unit of Respiratory Diseases, Hospital Virgen del Rocio, CIBERES, 41013 Sevilla, Spain; maria.barca.sspa@juntadeandalucia.es (M.B.-H.); rocio.ortega.rivera.sspa@juntadeandalucia.es (R.O.-R.); sergio.lopez.ruz.sspa@juntadeandalucia.es (S.L.-R.); teresa.elias.sspa@juntadeandalucia.es (T.E.-H.); isabel.asensio.cruz.sspa@juntadeandalucia.es (M.I.A.-C.); samira.marin.sspa@juntadeandalucia.es (S.M.-R.); rotero@separ.es (R.O.-C.)

² Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III, 28029 Madrid, Spain

³ Emergency Unit, Hospital Virgen del Rocio, 41013 Sevilla, Spain; jignacio.toral.sspa@juntadeandalucia.es (J.T.); emilio.montero.sspa@juntadeandalucia.es (E.M.)

⁴ Institute of Biomedicine of Seville (IBIS), Hospital Virgen del Rocio/CSIC/Universidad de Sevilla, 410013 Sevilla, Spain; veronica.sanchez.lopez.sspa@juntadeandalucia.es (V.S.); elena.arellano.orden.sspa@juntadeandalucia.es (E.A.)

⁵ Pharmacy, Respiratory Department, Medical Surgical Unit of Respiratory Diseases; Hospital Virgen del Rocio, 410013 Sevilla, Spain; josem.sanchez.diaz.sspa@juntadeandalucia.es

⁶ Department of Preventive Medicine and Public Health, Universidad de Málaga, 29010 Málaga, Spain; macarenareal@uma.es

* Correspondence: luisj.jara.sspa@juntadeandalucia.es; Tel.: +34-6-67-95-64-80; Fax: +34-9-55-01-21-90

Received: 29 June 2020; Accepted: 11 August 2020; Published: 13 August 2020



Abstract: In symptomatic acute pulmonary embolism (PE), the presence of deep vein thrombosis (DVT) is a risk factor for 30- and 90-day mortality. In patients with cancer and incidental PE, the prognostic effect of concomitant incidental DVT is unknown. In this retrospective study, we examined the effect of incidental DVT on all-cause mortality in such patients. Adjusted Cox multivariate regression analysis was used for relevant covariates. From January 2010 to March 2018, we included 200 patients (mean age, 65.3 ± 12.4 years) who were followed up for 12.5 months (interquartile range 7.4–19.4 months). Of these patients, 62% had metastases, 31% had concomitant incidental DVT, and 40.1% ($n = 81$) died during follow-up. All-cause mortality did not increase in patients with DVT (hazard ratio [HR] 1.01, 95% confidence interval [CI] 0.43–2.75, $p = 0.855$). On multivariate analysis, weight (adjusted HR 0.96, 95% CI 0.92–0.99, $p = 0.032$), and metastasis (adjusted HR 10.26, 95% CI 2.35–44.9, $p = 0.002$) were predictors of all-cause mortality. In conclusion, low weight and presence of metastases were associated with all-cause mortality, while presence of concomitant DVT was unrelated to poorer survival.

Keywords: neoplasm; incidental; pulmonary embolism; venous thromboembolism; mortality; prognosis

1. Introduction

Venous thromboembolic (VTE) disease includes pulmonary embolism (PE) and deep venous thrombosis (DVT); however, these manifestations of the same disease have different clinical courses and prognoses [1,2]. The mortality rates for acute PE during the first three months of treatment have been reported to range from 1.4 to 17.4% [3,4]. Estimates derived from epidemiological data show the rate of incidental PE in the course of symptomatic DVT to be between 35% and 66% [5,6]. Using venography, Girard et al. found that 81.7% of patients with acute PE were found to have lower-extremity DVT [7]. Jiménez et al. reported that patients with concomitant DVT had, compared with those without DVT, an increased risk of all-cause death, supporting the hypothesis that an increased thrombus burden can lead to a poor prognosis [8]. However, several studies that have investigated the prognosis of concomitant DVT in patients with acute PE have reported conflicting data [3,8–15]. A meta-analysis showed that the presence of DVT was associated with a higher risk of death in the short-term for patients with symptomatic acute PE [16].

VTE is the main manifestation of the hypercoagulability state associated with cancer and is a leading cause of mortality and morbidity in patients with malignancies [17–19]. Several studies have reported the rate of an incidental diagnosis of PE in patients with cancer, with an incidence rate of unsuspected PE of 4 to 9% [20–22]. A meta-analysis of five studies involving patients with cancer calculated a weighted mean prevalence of unsuspected PE of 3.1% [23]. Nevertheless, few studies have focused on the prognostic effect of incidental concomitant DVT in patients with cancer and incidental PE [24–26]. In 2019, an observational, international, and prospective study assessed current treatment strategies for incidental PE in 695 patients with cancer [24]. This study did not provide data on the number of patients with incidental PE with associated DVT. In 2020, Mulder et al. published a post-hoc analysis of the Hokusai VTE-Cancer Clinical Trial [25], which analyzed 1046 patients with cancer and VTE, of whom 32% had incidental VTE [26]. Of them, 87.6% ($n = 290$) had PE with or without DVT. However, it was not possible to determine how many patients had concomitant incidental DVT.

We aimed to assess the incidence of concomitant incidental DVT in patients with cancer and incidental PE, and to evaluate the association between the presence of concomitant DVT and mortality risk in this group.

2. Results

In total, we evaluated 234 patients with incidental PE, 34 of whom were excluded because they did not have a diagnosis of cancer (Figure 1). In the final cohort comprising 200 patients, 62 (31%) patients had concomitant incidental DVT. The mean patient age was 65.3 ± 12.4 years (mean \pm standard deviation), 62.2% had metastatic disease, and 67.5% were receiving oncological treatment at the time of the thrombotic event. All included patients had a histologically confirmed diagnosis of cancer, and the most observed cancer types were colorectal cancer (29.5%), lung cancer (17.5%), and breast cancer (8%). Baseline patient characteristics are shown in Table 1. The median duration from cancer diagnosis to VTE development was 5.8 months (interquartile range [IQR] 2.8–22.2 months). The median follow-up duration was 12.5 months (IQR 7.4–19.4 months). In total, 199 of 200 patients (99.5%) received low molecular weight heparin (LMWH) and most patients (198/199) received the therapeutic dose.

A comparison of patients with and without DVT indicated that those with concomitant DVT had a significantly higher prevalence of metastasis (72.4% vs. 57.5%, respectively; odds ratio [OR] 1.87, 95% confidence interval [CI] 1.01–3.19). Furthermore, at the time of the diagnosis of incidental PE, 75.8% of patients with concomitant DVT were receiving oncological treatment compared with 62.3% in the DVT-free group (OR 1.9, 95% CI 1.06–3.39). The most frequent cancer treatments involved antimetabolites (47.5%), followed by platinum-based agents (35%). Among patients with cancer who had undergone treatment, 22.5% had been prescribed one drug, 33% had been prescribed two drugs, and 11% had been prescribed ≥ 3 drugs. Patient characteristics according to survival (no-death vs. death) are shown in Table 2.

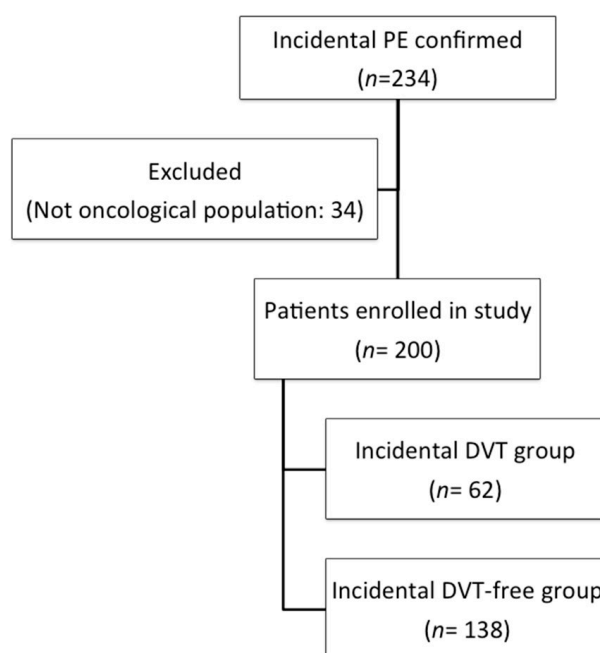


Figure 1. Flow diagram. Abbreviations: DVT: deep vein thrombosis; PE: pulmonary embolism.

Table 1. A comparison of baseline characteristics in the deep vein thrombosis (DVT) and DVT-free groups.

Variable	DVT Group (n = 62)	DVT-Free Group (n = 138)	Patients (n = 200)
Male sex, n (%)	34 (54.8)	80 (58)	114 (57)
Age (years), mean (SD)	66.6 (10.9)	64.7 (12.9)	65.3 (12.4)
Weight (kg), mean (SD)	75.5 (11.2)	72.6 (5.1)	73.6 (14.1)
Metastases, n (%)	42 (72.4)	73 (57.5)	115 (62.2)
Oncological treatment at VTE event, n (%)	47 (75.8)	86 (62.3)	133 (66.5)
Alkylating agents	5 (8.1)	1 (0.7)	6 (3)
Platinum-based agents	21 (33.9)	49 (35.5)	70 (35)
Topoisomerase inhibitors	7 (11.3)	19 (13.8)	26 (13)
Mitotic inhibitors	9 (14.5)	9 (6.5)	18 (9)
Antimetabolites	32 (51.6)	63 (45.7)	95 (47.5)
Tyrosine kinase inhibitors	3 (4.8)	3 (2.2)	6 (3)
Monoclonal antibody	6 (9.7)	18 (13)	24 (12)
Hormone treatment	0 (0)	1 (0.7)	1 (0.5)
Number of drugs, n (%)			
1	18 (38.3)	27 (31.4)	45 (22.5)
2	24 (51.1)	42 (48.8)	66 (33)
≥3	5 (10.6)	17 (19.8)	22 (11)
Central venous catheter, n (%)	6 (12.2)	14 (10.9)	20 (11.3)
ECOG performance status, n (%)			
0	15 (26.3)	37 (31.9)	52 (30.1)
1	34 (59.6)	65 (56)	99 (57.2)
2	6 (10.5)	10 (8.6)	16 (9.2)
3	1 (1.8)	2 (1.7)	3 (1.7)
4	1 (1.8)	2 (1.7)	3 (1.7)
Performance status ECOG ≤2, n (%)	55 (96.5)	112 (96.6)	167 (96.5)

Table 1. Cont.

Variable	DVT Group (n = 62)	DVT-Free Group (n = 138)	Patients (n = 200)
Cancer type, n (%)			
Colorectal	21 (33.9)	38 (27.5)	59 (29.5)
Lung	10 (16.1)	25 (18.1)	35 (17.5)
Breast	6 (9.7)	10 (7.2)	16 (8)
Gynecological	5 (8.1)	10 (7.2)	15 (7.5)
Upper gastrointestinal	4 (6.5)	10 (7.2)	14 (7)
Bladder	1 (1.6)	12 (8.7)	13 (6.5)
Hematological	3 (4.8)	4 (2.9)	7 (3.5)
Pancreatic	2 (3.2)	5 (3.6)	7 (3.5)
Kidney	1 (1.6)	4 (2.9)	5 (2.5)
Brain	1 (1.6)	3 (2.2)	4 (2)
Others	8 (12.9)	17 (12.3)	25 (12.5)
Histology, n (%)			
Adenocarcinoma	37 (59.7)	73 (52.9)	110 (55)
Epidermoid	3 (4.8)	12 (8.7)	15 (7.5)
Urothelial	1 (1.6)	12 (8.7)	13 (6.5)
Hematological	3 (4.8)	4 (2.9)	7 (3.5)
Oat cell	1 (1.6)	3 (2.2)	4 (2)
Others	17 (27.4)	34 (24.6)	51 (25.5)
Creatinine (mL/min), mean (SD)	0.85 (0.28)	0.87 (0.66)	0.87 (0.57)
Creatinine clearance (mL/min), mean (SD)	83.5 (24.5)	92.9 (65.4)	90 (56.2)
Anticoagulant treatment, n (%)			
Enoxaparin	28 (45.2)	64 (46.4)	92 (46)
Tinzaparin	24 (38.7)	46 (33.3)	70 (35)
Bemiparin	9 (14.5)	19 (13.8)	28 (14)
Dalteparin	1 (1.6)	8 (5.8)	9 (4.5)
Vitamin K antagonist	0 (0)	1 (0.7)	1 (0.5)
VTE recurrent, n (%)	6 (9.7)	15 (10.9)	21 (10.5)
Bleeding, n (%)	5 (8.2)	10 (7.3)	15 (7.5)
Major bleeding, n (%)	1 (20)	1 (10)	2 (1)
1-month mortality, n (%)	1 (1.6)	2 (1.4)	3 (1.5)
3-month mortality, n (%)	2 (3.2)	10 (7.2)	12 (6)
6-month mortality, n (%)	9 (14.5)	22 (15.9)	31 (15.5)
Deaths, n (%)	28 (45.2)	53 (38.4)	81 (40.5)

Abbreviations: DVT: deep vein thrombosis; SD: standard deviation; VTE: venous thromboembolism; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

Table 2. Baseline patient characteristics in the no-death vs. death groups.

Variable	No-Deaths (n = 119)	With Deaths (n = 81)
Male sex, n (%)	71 (59.7)	43 (53.1)
Age (years), mean (SD)	65.3 (12.7)	65.4 (12)
Weight (kg), mean (SD)	74.3 (14.5)	72.5 (13.6)
DVT, n (%)	34 (28.3)	28 (34.6)
Metastases, n (%)	55 (50.5)	60 (78.9)
Oncological Treatment at the Time of a VTE Event, n (%)	72 (60.5)	61 (78.2)

Table 2. Cont.

Variable	No-Deaths (n = 119)	With Deaths (n = 81)
Central venous catheter, n (%)	15 (13.9)	5 (7.2)
ECOG performance status, n (%)		
0	34 (32.7)	18 (26.1)
1	58 (55.8)	41 (59.4)
2	7 (6.7)	9 (13)
3	2 (1.9)	1 (1.4)
4	3 (2.9)	0
ECOG performance status ≤2, n (%)	99 (95.2)	58 (98.6)
Cancer type, n (%)		
Colorectal	41 (34.5)	18 (22.2)
Lung	17 (14.3)	18 (22.2)
Breast	7 (5.9)	9 (11.1)
Gynecological	9 (7.6)	6 (7.4)
Upper gastrointestinal	10 (8.4)	4 (4.9)
Bladder	7 (5.9)	6 (7.4)
Hematological	5 (4.2)	2 (2.5)
Pancreatic	2 (1.7)	5 (6.2)
Kidney	2 (1.7)	3 (3.7)
Brain	2 (1.7)	2 (2.5)
Others	17 (14.3)	8 (9.9)
Histology, n (%)		
Adenocarcinoma	67 (56.3)	43 (53.1)
Epidermoid	8 (6.7)	8 (9.9)
Urothelial	8 (6.7)	6 (7.4)
Hematological	5 (4.2)	2 (2.5)
Oat cell	5 (4.2)	0 (0)
Others	26 (21.9)	22 (27.1)
Creatinine (mL/min), mean (SD)	0.89 (0.7)	0.84 (0.3)
Creatinine clearance (mL/min), mean (SD)	86.4 (24.6)	95.4 (83.1)
Recurrence, n (%)	15 (12.6)	6 (7.4)
Bleeding, n (%)	6 (5.1)	9 (11.3)
Major bleeding, n (%)	1 (16.7)	1 (11.1)

Abbreviations: DVT: deep vein thrombosis; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group SD: standard deviation; VTE: venous thromboembolism.

2.1. Primary and Secondary Outcomes

Data were available for all patients at the end of the study. Of the 200 patients, 81 (40.5%) died during follow-up (95% CI 33.6–47.7%). Among them, 6% (95% CI 3.1–10.3%) and 15.5% (95% CI 10.8–21.3%) died at three and six months, respectively. Four patients (2%; 95% CI 0.5–5%) died of possible PE. There were 28 deaths (45.2%; 95% CI 32.5–58.3%) and 53 deaths (38.4%; 95% CI 30.3–47.1%) in patients with and without concomitant DVT, respectively. At six months, there were no differences in cumulative mortality in patients with incidental PE with and without incidental DVT (hazard ratio [HR] 1, 95% CI 0.42–2.41, $p = 0.992$; Figure 2). Similar results were found when we compared the 30- or 90-day all-cause mortality rates (Figure 3). There were no differences in the rate of VTE recurrence in patients with and without concomitant DVT (9.7% vs. 10.9%, HR 0.88, 95% CI 0.38–0.2, $p = 0.97$).

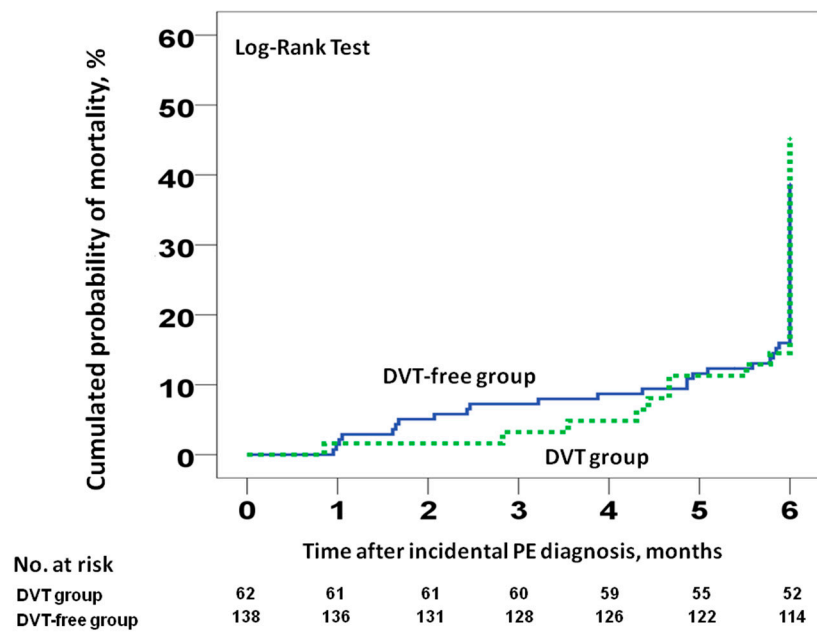


Figure 2. All-cause mortality at six months for patients with incidental PE, stratified according to the presence or absence of concomitant incidental DVT at the time of PE diagnosis. Abbreviations: DVT: deep vein thrombosis; PE: pulmonary embolism. Log-rank $p > 0.05$.

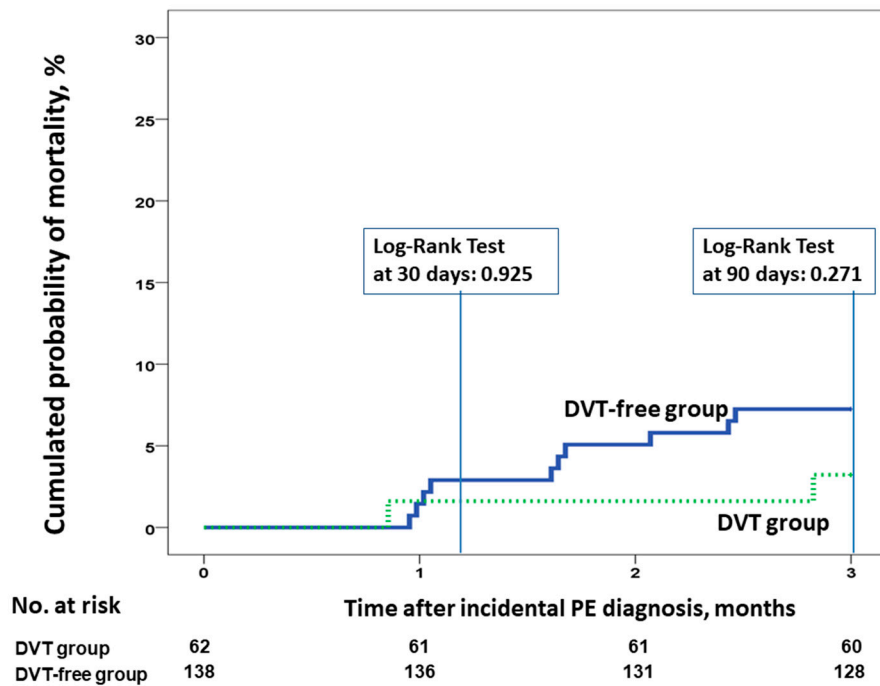


Figure 3. All-cause mortality at 30 and 90 days for patients with incidental PE, according to the presence or absence of concomitant incidental DVT at the time of PE diagnosis. Abbreviations: DVT: deep vein thrombosis; PE: pulmonary embolism. Log-rank $p > 0.05$.

In the univariate analyses, weight (per kilogram) (HR 0.95, 95% CI 0.91–0.99, $p = 0.024$) and the presence of metastases (HR 9.12, 95% CI 1.96–42.34, $p = 0.005$) at the time of incidental PE diagnosis showed significant associations with death during follow-up (Table 3). In the multivariate analyses, weight (per kilogram) (adjusted HR 0.96, 95% CI 0.932–0.99, $p = 0.032$) and the presence of metastases (adjusted HR 10.26, 95% CI 2.35–44.9, $p = 0.005$) continued to show associations with poor prognoses.

Table 3. Unadjusted and adjusted hazard ratios for overall mortality in patients with incidental pulmonary embolism.

Risk Factor	Unadjusted HR (95% CI)	p-Value	Adjusted HR (95% CI)	p-Value
Male sex	1.52 (0.6–3.86)	0.383		
Presence of DVT	1.09 (0.43–2.75)	0.855		
Weight, per kilogram	0.95 (0.91–0.99)	0.024	0.96 (0.92–0.99)	0.032
Age, per year	1.03 (0.99–1.01)	0.107		
Central venous catheter	0.28 (0.04–2.09)	0.213		
Creatinine clearance	1 (0.99–1.01)	0.613		
Metastases	9.12 (1.96–42.34)	0.005	10.26 (2.35–44.9)	0.002
Oncological treatment at thrombotic event	2 (0.55–7.3)	0.297		

Abbreviations: CI: confidence interval; DVT: deep vein thrombosis; HR: hazard ratio. Patients evaluated ($n = 167$), deaths ($n = 23$). Analysis was performed using the backward step method (Wald).

2.2. Venous Thromboembolism (VTE) Recurrence and Bleeding

VTE recurrence was observed in 21 patients (10.5%, 95% CI 6.62–15.6%), and among them, 12 (57%) were symptomatic. Most (53%) cases of VTE recurrence were associated with PE. Bleeding occurred in 15 patients (7.5%, 95% confidence interval [CI] 4.3–12.1), and major bleeding occurred in two patients (1%, 95% CI 0.12–3.57%).

3. Discussion

In this study of patients with cancer and incidental PE, the presence of concomitant incidental DVT was not associated with poorer survival rates. One-third of patients with cancer and incidental PE also had incidental DVT. The prevalence of concomitant DVT in the study cohort (31%) was slightly lower than that reported in a series of patients with acute PE without cancer, in which the prevalence of ultrasound-detectable concomitant DVT varied from 39 to 63% [3,8,27]. This difference may be explained by the fact that the thrombotic load in patients with incidental PE is lower. Data on patient age and sex as well as on cancer types observed in our population were found to be similar to those reported in other studies [24]. The incidence of incidental PE in patients with cancer has been reported to range from 0.36 to 14.9%, depending on various factors such as cancer type, number of detector rows in the CT scanner, and slice thickness [28].

Several recent studies have assessed the prognostic effect of concomitant DVT in patients with acute PE [8,9,16,29]. One study, involving 2442 patients registered in the ICOPER (International Cooperative Pulmonary Embolism Registry) who had acute PE, did not observe an association between the presence of DVT and all-cause mortality [3]. Girad et al. observed that concomitant DVT was not associated with the risk of death at three months [9]. However, a study involving 707 patients with acute PE and concomitant DVT reported higher cumulative mortality than that observed in patients without DVT [8]. In a smaller study of 296 patients with symptomatic acute PE, Wicki et al. showed that the presence of concomitant DVT was associated with a higher mortality risk [29]. Becattini et al. performed a meta-analysis of studies that enrolled patients with acute PE to assess the prognostic value of concomitant DVT in terms of primary (30-day all-cause mortality) and secondary outcomes (90-day PE-related adverse events) [16]. They found that of the 8859 patients enrolled from across nine studies, 56% had concomitant DVT. Concomitant DVT was significantly associated with 30-day all-cause mortality (OR 1.9, 95% CI 1.5–2.4), although no association was found with 90-day PE-related adverse outcomes. These studies of patients with symptomatic acute PE analyzed all-cause mortality at 30 or 90 days. Meanwhile, our study is the first to analyze the effect of incidental DVT in patients with incidental PE, and we proposed all-cause mortality at six months (as the primary outcome) and

at 30 and 90 days. However, we found no association between the presence of DVT and all-cause mortality in any of the analyses performed.

There is a paucity of data concerning patients with incidental PE compared with those with symptomatic acute PE. Although current evidence is largely derived from observational and retrospective data, incidental VTE appears to be associated with prognoses, in terms of recurrent VTE development, bleeding, and mortality, which are as poor as those for symptomatic VTE [28]. In 2019, Kraaijpoel et al. conducted an international prospective, observational cohort study involving 695 patients with active cancer and a recent diagnosis of incidental PE. The 12-month cumulative incidence rates of recurrent VTE, major bleeding, and death were 6% (95% CI 4.4–8.1%), 5.7% (95% CI 4.1–7.7%), and 43% (95% CI 39–46%), respectively [24]. Similar findings were also obtained in a post-hoc analysis conducted as part of the Hokusai VTE Cancer Study [25], and the 12-month cumulative incidence rates of recurrent VTE and major bleeding were reported to be 7.9% and 6.6%, respectively [26]. However, none of these studies provided detailed information on how many patients had incidental DVT nor did they analyze the effect of incidental DVT on the survival of patients with incidental PE.

In our study, metastases were associated with a higher frequency of incidental DVT (OR 1.87, 95% CI 1.01–3.19). This finding is in line with previous observations in patients with cancer and VTE. An analysis of the California Cancer Registry found that the incidence of VTE was higher among patients with metastatic disease [30]. This can be explained by the hypercoagulability state associated with the presence of metastases [31]. On analyzing the survival values of our patients, we found that those with incidental PE and metastases had a significantly lower short-term survival rate than those without metastases. This finding is consistent with the results reported by Den Exter et al., who used data from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbólica and showed that the presence of metastases was significantly associated with 30-day mortality [32].

The associations between weight, body mass index (BMI), and survival outcomes have previously been shown in other studies [33–36]. A meta-analysis that examined almost 100 studies involving >2.88 million patients confirmed that being overweight (BMI 25–30 kg/m²) was associated with a lower risk of all-cause mortality [33]. In a retrospective study of 3799 patients diagnosed with colorectal cancer, Shahjehan et al. reported that patients who were underweight had an increased risk of mortality [34]. Kang et al. evaluated BMI as a prognostic factor for 276 patients with advanced biliary tract cancer treated with palliative chemotherapy, and concluded using their multivariate analysis that patients who were overweight had a reduced risk of mortality (HR 0.632, 95% CI 0.436–0.918, $p = 0.016$) [35]. The role of weight in patients with metastases has been evaluated in a retrospective study to investigate the potential association between BMI and survival in patients with distant metastases ($n = 4010$) [36]. That study found that, compared with patients with healthy weight, individuals who were obese (HR 0.676, $p < 0.001$) and overweight (HR 0.84, $p < 0.001$) had a lower risk of all-cause mortality. Similar results were found in patients with VTE in a registry study that included 1642 patients with VTE and morbid obesity and 18,484 patients with healthy weight [37]. The final multivariable analysis showed a lower risk of death in patients with morbid obesity with cancer (HR 0.68, 95% CI 0.5–0.94) and without cancer (HR 0.67, 95% CI 0.49–0.96). In our study, we observed a poorer survival in patients with lower weight. However, we had no data on patient height, so we could not calculate the BMI. Nevertheless, our findings regarding the presence of a correlation between low weight and low BMI are consistent with those of previous studies.

Our study had several strengths. First, once we had obtained initial evidence indicating that the presence of DVT could be associated with a poorer prognosis in patients with symptomatic acute PE, we then included performing a compression ultrasound of the lower limbs in patients with PE in the protocol. This allowed for the identification of incidental DVT in this population. Second, on analyzing the variables associated with mortality among patients with incidental PE, we included the most relevant factors, and we were then able to perform a multivariate-adjusted analysis.

Our study also had some limitations. First, its single-center design may have limited the external validity of the results. Second, we did not find an increase in the mortality rates among the patients

with incidental DVT. Even so, cancer is associated with several other factors that have a more decisive influence on patient survival (e.g., metastases); therefore, for patients with cancer, there are many factors that could have had an effect on survival and that could mitigate the effect of the presence of DVT on survival. It is also possible that the sample size may not have been sufficiently large to identify differences in both groups (in terms of study power), and for that reason, larger prospective cohorts are needed. Third, the retrospective nature of the study could be associated with information bias; however, as above-mentioned, per protocol, we performed compressive ultrasound in patients with PE. Cancer types were not included in the model because the number of cancer locations was high and the number of patients in terms of the various locations was limited. We had no data on thrombophilic risk factors, although the association of thrombophilia with worse survival was not observed in the above-mentioned studies. We analyzed the role of weight as a predictor of death. A BMI analysis would also have been interesting; however, as we had no data on patient height, we were unable to analyze this variable. Although the incidence of thrombosis was low, we did not review the CT scans of the patients to determine whether thrombosis had occurred in other locations (e.g., splanchnic vein thrombosis, inferior vena cava thrombosis, gonadal vein thrombosis, superior vena cava thrombosis, brachiocephalic vein thrombosis). Instead, our study focused on the effect of incidental DVT present in the lower limbs.

4. Materials and Methods

4.1. Study Design

This retrospective study used prospective data from consecutive inpatients and outpatients with VTE. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and the study protocol was approved by the Ethics Committee of Virgen del Rocío Hospital, Sevilla, Spain (Approval No. 1283-N-18). The requirement for written patient informed consent was waived due to the study design.

4.2. Setting

The participants of this study were recruited from among the inpatients and outpatients of a respiratory ward at a teaching hospital in Sevilla, Spain, between January 2010 and March 2018.

4.3. Eligibility

This study included consecutive patients with an objectively confirmed diagnosis of incidental PE, based on a positive chest computed tomography (CT) result. Patients who were unable to attend follow-up due to geographical challenges and those aged <18 years old were excluded. Histological confirmation was required for all patients diagnosed with cancer. Major bleeding was assessed according to the following International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH) criteria: fatal bleeding, and/or bleeding in a critical area or organ such as intracranial, intraspinal, intraocular, retroperitoneal, intra-articular or pericardial, or intramuscular organs with compartment syndrome, and/or bleeding causing a fall in hemoglobin level of ≥ 20 g/L or leading to transfusion of two or more units of whole blood or red blood cells [38]. The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status was used as a scale to assess the patient's disease progression, to assess how the disease affected the patient's activities of daily living, and to determine appropriate treatment and prognosis.

4.4. Lower Limb Ultrasound

Once the patients were diagnosed with PE, trained staff performed bilateral proximal and distal lower limb deep venous system compression ultrasonography in all patients at the time of their hospital consultation. The diagnostic criterion for DVT was the non-compressibility of a region within the deep venous system.

4.5. Study Endpoints and Outcome Measures

In this study, all-cause mortality at six months after the diagnosis of PE was the primary endpoint. The secondary endpoints were PE-related mortality, VTE recurrence, and all-cause mortality at 30 and 90 days. Two investigators (Ortega Rivera and Jara-Palomares) reviewed and assessed all the outcomes.

4.6. Statistical Analysis

Quantitative variables were expressed as means \pm standard deviations. Medians and interquartile ranges (IQR) were used for non-normally distributed continuous data, and numbers and proportions for categorical data. We calculated Kaplan–Meier probabilities to estimate time to death and time to VTE recurrence, and a log-rank test was performed to assess differences between the groups. We censored for loss to follow-up (none) and study completion in the survival analyses. In addition, we controlled VTE recurrence models censored for death. To evaluate the association between concomitant DVT at the time of PE presentation, we performed a Cox proportional hazard regression analysis. In the full model, we included variables with a potential prognostic role in addition to the presence of incidental DVT. Backward stepwise regression was carried out to obtain the adjusted final model, with the variables selected in the equation in the last step. For all analyses, statistical significance was defined at a *p*-value of <0.05 . The 95% CI was calculated using the Clopper–Pearson exact method. Binomial distribution using Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Statistics version 20.0 (IBM, Chicago, IL, USA) was employed, and all statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics version 24.0 software.

5. Conclusions

This study revealed that in patients with cancer with incidental PE, the presence of concomitant incidental DVT was not associated with poorer survival outcomes. One-third of all cancer patients with incidental PE were more likely to have an incidental DVT. The variables associated with all-cause mortality were low weight and the presence of metastases.

Author Contributions: Study concept and design: L.J.-P.; Acquisition, analysis, or interpretation of data: All authors; Drafting of the manuscript: M.B.-H. and L.J.-P.; Critical revision of the manuscript for important intellectual content: M.B.-H., R.O.-R., S.L.-R., T.E.-H., M.I.A.-C., S.M.-R., J.T., E.M., V.S., E.A., J.M.S.-D., M.R.-D., R.O.-C. and L.J.-P. statistical analysis: L.J.-P.; Study supervision: M.B.-H. and L.J.-P. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Conflicts of Interest: Jara-Palomares has received, outside of the submitted work, personal fees from Bayer Hispania; personal fees from Actelion; personal fees from Pfizer; personal fees and nonfinancial support from Rovi; grants, personal fees, and nonfinancial support from LEO Pharma; personal fees and nonfinancial support from Daiichi Sankyo; personal fees from Menarini; grants, personal fees, and nonfinancial support from MSD; and nonfinancial support from Roche. All remaining authors have declared no conflict of interest.

References

1. Margaglione, M.; Brancaccio, V.; De Lucia, D.; Martinelli, I.; Ciampa, A.; Grandone, E.; Di Minno, G. Inherited thrombophilic risk factors and venous thromboembolism: Distinct role in peripheral deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Chest* **2000**, *118*, 1405–1411. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Laporte, S.; Mismetti, P.; Décousus, H.; Uresandi, F.; Otero, R.; Lobo, J.L.; Monreal, M.; Arcelus, J.I.; Barba, R.; Blanco, A.; et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15 520 patients with venous thromboembolism: Findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) registry. *Circulation* **2008**, *117*, 1711–1716. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Goldhaber, S.Z.; Visani, L.; De Rosa, M. Acute pulmonary embolism: Clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* **1999**, *353*, 1386–1389. [[CrossRef](#)]
4. The Columbus Investigators. Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* **1997**, *337*, 657–662.

5. Huisman, M.V.; Buller, H.R.; Ten Cate, J.W.; Van Royen, E.A.; Vreeken, J.; Kersten, M.J.; Bakx, R. Unexpected high prevalence of silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *Chest* **1989**, *95*, 498–502. [[CrossRef](#)]
6. Moser, K.M.; Fedullo, P.F.; LitleJohn, J.K.; Crawford, R. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *JAMA* **1994**, *271*, 223–225. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Girard, P.; Musset, D.; Parent, F.; Maitre, S.; Phlippoteau, C.; Simonneau, G. High prevalence of detectable deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism. *Chest* **1999**, *116*, 903–908. [[CrossRef](#)]
8. Jiménez, D.; Aujesky, D.; Díaz, G.; Monreal, M.; Otero, R.; Martí, D.; Martín, E.; Aracil, E.; Sueiro, A.; Yusen, R.D.; et al. Prognostic significance of deep vein thrombosis in patients presenting with acute symptomatic pulmonary embolism. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2010**, *181*, 983–991. [[CrossRef](#)]
9. Girard, P.; Sanchez, O.; Leroyer, C.; Musset, D.; Meyer, G.; Stern, J.B.; Parent, F. Deep Venous Thrombosis in Patients With Acute Pulmonary Embolism. *Chest* **2005**, *128*, 1593–1600. [[CrossRef](#)]
10. Jiménez, D.; Aujesky, D.; Moores, L.; Gómez, V.; Martí, D.; Briongos, S.; Monreal, M.; Barrios, V.; Konstantinides, S.; Yusen, R.D. Combinations of prognostic tools for identification of high-risk normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Thorax* **2011**, *66*, 75–81. [[CrossRef](#)]
11. Jiménez, D.; Kopecna, D.; Tapson, V.; Briese, B.; Schreiber, D.; Lobo, J.L.; Monreal, M.; Aujesky, D.; Sanchez, O.; Meyers, G.; et al. PROTECT Investigators. Derivation and validation of multimarker prognostication for normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2014**, *189*, 718–726. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Vedovati, M.C.; Becattini, C.; Agnelli, G.; Kamphuisen, P.W.; Masotti, L.; Pruszyk, P.; Casazza, F.; Salvi, A.; Grifoni, S.; Carugati, A.; et al. Multidetector CT scan for acute pulmonary embolism: Embolic burden and clinical outcome. *Chest* **2012**, *142*, 1417–1424. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Nendaz, M.R.; Bandelier, P.; Aujesky, D.; Cornuz, J.; Roy, P.M.; Bounameaux, H.; Perrier, A. Validation of a risk score identifying patients with acute pulmonary embolism, who are at low risk of clinical adverse outcome. *Thromb. Haemost.* **2004**, *91*, 1232–1236. [[PubMed](#)]
14. Kabrhel, C.; Okechukwu, I.; Hariharan, P.; Takayesu, J.K.; MacMahon, P.; Haddad, F.; Chang, Y. Factors associated with clinical deterioration shortly after PE. *Thorax* **2014**, *69*, 835–842. [[CrossRef](#)]
15. Jiménez, D.; Yusen, R.D.; Otero, R.; Uresandi, F.; Nauffal, D.; Laserna, E.; Conget, F.; Oribe, M.; Cabezudo, M.A.; Díaz, G. Prognostic models for selecting patients with acute pulmonary embolism for initial outpatient therapy. *Chest* **2007**, *132*, 24–30. [[CrossRef](#)]
16. Becattini, C.; Cohen, A.T.; Agnelli, G.; Howard, L.; Castejón, B.; Trujillo-Santos, J.; Monreal, M.; Perrier, A.; Yusen, R.D.; Jiménez, D. Risk stratification of patients with acute symptomatic pulmonary embolism based on presence or absence of lower extremity DVT: Systematic review and meta-Analysis. *Chest* **2016**, *149*, 192–200. [[CrossRef](#)]
17. Prandoni, P.; Falanga, A.; Piccioli, A. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol.* **2005**, *6*, 401–410. [[CrossRef](#)]
18. Falanga, A.; Zacharski, L. Deep vein thrombosis in cancer: The scale of the problem and approaches to management. *Ann. Oncol.* **2005**, *16*, 696–701. [[CrossRef](#)]
19. Font, C.; Farrús, B.; Vidal, L.; Caralt, T.M.; Visa, L.; Mellado, B.; Tàssies, D.; Monteagudo, J.; Reverter, J.C.; Gascon, P. Incidental versus symptomatic venous thrombosis in cancer: A prospective observational study of 340 consecutive patients. *Ann. Oncol.* **2011**, *22*, 2101–2106. [[CrossRef](#)]
20. Gladish, G.W.; Choe, D.H.; Marom, E.M.; Sabloff, B.S.; Broemeling, L.D.; Munden, R.F. Incidental pulmonary emboli in oncology patients: Prevalence, CT evaluation, and natural history. *Radiology* **2006**, *240*, 246–255. [[CrossRef](#)]
21. Den Exter, P.L.; Hooijer, J.; Dekkers, O.M.; 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. [[CrossRef](#)]
22. Browne, A.M.; Cronin, C.G.; English, C.; Nimhurchartaigh, J.; Murphy, J.M.; Bruzzi, J.F. Unsuspected pulmonary emboli in oncology patients undergoing routine computed tomography Imaging. *J. Thorac. Oncol.* **2010**, *5*, 798–803. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Dentali, F.; Ageno, W.; Becattini, C.; Galli, L.; Gianni, M.; Riva, N.; Imberti, D.; Squizzato, A.; Venco, A.; Agnelli, G. Prevalence and Clinical History of Incidental, Asymptomatic Pulmonary Embolism: A Meta-Analysis. *Thromb. Res.* **2010**, *125*, 518–522. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

24. Kraaijpoel, N.; Bleker, S.M.; Meyer, G.; Mahé, I.; Muñoz, A.; Bertoletti, L.; Bartels-Rutten, A.; Beyer-Westendorf, J.; Porreca, E.; Boulon, C.; et al. Treatment and long-term clinical outcomes of incidental pulmonary embolism in patients with cancer: An international prospective cohort study. *J. Clin. Oncol.* **2019**, *37*, 1713–1720. [[CrossRef](#)]
25. Raskob, G.E.; van Es, N.; Verhamme, P.; Carrier, M.; Di Nisio, M.; Garcia, D.; Grosso, M.A.; Kakkar, A.K.; Kovacs, M.J.; Mercuri, M.F.; et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* **2018**, *378*, 615–624. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Mulder, F.I.; Di Nisio, M.; Ay, C.; Carrier, M.; Bosch, F.T.M.; Segers, A.; Kraaijpoel, N.; Grosso, M.A.; Zhang, G.; Verhamme, P.; et al. Clinical implications of incidental venous thromboembolism in cancer patients. *Eur. Respir. J.* **2020**, *55*, 1–10. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Zondag, W.; Kooiman, J.; Klok, F.A.; Dekkers, O.M.; Huisman, M.V. Outpatient versus inpatient treatment in patients with pulmonary embolism: A meta-analysis. *Eur. Respir. J.* **2013**, *42*, 134–144. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Di Nisio, M.; Lee, A.Y.Y.; Carrier, M.; Liebman, H.A.; Khorana, A.A. Diagnosis and treatment of incidental venous thromboembolism in cancer patients: Guidance from the SSC of the ISTH. *J. Thromb. Haemost.* **2015**, *13*, 880–883. [[CrossRef](#)]
29. Wicki, J.; Perrier, A.; Perneger, T.V.; Bounameaux, H.; Junod, A.F. Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: A risk score. *Thromb. Haemost.* **2000**, *84*, 548–552. [[CrossRef](#)]
30. Chew, H.K.; Wun, T.; Harvey, D.; Zhou, H.; White, R.H. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch. Intern. Med.* **2006**, *166*, 458–464. [[CrossRef](#)]
31. Gale, A.J.; Gordon, S.G. Update on Tumor Cell Procoagulant Factors. *Acta Haematol.* **2001**, *106*, 25–32. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Den Exter, P.L.; Gómez, V.; Jiménez, D.; Trujillo-Santos, J.; Muriel, A.; Huisman, M.V.; Monreal, M. A clinical prognostic moez, V.; Jiménez, D.; Trujillo-Santos, J.; Muridel for the identification of low-risk patients with acute symptomatic pulmonary embolism and active cancer. *Chest* **2013**, *143*, 138–145. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Flegal, K.M.; Kit, B.K.; Orpana, H.; Graubard, B.I. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* **2013**, *2*, 71–82. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Shahjehan, F.; Merchea, A.; Cochuyt, J.J.; Li, Z.; Colibaseanu, D.T.; Kasi, P.M. Body Mass Index and Long-Term Outcomes in Patients With Colorectal Cancer. *Front. Oncol.* **2018**, *17*, e620. [[CrossRef](#)]
35. Kang, J.; Lee, S.H.; Son, J.H.; Lee, J.W.; Choi, Y.H.; Choi, J.H.; Paik, W.H.; Ryu, J.K.; Kim, Y.T. Body mass index and weight change during initial period of chemotherapy affect survival outcome in advanced biliary tract cancer patients. *PLoS ONE* **2018**, *2*, e13. [[CrossRef](#)]
36. Tsang, N.M.; Pai, P.C.; Chuang, C.C.; Chuang, W.C.; Tseng, C.K.; Chang, K.P.; Yen, T.C.; Lin, J.D.; Chang, J.T. Overweight and obesity predict better overall survival rates in cancer patients with distant metastases. *Cancer Med.* **2016**, *5*, 665–675. [[CrossRef](#)]
37. Giorgi-Pierfranceschi, M.; López-Núñez, J.J.; Monreal, M.; Cattabiani, C.; Lodigiani, C.; Di Micco, P.; Bikdeli, B.; Braester, A.; Soler, S.; Dentali, F. RIETE researchers. Morbid Obesity and Mortality in Patients With VTE: Findings From Real-Life Clinical Practice. *Chest* **2020**, *157*, 1617–1625. [[CrossRef](#)]
38. Kaatz, S.; Ahmad, D.; Spyropoulos, A.C.; Schulman, S.; Subcommittee on Control of Anticoagulation. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: Communication from the SSC of the ISTH. *J. Thromb Haemost.* **2015**, *13*, 2119–2126. [[CrossRef](#)]





OPEN ACCESS

EDITED BY

Jonathan Douxfils,
University of Namur, Belgium

REVIEWED BY

Radhika Gangaraju,
University of Alabama at Birmingham,
United States

Mario Enrico Canonico,
University of Colorado, United States

*CORRESPONDENCE

Luis Jara-Palomares
✉ luisoneumo@hotmail.com

RECEIVED 07 December 2022

ACCEPTED 28 April 2023

PUBLISHED 19 May 2023

CITATION

Barca-Hernando M, Lopez-Ruz S,
Marin-Romero S, Elias-Hernandez T,
Otero-Candelera R and Jara-Palomares L
(2023) Comparison of long-term complications
in cancer patients with incidental and acute
symptomatic venous thromboembolism.
Front. Cardiovasc. Med. 10:1118385.
doi: 10.3389/fcvm.2023.1118385

COPYRIGHT

© 2023 Barca-Hernando, Lopez-Ruz,
Marin-Romero, Elias-Hernandez, Otero-
Candelera and Jara-Palomares. This is an
open-access article distributed under the terms
of the [Creative Commons Attribution License
\(CC BY\)](#). The use, distribution or reproduction in
other forums is permitted, provided the original
author(s) and the copyright owner(s) are
credited and that the original publication in this
journal is cited, in accordance with accepted
academic practice. No use, distribution or
reproduction is permitted which does not
comply with these terms.

Comparison of long-term complications in cancer patients with incidental and acute symptomatic venous thromboembolism

María Barca-Hernando¹, Sergio Lopez-Ruz¹,
Samira Marin-Romero¹, Teresa Elias-Hernandez^{1,2},
Remedios Otero-Candelera^{1,2} and Luis Jara-Palomares^{1,2*}

¹Respiratory Department, Medical Surgical Unit of Respiratory Diseases, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, Spain, ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

Background: Clinical practice guidelines recommend that patients with incidental venous thromboembolism (VTE) receive the same anticoagulant therapy as those with symptomatic VTE. We aimed to compare the rate of complications between cancer patients with incidental and symptomatic VTE through a long-term follow-up cohort.

Methods: We performed a *post hoc* analysis of prospective studies of cancer patients with VTE between 2008 and 2019, with the primary outcome of rates of recurrent VTE and clinically relevant bleeding (CRB) in incidental and symptomatic VTE groups.

Results: In total, 796 patients were included, of which 42.8% had incidental VTE. No significant differences were noted in the rate of recurrent VTE (0.4 per 100 patients/month vs. 0.5 per 100 patients/month; $p = 0.313$) and in the rate of CRB (0.6 per 100 patients/month vs. 0.5 per 100 patients/month; $p = 0.128$) between patients with incidental VTE and symptomatic VTE, respectively. At six-month follow-ups, the cumulative incidence of CRB was significantly higher in patients with incidental VTE than that in those with symptomatic VTE (7.9% vs. 4.4%, respectively; OR: 1.8; 95% CI: 1.01–3.2).

Conclusion: Cancer patients with incidental VTE had similar rates of CRB and VTE recurrence in long-term follow-up compared with patients with symptomatic VTE. At six-month follow-ups, patients with incidental VTE had a higher cumulative incidence of CRB than those with symptomatic VTE.

KEYWORDS

neoplasms, incidental, venous thromboembolism, venous thrombosis, hemorrhage, mortality

1. Introduction

Venous thromboembolism (VTE), a condition that includes pulmonary embolism (PE) and deep vein thrombosis (DVT), is a frequent complication of cancer (1, 2). These patients have a 6 to 14-fold higher risk of developing VTE than patients without cancer (1, 2), and a higher incidence of recurrent VTE and hemorrhages (3, 4). The pathogenesis of VTE in cancer patients is multifactorial, and involves several pathways: direct coagulation pathway activation, induction of inflammatory responses, inhibition of fibrinolytic activity, and

tumor cell-induced platelet aggregation (5). Incidental VTE is commonly diagnosed in those undergoing routine computed tomography scans at initial staging periods of oncologic disease or in the evaluation of oncologic treatments (6). In cancer patients, the rate of incidental diagnosis of PE varies from 3.1% to 9% (7–10), and approximately 50% of PE cases are incidentally diagnosed (11).

Clinical practice guidelines recommend the same anticoagulant therapy for a minimum of 3–6 months in cases of both incidental and symptomatic VTE (12–15). However, current data on incidental VTE are generally based on limited retrospective studies. One international prospective study found 12-month cumulative incidences of recurrent VTE and major bleeding of 6.0% (95% CI: 4.4%–8.1%) and 5.7% (95% CI: 4.1%–7.7%), respectively (8, 16, 17). Additionally, a recent systematic review and meta-analysis that compared outcomes among patients with cancer and incidental or symptomatic VTE was conducted, but only three randomized controlled trials were included in the final analysis due to observational studies that were too heterogeneous and of medium to low quality (18). Moreover, subgroup analyses in randomized controlled trials may have included under- or overestimated subgroup effects (19). Therefore, more data regarding the long-term complications of incidental vs. symptomatic VTE, such as recurrence, bleeding, and death, are needed. We aimed to compare the rates of complications in cancer patients with incidental or symptomatic VTE in a long-term follow-up cohort.

2. Materials and methods

We performed a post-hoc analysis of prospective studies containing consecutive patients with cancer and VTE [2013PI/200, Hispalis (20); TiCAT (21); 0191-N-14: Qca (22)]. This study was evaluated and approved by the appropriate ethics committee of the center, according to Spanish regulatory authorities (0511-N-22), and conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki and ICH Guidelines for Good Clinical Practice, in full conformity with relevant regulations. All study documents were prepared in accordance with Good Clinical Practice guidelines (CPMP/ICH/135/95). Data were obtained for this project, anonymized, and protected according to the European Union Directive 2016/679 of the European Parliament and the European Council on April 27, 2016.

2.1. Patient selection

Cancer patients with a confirmed diagnosis of incidental or acute symptomatic VTE (DVT, PE, or unusual site VTE) were consecutively recruited at the Hospital Universitario Virgen del Rocio de Sevilla (Spain) from October 2008 to December 2019. Follow-ups of all patients were conducted through September 2021. Incidental VTE was defined as a diagnosis made based on radiological imaging tests performed for reasons other than clinical suspicion of VTE. We defined unusual site VTE as

thrombosis that affects any venous region other than pulmonary thromboembolism or deep vein thrombosis of limbs (lower or upper). Complications, such as recurrent VTE, clinically relevant bleeding (CRB), and death, were recorded by two investigators (MBH and SLR) and independently adjudicated (SMR and LJP). Confirmation of the VTE using computed tomography, pulmonary scintigraphy, or compression ultrasound was required for all patients (23, 24), and tumor diagnoses were confirmed through histological exams. Additionally, patients who could not be followed-up or were aged <18 years were excluded.

2.2. Primary and secondary outcomes

The primary outcome was the rate of recurrent VTE and CRB during follow-up in two cohorts of patients: cancer patients with incidental VTE or acute symptomatic VTE. Secondary outcomes included (1) cumulative incidence of recurrent VTE, CRB, major bleeding, and mortality at six and 12 months; (2) rate of major bleeding under anticoagulant treatment during follow-up; (3) all-cause mortality; and (4) subgroup analyses, including oncological treatment (yes/no), sex (male/female), age (≤ 65 vs. >65 years), metastases (yes/no), and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (0 vs. >0). Recurrent VTE was defined as objectively confirmed symptomatic or incidental VTE by imaging with evidence of thrombus progression or involvement of the thrombus in another region. Major bleeding was evaluated according to the following criteria of the International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH): fatal bleeding; bleeding in a critical area or organ, such as intracranial, intraspinal, intraocular, retroperitoneal, intraarticular, pericardial, or intramuscular; organs with compartment syndrome; and/or hemorrhage producing a reduction in hemoglobin levels ≥ 20 g/L or requiring transfusion with >2 units of total blood or red blood cells (25). CRB includes major bleeding and clinically relevant non-major bleeding defined, according to the ISTH criteria, as any bleeding requiring professional medical intervention, hospital admission, or in-person evaluation (25).

2.3. Statistical analyses

Normally distributed quantitative variables were expressed as mean \pm standard deviation or median and percentile 25–75 (p25–p75), whereas qualitative variables were given as numbers and proportions. Categorical variables were compared using chi-squared or Fisher's exact tests, while continuous variables were compared using Student's *t*-tests or Mann-Whitney *U*-tests. The rate was defined as the number of patients with an event (CRB or recurrent VTE) divided by the total number of patients and the month at risk of the event. To estimate the time to event, such as bleeding, VTE recurrence, or death, Kaplan–Meier probabilities were computed, and differences between the groups were assessed using the log-rank test. Survival analyses were censored for loss to follow-up, end of study, event of interest, or death. Cox regression with non-parametric adjustment of

proportional risks was performed based on oncological treatment (yes/no), sex (male/female), age (≤ 65 vs. >65 years), metastases (yes/no), and ECOG performance status (0 vs. >0). Hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (CI) were calculated, and adjusted HR (aHR) were obtained after multivariate analysis. The IBM SPSS Statistics program (version 21; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for all statistical analyses, and p values of <0.05 were considered statistically significant.

3. Results

In total, 796 patients with cancer and VTE were included from October 2008 to December 2019, of which 341 patients (42.8%) had incidental VTE and 455 had symptomatic VTE (57.2%) (Figure 1). The mean age was 64.3 ± 13.3 years, 55.5% of the patients had metastases, and 70.9% were undergoing cancer treatment at the time of VTE diagnosis. In addition, the majority of patients (57%) presented with PE, with or without associated DVT. The median duration of anticoagulant therapy was 9.5 months (p25–p75, 5.4–19.4), and the most common anticoagulant treatment was low-molecular-weight heparin (LMWH) (97.7%). Furthermore, the median follow-up time was 20.4 months (p25–p75, 7.5–40.2), with a rate of 1.972 patients/year. The clinical characteristics of the patients are summarized in Table 1.

3.1. Characteristics of patients with incidental vs. symptomatic VTE

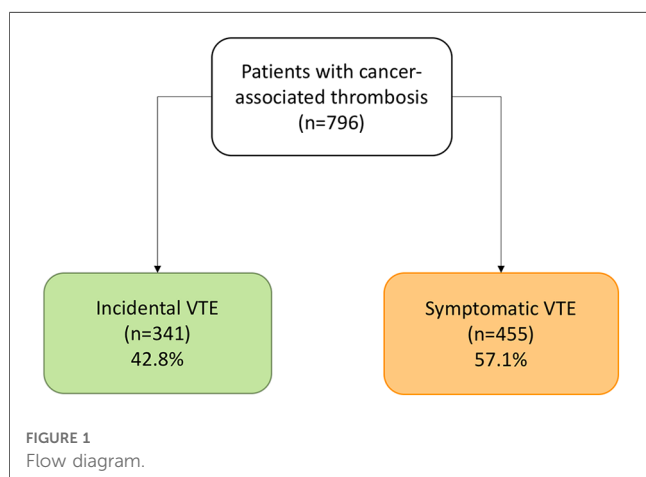
Those patients with incidental VTE had a higher prevalence of metastases (60.4% vs. 51.8%; OR: 1.4, 95% CI: 1.1–1.9; $p = 0.018$), PE (87.7% vs. 34%; OR: 13.8, 95% CI: 9.5–20.1; $p < 0.0001$), male sex (54.8% vs. 46.9%; OR: 1.2, 95% CI: 1.02–1.4; $p = 0.021$), and ECOG scores >0 (72.8% vs. 65.7%; OR: 1.4, 95% CI: 1.1–1.9; $p = 0.045$). The median duration of anticoagulant therapy was 9.5 (p25–p75, 6–17.8) and 9.7 (p25–p75, 4.8–20.8) months in patients with incidental and symptomatic VTE, respectively

TABLE 1 Baseline characteristics of patients.

Variable	<i>n</i> (<i>n</i> = 796)
Male sex, <i>n</i> (%)	399 (50.1%)
Age (years); mean \pm SD	64.3 \pm 13.3
VTE, <i>n</i> (%)	
PE alone	312 (39.2%)
DVT alone	292 (36.7%)
PE plus DVT	142 (17.9%)
Unusual site VTE	49 (6.2%)
PE, <i>n</i> (%)	454 (57.0%)
Central venous catheter, <i>n</i> (%)	217 (27.6%)
Cancer type, <i>n</i> (%)	
Colorectal	140 (17.6%)
Lung	116 (14.6%)
Breast	98 (12.3%)
Hematological	67 (8.4%)
Gynecological	53 (6.7%)
Bladder	44 (5.5%)
Prostate	41 (5.2%)
Pancreatic	35 (4.4%)
Kidney	35 (4.4%)
Brain	22 (2.8%)
ENT	30 (3.8%)
Others	107 (13.5%)
Metastases, <i>n</i> (%)	430 (55.5%)
Oncological treatment, <i>n</i> (%)	561 (70.9%)
ECOG >0 performance status, <i>n</i> (%)	481 (68.7%)
Anticoagulant treatment with LMWH	776 (97.7%)
Discontinuation anticoagulation	310 (38.9%)
Complications	
Death	488 (61.3%)
Recurrence VTE	95 (11.9%)
Clinically relevant bleeding	114 (14.3%)
Major bleeding	57 (7.2%)

SD, standard deviation; VTE, venous thromboembolism; PE, pulmonary embolism; DVT, deep thrombosis venous; ENT, ear, nose, and throat; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; LMWH, low-molecular-weight heparin.

($p = 0.677$). There were no differences in median follow-up in both groups (20.2 months [p25–p75, 8.9–37.6] vs. 20.8 months [p25–p75, 6.7–40.6]; $p = 0.839$). The characteristics of both groups are shown in Table 2.



3.2. Primary outcome

Overall, 95 cases of recurrent VTE were noted during the follow-up period (11.9%; 95% CI: 9.8%–14.4%). Of these, 35 were incidental cases, while 60 were cases of symptomatic VTE. One-third ($n = 32$) occurred during anticoagulant treatment. Of note, 62.5% (20/32) had new metastases at the time of recurrent VTE event. The most frequent recurrent VTE included PE (40%) and lower limb DVT (37.8%). Additionally, the rate of recurrent VTE events in the incidental VTE group was 0.4 per 100 patients/month (95% CI: 0.3–0.5), while the rate in the symptomatic VTE group was 0.5 per 100 patients/month (95% CI: 0.4–0.6) ($p = 0.313$).

TABLE 2 Comparison of baseline characteristics of patients with incidental and symptomatic VTE.

Variable	Incidental VTE (n = 341)	Symptomatic VTE (n = 455)	p-value
Male sex, n (%)	187 (54.8%)	214 (46.9%)	0.021
Age (years); mean ± SD	65.0 ± 13.1	63.8 ± 13.4	0.57
VTE event, n (%)			0.0001
PE	224 (65.7%)	88 (19.3%)	
DVT	11 (3.2%)	281 (61.9%)	
PE + DVT	75 (22.0%)	67 (14.8%)	
Unusual site VTE	31 (9.1%)	18 (4.0%)	
PE, n (%)	299 (87.7%)	155 (34.0%)	0.0001
Central venous catheter, n (%)	90 (26.5%)	128 (28.5%)	0.22
Cancer type, n (%)			0.0001
Colorectal	87 (25.5%)	53 (11.7%)	
Lung	63 (18.5%)	53 (11.7%)	
Breast	33 (9.7%)	65 (14.3%)	
Hematological	14 (4.1%)	54 (11.7%)	
Gynecological	21 (6.2%)	32 (7.1%)	
Bladder	20 (5.9%)	24 (5.3%)	
Prostate	8 (2.3%)	33 (7.3%)	
Pancreatic	17 (5.0%)	18 (4.0%)	
Kidney	13 (3.8%)	22 (4.9%)	
Brain	6 (1.8%)	16 (3.5%)	
ENT	18 (5.3%)	12 (2.6%)	
Others	41 (12.0%)	66 (14.6%)	
Metastases, n (%)	201 (60.4%)	229 (51.8%)	0.018
Oncological treatment, n (%)	235 (69.5%)	326 (72.0%)	0.45
ECOG >0 performance status, n (%)	219 (72.8%)	262 (65.7%)	0.045
Anticoagulant treatment with LMWH	337 (98.8%)	439 (96.9%)	0.072
Discontinuation of anticoagulation	146 (42.8%)	164 (36.0%)	0.053
Complications			
Death	224 (65.7%)	264 (58.0%)	0.028
Recurrence VTE	35 (10.3%)	60 (13.2%)	0.21
Clinically relevant bleeding	55 (16.1%)	59 (13.0%)	0.21
Major bleeding	26 (7.6%)	31 (6.8%)	0.66

SD, standard deviation; VTE, venous thromboembolism; PE, pulmonary embolism; DVT, deep thrombosis venous; ENT, ear, nose, and throat; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; LMWH, low-molecular-weight heparin.

During follow-up, there were 114 CRB (14.3%; 95% CI: 12.0%–16.9%), of which 55 (48.2%) were in patients with incidental VTE. Of total, 12.3% were after stopping anticoagulant treatment, 75.4% were with low molecular weight heparin (LMWH), 7% with vitamin K antagonist and 5.3% with direct oral anticoagulants (DOACs). Previous to VTE, 14.9% (17/114) of patients had a CRB and the median time from CRB to VTE was 17.0 months (p25–p75, 4–25.9). Patients with incidental VTE had a lower prevalence of previous CRB (5.9% vs. 2.6%; OR: 0.43, 95% CI: 0.2–0.9; $p = 0.027$). The rate of CRB events in the incidental VTE group compared with that in the symptomatic VTE was 0.6 per 100 patients/month (95% CI: 0.5–0.8) vs. 0.5 per 100 patients/month (95% CI: 0.4–0.6), respectively ($p = 0.128$).

3.3. Secondary outcomes

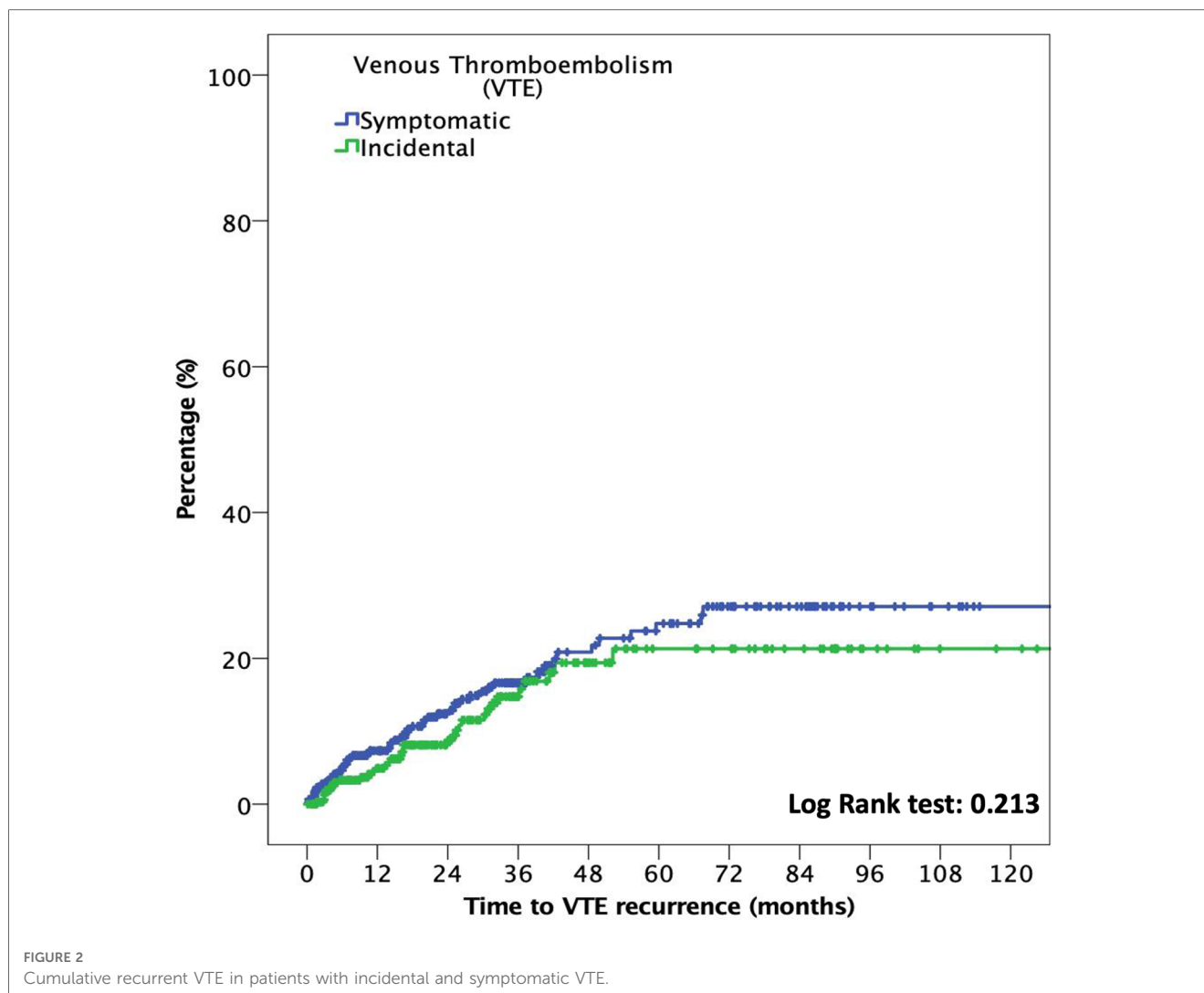
The median time to VTE was 18.3 months (p25–p75, 6.4–36.3). In patients with incidental VTE, the cumulative incidence of recurrent VTE at six months was 2.9% (95% CI: 1.4%–5.4%), compared with 4.2% (95% CI: 2.5%–6.5%) in patients with symptomatic VTE (OR: 0.7; 95% CI: 0.3–1.5; $p = 0.372$). At 12 months, the cumulative incidence of recurrent VTE was 4.1% (95% CI: 2.2%–6.9%) and 6.2% (95% CI: 4.1%–8.9%) in patients with incidental and symptomatic VTE, respectively (OR: 0.7; 95% CI: 0.4–1.3; $p = 0.217$). **Figure 2** shows the time to VTE recurrence according to incidental or symptomatic VTE types.

Moreover, the median time to CRB was 16.8 months (p25–p75, 6.1–36.3). At six months, the cumulative incidence of CRB events in the incidental VTE group compared with that in the symptomatic VTE group was 7.9% (95% CI: 5.2%–11.5%) and 4.4% (95% CI: 2.7%–6.8%), respectively (OR: 1.8; 95% CI: 1.01–3.2; $p = 0.046$). No differences were noted in the cumulative incidence of CRB at 12-month follow-ups (12.3%; 95% CI: 8.9%–16.7% vs. 8.4%, 95% CI: 5.9%–11.5%; OR: 1.5; 95% CI: 0.95–2.3; $p = 0.08$). **Figure 3** shows the time to CRB according to incidental or symptomatic VTE types.

Additionally, major bleeding occurred in 57 patients during follow-up (7.2%; 95% CI: 5.5%–9.1%), with a median time to major bleeding of 19.1 months (p25–p75, 6.8–37.6). The major bleeding rate was 0.3 per 100 patients/month (95% CI: 0.2–0.4) in patients with incidental VTE and 0.2 per 100 patients/month (95% CI: 0.2–0.3) in patients with symptomatic VTE ($p = 0.502$). The six-month cumulative major bleeding incidence was 3.8% (95% CI: 2.0%–6.5%) for patients with incidental VTE and 2.6% (95% CI: 1.4%–4.6%) for patients with symptomatic VTE (OR: 1.4; 95% CI: 0.7–3.2; $p = 0.364$). At 12 months, the cumulative incidence was 6.7% (95% CI: 4.3%–10.1%) and 4.4% (95% CI: 2.7%–6.8%) in patients with incidental and symptomatic VTE, respectively (OR: 1.5; 95% CI: 0.8–2.8; $p = 0.164$).

A total of 488 patients (61.3%; 95% CI: 57.8%–64.7%) died during follow-up, of which 32% (95% CI: 28.9%–35.3%) died at 12 months. 12 patients died of VTE and 2 of fatal bleeding. There were 224 (45.2%; 95% CI: 32.5%–58.3%) and 264 (38.4%; 95% CI: 30.3%–47.1%) deaths in patients with incidental and symptomatic VTE, respectively (HR: 1.1, CI: 0.9–1.4, $p = 0.378$). The median time to death was 10.7 months (p25–p75, 4.3–21.6) (**Figure 4**). At six months, the cumulative incidence of death in patients with incidental and symptomatic VTE was 18.5% (95% CI: 14.5%–23.7%) and 21.8% (95% CI: 17.7%–26.5%), respectively (OR: 0.8; 95% CI: 0.6–1.2; $p = 0.311$), while no differences were noted in the cumulative incidence of death at 12 months (31.7% [95% CI: 26.0%–38.2%] vs. 32.3% [95% CI: 27.3%–38.0%]; OR: 0.98; 95% CI: 0.8–1.2; $p = 0.877$).

In subgroup analyses of patients with incidental VTE, the variables associated with death included the presence of metastases (HRa: 2.2, 95% CI: 1.6–3.1, $p < 0.001$) and recurrent VTE (HRa: 1.7, 95% CI: 1.07–2.9, $p = 0.026$) (**Table 3**). Metastatic disease was associated with higher risks of recurrent VTE (HRa: 3.2, 95% CI: 1.4–7.5, $p = 0.006$) and CRB (HRa: 2.1;



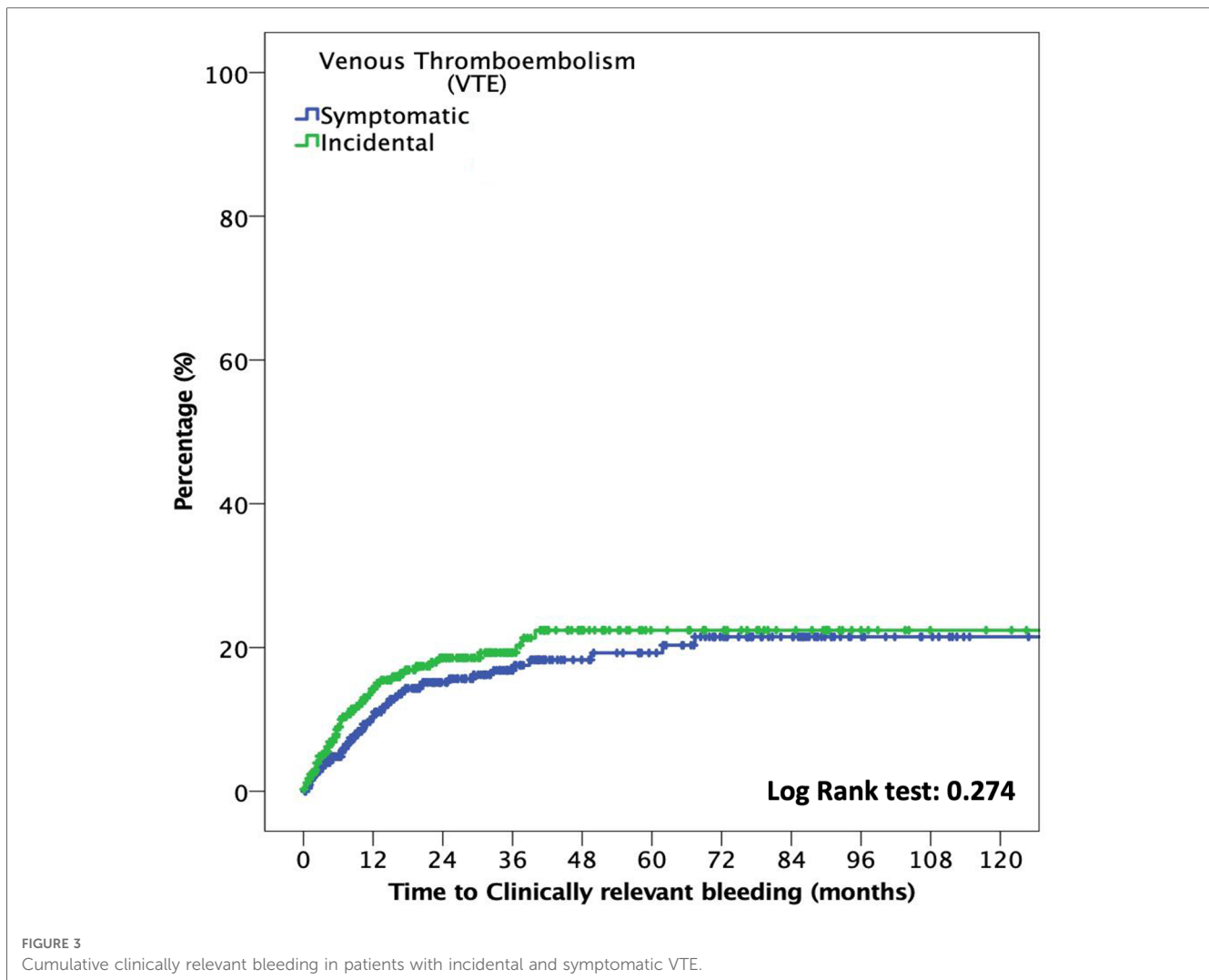
95% CI: 1.0–4.1, $p = 0.025$, respectively) (Tables 4, 5). In subgroup analyses of those with symptomatic VTE, the variables associated with death included metastases (HRa: 2.1, 95% CI: 1.5–2.9, $p < 0.001$), ECOG scores >0 (HRa: 1.8, 95% CI: 1.3–1.5, $p = 0.001$), and recurrent VTE (HRa: 1.9, 95% CI: 1.2–2.9, $p = 0.005$) (Table 3). Moreover, the variable associated with recurrent VTE was metastasis (HRa 3.5, 95% CI: 1.9–6.4, $p < 0.001$) (Table 4), and the variable associated with CRB was male sex (HRa: 2.0, 95% CI: 1.1–3.7, $p = 0.023$) (Table 5).

4. Discussion

This *post hoc* analysis from prospective studies of consecutive patients with cancer and VTE showed no differences in the rates of CRB and VTE recurrence between patients with incidental or symptomatic VTE in long-term follow-up periods. However, at six month follow-ups, patients with incidental VTE had more CRB (OR: 1.8; 95% CI: 1.01–3.2). Our findings support current recommendations regarding the management and treatment of these patients, which suggest that patients with incidental VTE

receive the same anticoagulant therapy as those with symptomatic VTE (13–15).

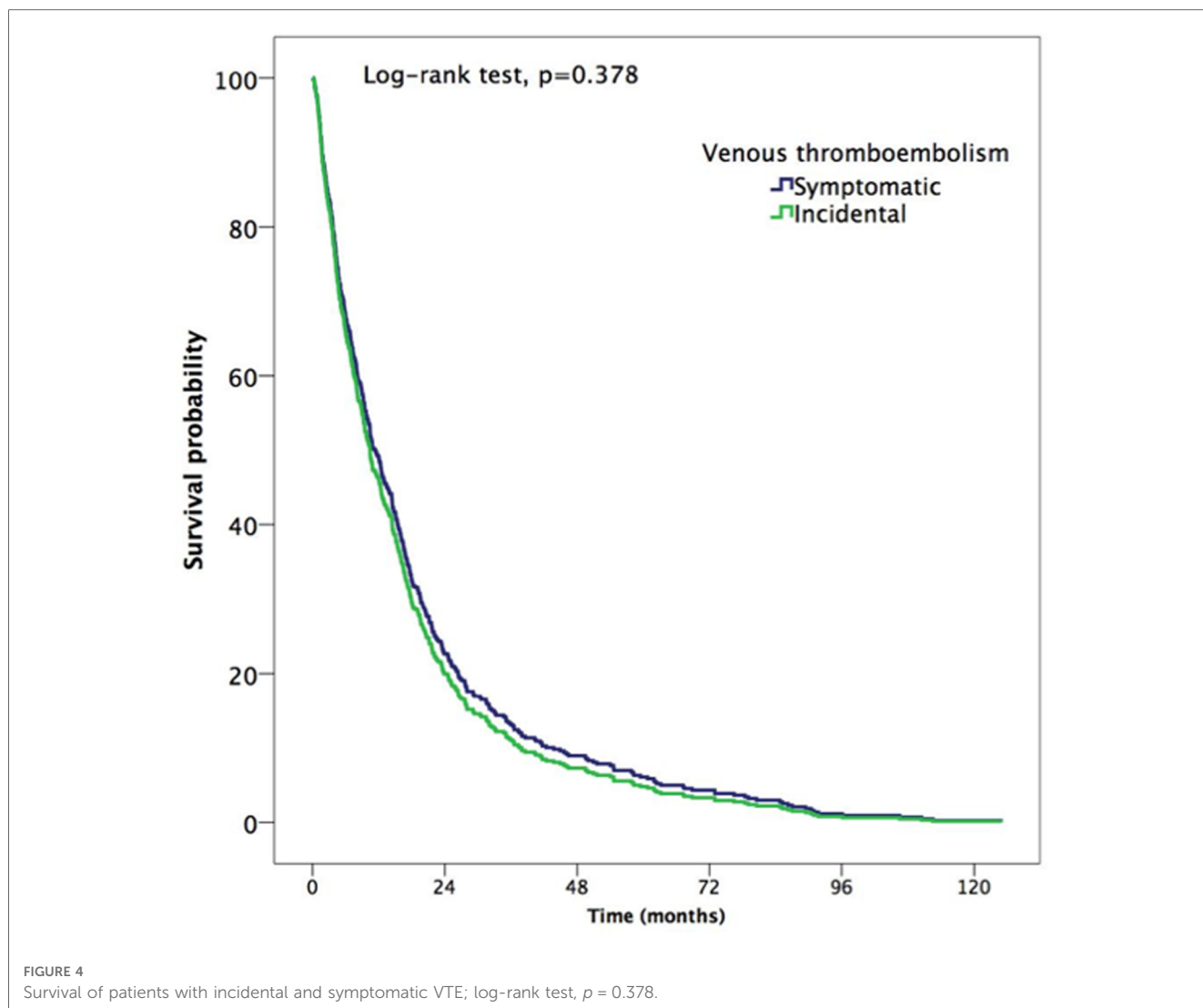
The clinical characteristics of the patients included in this study were similar to those of other cohorts published (8, 11). For instance, the prevalence of metastases was significantly higher in patients with incidental VTE than in those with symptomatic VTE (60.4% vs. 51.8%; $p = 0.02$). The multicenter, observational, prospective EPIPHANY study in cancer patients, that included 604 patients with incidental PE and 429 patients with symptomatic PE, metastatic disease was more frequently observed in patients with incidental PE (78% vs. 68%, $p = 0.004$) (11). Additionally, in a prospective study of 165 patients with cancer and PE, Den Exter et al. reported that patients with incidental PE more frequently had metastases than those with symptomatic PE (69% vs. 67%, respectively) (8). In our study, patients with incidental VTE had worse performance statuses compared with patients with symptomatic VTE, indicated by ECOG scores >0 (72.8% vs. 65.7%, respectively; OR: 1.4 95% CI: 1.1–1.9; $p = 0.04$). In contrast, the EPIPHANY study found that patients with unsuspected PE had good performance statuses with ECOG scores between 0 and 1 (59% vs. 45%; $p < 0.001$) (11).



In our study, the incidence of CRB were 14.3% (95% CI: 12.0%–16.9%) during follow-up. In SELECT-D (multicenter, randomized and open-label study), the 6-month cumulative rate of clinically relevant nonmajor bleeding (CRNMB) was 4% (95% CI: 2%–9%) for dalteparin and 13% (95% CI: 9%–19%) for rivaroxaban (26). Caravaggio trial (open-label, multicentre study) showed that, at 6 months, major bleeding occurred 3.8% in the apixaban group and 4.0% in the dalteparin group (27). The TiCAT (Tinzaparin in Cancer-Associated Thrombosis) (21) and DALTECAN (Evaluation of Dalteparin for Long-term Treatment of Blood Clots in Subjects With Cancer) (28) study were prospective, one-arm studies that evaluated the safety of anticoagulant treatment beyond 6 months with tinzaparin and dalteparin, respectively. The TiCAT and DALTECAN study found a rate of major bleeding during 7–12 months was 2.1% and 2.4% in the period 7–12 months, respectively (27, 28). The incidence of HCR in our study is higher than that observed in clinical trials. This may be due to the fact that we included major bleeding and CRNMB. Another explanation is that our patients had a longer follow-up (median follow-up was 20.4 (p25–p75, 7.5–40.2).

At six month follow-ups, the cumulative incidence of CRB was significantly higher in patients with incidental VTE compared with in those with symptomatic VTE (7.9% vs. 4.4%, respectively; OR: 1.8; 95% CI: 1.01–3.2). These findings were consistent with a recent systematic review and meta-analysis of cancer patients with VTE ($n = 12,977$) (18). In this study, investigators reported a numerically higher risk of major bleeding events at six months in incidental VTE cases compared with symptomatic VTE cases (RR: 1.47, 95% CI: 0.99–2.20). One explanation of these findings is that patients with incidental VTE may have a higher prevalence of metastases compared with symptomatic VTE patients.

Our study showed that the incidence of recurrent VTE during the follow-up period was 11.9% (95% CI: 9.8%–14.4%). Investigators of the SELECT-D study (26) published a *post hoc* study in 2020. After 6 months of treatment for VTE with rivaroxaban or dalteparin, patients with residual deep vein thrombosis or pulmonary embolism were randomly assigned to 6 months of rivaroxaban or placebo (29). The cumulative VTE recurrence after 6 months was 14% in the placebo arm and 4% in the rivaroxaban arm (HR: 0.32; 95% CI: 0.06–1.58) (29). A



post hoc study from the HOKUSAI-VTE Cancer trial (30) (open-label, multicentre, international) compared edoxaban and dalteparin beyond 6 months in cancer patients with VTE. Between 6 and 12 months, the incidence of recurrent VTE was 2.9% in dalteparin group and 1.4% in edoxaban group (31). A recent systematic review that included 11 studies showed that the rate of recurrent VTE beyond 6 months was variable, between 1%–12% (32). The high recurrence reported in our study might be explained by the high prevalence of patients with metastases and receiving cancer treatment.

In contrast, at six month follow ups, the cumulative incidence of recurrent VTE was numerically lower among patients with incidental VTE compared with those with symptomatic VTE (2.9% vs. 4.2%, respectively; OR: 0.7; 95% CI: 0.3–1.5). These results supported those observed in the study by Caiano et al., which reported a significantly lower rate of VTE recurrence at six months in patients with incidental VTE (RR: 0.62, 95% CI: 0.44–0.87) (18). The reasons for these findings are not clear. One of the hypotheses is that incidental VTE usually presents as subacute or chronic at the time of diagnosis, so could lead to a

lower risk of recurrence. One international prospective study of 695 cancer patients with incidental PE reported 12-month recurrences of VTE and major bleeding rates of 6.0% (95% CI: 4.4%–8.1%) and 5.7% (95% CI: 4.1%–7.7%), respectively (17). Moreover, several retrospective studies have compared the rates of recurrence, major bleeding, and mortality between patients with clinically suspected and incidental PE. For instance, a cohort of 77 patients with lung cancer and PE (32 with incidental PE) reported similar rates of VTE recurrence in patients with incidental and suspected PE (19% vs. 20%, $p = 1$) (33). Similarly, Exter et al. did not find differences between patients with incidental and clinical PE in recurrence rates (13.3 vs. 16.9%; $p = 0.77$), major bleeding (12.5 vs. 8.6%; $p = 0.5$), or mortality (52.9 vs. 53.3%; $p = 0.7$) at 12-month follow-ups (8).

The EPIPHANY study also found similar rates of VTE recurrence and major bleeding in patients with incidental and symptomatic VTE, but with a lower 30-day mortality rate in patients with incidental PE (3%) compared with those with symptomatic PE (20%) ($p < 0.0001$) (11). A recent retrospective study that used data from the Registro Informatizado de la

TABLE 3 Cox regression with hazard ratios for overall mortality in cancer patients with incidental and symptomatic VTE.

Variable	HR (95% CI)	p-value	Adjusted HR (95% CI)	p-value
Incidental VTE				
Male sex	1.2 (0.9–1.7)	0.149	—	
Age (<65 vs. >65 years)	0.9 (0.7–1.2)	0.479	—	
Metastases	2.2 (1.5–3.2)	0.000	2.2 (1.6–3.1)	0.000
Oncological treatment	1.1 (0.8–1.6)	0.554	—	
ECOG performance status >0 (0 vs. >0)	1.4 (0.95–2.0)	0.094	—	
VTE recurrence	1.7 (1.02–2.8)	0.040	1.7 (1.07–2.9)	0.026
Clinically relevant bleeding	0.8 (0.6–1.2)	0.396	—	
Symptomatic VTE				
Male sex	1.2 (0.9–1.6)	0.131	—	
Age (<65 vs. >65 years)	1.2 (0.9–1.6)	0.253	—	
Metastases	2.0 (1.4–2.7)	0.000	2.1 (1.5–2.9)	0.000
Oncological treatment	1.3 (0.9–1.7)	0.123	—	
ECOG performance status >0 (0 vs. >0)	1.8 (1.3–2.5)	0.001	1.8 (1.3–2.5)	0.001
VTE recurrence	1.9 (1.2–2.9)	0.004	1.9 (1.2–2.9)	0.005
Clinically relevant bleeding	1.3 (0.9–1.6)	0.176	—	

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; VTE, venous thromboembolism.

TABLE 4 Cox regression with hazard ratios for recurrent VTE in cancer patients with incidental and symptomatic VTE.

Variable	HR (95% CI)	p-value	Adjusted HR (95% CI)	p-value
Incidental VTE				
Male sex	1.2 (0.6–2.5)	0.661	—	
Age (<65 vs. >65 years)	1.0 (0.5–2.1)	0.976	—	
Metastases	3.2 (1.4–7.9)	0.008	3.2 (1.4–7.5)	0.006
Oncological treatment	0.8 (0.3–2.0)	0.598	—	
ECOG performance status >0 (0 vs. >0)	0.6 (0.3–1.2)	0.155	—	
Clinically relevant bleeding	0.9 (0.3–2.6)	0.829	—	
Symptomatic VTE				
Sex (male)	1.2 (0.7–2.2)	0.543	—	
Age (<65 vs. >65 years)	1.4 (0.8–2.5)	0.247	—	
Metastases	3.7 (2.0–7.0)	0.000	3.5 (1.9–6.4)	0.000
Oncological treatment	1.5 (0.8–2.8)	0.199	—	
ECOG performance status >0 (0 vs. >0)	0.8 (0.5–1.5)	0.571	—	
Clinically relevant bleeding	0.6 (0.3–1.2)	0.170	—	

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; VTE, venous thromboembolism.

Enfermedad TromboEmbólica (RIETE) reported that cancer patients with incidental PE had a lower all-cause mortality rate than those with suspected PE (11% vs. 22%; OR: 0.43, 95% CI: 0.34–0.54) (16). However, no significant differences in PE recurrences (OR: 0.62, 95% CI: 0.25–1.54) or major bleeding

TABLE 5 Cox regression with hazard ratios for clinically relevant bleeding in cancer patients with incidental and symptomatic VTE.

Variable	HR (95% CI)	p-value	Adjusted HR (95% CI)	p-value
Incidental VTE				
Male sex	1.0 (0.6–1.8)	0.976	—	
Age (<65 vs. >65 years)	0.7 (0.4–1.4)	0.223	—	
Metastases	2.2 (1.1–4.4)	0.026	2.1 (1.0–4.1)	0.025
Oncological treatment	1.1 (0.6–2.3)	0.739	—	
ECOG performance status >0 (0 vs. >0)	1.1 (0.6–2.2)	0.761	—	
VTE recurrence	1.4 (0.5–4.0)	0.511	—	
Symptomatic VTE				
Male sex	2.1 (1.1–4.0)	0.016	2.0 (1.1–3.7)	0.023
Age (<65 vs. >65 years)	1.9 (1.03–3.4)	0.049	—	
Metastases	1.2 (0.6–2.3)	0.572	—	
Oncological treatment	0.7 (0.3–1.4)	0.243	—	
ECOG performance status >0 (0 vs. >0)	1.0 (0.6–2.0)	0.890	—	
VTE recurrence	0.7 (0.3–1.3)	0.307	—	

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; VTE, venous thromboembolism.

(OR: 0.78, 95% CI: 0.51–1.18) were noted (16). Similarly, the first results of the multicenter, prospective TESEO study, that included 939 cancer patients with PE, showed a higher six-month survival in patients with incidental PE compared with those with suspected PE (80.9% vs. 55.5%; $p < 0.0001$) (34). However, the six-month mortality rate in patients with suspected PE was higher than that in other cohorts.

Our study also showed that patients with incidental or symptomatic VTE who had metastases were at a greater risk of mortality (HRa: 2.2, 95% CI: 1.6–3.1, $p < 0.001$ and HRa: 2.1, 95% CI: 1.5–2.9, respectively; $p < 0.001$). The presence of metastases has previously been shown to be associated with death. In the EPIPHANY study, for instance, metastatic disease was associated with death at the 30-day follow-up on multivariable analysis (HRa: 2.8, 95% CI: 1.4–5.5, $p = 0.004$) (11). However, this study analyzed the potential predictors of 30-day mortality in all cancer patients with PE, without comparing whether the PE was incidental or symptomatic. Our findings indicated that in both patient groups, VTE recurrence was associated with death (HRa: 1.7, 95% CI: 1.07–2.9, $p = 0.026$ and HRa: 1.9, 95% CI: 1.2–2.9, respectively; $p = 0.005$).

This study had several strengths. First, we recruited patients prospectively and consecutively as well as compared two cohorts (incidental vs. symptomatic VTE) during the same, long-term period. Currently, only a few studies have compared the outcomes between cancer patients with incidental vs. symptomatic VTE, and most of these studies have been retrospective and with small sample sizes and limited follow-up periods. Second, the sample size of our study was sufficient to perform subgroup analyses and identify the variables associated with death.

However, this study also had some limitations. First, this was a post-hoc study, and was therefore not initially designed to compare

long-term complications in cancer patients with VTE. There was no control arm to compare results, although this aspect was solved, in part, with the comparisons between the two cohorts (incidental vs. symptomatic VTE). Third, we included all locations of venous thromboembolism (i.e., PE, DVT, and unusual locations), which may have created heterogeneity in the results, even though this aspect may have increased the study's representativeness of daily clinical practice. The inclusion of a high percentage of patients with metastases may have also biased the results due to high mortality rates. However, the data were similar to other cohorts, which we were able to adjust in order to perform subgroup analyses. Future studies may be needed to assess which patients within the incidental VTE group may require limited durations or amounts of anticoagulation therapy.

5. Conclusions

Cancer patients with incidental VTE and symptomatic VTE had similar rates of CRB and VTE recurrence in long-term follow-up. At six-month follow-up, CRB was significantly higher and VTE recurrence rates were lower in the incidental VTE group.

Data availability statement

The original contributions presented in the study are included in the article/**Supplementary Material**, further inquiries can be directed to the corresponding author.

Ethics statement

The studies involving human participants were reviewed and approved by 0511-N-22. The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

References

- Prandoni P, Falanga A, Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol.* (2005) 6:401–10. doi: 10.1182/blood-2002-01-0108
- 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) 5:632–4. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02374.x
- Prandoni P, Lensing AWA, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood.* (2002) 100:3484–8. doi: 10.1182/blood-2002-01-0108
- Monreal M, Falgá C, Valdés M, Suárez C, Gabriel F, Tolosa C, et al. Fatal pulmonary embolism and fatal bleeding in cancer patients with venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost.* (2006) 4:1950–6. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.02082.x
- Canonico ME, Santoro C, Avvedimento M, Giugliano G, Mandoli GE, Prastaro M, et al. Venous thromboembolism and cancer: a comprehensive review from pathophysiology to novel treatment. *Biomolecules.* (2022) 12(2):259. doi: 10.3390/biom12020259
- Trujillo-Santos J, Monreal M. Management of unsuspected pulmonary embolism in cancer patients. *Expert Rev Hematol.* (2013) 6:83–9. doi: 10.1586/ehm.12.72
- Gladish GW, Choe DH, Marom EM, Sabloff BS, Broemeling LD, Munden RF. Incidental pulmonary emboli in oncology patients: prevalence, CT evaluation, and natural history. *Radiology.* (2006) 240:246–55. doi: 10.1148/radiol.2401051129
- Den Exter PL, Hooijer J, Dekkers OM, Huisman MV. 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) 29:2405–9. doi: 10.1200/JCO.2010.34.0984

Author contributions

Conception and design: MB-H, SL-R, SM-R, and LJ-P. Data analysis and interpretation: MB-H, SL-R, SM-R, and LJ-P. Synthesis of Results: All authors. Manuscript writing: MB-H and LJ-P. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

Funding

This research was supported by the LEO Pharma Research Foundation.

Conflict of interest

LJ-P: Grants from Leo Pharma and MSD and personal fees from Daichii, Rovi, GlaxoSmithKline, and Actellion outside the submitted work.

The remaining authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.


Supplementary material

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2023.1118385/full#supplementary-material>.

9. Browne AM, Cronin CG, English C, Nimhircheartaigh J, Murphy JM, Bruzzi JF. Unsuspected pulmonary emboli in oncology patients undergoing routine computed tomography imaging. *J Thorac Oncol.* (2010) 5:798–803. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181d6153a
10. Dentali F, Ageno W, Becattini C, Galli L, Gianni M, Riva N, et al. Prevalence and clinical history of incidental, asymptomatic pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thromb Res.* (2010) 125:518–22. doi: 10.1016/j.thromres.2010.03.016
11. Font C, Carmona-Bayonas A, Beato C, Reig Ó, Sáez A, Jiménez-Fonseca P, et al. Clinical features and short-term outcomes of cancer patients with suspected and unsuspected pulmonary embolism: the EPIPHANY study. *Eur Respir J.* (2017) 49:19. doi: 10.1183/13993003.00282-2016
12. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JJ, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* (2020) 38:496–520. doi: 10.1200/JCO.19.01461
13. Farge D, Frere C, Connors JM, Ay C, Khorana AA, Muñoz A, et al. 2019 International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol.* (2019) 20:566–81. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30336-5
14. Lyman GH, Carrier M, Ay C, 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) 5:927–74. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003442
15. Lobo JL, Alonso S, Arenas J, Doménech P, Escribano P, Fernández-Capitán C, et al. Consenso multidisciplinar para el manejo de la tromboembolia de pulmón. *Arch Bronconeumol.* (2022) 58:246–54. doi: 10.1016/j.arbres.2021.01.031
16. Peris M, López-Nuñez JJ, Maestre A, Jimenez D, Muriel A, Bikdeli B, et al. Clinical characteristics and 3-month outcomes in cancer patients with incidental versus clinically suspected and confirmed pulmonary embolism. *Eur Respir J.* (2021) 58:1. doi: 10.1183/13993003.04630-2020
17. Kraaijpoel N, Bleker SM, Meyer G, Mahé I, Muñoz A, Bertoletti L, et al. Treatment and long-term clinical outcomes of incidental pulmonary embolism in patients with cancer: an international prospective cohort study. *J Clin Oncol.* (2019) 37:1713–20. doi: 10.1200/JCO.18.01977
18. Caiano L, Carrier M, Marshall A, Young AM, Ageno W, Delluc A, et al. Outcomes among patients with cancer and incidental or symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* (2021) 19:2468–79. doi: 10.1111/jth.15435
19. Tritschler T, Sadeghipour P, Bikdeli B. Subgroup analysis in randomized controlled trials: useful or misleading? *Thromb Res.* (2022) 0(0). doi: 10.1016/j.thromres.2022.10.009
20. Jara-Palomares L, Solier-Lopez A, Elias-Hernandez T, Asensio-Cruz MI, Blasco-Esquivas I, Sanchez-Lopez V, et al. D-dimer and high-sensitivity C-reactive protein levels to predict venous thromboembolism recurrence after discontinuation of anticoagulation for cancer-associated thrombosis. *Br J Cancer.* (2018) 119:915–21. doi: 10.1038/s41416-018-0269-5
21. 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 6months: tiCAT study. *Thromb Res.* (2017) 157:90–6. doi: 10.1016/j.thromres.2017.07.004
22. Marin-Barrera L, Muñoz-Martin AJ, Rios-Herranz E, Garcia-Escobar I, Beato C, Font C, et al. A case-control analysis of the impact of venous thromboembolic disease on quality of life of patients with cancer: quality of life in cancer (qca) study. *Cancers (Basel).* (2019) 12:75. doi: 10.3390/cancers12010075
23. Konstantinides SV, Meyer G, Bueno H, Galié N, Gibbs JSR, Ageno W, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European respiratory society (ERS). *Eur Heart J.* (2020) 41:543–603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405
24. Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, Agnelli G, Alatri A, Bauersachs R, et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European society of cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur Heart J.* (2018) 39:4208–18. doi: 10.1093/eurheartj/ehx003
25. Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, Schulman S. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* (2015) 13:2119–26. doi: 10.1111/jth.13140
26. 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) 36:2017–23. doi: 10.1200/JCO.2018.78.8034
27. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman MV, Connors JM, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med.* (2020) 382(17):1599–607. doi: 10.1056/NEJMoa1915103
28. Francis CW, Kessler CM, Goldhaber SZ, Kovacs MJ, Monreal M, Huisman MV, et al. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the DALTECAN study. *J Thromb Haemost.* (2015) 13(6):1028–35. doi: 10.1111/JTH.12923
29. Marshall A, Levine M, Hill C, Hale D, Thirlwall J, Wilkie V, et al. Treatment of cancer-associated venous thromboembolism: 12-month outcomes of the placebo versus rivaroxaban randomization of the SELECT-D trial (SELECT-D:12 m). *J Thromb Haemost.* (2020) 18:905–15. doi: 10.1111/jth.14752
30. 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) 378:615–24. doi: 10.1056/NEJMoa1711948
31. Di Nisio M, van Es N, Carrier M, Wang TF, Garcia D, Segers A, et al. Extended treatment with edoxaban in cancer patients with venous thromboembolism: a post-hoc analysis of the hokusai-VTE cancer study. *J Thromb Haemost.* (2019) 17:1866–74. doi: 10.1111/jth.14561
32. Moik F, Colling M, Mahé I, Jara-Palomares L, Pabinger I, Ay C. Extended anticoagulation treatment for cancer-associated thrombosis—rates of recurrence and bleeding beyond 6 months: a systematic review. *J Thromb Haemost.* (2022) 20(3):619–34. doi: 10.1111/jth.15599
33. Shinagare AB, Okajima Y, Oxnard GR, DiPiro PJ, Johnson BE, Hatabu H, et al. Unsuspected pulmonary embolism in lung cancer patients: comparison of clinical characteristics and outcome with suspected pulmonary embolism. *Lung Cancer.* (2012) 78:161. doi: 10.1016/j.lungcan.2012.08.007
34. Carmona-Bayonas A, Gómez D, de Castro EM, Segura PP, Langa JM, Jimenez-Fonseca P, et al. A snapshot of cancer-associated thromboembolic disease in 2018–2019: first data from the TESEO prospective registry. *Eur J Intern Med.* (2020) 78:41–9. doi: 10.1016/j.ejim.2020.05.031

ORIGINAL ARTICLE

Risk of recurrent cancer-associated thrombosis after discontinuation of anticoagulant therapy

Maria Barca-Hernando PhD¹ | Sergio Lopez-Ruz PhD¹ |
Samira Marin-Romero PhD, MD¹ | Victor Garcia-Garcia PhD¹ |
Teresa Elias-Hernandez PhD, MD¹ | Remedios Otero-Candelera PhD, MD^{1,3} |
Marc Carrier PhD, MD² | Luis Jara-Palomares PhD, MD^{1,3} 

¹Virgen del Rocio University Hospital, Pulmonologist. Medical Surgical Unit of Respiratory Diseases. Hospital Universitario Virgen del Rocio Sevilla, ES

²Ottawa Hospital Research Institute, Medicine Ottawa, ON, CAN

³Carlos III Health Institute, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Madrid, ES

Correspondence

Luis Jara-Palomares, Respiratory Department, Hospital Virgen del Rocio, CIBERES, Sevilla, Spain, Av. Manuel Siurot s/n, Seville, Spain, 41013.
Email: luisoneumo@hotmail.com

Funding information

This project was supported by the LEO Pharma Research Foundation.

Handling Editor: Dr Kristen Sanfilippo

Abstract

Background: Clinical guidelines suggest continuing anticoagulation therapy for >6 months for patients with active cancer and venous thromboembolism (VTE). However, data regarding the safety of its discontinuation are scarce.

Objectives: To evaluate the risk factors and the incidence of recurrent VTE 6 months after the discontinuation of anticoagulation therapy in patients with cancer-associated thrombosis (CAT).

Methods: We performed a retrospective study on consecutive patients with CAT recruited between 2008 and 2019. The primary and secondary outcomes were recurrent VTE at 6 and 12 months, respectively. Sensitivity analyses were conducted to investigate the possible heterogeneity of these effects.

Results: A total of 311 patients were included, among whom 33.4% had metastases and 30.8% were still receiving oncological treatment after 6 months of anticoagulant therapy. At 6 and 12 months, the incidences of recurrent VTE were 6.1% (95% CI, 3.5–9.4%) and 8.7% (95% CI, 5.8–12.4%), respectively. Recurrent VTE was more frequent in patients with metastases at 6 (sub-distribution hazard ratio [SHR] 3.83; 95% CI, 1.54–9.52) and 12 months (SHR 5; 95% CI, 2.2–11.5). Patients with incidental VTE had fewer recurrent events at 6 (SHR 0.3; 95% CI, 0.1–0.8) and 12 months (SHR 0.3; 95% CI, 0.1–0.6) after discontinuing the anticoagulant therapy.

Conclusion: The incidence of recurrent VTE at 6 and 12 months following the discontinuation of anticoagulant therapy is higher in patients with CAT. Patients with metastases were at an increased risk of recurrent VTE, whereas patients with incidental VTE were at a lower risk.

KEYWORDS

anticoagulant, cancer, neoplasm, recurrence, risk factors, venous thromboembolism

Essentials

- Cancer patients have a high risk of recurrent venous thromboembolism (rVTE).
- This study assesses risk factors associated with rVTE in patients with cancer-associated thrombosis.
- Patients with incidental VTE had a lower risk for rVTE after discontinuation of anticoagulation therapy.
- Patients with metastases had a higher risk for rVTE after stopping anticoagulation treatment.

1 | INTRODUCTION

The association between cancer and venous thromboembolism (VTE) is well established. Patients with cancer are hypercoagulable that favor the development of VTE [1,2]. These patients have a 6 to 14-fold higher risk of developing VTE than patients without cancer [1,2], and a higher incidence of recurrent VTE and hemorrhages [3,4]. Indeed, thromboembolism is the second leading cause of death in patients with cancer [5].

Clinical practice guidelines recommend that patients with cancer-associated thrombosis (CAT) receive a minimum of 6 months of anticoagulant therapy [6,7]. Determining which patients could benefit from continuing anticoagulation therapy for >6 months for secondary prevention of recurrent events is challenging. Long-term anticoagulation (>6 months) is suggested in those patients with a high risk for recurrent VTE (ie, anticancer treatment is ongoing or underlying cancer is still active) [6–8]. These recommendations are based on indirect evidence suggesting that the risk of recurrent VTE remains elevated in patients with active cancer after the initial 6 months of therapy, with an incidence of recurrent VTE at 12 months from 1.1 to 12% despite anticoagulation therapy [9–13]. Furthermore, the longer the time after the index VTE event (ie, beyond 12 months), the weaker the evidence for this recommendation, and more importantly, data on the incidence of recurrent VTE following the discontinuation of anticoagulant therapy are scarce. Only 1 registry has reported a cumulative incidence of recurrent VTE after the discontinuation of anticoagulant therapy in this patient population: 13.5% (95% CI, 11.9–15.2) and 30.2% (95% CI, 25.6–35.3) at 1 and 5 years, respectively [14]. Hence, we sought to evaluate the incidence of recurrent VTE at 6 months after the discontinuation of anticoagulant treatment and identify the risk factors associated with recurrent VTE in patients with CAT.

2 | MATERIALS AND METHODS

2.1 | Study design

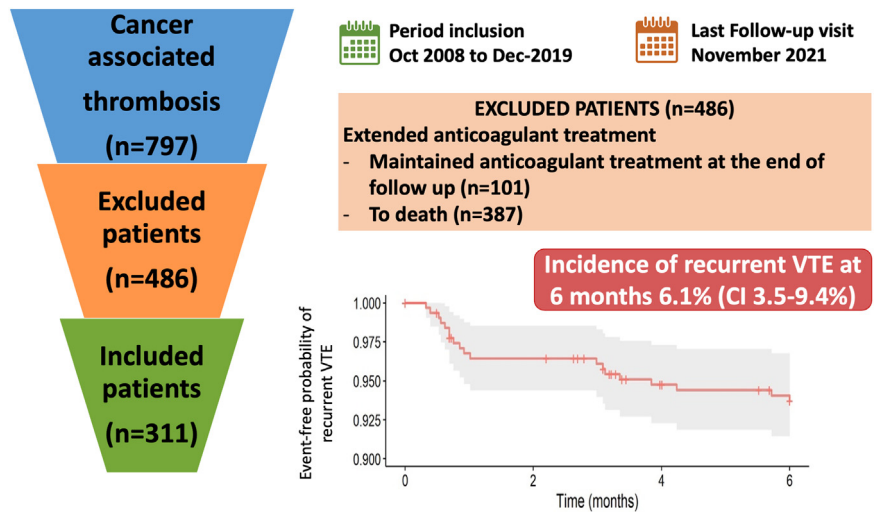
We performed a retrospective analysis from consecutive patients included in 3 prospective studies conducted at the *Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla* in Spain (2013PI/200: Hispalis [9]; TiCAT [15]; 0191-N-14: Qca [16]). The study was approved by the Ethical Committee of the center according to the Spanish Regulatory Authorities (0511-N-22) and conducted as per the principles of the

Declaration of Helsinki and the ICH Guidelines for Good Clinical Practice. All study documents were prepared according to the Good Clinical Practice guidelines (CPMP/ICH/135/95). Individual data elements were purposely obtained for this study, anonymized, and protected according to the European Union directive 2016/679 of the European Parliament and the European Council, of April 27, 2016. All the requested data were obtained. Individual patient data from 3 prospective cohort studies were combined (TiCAT (N = 33), Hispalis (N = 99), and Qca (N = 179) studies). The study procedures, data collection, and outcome assessment with similar for all 3 studies. The TiCAT study aimed to determine the safety of extended anticoagulation with tinzaparin for secondary prevention in patients with CAT [15]. The objective of the Hispalis study was to assess the use of D-dimer and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) levels to predict recurrent venous thromboembolism (VTE) following anticoagulation discontinuation among patients with CAT [9]. The aim of the Qca study was to examine the impact of acute symptomatic VTE on the quality of life in patients with cancer [16]. All included patients had cancer and a confirmed diagnosis of VTE (acute symptomatic [TiCAT, Hispalis and Qca studies] or incidental [TiCAT, Hispalis studies]) and were recruited consecutively at the *Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla*, Spain from October 2008 to December 2019. The follow-up of all these patients was updated to September 2021 by reviewing each patient and extracting their primary and secondary outcomes (eg, recurrent VTE and mortality) from any additional clinical encounters (eg, external consultation, visits made to oncology, primary care, emergency unit, and hospitalization). Patients with pulmonary embolism (PE), deep vein thrombosis (DVT) of the lower or upper limbs, and thrombosis of unusual localization were included. A confirmatory image of the thrombotic event using computed tomography, pulmonary scintigraphy, or Doppler or compressive ultrasonography was necessary for all patients. Patients who could not be followed up and individuals aged <18 years were excluded. The cancer diagnosis was confirmed histologically.

2.2 | Primary and secondary outcomes

The primary outcome was to evaluate the incidence of recurrent VTE during the first 6 months after the discontinuation of anticoagulant treatment in patients with CAT. Recurrent VTE needed to be objectively confirmed by imaging with evidence of thrombus progression or with involvement of the thrombus in another territory. The secondary outcomes were death and recurrent VTE at 12 months. The follow-up of all

FIGURE 1 Figure shows the flow diagram of the patients, period inclusion and last follow-up, excluded patients and reason to be excluded, and Kaplan Meier with recurrent VTE at 6 months after discontinuation of anticoagulation. Abbreviation: CAT, cancer-associated thrombosis.



patients was updated to September 2021. Events of recurrent VTE and death were collected by 2 investigators (M.B.-H and SL-R) and adjudicated (SM-R and L.J.-P). For the current study, we updated the follow-up of the patients until September 2021, reviewing each patient and evaluating the visits made in our external consultation, visits made to oncology, primary care, emergency unit, and hospitalization. In our center, the patient's medical history is digital and we can access all this information. With this approach, we were able to reliably collect the events of interest (recurrent VTE and death for this study).

2.3 | Statistical analysis

Quantitative variables were expressed as the mean \pm SD (or median with IQR if necessary). Categorical variables were expressed as numbers and proportions. The results of time to the event were estimated using the Kaplan-Meier method. For the recurrent VTE analysis, we used survival curves using the log-rank test (Mantel-Cox) or the generalized Wilcoxon test. Because death can interfere with the occurrence of the primary outcome of interest (recurrent VTE), a competing risk analysis was performed using the Fine-Gray model. A univariable analysis Cox regression with non-parametric adjustment of proportional risks was performed for sensitivity analyses based on the oncological treatment (yes/no), sex (male/female), age (≤ 65 vs >65 years), metastasis (yes/no), anticoagulant therapy (≤ 12 vs >12 months), incidental VTE vs acute symptomatic VTE, VTE location (PE vs no PE), and Eastern Cooperative Oncology Group performance status (0 vs >0). The selection of risk factors was carried out as follows. Age and sex were included as they are risk factors for recurrent VTE in patients with unprovoked VTE [17,18]. The other analyzed variables were chosen due to clinical plausibility [13,19]. The association between the risk factors and recurrent VTE was evaluated by Cox regression and those variables with p values $<.1$ were evaluated by competing risk analysis (sub-distribution HR [SHR]). For all analyses, p values $<.05$ were considered statistically significant. The

analyses were performed using the R Core Team software (2021, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). The libraries used for the statistical analysis were: survival, KMsurv, survMisc, ggfortify, ggplot2, gtsummary, cmprsk, riskRegression, and prodlim.”

3 | RESULTS

From October 2008 to December 2019, we evaluated 797 patients with CAT. Among them, 486 patients were excluded as they continued anticoagulant treatment (until death or the last follow-up date) (Figure 1). The characteristics of the excluded patients are shown in Supplementary Table 1. A total of 311 patients with a mean age of 62.6 ± 13.4 years were included, among whom 56.3% were women. The median time of anticoagulant therapy was 10.6 (IQR, 6.5–19) months. At the time of discontinuation of anticoagulant therapy, 33.4% of the patients had metastatic disease and 30.8% were receiving active oncological treatment. All included patients had a diagnosis of histologically confirmed cancer, with the most frequent being colorectal (19.4%), followed by breast (15.2%), and cancer of hematological origin (11.6%). Of patients with hematological cancer ($n = 36$), 50% had lymphoma ($n = 18$), 33.3% multiple myeloma ($n = 12$), 8.3% ($n = 3$) acute leukemia, and 8.3% ($n = 3$) chronic leukemia. The median follow-up after the discontinuation of anticoagulation treatment was 30.5 (IQR, 15.5–64) months, and 32.6% of patients ($n = 101$) died during follow-up. The clinical characteristics of the patients are shown in Table 1.

3.1 | Primary outcome

During the 6 months following the discontinuation of anticoagulant therapy, 19 of 311 patients (6.1%, 95% CI, 3.5–9.4%) had recurrent VTE: 13 had DVT; 5, PE; and 1, thrombosis of unusual localization. The median time from the discontinuation of anticoagulant therapy to recurrence was 0.9 (IQR, 0.6–3.4) months, and almost half of the

TABLE 1 Characteristics of patients with or without recurrent VTE at 6 months after discontinuation of anticoagulant treatment.

Variable	Recurrent VTE YES (n = 19)	Recurrent VTE NO (n = 292)	Entire Cohort (n = 311)
Male sex, n (%)	7 (36.8%)	129 (44.3%)	136 (43.7%)
Age (y); mean \pm SD	60.6 \pm 13	62.8 \pm 13.4	62.6 \pm 13.4
VTE event previous, n (%)			
PE	6 (31.6%)	118 (40.7%)	124 (40.1%)
DVT	9 (47.4%)	111 (38.3%)	120 (38.8%)
PE + DVT	4 (21.1%)	36 (12.4%)	40 (12.9%)
Unusual VTE	0 (0%)	25 (8.6%)	25 (8.1%)
Incidental VTE n (%)	5 (26.3%)	141 (48.6%)	146 (47.2%)
Central venous catheter, n (%)	6 (31.6%)	80 (27.8%)	86 (28.0%)
Cancer type, n (%)			
Colorectal	0 (0%)	60 (20.7%)	60 (19.4%)
Lung	1 (5.3%)	24 (8.3%)	25 (8.1%)
Breast	2 (10.5%)	45 (15.5%)	47 (15.2%)
Hematological	3 (15.8%)	33 (11.4%)	36 (11.7%)
Gynecologic	1 (5.3%)	22 (7.6%)	23 (7.4%)
Bladder	2 (10.5%)	17 (5.9%)	19 (6.1%)
Prostate	1 (5.3%)	14 (4.8%)	15 (4.9%)
Pancreatic	1 (5.3%)	7 (2.4%)	8 (2.6%)
Kidney	1 (5.3%)	14 (4.8%)	15 (4.9%)
Brain	0 (0%)	5 (1.7%)	5 (1.6%)
ENT	1 (5.3%)	14 (4.8%)	15 (4.8%)
Others	6 (14.6%)	35 (12.1%)	41 (13.3%)
Reason for discontinuation of anticoagulation therapy, n (%)			
Complete remission	5 (27.8%)	131 (45.6%)	136 (43.7%)
Oncology stability	8 (44.4%)	122 (42.5%)	130 (41.8%)
Catheter removal	1 (5.6%)	23 (8.0%)	24 (7.7%)
Bleeding	0 (0%)	6 (2.1%)	6 (1.9%)
Thrombocytopenia	1 (5.6%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)
Terminal situation	0 (0.0%)	4 (1.4%)	4 (1.3%)
Adverse event	3 (16.7%)	0 (0.0%)	3 (1.0%)
Metastases at discontinuation of anticoagulation therapy, n (%)	11 (61.1%)	91 (31.7%)	102 (33.4%)
Oncological treatment at discontinuation of anticoagulation therapy, n (%)	6 (33.3%)	88 (30.7%)	94 (30.8%)
ECOG \geq 2 performance status at discontinuation of anticoagulation therapy, n (%)	0 (0%)	8 (2.7%)	8 (2.7%)

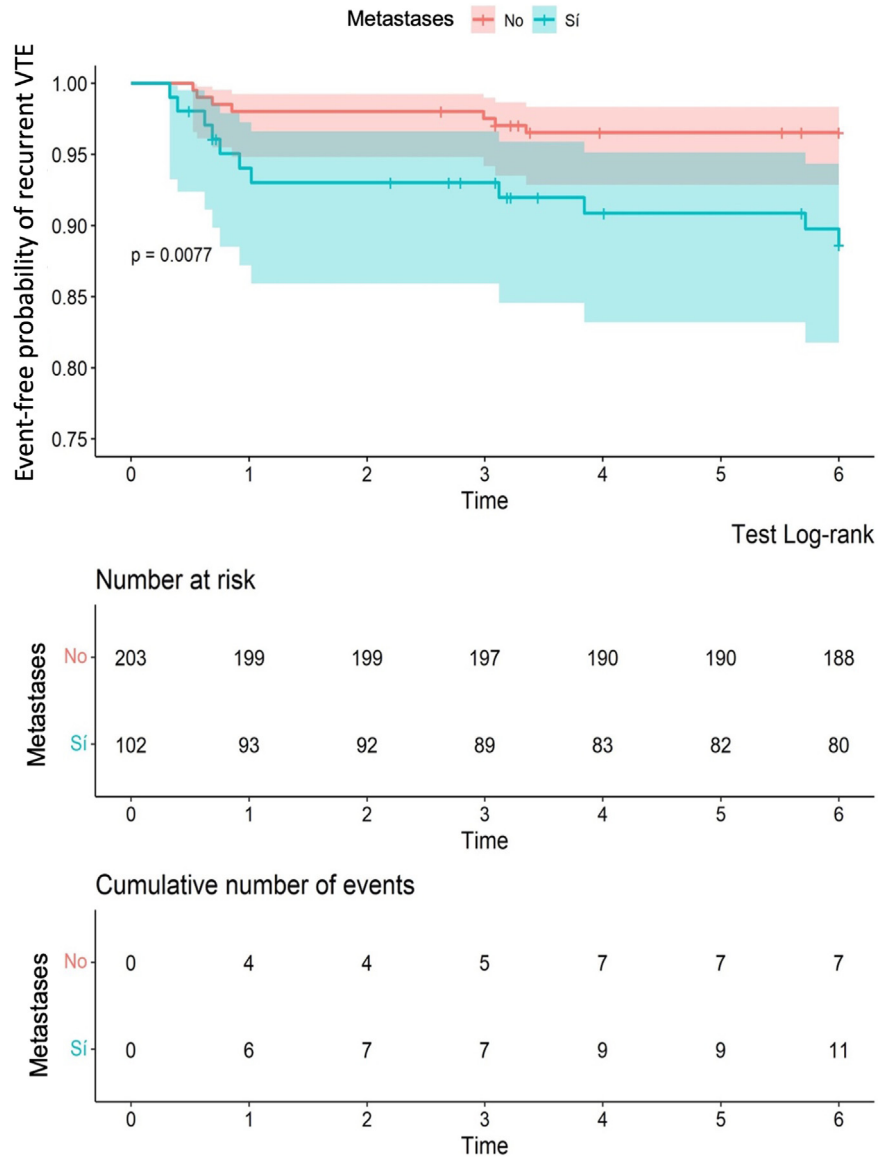
Abbreviations: DVT, deep vein thrombosis; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; ENT, ear, nose, and throat; PE, pulmonary embolism; VTE, venous thromboembolism.

recurrent events (52.6%) occurred in the first month (Kaplan-Meier curve of recurrent VTE-free cumulative incidence is shown in [Supplementary Figure 1](#)). Metastatic disease was more frequently found in patients with recurrent VTE (61.1% vs 31.7%). The characteristics of patients presenting recurrent VTE at 6 months vs those without recurrent VTE are shown in [Table 1](#).

3.2 | Secondary outcome

In the secondary analysis, we analyzed recurrent VTE at 12 months and performed a sensitivity analysis. Twelve months after the discontinuation of anticoagulant therapy, 27 patients were diagnosed with recurrent VTE (incidence of 8.7%; 95% CI, 5.8-12.4%)

FIGURE 2 Kaplan-Meier curve reporting recurrent VTE-free cumulative incidence at 6 months after discontinuation of anticoagulant treatment in patients with and without metastases. Abbreviation: VTE, venous thromboembolism.



(Supplementary Figure 2). Seventy-six percent of patients (237/311) were followed for at least 12 months following discontinuation of anticoagulation therapy. Recurrent VTE presented as DVT alone ($n = 17$), PE ($n = 9$, including 1 with associated DVT), and thrombosis of atypical localization ($n = 1$). At 6 months, 20 patients died (6.4%; 95% CI, 4–9.8%). All-cause mortality was similar in patients with and without recurrent VTE (44.4% vs 31.8%, odds ratio [OR], 1.7; 95% CI, 0.8–3.9). The baseline characteristics of patients with and without recurrent VTE at 12 months are shown in Supplementary Table 2.

In the sensitivity analysis, the presence of metastasis was associated with a higher risk of recurrent VTE (HR, 4.5; 95% CI, 1.7–11.6; $p = .007$) (Figure 2). Incidental VTE seemed to be associated with a lower risk of recurrent VTE (HR, 0.4; 95% CI, 0.1–1.1, $p = .059$) (Supplementary Figure 3). There were no differences in the remaining variables analyzed (Table 2) (Supplementary Figures 3 and 4). In competing risk analysis, the presence of metastasis was associated with a higher risk of recurrent VTE (SHR, 3.8; 95% CI, 1.54–9.52;

$p = .0039$) and patients with incidental VTE had a lower risk of recurrent VTE (HR, 0.3; 95% CI, 0.1–0.79, $p = .016$).

4 | DISCUSSION

This retrospective analysis of consecutive patients with CAT who discontinued anticoagulant treatment showed an incidence of recurrent VTE of 6.1% at 6 months and 8.7% at 12 months. A majority of recurrent VTE occurred in the first months (52.6%) following anticoagulation therapy discontinuation. Univariable analysis showed that patients with metastatic disease may have a higher risk of recurrent VTE at 6 and 12 months, whereas patients with incidental VTE may have a lower risk. These findings need to be confirmed in studies with a larger sample size to be able to perform multivariate analyses where other potential confounders are taken into consideration.

TABLE 2 Univariable Cox regression with hazard ratio and competing risk analysis of recurrent VTE at 6 months after discontinuation of anticoagulant treatment: Sensitivity analyses.

Variable	Cox Regression HR (95% CI)	p value	Competing Risk Analysis SHR (95% CI)	p value
Metastases	4.5 (1.7–11.6)	.007	3.8 (1.54–9.52)	.0039
Incidental VTE	0.4 (0.1–1.1)	.059	0.3 (0.10–0.79)	.0160
Sex (male)	0.8 (0.3–1.9)	.53		
Age (≤ 65 y vs > 65 y)	1.5 (0.6–3.9)	.375		
Oncological treatment	0.8 (0.4–1.4)	.345		
ECOG performance status > 0 (0 vs > 0)	0.8 (0.2–2.7)	.708		
PE event (PE vs no PE)	1 (0.4–2.5)	.986		
Duration of anticoagulation > 12 months (≤ 12 mo vs > 12 mo)	0.7 (0.3–1.8)	.465		

Abbreviations: DVT, deep venous thrombosis; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; HR, hazard ratio; PE, pulmonary embolism; SHR: sub-distribution hazard ratio; VTE, venous thromboembolism.

Several studies have described the rate of VTE recurrence during anticoagulant therapy in patients with CAT; however, the data on the risk of recurrent events following the discontinuation of anticoagulant treatment are scarce. Analysis of the COMMAND VTE registry found that after the discontinuation of anticoagulation treatment, patients with cancer had double the risk of recurrent VTE compared with patients without cancer, with a reported recurrent VTE incidence of 13.2% at 3 years [20]. Lapébie et al. found that the cumulative incidence of recurrent VTE was 13.5% (95% CI, 11.9–15.2) 1 year after the discontinuation of anticoagulant treatment [14]. The inconsistencies in the reported incidences are likely due to different study designs and heterogeneity of the included patients, including the complexity of patient care and present risk factors. Interestingly, a majority of recurrent VTE occurred in the first month following the discontinuation of anticoagulation therapy. These findings are similar to those reported in patients with unprovoked VTE. In patients with unprovoked VTE, the risk of recurrent VTE is high during the first year and decreases over the following years [21]. Hence, clinicians discontinuing anticoagulation in patients with CAT should have a low threshold to re-image in patients presenting with symptoms compatible with suspected recurrent events. However, these results should be confirmed in additional large studies.

The information and evidence on the optimal duration of anticoagulant therapy in this patient population are limited. Guidance is often extrapolated from the results of studies with short-term follow-ups, although the risk of complications shows a nonlinear trend. In the DACUS study, including patients with cancer and residual DVT, there were no differences in the incidences of recurrent VTE in patients who suspended anticoagulant treatment after 6 months vs those who continued low molecular weight heparin therapy for an additional 6 months (21.9% and 15.1%, respectively; HR, 1.6; 95% CI, 0.8–3.0; $p=0.18$) [21].

Our study showed that patients with CAT who had metastasis at the time of discontinuing anticoagulant therapy were at a greater risk of recurrent VTE at 6 and 12 months. These results could help identify patients for whom anticoagulant treatment should be continued and

cases where discontinuation would be a safe option. The presence of metastasis has already been described as a variable associated with recurrent VTE during anticoagulant treatment [22,23]. A systematic review of 10 studies (6 observational and 4 retrospective) that included 4791 patients with CAT reported 331 recurrent VTE during anticoagulant treatment, with a greater risk in patients with metastasis (relative risk [RR], 1.4; 95% CI, 1.1–1.7; $p = .01$) [22].

We observed that patients with incidental VTE presented a lower risk of recurrent VTE at 6 and 12 months after the discontinuation of anticoagulant treatment. Similarly, a recent meta-analysis of patients with CAT reported a lower rate of recurrent VTE during the first 6 months of anticoagulant treatment in patients with incidental VTE compared with patients with symptomatic VTE (RR, 0.6; 95% CI, 0.4–0.9) [24]. The authors concluded that although incidental events are as clinically important as symptomatic events, the former could be associated with a lower recurrence risk.

This study has several strengths. As current clinical practice guidelines lack data on the topic of discontinuation of anticoagulant therapy in patients with cancer [6,7], it is bringing new insights to the topic. The primary and secondary outcomes of recurrent VTE and death were adjudicated by investigators. In addition, the sample size was sufficient to perform a sensitivity analysis and identify the variables associated with recurrent VTE.

This study has limitations. First, our study was a retrospective analysis of individual data from consecutive patients included in 3 prospective cohort studies, which were not initially designed to analyze risk factors for recurrent VTE following the discontinuation of anticoagulation therapy. This could have potentially led to some selection bias. However, we recruited patients consecutively to minimize this bias. Second, because of the observational nature of the study, differences in unreported variables in the 2 groups could have affected the results. Additionally, for each patient, a clinician decided whether to discontinue the anticoagulant treatment or not. Nevertheless, the reasons for the decision to discontinue anticoagulant treatment were recorded and described. Third, not all patients received anticoagulant treatment for the same duration before its

discontinuation, and thus, patients who received anticoagulant treatment for a longer period could have had a lower risk of recurrent VTE. However, in the sensitivity analysis, there were no differences between patients who received anticoagulant treatment for ≤ 12 vs > 12 months. We could only analyze variables associated with recurrent VTE according to univariable analysis Cox regression. The multivariable analysis could not be performed due to the small sample size. The analysis of interactions and confounding factors is limited due to the small number of events, although the competitive risk analysis and the sensitivity analysis try to partially solve this problem. Fourth, although most of the patients recruited at our center were Caucasian/white patients, data about race/ethnicity were not collected.

5 | CONCLUSIONS

The incidence of recurrent VTE at 6 and 12 months following the discontinuation of anticoagulant therapy is higher in patients with CAT. Univariable analysis showed that patients with metastases may have an increased risk of recurrent VTE, whereas patients with incidental VTE may have a lower risk of recurrent events. These findings need to be confirmed in studies with a larger sample size to be able to perform multivariate analyses where other potential confounders are also taken into consideration.

Further studies are needed to validate our results and help identify patients who would benefit from continued anticoagulant therapy and cases where it could be safely discontinued.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors are very thankful to Henry Antonio Andrade Ruiz, from the Methodological and Statistical Support Unit, for his support and contribution to the statistical analysis.

FUNDING

This project was supported by the LEO Pharma Research Foundation.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

M.B-H., S.L-R., S.M-R., and L.J-P. conceived and designed the study. M.B-H., S.L-R., S.M-R., M.C., and L.J-P performed data analysis and interpretation. All authors extracted the results. M.B-H., and L.J-P. drafted, reviewed, and edited the manuscript. All authors read and approved the final version of the paper.

RELATIONSHIP DISCLOSURE

L.J-P. reports personal fees from Bayer Hispania, Actelion, Rovi, Pfizer, Menarini, and Leo Pharma, outside the submitted work. R.O-C. reports grant support from LEO Pharma and Bayer HealthCare, outside of this study, and fees for serving on advisory boards and giving lectures from Leo Pharma, Rovi, Bayer Health care, MSD, and Actelion. No other potential conflicts of interest relevant to this article were reported.

TWITTER

Luis Jara-Palomares  @luistrombo

REFERENCES

- [1] Grilz E, Posch F, Nopp S, Königsbrügge O, Lang IM, Klimek P, et al. Relative risk of arterial and venous thromboembolism in persons with cancer vs. persons without cancer—a nationwide analysis. *Eur Heart J*. 2021;42:2299–307.
- [2] Mulder FI, Horváth-Puhó E, van Es N, van Laarhoven HWM, Pedersen L, Moik F, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study. *Blood*. 2021;137:1959–69.
- [3] Prandoni P, Lensing AWA, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*. 2002;100:3484–8.
- [4] Monreal M, Falgá C, Valdés M, Suárez C, Gabriel F, Tolosa C, et al. Fatal pulmonary embolism and fatal bleeding in cancer patients with venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost*. 2006;4:1950–6.
- [5] Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*. 2013;122:1712–23.
- [6] Lyman GH, Carrier M, Ay C, Nisio M di, 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;5:927–74.
- [7] Farge D, Frere C, Connors JM, Khorana AA, Kakkar A, Ay C, 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:e334–47.
- [8] 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.
- [9] Jara-Palomares L, Solier-Lopez A, Elias-Hernandez T, Asensio-Cruz MI, Blasco-Esquivias I, Sanchez-Lopez V, et al. D-dimer and high-sensitivity C-reactive protein levels to predict venous thromboembolism recurrence after discontinuation of anticoagulation for cancer-associated thrombosis. *Br J Cancer*. 2018;119:915–21.
- [10] Francis CW, Kessler CM, Goldhaber SZ, Kovacs MJ, Monreal M, Huisman Mv, et al. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the DALTECAN study. *J Thromb Haemost*. 2015;13:1028–35.
- [11] di Nisio M, van Es N, Carrier M, Wang TF, Garcia D, Segers A, et al. Extended treatment with edoxaban in cancer patients with venous thromboembolism: A post-hoc analysis of the Hokusai-VTE Cancer study. *J Thromb Haemost*. 2019;17:1866–74.
- [12] Larsen TL, Garresori H, Brekke J, Enden T, Frøen H, Jacobsen EM, et al. Low dose apixaban as secondary prophylaxis of venous thromboembolism in cancer patients - 30 months follow-up. *J Thromb Haemost*. 2022;20:1166–81.
- [13] Moik F, Colling M, Mahé I, Jara-Palomares L, Pabinger I, Ay C. Extended anticoagulation treatment for cancer-associated thrombosis—Rates of recurrence and bleeding beyond 6 months: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2022;20:619–34.
- [14] Lapébie FX, Bura-Rivière A, Merah A, Bertolotti L, Monreal M. OC-15 Risk factors of recurrence in cancer-associated venous thromboembolism after discontinuation of anticoagulant therapy: a RIETE-based prospective study. *Thromb Res Pergamon*. 2021;200:S15.
- [15] Jara-Palomares L, Solier-Lopez A, Elias-Hernandez T, Asensio-Cruz M, Blasco-Esquivias I, Marin-Barrera L, et al. Tinzaparin in cancer associated thrombosis beyond 6 months: TiCAT study. *Thromb Res*. 2017;157:90–6.
- [16] Marin-Barrera L, Muñoz-Martin AJ, Rios-Herranz E, Garcia-Escobar I, Beato C, Font C, et al. A case-control analysis of the

- impact of venous thromboembolic disease on quality of life of patients with cancer: quality of life in cancer (Qca) study. *Cancers (Basel)*. 2019;12:1–12.
- [17] Tosetto A, Testa S, Martinelli I, Poli D, Cosmi B, Lodigiani C, et al. External validation of the DASH prediction rule: a retrospective cohort study. *J Thromb Haemost*. 2017;15:1963–70.
- [18] Rodger MA, le Gal G, Anderson DR, Schmidt J, Pernod G, Kahn SR, et al. Validating the HERDOO2 rule to guide treatment duration for women with unprovoked venous thrombosis: multinational prospective cohort management study. *BMJ*. 2017;356:1–10.
- [19] Dickson K, Koom-Dadzie K, Brito-Dellan N, Escalante C. Risks, diagnosis, and management of recurrent cancer-associated thrombosis (CAT): a narrative review. *Support Care Cancer*. 2022;30:8539–45.
- [20] Yamashita Y, Morimoto T, Amano H, Takase T, Hiramori S, Kim K, et al. Anticoagulation therapy for venous thromboembolism in the real world - from the COMMAND VTE registry. *Circ J*. 2018;82:1262–70.
- [21] Napolitano M, Saccullo G, Malato A, Sprini D, Ageno W, Imberti D, et al. Optimal duration of low molecular weight heparin for the treatment of cancer-related deep vein thrombosis: the Cancer-DACUS Study. *J Clin Oncol*. 2014;32:3607–12.
- [22] Louzada ML, Majeed H, Dao V, Wells PS. Risk of recurrent venous thromboembolism according to malignancy characteristics in patients with cancer-associated thrombosis: a systematic review of observational and intervention studies. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011;22:86–91.
- [23] Chee CE, Ashrani AA, Marks RS, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ, et al. Predictors of venous thromboembolism recurrence and bleeding among active cancer patients: a population-based cohort study. *Blood*. 2014;123:3972–8.
- [24] Caiano L, Carrier M, Marshall A, Young AM, Ageno W, Delluc A, et al. Outcomes among patients with cancer and incidental or symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2021;19:2468–79.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1016/j.rpth.2023.100115>