

ORIGINAL

Neoplasia oculta en pacientes con trombosis venosa profunda esencial de extremidades inferiores

C. Casco Aguilar*, E. Bravo Ruiz, M. Izagirre Loroño, L. Estallo Laliena, N. de la Fuente Sánchez y Á. Barba Vélez

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular, Hospital de Galdakao-Usansolo, Galdakao, Vizcaya, España

Recibido el 19 de enero de 2011; aceptado el 11 de mayo de 2011

Disponible en Internet el 5 de julio de 2011

PALABRAS CLAVE

Trombosis venosa profunda;
Neoplasia;
Cribado;
Marcadores tumorales

Resumen

Objetivos: Evaluar la prevalencia de neoplasia oculta en pacientes diagnosticados de trombosis venosa profunda esencial de extremidades inferiores (TVP-EEII) y valorar la eficacia del protocolo de cribado de nuestro centro.

Pacientes y métodos: Estudio retrospectivo. Incluimos 139 pacientes ingresados en nuestro Servicio por TVP-EEII durante 2006-2008. Registramos: datos clínicos, pruebas de cribado (radiografía de tórax, marcadores tumorales: PSA, CA19.9, CEA, CA15.3, alfafetoproteína, CA125; ecografía abdomino-pélvica) y tomografía axial computarizada (TAC). Calculamos la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo y cociente de probabilidad positivo y negativo de las pruebas.

Resultados: Incluimos 89 (64%) varones y 50 (36%) mujeres con edad media de $67 \pm 13,7$ (30-92) años. Diagnosticamos 9 (6,5%) neoplasias ocultas, 4 (44,4%) digestivas, dos (22,2%) prostáticas, una (11,1%) pulmonar, una (11,1%) renal y una (11,1%) ovárica. El 77,8% (n=7) se encontraron en estadios avanzados. La radiografía de tórax no resultó útil en el diagnóstico de ninguna neoplasia. La sensibilidad y especificidad de los marcadores tumorales fue del 88 y 92% respectivamente, y de la ecografía abdominopélvica del 44 y 100%. Realizamos TAC a 17 pacientes con sospecha elevada de neoplasia por historia clínica o hallazgos de las pruebas anteriores, confirmando el diagnóstico en los 9 (52,9%) descritos.

Conclusiones: La prevalencia de neoplasia oculta en pacientes diagnosticados de TVP-EEII es baja, con una mayoría de neoplasias digestivas y en estadios avanzados. Los marcadores tumorales son la prueba de cribado más eficaz, permitiendo la ecografía abdomino-pélvica y/o TAC localizar el proceso. La radiografía de tórax no ha demostrado utilidad en el diagnóstico de neoplasia oculta en nuestra serie.

© 2011 SEACV. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: consuelo.cascoaguilar@osakidetza.net (C.C. Aguilar).

KEYWORDS

Deep vein thrombosis;
Cancer;
Screening;
Neoplastic
biomarkers

Occult neoplasm in a patient with lower limb deep vein thrombosis**Abstract**

Objectives: To assess the prevalence of occult neoplasms in patients diagnosed with lower limb deep vein thrombosis (LL-DVT), and the efficacy of the screening protocol in our centre.

Patients and methods: A retrospective study was performed which included patients admitted into our Department due to LL-DVT during 2006-2008. We recorded: clinical data, screening tests (chest X-ray, neoplastic biomarkers: PSA, CA19.9, CEA, CA15.3, alpha-fetoprotein, CA125; abdominal-pelvic ultrasound scan) and CT scan. We calculated the sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value and likelihood ratio of positive and negative tests.

Results: We included 89 (64%) men and 50 (36%) women, with a mean age \pm standard deviation 67 ± 13.7 (30-92) years. We diagnosed 9 (6.5%) hidden neoplasms, 4 (44.4%) gastrointestinal, 2 (22.2%) prostatic, 1 (11.1%) pulmonary, 1 (11.1%) renal and 1 (11.1%) ovarian, with 77.8% (n = 7) in advanced stages. The chest X-ray was not useful for the diagnosis of any neoplasm. The sensitivity and specificity values of neoplastic biomarkers were 88% and 92%, respectively, and those of abdominal-pelvic ultrasound scan were 44% and 100%. We performed CT scans on 17 patients in whom the suspicion of occult neoplasm was high based on anamnesis or findings of the previous tests, and we confirmed the diagnosis in the 9 (52.9%) of them.

Conclusions: The prevalence of occult neoplasms in patients diagnosed with LL-DVT is low, with a majority gastrointestinal and in advanced stages. The neoplastic biomarkers are the most efficient screening test. The abdominal-pelvic ultrasound and/or CT scans help locate the process. The chest X-ray has not proven to be useful in the diagnosis of occult neoplasms in our series.

© 2011 SEACV. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La asociación entre la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) idiopática y el cáncer fue sugerida hace décadas por Trousseau¹⁻⁴. Estos episodios trombóticos en ocasiones pueden preceder al diagnóstico de cáncer en meses o años, de tal forma que se ha llegado a afirmar que podrían suponer un marcador de la existencia de una neoplasia oculta⁵. Una revisión sistemática reciente⁶ concluye que entre un 4,7 y un 23% de los pacientes sin factores de riesgo conocidos para trombosis venosa profunda (TVP) serán diagnosticados de una patología neoplásica subyacente. Muchos autores de trabajos sobre la asociación de la ETV y el cáncer están de acuerdo en la necesidad de llevar a cabo una serie de estudios para la detección de enfermedad maligna oculta.

El objetivo de nuestro estudio consiste en evaluar la incidencia de neoplasia oculta en nuestros pacientes diagnosticados de TVP esencial en extremidades inferiores (TVP-EEII) y valorar la eficacia del protocolo de cribado establecido en nuestro centro.

Pacientes y métodos

Hemos llevado a cabo un estudio retrospectivo en el que incluimos a los pacientes con diagnóstico inicial de TVP-EEII ingresados en nuestro Servicio entre enero de 2006 y diciembre de 2008. Fueron excluidos del estudio los pacientes con TVP de extremidades superiores y aquellos con factores de riesgo conocidos para ETV tales como neoplasia activa y/o tratamiento quimioterápico en el momento del diagnóstico, cirugía mayor abdominal o traumatológica durante las

6 semanas previas al desarrollo de la TVP, reposo o inmovilización secundaria a fracturas, esguinces o parálisis de extremidades inferiores y colocación de catéteres centrales o reservorios con anterioridad.

Registramos los datos demográficos de los pacientes (edad y sexo) y la topografía de la TVP-EEII (iliaca, femoropoplítea o tibial). El diagnóstico de la TVP-EEII se realizó basándose en una clínica sugestiva de TVP, la determinación analítica del dímero D ($> 200 \mu\text{g/ml}$ según los valores de referencia del laboratorio del hospital) y la ecografía doppler color realizada por los radiólogos de nuestro centro a su llegada al hospital (luz venosa ocupada, ausencia de compresibilidad y ausencia de flujo. Ecógrafo General Electric Logiq 7. Sonda 3,5 Hz).

Realizamos a todos los pacientes, independientemente de la edad, un cribado de neoplasia oculta mediante el protocolo establecido en nuestro centro, que consiste en una radiografía de tórax, una batería de marcadores tumorales (PSA, CA19.9, CEA, CA15.3, alfafetoproteína y CA125) y una ecografía abdominopélvica. Consideramos la radiografía sospechosa si mostraba un nódulo pulmonar desconocido o nódulos óseos líticos, valorada por un radiólogo del Departamento de Radiodiagnóstico del hospital. Las cifras patológicas de los diferentes marcadores tumorales plasmáticos han sido: PSA $> 4 \text{ ng/ml}$, CA 19,9 $> 35 \text{ U/ml}$, CEA $> 5 \text{ ng/ml}$, CA 15,3 $> 25 \text{ U/ml}$, alfafetoproteína $> 9 \text{ ng/ml}$, CA 125 $> 35 \text{ U/ml}$. La ecografía abdominopélvica se ha considerado patológica si detectaba algún nódulo o masa en alguno de los órganos de la cavidad, realizada igualmente por los radiólogos de nuestro centro. Si la anamnesis y/o exploración física eran sugestivas de un proceso maligno (síndrome constitucional, clínica organotópica) o alguna de

las pruebas descritas incluidas en nuestro protocolo resultó positiva, complementamos el estudio con una tomografía axial computarizada (TAC) toraco-abdominopélvica. Hemos tomado los resultados de esta última como patrón oro para el diagnóstico de la neoplasia oculta, aunque no se ha realizado TAC a todos los pacientes.

Realizamos un análisis descriptivo de los resultados, utilizando los valores *n* y porcentaje para la expresión de los datos discontinuos y media \pm desviación estándar para los continuos. Hemos calculado la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo y los cocientes de probabilidad positivo y negativo para las pruebas del protocolo de cribado descrito.

Resultados

De un total de 184 pacientes pudimos completar el estudio a 139 pacientes, 89 (64%) varones y 50 (36%) mujeres, con edad media de $67 \pm 13,7$ (30-92) años. De los pacientes excluidos en el estudio en 10 de ellos era el segundo episodio de TVP, 5 tenían TVP en la extremidad superior, 12 habían permanecido en reposo o inmobilizados previa a la TVP y 18 tenían antecedentes de neoplasia previa o activa en el momento del diagnóstico. El territorio más frecuentemente afectado por la TVP-EEII fue el femoropoplíteo ($n = 124$; 89%), seguido del iliaco ($n = 9$; 7%) y del sector tibial ($n = 6$; 4%).

Diagnosticamos un total 9 (6,5%) neoplasias ocultas en esta serie. La localización más frecuente fue la digestiva ($n = 4$; 44,4%). Otras estirpes fueron: dos (22,2%) neoplasias prostáticas, un (11,1%) adenocarcinoma pulmonar, un (11,1%) hipernefoma y una (11,1%) neoplasia ovárica (fig. 1). No encontramos relación entre la presencia de neoplasia y la edad de los pacientes en el momento del diagnóstico. Tampoco la relación entre los niveles del dímero D y la presencia de neoplasia resultó significativa. De las neoplasias diagnosticadas en dos de ellas el territorio afectado era el iliaco por compresión venosa y el resto afectación femoropoplíteo.

Los dos adenocarcinomas gástricos se encontraban en un estadio IV, el colangiocarcinoma en estadio III y el adenocarcinoma de páncreas con diseminación peritoneal y compresión iliaca secundaria; ninguno de ellos fue susceptible de intervención quirúrgica. Uno de los adenocarcinomas de próstata se descubrió en un estadio inicial, optándose por tratamiento hormonal porque se trataba de un paciente de edad avanzada, y el otro en un estadio avanzado con diseminación metastásica, optándose por tratamiento

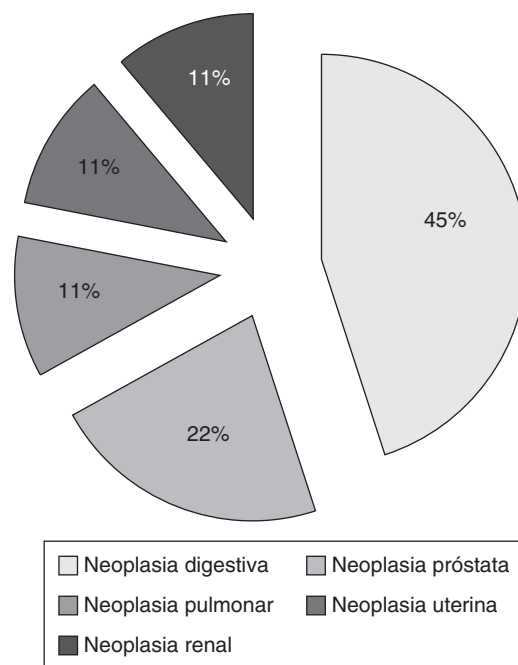


Figura 1 Distribución de las neoplasias detectadas en nuestro estudio.

paliativo. El adenocarcinoma de pulmón se hallaba en un estadio III y el paciente fue remitido a otro centro para iniciar radioterapia. El adenocarcinoma de endometrio se encontraba en una fase avanzada con implantes peritoneales con compresión iliaca, intentándose la resección quirúrgica con tratamiento quimioterápico coadyuvante. Finalmente, el adenocarcinoma de células claras renales se diagnosticó en un estadio II, pudiendo realizarse la resección completa del mismo. Por lo tanto, el 77,8% ($n = 7$) de las neoplasias diagnosticadas se encontraba en un estadio avanzado.

La tabla 1 detalla la sensibilidad, especificidad y los valores predictivos de las diferentes pruebas complementarias de cribado que se realizaron a los pacientes de la serie. La radiografía de tórax no resultó útil en el diagnóstico de ninguna neoplasia subyacente. Los marcadores tumorales ayudaron a diagnosticar 8 de las 9 neoplasias detectadas, con 10 falsos positivos. Sus sensibilidad y especificidad fueron elevadas (88% con un intervalo de confianza del 95% de 0,68-1,09 y 92% con un intervalo de confianza del 95% de 0,88-0,97 respectivamente), con aceptables valores predictivos. La ecografía abdomino-pélvica resultó poco sensible (44% con un intervalo de confianza del 95% de

Tabla 1 Sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos y cocientes de probabilidad positivo y negativo para cada una de las pruebas del protocolo de cribado de nuestro centro

	Marcadores tumorales	Ecografía abdominopélvica	Radiografía tórax
Sensibilidad	0,88	0,44	0
Especificidad	0,92	1	1
Valor predictivo negativo	0,99	0,95	1
Valor predictivo positivo	0,44	1	0
Cociente de probabilidad positivo	11,56	0	0
Cociente de probabilidad negativo	0,12	0,66	1

0,12-0,77) pero muy específica. Se realizó una TAC toraco-abdominopélvica a 17 pacientes con elevada sospecha, clínica, analítica o ecográfica de neoplasia subyacente, confirmando el proceso tumoral en 9 (52%) de ellos.

Se completó el estudio con una revisión retrospectiva de las historias clínicas de todos los pacientes incluidos en el estudio. El seguimiento medio de los pacientes fue de $25 \pm 10,2$ (9-44) meses. De los 9 pacientes diagnosticados, 5 de ellos fallecieron durante el seguimiento debido a que la enfermedad neoplásica se detectó en un estadio muy avanzado. De los 130 restantes 13 fallecieron durante el periodo de seguimiento y se diagnosticaron 3 (2,3%) neoplasias adicionales: un hipernefroma tres años después del episodio trombotico, que preciso nefrectomía; un adenocarcinoma de colon dos años después, que recibió tratamiento conservador dada la avanzada edad del paciente; y una neoplasia vesical diagnosticada un año más tarde, que fue susceptible de cistectomía parcial.

Discusión

La presencia de neoplasia oculta en pacientes que sufren aparentemente una TVP idiopática ha sido documentado y estudiado en diversas ocasiones. La prevalencia de neoplasia activa y desconocida en el momento del evento tromboembólico se ha establecido repetidamente entre el 4 y el 23%, con un 10% adicional en los siguientes 12 meses^{6,7}. Nuestra serie se añade a la casuística existente, con una incidencia de neoplasia oculta del 6,5% en el estudio basal y del 2,3% adicional tras una media de 25 meses de seguimiento.

El 88,9% de los cánceres detectados en nuestros pacientes eran abdominales, lo que coincide con diversos estudios que destacan que la mayor parte de los tumores se alojan en vísceras abdominales⁷. La mayoría de las neoplasias halladas en nuestra serie se encontraba en un estadio avanzado de la enfermedad. En muchos artículos de la literatura se confirma esta situación, motivo por el cual algunos autores no justifican la búsqueda exhaustiva de neoplasia oculta tras un episodio de ETV^{4,8}.

Un protocolo de cribado de neoplasia oculta debe incluir pruebas poco agresivas, sencillas, fácilmente disponibles, altamente sensibles y específicas y preferiblemente de bajo coste. Además, debe ser capaz de localizar procesos tumorales en muy diversas localizaciones, lo que suma complejidad a la elección de las pruebas más coste-efectivas. Algunos autores recomiendan la realización de exploraciones complementarias simples basadas en la anamnesis, la exploración física, como una analítica de rutina y una radiografía de tórax, indicando las pruebas de imagen más complejas de forma selectiva para los casos en los que existan signos o síntomas sugestivos de enfermedad neoplásica. Otros autores, sin embargo, defienden un estudio más exhaustivo, con realización sistemática de una analítica con marcadores tumorales, pruebas de imagen como la ecografía abdominal y la TAC^{6,9}. En nuestro centro el estudio de cribado se ha basado en una analítica con marcadores tumorales, una radiografía de tórax y una ecografía abdominopélvica, utilizando la TAC de forma selectiva como prueba de confirmación y localización. La prueba más eficiente ha sido el análisis de marcadores tumorales, con satisfactorios valores predictivos para la ecografía abdominopélvica. Sin embargo,

tras el análisis retrospectivo de los datos decidimos suprimir la radiografía de tórax de nuestro protocolo de cribado, puesto que no fue capaz de detectar ninguna neoplasia subyacente; en el caso del adenocarcinoma de pulmón o los pacientes con enfermedad metastática no resultó patológica. Decidimos mantener la realización sistemática de una analítica completa con marcadores tumorales digestivos, urológicos y ginecológicos y la ecografía abdominopélvica y mantenemos el criterio de indicar una TAC de forma selectiva.

El beneficio de un cribado de neoplasia oculta en un paciente con una TVP primaria es difícil de establecer^{3,8,10,11} y no existen estudios de coste-efectividad de los mismos. El coste por paciente de nuestro protocolo (marcadores tumorales + radiografía de tórax + ecografía abdominopélvica y estancia hospitalaria) ha sido de 2.417,98 euros. Multiplicado por 139 pacientes hemos incurrido en un gasto total de 336.099,22 euros para el diagnóstico de 9 neoplasias, 7 de ellas en estadios avanzados. Es difícil cuantificar el valor que un diagnóstico supone para el paciente y su familia. El conocimiento de la enfermedad ofrecerá la posibilidad de poner en marcha medidas, en algunos casos curativas y en otros al menos paliativas, que seguramente justificarán el coste económico incurrido. Nosotros seguimos creyendo, tras la revisión de nuestra propia experiencia y de la literatura sobre el tema, que está justificado llevar a cabo un protocolo limitado y razonable de cribado de neoplasia oculta en pacientes afectados de una TVP esencial, y lo seguimos haciendo con un ajuste de las pruebas complementarias indicadas.

Nuestro estudio nos ha permitido evaluar la utilidad de nuestro protocolo de cribado de neoplasia oculta en pacientes con TVP-EEII, pero somos conscientes de que tiene diversas limitaciones. No todos los pacientes han recibido una TAC toraco-abdominopélvica, lo que puede plantear el interrogante de haber obviado algún otro proceso neoplásico oculto. Para intentar contestarlo realizamos el seguimiento a medio plazo de los pacientes, con los resultados descritos. Dado que en este segundo estudio solamente se encontraron tres nuevos tumores, localizados, y en tiempo alejado a la ETV basal, no creemos que hubiéramos obtenido diferentes resultados con un estudio sistemático más exhaustivo, y sí que habría incrementado de forma significativa los costes. Tampoco hemos realizado un análisis coste-efectividad como tal del protocolo de cribado, lo que nos impide fundamentar ninguna conclusión al respecto.

Así, nuestros resultados nos permiten concluir que:

1. La prevalencia de neoplasia oculta en pacientes con TVP-EEII es baja.
2. La mayoría de las neoplasias ocultas en pacientes con TVP-EEII es de origen digestivo.
3. La mayoría de las neoplasias son detectadas en un estadio avanzado.
4. Los marcadores tumorales han demostrado la mayor eficacia como prueba de cribado en nuestro protocolo.
5. La ecografía abdominopélvica y/ o TAC permiten confirmar y localizar el proceso neoplásico.
6. La radiografía de tórax no ha sido útil en el diagnóstico de neoplasia oculta en nuestra serie.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Trousseau A, Phlegmasia alba dolens. *Clinique Medicale de l'HotelDieu de Paris*, Vol. 3. London: New Sydenham Society; 1865. p. 695–727.
2. Vaquero F. Tumor y patología venosa. En: Cairols MA, editor. *Temas actuales en Angiología y Cirugía Vascular*. Barcelona: Espaxs; 1993. p. 417–36.
3. Monreal M, Lensing AWA, Prins MH, Bonet M, Fernández-Llamazares J, Muchart J. Screening for occult cancer in patients with acute deep vein thrombosis or pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2004;2:876–81.
4. Lee AYY, Levine MN. Venous Thromboembolism and Cancer: Risks and Outcomes. *Circulation*. 2003;107:1-17–21.
5. Cornuz J, Pearson SD, Creager MA, Cook EF, Goldman L. Importance of findings on the initial evaluation for cancer in patients with symptomatic idiopathic deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 1996;125:785–93.
6. Carrier M, Le Cal G, Wells PS, Ferguson D, Ramsay T, Rodger MA. Systematic review: the Trousseau syndrome revisited: should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism? *Ann Intern Med*. 2008;149:323–33.
7. Monreal M, Lafoz E, Casals A, Inajara L, Montserrat E, Callejas JM, et al. Occult cancer in patients with deep venous thrombosis: a systemic approach. *Cancer*. 1991;67:541–5.
8. Sorensen HT, Mellemkjaer L, Steffensen FH, Olsen JH, Nielsen GL. The risk of a diagnosis of cancer after a primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 1998;338:1169–73.
9. De la Fuente N, Clará A, Ysa A, Molina J, Bou E, Ortiz E, et al. Cribado de neoplasia oculta en pacientes afectados de trombosis venosa profunda primaria. *Angiología*. 2002;54:76–83.
10. Ramos-Gallo MJ, Vaquero-Lorenzo F, García-Fernández I, López-García D, Cambor-Santervás L, Menéndez-Herrero MA, et al. Búsqueda de neoplasia oculta asociada a trombosis venosa profunda idiopática. *Angiología*. 2001;53:404–14.
11. Piccioli A, Lensing AWA, Prins MH, Falanga A, Scannapieco GL, Ieran M, et al. for the SOMIT Investigators Group Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *J Thromb Haemost*. 2004;2:884–9.