



ORIGINAL

Utilidad de los marcadores tumorales como cribado de neoplasia oculta en enfermedad tromboembólica

S. García Pelegrí^{a,*}, M. Cussó Sorribas^a, A. Romera Villegas^b, A. Riera Mestre^c
y R. Vila Coll^a

^a Servicio de Angiología y Cirugía Vascolar, Hospital Universitario de Bellvitge, Hospitalet del Llobregat, Barcelona, España

^b Unidad de Enfermedad Tromboembólica, Servicio de Angiología y Cirugía Vascolar, Hospital Universitario de Bellvitge, Hospitalet del Llobregat, Barcelona, España

^c Unidad de Enfermedad Tromboembólica, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Bellvitge, Hospitalet del Llobregat, Barcelona, España

Recibido el 5 de septiembre de 2012; aceptado el 4 de enero de 2013

Disponible en Internet el 16 de marzo de 2013

PALABRAS CLAVE

Trombosis venosa profunda;
Neoplasia;
Marcadores tumorales

Resumen

Objetivo: Evaluar la eficacia de los marcadores tumorales (MT) dentro del cribado avanzado para la detección de neoplasia oculta, en pacientes que han presentado enfermedad tromboembólica (ETE).

Material y métodos: Estudio retrospectivo entre enero 2007 y diciembre de 2008 diagnosticados de ETE en nuestro centro. Se evaluaron los siguientes marcadores tumorales: antígeno carcinoso 19.9 (Ca 19.9), antígeno carcinoso 125 (Ca 125), antígeno carcinoso 15.3 (Ca 15.3), antígeno carcinoma embrionario (CEA), alfafetoproteína (AFP) y antígeno específico de próstata (PSA), tomando una determinación dentro del mes siguiente del diagnóstico de ETE. Criterios de inclusión: TVP de MMSS o MMII, TEP diagnosticados por prueba de imagen, clínica aguda. Criterios de exclusión: neoplasia previa conocida, TVP no idiopática, imposibilidad de seguimiento.

Resultados: El 63,4% eran hombres, el 36,6% mujeres, con edad media de 62,8 años. El análisis estadístico se hizo en función de 122 pacientes, de los 199 iniciales, con un seguimiento medio de 38 meses. Al finalizar el estudio no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la incidencia posterior de neoplasia respecto a los pacientes con valores de MT positivos de los negativos (Ca 125: $p=0,161$; Ca 15.3: $p=0,930$; CEA: $p=0,703$; PSA: $p=0,382$; AFP: 100% pacientes con valores negativos). Exceptuando el Ca 19.9 ($p < 0,000$).

Conclusiones: Como conclusión a nuestro estudio, el uso de MT como cribado de cáncer oculto posterior a un evento trombótico, no ha permitido la detección de los pacientes que desarrollaron una neoplasia durante el seguimiento.

© 2012 SEACV. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: saragap@hotmail.com (S. García Pelegrí).

KEYWORDS

Deep venous thrombosis;
Neoplasia;
Tumour markers

Role of tumour markers for occult neoplasia screening in thromboembolic disease**Abstract**

Objective: To evaluate the use of the tumour markers (TM) as part the advanced screening of occult neoplasia, in patients with thromboembolic disease (TED).

Material and methods: A retrospective study was conducted between January 2007 and December 2008 on patients diagnosed with TED in our centre. The sample included 63.4% males, and 36.6% females, with a mean age of 62.8 years. The following TM were evaluated in a blood sample taken within one month after the diagnosis of TED: cancer antigen 19.9 (Ca 19.9), cancer antigen 125 (Ca 125), cancer antigen 15.3 (Ca 15.3), embryonic carcinoma antigen (CEA), alpha fetoprotein (AFP), and prostate specific antigen (PSA). The inclusion criteria were, DVT of lower and upper limbs, TEP diagnosed by imaging technique, acute clinic signs. Exclusion criteria: previous known neoplasia, non-idiopathic DVT, impossibility of follow-up.

Results: The statistical analysis was performed on the basis of 122 patients out of 199 initially included, with an average follow-up of 38 months. At the end of the study no significant differences were found as regards the subsequent finding of a neoplasia in patients with positive TM values compared with those with negative values (Ca 125: $P=.161$; Ca 15.3: $P=.930$; CEA: $P=.703$; PSA: $P=.382$; AFP: 100% patients with negative values). Exempting the Ca 19.9 ($P<.000$).

Conclusions: As a conclusion of our study, TM as extensive screening of early stages of cancer after TED, is not useful for detecting an occult neoplasia during follow-up.

© 2012 SEACV. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La incidencia de trombosis venosa profunda (TVP) en la población general es de 160/100.000 hab./año. La etiología de esta puede deberse a inmovilización, intervenciones quirúrgicas, traumatismos, alteraciones congénitas de la coagulación, embarazo o puerperio y cáncer. Cuando no se encuentra un factor de riesgo se consideran idiopáticas, la mayoría. De las que no se puede hallar un factor predisponente claro, alrededor de un 10% serán diagnosticadas de cáncer posteriormente^{1,2}.

La posibilidad de detectar una neoplasia después de un evento trombotico es mayor durante los primeros 6 meses, llegando a una incidencia igual a la de la población general a partir de los 12 meses. Así, ante el diagnóstico de enfermedad tromboembólica (ETE) idiopática se ha de plantear la necesidad de cribado de un cáncer subyacente. El método de cribado empleado para ello continúa siendo motivo de controversia, especialmente respecto a la utilidad de los marcadores tumorales (MT)^{3,4}.

No hay protocolos claros para descartar una posible enfermedad neoplásica después de un evento tromboembólico. Actualmente existen 2 tendencias: un cribado limitado y otro más extenso, sin demostrar claro rendimiento diagnóstico uno respecto al otro. Así, entendemos como cribado de neoplasia limitado a la combinación de la una historia clínica y un examen físico exhaustivos, un análisis sanguíneo convencional y una radiografía de tórax. En el cribado extenso, además de todos los anteriores, se le añade al menos uno de los siguientes: una ecografía de abdomen, una TC abdominopélvica o MT^{5,6}.

En nuestro centro existe una unidad funcional de enfermedad tromboembólica, formada por un hematólogo del hospital, un hematólogo de atención primaria, un oncólogo, un internista y un cirujano vascular.

El protocolo a seguir una vez diagnosticada la TVP o tromboembolia pulmonar (TEP) es un cribado extenso, que incluye una historia clínica y un examen físico detallado, un análisis sanguíneo convencional, una radiografía de tórax, una ecografía abdominal y MT. Los MT son concretamente antígeno carcinoso 19.9 (Ca 19.9), antígeno carcinoso 125 (Ca 125), antígeno carcinoso 15.3 (Ca 15.3), antígeno carcinomaembrionario (CEA), alfafetoproteína (AFP) y antígeno específico de próstata (PSA, en hombres).

El objetivo principal del estudio es evaluar la utilidad de los MT como parte del cribado de neoplasia oculta en pacientes diagnosticados de ETE^{7,8}.

Material y métodos

Se trata de un estudio retrospectivo entre enero del 2007 y diciembre de 2008 de pacientes que fueron diagnosticados de ETE en urgencias de nuestro centro, y atendidos posteriormente en la unidad funcional de ETV.

Los criterios de inclusión fueron TVP de MMSS o MMII o TEP sintomáticas diagnosticados mediante una prueba de imagen (ecografía Doppler para TVP y TC o gammagrafía de ventilación/perfusión para TEP) y clínica aguda de menos de 14 días de evolución. Los criterios de exclusión son los mismos que usados en otros estudios, se excluyeron a los pacientes con neoplasia previa conocida, TVP no idiopática (como intervención quirúrgica reciente, inmovilización, trombofilias, uso de anticonceptivos orales, tratamiento hormonal sustitutivo, catéteres venosos centrales, etc.), TEP asintomática diagnosticada como hallazgo casual por otro motivo e imposibilidad de seguimiento⁹.

De los 199 pacientes diagnosticados de ETE en urgencias, descartamos 14 por tener neoplasia previa, otros 18 pacientes no fueron analizados por tener un factor de riesgo identificable como causa de la ETE y en 43 de ellos no

Tabla 1 Características generales de la muestra

Muestra	
Género	78 (63,9%) H, 44 (36,1%) M
Edad media	62,8 años
Tabaco (sí/no)	46 (37,2%)/77 (63,1%)
Alcohol (sí/no)	22 (18,1%)/100 (81,9%)
Neo en el seguimiento	16 (13,1%)
Muertes	7 (5,7%)

se pudo hacer el seguimiento, generalmente por derivación a otro centro, por lo que el análisis estadístico se realizó en función de 122 pacientes.

Las variables demográficas recogidas fueron: sexo, edad, tabaquismo y alcoholismo, por la posibilidad de estos últimos a asociarse a ciertas neoplasias. Se estudió la existencia o no de TEP, el territorio y extensión de la TVP, la incidencia de cáncer durante el seguimiento, el tipo de neoplasia si existía y la mortalidad.

El seguimiento clínico se hizo durante 2 años en consultas externas. Mensualmente durante los primeros 6 meses, cada 3 meses después durante el primer año y cada 6 meses durante el segundo año si no había ninguna complicación. En la primera visita se realizó una anamnesis, un examen físico, una radiografía de tórax, una análisis sanguíneo con marcadores tumorales, una ecografía abdominal y un eco-Doppler de miembros inferiores. También se realizó una ecografía Doppler cada 6 meses, como prueba de seguimiento habitual en nuestro centro en pacientes con TVP.

Los marcadores tumorales estudiados fueron Ca 19.9, Ca 125, Ca 15.3, CEA, AFP y PSA en varones, considerándose positivos por encima de los valores de referencia de nuestro laboratorio. Las muestras séricas de los MT se recogieron en el primer mes después del diagnóstico de ETE. Si alguno de los valores de MT eran positivo se realizaba una prueba de imagen, generalmente una TC toracoabdominal para descartar cualquier tipo de cáncer.

El análisis de los datos se hizo con el sistema operativo SPSS 15.0 para Windows, con el test estadístico de ji al cuadrado de Pearson.

Resultados

De todos los 122 pacientes incluidos en el estudio, el 63,4% eran hombres y el 36,6% restante mujeres, con una edad media de 62,8 (DE 14,5) años (tabla 1). El seguimiento medio fue de 38 (DE 7,2) meses, mínimo 7 meses, máximo 60 meses.

Presentaron TVP proximal 96 pacientes (78%), TVP distal 6 (4,9%), otros 6 (4,9%) TVP MMSS, 8 pacientes (6,5%) tuvieron TEP y 6 pacientes más (4,9%) se diagnosticaron de TEP y TVP en MMII simultáneamente. De los que presentaron TVP en MMII el 3,3% fue bilateral (tabla 2)^{10,11}.

Al finalizar el estudio tuvimos 16 pacientes (13,1%) con diagnóstico de cáncer no conocido previamente, los 106 restantes (86,9%) estuvieron libres de enfermedad. De los 2 subgrupos formados durante el seguimiento (no neoplasia vs. neoplasia), no hay diferencias estadísticamente significativas para las características generales de los 2 grupos, aunque sí hubo diferencias en cuanto a mortalidad,

Tabla 2 Resumen de la enfermedad tromboembólica de la muestra general

ETE	
TVP proximal MMII	96 (78%), 4 (3,3% bilateral)
TVP distal MMII	6 (4,9%)
TVP MMSS	6 (4,9%)
TEP	8 (6,5%)
TVP MMII (proximal) + TEP	6 (4,9%)

mayor en el subgrupo que presentó un cáncer durante el seguimiento ($p < 0,05$), que se comentará posteriormente (tabla 3).

De entre todos los pacientes, 36 (29,3%) presentaron al menos un MT positivo. De estos, 28 (22,7%) solo tuvieron un MT positivo, 8 (6,5%) presentaron 2 MT positivos y ningún paciente tuvo niveles séricos de MT positivos en más de 2 de ellos. En este subgrupo, 4 de ellos no presentaron diagnóstico de cáncer durante el seguimiento, y solo 4 (3,2%) pacientes fueron diagnosticados de neoplasia durante el seguimiento.

La topografía y bilateralidad de la ETE no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con y sin cáncer a lo largo del seguimiento (tabla 4).

El análisis de los MT estudiados y su relación con la detección de neoplasia se muestran en la tabla 5.

En cuanto al Ca 125 positivo (6 dentro del total, 14,6%), solo 2 (11,4%) presentaron cáncer durante el seguimiento y 4 (3,2%) con este marcador positivo no lo presentaron. No se observaron diferencias estadísticamente significativas (RR 1.967) ($p = 0,161$).

Respecto al Ca 15.3, 7 (18,9%) pacientes presentaron valores por encima de lo normal de este marcador, 2 (2,8%) tuvieron algún tipo de neoplasia durante el estudio y 5 (15,2%) de estos no desarrollaron cáncer. No se observaron diferencias estadísticamente significativas (RR 2,82) ($p = 0,930$).

De todos los pacientes estudiados, 21 (18,4%) presentaron CEA positivo; de estos, 2 (0,6%) se diagnosticaron de cáncer posteriormente y los 19 (17,8%) restantes estuvieron libres de enfermedad. No se observaron diferencias estadísticamente significativas (RR 0,15) ($p = 0,703$).

Al analizar la AFP, el 100% de nuestros pacientes tuvieron valores negativos para este marcador. Así que todos los pacientes que desarrollaron cáncer a lo largo del seguimiento tenían unos niveles séricos de AFP en sangre negativos.

En cuanto al PSA, solo fue analizado en los pacientes varones de la muestra (el 63,4% de todos los individuos incluidos); 8 (10,5%) de ellos tuvieron niveles de PSA positivos, de ellos 2 (1,1%) fueron diagnosticados de neoplasia posterior (ninguno de próstata) y los otros 6 (9,4%) permanecieron libres de cáncer durante el seguimiento. No se observaron diferencias estadísticamente significativas (RR 0,76) ($p = 0,382$).

Respecto al Ca 19.9 teníamos 7 (6,9%) pacientes con el marcador positivo, 4 (3,6%) de ellos presentaron algún tipo de neoplasia durante el seguimiento, 3 (3,3%) de ellos no tuvieron ningún tipo de cáncer, siendo este el único MT con diferencia estadísticamente significativa (RR 18,58) ($p < 0,000$).

Tabla 3 Características de la población sin neoplasia vs. con neoplasia durante el seguimiento

	Sin neoplasia	Con neoplasia	p
Género (H/M)	67 (63,2%)/39 (36,8%)	10 (62,5%), 6 (37,5%)	0,956
Edad media	62,9 años	63,3 años	0,746
Tabaco (sí/no)	41 (38,7%)/65 (61,3%)	5 (31,3%)/11 (68,8%)	0,568
Alcohol (sí/no)	21 (19,8%)/85 (80,2%)	2 (12,5%)/14 (87,5%)	0,486
Muertes	2 (1,9%)	5 (31,3%)	< 0,005

Tabla 4 Resumen de enfermedad tromboembólica en los 2 subgrupos (neoplasia/no neoplasia)

ETE	Sin neoplasia	Con neoplasia	p
TVP proximal MMII	82 (78%), 3 (2,8% bilateral)	13 (81,3%), 1 (6,3% bilateral)	0,423
TVP distal MMII	6 (5,7%)	0 (0%)	0,353
TVP MMSS	4 (3,8%)	2 (12,5%)	0,556
TEP	8 (76%)	0 (0%)	0,377
TVP MMII (proximal) + TEP	5 (4,8%)	1 (6,3%)	0,425

Durante este seguimiento, 7 (5,7%) pacientes fallecieron, uno de ellos por sobreinfección respiratoria, otro por enfermedad coronaria y los 5 restantes por neoplasia no conocida previa al diagnóstico de TVP (un individuo por neoplasia de esófago, otro renal, otro de colon y la última de ovario). Al final del seguimiento, los 116 pacientes restantes (el 94,3%) estaban vivos. Hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la mortalidad en los 2 grupos, siendo esta mayor en los pacientes diagnosticados de cáncer a lo largo del estudio ($p < 0,05$).

Discusión

Hasta ahora no se ha establecido con exactitud el mejor modo de hacer un cribado de neoplasia oculta después de un episodio trombótico. En este estudio hemos analizado la utilidad de los MT dentro de este, incluyendo un número importante de pacientes, con un seguimiento largo, más que estudio previos, pero retrospectivo y sin controles. En cuanto a los MT hay disparidad importante sobre su utilidad con este propósito en la literatura médica existente.

En nuestro caso, todos los marcadores tumorales analizados, excepto el Ca 19.9, no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que tienen un marcador positivo y los que lo tienen negativo en cuanto al desarrollo de cáncer posterior. Por lo tanto, un

marcador positivo no nos permite la detección de neoplasia subyacente en nuestra serie, y se podría valorar no incluirlos dentro de los estudios para cribado de cáncer (no aumentando así innecesariamente el gasto sanitario, ni crear ansiedad en los pacientes)^{12,13}.

En el caso específico de Ca 19.9, mostró más incidencia de cáncer, en los pacientes con el marcador positivo durante el seguimiento, siendo estadísticamente significativa respecto a los pacientes con el marcador negativo. Este MT es usado para el diagnóstico y seguimiento de los procesos malignos gastrointestinales (adenocarcinoma pancreático, carcinoma hepatocelular, carcinoma gástrico y carcinoma colorrectal), positiviéndose a concentraciones moderadamente elevadas en procesos benignos como pancreatitis o enfermedades del tracto biliar (15-36%). Queremos resaltar que de los 16 pacientes diagnosticados de neoplasia del total de la muestra (122), solo 4 presentaron positividad para este marcador, tuvieron algún tipo de neoplasia, de estas ninguna de ellas era algún tumor del tracto gastrointestinal, y destacando además que uno de estos pacientes tenía antecedentes de pancreatitis crónica alcohólica y otros 2 presentaban enfermedades de la vía biliar (litiasis en ambos casos). De los 7 pacientes con 19.9 positivo, 3 no tuvieron neoplasia posterior, representando casi la mitad de los individuos con marcador positivo¹⁴.

El territorio de la TVP, la bilateralidad de esta y la presencia o no de TEP no predicen la presencia de neoplasia oculta.

Como conclusión a nuestro estudio, el uso de MT como cribado de cáncer oculto posterior a un evento trombótico no ha permitido la detección de los pacientes que desarrollaron una neoplasia durante el seguimiento, con disparidad de otros trabajos previos publicados recientemente^{15,16} y en consonancia con otro¹⁷ que solo encontró utilidad de los MT cuando estos son negativos como valor predictivo negativo, dentro del cribado extenso en pacientes con algún evento tromboembólico.

En términos generales, solo recomendaríamos solicitar los MT con el mismo criterio que en la población general.

Tabla 5 Positividad de los marcadores tumorales y su relación con neoplasia

MT positivo	Sin neoplasia	Con neoplasia	p
Total	30/106	6/16	0,452
Ca 19,9	3 (3,3%)	4 (40%)	0,00
Ca 125	4 (11,4%)	2 (33,3%)	0,161
Ca 153	5 (15,2%)	2 (50%)	0,930
CEA	19 (18,4%)	2 (14,3%)	0,703
AFP	0 (0%)	0 (0%)	
PSA	6 (9,4%)	18,2%	0,382

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Prandoni P, Falanga A, Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism. Review. *Lancet Oncology*. 2005;6:401-10.
- Carrier M, le Gal G, Wells PS, Fergusson 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.
- Buller HR, van Doornaal FF, van Sluis GL, Kamphuisen PW. Cancer and thrombosis: from molecular mechanisms to clinical presentations. *J Thromb Haemost*. 2007;5 Suppl 1:246-54.
- Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005;293:715.
- Monreal M, Lensing WA, Prins MH, Bonet M, Fernández-Llamazarez J, Muchart J, et al. Screening for occult cancer in patients with acute deep vein thrombosis or pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2004;2:876-81.
- Piccioli A, Lensing A, Prins MH, Falanga A, Scannapieco L, Ieran M, et al. Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *J Thromb Haemost*. 2004;2:884-9.
- Toft Sorensen H, Mellekjær L, Hald Steffensen F, Olsen JH, Laugesen Nielsen G. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 1998;338:1169-73.
- Murchison JT, Wylie L, Stockton DL. Excess risk of cancer in patients with primary venous thromboembolism: a national, population-based cohort study. *Br J Cancer*. 2004;2876-81.
- Buller HR, van Doornaal FF, van Sluis GL, Kamphuisen PW. Cancer and thrombosis: from molecular mechanisms to clinical presentations. *J Thromb Haemost*. 2007;5 Suppl 1: 256-354.
- Lin J, Proctor MC, Varma M, Greenfield LJ, Upchurch GR, Henke PK, Arbor Mich A. Factors associated with recurrent venous thromboembolism in patients with malignant disease. *J Vasc Surg*. 2003;37:976-83.
- Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Pengo V, Ghirarduzzi A, Alatri A. Use of D-dimer testing to determine duration of anticoagulation, risk of cardiovascular events and occult cancer after a first episode of idiopathic venous thromboembolism: the extended follow-up of the PROLONG study. *J Thromb Thrombolysis*. 2009;28:381-8.
- Bick RL. Cancer-associated thrombosis. *N Engl J Med*. 2003;349:2.
- White RH, Chew HK, Zhou H, Parikh-Patel A, Harris D, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism in the year before the diagnosis of cancer in 528,693 adults. *Arch Intern Med*. 2005;165:1782-7.
- Lee AY. Thrombosis and cancer: the role of screening for occult cancer and recognizing the underlying biological mechanisms. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006;2006, n.1:438-43. Review.
- Casco Aguilar C, Bravo Ruiz E, Izaguirre Loroño M, Estallido L, de la Fuente Sánchez N, Barba Vélez Á. Neoplasia oculta en pacientes con trombosis venosa profunda esencial de las extremidades inferiores. *Angiología*. 2011;63:108-12.
- García Gimeno M, Alonso Álvarez M, González Fueyo MJ, Molo Benajes E, Fernández Morán MC, Ortega Martín JM, et al. Trombosis venosa y cáncer oculto. *Angiología*. 2001;53:301-9.
- Enguñados MJ, Todolí JA, Saro E, Salvador G, Villar J, Gómez Biedma S. Utilidad de los marcadores tumorales en diagnóstico de neoplasia asociada a trombosis venosa profunda idiopática. *An Med Interna*. 2002;19:561-6.