



EDITORIAL

Búsqueda de cáncer oculto en pacientes con tromboembolismo venoso: un dilema por resolver



Search for occult cancer in patients with venous thromboembolism: A dilemma to resolve

R. Lecumberri

Servicio de Hematología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

Recibido el 30 de marzo de 2016; aceptado el 15 de abril de 2016
Disponible en Internet el 12 de mayo de 2016

La existencia de una estrecha asociación en ambos sentidos entre cáncer y activación del sistema hemostático es bien conocida. En general, el cáncer multiplica por 6-10 veces la incidencia de tromboembolismo venoso (TEV), que constituye un factor pronóstico desfavorable independiente^{1,2}. Las complicaciones tromboembólicas son la segunda causa de mortalidad en el paciente oncológico.

En ocasiones, el desarrollo de un episodio de TEV puede ser la primera manifestación de una neoplasia que había permanecido oculta hasta ese momento. Además, los pacientes que han presentado un episodio tromboembólico idiopático o no provocado tienen un mayor riesgo de presentar una neoplasia en los 12 meses siguientes al episodio en comparación con la población general. La prevalencia de una neoplasia oculta alcanza hasta el 10% de los pacientes con TEV no provocado, frente a solo el 2% de los pacientes con TEV provocado³. Aunque el riesgo relativo de neoplasia oculta es superior en individuos jóvenes, en términos absolutos el impacto es mayor en pacientes con edad superior a 50 años (tabla 1)⁴. Otros factores que se han asociado con una mayor probabilidad de cáncer oculto son la trombosis venosa profunda bilateral o el TEV recurrente⁵.

En consecuencia, la realización de pruebas de cribado de neoplasia oculta en pacientes con TEV idiopático parece una estrategia interesante, facilitando teóricamente un diagnóstico precoz que podría aumentar la supervivencia

de estos pacientes. Sin embargo, toda estrategia de cribado puede resultar cara y supone someter a algunos pacientes a pruebas invasivas innecesarias, además de generar un impacto psicológico negativo. En la actualidad, no existe consenso en el tipo de estrategia que se debe utilizar, ni tan siquiera certeza del beneficio real de cualquiera de ellas. Mientras que algunos expertos defienden una estrategia que incluye la combinación de múltiples exploraciones (algunas de ellas invasivas), otros son partidarios de utilizar estrategias mucho más conservadoras.

En el estudio SOMIT, el primer gran estudio aleatorizado en este campo, la realización de un estudio exhaustivo para descartar una neoplasia oculta, difícilmente aplicable en condiciones de práctica clínica habitual (ecografía abdominal, TAC abdominopélvico, gastroscopia, sigmoidoscopia, citología de esputo, marcadores tumorales, mamografía, citología ginecológica, ecografía prostática), presentaba una alta sensibilidad (93%) para la detección de un cáncer oculto⁶. Aunque las neoplasias halladas en el grupo sometido al cribado extenso se encontraban en estadios más precoces, no se observó un impacto positivo en términos de mortalidad relacionada con el tumor. En un análisis *post-hoc*, la combinación de TAC, citología de esputo y mamografía (en mujeres) ofrecía el mayor rendimiento diagnóstico⁷, pero un estudio prospectivo posterior en más de 600 pacientes no confirmó estos hallazgos⁸. La utilidad de los marcadores tumorales también parece limitada. En un estudio prospectivo en más de 800 pacientes, la sensibilidad para la detección de cáncer oculto mediante ecografía

Correo electrónico: rlecumber@unav.es

Tabla 1 Incidencia ($\times 100$ pacientes-año) de cáncer en pacientes con TEV no provocado y sin TEV, en función de la edad

Edad (años)	No TEV	TEV no provocado	HR (IC 95%)
20-34	0,09	0,41	5,61 (3,91-8,05)
35-49	0,34	1,25	3,73 (3,22-4,32)
50-64	0,86	2,49	2,92 (2,66-3,21)
≥ 65	1,59	2,95	1,82 (1,71-1,93)

Fuente: adaptada de Sun et al.⁴**Tabla 2** Resultados del PET/CT como prueba de cribado de neoplasia oculta en pacientes con TEV no provocado

	n	Cáncer en estudio inicial	Cáncer en seguimiento	S	VPN	NNC
Alfonso et al. ¹⁰	99 ^a	7	2	77,8%	97,1%	14
	99 ^b	6	3	66,7%	96,0%	7
Robin et al. ¹¹	197 ^c	11	1	91,7%	99,5%	27

NNC: número de pacientes necesario cribar para detectar un caso de cáncer oculto; S: sensibilidad; VPN: valor predictivo negativo.

^a PET/CT como estrategia única.^b Realización de PET/CT solo en pacientes con actividad plasmática de factor tisular $> 2,8$ pM.^c PET/CT en adición a estrategia limitada (hemograma, bioquímica básica, radiografía simple de tórax, antígeno específico de próstata, citología de cérvix uterino, mamografía).

abdominopélvica y determinación de marcadores tumorales (antígeno carcinoembrionario, CA-125 en mujeres y PSA en varones) fue del 48%⁵.

El recientemente publicado estudio SOME concluyó que la TAC abdominopélvica con gastrocolonoscopia virtual no aporta ningún beneficio a los pacientes con TEV en términos de diagnóstico de cáncer oculto y supervivencia cuando se añade a una estrategia «limitada» consistente en historia clínica y exploración física completas, hemograma, bioquímica hepática y renal, radiografía de tórax, mamografía (en mujeres > 50 años), citología cervical (mujeres entre 18 y 70 años con actividad sexual en algún momento) y PSA (en hombres > 40 años)⁹. No obstante, este estudio adolece de ciertas limitaciones metodológicas que limitan la validez de sus resultados, como por ejemplo la edad relativamente joven de los pacientes incluidos (una cuarta parte eran < 50 años), o la inclusión de algunos pacientes con TEV provocado.

Por otra parte, también recientemente varios trabajos han evaluado el papel del PET/CT en este escenario, con resultados positivos (tabla 2)^{10,11}. Esta técnica presenta una elevada sensibilidad para la detección de cáncer oculto y un valor predictivo negativo hasta del 99%. Por el contrario, su especificidad es baja, lo que motiva que un número relevante de pacientes sean sometidos a exploraciones innecesarias tras un resultado inicial positivo en el PET/CT. Por supuesto, 2 importantes limitaciones de esta técnica son su coste elevado y su limitada disponibilidad. Sin embargo, el coste podría reducirse con una adecuada selección del paciente candidato a una búsqueda activa de neoplasia oculta. En este sentido, la utilización de algunos biomarcadores podría ayudar en la identificación de aquellos pacientes con mayor probabilidad de neoplasia oculta y que, por tanto, más se beneficiarían de la realización de exploraciones complementarias para su detección. En un estudio piloto la actividad de factor tisular mostró utilidad para este fin, reduciendo un 50% el número de pacientes que se

necesitaban evaluar para la detección de un cáncer oculto, con el consiguiente descenso del coste económico del programa de cribado¹⁰. No obstante, la utilidad de este u otros biomarcadores debería ser contrastada en estudios con mayor número de pacientes.

El principal argumento esgrimido en contra de la realización sistemática de estudios para el cribado de cáncer oculto en pacientes con TEV es que, por ahora, ningún estudio ha mostrado un beneficio en términos de supervivencia¹². Pero ningún estudio realizado hasta la fecha contó con suficiente potencia estadística para evaluar de forma adecuada el impacto en términos de mortalidad por cáncer. Además, la evaluación de la supervivencia siempre estará sometida a la posibilidad de sesgos (adelanto diagnóstico y otros). Por consiguiente, el escenario que debemos afrontar no es tanto una «evidencia de ausencia», sino más bien una «ausencia de evidencia». Siguiendo la línea de las recomendaciones del *National Institute for Health and Clinical Excellence* británico¹³, en pacientes jóvenes con TEV idiopático sería suficiente una estrategia limitada (historia clínica, exploración física, radiografía de tórax, bioquímica básica y análisis de orina), mientras que cabría considerar otras exploraciones adicionales (el PET-CT se postula como una atractiva alternativa) en aquellos pacientes mayores de 50 años.

Financiación

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por una ayuda a la investigación del departamento de Salud del gobierno de Navarra (PI 74/2006).

Conflicto de intereses

Ninguno relacionado con el presente trabajo.

Bibliografía

1. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer associated venous thrombosis. *Blood*. 2013;122:1712–23.
2. Sørensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2000;343:1846–50.
3. 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.
4. Sun LM, Chung WS, Lin CL, Liang JA, Kao CH. Unprovoked venous thromboembolism and subsequent cancer risk: A population-based cohort study. *J Thromb Haemost*. 2016;13:1–9.
5. Monreal M, Lensing AW, Prins MH, Bonet M, Fernández-Llamazares 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.
6. Piccioli A, Lensing AW, Prins MH, Falanga A, Scannapieco GL, 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.
7. Di Nisio M, Otten HM, Piccioli A, Lensing AW, Prandoni P, Buller HR, et al. Decision analysis for cancer screening in idiopathic venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2005;3:2391–6.
8. Van Doormaal FF, Terpstra W, van der Griend R, Prins MH, Nijziel MR, van de Ree MA, et al. Is extensive screening for cancer in idiopathic venous thromboembolism warranted? *J Thromb Haemost*. 2011;9:79–84.
9. Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S, Tagalakis V, Zarychanski R, Solymoss S, et al. Screening for occult cancer in unprovoked venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2015;373:697–704.
10. Alfonso A, Redondo M, Rubio T, del Olmo B, Rodríguez-Wilhelmi P, García-Velloso MJ, et al. Screening for occult malignancy with FDG-PET/CT in patients with unprovoked venous thromboembolism. *Int J Cancer*. 2013;133:2157–64.
11. Robin P, Le Roux PY, Planquette B, Accassat S, Roy PM, Couturaud F, et al. Limited screening with versus without ¹⁸F-fluorodeoxyglucose PET/CT for occult malignancy in unprovoked venous thromboembolism: An open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:193–9.
12. Robertson L, Yeoh SE, Stansby G, Agarwal R. Effect of testing for cancer- and venous thromboembolism (VTE)-related mortality and morbidity in patients with unprovoked VTE. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;3:CD010837.
13. National Institute for Health and Clinical Excellence Guidance. Venous thromboembolic diseases: The management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing. London, UK: Royal College of Physicians. National Clinical Guideline Centre; 2012.