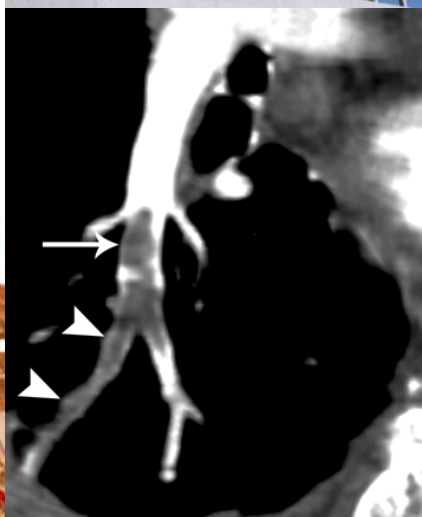




V
Forum
Multidisciplinar
de la ETV

• Palacio de Congresos del Pueblo Español •
7-9 Mayo 2009

Palma de Mallorca



ESTUDIO DE NEOPLASIA OCULTA EN PACIENTES CON EMBOLISMO PULMONAR (EP).

Luis Jara Palomares. Neumólogo.



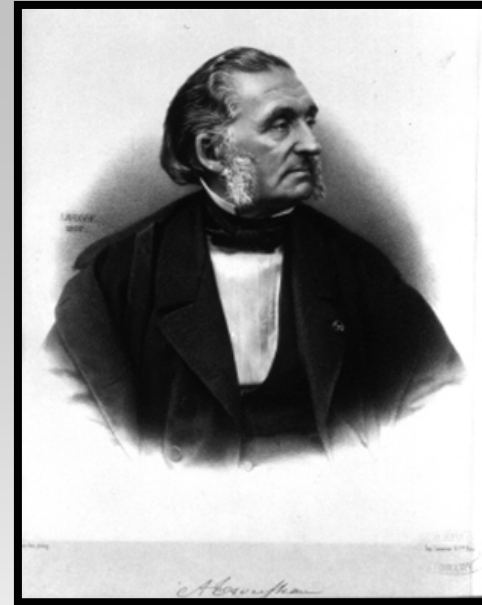


Introducción



- **La asociación entre ETEV y cáncer**

- Trousseau A. London: New Sydenham Society 1872;281-95.
- Griffin MR et al. Arch Intern Med 1987;147:1907-11.
- Aderka D. Cancer 1986;57:1846-9.
- Monreal M. Arch Intern Med 1988;148:485
- Ahmed Z. Angiology. 1996;47:261-5.
- Rajan R. Thromb Haemost 1998;79:19-22.
- Sannella NA. Ann Vasc Surg. 1991;5:218-22.
- Lee AY. Circulation. 2003;107:117-21.
- White RH. Arch Intern Med 2005;165:1782-7.
- Gore JM. Ann Intern Med 1982;96:556-60.
- Goldberg RJ. Arch Intern Med 1987;147:251-3.
- Baron JA. Lancet 1998;351:1077-80.
- Sørensen HT. N Engl J Med 1998;338:1169-73.
- Prandoni P. N Engl J Med 1992;327:1128-33.
- Prins MH. Thromb Haemost 1997;7:121-5.
- Hutten BA. J Clin Oncol 2000;18:3078-83.
- Hansson PO. Arch Intern Med 2000;160:769-74.



- **El ratio de incidencia de cáncer durante el primer año es del 2.1-4.6**

- Baron JA et al. Lancet 1998;351:1077-80.
- Sørensen HT et al. N Engl J Med 1998;338:1169-73.
- Rance A et al. Lancet 1997;350:1448-9.
- Schulman S et al. N Engl J Med 2000;342:1953-8.

- **La ETEV es una complicación frecuente en pacientes con cáncer y puede ser el primer indicio de neoplasia.**

- Sannella NA et al. Ann Vasc Surg 1991;5:218-22.
- Baron JA et al. Lancet 1998;351:1077-80.



Introducción



- **Aproximadamente el 10% de pacientes que padecen ETEV idiopática se diagnostican de cáncer en el seguimiento.**
 - Schulman S et al. *N Engl J Med* 2000;342:1953–8.
 - Prandoni P et al. *Ann Intern Med* 1996;125:1–7.
- **Esta observación ha creado un amplio debate acerca de la necesidad de realizar screening de neoplasia oculta en pacientes con ETEV idiopático.**
- **No parece claro que el diagnóstico de cáncer tenga un impacto sobre la mortalidad relacionada con cáncer.**
- **El diseño de un ensayo clínico apropiado para encontrar respuestas a estas preguntas no parece factible:**
 - SOMIT. Piccioli A et al. *J Thromb Haemost* 2004;6:884–9.

Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial

A. PICCIOLI,* A. W. A. LENSING,† M. H. PRINS,‡ A. FALANGA,§ G. L. SCANNAPIECO,¶ M. IERAN,** M. CIGOLINI,†† G. B. AMBROSIO,¶¶ M. MONREAL,‡‡ A. GIROLAMI* and P. PRANDONI* FOR THE SOMIT INVESTIGATORS GROUP*·1

MUESTRA INICIAL
(n=1020)

EDEV SECUNDARIA
(n=681)

OTROS MOTIVOS
(n=138)

MUESTRA RESULTANTE
n=201

SCREENING EXTENSO
n=99

CONTROL
n=102

NEO EN SCREENING: 13

NEO EN SEGUIMIENTO: 1

NEO EN SEGUIMIENTO: 10

- **OBJETIVO:** Demostrar que la mayoría de los cánceres son potencialmente diagnosticables en el momento de presentación del evento y valorar su impacto en cuanto a aumento de la supervivencia.
- Desafortunadamente el estudio tuvo que terminarse pronto por **problemas en el reclutamiento**.
- **Sensibilidad del screening inicial del 93%.**
- La **mortalidad relacionada con cáncer** fue del 2% en el grupo del screening y 4% en el grupo control, con una diferencia de mortalidad absoluta del 1.9%, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Table 2 Performance of screening procedures in the extensive screening group and control group in the four weeks following the diagnosis of cancer

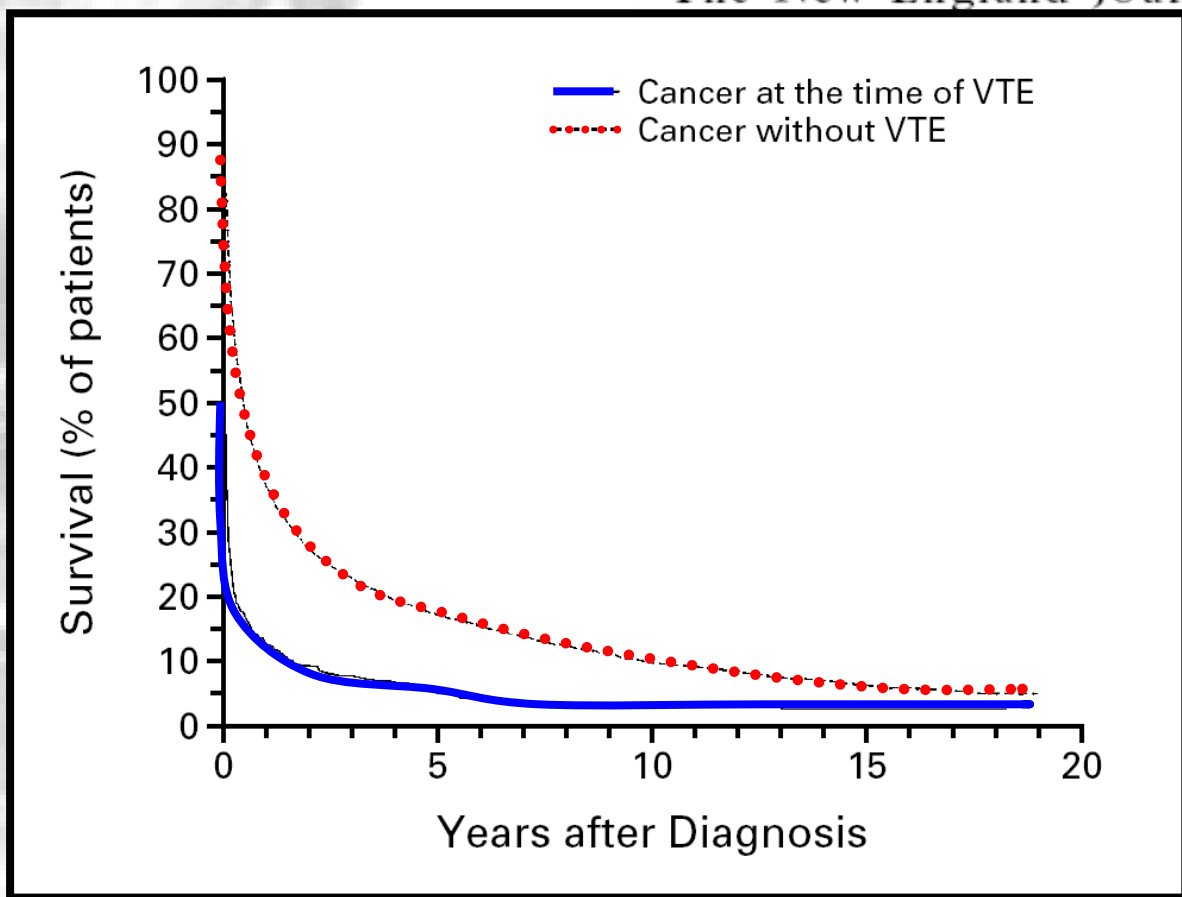
Test	Extensive	Non-extensive
All patients	<i>N</i> = 99	<i>N</i> = 102
Ultrasound of abdomen/pelvis	99	15
CT-scanning of abdomen/pelvis	90	5
Gastroscopy or double contrast barium swallow	82	2
Flexible sigmoidoscopy or rectoscopy followed by barium enema or colonoscopy	79	5
CEA, α -FP, CA125	99	20
Haemocult	99	11
Sputum cytology	97	0
Females only	<i>N</i> = 45	<i>N</i> = 56
Gynecologic examination + Pap-smear	45	14
Mammography	38	0
Males only	<i>N</i> = 54	<i>N</i> = 46
Transabdominal ultrasound of the prostate	54	9
PSA	54	9

PROGNOSIS OF CANCERS ASSOCIATED WITH VENOUS THROMBOEMBOLISM

HENRIK TOFT SØRENSEN, DR.MED.SCI., LENE MELLEMKJÆR, PH.D., JØRGEN H. OLSEN, DR.MED.SCI.,
AND JOHN A. BARON, M.D.

December 21, 2000

The New England Journal of Medicine

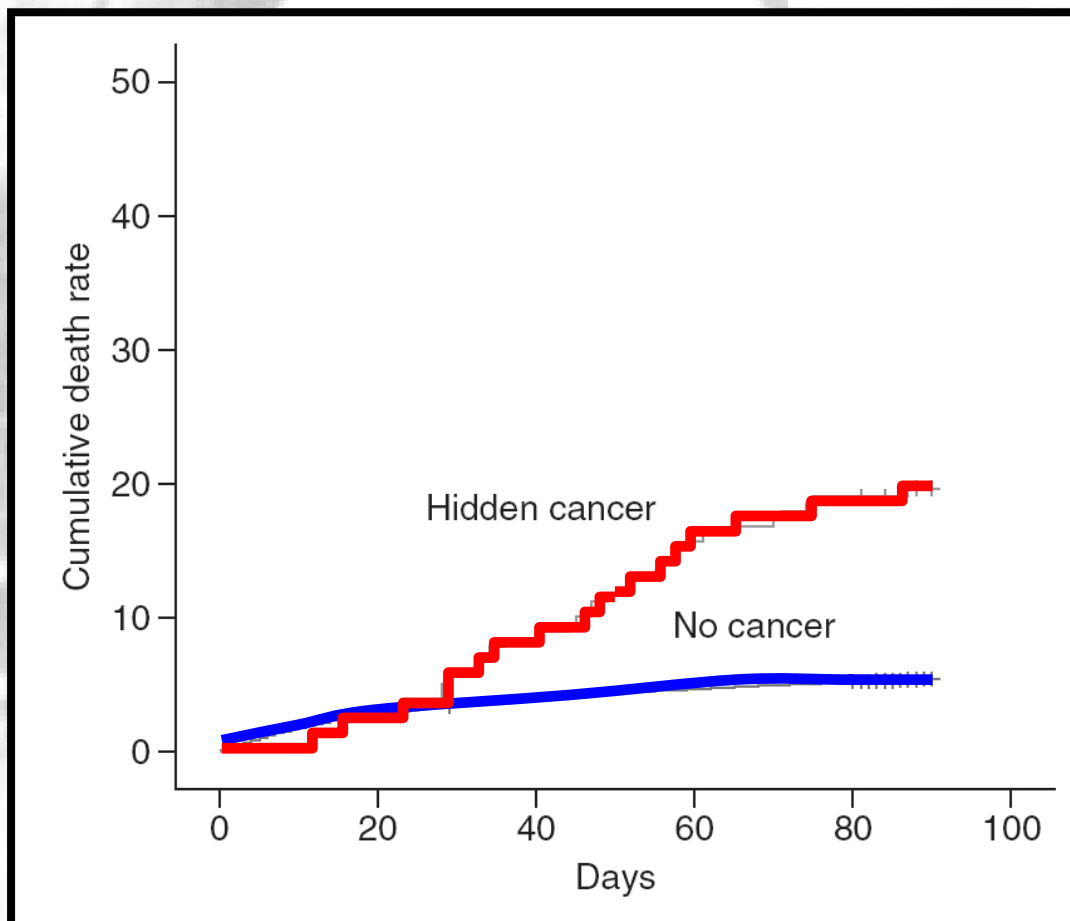


Los pacientes con cáncer y ETEV tienen peor pronóstico que aquellos que tienen cáncer

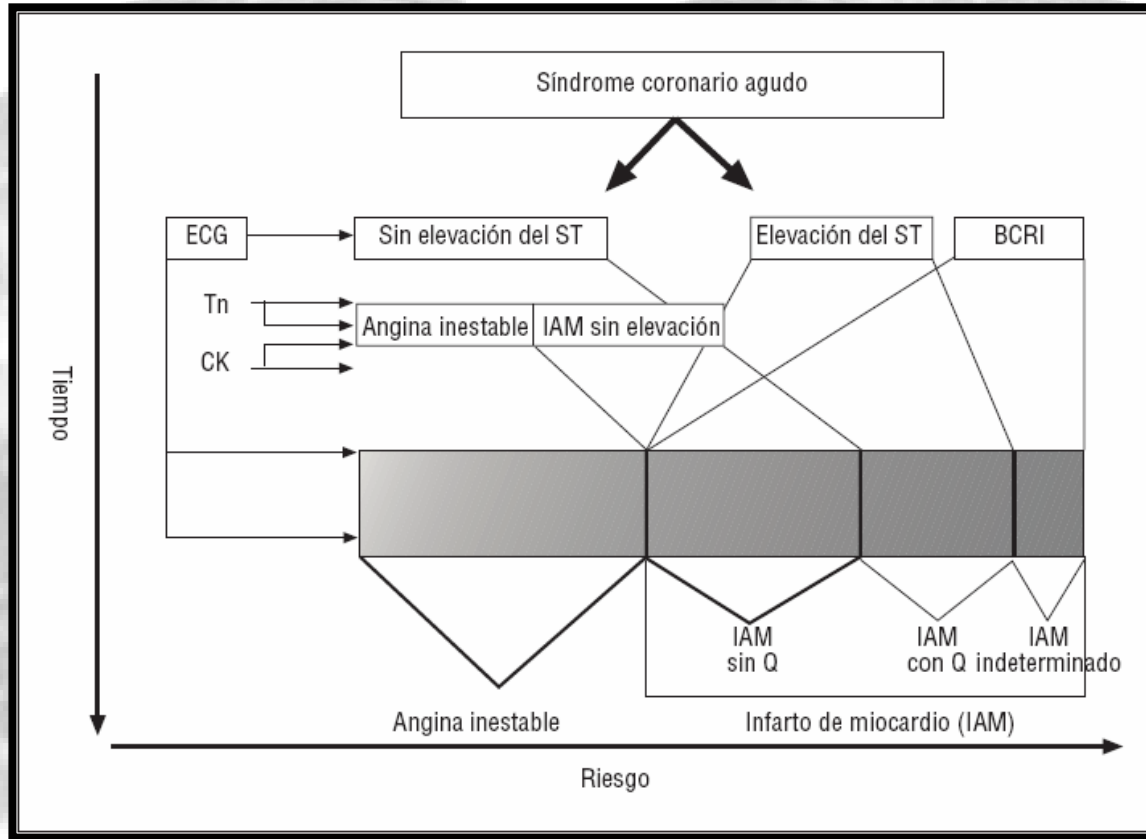
Clinical outcome in patients with venous thromboembolism and hidden cancer: findings from the RIETE Registry

J. TRUJILLO-SANTOS,* P. PRANDONI,† K. RIVRON-GUILLOT,‡ P. ROMÁN,§ R. SÁNCHEZ,¶
G. TIBERIO,** M. MONREAL†† and THE RIETE INVESTIGATORS¹

J Thromb Haemost 2008;6: 251–5.



Los pacientes con ETEV y neoplasia oculta tienen peor pronóstico que los pacientes con ETEV aislada



EDEV



TVP

EP



Introducción



- **Los pacientes con EP tienen más mortalidad que los que padecen TVP.**
 - van Gogh Investigators et al. N Engl J Med. 2007;357:1105-12.
 - Büller HR et al. N Engl J Med 2003;349:1695-702.
 - Büller HR et al. Ann Intern Med 2004;140:867-73.
- **Los pacientes que presentan EP y recidivan es más frecuente que recidiven como EP**
 - Meyer G et al. Curr Opin Hematol 2008;15:499-503.

Testing for occult cancer in patients with pulmonary embolism: results from a screening program and a two-year follow-up survey

Jara-Palomares L, Rodríguez-Matute C, Otero-Candelera R et al. *Thrombosis Research*. Accepted for publication

Objetivo

Analizar la rentabilidad de realizar estudio de neoplasia oculta en pacientes con EP.

Material y métodos



- Estudio prospectivo de una cohorte de pacientes que fueron diagnosticados de forma consecutiva de EP desde febrero 2003 hasta agosto 2004 en el H. U. Virgen del Rocío, Sevilla.
- Criterios de exclusión: Neoplasia conocida.
- Estrategia de recogida de datos.
- Screening
- Seguimiento (1,3,6,12,18,24)
- Términos usados
 - Extensión. EP 1º ó 2º.
 - NNS. Sensibilidad screening

Pacientes ingresados
Radiología y Medicina Nuclear
SIDCA

- Historia clínica
- Exploración física
- Radiológica
- Medicina Nuclear
- Marcadores tumorales
 - CEA
 - α-fetoproteína
 - Ca 19.9

NNS: $\frac{\text{N}^{\circ} \text{ en los que se realiza screening}}{\text{N}^{\circ} \text{ casos detectados}}$

Testing for occult cancer in patients with pulmonary embolism: results from a screening program and a two-year follow-up survey

Jara-Palomares L, Rodríguez-Matute C, Otero-Candelera R et al. Thrombosis Research. Accepted for publication

**Muestra inicial
(n=165)**

**Neoplasia previa
(n=40)**

**Fallecieron antes de completar estudio
(n=11)**

**Perdidos en el seguimiento
(n=2)**

**No se pudo realizar el estudio
(n=5)**

Testing for occult cancer in patients with pulmonary embolism: results from a screening program and a two-year follow-up survey

Jara-Palomares L, Rodríguez-Matute C, Otero-Candelera R et al. Thrombosis Research. Accepted for publication

**Muestra inicial
(n=165)**

**Neoplasia previa
(n=40)**

**Fallecieron antes de completar estudio
(n=11)**

**Perdidos en el seguimiento
(n=2)**

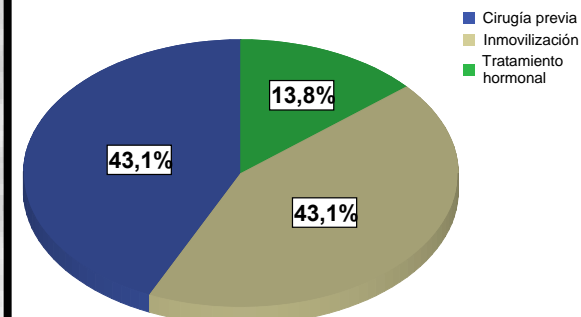
**No se pudo realizar el estudio
(n=5)**

**Pacientes de estudio
n=107**

**IDIOPÁTICO
n=49**

**SECUNDARIO
n=58**

Causa de EP^{2º}



Testing for occult cancer in patients with pulmonary embolism: results from a screening program and a two-year follow-up survey

Jara-Palomares L, Rodríguez-Matute C, Otero-Candelera R et al. Thrombosis Research. Accepted for publication

Time of diagnosis	Gender	Age, years	Time since PE	Cancer site	Clinical extension	Risk factor for PE	Death
Screening	Male	60	2 months	Lung	Metastatic disease	Idiopathic	Yes (15 months)
Screening	Female	50	< 30 days	Lung	Localized	Idiopathic	Yes (<15 days)
Screening	Male	59	< 30 days	Prostate	Metastatic disease	Idiopathic	Yes (2.5 months)
Screening	Female	75	< 30 days	Unknown	Metastatic disease	Idiopathic	Yes (1 months)
Screening	Female	46	1 month	Endometrium	Localized	Hormonal therapy	No
Follow-up	Male	60	17 months	Colon	Local	Idiopathic	No
Follow-up	Female	62	24 months	Endometrium	Local	Idiopathic	No
Follow-up	Male	77	12 months	Colon	Metastatic disease	Idiopathic	Yes (9 months)
Follow-up	Male	68	24 months	Rectum	Metastatic disease	Idiopathic	No

PE: Pulmonary Embolism

Testing for occult cancer in patients with pulmonary embolism: results from a screening program and a two-year follow-up survey

Jara-Palomares L, Rodríguez-Matute C, Otero-Candelera R et al. Thrombosis Research. Accepted for publication

Time of diagnosis	Gender	Age, years	Time since PE	Cancer site	Clinical extension	Risk factor for PE	Death
Screening	Male	60	2 months	Lung	Metastatic disease	Idiopathic	Yes (15 months)
Screening	Female	50	< 30 days	Lung	Localized	Idiopathic	Yes (<15 days)
Screening	Male	59	< 30 days	Prostate	Metastatic disease	Idiopathic	Yes (2.5 months)
Screening	Female	75	< 30 days	Unknown	Metastatic disease	Idiopathic	Yes (1 months)
Screening	Female	46	1 month	Endometrium	Localized	Hormonal therapy	No
Follow-up	Male	60	17 months	Colon	Locate	Idiopathic	No
Follow-up	Female	62	24 months	Endometrium	Locate	Idiopathic	No
Follow-up	Male	77	12 months	Colon	Metastatic disease	Idiopathic	Yes (19 months)
Follow-up	Male	68	24 months	Rectum	Metastatic disease	Idiopathic	No

PE: Pulmonary Embolism

Testing for occult cancer in patients with pulmonary embolism: results from a screening program and a two-year follow-up survey

Jara-Palomares L, Rodríguez-Matute C, Otero-Candelera R et al. Thrombosis Research. Accepted for publication



Resultados seguimiento



- Seguimiento: 98% (perdidos =2)
- Screening: 5 neoplasias
- Seguimiento: 4 neoplasias.
- Sensibilidad global del screening del 55.5%.
- Intervalo de tiempo en meses desde el screening hasta el diagnóstico de neoplasia en los pacientes que se les realizó seguimiento fue de 20 +/- 7.1 meses.
- Incidencia de neoplasia en EP idiopático: 16.3%

Testing for occult cancer in patients with pulmonary embolism: results from a screening program and a two-year follow-up survey

Jara-Palomares L, Rodríguez-Matute C, Otero-Candelera R et al. Thrombosis Research. Accepted for publication

Logistic regression analysis of variables associated with the presence of occult cancer.

	Odds ratio (95% CI)	p
Patient characteristics		
Male gender	1.11 (0.30-4.08)	ns
Age > 70 years	0.29 (0.06-1.43)	ns
Dyslipidemia	2.44 (0.45-13.31)	ns
Risk factors of pulmonary embolism		
Idiopathic PE	12.82 (1.56-105.27)	0.03
Previous surgery	0.74 (0.66-0.83)	0.068
Index episode characteristics		
Creatinine > 2	0.98 (0.95-1.01)	ns
Heart rate > 90 beats/min	1.88 (0.38-9.37)	ns
Systolic pressure < 100 mmHg	3.35 (0.75-14.88)	ns
Shock index \geq 1	5.467 (1.41-21.22)	0.007
Follow-up characteristics		
Death	9.78 (2.37-40.32)	< 0.001
Recurrence	0.91 (0.85-0.97)	0.32

Cancer was diagnosed during initial screening or at the 2-year follow-up.

Testing for occult cancer in patients with pulmonary embolism: results from a screening program and a two-year follow-up survey. Jara-Palomares L, Rodríguez-Matute C, Otero-Candelera R et al. *Thrombosis Research*. Accepted for publication



Analysis of the presence of occult cancer in patients with idiopathic PE stratified by age groups.

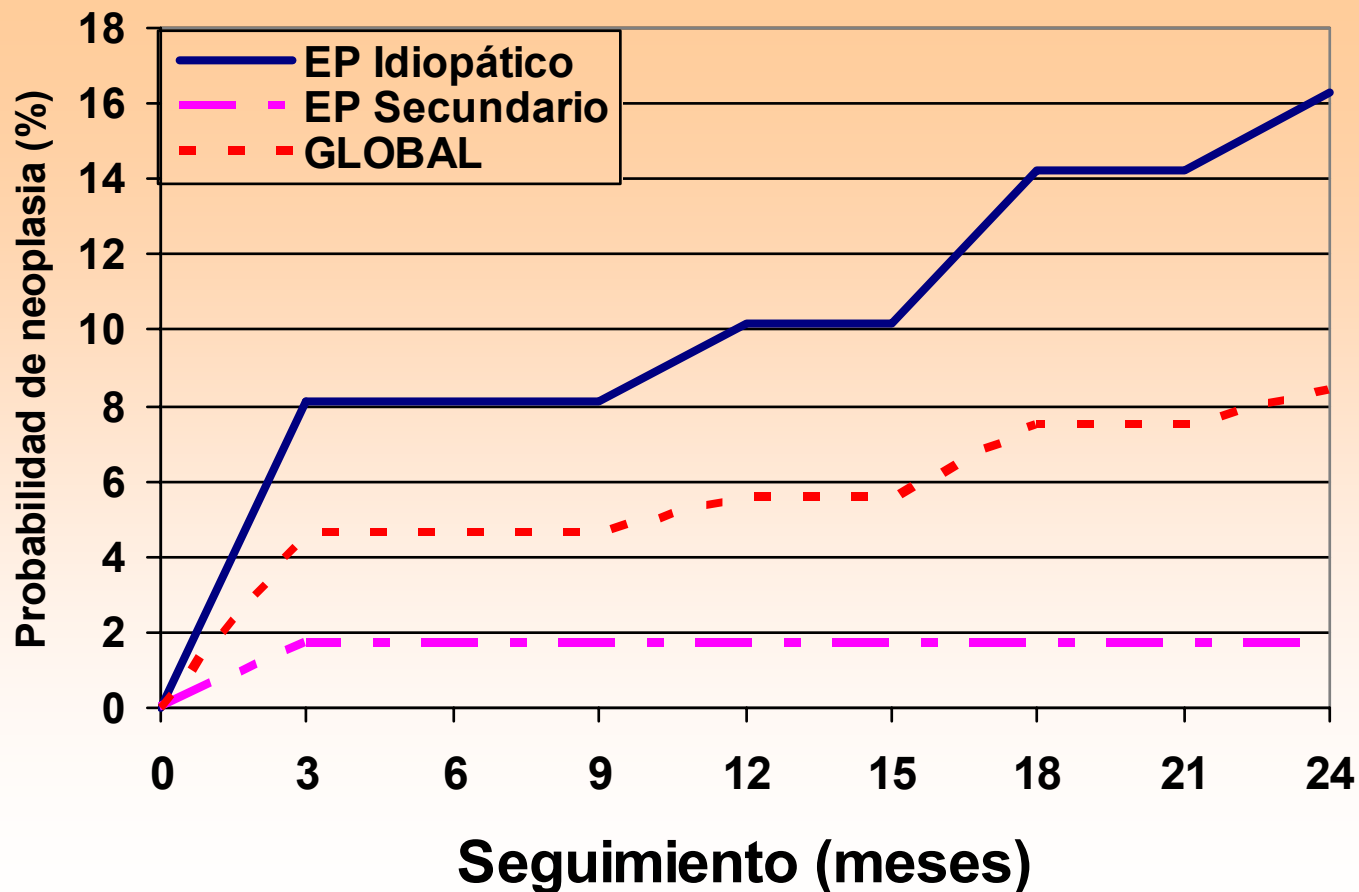
Age, years	Number of patients	Occult cancer, n (%)	NNS
< 40	5	0	-
41-50	8	2 (25.0)	4
51-60	8	3 (37.5)	2.7
61-70	5	1 (20.0)	5
71-80	14	2 (14.3)	7
> 80	9	0 (0)	-
Total	49	8 (16.3)	6.1

NNS: number necessary for screening; it indicates the number of patients that should be screened to detect a subject bearing an occult cancer.

Testing for occult cancer in patients with pulmonary embolism: results from a screening program and a two-year follow-up survey

Jara-Palomares L, Rodríguez-Matute C, Otero-Candelera R et al. Thrombosis Research. Accepted for publication

Probabilidad acumulada de neoplasia tras EP



Testing for occult cancer in patients with pulmonary embolism: results from a screening program and a two-year follow-up survey

Jara-Palomares L, Rodríguez-Matute C, Otero-Candelera R et al. Thrombosis Research. Accepted for publication



Discusión



- **Estos hallazgos confirman que una historia clínica completa, con exploración física y unas pruebas complementarias sencillas, baratas y nada cruentas para el paciente pueden ayudar a identificar aproximadamente el 50% de las neoplasias ocultas.**
- **Sensibilidad del screening: 55%.**
[Monreal et al. J Thromb Haemost. 2004;2:876-81](#)
- **Intervalo de tiempo: 20 +/- 7.1 meses.**
[Piccioli A et al; SOMIT Investigators Group. J Thromb Haemost. 2004;2:884-9](#)
- **Población diana. 51-60 años.**
[Piccioli A et al; SOMIT Investigators Group. J Thromb Haemost. 2004;2:884-9](#)
- **Histología más frecuente: Adenocarcinoma.**
[Monreal M et al. Thromb Haemost. 1997;78:1316-8.](#)
- **Extensión de las neoplasias.**
[Monreal et al. J Thromb Haemost. 2004;2:876-81 ;](#)
[Piccioli A et al; SOMIT Investigators Group. J Thromb Haemost. 2004;2:884-9](#)

Testing for occult cancer in patients with pulmonary embolism: results from a screening program and a two-year follow-up survey

[Jara-Palomares L, Rodríguez-Matute C, Otero-Candelera R et al. Thrombosis Research. Revisions being processed](#)

VARIABLES ASOCIADAS A NEOPLASIA OCULTA

- **Variables conocidas:**

- Recidiva de ETEV:

- Prandoni P et al. *N Engl J Med* 1992;327:1128-33.

- TVP bilateral:

- Rance A et al. *Lancet* 1997;350:1448-9.

- TVP MMSS:

- Girolami A et al. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999;10:455-7.

- Dímero D aumentado en la presentación

- Schutgens RE et al. *Haematologica* 2005;90:214-9.

- **Edad:**

- 60-75 años:

- Trujillo-Santos J et al. *J Thromb Haemost.* 2008;6:251-5.



• Índice de Shock o Allgower (Fc/Tas) ≥ 1

Kucher N et al. Eur Heart J 2003;24:366-76.

– Hipótesis:

- Reserva cardiopulmonar.
- Cantidad de material

• La detección temprana de cáncer tiene el potencial de identificar a un subgrupo de pacientes que pueden beneficiarse de tratamiento con HBPM a largo plazo.

- Lee AY et al. N Engl J Med 2003;349:146-53.
- Meyer G. 2002;162:1729-35.
- Deitcher SR et al. Clin Appl Thromb Hemost 2006;12:389-96.
- Hull RD et al. Am J Med. 2007;120:72-82.

Conclusiones

1. La sensibilidad para encontrar neoplasias ocultas mediante un programa de screening no invasivo y sencillo es aceptable.
2. La incidencia de Neoplasia en pacientes con EP idiopático es elevada
3. Población diana
4. Papel pronóstico. HBPM y nuevas terapias.



GRACIAS POR SU ATENCIÓN

