

# Is het toevoegen van een CT-scan van abdomen en pelvis aan het basisonderzoek zinvol voor de detectie van kanker na een episode van spontane veneuze trombo-embolie?

## Referentie

Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S, et al. Screening for occult cancer in unprovoked venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2015;373:697-704.

## Duiding

Gilles Henrard, Département de Médecine Générale, Université de Liège

## Klinische vraag

Wat is de waarde van het toevoegen van een CT-scan van abdomen en pelvis aan een beperkte screening voor de vroegtijdige opsporing van kanker en voor de preventie van mortaliteit bij volwassen patiënten met een eerste episode van een spontane veneuze trombo-embolie?

## Achtergrond

Een eerste episode van spontane veneuze trombo-embolie (diepe veneuze trombose, longembolus) kan een vroeg signaal zijn van kanker (1). In het eerste jaar na een spontane veneuze trombo-embolie (VTE) is bij tot 10% van de patiënten een maligniteit vastgesteld (2). Een spontane VTE wordt niet veroorzaakt door tijdelijke risicofactoren zoals trauma, chirurgische ingreep, langdurige immobilisatie of zwangerschap. Is het mogelijk om bij deze patiënten een onderliggende maligniteit uit te sluiten? De huidige aanpak van deze problematiek varieert vrij sterk en veel patiënten krijgen het voorstel om een CT-scan van abdomen en bekken te laten uitvoeren. Het werkelijke klinische voordeel van deze CT-scan is weinig onderzocht. De vraag naar de meerwaarde op het vlak van vroegtijdige opsporing van kanker, maar vooral op het vlak van mortaliteit is relevant, temeer door de mogelijke ongewenste effecten (bestraling), de kosten en het risico van overdiagnose.

## Samenvatting

### Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: patiënten met een eerste episode van spontane, symptomatische VTE (proximale diepe veneuze trombose van de onderste ledematen en/of longembolie); spontane VTE gedefinieerd als VTE zonder actieve kanker, zwangerschap, trombofilie, spontane VTE in de voorgeschiedenis of voorbeschikte risicofactoren (bv. immobilisatie of majeure chirurgische ingreep in de 3 maanden voorafgaand aan de studie); verwezen naar 1 van de 9 deelnemende, gespecialiseerde Canadese trombosediensten
- exclusiecriteria: patiënten jonger dan 18 jaar, lichaamsgewicht >130 kg, allergisch aan contraststoffen, met nierinsufficiëntie (creatinineklaring <60 ml per minuut), claustrofobie of agorafobie, ulceratieve colitis of glaucoom; patiënten die weigerden of niet in staat waren om te tekenen voor informed consent
- inclusie van 854 patiënten; gemiddelde leeftijd van 54 jaar; meestal mannen
- van de 854 patiënten had 67,4% een diepe veneuze trombose, 32,6% een longembolus en 12,3% beide.

## Onderzoeksopzet

- gerandomiseerde, gecontroleerde, multicenter, open-label studie
- randomisatie over 2 interventies binnen de 21 dagen na de episode van VTE:
  - beperkte screening op maligniteit (n=431): volledige anamnese, klinisch onderzoek, algemeen bloedonderzoek, thoraxradiografie; indien in de voorbije 2 jaar niet uitgevoerd: screening op borstkanker, cervixkanker en prostaatkanker in functie van de leeftijd op basis van de aanbevelingen van de 'Canadian Task Force on Preventive Health Care and the U.S. Preventive Services Task Force'
  - uitgebreide screening op maligniteit: beperkte screening + CT-scan van abdomen en pelvis (n=423) met gebruik van contraststof en inclusie van o.m. virtuele coloscopie en gastroscopie
- follow-up gedurende 1 jaar: evaluatie op vaste tijdstippen aan de hand van een checklist voor het opsporen van o.a. een nieuwe diagnose van eender welke vorm van kanker die nadien bevestigd moest worden door middel van biopsie, en voor de incidentie van recidiverende VTE en ongewenste effecten.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: nieuwe maligniteit bij patiënten met een negatief screeningsresultaat en gedetecteerd binnen 1 jaar na de screening (zogenoemde 'missed cancer')
- secundaire uitkomstmaten: verschil in kankergelateerde mortaliteit na 1 jaar; verschil in globale mortaliteit na 1 jaar; gemiddelde tijd tussen randomisering en kankerdiagnose tijdens de follow-up; totaal aantal patiënten met een nieuwe diagnose van kanker; incidentie van recidiverende VTE
- **intention to screen-analyse**
- vergelijking van het aantal niet-ontdekte maligniteiten in beide groepen aan de hand van een tweezijdige, ongecorrigeerde **Fisher exact test**; berekening van de tijd tot kankerdiagnose tijdens de follow-up met de **Kaplan-Meier-curve**.

## Resultaten

- primaire uitkomstmaat:
  - geen statistisch significant verschil ( $p=0,28$ ) in totale incidentie van nieuw-geïdiagnosticeerde kanker: 3,2% (n=14) bij beperkte screening en 4,5% (n=19) bij uitgebreide screening
  - aantal patiënten met niet-ontdekte kanker (kanker ontdekt nadat volgens de screeningsstrategie de patiënt kankervrij was): 29% bij beperkte screening (n=4 op 14, 95% BI van 8 tot 58) en 26% bij uitgebreide screening (n=5 op 19, 95% BI van 9 tot 51); geen statistisch significant verschil tussen beide groepen ( $p=1$ )
- secundaire uitkomstmaten:
  - geen statistisch significant verschil voor kankergelateerde mortaliteit tijdens de follow-up: 1,4% in de beperkte en 0,9% in de uitgebreide screeningsgroep ( $p=0,75$ )
  - geen statistisch significant verschil voor de gemiddelde tijd tussen randomisering en kankerdiagnose: 4,2 maanden in de beperkte en 4 maanden in de uitgebreide screeningsgroep ( $p=0,88$ )
  - geen statistisch significante verschillen voor de andere secundaire uitkomstmaten.

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten met een eerste episode van spontane veneuze trombo-embolie de prevalentie van kanker laag is. Routinematig screenen met CT-scan van abdomen en bekken heeft geen klinisch relevant voordeel.

## Financiering van de studie

Heart and Stroke Foundation of Canada.

### **Belangenconflicten van de auteurs**

13 van de 19 auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben; 6 auteurs verklaren vergoedingen te hebben ontvangen van de Heart and Stroke Foundation in Canada en/of van verschillende farmaceutische firma's.

## **Bespreking**

### **Methodologische beschouwingen**

De methodologie van deze studie is duidelijk beschreven en lijkt correct. De auteurs vermelden expliciet dat er geen sprake is van 'ghost-writing': alleen de onderzoekers die deelnamen aan de studie, werkten mee aan de redactie van het artikel. De in- en exclusiecriteria zijn duidelijk beschreven. Het is een open-label studie. Volgens protocol moesten alle patiënten gescreend worden op kanker en ongeveer alle patiënten in beide groepen volgden dit correct op (99% in de beperkte screeningsgroep en 92% in de uitgebreide screeningsgroep). Bij de patiënten in de beperkte screeningsgroep werd geen sham-radiografisch onderzoek uitgevoerd. De zorgverleners waren op de hoogte van de initiële screeningsstrategie van elke patiënt, maar het is weinig waarschijnlijk dat deze vorm van bias een belangrijke rol gespeeld heeft, omdat de uitkomstmaat op een objectieve manier gemeten is (kanker bevestigd door biopsie). Alle patiënten hadden ook duidelijke instructies gekregen om contact op te nemen met het onderzoeksteam bij tekenen of symptomen van kanker op basis van de checklist. De powerberekening en de drempel voor een klinisch relevant verschil waren gebaseerd op vorige studies (absolute vermindering van 3% in aantal gemiste maligniteiten (primaire uitkomstmaat) bij het toevoegen van een CT-scan aan de beperkte screening).

### **Interpretatie van de resultaten**

De primaire uitkomstmaat 'gemiste maligniteit' kan mogelijk voor begripsverwarring zorgen. Het zou kunnen dat de kanker die vastgesteld is tijdens de follow-up (2 patiënten met acute leukemie, 2 met gynaecologische kanker, 1 met melanoom, 2 met colorectale kanker, 1 met prostaatkanker en 1 met pancreaskanker) niet detecteerbaar was op het ogenblik van de basisscreening, ofwel door de screeningsmethode ofwel door de trage evolutie van de aandoening. De power en de duur van de follow-up waren misschien onvoldoende toereikend om een effect te kunnen vaststellen op belangrijke secundaire uitkomstmaten zoals mortaliteit, zelfs al stellen de auteurs in hun introductie dat 60% van de maligniteiten vrij snel na de episode van veneuze trombo-embolie gedetecteerd wordt en dat de incidentie nadien gradueel afneemt met de tijd en na 1 jaar overeenkomt met de incidentie bij de algemene bevolking. Deze laatste veronderstelling komt overeen met de duur van de follow-up die ze kozen voor de primaire uitkomstmaat. De natuurlijke evolutie van de gemiste maligniteiten in de hier besproken studie is zeer variabel en om een effect op mortaliteit te kunnen aantonen is het mogelijk dat een langere follow-up noodzakelijk was. De opvolging was niet zozeer pragmatisch, maar wel systematisch en waarschijnlijk omvangrijker dan bij de gebruikelijke zorg, en dat kan theoretisch gezien geleid hebben tot een geringere effectgrootte van de interventie. Het risico van overdiagnose is hier niet onderzocht (bv. incidentele kanker op scan) en de auteurs vermelden dat de bestraling door het type abdominale scan overeenkomt met het risico van 442 RX-thoraxonderzoeken (3). De onderzochte interventie lijkt extrapolieerbaar naar de Belgische context, omdat de auteurs een hypothese testen die kan leiden tot een afname van het gebruik van diagnostische middelen, wat zeker belangrijk is in de eerste lijn. In deze zorgcontext heeft de huisarts op zijn minst de mogelijkheid om de patiënt individueel advies en informatie te geven.

Deze studie zet een correct kwaliteitsvol protocol op voor de opvolging van patiënten met spontane VTE: volledige anamnese, klinisch onderzoek, algemeen bloedonderzoek, thoraxradiografie en, indien in de voorbije 2 jaar niet uitgevoerd, screening op borstkanker, cervixkanker en prostaatkanker in functie van leeftijd en geslacht. Dat kan ook door de huisarts gecoördineerd worden. In een meta-analyse van de Cochrane Collaboration (2015) besluiten de auteurs evenwel dat de bewijskracht voor het opsporen van niet-gediagnosticeerde kanker na een eerste episode van spontane VTE zwak is,

zowel op het vlak van daling in kankergerelateerde mortaliteit als op het vlak van daling in globale mortaliteit en dat er dus geen conclusies getrokken kunnen worden over het nut van deze screening (4).

## Besluit van Minerva

Deze relevante studie van goede methodologische kwaliteit toont aan dat na een eerste episode van spontane veneuze trombo-embolie, het toevoegen van een CT-scan van abdomen en pelvis aan een beperkte screening geen meerwaarde biedt ten opzichte van alleen een beperkte screening om niet-gediagnosticeerde kanker op te sporen en tot meer blootstelling aan bestraling leidt.

## Voor de praktijk

De NHG-Standaard over diepe veneuze trombose en longembolie (2015) raadt alleen klinisch onderzoek aan voor de detectie van niet-gediagnosticeerde kanker en geen systematische screening bij patiënten met veneuze trombo-embolie (5). NICE (2012) adviseert bij patiënten met een eerste episode van spontane veneuze trombose in eerste instantie anamnese, volledig klinisch onderzoek, RX-thorax en bloed- en urine-onderzoek (6). Alleen bij patiënten ouder dan 40 jaar die op basis van het initiële onderzoek geen tekenen of symptomen van kanker vertonen, raadt NICE aan om een CT-scan van abdomen en pelvis uit te voeren.

De resultaten van de hier besproken RCT tonen aan dat bij patiënten met een eerste episode van VTE, een systematische screening met CT-scan van abdomen en pelvis geen meerwaarde biedt ten opzichte van het basisbilan dat bestaat uit een volledige anamnese, klinisch onderzoek, algemeen bloedonderzoek, thoraxradiografie en, indien in de voorbije 2 jaar niet uitgevoerd, screening op borstkanker, cervixkanker en prostaatkanker in functie van leeftijd en geslacht. We kunnen dus geen uitspraak doen over het nut van CT-scan van abdomen en pelvis om te screenen naar niet-gediagnosticeerde kanker bij patiënten met een eerste episode van spontane VTE.

### Referenties

1. Sørensen HT, Mellekjaer L, Steffensen FH, et al. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998;338:1169-73.
2. Carrier M, Le Gal G, Wells PS, et al. Systematic review: the Trousseau syndrome revisited: should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism? *Ann Intern Med* 2008;149:323-33.
3. Smith-Bindman R, Lipson J, Marcus R, et al. Radiation dose associated with common computed tomography examinations and the associated lifetime attributable risk of cancer. *Arch Intern Med* 2009;169:2078-86.
4. Robertson L, Yeoh SE, Stansby G, Agarwal R. Effect of testing for cancer on cancer- and venous thromboembolism (VTE)-related mortality and morbidity in patients with unprovoked VTE. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, Issue 3.
5. NHG-werkgroep Diepe veneuze trombose en longembolie. NHG-Standaard Diepe veneuze trombose en longembolie (Eerste herziening). *Huisarts Wet* 2015;58:26-35.
6. National Institute for Health and Care Excellence. Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing. NICE guidelines [CG144]. Published: 2012.