

Prognosen hos kræftpatienter efter venøs tromboembolisme

ORIGINAL MEDDELELSE

Henrik Toft Sørensen, cand.scient. Lene Mellekjær,
Jørgen Helge Olsen & John A. Baron

Resumé

Baggrund: Der eksisterer kun få data om forløbet af kræft, som er diagnosticeret i forbindelse med eller efter venøs tromboembolisme.

Materiale og metoder: Vi anvendte data fra Landspatientregisteret, Cancerregisteret og Dødsårsagsregisteret til at analysere overlevelsen hos patienter, som fik stillet en kræftdiagnose på samme tidspunkt, som de blev indlagt for venøs tromboembolisme eller senere. Overlevelsen blev sammenlignet med overlevelsen hos en tilfældig valgt kontrolgruppe af kræftpatienter uden venøs tromboembolisme, som blev matchet til tromboembolisme-gruppen på kræftform, alder, køn og kalendertidspunkt.

Resultater: Blandt 563 patienter, som havde kræft ved indlæggelsen for dyb venøs tromboembolisme, havde 44% fjermetastaser, mens det gjaldt for 35,1% blandt de 5.371 kontrolpatienter (prævalensratio 1,26 (95%'s sikkerhedsinterval, 1,13-1,40). I gruppen, som fik stillet kræftdiagnosen på samme tidspunkt, som de blev indlagt for venøs tromboembolisme, var etårsoverlevelsen 12%, mens den var 36% i kontrolgruppen. Mortalitätsratio for hele followupperioden var 2,20 (95%'s sikkerhedsinterval, 2,05-2,40). Patienter, hvis kræft blev diagnosticeret 1-12 måneder efter, at de blev indlagt for venøs tromboembolisme, havde en forøget risiko for fjermetastaser på diagnosetidspunktet (prævalensratio 1,23 [95%'s sikkerhedsgrænse, 1,08-1,40]) og en lav etårsoverlevelse (38% vs. 47% i kontrolgruppen).

Diskussion: Kræft, der er diagnosticeret på samme tidspunkt eller 1-12 måneder efter, at patienten er indlagt for venøs tromboembolisme, er karakteriseret ved et avanceret stadie og en dårlig prognose.

Sammenhængen mellem kræft og venøs tromboembolisme blev erkendt for 100 år siden af *Trousseau* (1, 2). I adskillige studier har man siden fundet en øget risiko for at få stillet en kræftdiagnose efter en episode med venøs tromboembolisme, specielt inden for de første seks måneder (3-11). Man har imidlertid kun ganske få data om forløbet af kræftsygdomme hos patienter med venøs tromboembolisme. Vi anvendte data fra Landspatientregisteret, Cancerregisteret og Dødsårsagsregisteret til: 1) at undersøge kræftlidelens progression på diagnosetidspunktet hos patienter, der har været indlagt med venøs tromboembolisme, og 2) at sammen-

ligne overlevelsen blandt disse kræftpatienter med overlevelsen blandt kræftpatienter uden venøs tromboembolisme.

Materiale og metoder

Det danske Landspatientregister (12) indeholder oplysninger om alle patienter, der har været indlagt på danske hospitaler siden 1977. Vi anvendte registeret i perioden fra den 1. januar 1977 til den 31. december 1992 for at finde de patienter, der havde været indlagt med dyb venøs trombose i underekstremiteterne eller lungeemboli (koder 451.00 og 450.99: ICD 8) (13). Vi fandt 63.196 patienter. Persondata på patienterne blev koblet til Cancerregisteret, idet vi ekskluderede alle personer med formodet sekundær dyb venøs trombose eller lungeemboli (10) defineret som: personer, der havde kræft, før de blev indlagt for tromboembolisme (11.313 patienter), personer, som havde fået foretaget kirurgi seks måneder før, de blev indlagt for venøs tromboembolisme (13.735 patienter) og gravide, som havde født inden for ni måneder før eller tre måneder efter, at de blev indlagt for venøs tromboemboli (242 patienter), eller hvor diagnosen venøs tromboembolisme ikke var anført som første diagnose i Landspatientregisteret (10.585). Efter disse eksklusioner indgik der i studiet 27.331 (43,2%) med formodet primær venøs tromboembolisme.

Siden 1943 har man i Cancerregisteret (14) indsamlet oplysninger om samtlige kræftdiagnoser i Danmark. I registeret er status for cancersygdommen på diagnosetidspunktet klassificeret som: lokaliseret sygdom, regional spredning, sygdom med fjermetastaser eller status uoplyst. Vi koblede data vedrørende de 27.331 undersøgelsespersoner til Cancerregisteret for at finde de personer, som havde fået stillet diagnosen kræft på det tidspunkt, hvor de blev indlagt for venøs tromboembolisme, eller i den efterfølgende periode til udgangen af 1993 (3.135 patienter). Vi etablerede tre subkohorter: patienter, som fik stillet kræftdiagnosen på samme tidspunkt, som de blev indlagt for venøs tromboembolisme (668), patienter, som fik stillet kræftdiagnosen 1-12 måneder efter, at de blev indlagt for venøs tromboembolisme (560), og patienter, hvis kræftdiagnose blev stillet 1-17 år efter, at de blev indlagt for venøs tromboembolisme (1.907).

For hver af de tre subkohorter udtrak vi en kontrolgruppe fra Cancerregisteret. Kontrolgruppen bestod af ti patienter, der var matchet til tromboembolisme-gruppen på kræfttype (15), køn, alder på tidspunktet for kræftdiagnosen (inden for tiårsaldersgrupper) og kalendertid (fem år). Én patient i kohorten, som fik stillet diagnosen kræft 1-17 år efter, at de blev indlagt for venøs tromboembolisme, var det ikke muligt at finde en kontrolperson til. For ni andre patienter blev der fundet mindre end ti kontrolpersoner. De tre kontrolgrupper bestod således af 6.668 patienter, 5.586 patienter og 19.042 patienter. Alle disse patienter blev koblet til Dødsårsagsregisteret for at påvise eventuelle dødsfald.

Table 1. Descriptive data for the cases of cancer diagnosed concurrent with hospitalization for venous thromboembolism (VTE), diagnosed during the first year from VTE, or diagnosed one to 16 years from hospitalization with VTE.

	Cancer diagnosed concurrent with VTE	Cancer diagnosed during first year of follow-up after VTE	Cancer diagnosed one to 16 years of follow-up after VTE
Total number of cases	668	560	1906
Number of men/women	305/363	317/243	1109/797
Mean age at cancer diagnosis, years	72	69	72
Age range at cancer diagnosis, years	15-100	19-94	22-97
<i>Cancer site</i>			
Esophagus	2 (0.3%)	7 (1.3%)	29 (1.5%)
Stomach	35 (5.2%)	20 (3.6%)	71 (3.7%)
Colon and rectum	54 (8.1%)	39 (7.0%)	158 (8.3%)
Liver	19 (2.8%)	11 (2.0%)	15 (0.8%)
Pancreas	64 (9.6%)	44 (7.9%)	68 (3.6%)
Lung	114 (17.1%)	84 (15.0%)	258 (13.5%)
Breast	24 (3.6%)	24 (4.3%)	150 (7.9%)
Cervix uteri	13 (1.9%)	10 (1.8%)	18 (0.9%)
Corpus uteri	13 (1.9%)	11 (2.0%)	33 (1.7%)
Ovary	35 (5.2%)	27 (4.8%)	28 (1.5%)
Prostate	46 (6.9%)	64 (11.4%)	144 (7.6%)
Kidney	53 (7.9%)	17 (3.0%)	47 (2.5%)
Bladder	14 (2.1%)	19 (3.4%)	120 (6.3%)
Brain	30 (4.5%)	17 (3.0%)	36 (1.9%)
Non-Hodgkin's lymphoma	14 (2.1%)	14 (2.5%)	34 (1.8%)
Multiple myeloma	11 (1.6%)	3 (0.5%)	26 (1.4%)
Leukemia	22 (3.3%)	14 (2.5%)	58 (3.0%)
Other cancer sites	105 (15.7%)	135 (24.1%)	613 (32.2%)

Statistisk analyse

Prævalensen af patienter med kræft og dyb venøs trombose, som havde fjernmetastaser, blev sammenlignet med samme prævalens blandt kontrolpatienter og vi beregnede prævalensratioer samt 95%'s sikkerhedsintervaller. Alle patienter i alle kohorter samt kontrolpersonerne blev fulgt indtil den 31. december 1995. Vi anvendte Kaplan-Meiers analyse til at konstruere overlevelseskurver og sammenlignede disse med log-rank test. Vi anvendte χ^2 -test til at sammenligne etårsoverlevelserne. Desuden anvendte vi COX' regressionsmodel til at sammenligne risikoen for død hos patienter med venøs tromboembolisme og kontrolpersoner. Alle statistiske analyser blev udført i SAS.

Resultater

Tablet 1 viser karakteristika for de tre kohorter med venøs tromboembolisme og kontrolpersoner. De hyppigste cancer typer var lunge-, prostata-, colon- og rectum-, mamma- og pancreascancer. Andelen af patienter med cancer og venøs

tromboembolisme, hvor der var oplysninger om spredning på diagnosetidspunktet, svarede omtrent til andelen blandt kontrolpersonerne (**Tablet 2**). Blandt patienter, hvor cancer var diagnosticeret på samme tidspunkt, som de blev indlagt for venøs tromboembolisme, havde 44% fjernmetastaser mod 35,1% blandt kontrolpatienterne (prævalensratio 1,26, 95%'s sikkerhedsinterval, 1,13-1,40). Blandt patienter, hvor kræftdiagnosen blev stillet et år efter, at de blev indlagt for venøs tromboembolisme havde 39,6% fjernmetastaser mod 32,1% blandt kontrolpersonerne (prævalensratio 1,23, 95%'s sikkerhedsinterval, 1,08-1,40). For patienter, hvor kræftdiagnosen blev stillet mere end et år efter, at de blev indlagt for venøs tromboembolisme, var andelen af patienter med fjernmetastaser stort set ens (prævalensratio 1,04, 95%'s sikkerhedsinterval, 0,94-1,14).

Fig. 1 viser overlevelseskurven for patienter, som fik stillet diagnosen kræft på samme tidspunkt, som de blev indlagt for venøs tromboembolisme, og for deres kontrolpersoner.

Table 2. Extent of cancer spread according to presence or absence of venous thromboembolism (VTE).

	Cancer concurrent with VTE		Cancer during the first year of follow-up of VTE		Cancer after the first year of follow-up of VTE	
	Controls	Controls	Controls	Controls	Controls	Controls
No spread	183 (32.5%)	1835 (34.2%)	166 (35.7%)	2008 (42.9%)	785 (51.8%)	8130 (51.7%)
Regional spread	132 (23.4%)	1652 (30.8%)	115 (24.7%)	1171 (25.0%)	371 (24.5%)	3982 (25.3%)
Distant metastases	248 (44.1%)	1884 (35.1%)	184 (39.6%)	1502 (32.1%)	360 (23.7%)	3600 (22.9%)
Prevalence ratio ^a (95% CI)	1.26 (1.13-1.40)		1.23 (1.08-1.40)		1.04 (0.94-1.14)	
Missing data regarding extent of disease ^b	105 (15.7%)	1297 (19.5%)	95 (17.0%)	905 (16.5%)	391 (20.5%)	3330 (17.5%)
Total	668	6668	560	5586	1906^c	19042

a) Comparison of the proportion of distant metastases versus no spread or regional spread.

b) Percentage of missing data of the subcohort.

c) One patient excluded, because no controls matched the criteria.

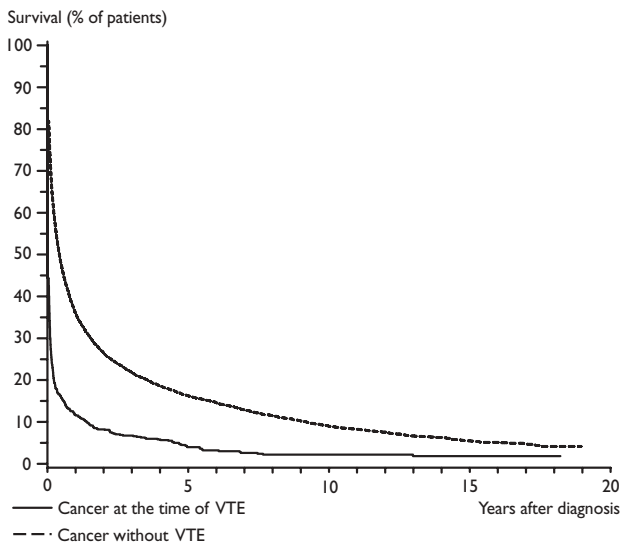


Fig. 1. Survival curves for patients with a diagnosis of cancer at the time of venous thromboembolism (VTE) and matched control patients with cancer. The control patients, who did not have venous thromboembolism, were matched with the patients who had venous thromboembolism according to cancer type, sex, age, and year of diagnosis. $P < 0.001$ for the overall curves, by the log-rank test.

Kun 12% var i live efter et år blandt patienter med venøs tromboembolisme sammenlignet med 36% blandt kontrolpersonerne. Mortalitetsratioen var 2,46 (95%'s sikkerhedsinterval, 2,25-2,68) for første års followup og 2,20 (95%'s sikkerhedsinterval, 2,05-2,40) i hele followupperioden.

De patienter, hos hvem cancerdiagnosen blev stillet et år efter, at de blev indlagt for venøs tromboembolisme, havde også en forholdsvis dårlig prognose. 38% var i live efter et år mod 47% af kontrolpersonerne. De tilsvarende mortalitetsratioer var 1,35 (95%'s sikkerhedsinterval, 1,20-1,50) for første års followup og 1,30 (95%'s sikkerhedsinterval, 1,18-1,42) for hele followupperioden (Fig. 2).

Overlevelseskurverne for de patienter, der fik stillet diagnosen mere end et år efter venøs tromboembolisme, og for deres kontrolpersoner var stort set ens. Etårsoverlevelserne var 53% vs. 55%. Etårsmortalitetsratioen var 1,08 (95%'s sikkerhedsinterval, 1,00-1,15) for første års followup og 1,10 (95%'s sikkerhedsinterval, 1,04-1,16) for hele followupperioden.

Diskussion

Vi fandt, at patienter, som fik stillet diagnosen kræft inden for det første år efter, at de blev indlagt for venøs tromboembolisme, havde en mere avanceret kræftsygdom og en dårligere prognose end kræftpatienter, som ikke havde venøs tromboembolisme. Overlevelsen var specielt dårlig blandt kræftpatienter, som fik stillet kræftdiagnosen på samme tidspunkt, som de blev indlagt for venøs tromboembolisme. Vores fund tyder således på, at venøs tromboembolisme hos patienter med kræft er en indikator for avanceret sygdom.

Vores fund er i overensstemmelse med de få data i den eksisterende litteratur. I en caseserie uden kontrolgruppe fandt Prandoni, at 54 ud af 84 patienter, som fik stillet diagnosen kræft samtidig med eller efter en episode med en

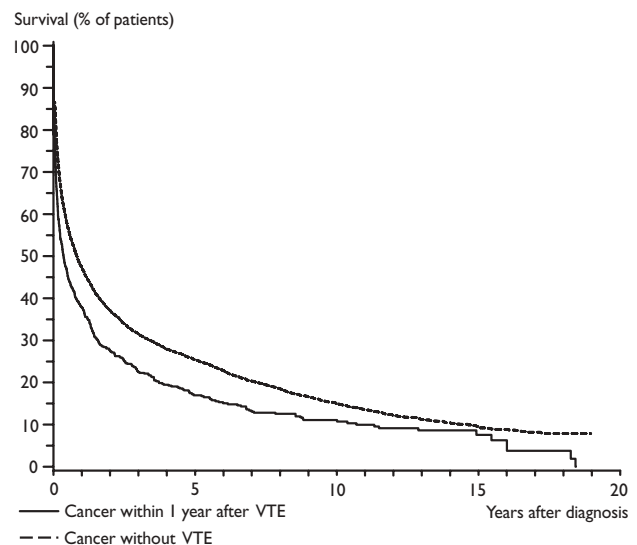


Fig. 2. Survival curves for patients with a diagnosis of cancer within one year after venous thromboembolism (VTE) and matched control patients with cancer. The control patients, who did not have venous thromboembolism, were matched with the patients who had venous thromboembolism according to cancer type, sex, age, and year of diagnosis. $P < 0.001$ for the overall curves, by the log-rank test.

dyb venøs tromboembolisme, døde inden for en otteårsfollowupperiode (16). I en sekundær analyse af en diagnostisk klinisk kontrolleret undersøgelse af 394 patienter med lungeemboli, hvoraf 73 havde cancer, var den hyppigste dødsårsag et år efter lungeembolien cancer (35%) (17).

Det er ikke sandsynligt, at komplikationer ved venøs tromboembolisme kan forklare den øgede mortalitet i vores studier. Der er indikationer på, at tumorvækst har indflydelse på koagulation og fibrinolyse (18, 19). Der er også evidens for, at antikoagulationsbehandling kan reducere incidensen af kræft hos patienter med venøs tromboembolisme. I en nylig publiceret svensk undersøgelse af patienter med tilbagevendende venøs tromboembolisme, blev disse randomiseret til enten seks måneders eller seks ugers antikoagulationsbehandling med warfarin (11). Patienterne blev fulgt op i det svenske cancerregister med en gennemsnitlig followupperiode på 8,1 år. Man fandt her en lavere incidens af cancer blandt de patienter, som var behandlet i seks måneder end blandt dem, som kun havde fået seks ugers behandling (11). I et tidligere studie har man også vist, at antikoagulationsbehandling kan nedsætte progression af kræftsygdommen og forbedre overlevelsen hos patienter med småcellet lungekræft (20), og i en anden undersøgelse har man vist, at dødeligheden blandt patienter med cancer, der blev behandlet med lavmolekylær heparin var 65% lavere end blandt patienter, der fik standardbehandling (21). I en anden undersøgelse kunne man imidlertid ikke vise en tilsvarende effekt (22).

En række forhold skal inddrages i fortolkningen af vores studie. Vi anvendte populationsbaserede registre og havde komplet opfølgning. Det er kendt, at patienter, der er kodet med venøs tromboembolisme i registre som Landspatientregisteret, ikke opfylder kriterierne for diagnosen venøs tromboembolisme i 10-20% af tilfældene. En sådan misklassifika-

tion vil imidlertid medføre en underestimering af forskellen mellem vores tre kohorter og kontrolgrupperne. Klinikere, som behandler patienter med venøs tromboembolisme, kunne have haft øget diagnostisk opmærksomhed på cancer hos patienter med venøs tromboembolisme på grund af den kendte sammenhæng mellem de to sygdomme. Imidlertid vil en sådan bias resultere i en bedre overlevelse, hvilket vi ikke fandt i nogen af de undersøgte patientgrupper.

Summary

**Henrik Toft Sørensen, Lene Mellemkjær,
Jørgen Helge Olsen & John A. Baron:
The prognosis of cancer patients after
venous thromboembolism.**

Ugeskr Læger 2003;165:1133-6.

Introduction: Little is known about the prognosis of cancer discovered during or after an episode of venous thromboembolism.

Material and methods: We linked the Danish National Registry of Patients, the Danish Cancer Registry, and the Danish Mortality Files to obtain data on the survival of patients who received a diagnosis of cancer at the same time as or after an episode of venous thromboembolism. Their survival was compared with that of patients with cancer who did not have venous thromboembolism (control patients), who were matched in terms of type of cancer, age, sex, and year of diagnosis.

Results: Of 668 patients who had cancer at the time of an episode of deep venous thromboembolism, 44.0 per cent of those with data on the spread of disease (563 patients) had distant metastases, as compared with 35.1 per cent of 5371 control patients with data on spread (prevalence ratio, 1.26; 95 per cent confidence interval, 1.13 to 1.40). In the group with cancer at the time of venous thromboembolism, the one-year survival rate was 12 per cent, as compared with 36 per cent in the control group, and the mortality ratio for the entire follow-up period was 2.20 (95 per cent confidence interval, 2.05 to 2.40). Patients in whom cancer was diagnosed within one year after an episode of venous thromboembolism had a slightly increased risk of distant metastases at the time of the diagnosis (prevalence ratio, 1.23 [95 per cent confidence interval, 1.08 to 1.40]) and a relatively low rate of survival at one year (38 per cent, vs. 47 per cent in the control group).

Discussion: Cancer diagnosed at the same time as or within one year after an episode of venous thromboembolism is associated with an advanced stage of cancer and a poor prognosis.

Reprints: Henrik Toft Sørensen, Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Århus Kommunehospital, DK-8000 Århus C.

Antaget den 18. oktober 2002.

Århus Universitetshospital, Århus Kommunehospital, Klinisk Epidemiologisk Afdeling,
Aalborg Sygehus, klinisk Epidemiologisk Afdeling,
Kræftens Bekæmpelse, København, og
Department of Medicine, Dartmouth Medical School, Hanover, USA.

Undersøgelsen har modtaget støtte fra Kræftens Bekæmpelse og Den Kliniske Forskningsenhed ved det Onkologiske Center i Aalborg.

This article was first published in the New England Journal of Medicine 2000;343:1846-50.

Litteratur

- Piccioli A, Prandoni P, Ewenstein BM, Goldhaber SZ. Cancer and venous thromboembolism. *Am Heart J* 1996;132:850-5.
- Phlegmasia alba dolens. I: Trousseau A. Lectures on clinical medicine, delivered at the Hôtel-Dieu, Paris. 5th ed. Cormack JR, trans. London: New Sydenham Society, 1872:281-95.
- Monreal M, Lafoz E, Casals A, Inaraja L, Montserrat E, Callejas JM et al. Occult cancer in patients with deep venous thrombosis: a systematic approach. *Cancer* 1991;67:541-5.
- Goldberg RJ, Seneff M, Gore JM, Anderson FA Jr, Greene HL, Wheeler HB et al. Occult malignant neoplasm in patients with deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 1987;147:251-3.
- Nordstrom M, Lindblad B, Anderson H, Bergqvist D, Kjellstrom T. Deep venous thrombosis and occult malignancy: an epidemiological study. *BMJ* 1994;308:891-4.
- Prandoni P, Lensing AW, Buller HR, Cogo A, Prins MH, Cattelan AM et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med* 1992;327:1128-33.
- 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.
- Hettiarachchi RJ, Lok J, Prins MH, Buller HR, Prandoni P. Undiagnosed malignancy in patients with deep vein thrombosis incidence, risk indicators, and diagnosis. *Cancer* 1998;83:180-5.
- Baron JA, Gridley G, Weiderpass E, Nyren O, Linet M. Venous thromboembolism and cancer. *Lancet* 1998;351:1077-80. (Erratum, *Lancet* 2000; 355:758).
- Sørensen HT, Mellemkjær L, Steffensen FH, Olsen H, Nielsen GL. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996;125:1-7.
- Schulman S, Lindmarker P. Incidence of cancer after prophylaxis with warfarin against recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000;342:1953-8.
- Andersen TF, Madsen M, Jørgensen J, Mellemkjær L, Olsen JH. The Danish National Hospital Register. *Dan Med Bull* 1999;46:263-8.
- Klassifikation af sygdomme. København: Sundhedsstyrelsen, 1976.
- Storm HH, Michelsen EV, Clemmensen IH, Pihl J. The Danish Cancer Registry - history, content, quality and use. *Dan Med Bull* 1997;44:535-9.
- Cancer incidence in Denmark 1996. København: Sundhedsstyrelsen, 1999.
- Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, Cattelan AM et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996;125:1-7.
- Carson JL, Kelley MA, Duff A, Weg JG, Fulkerson WJ, Palevsky HI et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992;326:1240-5.
- Zacharski LR, Wojtukiewicz MZ, Constantini V, Ornstein DL, Memoli VA. Pathways of coagulation/fibrinolysis activation in malignancy. *Semin Thromb Hemost* 1992;18:104-16.
- Francis JL, Biggerstaff J, Amirkhastavi A. Hemothrombosis and malignancy. *Semin Thromb Hemost* 1998;24:93-109.
- Zacharski LR, Henderson WG, Rickles FR, Forman WB, Cornell CJ Jr, Forcier RJ et al. Effect on warfarin on survival in small cell carcinoma of the lung: Veterans Administration Study no. 75. *JAMA* 1981;245:831-5.
- Green D, Hull RD, Brant R, Pineo GF. Lower mortality in cancer patients treated with low-molecular-weight versus standard heparin. *Lancet* 1992; 339:1476.
- Maurer LH, Herndon JE 2nd, Hollis DR, Aisner J, Carey RW, Skarin AT et al. Randomized trial of chemotherapy and radiation therapy with or without warfarin for limited-stage small-cell lung cancer: a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol* 1997;15:3378-87.