

# Venöz Tromboembolizm ve Kanser: Riskler ve Sonuçlar

Agnes Y.Y. Lee, MD, FRCPC, and Mark N. Levine, MD, FRCPC

**Özet**— Kanser ve tedavileri, venöz tromboembolizm (VTE) için iyi bilinen risk faktörleridir. Kanıtlar mutlak riskin, tümör tipine, kanserin aşamasına veya boyutuna ve antineoplastik ajanlarla tedavisine bağlı olduğunu düşündürmektedir. Dahası, yaş, ameliyat, immobilizasyon ve diğer komorbid özellikler de, kanserli hastalarda olduğu gibi, trombotik komplikasyonların genel olasılığını da etkileyecektir. Kanser ve trombozlu hastalarda kalıtsal trombofili rolü hala belirsizdir ve kanser hastalarında bu durumun taranması endike değildir. Trombozla ilişkili en sık görülen maligniteler, genel popülasyonda bu malignitelerin prevalansını yansıtan meme, kolon ve akciğerdir. Hastalık prevalansı için ayarlandığında, trombotik komplikasyonlarla en güçlü şekilde ilişkili olan kanserler pankreas, yumurtalık ve beyninki ile ilişkilidir. İdyopatik tromboz, gizli bir malignitenin ilk belirtisi olabilir. Bununla birlikte, VTE'li hastalarda kanser için yoğun tarama genellikle sağkalımı iyileştirmez ve genellikle garanti edilmez. Kanser teşhisinin zamanlamasından (VTE'den önce veya sonra) bağımsız olarak, VTE'li kanser hastalarının yaşam beklentisi, hem tekrarlayan VTE'den hem de kanserin kendisinden kaynaklanan ölümler nedeniyle nispeten kısadır. Uzun bir süre antikoagülan alan kanserli ve akut VTE'si olan hastalar tekrarlayan VTE ve kanama riski artar. Yeni bir randomize çalışma olan Venöz Tromboembolizmli (CLOT) Kanser Hastalarında Uzun Dönem Antikoagülasyon Tedavisine Karşı Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin Karşılaştırmalı Oral Antikoagülan Tedaviye Yönelik Karşılaştırmalı Karşılaştırma, düşük molekül ağırlıklı heparinin bu hasta grubu için daha iyi bir tedavi seçeneği olabileceğini gösterdi. Antikoagülanların antineoplastik etkileri ümit verici ön sonuçlar ile aktif olarak araştırılmaktadır. (*Sirkülasyon*. 2003;107:I-17-I-21.)

**Anahtar Sözcükler:** tromboz ■ pıhtılaşma ■ neoplazma

VTE, malign hastalığın sık görülen bir komplikasyonudur. Kanser ve tromboz arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. Bununla birlikte, 1865 yılında Armand Trousseau tarafından yapılan ilk gözlemden bu yana epidemiyolojik verilerin önemli bir miktarının birikmesine rağmen, patofizyoloji yeterince anlaşılmamıştır. Kanser ameliyatı geçiren hastalarda postoperatif derin ven trombozu (DVT), malign olmayan hastalıklar için olanlara göre daha yüksektir. 1 Otopsi serileri, kanser hastalarında kanserli hastalarla karşılaştırıldığında, pulmoner emboli (PE) oranlarında artış olduğunu bildirmiştir. İlk VTE atağından sonra rekürrens riski kanser hastalarında altta yatan maligniteye sahip olmayanlara göre daha yüksektir. 3 Son olarak, VTE'nin provoke edilmemiş bir atağı ile başvuran bireylerin, tromboz için tanımlanabilir bir risk faktörü olanlardan daha altta yatan bir kansere sahip olma olasılığı daha yüksektir. 4,5 Bu derlemede, tromboz ve kanser epidemiyolojisi 6 bölümde tartışılmıştır: (1) antineoplastik tedavide ve kanser dışındaki hastalarda VTE insidansı; (2) en güçlü tromboz ile ilişkili tümörler; (3) VTE ile gizli malignite arasındaki ilişki; (4) kanser hastalarında VTE yönetimi; (5) antikoagülasyon tedavisi ile kanser sağkalımı arasındaki ters ilişki ve (6) venöz trombozlu kanser hastalarının prognozu.

## Malignite ve Kanser Tedavisi Olan Hastalarda VTE insidansı

1966 yılından bu yana Minnesota'da Olmsted İlçesi popülasyonunda prospektif olarak toplanan klinik verilere göre, genel popülasyonda DVT veya PE'nin ilk atağı yıllık insidansı 100.000'tir 117.6 Tek başına kanser 4.1 kat riskle ilişkilidir. tromboz, kemoterapi ise riski 6 kat artmıştır. 7 Bu tahminlerin bir araya gelmesi kanser hastalarının bir popülasyonunda yaklaşık 200 yıllık VTE insidansı oluşturmaktadır.

Belirli bir malignite olan bireylerde VTE insidansının en güvenilir kanıtı, erken evre meme kanseri olan kadınlarda kontrollü klinik sistemik tedavi denemeleridir. 8–15 Ulusal Cerrahi Adjuvan Göğüste B14 ve B20 denemelerine dayanarak Östrojen reseptör-pozitif lenf nodu-negatif meme kanseri olan kadınlarda 8,9, plasebo, tamoksifen ve tamoksifen artı kemoterapi verilen kadınlarda 5 yıllık VTE insidansı sırasıyla% 0,2,% 0,9 ve% 4,2 idi. Pozitif meme kanseri olan kemoterapiye sahip kadınlarda, tromboz oranı% 1 ile% 10 arasında değişmektedir ve bu oran postmenopozal kadınlarda en yüksek tromboz oranlarıdır. Bu çalışmalarda kemoterapi ve tamoksifen VTE riskini artırmıştır. kemoterapinin tek başına »4 kat. Dahası, VTE sadece hastalar tedavide iken ve adjuvan tedavinin takibi sırasında meydana gelmedi. Yaş, hormonal tedavi ve kemoterapi, kanser hastalarında tromboz gelişmesinde sinerjik rol oynar.

L8V 1C3, Canada. Phone: 905-527-4322, extension 42484, Fax: 905-574-7625, E-mail: alee@mcmaster.ca

A. Lee is a recipient of a New Investigator Award from the Canadian Institutes of Health Research/Rx & D Research Program. M. Levine is the Buffett Taylor Chair in Breast Cancer Research, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada.

© 2003 American Heart Association, Inc.

*Circulation* is available at <http://www.circulationaha.org>

DOI: 10.1161/01.CIR.0000078466.72504.AC

Kanserin kapsamı ayrıca tromboz riskini de etkiler. Daha erken vaka serilerinde metastatik meme kanseri için kemoterapi alan hastalarda tromboz oranı% 17,5 idi. 19 Metastatik meme kanserli kadınlarda yapılan daha yakın tarihli randomize çalışmalarda 6 ayda% 4.5 oranında daha düşük bir risk bildirilmiştir.20 Yüksek Diğer kanserlerde özellikle de antitümör tedavisi alan ileri evre hastalarda tromboz oranları bildirilmiştir. Örneğin, ileri kemoterapi alan ileri evre kanserli kadınların% 10'u, 21'inde ve malign gliomları olan hastaların% 28'inde VTE geliştiği bildirilmiştir.22,23 Hematolojik maligniteleri olan hastalar da trombotik komplikasyonlar açısından yüksek risk taşırlar. Hastalığa bağlı veya kemoterapiye bağlı trombositopeniye rağmen. Akut lenfoblastik lösemili hastalar, L-asparaginaz ile tedavi sırasında% 4'lük bir serebral vasküler tromboz riskine sahiptirler, 24,25 ise Hodgkin veya Hodgkin olmayan lenfoma olan hastaların% 10'unda VTE gelişmektedir.26,27 Bir antianjiyojenik ajan da dahil olmak üzere kombinasyon tedavisi ile tedavi edilen hastalarda çok yüksek VTE oranları bildirilmiştir. Örneğin, talidomid kanser kemoterapisi ile birleştirildiğinde, multipl miyelomlu hastalarda VTE oranları ve renal hücreli karsinomlu hastalarda% 43'lük bir oran bildirilmiştir.28,29 Daha yeni, deneysel antianjiyojenik ajanlar da bir Erken evre klinik çalışmalarda trombotik komplikasyon riski yüksektir.30,31 Bu ortamlardaki trombozun patofizyolojisi aydınlatılmamıştır, ancak endotel disfonksiyonu, pro-ve antikoagülan protein düzeylerindeki değişiklikler veya sitokin aktivitesinin dere- lasyonu olmuştur. mekanizma olarak önerilmiştir.

Trombotik komplikasyonlar da kalıcı kateterlerde sık görülür. İnsidansı tam olarak bilinmemekle birlikte, daha önce yapılan çalışmalarda semptomatik kateter trombozunun, hastaların% 14 kadarı veya 1000 cihaz günü için 1 olay olduğu bildirilmiştir.32 Ancak, ileriye dönük prospektif çalışmalar, kateter trombozunun riskinin% 4 olduğunu göstermektedir. Hastaların tüberkülozunun patogenezi de iyi tanımlanmamış olsa da, endotelial hasar ve lokal kan pıhtılaşması aktivasyonu içerebilir. Kemoterapötik ajanların veya göğüs veya omuz bölgesinin lokal radyasyonunun infüzyonu, ilgili damarın yaralanmasına katkıda bulunabilir ve aktif kanser tedavisi gören hastalarda tromboz riskini artırabilir.

Kanserli bazı hastalarda trombotik komplikasyonlara yatkınlık gösteren kalıtsal trombofili de olabilir, ancak sadece birkaç küçük çalışma bu konuya değinmiştir. Bugüne kadar tanımlanan trombofili'nin en yaygın 2 genetik nedeni, faktör V Leiden ve protrombin gen mutasyonu, vaka kontrol çalışmalarına dayanan kanser hastalarında özellikle tromboz ile ilişkili bulunmamıştır.35,36

akciğer ve mide ve bilinmeyen primer adenokarsinom- ların kanserlerinin en çok tromboz ile ilişkili olduğunu, 37,38, musin üreten kanserlerin en sık ilişkili olduğu görüşüne yol açtığını göstermektedir. VTE. Bu tümör tiplerinin prevalansı için ayarlanmış daha yeni çalışmalar bu hipotezi desteklemektedir. Levitan ve ark., Hem malignite hem de VTE tanısı ile hastaneye başvuran 7000 Medicare hastasının (> 65 yaş) taburcu tanılarını kullanan geniş popülasyon tabanlı bir çalışmada, over kanseri vakalarında en yüksek VTE oranlarını bulmuşlardır. (% 1.2), beyin tümörleri (% 1.2) ve pankreas kanseri (% 1,1). 39 Yine de, bunlar VTE ile başvuran kişilerde en sık gözlenen tümörler değildir. Antitrombotik ajanları değerlendiren çağdaş klinik çalışmalarda, deneklerin% 20'sinin bir çeşit kanser formu olduğu, en sık görülen kanserler erkeklerde prostat, kolon, akciğer ve beyni, kadınlarda ise meme, akciğer ve yumurtalıktır. Bu bulgular, Levitan ve ark.nın akciğer kanserinin% 21'inde kolon kanseri,% 18'inde kolon kanseri ve % 17'sinde prostat kanseri olduğu raporla uyumludur. Özetle, müsün üreten adenokarsinomlu hastalarda tromboz gelişmesi daha olası görünmekle birlikte, trombozlu hastalarda en sık görülen kanser türleri popülasyonda en sık görülen kanser türleridir.

### VTE ve Okült Kanser Arasındaki İlişki

Tromboz ve gizli kanser arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmektedir. Trombotik olaylar klasik DVT veya PE olarak ortaya çıkabilir, ancak kol ve boyun, vena kava veya viseral, portal veya serebral dolaşımdaki damarlar gibi daha az yaygın bölgelerde de gelişebilir.

Görünürde spontan DVT ile ortaya çıkan tromboz için belirlenmiş risk faktörleri bulunmayan hastalarda, kanser tanısının, postoperatif olarak veya daha yüksek riskli bir durumda ya da DVT'nin belirtileri ve semptomları olan hastalarda daha fazla DVT'ye sahip olanlara göre daha yüksek olduğu ortaya çıkmaktadır. tromboz daha sonra dışlanır. 4 kohort çalışmasının havuzlanmış analizine dayanarak, VTE'si olan hastalarda VTE'si olan hastalarla karşılaştırıldığında yeni tanı konan malignitenin odds oranı 3.2.4'tür. Benzer şekilde idiyopatik hastalarda daha sonraki kanser insidansı daha yüksektir. VTE sırasında kesin fakat geçici bir risk faktörü olanlara göre tromboz (Tablo 1) .5,42-46 Bildirilen insidanstaki değişiklik muhtemelen idiyopatik ve ikincil vakalar için farklı tanımları ve kanser süreyansının yoğunluğundaki varyasyonu yansıtır. her çalışmada. Bu çalışmaların birleştirilmiş analizinde, ikincil VTE ile karşılaştırıldığında idiyopatik VTE ile başvuran hastalarda sonraki kanser için odds oranı 4.8 idi.44 Kohort çalışmalarından ve klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlara dayanarak, »idiyopatik VTE ile başvuran kişilerin% 10'u daha sonra 5 ila 10 yıl arasında kanser teşhisi konuldu ve tanının ilk yıl içinde DVT'nin% 75'inde tanı konuldu.5,42-47

### Trombozla En Güçlü İlişkili Tümörler

Otopsi çalışmaları ve retrospektif incelemeler, pankreas,

## VTE tanısı sonrası kanser insidansı

Study	Rate of Cancer	
	Idiopathic (%)	Secondary (%)
Aderka 1986 <sup>43</sup>	9/35 (25.7)	2/48 (4.2)
Prandoni 1992 <sup>42</sup>	11/145 (7.6)	2/105 (1.9)
Ahmed 1996 <sup>46</sup>	3/113 (2.7)	0/83 (0.0)
Monreal 1997 <sup>44</sup>	4/96 (4.2)	4/563 (0.7)
Hettiarachchi 1998 <sup>5</sup>	10/137 (7.3)	3/189 (1.6)
Rajan 1998 <sup>45</sup>	13/152 (8.6)	8/112 (7.1)

İdiyopatik VTE epitelinden sonra gizli kanserin saptanması olasılığı 2 popülasyon kayıt çalışması ile desteklenmektedir. Ulusal hastaneden ve kanser kayıtlarından elde edilen verileri kullanarak, Baron ve arkadaşları standardize edilmiş insidans oranının (SIR, gözlemlenen vaka sayısının yaş eşleştirilen normal popülasyondaki beklenen vaka sayısına bölünmesi) olduğunu saptamışlardır.

VTE tanısı konulduktan 1 yıl sonra kanser için 4.4. Benzer bir veri tabanı bağlantı stratejisi kullanarak, Sørensen ve arkadaşları 15 yıllık takip süresi boyunca DVT veya PE hastalarında kanser için 1.3'lük bir düşük SIR saptamışlardır.<sup>49</sup> Her iki çalışmada da, SIR, ilk 6 ay içinde en yüksekti ve VTE ile sunulduktan 12 ay sonra neredeyse taban seviyelerine düşüyordu. En güçlü sorunlar pankreas, yumurtalık, karaciğer ve beyin kanserleri ile görüldü. Sørensen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada VTE sonrası 1 yıl içinde kanser tanısı alan hastaların% 40'ı kanser tanısı ile uzak metastaz geçirmiştir.

İdiyopatik VTE ile gizli kanser arasındaki ilişki göz önüne alındığında, provoke edilmemiş trombozlu hastaların rutin olarak altta yatan malignite için araştırma yapmaları önerilmiştir. Bununla birlikte, rutin kanser taramasının bu durumda faydalı veya maliyet-etkin olabileceği konusunda bugüne kadar çok az kanıt vardır. Son zamanlarda idiyopatik VTE ile başvuran hastalarda hiçbir taramayla karşılaştırılmadan yapılan geniş bir taramayı değerlendiren küçük bir randomize çalışmanın ön sonuçları bildirilmiştir.<sup>50</sup> Kapsamlı tarama için kullanılan test bataryası, karın ve pelvisin ultrason ve bilgisayarlı tomografisini, dışkı guaiac muayenesini, gastro- kopyalama, kolonoskopi, balgam sitolojisi, mamografi, manuel pelvik veya prostat muayenesi ve tümör markörlerinin ölçümü (örn., prostat spesifik antijen ve karsinoembriyonik antijen). Kapsamlı tarama grubuna ayrılan 99 hastanın 13'ünde, kontrol grubundaki 102 hastadan 0 tanesinin başlangıçta bu yolla kansere yakalandığı bulunmuştur. İki yıllık takip süresince kontrol grubunda 10, tarama yapılan grupta 1 hastada kanser tanısı konuldu. Kanser ilişkili mortalitede 2 grup arasında anlamlı bir fark yoktu (bu oranlar sırasıyla% 3.9'a karşılık% 2.0), ancak bu bulgu az sayıdaki deneklerin bir yansıması olabilir.

Yine de, bu sonuçlar, kanserin erken teşhisinin daha iyi prognoza ve sürveyansa dönüşmediği ile ilgili ön sonuca yol açmaktadır. İdiyopatik VTE'si olan hastalarda, kapsamlı bir tıbbi öykü ve temel kan çalışması ile fizik muayene ve sigara içenlerde göğüs röntgeni takviyesinin,% 90 oranında gizli

kanser tespit edilmesi beklenebilir.<sup>51</sup>

Özet olarak, akut VTE gizli bir malignitenin ilk belirtisi olabilir ve idiyopatik VTE ile başvuran hastaların altta yatan kanser görülme olasılığı, trombozun sekonder bir nedeni olanlara göre daha yüksektir. İdiyopatik VTE'li hastalarda kanser için kapsamlı tarama, rutin olarak garanti edilmez. Bununla birlikte, idiyopatik VTE'de bu tür taramaların rolü ile ilgili daha geniş çaplı çalışmalar gereklidir. VTE'nin, trombozun sekonder bir nedeninin görüldüğü kanserden daha yüksek olasılıkla kansere yakalanma olasılığı daha yüksektir. İdiyopatik VTE'li hastalarda kanser için kapsamlı tarama, rutin olarak garanti edilmez. Bununla birlikte, idiyopatik VTE'de bu tür taramaların rolü ile ilgili daha geniş çaplı çalışmalar gereklidir.

### **Kanserli Hastalarda VTE Tedavisi**

K vitamini antagonistleri kullanılarak yapılan uzun süreli antikoagülasyon, reküren VTE oranlarının yüksek olması ve kanserli hastalarda kanama ile ilişkilidir. Bu terapi, aynı zamanda, terapötik aralık içinde dozaj seviyelerini sürdürmek için sık kan testine ihtiyaç duyduğundan, bu hasta grubunda denetlemek de zordur. Son CLOT çalışmasına sahip araştırmacılar, düşük moleküler ağırlıklı heparine (LMWH) randomize edilmiş hastalarda, heparin ve vitamin K antagonisti alan hastalara kıyasla tekrarlayan VTE'de anlamlı bir azalma olduğunu bildirmişlerdir.<sup>52</sup> Bu yarar, kanamada herhangi bir artış olmaksızın başarılıdır. . Denemenin sonuçları, hastaların bu özel alt kümesinin tedavi şeklini değiştirebilir.

### **Antikoagülasyon Tedavisi ve Kanser İlerlemesi**

Tümör ilerlemesini geciktirmek ve sağkalımı iyileştirmek için antikoagülan tedavi potansiyeli ilk olarak 1984 yılında büyük bir klinik çalışmada incelenmiştir.<sup>53</sup> O zamandan beri, heparinlerin ve diğer antitrombotik ajanların antineoplastik etkisi için destekleyici ama sonuçsuz kanıtlar, hayvan tümör modellerinden ve klinik retrospektif analizlerinden gelmiştir. Denemeler.<sup>54,55</sup> İleri evre solid tümörlü kanser hastalarında LMWH'nin genel sağkalım üzerindeki etkisini özel olarak incelemek için ilk çalışma bildirilmiştir.<sup>56</sup> Bu randomize, plasebo kontrollü çalışmada, Kakkar ve ark., hayatta kalmada bir fark bulmamıştır. Dalteparin ile tedavi edilen 185 hasta ile plasebo alan 181 hasta arasında 2, 3 ve 3. Bununla birlikte, iyi prognozlu hastaların bir alt grup analizinde, sağkalımda DMAH lehine istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme vardı. Bu sonuçlar cesaret vericidir ve LMWH'nin antineoplastik etkisini değerlendiren daha ileri çalışmalar gereklidir.

### **Kanser ve VTE Hastalarının Prognozu**

VTE gelişen kanserli hastalar yaşam beklentisini azaltır. Trombozlu hastalar üzerinde uzun dönem takip verilerine dayanarak, kanserli olanların kanserli olmayanlara göre akut trombotik olay sonrası ölme riski 4-8 kat daha fazladır.<sup>57,58</sup> Ayrıca, kanser ve tromboz, tromboz olmaksızın kanserli olanlara göre daha düşük bir sağkalım oranına sahiptir. Popülasyona dayalı geniş bir çalışmada, Sørensen ve arkadaşları kanser ve VTE hastalarının sağkalımını, VTE'siz kanser, cinsiyet, yaş ve tanı yılı için olanlarla karşılaştırıldığında karşılaştırdılar.<sup>59</sup> Hastalar için 1 yıllık sağkalım oranı trombozlu hastalarda kontrol grubunda% 36 iken, bu oran% 36 idi (P <0.001). VTE ile ilişkili mortalite oranı 1 yıllık takip süresi için 2.2 idi. Bu yüksek mortalite muhtemelen hem tromboembolizmden hem de VTE ile ilişkili daha agresif bir maligniteye bağlı ölümleri yansıtmaktadır.



**Sonuç**

Kanserli hastalarda tromboembolik hastalık için çoklu risk faktörleri vardır. Daha fazla epidemiyolojik araştırma, farklı tipteki tümörlerle, hastalık evreleriyle ve antitümör tedavileriyle ilişkili trombotik risk hakkında daha güvenilir tahminler sağlayacaktır. Tümör büyümesi ve kan pıhtılaşması arasındaki etkileşimlerin daha iyi anlaşılmasının, CLOT çalışmasının sonuçları ile birlikte, bu karmaşık hastalarda VTE için profilaktik ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesine yardımcı olacağı tahmin edilmektedir.

**Kaynakça**

- Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. Results of meta-analysis. *Ann Surg.* 1988;208:227–240.
- Shen VS, Pollak EW. Fatal pulmonary embolism in cancer patients: is heparin prophylaxis justified? *South Med J.* 1980;73:841–843.
- Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood.* 2002;100: 3484–3488.
- Prins MH, Hettiarachchi RJ, Lensing AW, et al. Newly diagnosed malignancy in patients with venous thromboembolism. Search or wait and see? *Thromb Haemost.* 1997;78:121–125.
- Hettiarachchi RJ, Lok J, Prins MH, et al. Undiagnosed malignancy in patients with deep vein thrombosis: incidence, risk indicators, and diagnosis. *Cancer.* 1998;83:180–185.
- Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med.* 1998;158:585–593.
- Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med.* 2000;160:809–815.
- Fisher B, Costantino J, Redmond C, et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med.* 1989;320:479–484.
- Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89:1673–1682.
- Levine MN, Gent M, Hirsh J, et al. The thrombotic effect of anticancer drug therapy in women with stage II breast cancer. *N Engl J Med.* 1988;318:404–407.
- Pritchard KI, Paterson AH, Paul NA, et al. Increased thromboembolic complications with concurrent tamoxifen and chemotherapy in a randomized trial of adjuvant therapy for women with breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Breast Cancer Site Group. *J Clin Oncol.* 1996;14:2731–2737.
- Clahsen PC, van de Velde CJ, Julien JP, et al. Thromboembolic complications after perioperative chemotherapy in women with early breast cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group study. *J Clin Oncol.* 1994;12: 1266–1271.
- Rivkin SE, Green S, Metch B, et al. Adjuvant CMFVP versus tamoxifen versus concurrent CMFVP and tamoxifen for postmenopausal, node-positive, and estrogen receptor-positive breast cancer patients: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1994;12:2078–2085.
- Saphner T, Tormey DC, Gray R. Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 1991;9:286–294.
- Fisher B, Redmond C, Legault-Poisson S, et al. Postoperative chemotherapy and tamoxifen compared with tamoxifen alone in the treatment of positive-node breast cancer patients aged 50 years and older with tumors responsive to tamoxifen: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-16. *J Clin Oncol.* 1990;8:1005–1018.
- Weiss RB, Tormey DC, Holland JF, et al. Venous thrombosis during multimodal treatment of primary breast carcinoma. *Cancer Treat Rep.* 1981;65:677–679.
- Wall JG, Weiss RB, Norton L, et al. Arterial thrombosis associated with adjuvant chemotherapy for breast carcinoma: a Cancer and Leukemia Group B Study. *Am J Med.* 1989;87:501–504.
- von Tempelhoff GF, Dietrich M, Hommel G, et al. Blood coagulation during adjuvant epirubicin/cyclophosphamide chemotherapy in patients with primary operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 1996;14:2560–2568.
- Goodnough LT, Saito H, Manni A, et al. Increased incidence of thromboembolism in stage IV breast cancer patients treated with a five-drug chemotherapy regimen. A study of 159 patients. *Cancer.* 1984;54: 1264–1268.
- Levine M, Hirsh J, Gent M, et al. Double-blind randomised trial of a very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet.* 1994;343:886–889.
- von Tempelhoff GF, Dietrich M, Niemann F, et al. Blood coagulation and thrombosis in patients with ovarian malignancy. *Thromb Haemost.* 1997; 77:456–461.
- Marras LC, Geerts WH, Perry JR. The risk of venous thromboembolism is increased throughout the course of malignant glioma: an evidence-based review. *Cancer.* 2000;89:640–646.
- Quevedo JF, Buckner JC, Schmidt JL, et al. Thromboembolism in patients with high-grade glioma. *Mayo Clin Proc.* 1994;69:329–332.
- Priest JR, Ramsay NK, Steinherz PG, et al. A syndrome of thrombosis and hemorrhage complicating L-asparaginase therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr.* 1982;100:984–989.
- Gugliotta L, Mazzucconi MG, Leone G, et al. Incidence of thrombotic complications in adult patients with acute lymphoblastic leukaemia receiving L-asparaginase during induction therapy: a retrospective study. The GIMEMA Group. *Eur J Haematol.* 1992;49:63–66.
- Ottinger H, Belka C, Kozole G, et al. Deep venous thrombosis and pulmonary artery embolism in high-grade non-Hodgkin's lymphoma: incidence, causes and prognostic relevance. *Eur J Haematol.* 1995;54: 186–194.
- Seifter EJ, Young RC, Longo DL. Deep venous thrombosis during therapy for Hodgkin's disease. *Cancer Treat Rep.* 1985;69:1011–1013.
- Zangari M, Anaissie E, Barlogie B, et al. Increased risk of deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving thalidomide and chemotherapy. *Blood.* 2001;98:1614–1615.
- Desai AA, Vogelzang NJ, Rini BI, et al. A high rate of venous thromboembolism in a multi-institutional phase II trial of weekly intravenous gemcitabine with continuous infusion fluorouracil and daily thalidomide in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer.* 2002;95: 1629–1636.
- Marx GM, Steer CB, Harper P, et al. Unexpected serious toxicity with chemotherapy and antiangiogenic combinations: time to take stock! *J Clin Oncol.* 2002;20:1446–1448.
- Kuenen BC, Rosen L, Smit EF, et al. Dose-finding and pharmacokinetic study of cisplatin, gemcitabine, and SU5416 in patients with solid tumors. *J Clin Oncol.* 2002;20:1657–1667.
- Bona RD. Thrombotic complications of central venous catheters in cancer patients. *Semin Thromb Hemost.* 1999;25:147–155.
- Couban S, Goodyear M, Burnell M, et al. A randomized double-blind placebo-controlled study of low dose warfarin for the prevention of symptomatic central venous catheter-associated thrombosis in patients with cancer. *Blood.* 2002;100:703a.
- Walshe LJ, Malak SF, Eagan J, et al. Complication rates among cancer patients with peripherally inserted central catheters. *J Clin Oncol.* 2002; 20:3276–3281.
- Otterson GA, Monahan BP, Harold N, et al. Clinical significance of the FV:Q<sup>506</sup> mutation in unselected oncology patients. *Am J Med.* 1996;101: 406–412.
- Fareed J, Hoppensteadt D, Bacher P, et al. Hypercoagulable state in cancer patients is independent of molecular defects of thrombophilia. Presented at the Am Society of Hematology Meeting, Philadelphia, PA, December 6–10, 2002. *Blood.* 2002;100:270a.
- Sack GH, Jr, Levin J, Bell WR. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiologic, and therapeutic features. *Medicine (Baltimore).* 1977;56:1–37.
- Lieberman JS, Borrero J, Urdaneta E, et al. Thrombophlebitis and cancer. *JAMA.* 1961;177:542–545.
- Leviton N, Dowlati A, Remick SC, et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore).* 1999;78:285–291.
- Levine M, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 1996;334:677–681.

41. Lee AY, Levine MN. The thrombophilic state induced by therapeutic agents in the cancer patient. *Semin Thromb Hemost.* 1999;25:137–145.
42. Prandoni P, Lensing AW, Buller HR, et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med.* 1992;327:1128–1133.
43. Aderka D, Brown A, Zelikovski A, et al. Idiopathic deep vein thrombosis in an apparently healthy patient as a premonitory sign of occult cancer. *Cancer.* 1986;57:1846–1849.
44. Monreal M, Fernandez-Llamazares J, Perandreu J, et al. Occult cancer in patients with venous thromboembolism: which patients, which cancers. *Thromb Haemost.* 1997;78:1316–1318.
45. Rajan R, Levine M, Gent M, et al. The occurrence of subsequent malignancy in patients presenting with deep vein thrombosis: results from a historical cohort study. *Thromb Haemost.* 1998;79:19–22.
46. Ahmed Z, Mohyuddin Z. Deep vein thrombosis as a predictor of cancer. *Angiology.* 1996;47:261–265.
47. Schulman S, Lindmarker P. Incidence of cancer after prophylaxis with warfarin against recurrent venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial. *N Engl J Med.* 2000;342:1953–1958.
48. Baron JA, Gridley G, Weiderpass E, et al. Venous thromboembolism and cancer. *Lancet.* 1998;351:1077–1080.
49. Sørensen HT, Mellemkjær 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;338:1169–1173.
50. Piccioli A, Prandoni P. Idiopathic venous thromboembolism as a manifestation of cancer. *Haemostasis.* 2001;31(suppl 1):37–39.
51. Cornuz J, Pearson SD, Creager MA, et al. Importance of findings on the initial evaluation for cancer in patients with symptomatic idiopathic deep venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 1996;125:785–793.
52. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in cancer. *N Engl J Med.* In press.
53. Zacharski LR, Henderson WG, Rickles FR, et al. Effect of warfarin anticoagulation on survival in carcinoma of the lung, colon, head and neck, and prostate. Final report of VA Cooperative Study #75. *Cancer.* 1984;53:2046–2052.
54. Hettiarachchi RJ, Smorenburg SM, Ginsberg J, et al. Do heparins do more than just treat thrombosis? The influence of heparins on cancer spread. *Thromb Haemost.* 1999;82:947–952.
55. Zacharski LR, Meechan KR, Algarra SM, et al. Clinical trials with anticoagulant and antiplatelet therapies. *Cancer Metastasis Rev.* 1992;11:421–431.
56. Kakkar AK, Kadziola Z, Williamson RC, et al. on behalf of the Fragmin Advanced Malignancy Outcome Study. Low molecular weight heparin therapy and survival in advanced cancer. *Blood.* 2002;100:148a.
57. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 1996;125:1–7.
58. Carson JL, Kelley MA, Duff A, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 1992;326:1240–1245.
59. Sørensen HT, Mellemkjær L, Olsen JH, et al. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2000;343: 1846–1850.

## Venous Thromboembolism and Cancer: Risks and Outcomes

Agnes Y.Y. Lee and Mark N. Levine

*Circulation*. 2003;107:I-17-I-21

doi: 10.1161/01.CIR.0000078466.72504.AC

*Circulation* is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231

Copyright © 2003 American Heart Association, Inc. All rights reserved.

Print ISSN: 0009-7322. Online ISSN: 1524-4539

The online version of this article, along with updated information and services, is located on the  
World Wide Web at:

[http://circ.ahajournals.org/content/107/23\\_suppl\\_1/I-17](http://circ.ahajournals.org/content/107/23_suppl_1/I-17)

**Permissions:** Requests for permissions to reproduce figures, tables, or portions of articles originally published in *Circulation* can be obtained via RightsLink, a service of the Copyright Clearance Center, not the Editorial Office. Once the online version of the published article for which permission is being requested is located, click Request Permissions in the middle column of the Web page under Services. Further information about this process is available in the [Permissions and Rights Question and Answer](#) document.

**Reprints:** Information about reprints can be found online at:  
<http://www.lww.com/reprints>

**Subscriptions:** Information about subscribing to *Circulation* is online at:  
<http://circ.ahajournals.org/subscriptions/>