



Incidens af cancer efter påvist primær dyb venetrombose eller lungeemboli

Resumé

Introduktion: Adskillige mindre studier har vist en sammenhæng mellem dyb venetrombose og lungeemboli og efterfølgende udvikling af cancer, men sammenhængen har dog ikke været entydig.

Metode: Vi gennemførte en landsdækkende undersøgelse af en kohorte af patienter med dyb venetrombose og/eller lungeemboli udtrukket fra Landspatientregisteret i årene 1977-1992. Antallet af incidente cancertilfælde i kohorterne blev fastlagt gennem samkørsel med Cancerregisteret. Det forventede antal kræfttilfælde blev beregnet på basis af landsdækkende alders-, køns- og typespecifikke cancerincidensrater.

Resultater: I alt 15.348 patienter med dyb venetrombose og 11.305 patienter med lungeemboli blev afdækket. Der blev fundet 1.737 tilfælde af

cancer i kohorten dyb venetrombose sammenholdt med 1.372 forventede tilfælde (standardiseret incidensrate 1,3; 95% CI 1,21-1,33). I gruppen med lungeemboli var den tilsvarende 1,3 (95% CI 1,22-1,41). Cancerrisikoen var kun væsentlig forhøjet gennem de første seks måneder af observationsperioden og faldt herefter hurtigt til et konstant niveau, lidt over 1,0 i de følgende observationsår. I alt 40% af patienterne med cancerdiagnose inden for det første år efter påvist tromboembolisme havde fjernmetastaser på tidspunktet for diagnostik af canceren. Der var en stærk association med adskillige cancertyper, mest udtalt for cancer i pancreas, ovarie, lever (primær) og hjerne.

Diskussion: Et intensivt cancerudredningsprogram hos alle patienter med primær dyb venetrombose eller lungeemboli kan næppe anbefales.

Sammenhængen mellem kræft og venøs tromboembolisme (VT) er velkendt [1]. For over 100 år siden publicerede Trousseau et tilfælde af episodisk migratorisk tromboflebit hos en cancerpatient [2]. De patogenetiske mekanismer bag denne sammenhæng inkluderer hyperkoagulabilitet pga. tumorcellernes aktivering af koagulationskaskaden, beskadigelser af karvæggen samt stase [1]. Nogle gange indtræder den tromboemboliske hændelse før cancerdiagnosen, og det har derfor været antaget, at dyb venetrombose (DVT) kunne være en prædiktør for efterfølgende cancerudvikling. Spørgsmålet er dog ikke afklaret. Der har været påvist en sammenhæng i flere studier

[3-7], hvorimod andre ikke har kunnet eftervise dette [8, 9].

To nyere studier har vist en signifikant association mellem primær venetrombose og efterfølgende cancerdiagnose. Denne sammenhæng synes specielt stærk hos patienter med recidiverende DVT. Prandoni og medarbejdere fulgte 145 patienter med DVT over en periode på to år og fandt 11 tilfælde med cancer sammenlignet med to cancertilfælde blandt 105 patienter med sekundær venetrombose svarende til en relativ risiko på 2,3 [6]. Cancerincidensen blandt patienter med recidiverende idiopatisk venetrombose var ligeledes højere end i en kontrolgruppe (odds ratio 4,3) [6].

I et svensk studium omfattende 1.183 patienter med dyb venetrombose observerede Nordström og medarbejdere en fem gange forøget cancerrisiko hos disse patienter sammenlignet med baggrundsbefolkningen i løbet af de første seks måneders followup-periode; herefter kunne der ikke påvises nogen

overrisiko. De eksisterende studier er således begrænsede i størrelse og kun få er populationsbaserede, hvilket begrænser generaliserbarheden af de fundne resultater. For at vurdere om denne association har væsentlige kliniske konsekvenser estimerede vi risikoen for påvisning af kræft sekundært til diagnosen primær dyb venetrombose og lungeemboli (LE) på baggrund af data fra Landspatientregisteret og Cancerregisteret.

Metode

Landspatientregisteret blev etableret i 1977 og omfatter 99,4% af alle udskrivningsdiagnoser fra danske somatiske sygehuse [10]. Diagnoserne bliver klassificeret i overensstemmelse med Sundhedsstyrelsens version af ICD-8 [11]. Ved registersammenkøring er det muligt at opnå en komplet beskrivelse af den enkelte persons indlæggelser. Alle personer registreret i Landspatientregisteret fra 1. januar 1977 til 31. december 1992 med diagnoserne dyb venetrombose i underekstremiteten eller lungeemboli (ICD-8-koder 451.00 og 450.99) i løbet af mindst én sygehusindlæggelse blev inkluderet i undersøgelsen. Dyb venetrombose og lungeemboli blev defineret som primære, hvis der ikke forud havde været én af følgende tilstande:

1. Kirurgisk indgreb i de sidste seks måneder før diagnosen tromboemboli (fastlagt på baggrund af koder for kirurgiske indgreb),
2. diagnosen venøs tromboembolisme eller lungeemboli var registreret som bidiagnose i forbindelse med den aktuelle udskrivelse,

Författare

HENRIK TOFT SØRENSEN,
cand.scient.

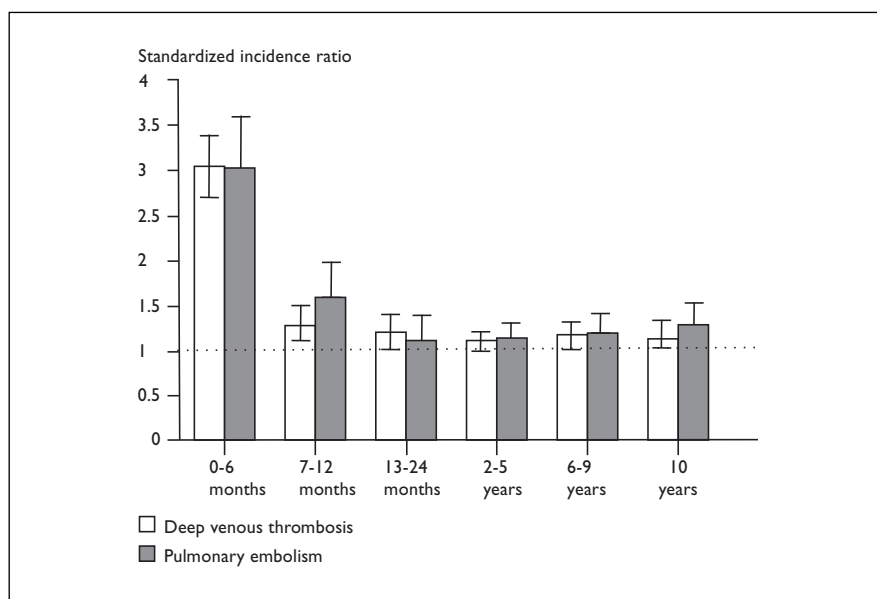
LENE MELLEMKJÆR,

FLEMMING HALD STEFFENSEN,

JØRGEN H OLSEN,

GUNNAR LAUGE NIELSEN

Artikeln har tidigare varit publicerad i Ugeskrift for Læger 1999; 161: 6199-203.



Figur 1. Risk of cancers in relation to the follow-up period in 26,653 patients with primary deep venous thrombosis and pulmonary embolism. The vertical lines represent 95 percent confidence intervals.

3. allerede eksisterende cancersygdom (fra Cancerregisteret) eller
4. graviditet (ICD-8-kode 630.00-678.00).

Alle tilfælde med DVT og LE i rela-

tion til en af ovennævnte omstændigheder blev klassificeret som sekundære til anden lidelse og derfor ekskluderet fra analyserne. Kohorten blev opdelt efter alder ved indgang i kohorten (<60, 60-74 og >74 år) samt efter initial eller recidiverende tromboembolisk hændelse. Et recidiverende forløb blev defineret som to eller flere indlæggelser med diagnosen DVT eller LE med mindst tre måneders interval.

Ved hjælp af CPR-nummeret blev kohorten samkørt med Dødsårsags-

Cancerregisteret, der omfatter alle registrerede, incidente cancertilfælde i Danmark siden 1943 klassificeret i henhold til ICD 7. revision [12].

Alle patienter blev fulgt i Cancerregisteret fra tidspunktet for første sygehusindlæggelse på grund af DVT eller LE frem til enten død eller 31. december 1993 [13].

Statistiske analyser

Det forventede antal cancertilfælde blev beregnet på basis af Cancerregisterets oplysninger om nationale incidensrater opdelt på køn, alder og fem års interval. Multiplikation af antallet af observerede personår med incidensrater gav antallet af forventede cancertilfælde, hvis patienter med dyb venetrombose og lungeemboli havde samme cancerisiko som baggrundsbefolkningen. Konfidensintervaller for den standardiserede incidensratio (ratio mellem observerede og forventede cancertilfælde) blev beregnet under forudsætning af, at det observerede antal tilfælde følger en Poisson-fordeling. Eksakte grænser blev brugt, når det observerede antal var >10, alternativt anvendtes Byars approksimation [14].

Resultater

Vi afdækkede 15.348 patienter med dyb venetrombose og 11.305 patienter med lungeemboli med ligelig fordeling

Table I. Standardized incidence ratios for cancer of selected sites among patients followed one year after the hospitalization for primary deep venous thrombosis and pulmonary embolism.

Site of cancer (ICD-7 code)*	Deep venous thrombosis				Pulmonary embolism				
	no. observed	no. expected	SIR**	95% CI***	no. observed	no. expected	SIR**	95% CI***	
All malignant neoplasms (140-205)		390	181.5	2.2	1.9-2.4	170	74.1	2.3	2.0-2.7
<i>Strong association (both cohorts)</i>									
Pancreas (157)		35	5.8	6.0	4.2-8.4	9	2.4	3.8	1.7-7.2
Ovary (175)		16	3.1	5.1	2.9-8.3	11	1.4	8.1	4.0-14.4
Liver, primary (155.0)		6	1.9	3.2	1.2-6.9	5	0.8	6.6	2.1-15.3
Brain (193)		10	3.3	3.0	1.5-5.6	7	1.4	5.1	2.0-10.5
Non-Hodgkin's lymphoma (200, 202)		10	3.5	2.8	1.4-5.2	4	1.4	2.3	0.8-7.2
Oesophagus (150)		5	1.8	2.8	0.9-6.6	2	0.7	2.9	0.3-10.4
Kidney (180)		12	5.0	2.4	1.2-4.1	5	2.1	2.4	0.8-5.6
Leukemia (204)		11	4.4	2.4	1.2-4.4	3	1.8	1.7	0.4-4.9
<i>Strong association (one cohort)</i>									
Prostate (177)		58	13.7	4.2	3.2-5.5	6	5.5	1.1	0.4-2.4
Corpus uteri (172)		10	3.4	2.9	1.4-5.4	1	1.5	0.7	0.1-3.7
Lung (162)		43	24.4	1.8	1.3-2.4	41	10.3	4.0	2.9-5.4
<i>Weak or no association</i>									
Stomach (151)		14	7.0	2.0	0.7-3.3	6	2.8	2.1	0.8-4.6
Colon (153)		26	16.3	1.6	1.0-2.3	13	6.5	2.0	1.1-3.4
Breast (170)		18	14.3	1.3	0.7-2.0	6	6.1	1.0	0.4-2.2
Urinary bladder (181)		12	11.9	1.0	0.5-1.8	7	4.8	1.5	0.6-3.0
Rectum (154)		6	9.1	0.7	0.2-1.4	6	3.7	1.6	0.6-3.5
Malignant melanoma (190)		1	3.0	0.3	0.0-1.9	0	1.2	0.0	0.0-3.1

*) Modified version of the 7th International Classification of Diseases (12).

**) Test for homogeneity on SIRs for all cancer sites shown ($p < 0.0001$).

***) Confidence interval.

Table 2. Standardized incidence ratios for cancer of selected sites among patients followed 2-17 years after the hospitalization for primary deep venous thrombosis and pulmonary embolism.

Site of cancer (ICD-7 code)*	Deep venous thrombosis			Pulmonary embolism				
	no. observed (140-205)	no. expected	SIR** 95% CI***	no. observed	no. expected	SIR****	95% CI***	CI***
All malignant neoplasms		1347	1190.4 1.1	1.1-1.2	560	482.4	1.2	1.1-1.3
Pancreas (157)		50	36.1 1.4	1.0-1.8	18	14.7	1.2	0.7-1.9
Ovary (175)		21	18.6 1.1	0.7-1.7	7	7.8	0.9	0.4-1.8
Liver, primary (155.0)		11	12.1 0.9	0.5-1.6	4	4.9	0.8	0.2-2.1
Brain (193)		26	21.6 1.2	0.8-1.8	10	8.7	1.2	0.6-2.1
Non-Hodgkin's lymphoma (200, 202)		22	24.4 0.9	0.6-1.4	12	9.8	1.2	0.6-2.1
Oesophagus (150)		20	12.4 1.6	1.0-2.5	9	4.9	1.8	0.8-3.5
Kidney (180)		25	32.5 0.8	0.5-1.1	22	13.2	1.7	1.0-2.5
Leukemia (204)		45	28.7 1.6	1.1-2.1	13	11.6	1.1	0.6-1.9
Prostate (177)		102	95.2 1.1	0.9-1.3	42	39.0	1.1	0.8-1.5
Corpus uteri (172)		26	21.0 1.2	0.8-1.8	7	8.9	0.8	0.3-1.6
Lung (162)		184	157.5 1.2	1.0-1.4	74	64.4	1.1	0.9-1.4
Stomach (151)		45	40.3 1.1	0.8-1.5	26	16.3	1.6	1.0-2.3
Colon (153)		114	106.5 1.1	0.9-1.3	44	43.0	1.0	0.7-1.4
Breast (170)		105	90.8 1.2	0.9-1.4	45	37.6	1.2	0.9-1.6
Urinary bladder (181)		82	80.3 1.0	0.8-1.3	42	32.4	1.3	0.9-1.8
Rectum (154)		53	57.6 0.9	0.7-1.2	25	23.3	1.1	0.7-1.6
Malignant melanoma (190)		27	20.3 1.3	0.9-1.9	8	8.1	1.0	0.4-2.0

*) Modified version of the 7th International Classification of Diseases (12).

**) Test for homogeneity for SIRs for all cancer sites shown ($p = 0.22$).

***) Confidence interval.

****) Test for homogeneity for SIRs for all cancer sites shown ($p = 0.79$).

af mænd og kvinder i begge kohorter. Aldersfordelingen i hele materialet var 33% under 60 år, 37% mellem 60 og 74 år og 30% ældre end 75 år ved første indlæggelse. Patienter med DVT havde i gennemsnit en længere followup-periode end patienter med LE (6,1 versus 3,6 år). Den standardiserede incidensratio for alle typer cancer var 1,3 i begge kohorter. I DVT-gruppen fandtes 1.737 tilfælde mod forventet 1.372 (95% CI 1,21-1,33) og i LE-gruppen var de tilsvarende tal 730 og 556 (95% CI 1,22-1,41). Der var ingen forskel på risiko mellem mænd og kvinder.

I begge kohorter var risikoen for cancer forøget med en faktor tre i de første seks måneder af followup-perioden. Herefter faldt risikoen til godt 1,0 fra etårstidspunktet og holdt sig konstant på dette niveau i den resterende del af observationsperioden (se Fig. 1).

Tabel 1 viser risikoen for forskellige cancertyper i de to kohorter i løbet af det første observationsår. Risikoen for cancerdiagnose uanset type var henholdsvis 2,1 og 2,3 for gruppen med DVT og LE. Som det ses af Tabel 1 var der i begge kohorter en stærk association med visse cancertyper, specielt cancer i pancreas, ovarie, hjerne og primær levercancer. Omvendt kunne der ikke påvises nogen sammenhæng med bryst-, blære- og rectumcancer samt malignt melanom.

Blandt de 560 cancertilfælde, som blev diagnosticeret i det første observationsår, havde vi i 95 tilfælde (17%) ikke information om sygdommens udbredelse på diagnosetidspunktet. I de

resterende 465 tilfælde havde 184 (40%) fjernmetastaser, 115 (25%) regional spredning, og 166 (36%) var uden spredning af kræftsygdommen. I den del af observationsperioden, der lå ud over ét år, var antallet af cancertilfælde kun let, om end statistisk signifikant, øget i begge kohorter (se Tabel 2). Denne beskedne, øgede risiko var dog jævnt fordelt på de forskellige cancergrupper, og der kunne ikke påvises nogen overrisiko blandt de cancertyper, der havde vist stærkest association i de første seks måneder. Vi kunne ikke påvise forskelle i risiko mellem tobaksrelaterede cancers og cancertyper uden kendt sammenhæng med tobaksrygning.

Hos 3.762 patienter med recidiverende dyb venetrombose eller lungeemboli var den samlede risiko for alle cancertyper 3,2 (95% CI 2,0-4,8) inden for det første observationsår og 1,3 (95% CI 1,2-1,5) i de efterfølgende år. Blandt de tilbageværende 22.891 patienter med kun én episode med DVT eller LE var den samlede cancerisiko 2,2 (95% CI 2,0-2,4) i første observationsår fallende til 1,1 (95% CI 1,1-1,2) i de efterfølgende år. Den beregnede risiko for udvikling af alle cancertyper gennem det første observationsår var omvendt proportionalt med alderen på udskrivelsestidspunktet (<60 år SIR 3,6 [95% CI 2,1-4,2]; 60-74 år SIR 2,2 [95% CI 1,9-2,5]; >74 år SIR 1,8 [95% CI 1,6-2,1]).

Diskussion

Vi analyserede sammenhængen mellem dyb venøs trombose eller lungeemboli og risikoen for efterfølgende can-

cerdiagnose i en stor, populationsbaseret kohorte og fandt en øget risiko for adskillige cancertyper. Den øgede risiko så dog ud til næsten udelukkende at være til stede i det første observationsår.

Der fandtes en specielt stærk sammenhæng mellem trombose og cancer i pancreas, ovarie, lever og hjerne. Overrisikoen var i samme størrelsesorden som observeret i tidligere studier [5-6].

Den udtalte reduktion i risikoen for cancerdiagnostik efter seks måneders observationstid tyder dog på, at en tromboembolisk episode hos en patient, der senere får en cancerdiagnose, snarere er et resultat af end en årsag til canceren. Hvis den tromboemboliske episode havde haft årsagsmæssig sammenhæng med cancerudviklingen, ville man have forventet en tiltagende risiko for cancerudvikling i observationsperioden, da der for de fleste cancertyper er en lang latensperiode. Hvis der derimod havde været fælles risikofaktorer for tromboembolisme og cancer, ville man have forventet en konstant overrisiko gennem observationsperioden.

Den højere risiko for cancer blandt patienter under 60 år og patienter med tilbagevendende episode af dyb venetrombose eller lungeemboli er i overensstemmelse med resultaterne i et nyligt publiceret studie [6]. Disse observationer indikerer, at præklinisk cancer spiller en større rolle for udviklingen af tromboembolisme blandt midaldrende patienter end blandt ældre.

Den undersøgte population er veldefineret og opfølgningen komplet. Dette forhold betinger den betydelig større

statistiske præcision end i tidligere tilsvarende studier [5-7]. Det er velkendt, at udskrivningsdiagnoser varierer i kvalitet [15], og en række patienter med dyb venetrombose som udskrivningsdiagnose opfylder formentlig ikke kriterierne for tromboembolisme. Dette forhold ville dog give bias mod nul-hypotesen og dermed tendere mod at underestimere den påviste sammenhæng. Brug af registerbaserede data kan herudover have den fordel, at undersøgelsen i sig selv ikke kan påvirke den diagnostiske proces og derigennem ikke vil kunne introducere informationsbias [15].

Det er svært at fastlægge nytteværdien af cancerudredning hos patienter med primær tromboembolisk hændelse [16]. I vores kohorte blev hovedparten af cancertilfældene diagnosticeret inden for det første observationsår. Cancertilfældene var derfor formentlig til stede allerede på tidspunktet for diagnostik af den tromboemboliske episode. Påvisning af mange af disse cancertilfælde ville have forudsat et ekstensivt udredningsprogram, og det er uklart, om en tidligere diagnose kunne have ændret prognosen. For adskillige af disse cancertyper, fx pancreas- og levercancer, ville en tidligere diagnostik næppe have ændret prognosen. Andre cancertyper kan påvises med simple metoder [17]. I vores studiegruppe skulle 26.600 personer have gennemgået screening, for at man ville kunne påvise 304 cancertilfælde i det første opfølgingsår. Mindst 40% af disse patienter ville formentlig på diagnosetidspunktet have haft metastaser sammenlignet med 29% i en køns- og aldersmatchet population af patienter med samme cancertyper.

På baggrund af dette synes intensiv cancerscreening af patienter med primær tromboembolisme ikke at være kost-effektiv [5]. En intensiv screening kan derudover forårsage andre problemer omfattende angstelse og psykologisk stress for de involverede [16]. Vore resultater taler for at reservere intensiv cancerscreening til patienter med symptomer og objektive fund, der taler for underliggende cancersygdom.

Litteratur

- Piccioli A, Prandoni P, Ewenstein BM, Goldhaber SZ. Cancer and venous thrombosis. *Am Heart J* 1996; 132: 851-5.
- Trousseau A. Plegmasia alba dolens. I: Trousseau A. Lectures on clinical medicine, delivered at the Hotel-Dieu, Paris. 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 RI, 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.
- Nordström M, Lindblad B, Anderson H, Bergqvist D, Kjellström T. Deep venous thrombosis and occult malignancy: an epidemiological study. *BMJ* 1994; 308: 891-4.
- Prandoni P, Lensing AW, Büller HR, Cogo A, Prins MH, Cattelan AM et al. Deep-venous 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.
- O'Connor NT, Cederholm-Williams SA, Fletcher EW, Allington M, Sharp AA. Significance of idiopathic deep venous thrombosis. *Postgrad Med J* 1984; 60: 275-7.
- Griffin MR, Stanson AW, Brown ML, Hauser MF, O'Fallon WM, Anderson HM et al. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Risk of subsequent malignant neoplasms. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1907-11.
- Sundhedsstyrelsen. The activity in the hospital care system. København: Sundhedsstyrelsen, 1981.
- Sundhedsstyrelsen. Klassifikation af sygdomme. ICD-8. København: Sundhedsstyrelsen, 1976.
- Storm HH, Phil J, Michelsen E. Cancerincidens i Danmark, 1993. København: Dansk Selskab for Cancerforskning, 1996.
- Storm HH, Michelsen EV, Clemmensen IH, Pihl J. The Danish Cancer Registry - history, content, quality and use. *Dan Med Bull* 1997; 44: 549-53.
- Rothman KJ, Boice JD. Epidemiologic analyses with a programmable calculator (DHHS Publication No (NIH) 79-1649). Washington DC, US Government Printing Office, 1979.
- Ridker PM, Glynn RJ, Miletich JP, Goldhaber SZ, Stampfer MJ, Hennekens CH. Age-specific incidence rates of venous thromboembolism among heterozygous carriers of factor V Leiden mutation. *Ann Intern Med* 1997; 126: 528-31.
- Sørensen HT. Regional administrative health registries as a resource in clinical epidemiology. *Int J Risk Safety Med* 1997; 10: 1-22.
- Prins MH, Lensing AW, Hirsh J. Idiopathic deep venous thrombosis. Is a search for malignant disease justified? *Arch Intern Med* 1994; 154: 1310-2.
- Naschitz JE, Yeshurun D, Eldar S, Lev LM. Diagnosis of cancer-associated vascular disorders. *Cancer* 1996; 77: 1759-67.
- Levine M, Hirsh J. The diagnosis and treatment of thrombosis in the cancer patient. *Semin Oncol* 1990; 17: 160-71.

Summary

Henrik Toft Sørensen, Lene Mellemkjær, Flemming Hald Steffensen, Jørgen H Olsen & Gunnar Lauge Nielsen:

Incidence of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism.

Läkartidningen 2000; 97: 1961-4.

Ugeskr Læger 1999; 161: 6199-203.

We report a nationwide study based on a co-

hort of patients with a thromboembolic event (TE) defined as deep venous thrombosis and/or pulmonary embolism identified from the Danish National Registry of Patients from 1977 to 1993. Cancer occurrence in the cohort was determined by linkage to the Danish Cancer Registry. Expected number of cancer cases was estimated from age, sex and site-specific incidence rates. A total of 26,653 TE-cases were identified. We observed 1737 cases of cancer versus 1371 expected (SIR 1.3; 95% CI, 1.21 to 1.33). The risk was particularly high during the first months of follow-up, but declined rapidly hereafter to a constant level slightly above 1.0 one year after the TE. Forty percent of patients diagnosed with cancer within one year from the hospitalization for TE had distant metastases at the time of cancer diagnosis. The observed risk pattern provides evidence that most often a preclinical cancer gives rise to a subsequent TE. An aggressive search for hidden cancer in patients with TE is not warranted.

Reprints not available. Correspondence: Henrik Toft Sørensen, Center for Epidemiologisk Grundforskning, Aarhus Universitet, Vennelyst Boulevard, DK-8000 Aarhus C.

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

Center for Epidemiologisk Grundforskning finansieres af Danmarks Grundforskningsfond.