

# Udredning for uerkendt cancer hos patienter med idiopatisk venøs trombose

Marianne Ingerslev Holt<sup>1</sup>, Søren Tang Knudsen<sup>2</sup>, Birthe Sjøgaard Andersen<sup>3</sup> & Erik Lerkevang Grove<sup>3</sup>

## STATUSARTIKEL

1) Onkologisk Afdeling, Aarhus

2) Medicinsk Endokrinologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

3) Tromboseklinikken, Afdeling for Hjertesygdomme, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger

2015;177:V12140760

Cancer og venøs tromboemboli (VTE), der omfatter dyb venøs trombose og lungeemboli, er relativt hyppige tilstande – ofte med en alvorlig prognose [1, 2]. Siden *Armand Trousseau* i 1865 beskrev sammenhængen mellem migrerende tromboflebitis og cancer [3], har man i flere studier påvist, at cancer er en risikofaktor for udvikling af VTE. Patienter med cancer har en betydeligt højere incidens af VTE end baggrundsbefolkningen [4], og VTE er en hyppig dødsårsag hos denne patientgruppe [5]. VTE er desuden en markør for en alvorlig prognose hos patienter, der efterfølgende får stillet diagnosen cancer [6]. Endelig ses en markant forøget cancerincidens i løbet af det første år efter VTE [7], særligt ved formodet idiopatisk VTE (iVTE) og recidiverende iVTE [8-11]. Formålet med denne artikel er at diskutere diagnostisk udredning for uerkendt cancer hos patienter med VTE uden oplagte risikofaktorer.

## SAMMENHÆNGEN MELLEM CANCER OG VENØS TROMBOSE ER MULTIFAKTORIEL

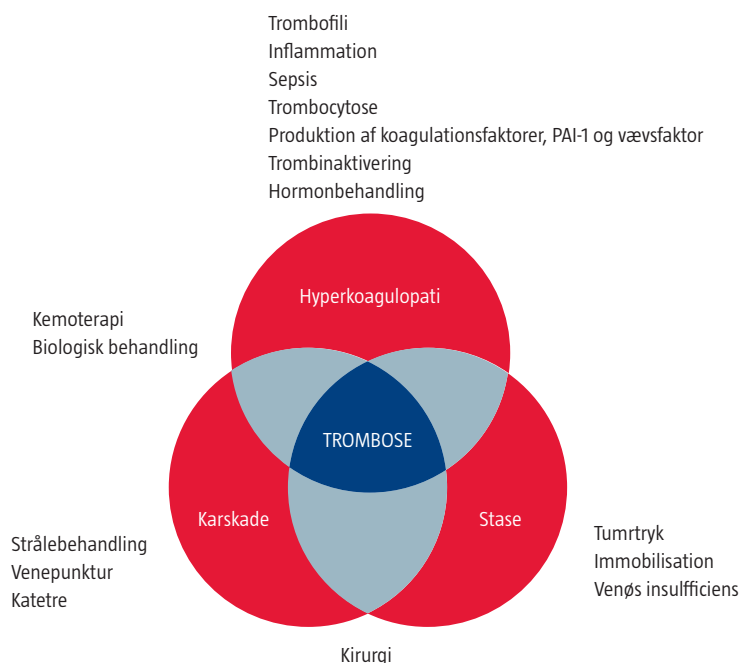
Sammenhængen mellem cancer og VTE skyldes et komplekst samspil af faktorer, som er relateret til henholdsvis tumor, patient og behandling [12] (**Figur 1**). Den cancerrelaterede risiko for VTE afhænger bl.a. af tumortype og -byrde [13, 14]. Specifikke tumorrelaterede faktorer er bl.a. aktivering af koagulationssystemet og ekspresion af prokoagulerende proteiner, som *tissue factor*, aktivering af trombocyttaggregation samt proinflammatoriske cytokiner, der ved kontakt med karvæggen kan aktivere lokal koagulation og trombedannelse. Endvidere kan tumorerne aktivere koagulationssystemet ved karindvækst samt udøve mekanisk tryk og derved forårsage stase. Patientrelaterede faktorer er bl.a. immobilisation og komorbiditet. Endelig spiller behandlingen af cancersygdommen en væsentlig rolle. Cancerkirurgi er en kendt stærk risikofaktor for udvikling af VTE, og såvel behandling med kemoterapeutika som antihormonbehandling og flere nyere biologiske farmaka, som f.eks. *vascular endothelial growth factor*-hæmmere og erythropoietin, er forbundet med øget tromboserisiko [15]. Hertil kommer, at centrale venekatetre medfører øget risiko for VTE.

## PATIENTER MED VENØS TROMBOSE HAR EN ØGET FOREKOMST AF UERKENDT CANCER

Der findes kun få prospektive studier, hvor der bliver givet et mål for iVTE-relateret cancerforekomst. *Prandoni et al* påviste i et prospektivt kohortestudie [11] øget cancerforekomst hos patienter med iVTE med højeste incidens inden for det første år efter VTE. Blandt patienter med iVTE blev 7,6% diagnosticeret med cancer mod kun 1,9% i gruppen med mulig forklaret (sekundær) VTE. Cancerforekomsten var størst blandt patienter over 60 år og hos patienter med recidiv af iVTE (**Figur 2**). Et stort dansk registerstudie viste en betydeligt øget cancerisiko i de første seks måneder efter VTE efterfulgt af en lavere, men dog fortsat øget cancerforekomst i hele perioden på mere end ti år [9]. Studiet viste endvidere, at 40% af de patienter, som diagnosticeredes med cancer i det første år efter VTE havde metastatisk sygdom, mens 25% og 36% havde hhv. regional og lokal sygdom [6]. Et ny-

FIGUR 1

Risikofaktorer for venøs trombose hos patienter med cancer.



PAI = plasminogenaktivatorinhibitor

ligt publiceret dansk registerstudie har vist, at venøs trombose, i form af både superficiel venøs trombose, dyb venøs trombose og lungeemboli, er associeret med øget risiko for at få cancer [7].

### SKAL MAN UDREDE EKSTENSIVT FOR CANCER HOS ALLE PATIENTER MED IDIOPATISK VENØS TROMBOSE?

Formålet med udredning for cancer hos patienter med iVTE er at diagnosticere cancer på et tidligt stadium, så prognosen kan bedres ved hurtig behandling, og livskvaliteten øges (herunder reduceret cancerrelateret morbiditet og recidiv af VTE). Der er således tale om screening af en udvalgt gruppe af patienter, som har haft VTE uden symptomer på cancer, hvor screeningen skal kunne retfærdiggøres ud fra forbedring af prognosen.

Ekstensiv udredning indebærer omkostninger i form af ængstelse hos patienten, eventuelle komplikationer i forbindelse med udredningen (yderligere undersøgelser, morbiditet ved biopsi, endoskopi etc.) samt risiko for falsk positive svar. De socioøkonomiske omkostninger, som en sådan udredning måtte medføre, er væsentlige, bl.a. fordi ekstraudgifter til udredning af falsk positive svar må påregnes [16].

Iværksættelse af ekstensiv cancerudredning kræver derfor, at der eksisterer en effektiv behandling, som opvejer de eventuelle ulemper ved udredningen [17]. Vi mangler imidlertid randomiserede kliniske studier, hvor man har påvist en entydig effekt heraf.

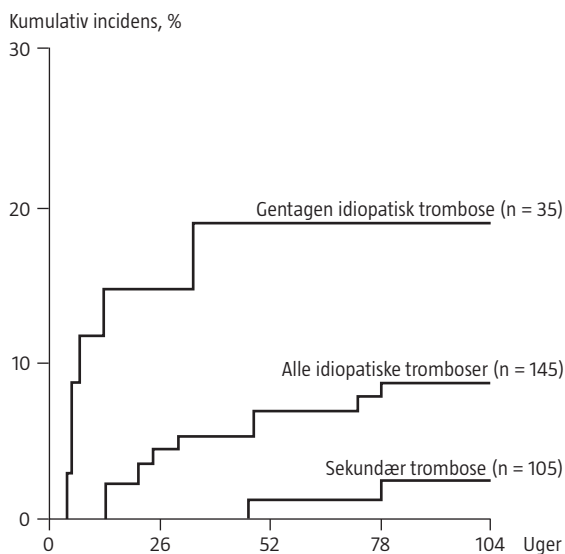
SOMIT-studiet, der er den eneste randomiserede undersøgelse af effekten af ekstensiv udredning for cancer hos patienter med iVTE, viste, at ekstensiv screening resulterede i, at størstedelen af de underliggende cancere blev diagnosticeret hurtigere og var i et tidligere sygdomsstadie på diagnosetidspunktet [18]. Imidlertid kunne man ikke påvise nogen sikker overlevelsesgevinst i studiet, som blev afsluttet før tid pga. manglende rekruttering.

I flere prospektive kohortestudier har man undersøgt effekten af begrænset versus udvidet udredning [19, 20]. *Monreal et al* fulgte prospektivt 864 patienter med iVTE [19]. Alle patienter gennemgik basal udredning med anamnese, grundig objektiv undersøgelse (inkl. rektaleksploration, gynækologisk undersøgelse og mammalpalpation), basale biokemiske undersøgelser og røntgenundersøgelse af thorax. Hos de patienter, hvor der ikke fandtes cancer ved dette indledende undersøgelsesprogram, udførtes der ultralydskanning af abdomen/pelvis og måling af udvalgte tumormarkører (prostata-specifikt antigen (PSA), karcinoembryonalt antigen (CEA) og cancer antigen-125). Yderligere diagnostisk udredning blev udført vejledt af abnorme fund ved disse test. Ved rutineundersøgelser fandt man 56% af cancertilfældene



FIGUR 2

Kumulativ cancerincidens hos forskellige grupper af patienter med venøs trombose. Adapteret med tilladelse fra New England Journal of Medicine [11].



inden for et år efter iVTE, og ved supplerende undersøgelser fandt man kun yderligere 21%. I et lignende studie undersøgte man effekten af ekstensiv udredning på samlet dødelighed og cancerrelaterede dødsfald, og selvom der blev fundet flere, også tidlige, cancertilfælde, udmøntede dette sig ikke i en signifikant bedre overlevelse [20]. I en omfattende oversigtsartikel med gennemgang af 36 studier på området fandt man ligeledes begrænset værdi af ekstensiv udredning [8]. Således øgede kun CT af abdomen/pelvis antallet af fundne cancertilfælde signifikant, hvorimod ultralydskanning og tillæg af cancermarkører som f.eks. CEA og PSA ikke havde signifikant effekt. Det blev ikke belyst, om udredningen havde effekt på den cancerspecifikke mortalitet.

Anvendeligheden af kombineret positronemis-



#### FAKTABOKS

Cancer og venøs trombose er associerede, særligt ved idiopatisk venøs trombose (iVTE) og endnu mere udtalt ved recidiv af iVTE.

Der ses øget cancerforekomst i årene efter iVTE, særligt i de første seks måneder.

Udvidet udredning for cancer anbefales ikke rutinemæssigt, men bør udføres vejledt af grundig anamnese og objektiv undersøgelse.

Man bør sikre, at de aldersspecifikke cancerscreeningsprogrammer følges.


**TABEL 1**

Generelle og organspecifikke symptomer, som kan være associeret med hyppige former for cancer [9, 26, 27].

Organer	Symptomer
<i>Generelt</i>	Påfaldende træthed Almen sygdomsfølelse Større utilsigtet vægttab Feber uden kendt årsag Nedsat appetit, kvalme
<i>Organspecifikke eksempler</i>	
Lever, galdeveje, pancreas	Ikterus
Ovarier	Øget abdominalomfang, tyngdefornemmelse, hyppig vandladning
Lunger	Hoste, hæshed, hæmoptyse, hyppige recidiverende nedre luftvejsinfektioner
Colon/endetarm	Blod i afføringen, ændret afføringsmønster
Øsofagus/ventrikel	Synkebesvær, smerter, blodigt opkast, blod i afføringen

sionstomografi og CT (PET/CT) er undersøgt i et studie med 99 patienter med førstegangs-iVTE. Konklusionen var, at man skulle skanne 14 patienter med iVTE for at finde én patient med cancer. Tre patienter

skulle gennemgå unødvendige, yderligere undersøgelser på baggrund af fund på PET/CT, og de økonomiske omkostninger var betydelige [21].

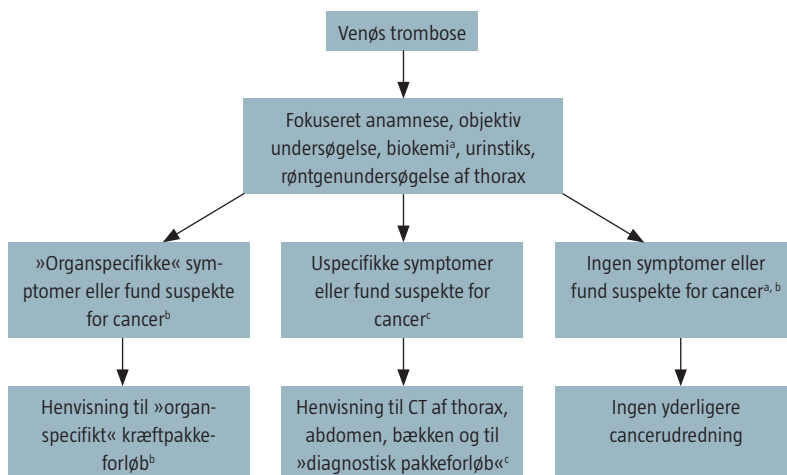
Samlet set viser en lang række studier, at en stor andel af cancertilfældene i relation til iVTE formentlig kan identificeres alene ved et grundigt, men basalt, initialt udredningsprogram, og at rutinemæssig ekstensiv udredning af alle patienter ikke kan anbefales.

### BEHANDLING AF VENØS TROMBOSE HOS PATIENTER UNDER IGANGVÆRENDE CANCERUDREDNING

Den medicinske behandling af VTE hos patienter med cancer og patienter, der udredes for cancer, adskiller sig fra behandlingen af patienter uden cancer [22]. Da cancerudredning oftest indebærer bioptering, anbefales det, at man ved mistanke om cancer hos en patient med VTE vælger lavmolekylært heparin (LMH) som den primære antikoagulationsbehandling, fordi LMH har en kortere halveringstid end øvrige antikoagulantia. LMH er endvidere førstevalg ved VTE og kendt cancer, hvor LMH er dokumenteret at være overlegen som langtidsbehandling af VTE sammenlignet med traditionel antikoagulationsbehandling med warfarin [23]. Behandlingsvarigheden er minimum seks måneder, idet behandlingen bør fortsætte, så længe der er aktiv cancersygdom [24, 25].


**FIGUR 3**

Flow chart for cancerudredning hos patienter med venøs trombose.



a) Hæmoglobinconcentration, middelcellevolumen, middelcellehæmoglobinindhold, leukocyt- og differentialtælling, koncentrationer af: retikulocytter, trombocytter, C-reaktivt protein, natrium, kalium, kreatinin, calcium (total), albumin, glukose, bilirubin, alaninaminotransferase, basisk fosfatase, pancreasspecifik amylase, laktatdehydrogenase, IgG, IgA, IgM, thyroideastimulerende hormon, M-komponent og diagnostiske koagulationsfaktorer.

b) <http://sundhedsstyrelsen.dk/da/sundhed/folkesygdomme/kraeft/pakkeforloeb/beskrivelser>.

c) <http://sundhedsstyrelsen.dk/publ/Publ2012/06juni/KraeftPkforl/DiagnpkforlPttsupecsymptkraeft2udg.pdf>.

### KONKLUSION

Vi opfordrer til opmærksomhed på underliggende malign lidelse hos patienter med iVTE. Eksempler på hyppige cancerformer fremgår af **Tabel 1**, der bl.a. er baseret på danske data [9]. Patienter med VTE, der tidligere er erklæret raske efter cancerbehandling, bør udredes for recidiv. Ekstensiv cancerudredning ved iVTE medfører muligvis fund af flere cancertilfælde i et tidligere stadium, men dette er ikke dokumenteret at medføre forbedret prognose. En stor del af de mest prævalente cancerer kan påvises ved rutineudredning i forbindelse med førstegangs-iVTE. Vi anbefaler således grundig anamnese inkl. mulige cancerassocierede symptomer (Tabel 1), dispositioner, tobak- og alkoholmisbrug samt komorbiditet, grundig objektiv undersøgelse inkl. rektaleksploration, et simpelt panel af blodprøver og røntgenundersøgelse af thorax (**Figur 3**), selv om effekten heraf på overlevelse ikke er påvist. Ved valg af udredningsprogram kan man støtte sig til Sundhedsstyrelsens diagnostiske pakkeforløb [26, 27], men det konkrete udredningsprogram (herunder biokemiske undersøgelser med måling af eventuelle tumormarkører) kan individualiseres i forhold til symptomer/fund/risikoprofil hos patienten.

Ekstensiv udredning bør forbeholdes patienter,

hos hvem der efter ovennævnte udredningsprogram er bestyrket mistanke om underliggende cancer. Udredning med PET/CT er ikke indiceret som rutine og bør forbeholdes de patienter, der efter grundig anamnese og objektiv undersøgelse udredes efter en relevant organspecifik cancerpakke. Tærsklen for yderligere udredning bør dog efter forfatterens opfattelse være lav hos patienter over 60 år og hos rygere/tidligere rygere. Forekomst af VTE er associeret med efterfølgende forhøjet incidens af cancer [9], og det anbefales, at patienterne følger de aldersspecifikke cancerscreeningsprogrammer.

## SUMMARY

Marianne Ingerslev Holt, Søren Tang Knudsen, Birthe Søgaard Andersen & Erik Lerkevang Grove:

Detection of occult cancer in patients with idiopathic venous thrombosis

Ugeskr Læger 2015;177:V12140760

Idiopathic venous thrombosis (VTE) is frequently associated with underlying malignancy. Thus, it is tempting to search for underlying cancer in these patients. However, extensive screening is cost-intensive and no survival benefit has been demonstrated. Based on a review of the literature, we recommend the performance of a thorough medical history and physical examination in addition to basic biochemical screening and a chest X-ray in patients with idiopathic VTE. Only specific symptoms or findings should lead to a more extensive work-up.

**KORRESPONDANCE:** Erik Lerkevang Grove, Afdeling for Hjertesygdomme, Aarhus Universitetshospital, Palle Juul-Jensens Boulevard 99, 8200 Aarhus. E-mail: erikgrove@dadlnet.dk

**ANTAGET:** 17. marts 2015

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 13. juli 2015

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

**TAKSIGELSE:** Henrik Toft Sørensen, Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, takkes for kritisk gennemlæsning af manuskriptet.

## LITTERATUR

- Søgaard KK, Schmidt M, Pedersen L et al. 30-year mortality after venous thromboembolism: a population-based cohort study. *Circulation* 2014;130:829-36.
- World Health Organization. Fact sheet N°297. [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/) (6. dec 2014).
- Trousseau A. *Phlegmatisma alba dolens*. London: the New Sydenham Society, 1865.
- Cronin-Fenton DP, Søndergaard F, Pedersen LA et al. Hospitalisation for venous thromboembolism in cancer patients and the general population: a population-based cohort study in Denmark, 1997-2006. *Br J Cancer* 2010;103:947-53.
- Khorana AA, Francis CW, Culakova E et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost* 2007;5:632-4.
- Sørensen HT, Møllekjær L, Olsen JH et al. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000;343:1846-50.
- Sørensen HT, Sværke C, Farkas DK et al. Superficial and deep venous thrombosis, pulmonary embolism and subsequent risk of cancer. *Eur J Cancer* 2012;48:586-93.
- 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.
- Sørensen HT, Møllekjær 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.
- Baron JA, Gridley G, Weiderpass E et al. Venous thromboembolism and cancer. *Lancet* 1998;351:1077-80.
- Prandoni P, Lensing AW, Buller HR et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med* 1992;327:1128-33.
- Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood* 2007;110:1723-9.
- Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindier MJ et al. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost* 2006;4:529-35.
- Lee AY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation* 2003;107(suppl 1):I17-I21.
- Khorana AA, Dalal M, Lin J et al. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer* 2013;119:648-55.
- Kleinjan A, van Doormaal FF, Prins MH et al. Limitations of screening for occult cancer in patients with idiopathic venous thromboembolism. *Neth J Med* 2012;70:311-7.
- WHO. Screening for various cancers. [www.who.int/cancer/detection/various-cancer/en/](http://www.who.int/cancer/detection/various-cancer/en/) (6. dec 2014).
- Piccioli A, Lensing AW, Prins MH et al. Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *J Thromb Haemost* 2004;2:884-9.
- Monreal M, Lensing AW, Prins MH et al. Screening for occult cancer in patients with acute deep vein thrombosis or pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2004;2:876-81.
- van Doormaal FF, Terpstra W, van der Griend R et al. Is extensive screening for cancer in idiopathic venous thromboembolism warranted? *J Thromb Haemost* 2011;9:79-84.
- Alfonso A, Redondo M, Rubio T et al. Screening for occult malignancy with FDG-PET/CT in patients with unprovoked venous thromboembolism. *Int J Cancer* 2013;133:2157-64.
- Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase og Dansk Selskab for Klinisk Onkologi. Behandlingsvejledning. *Cancer og venøs tromboembolisme*, 2009.
- Lee AY, Levine MN, Baker RI et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349:146-53.
- Husted SE, Münster AM, Grove EL. Den nationale kardiologiske behandlingsvejledning. Kap. 12: Lungeemboli og dyb venetrombose, 2014 <http://nbv.cardio.dk/lungeemboli> (6. dec 2014).
- Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2014;35:3033-73.
- Sundhedsstyrelsens diagnostiske pakkeforløb: <http://sundhedsstyrelsen.dk/publ/Publ2012/06juni/KraeftPkforl/DiagnpkforlPtuspecsymptkraeft2udg.pdf> (6. dec 2014).
- Sundhedsstyrelsens kræftpakkeforløb: <http://sundhedsstyrelsen.dk/da/sundhed/folkesygdomme/kraeft/pakkeforloeb/beskrivelser> (6. dec 2014).