

Risiko for kræft blandt patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) i Danmark

Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

Rapport nr. 78

Indholdsfortegnelse

Forord

Baggrund

Materiale og metode

Identifikation af patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)

Identifikation af kræfttilfælde

Komorbiditet og alkoholismereleterede tilstande

Statistisk analyse

Resultater

KOL og relativ risiko for efterfølgende kræft

KOL med alkoholismereleterede tilstande og relativ risiko for efterfølgende kræft

KOL med komorbiditet og relativ risiko for efterfølgende kræft

KOL og relativ risiko for kræft indenfor 1 år, opdelt på kræftform

KOL og relativ risiko for kræft efterfølgende 1. år, opdelt på kræftform

Kommentarer

Fortolkning af analyserne

Referencer

Forord

Nærværende rapport fra Klinisk Epidemiologisk Afdeling omhandler forekomsten af kræftsygdomme hos patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) i Danmark i perioden 1980-2008. Rapporten er et led i udviklingen af at en løbende monitorering af betydningen af andre kroniske sygdomme for forekomst og prognose ved kræftsygdomme.

Styregruppen for projektet består af overlæge, dr.med. Tove Nilsson (Klinisk Epidemiologisk Afdeling), cheflæge Paul Bartels (Region Midtjylland) og professor, overlæge, dr.med. Hendrik Vilstrup (Aarhus Universitet).

Analyser og rapport er udarbejdet af læge Eva Bjerre Ostenfeld, biostatistiker Claus Sværke, afdelingslæge, ph.d. Reimar W. Thomsen samt overlæge, ph.d. Mette Nørgaard.

Projektet er godkendt af Datatilsynet, journal nr. 2006-41-6387.

Aarhus, december 2013

Else Tønnesen
Professor, overlæge, dr.med.
Formand for bestyrelsen for
Klinisk Epidemiologisk Afdeling
Århus Universitetshospital

Henrik Toft Sørensen
Professor, overlæge, dr.med., ph.d.
Klinisk Epidemiologisk Afdeling
Århus Universitetshospital

Baggrund

Kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) er en folkesygdom. Det skønnes, at der i Danmark lever omkring 430.000 personer med KOL (1). Incidensen af indlæggelser af patienter med første KOL-diagnose på danske hospitaler var i 2006 på 231 per 100.000 personår, svarende til ca. 13.000 indlæggelser per år i Danmark (2). KOL skyldes i 85-90 % af tilfældene rygning eller passiv rygning, men genetisk disposition, herunder alfa-1 antitrypsinmangel og kronisk astma er andre medvirkende faktorer (3). KOL er uhelbredeligt og forbundet med betydelig sygelighed og dødelighed.

Det er vist, at KOL øger risikoen for udvikling af lungekræft (4-6), og at denne risiko kan være sammenhængende med graden af lungefunktionsnedsættelse og kronisk øget slimdannelse i luftvejene (7-11). Endvidere er der i enkelte studier fundet en sammenhæng mellem KOL og risiko for kræft uden for lungerne (12-14). En umiddelbar forklaring er rygning, der er delt risikofaktor for KOL og visse kræftformer, bl.a. kræft i lunge, strubehoved, mavesæk, nyrer og livmoderhals (15). En relation mellem KOL og kræft risiko kan imidlertid også forklares ved den kroniske betændelsestilstand (systemisk inflammation) ledsagende KOL, idet kronisk inflammation menes at være associeret til kræftudvikling (16,17). Litteraturen inden for dette område er sparsom.

Med henblik på at belyse det kliniske forløb for patienter med KOL og vurdere et eventuelt behov for opfølgning med potentielt tidlig opsporing af kræft hos denne patientgruppe, har Klinisk Epidemiologisk Afdeling fundet det relevant at beskrive kort- og langtidsrisiko for kræft efter første hospitalskontakt med en KOL diagnose i Danmark.

Resultaterne i denne rapport er publiceret i Kornum JB et al. *Respiratory Medicine*. 2012;106:845-52.

Materiale og metode

Undersøgelsen er baseret på alle personer, der i perioden 1980-2008 har været bosiddende i Danmark.

Identifikation af patienter med KOL

Undersøgelsen omfatter alle patienter i aldersgruppen 40 år eller derover, som i 1980-2008 har haft deres første hospitalsindlæggelse eller ambulante besøg med en KOL diagnose. KOL patienterne er identificeret i Landspatientregistret (LPR), der indeholder oplysninger om alle hospitalsindlæggelser i Danmark siden 1977 og alle ambulante kontakter siden 1995 (18). Umiddelbart efter udskrivelse af en patient indberetter udskrivende afdeling data til LPR, indeholdende CPR nummer, indlæggelsestidspunkt, indlæggelsesafdeling, aktions- og bidiagnoser ved udskrivning samt udførte kirurgiske procedurer. Udskrivningsdiagnoser er registreret med koder baseret på 8. udgave af International Classification of Diseases (ICD-8) frem til udgangen af 1993, og på 10. udgave (ICD-10) derefter. I denne rapport er KOL patienterne identificeret ved ICD-8 koderne: 491-492 og ICD-10 koderne: J41-J44.

Identifikation af cancer

Oplysninger om tilfælde af kræft i studiepopulationen er indhentet fra Cancerregisteret (CR). Dette register indeholder data om alle nye kræfttilfælde i Danmark siden 1943, herunder diagnosetidspunkt, anatomisk lokalisation, kræftform, stadie (udbredelse af kræftsygdommen), primær behandling og hvorledes diagnosen er verificeret (19). Patienterne er registreret via deres CPR nummer og diagnoserne er registreret med ICD-10 koder. I nærværende rapport er patienter, der havde en kræft diagnose (bortset fra non-melanom hudkræft) registreret forud for første hospitalskontakt med diagnosen KOL blevet ekskluderet.

Komorbiditet og alkoholismereleterede tilstande

Komorbiditet angiver tilstedeværelsen af andre kroniske sygdomme end den aktuelle KOL diagnose. I supplerende analyser anvendes Charlsons Comorbidity Index (CCI). Dette er et internationalt anerkendt klassifikationsindex, der inkluderer 19 forskellige kroniske sygdomme, der har betydning for patientens overlevelse (20). Hver sygdom er tildelt en talværdi vægtet efter prognostisk betydning (se appendiks B), og ved sammenlægning af værdierne, opnås en samlet score for patienterne. Indexet er valideret og anvendt i en lang række studier. Fra LPR er indhentet information om alle tidligere registrerede diagnoser i LPR (tilbage til 1977) til beregning af CCI for hver KOL patient. Tre komorbiditets niveauer er defineret: lav (CCI=0), mellem (CCI=1-2), høj (CCI≥3). Endvidere er der indsamlet data om alkoholismereleterede tilstande, som ikke er inkluderet i CCI.

Statistisk Analyse

Patienterne i undersøgelsen blev fulgt fra første KOL diagnose til førstkomende hændelse af enten en kræftdiagnose, død, emigration eller 31. december 2008. Med baggrund i den overordnede kræftforekomst i Danmark har vi beregnet det forventede antal kræft tilfælde blandt KOL patienterne ved at gange det samlede antal observationsår blandt KOL patienterne med den nationale cancer incidens rate under hensyn til køn, alder, og diagnoseår i 5 års intervaller. Ved at sammenligne det observerede antal kræfttilfælde med det forventede antal har vi beregnet en standardiseret incidens ratio (SIR), som kan tolkes som et udtryk for KOL patienternes kræft risiko i forhold til baggrundsbefolkningen. Hvis KOL patienterne har lavere kræftforekomst end baggrundsbefolkningen vil SIR være < 1.0 , hvis forekomsten derimod er højere end forventet ud fra baggrundsbefolkningens forekomst vil SIR være > 1.0 . Da første hospitalskontakt med KOL kan opstå i relation til udredning for en udiagnosticeret lungekræft eller anden kræft, er SIR beregnet både for 1. års opfølgning og for lang tids opfølgning (fra et år efter KOL diagnosen og frem). SIR er opgjort for specifikke kræftformer, og for undergrupperne: tobaksrelateret kræft (15), ikke-tobaksrelateret kræft, alkoholismerelateret kræft (21), kræft relateret til immunsuppression (22) samt hæmatologisk kræft. De enkelte kræftformer i hver undergruppe er specificeret med tilhørende ICD-8 og ICD-10 koder i appendiks A.

SIR er desuden opgjort separat for KOL patienter, der har været indlagt på hospital, og KOL patienter der udelukkende har været behandlet ambulant, og opdelt på køn, aldersgruppe (40-49, 50-69, 70+ år) og tidsperiode. I supplerende analyser er SIR beregnet for KOL patienter med eller uden alkoholrelaterede tilstande og med forskellige niveauer af anden kronisk sygdom. Endelig er den kumulerede 1-, 5-, og 10-års risiko for kræft blandt KOL patienter beregnet. Dette er gjort både samlet for alle kræfttyper, samt separat for lungekræft, anden tobaksrelateret kræft, og alkoholrelateret kræft. I disse risikoanalyser er der taget højde for, at patienter med KOL har større risiko for at dø tidligt end baggrundsbefolkningen, hvilket giver dem en lavere risiko for at udvikle kræft end hvis de havde haft samme overlevelse som baggrundsbefolkningen.

I alle analyser er den statistiske sikkerhed angivet ved hjælp af et 95% sikkerhedsinterval, betydende at den "sande værdi" med 95% sandsynlighed ligger indenfor dette interval, hvis data er valide. Alle analyser er foretaget med SAS software, version 9.2.

Resultater

I alt 236,494 personer fik deres første KOL diagnose ved en hospitalskontakt i perioden 1980-2008. Heraf var 107,150 kvinder og 129,344 mænd. Median alderen var 70 år (aldersspredning 40-90 år) og median opfølgningstid var 3,5 år.

Tabel 1 nedenfor viser, at KOL patienter havde en markant højere risiko for kræft end baggrundsbefolkningen. I det første år af opfølgningen identificeredes 9,434 kræfttilfælde blandt KOL patienterne svarende til en tre gange øget risiko (SIR = 3.1 (95% CI = 3.0-3.2)). Den øgede risiko var ens for begge køn. Den ældste patientgruppe havde lavere SIR end de yngre patientgrupper. SIR inden for det første år efter KOL diagnosen faldt i løbet af perioden 1980-1994 og holdt sig herefter stabil (SIR ≈ 2.8).

Ambulante patienter viste en lavere relativ risiko end indlagte.

I 2. og efterfølgende år diagnosticeredes 22,759 kræfttilfælde i KOL kohorten (SIR = 1.4 (95% CI = 1.4-1.5)). Køn og alder viste samme mønster som efter 1. års opfølgning. Risikoen ændrede sig ikke væsentligt gennem tidsperioden og var ligeledes upåvirket af om KOL patienterne havde været behandlet på hospital eller udelukkende var behandlet ambulant.

Tabel 1: Standardiseret incidens ratio for efterfølgende kræft (alle kræftformer) blandt 236,494 patienter med en første hospitalskontakt med en KOL diagnose, opdelt efter køn, alder, diagnoseår.

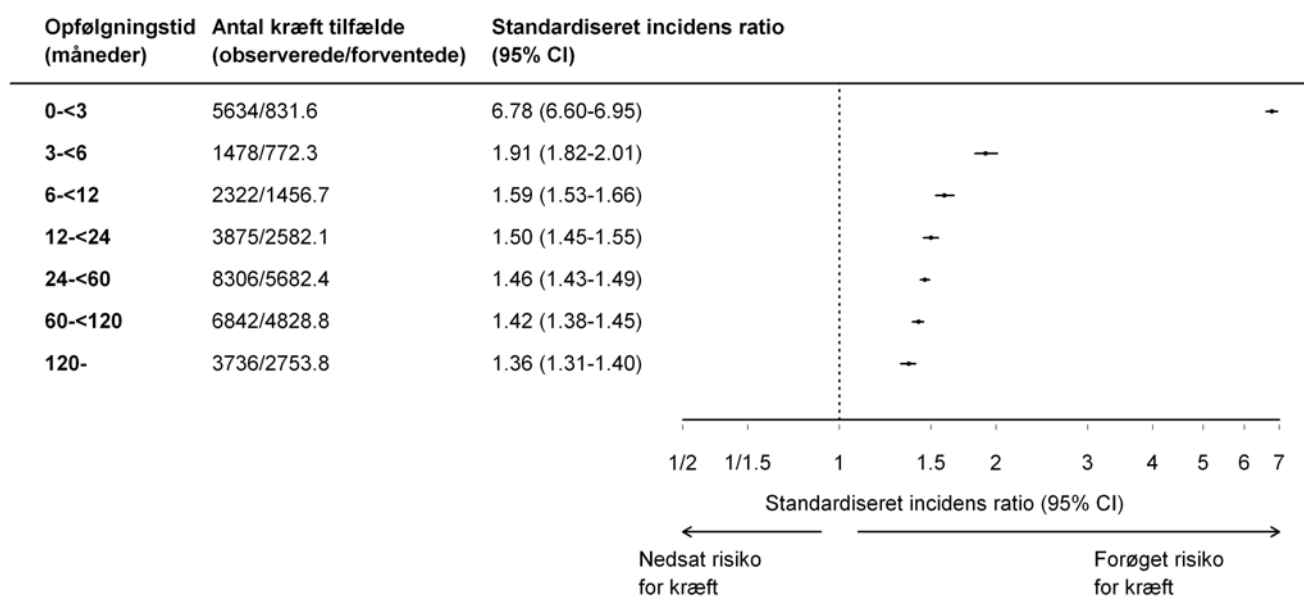
Alle kræftformer	Antal KOL patienter	Kræftisiko inden for det første års opfølgning				Kræftisiko fra 2. og efterfølgende år			
		Antal observerede kræfttilfælde	Personår under opfølgning	Antal forventede kræfttilfælde	Standardiseret incidens ratio (95% CI)	Antal observerede kræfttilfælde	Personår under opfølgning	Antal forventede kræfttilfælde	Standardiseret incidens ratio (95% CI)
Samlet									
Alle patienter	236,494	9,434	198,584.8	3,060.6	3.1 (3.0-3.2)	22,759	975,255.7	15,847.0	1.4 (1.4-1.5)
Køn									
Kvinder	107,150	3,488	92,166.2	1,183.6	3.0 (2.9-3.1)	9,470	469,371.6	6,398.8	1.5 (1.5-1.5)
Mænd	129,344	5,946	106,418.6	1,877.0	3.2 (3.1-3.3)	13,289	505,884.0	9,448.2	1.4 (1.4-1.4)
Alder (år)									
40-49	14,646	163	12,872.9	36.4	4.5 (3.8-5.2)	191	36,143.3	110.7	1.7 (1.5-2.0)
50-69	102,733	3,683	89,432.5	934.4	3.9 (3.8-4.1)	7,850	432,011.0	4,649.1	1.7 (1.7-1.7)

70+	119,115	5,588	96,279.4	2,089.8	2.7 (2.6-2.7)	14,718	507,101.4	11,087.2	1.3 (1.3-1.4)
Diagnoseår									
1980-1984	34,545	1,536	25,847.5	370.3	4.2 (3.9-4.4)	824	36,622.3	526.9	1.6 (1.5-1.7)
1985-1989	31,587	1,432	26,420.8	400.7	3.6 (3.4-3.8)	2,591	112,916.0	1,724.4	1.5 (1.5-1.6)
1990-1994	34,616	1,322	27,324.2	418.6	3.2 (3.0-3.3)	3,240	141,125.4	2,249.0	1.4 (1.4-1.5)
1995-1999	46,584	1,623	41,006.2	621.2	2.6 (2.5-2.7)	4,389	188,878.6	3,054.2	1.4 (1.4-1.5)
2000-2004	50,635	1,969	44,043.7	692.6	2.8 (2.7-3.0)	5,874	252,376.3	4,112.0	1.4 (1.4-1.5)
2005-2008	38,527	1,552	33,942.4	557.3	2.8 (2.7-2.9)	5,841	243,337.1	4,180.4	1.4 (1.4-1.4)
Patient type									
Ambulante	52,239	1,557	48,541.3	647.7	2.4 (2.3-2.5)	4993	235,451.1	3,387.4	1.5 (1.4-1.5)
Indlagte	184,255	7,877	150,043.5	2,412.9	3.3 (3.2-3.3)	17,766	739,804.5	12,459.6	1.4 (1.4-1.5)

Blandt gruppen af KOL patienter havde 4.0% (95% CI = 4.0%-4.1%) udviklet en eller anden form for kræft inden for 1 år efter KOL diagnosen, mens 9.8% (95% CI = 9.7%-9.9%) havde udviklet kræft indenfor 5 år efter KOL diagnosen. De tilsvarende tal for tobaksrelateret kræft var 2.4% (95% CI = 2.4%-2.5%) indenfor 1 år og 5.4% (95% CI = 5.3%-5.5%) indenfor 5 år, mens den for alkoholismereleateret kræft var hhv. 0.7% (95% CI = 0.6%-0.7%) indenfor 1 år og 2.0% (95% CI = 2.0%-2.1%) indenfor 5 år.

Af *Figur 1* nedenfor ses, at mange kræfttilfælde blandt KOL patienter blev diagnosticeret i umiddelbar forlængelse af første KOL diagnose. Efter det første års opfølgning var den relative kræftrisiko mere stabil, men fortsat øget med ca. 40% i forhold til baggrundsbefolkningen

Figur 1: Forekomst af- og risiko for kræft blandt KOL patienter inddelt efter opfølgningstid



Af Tabel 2 nedenfor fremgår det, at KOL patienter med samtidig alkoholiserelaterede diagnoser inden for det første år havde en relativt højere kræftisiko (SIR = 3.9 (95% CI = 3.6-4.2) end KOL patienter uden en alkoholiserelateret diagnose (SIR = 3.0 (95% CI = 3.0-3.1) . Samme tendens ses med enkelte undtagelser for de forskellige undergrupper af kræft.

Tabel 2. Standardiseret incidens ratio (SIR) for kræft blandt KOL patienter opdelt efter, om de havde haft en alkoholiserelateret diagnose, da de fik deres første KOL diagnose.

Kræftform	+Alkoholiserelateret diagnose (n = 15,274)		- Alkoholiserelateret diagnose (n = 221,220)	
	O	SIR (95% CI)	O	SIR (95% CI)
	Alle kræftformer			
Follow-up 0-12 måneder	538	3.9 (3.6-4.2)	8,896	3.0 (3.0-3.1)
Follow-up >12 måneder	1,338	2.1 (2.0-2.2)	21,421	1.4 (1.4-1.4)
Tobaksrelateret kræft				
Follow-up 0-12 måneder	390	7.4 (6.7-8.2)	5,320	5.0 (4.9-5.1)
Follow-up >12 måneder	822	3.5 (3.2-3.7)	10,698	2.0 (2.0-2.0)
Ikke-tobaksrelateret kræft				
Follow-up 0-12 måneder	148	1.7 (1.5-2.0)	3,576	1.9 (1.9-2.0)
Follow-up >12 måneder	516	1.3 (1.2-1.4)	10,723	1.1 (1.1-1.1)
Alkoholiserelateret kræft				
Follow-up 0-12 måneder	123	3.1 (2.6-3.7)	1,420	1.6 (1.6-1.7)
Follow-up >12 måneder	389	2.1 (1.9-2.4)	5,202	1.1 (1.1-1.2)
Immunrelateret kræft				
Follow-up 0-12 måneder	40	3.6 (2.6-4.9)	373	1.8 (1.6-2.0)
Follow-up >12 måneder	78	1.6 (1.2-1.9)	1,125	1.0 (1.0-1.1)
Hæmatologisk kræft				
Follow-up 0-12 måneder	16	1.6 (0.9-2.6)	569	2.8 (2.5-3.0)
Follow-up >12 måneder	47	1.0 (0.8-1.4)	1,139	1.1 (1.0-1.1)

Af Tabel 3 nedenfor ses, at komorbiditet ikke havde væsentlig indflydelse på den overordnede relative kræftisiko (vist i tabel 1).

Tabel 3. Standardiseret incidens ratio (SIR) for kræft blandt KOL patienter med forskellige komorbiditetsniveauer ved første KOL diagnose på hospital

Kræftform	Lav komorbiditet (n = 149,995)		Mellem komorbiditet (n = 74,196)		Høj komorbiditet (n = 12,303)	
	O	SIR	O	SIR	O	SIR
	(95% CI)		(95% CI)		(95% CI)	
Alle kræftformer						
Follow-up 0-12 måneder	6,344	3.3 (3.2-3.4)	2,671	2.7 (2.6-2.8)	419	2.6 (2.4-2.9)
Follow-up >12 måneder	16,243	1.4 (1.4-1.5)	5,894	1.5 (1.4-1.5)	622	1.6 (1.5-1.7)
Tobaksrelateret kræft						
Follow-up 0-12 måneder	3,894	5.5 (5.3-5.7)	1,587	4.5 (4.2-4.7)	229	4.1 (3.5-4.6)
Follow-up >12 måneder	8,233	2.0 (2.0-2.1)	2,961	2.1 (2.0-2.2)	326	2.4 (2.1-2.7)
Ikke tobaksrelateret kræft						
Follow-up 0-12 måneder	2,450	2.0 (2.0-2.1)	1,084	1.7 (1.6-1.8)	190	1.9 (1.6-2.2)
Follow-up >12 måneder	8,010	1.1 (1.1-1.1)	2,933	1.1 (1.1-1.2)	296	1.2 (1.0-1.3)
Alkoholismerelateret kræft						
Follow-up 0-12 måneder	999	1.8 (1.7-1.9)	460	1.6 (1.4-1.7)	84	1.8 (1.5-2.3)
Follow-up >12 måneder	3,928	1.1 (1.1-1.2)	1,507	1.2 (1.2-1.3)	156	1.4 (1.2-1.6)
Immunrelateret kræft						
Follow-up 0-12 måneder	250	1.8 (1.6-2.1)	130	1.8 (1.5-2.2)	33	2.9 (2.0-4.1)
Follow-up >12 måneder	845	1.0 (1.0-1.1)	308	1.0 (0.9-1.2)	50	1.8 (1.3-2.3)
Hæmatologisk kræft						

Follow-up 0-12 måneder	391	2.9 (2.6-3.2)	175	2.5 (2.1-2.9)	19	1.6 (1.0-2.6)
Follow-up >12 måneder	841	1.0 (1.0-1.1)	312	1.1 (1.0-1.2)	33	1.2 (0.8-1.6)

Af Tabel 4 nedenfor ses, at KOL patienter inden for 1 års opfølgning havde en øget relativ risiko for de fleste kræfttyper. De højeste relative risikoestimer ses for tobaksrelaterede kræftformer, særligt lunge, bronkie og luftrør (SIR = 8.5; 95% CI = 8.2-8.8). For de øvrige kræftundergrupper lå de overordnede relative risikoestimer også konsekvent forhøjede.

Tabel 4. Standardiseret incidens ratio (SIR) for kræft diagnosticeret inden for 1 år efter første KOL diagnose, opdelt efter kræftform

	Observeret	Forventet	SIR (95% CI)
<i>Alle kræftformer</i>	9,434	3,060.6	3.1 (3.0-3.2)
<i>Tobaksrelateret kræft</i>	5,710	1,120.8	5.1 (5.0-5.2)
Mundhule (C03-06)	37	17.9	2.1 (1.5-2.9)
Spiserør (C15)	106	43.4	2.5 (2.0-3.0)
Mavesæk (C16)	215	90.2	2.4 (2.1-2.7)
Lever (C22)	105	36.8	2.9 (2.3-3.5)
Bugspytkirtel (C25)	224	100.6	2.2 (1.9-2.5)
Strubehoved (C32)	115	31.3	3.7 (3.0-4.4)
Lunge, bronkie, luftrør (C33-34)	4,209	495.7	8.5 (8.2-8.8)
Livmoderhals (C53)	46	25.4	1.8 (1.3-2.4)
Nyrer (C64)	167	63.2	2.6 (2.3-3.1)
Nyrebækken (C65)	29	9.9	2.9 (2.0-4.2)

Blære (C67)	267	127.4	2.1 (1.9-2.4)
Knoglemarv/blod (myeloid leukæmi)(C92)	108	33.3	3.2 (2.7-3.9)
<i>Ikke tobaksrelateret kræft</i>	3,724	1,939.8	1.9 (1.9-2.0)
<i>Alkoholimerelateret kræft</i>	1,543	910.0	1.7 (1.6-1.8)
Mundhule (C03-06)	37	17.9	2.1 (1.5-2.9)
Spiserør (C15)	106	43.4	2.5 (2.0-3.0)
Tyktarm (C18-19)	553	318.1	1.7 (1.6-1.9)
Endetarm (C20)	244	165.9	1.5 (1.3-1.7)
Lever (C22)	105	36.8	2.9 (2.3-3.5)
Strubehoved (C32)	115	31.3	3.7 (3.0-4.4)
Bryst (C50)	351	286.1	1.2 (1.1-1.4)
<i>Immunrelateret kræft</i>	413	217.9	1.9 (1.7-2.1)
Lever (C22)	105	36.8	2.9 (2.3-3.5)
Livmoderhals (C53)	46	25.4	1.8 (1.3-2.4)
Modermærke (C43)	66	73.4	0.9 (0.7-1.1)
Lymfe (Non-Hodgkin's lymfom) (C82-85, C90 undtagen C90.0)	196	82.0	2.4 (2.1-2.8)
<i>Hæmatologisk kræft</i>	585	216.9	2.7 (2.5-2.9)
Lymfe (Hodgkin's lymfom) (C81)	31	6.2	5.0 (3.4-7.1)
Lymfe (Non-Hodgkin's lymfom) (C82-85, C90 undtagen C90.0)	196	82.0	2.4 (2.1-2.8)
Knoglemarv (myelomatose) (C90.0)	112	37.5	3.0 (2.5-3.6)
Knoglemarv/blod (lymfatisk leukæmi)	119	49.0	2.4 (2.0-2.9)

(C91)			
Knoglemarv/blod (myeloid leukæmi)	108	33.3	3.2 (2.7-3.9)
(C92)			
<i>Øvrige</i>			
Mandel (tonsil) (C09)	316	64.0	4.9 (4.4-5.5)
Galdeblære, galdeveje (C23-24)	37	26.4	1.4 (1.0-1.9)
Lungehinde (C384, C450)	71	11.7	6.1 (4.8-7.7)
Livmoder (C54-55)	64	65.8	1.0 (0.8-1.2)
Æggestok (C56, C570-574)	91	50.7	1.8 (1.5-2.2)
Blærehalskirtel (C61)	603	382.5	1.6 (1.5-1.7)
Hjernehinde, rygmargshinde (C70, D32, D42)	34	18.4	1.9 (1.3-2.6)
Hjerne (C71, D33, D352-354, D43, D443-445)	108	58.3	1.9 (1.5-2.2)
Spredning af kræft, uspecificeret kræft i lymfeknude (C77-79)	345	95.3	3.6 (3.3-4.0)
Anden dårligt specificeret, uspecificeret kræft (C76,C80)	176	50.6	3.5 (3.0-4.0)

Koderne i parentes efter kræft diagnose referer til lokalisering og type jævnfør ICD-10

klassifikationssystemet. En kræftform kan indgå i mere end én undergruppe. I tabellen er kun medtaget kræftformer der er identificeret mere end 20 gange i studiepopulationen.

Af *Tabel 5* nedenfor fremgår det, at KOL patienter med mere end 1 års opfølgning fortsat havde relativ øget risiko i forhold til baggrundsbefolkningen for langt de fleste kræftsygdomme.

Tabel 5. Standardiseret incidens ratio (SIR) for specifikke kræftformer hos KOL patienter opgjort fra 2. og efterfølgende år.

	Observeret	Forventet	SIR (95% CI)
<i>Alle kræftformer</i>	22,759	15,847.0	1.4 (1.4-1.5)
<i>Tobaks-relateret kræft</i>	11,520	5,623.8	2.1 (2.0-2.1)
Læbe (C00)	74	68.2	1.1 (0.9-1.4)
Tunge (C01-02)	87	44.9	1.9 (1.6-2.4)
Mundhule (C03-06)	173	92.7	1.9 (1.6-2.2)
Øvre svælg (C10)	38	17.4	2.2 (1.6-3.0)
Øvrige svælg (C12-13)	61	26.6	2.3 (1.8-3.0)
Spiserør(C15)	383	232.4	1.7 (1.5-1.8)
Mavesæk (C16)	526	414.4	1.3 (1.2-1.4)
Lever (C22)	312	184.6	1.7 (1.5-1.9)
Bugspytkirtel (C25)	735	510.6	1.4 (1.3-1.6)
Næsehule, bihuler(C30.0,C31)	39	37.7	1.0 (0.7-1.4)
Strubehoved (C32)	298	152.3	2.0 (1.7-2.2)
Lunge, bronkie, luftrør (C33-34)	6,962	2,508.7	2.8 (2.7-2.8)
Livmoderhals (C53)	149	119.3	1.3 (1.1-1.5)
Nyrer (C64)	473	318.6	1.5 (1.4-1.6)
Nyrebækken (C65)	80	49.3	1.6 (1.3-2.0)
Urinleder (C66)	30	17.9	1.7 (1.1-2.4)
Blære (C67)	923	647.8	1.4 (1.3-1.5)

Knoglemarv, blod (myeloid leukæmi) (C92)	166	168.3	1.0 (0.8-1.2)
<i>Ikke-tobaksrelateret kræft</i>	11,239	10,223.1	1.1 (1.1-1.1)
<i>Alkoholimerelateret kræft</i>	5,591	4,791.7	1.2 (1.1-1.2)
Mundhule (C03-06)	173	92.7	1.9 (1.6-2.2)
Øvre svælg (C10)	38	17.4	2.2 (1.6-3.0)
Øvrige svælg (C12-13)	61	26.6	2.3 (1.8-3.0)
Spiserør (C15)	383	232.4	1.7 (1.5-1.8)
Tyktarm (C18-19)	1,830	1,679.5	1.1 (1.0-1.1)
Endetarm (C20)	865	845.2	1.0 (1.0-1.1)
Lever (C22)	312	184.6	1.7 (1.5-1.9)
Strubehoved (C32)	298	152.3	2.0 (1.7-2.2)
Bryst (C50)	1,624	1,551.3	1.1 (1.0-1.1)
<i>Immunrelateret kræft</i>	1,203	1,1146.8	1.1 (1.0-1.1)
Lever (C22)	312	184.6	1.7 (1.5-1.9)
Livmoderhals (C53)	149	119.3	1.3 (1.1-1.5)
Modermærke (C43)	262	402.6	0.7 (0.6-0.7)
Lymfe (Non-Hodgkin's lymfom) (C82- 85, C90 undtagen C90.0)	478	438.3	1.1 (1.0-1.2)
<i>Hæmatologisk kræft</i>	1,186	1,133.7	1.1 (1.0-1.1)
Lymfe (Hodgkin's lymfom) (C81)	29	29.3	1.0 (0.7-1.4)
Lymfe (Non-Hodgkin's lymfom) (C82- 85, C90 undtagen C90.0)	478	438.3	1.1 (1.0-1.2)
Ondartede immunoproliferative	29	23.0	1.3 (0.8-1.8)

sygdomme (C88)

Knoglemarv (myelomatose) (C90.0)	189	193.8	1.0 (0.8-1.1)
Lymfe (lymfatisk leukæmi) (C91)	262	254.3	1.0 (0.9-1.2)
Lymfe (myeloid leukæmi) (C92)	166	168.3	1.0 (0.8-1.2)
Anden lymfe (leukæmi) (C94-95)	27	22.0	1.2 (0.8-1.8)

Andre kræftformer

Spytkirtel (C07-08)	30	27.9	1.1 (0.7-1.5)
Mandel (tonsil) (C09)	595	307.7	1.9 (1.8-2.1)
Tyndtarm (C17)	57	41.1	1.4 (1.1-1.8)
Endetarmsåbning, anal kanal (C21)	54	37.8	1.4 (1.1-1.9)
Galdeblære, galdeveje (C23-24)	170	131.4	1.3 (1.1-1.5)
Andre sygdomsdefinerede fordøjelsesorganer (C26)	22	16.0	1.4 (0.9-2.1)
Hjerte og bindevævsrum omkring hjerte (C38.0-38.3, C38.8)	22	10.2	2.2 (1.4-3.3)
Lungehinde (C384, C450)	67	59.6	1.1 (0.9-1.4)
Bughinde og bag bughinde (C48)	33	22.9	1.4 (1.0-2.0)
Andre bindevæv og bløddele (C49)	44	56.6	0.8 (0.6-1.0)
Ydre kvindelige kønsorganer (C51)	46	44.2	1.0 (0.8-1.4)
Livmoder (C54-55)	219	344.1	0.6 (0.6-0.7)
Æggestok (C56, C570-574)	225	262.2	0.9 (0.8-1.0)
Penis (C60)	41	33.6	1.2 (0.9-1.7)
Blærehalskirtel (C61)	2,100	2,041.1	1.0 (1.0-1.1)

Testikel (C62)	21	20.1	1.1 (0.7-1.6)
Øje (C69)	40	34.7	1.2 (0.8-1.6)
Hjernehinde og rygmarsvshinde (C70, D32, D42)	116	101.1	1.2 (1.0-1.4)
Hjerne (C71, D33, D352-354, D43, D443-445)	324	301.4	1.1 (1.0-1.2)
Skjoldbruskkirtel (C73)	41	44.0	0.9 (0.7-1.3)
Spredning af kræft, uspecificeret kræft i lymfeknude (C77-79)	907	513.3	1.8 (1.7-1.9)
Anden dårligt specificeret, uspecificeret kræft (C76, C80)	395	260.9	1.5 (1.4-1.7)

Koderne i parentes efter kræft diagnose refererer til lokalisering og type jævnfør ICD-10 klassifikationssystemet. En kræftform kan indgå i mere end én undergruppe. I tabellen er kun medtaget kræftformer, der er identificeret mere end 20 gange i studiepopulationen.

Kommentarer

På baggrund af data fra LPR og CR har Klinisk Epidemiologisk Afdeling beskrevet risikoen for udvikling af kræft blandt mere end 236,000 KOL patienter i Danmark.

Sammenfattende viser undersøgelsen:

- At KOL patienter er i betydelig højere risiko for at få en kræftdiagnose end baggrundsbefolkningen i Danmark
- At denne øgede risiko særligt gælder lungekræft, men også omfatter alkoholisme- og immunrelateret kræft, hæmatologisk kræft, kræft i lungehinde, mandel, tyndtarm, skjoldbruskkirtel, bughinde og bag bughinde (peritoneum og retroperitoneum)

- At risikoen for kræft (alle former) efter mere end 1 års opfølgning fortsat er klart forøget i forhold til baggrundsbefolkningen

Fortolkning af analyserne

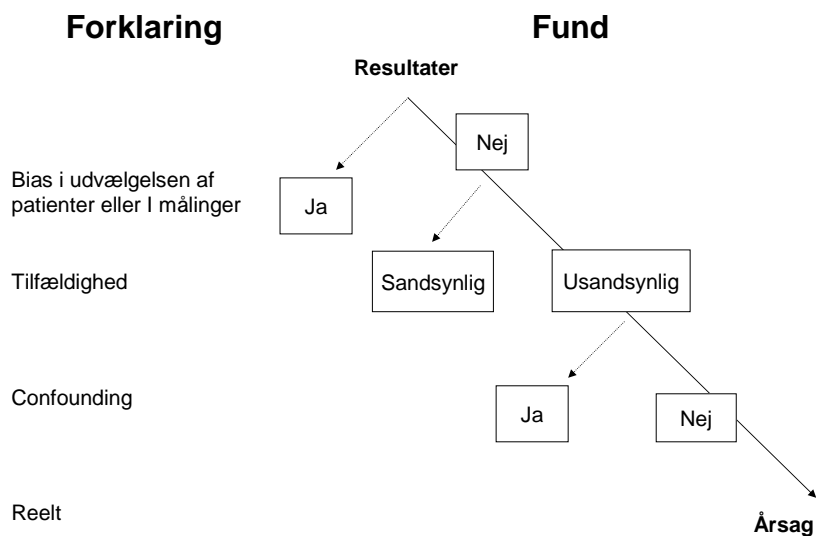
Når man fortolker resultaterne, skal man være opmærksom på flere forhold. For eksempel kan øget diagnostisk aktivitet og tilstedeværelse af udiagnosticeret kræft på tidspunktet for første hospitalskontakt med KOL forklare en del af den stærke association, vi finder i det første år efter en KOL diagnose. Disse faktorer forklarer imidlertid næppe den fortsat øgede risiko i de efterfølgende år. Ligeledes kunne en lungekræftpatient initialt på grund af overlappende symptomer have fået en KOL diagnose, hvilket forklarer en del af den tidligt øgede risiko for lungekræft, men en sådan misklassifikation er næppe medvirkende til den markant forhøjede risiko også efter det 1. års opfølgning.

En plausibel forklaring på sammenhængen mellem KOL og kræft er, at flere faktorer er associeret med begge disse sygdomme, herunder rygning, dårlig kost, lav fysisk aktivitet, højt alkoholindtag (23). Rygning er den dominerende risikofaktor for udvikling af KOL og samtidig en vigtig risikofaktor for især lungekræft men også andre kræftformer. I flere danske studier er fundet en høj andel af rygere blandt KOL patienter (2,24), hvorfor rygning formentlig forklarer en stor del af den observerede kræftisiko i denne gruppe. Alkoholoverforbrug kan influere på associationen mellem KOL og visse tobaksrelaterede kræftformer, herunder kræft i mundhule, svælg, strubehoved, spiserør og lever. Alligevel observeredes en fordoblet risiko for tobaksrelateret kræft selv blandt patienter uden alkoholrelaterede diagnoser.

Tilstedeværelsen af andre kroniske sygdomme kan være en mulig del af forklaringen på den observerede sammenhæng mellem KOL og kræftisiko, men selv KOL patienter uden andre kroniske sygdomme havde en 40% forøget kræftisiko efter mere end 1 års opfølgning.

Selvom der i nærværende rapport er taget højde for forskelle i alder, køn, komorbiditet og kræftformer, kan der være andre forhold der gør, at patienterne ikke umiddelbart er sammenlignelige. Der kan være forskel i diagnostik og behandling samt kodning af sygdomme. De epidemiologiske begreber som dækker disse forhold kaldes henholdsvis bias og confounding (25,26) (se Figur 2).

Figur 2: Principielle fortolkningsmuligheder for en videnskabelig sammenhæng



På baggrund af rapporten konkluderes det, at patienter med KOL er i betydelig øget risiko for at udvikle lungekræft og andre kræftformer i forhold til baggrundsbefolkningen. Lokalisationerne af kræfttilfældene indikerer, at en stor del af den øgede risiko kan tilskrives rygning. Med baggrund i forbedret behandling af KOL patienter og dermed længere levetid, forventes også stigning i antallet af kræfttilfælde i patientgruppen. Yderligere undersøgelser behøves til at afgøre behovet for et opfølgingsprogram med henblik på tidlig opsporing af kræft hos patienter med KOL.

Appendiks A

Kræftform opstillet efter undergruppe	
Tobaksrelateret kræft	
Mundhule	C03-06
Spiserør	C15
Mavesæk	C16
Lever	C22
Bugspytkirtel	C25
Strubehoved	C32
Lunge, bronkie, lufrør	C33-34
Livmoderhals	C53
Nyrer	C64
Nyrebækken	C65
Blære	C67
Knoglemarv/blod (myeloid leukæmi)	C92
Ikke tobaksrelateret kræft	
Alkoholismereleateret kræft	
Mundhule	C03-06
Spiserør	C15
Tyktarm	C18-19
Endetarm	C20

Lever	C22
Strubehoved	C32
Bryst	C50
Immunrelateret kræft	
Lever	C22
Livmoderhals	C53
Modermærke	C43
Lymfe (Non-Hodgkin's lymfom)	C82-85, C90 undtagen C90.0
Hæmatologisk kræft	
Lymfe (Hodgkin's lymfom)	C81
Lymfe (Non-Hodgkin's lymfom)	C82-85, C90 undtagen C90.0
Knoglemarv (myelomatose)	C90
Knoglemarv/blod (lymfatisk leukæmi)	C91
Knoglemarv/blod (myeloid leukæmi)	C92
Øvrige	
Mandel (tonsil) (C09)	C09
Galdeblære, galdeveje	C23-24
Lungehinde	C384, C450
Livmoder	C54-55
Æggestok	C56, C570-574
Blærehalskirtel	C61

Hjernehinde, rygmarvshinde	C70, D32, D42
Hjerne	C71, D33, D352-354, D43, D443-445
Spredning af kræft, uspecificeret kræft i lymfeknude	C77-79
Anden dårligt specificeret, uspecificeret kræft	C76,C80

Appendiks B:

Oversigt over sygdomsgrupper i Charlsons komorbiditetsindeks samt de tilhørende værdier og diagnosekoder. Desuden er indsat de alkohol relaterede sygdomme som indgår i rapporten

Sygdom	Værdi	ICD-8	ICD-10
Akut myokardie infarkt	1	410	I21;I22;I23
Hjerteinsufficiens	1	427.09; 427.10; 427.11; 427.19; 428.99; 782.49	I50; I11.0; I13.0; I13.2
Karsygdomme	1	440; 441; 442; 443; 444; 445	I70; I71; I72; I73; I74; I77
Cerebrovaskulære sygdomme	1	430-438	I60-I69; G45; G46
Demens	1	290.09-290.19; 293.09	F00-F03; F05.1; G30
Bindevævssygdomme	1	712; 716; 734; 446; 135.99	M05; M06; M08; M09;M30;M31; M32; M33; M34; M35; M36; D86
Ulcussygdomme	1	530.91; 530.98; 531-534	K22.1; K25-K28
Milde leversygdomme	1	571; 573.01; 573.04	B18; K70.0-K70.3; K70.9; K71; K73; K74; K76.0
Diabetes type1	1	249.00; 249.06; 249.07; 249.09	E10.0, E10.1; E10.9
Diabetes type2	1	250.00; 250.06; 250.07; 250.09	E11.0; E11.1; E11.9
Hemiplegi	2	344	G81; G82
Nyresygdomme	2	403; 404; 580-583; 584; 590.09; 593.19; 753.10-753.19; 792	I12; I13; N00-N05; N07; N11; N14; N17-N19; Q61
Diabetes med komplikationer type1	2	249.01-249.05; 249.08	E10.2-E10.8

type2	2	250.01-250.05; 250.08	E11.2-E11.8
Solide kræftformer	2	140-194	C00-C75
Leukæmi	2	204-207	C91-C95
Lymfomer	2	200-203; 275.59	C81-C85; C88; C90; C96
Moderate til svære lever-sygdomme	3	070.00; 070.02; 070.04; 070.06; 070.08; 573.00; 456.00-456.09	B15.0; B16.0; B16.2; B19.0; K70.4; K72; K76.6; I85
Metastaserende cancer	6	195-198; 199	C76-C80
AIDS	6	079.83	B21-B24
Alkoholrelaterede tilstande	-	291, 303, 979, 980, 571.09, 571.10, 577.10	G62.1, G72.1, G31.2, I42.6, F10, K29.2, K70, K86.0, Z72.1, R78.0, T51

Referencer

- (1) Fabricius P, Lokke A, Marott JL, Vestbo J, Lange P. Prevalence of COPD in Copenhagen. *Respir Med* 2011 Mar;105(3):410-417.
- (2) Hansen JG, Pedersen L, Overvad K, Omland O, Jensen HK, Sorensen HT. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease--secondary publication. *Ugeskr Laeger* 2009 Oct 5;171(41):2986-2988.
- (3) Danmarks Lungeforening. Available at: <http://www.kol.dk/default.aspx?pageid=442>. Accessed 1. Oktober, 2011.
- (4) van der Wal AM, Huizinga E, Orié NG, Sluiter HJ, de Vries K. Cancer and chronic non-specific lung disease (C.N.S.L.D.). *Scand J Respir Dis* 1966;47(3):161-172.
- (5) Rimington J. Smoking, chronic bronchitis, and lung cancer. *Br Med J* 1971 May 15;2(5758):373-375.
- (6) Legge JS, Palmer KN. Pulmonary function in bronchial carcinoma. *Thorax* 1973 Sep;28(5):588-591.
- (7) Mannino DM, Aguayo SM, Petty TL, Redd SC. Low lung function and incident lung cancer in the United States: data From the First National Health and Nutrition Examination Survey follow-up. *Arch Intern Med* 2003 Jun 23;163(12):1475-1480.
- (8) Koshiol J, Rotunno M, Consonni D, Pesatori AC, De Matteis S, Goldstein AM, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and altered risk of lung cancer in a population-based case-control study. *PLoS One* 2009 Oct 8;4(10):e7380.
- (9) Purdue MP, Gold L, Jarvholm B, Alavanja MC, Ward MH, Vermeulen R. Impaired lung function and lung cancer incidence in a cohort of Swedish construction workers. *Thorax* 2007 Jan;62(1):51-56.
- (10) Peto R, Speizer FE, Cochrane AL, Moore F, Fletcher CM, Tinker CM, et al. The relevance in adults of air-flow obstruction, but not of mucus hypersecretion, to mortality from chronic lung disease. Results from 20 years of prospective observation. *Am Rev Respir Dis* 1983 Sep;128(3):491-500.
- (11) Lange P, Nyboe J, Appleyard M, Jensen G, Schnohr P. Ventilatory function and chronic mucus hypersecretion as predictors of death from lung cancer. *Am Rev Respir Dis* 1990 Mar;141(3):613-617.
- (12) van Gestel YR, Hoeks SE, Sin DD, Huzeir V, Stam H, Mertens FW, et al. COPD and cancer mortality: the influence of statins. *Thorax* 2009 Nov;64(11):963-967.
- (13) Tkac J, Man SF, Sin DD. Systemic consequences of COPD. *Ther Adv Respir Dis* 2007 Oct;1(1):47-59.
- (14) Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2008 Jan;31(1):204-212.
- (15) IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2004;83:1-1438.
- (16) Moore MM, Chua W, Charles KA, Clarke SJ. Inflammation and cancer: Causes and consequences. *Clin Pharmacol Ther* 2010;87(4):504-508.
- (17) Rayburn ER, Ezell SJ, Zhang R. Anti-inflammatory agents for cancer therapy. *Mol Cell Pharmacol* 2009;1(1):29-43.

- (18) Andersen TF, Madsen M, Jorgensen J, Mellemkjoer L, Olsen JH. The Danish National Hospital Register. A valuable source of data for modern health sciences. *Dan Med Bull* 1999 Jun;46(3):263-268.
- (19) Storm HH, Michelsen EV, Clemmensen IH, Pihl J. The Danish Cancer Registry--history, content, quality and use. *Dan Med Bull* 1997 Nov;44(5):535-539.
- (20) Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40(5):373-383.
- (21) Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. Carcinogenicity of alcoholic beverages. *Lancet Oncol* 2007 Apr;8(4):292-293.
- (22) Nasca PC PH. Immunity and cancer risk. *Fundamentals of Cancer Epidemiology*. Gaithersburg: Aspen Publishers; 2001. p. 255-273.
- (23) Sundhedsstyrelsen. Available at:
<http://www.sst.dk/Planlaegning%20og%20kvalitet/Kraeftbehandling/Risikofaktorer.aspx>. Accessed 1. Oktober, 2011.
- (24) Thomsen RW, Lange P, Hellquist B, Frausing E, Bartels PD, Krog BR, et al. Validity and underrecording of diagnosis of COPD in the Danish National Patient Registry. *Respir Med* 2011 Jul;105(7):1063-1068.
- (25) Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Clinical Epidemiology The Essentials*. Third Edition ed. Baltimore, Maryland: William and Wilkins; 1996.
- (26) Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. *Clinical Epidemiology. A basic science for clinical medicine*. Boston/Toronto/London: Library of Congress Card; 1991.