



Risken för cancer hos barn och unga vuxna med medfödda hjärtfel är mer än dubbelt så hög jämfört med kontroller utan medfött hjärtfel. Samtidigt är den absoluta risken låg. Det visar en ny studie som här sammanfattas av **Christina Karazisi, Mikael Dellborg** och **Zacharias Mandalenakis**, samtliga vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg. De tre konstaterar att fler studier behövs för att kartlägga orsaker till varför cancerrisken är högre hos dessa patienter.



ÖKAD RISK FÖR CANCER hos barn och unga vuxna med **MEDFÖDDA HJÄRTFEL**

antytt en association mellan risk för cancersjukdom och medfödda hjärtfel².

I vår nyligen publicerade studie tittade vi på risken att drabbas av cancer hos patienter med medfödda hjärtfel jämfört med matchade kontroller utan medfött hjärtfel³. Via Patientregistret identifierades alla patienter med medfödda hjärtfel i Sverige som var födda mellan 1970 och 1993 (n=21 982). Därefter matchades varje patient med medfött hjärtfel med tio kontroller utan medfött hjärtfel hämtade från befolkningsregistret (n=219 816), avseende födelseår, kön och län. Patienterna med medfött hjärtfel och kontrollerna följdes från födseln till förekomst av cancer, död eller till slutet av studien 31 december 2011, med en maximal uppföljningstid på 41 år.

**/// Risken för cancer var
mer än dubbelt så hög
för patienter med medfödda
hjärtfel jämfört med kontroller
utan medfött hjärtfel.**

Nästan 1 av 100 barn föds med ett medfött hjärtfel. De senaste decenniernas framsteg inom barnsjukvården, gällande exempelvis diagnostik, hjärtoperationer och kateterinterventioner, har lett till att mer än 95 procent av barn med medfödda hjärtfel uppnår vuxen ålder¹. Detta leder till att antalet vuxna med medfödda hjärtfel ökar över tid och dessa individer kan naturligtvis drabbas av förvärvade sjukdomar. Enstaka tidigare studier har

MER ÄN DUBBELT SÅ HÖG RISK

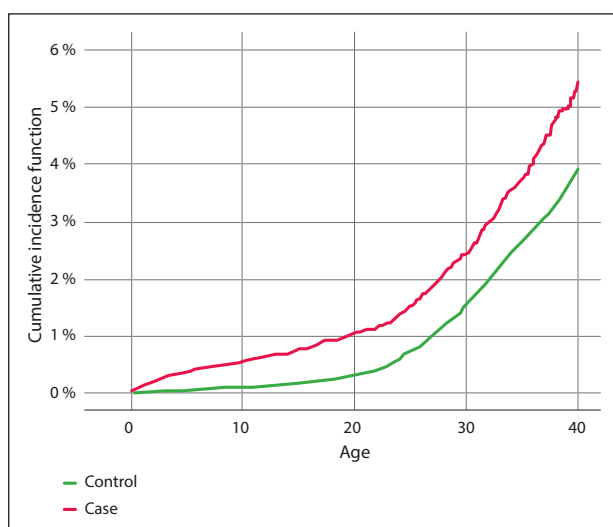
428 patienter med medfött hjärtfel (2 procent) och 2 072 kontroller (0.9 procent) utvecklade cancer under uppföljningstiden. Detta innebär att 1 av 50 patienter med medfött hjärtfel diagnostiserades med cancer före 41 års ålder. Risken för cancer var mer än dubbelt (hazard ratio (HR) 2.24, 95% CI, 2.01-2.48) så hög för patienter med medfödda hjärtfel jämfört med kontroller utan medfött hjärtfel. Den kumulativa cancerincidensen ökade med stigande ålder, och

••• ökad cancerrisk

Karakteristiker	Patienter med CHD och cancer	Kontroller med cancer	Hazard ratio för cancer (95% CI)	p värde
Alla, n (%)	428 (1.9)	2,072 (0.9)	2.24 (2.01-2.48)	p<0.001
Män, n (%)	215 (1.9)	969 (0.9)	2.41 (2.08-2.79)	p<0.001
Kvinnor, n (%)	213 (2.0)	1,103 (1.0)	2.08 (1.80-2.41)	p<0.001
1970s kohort, n (%)	209 (2.8)	1,150 (1.5)	2.01 (1.73-2.33)	p<0.001
1980s kohort, n (%)	142 (1.6)	686 (0.8)	2.21 (1.84-2.64)	p<0.001
1990s kohort, n (%)	77 (1.4)	236 (0.4)	3.37 (2.60-4.35)	p<0.001

CHD, medfödda hjärtfel; CI, konfidensintervall.

Tabell. Risk för cancer hos patienter med medfödda hjärtfel jämfört med matchade kontroller enligt kön och födelsekohort.



Figur. Kumulativ incidens av cancer i studiepopulation.

För alla typer av cancer var incidensen högre hos patienter med medfödda hjärtfel med högst incidens ratio för lymfom.

ökningen var större hos patienter med medfött hjärtfel jämfört med kontroller, 4.5 procent och 2.5 procent kumulativ cancerincidens vid 41 års ålder i respektive grupp.

Vi fann också att den kumulativa incidensen av cancer ökade exponentiellt i alla födelsekohorterna (födda 1970–1979, 1980–1989, 1990–1993) hos både patienter med medfött hjärtfel och hos kontrollerna. Samtidigt noterade vi att patienter med medfött hjärtfel från den senaste födelsekohorten (födda 1990–1993) hade den högsta relativa risken att utveckla cancer (HR 3.37, 95% CI, 2.60-4.35) jämfört med tidigare födelsekohorter (1970–1979 och 1980–1989). Skillnaden mellan patienter med medfött hjärtfel och kon-

trollgruppen ökade alltså under senare delen av 1900-talet.

Medfödda hjärtfel spannar över ett brett spektrum, från mycket enkla och okomplicerade fel som i en del fall växer bort till extremt komplexa hjärtfel där upprepade thoraxkirurgiska operationer och/eller kateteringrepp krävs för överlevnad. Vi delade in patienterna med medfött hjärtfel efter komplexitet och fann att den relativa risken för cancer var större för samtliga grupper av medfödda hjärtfel jämfört med kontrollerna, oavsett komplexitet. Den högsta risken fann vi hos patienter med conotruncala defekter (medfödda missbildningar som drabbar de stora artärerna och kammarutflödesvägarna), med HR på 2.29 (95% CI, 1.62-3.25). Dock fann vi även att patienter med relativt enkla medfödda hjärtfel, såsom coarctatio aortae (HR 2.00; 95% CI, 1.27-3.16) eller kammarseptumdefekt, VSD, (HR 2.00, 95% CI, 1.57-2.56) hade en liknande och signifikant ökad risk för att utveckla cancer.

Den högsta incidenskvoten observerades under de första fyra levnadsåren samt i vuxen ålder, speciellt bland patienter med conotruncala defekter och kammarseptumdefekter.

HÖGST RISK FÖR LYMFOM

För alla typer av cancer var incidensen högre hos patienter med medfödda hjärtfel med högst incidens ratio för lymfom (Incidence rate-ratio, IRR 2.93; 95% CI, 2.39-3.57). Gastrointestinala maligniteter hade högst incidenskvot (IRR 3.58; 95% CI, 2.58-4.98) och melanom och andra hudcancerar liksom endokrina tumörer inklusive tyreoida, den lägsta incidenskvoten.

Många studier av medfödda hjärtfel utgår från uppföljningar av patienter som genomgått hjärtkirurgi i barndomen. Men i vårt nationella, heltäckande material fann vi att mindre än hälften, 36.6 procent av patienterna med medfödda hjärtfel, genomgick åtminstone ett operativt ingrepp (n=8 044). HR för cancer hos patienter med medfödda hjärtfel som genomgick minst en hjärtoperation var 1.95 (95% CI, 1.58-2.33) och för dem som aldrig genomgick en hjärtoperation 2.43 (95% CI, 2.12-2.76) jämfört med kontroller utan medfött hjärtfel.

Orsakerna bakom den ökade risken för cancer hos patienter med medfött hjärtfel är sannolikt multifaktoriell. Det pågår i nuläget en diskussion kring huruvida det finns

en association mellan risken för malignitet och strålningsbelastningen från olika tekniker för kardiell imaging såsom hjärtkateterisering och isotopundersökningar eller vanliga röntgenundersökningar, beroende av lågdos-joniserande strålning⁴. I vår studie såg vi att även patienter som inte hade genomgått någon hjärtoperation, och därmed sannolikt i mindre grad utsatts för medicinsk strålning, hade högre relativ risk för cancer. Detta skulle kunna tala emot att det finns ett samband mellan cancerrisken och strålningsbelastning för patienter med medfött hjärtfel.

Fysisk aktivitet och intag av hälsosam kost kan minska risken för, samt förebygga uppkomsten, av cancer⁵. Patienter med medfödda hjärtfel har lägre isotonisk muskelfunktion och större intolerans mot fysisk aktivitet⁶. De har också i betydande grad höga blodfetter och övervikt⁷ vilket förefaller leda till en högre risk för förvärvad kardiovaskulär sjuklighet⁸. Livsstilsfaktorer skulle alltså kunna vara en del i förklaringen av varför risken för cancer är högre hos dessa patienter. Ett annat samband mellan den ökade risken för cancer hos patienter med medfödda hjärtfel skulle kunna vara genetisk predisposition. Patienter med Downs syndrom, trisomi 21 har exempelvis såväl ökad risk för medfödda hjärtfel som ökad risk för leukemi⁹.

Sammanfattningsvis: vår studie visar att risken för cancer hos barn och unga vuxna med medfödda hjärtfel är mer än dubbelt så hög jämfört med kontroller utan medfött hjärtfel. Samtidigt är den absoluta risken låg. Fler studier behövs för att efterforska orsaker till varför cancerrisken är högre hos dessa patienter.

Forskningsprojektet «Cancer hos barn och vuxna med medfödda hjärtfel i Sverige» stöds av Barncancerfonden och Hjärt-Lungfonden genom ett treårigt anslag.

REFERENSER:

1. Mandalenakis Z, Rosengren A, Skoglund K, Lappas G, Eriksson P, Dellborg M. Survivorship in children and young adults with congenital heart disease in Sweden. *JAMA Intern Med.* 2017;177(2):224-230. doi:10.1001/jamainternmed.2016.7765
2. Gurvitz M, Ionescu-Iltu R, Guo L, et al. Prevalence of cancer in adults with congenital heart disease compared with the general population. *Am J Cardiol.* 2016;118(11):1742-1750. doi:10.1016/j.amjcard.2016.08.057
3. Mandalenakis Z, Karazisi C, Skoglund K, Rosengren A, Lappas G, Eriksson P, Dellborg M. Risk of Cancer Among Children and Young Adults With Congenital Heart Disease Compared With Healthy Controls. *JAMA Netw Open.* 2019 Jul 3;2(7):e196762. doi: 10.1001/jama-networkopen.2019.6762.
4. Cohen S, Liu A, Gurvitz M, et al. Exposure to low-dose ionizing radiation from cardiac procedures and malignancy risk in adults with congenital heart disease. *Circulation.* 2018;137(13):1334-1345. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029138
5. Kushi LH, Doyle C, McCullough M, et al; American Cancer Society 2010 Nutrition and Physical Activity Guidelines Advisory Committee. American Cancer Society Guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin.* 2012;62(1):30-67. doi:10.3322/caac.20140
6. Kröönström LA, Johansson L, Zetterström AK, Dellborg M, Eriksson P, Cider Å. Muscle function in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2014;170(3):358-363. doi:10.1016/j.ijcard.2013.11.014
7. Fedchenko M, Mandalenakis Z, Dellborg H, Hultsberg-Olsson G, Björk A, Eriksson P, Dellborg M. Cardiovascular risk factors in adults with coarctation of the aorta. *Congenit Heart Dis.* 2019 Jul;14(4):549-558
8. Fedchenko M, Mandalenakis Z, Rosengren A, Lappas G, Eriksson P, Skoglund K, Dellborg M. Ischemic heart disease in children and young adults with congenital heart disease in Sweden. *Int J Cardiol.* 2017 Dec 1;248:143-148
9. Yang Q, Rasmussen SA, Friedman JM. Mortality associated with Down's syndrome in the USA from 1983 to 1997: a population-based study. *Lancet* 2002;359:1019e1025.

CHRISTINA KARAZISI, SPECIALISTLÄKARE I INTERNMEDICIN, ST-LÄKARE I KARDIOLOGI, SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET/MGAÖ, GÖTEBORG, CHRISTINA.KARAZISI@VGREGION.SE



MIKAEL DELLBORG, PROFESSOR, ÖVERLÄKARE I KARDIOLOGI, SAHLGRENSKA AKADEMIN, SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET/MGAÖ, GÖTEBORG, MIKAEL.DELLBORG@GU.SE



ZACHARIAS MANDALENAKIS, DOCENT, ÖVERLÄKARE I KARDIOLOGI, SAHLGRENSKA AKADEMIN, SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET/MGAÖ, GÖTEBORG, ZACHARIAS.MANDALENAKIS@GU.SE

