

Venös tromboembolism, warfarin och cancer – ett välkänt samband

Sambandet mellan venös trombos och cancer har varit känt sedan Trouseaus beskrivning 1872 [1]. Nyligen visades i två registerstudier att sannolikheten för upptäckt av cancer är förhöjd under upp till 10 år efter en djup ventrombos. Risken är emellertid störst under det första året [2, 3]. Sådana studier blir dock inte säkrare än de uppgifter som lämnas eller inte lämnas av alla landets läkare till diagnosregistret för slutenvårdspatienter och till cancerregistret. Enligt egen erfarenhet från tidigare journalgenomgång var uppmot 20 procent av diagnoserna till det förstnämnda registret felaktiga under den för ovan nämnda studie aktuella perioden.

Under perioden 1988–1991 inkluderades 900 patienter i Mellansverige till en multicenterstudie avseende optimal duration av behandling med vitamin K-antagonister efter första insjuknandet i djup ventrombos eller lungemboli. Samtliga hade objektivt verifierad diagnos med flebografi respektive lungscintigrafi eller pulmonalisangiografi, och tidigare eller aktuell cancer var ett av uteslutningskriterierna. I nästan samtliga fall utgjordes vitamin K-antagonisten av warfarin. Rapporten efter två års uppföljning avseende studiens huvudsyften, recidivrisk kontra blödningsrisk, visade att behandling under 6 månader var bättre än 6 veckor [4].

Uppföljningen i denna studie sträcker sig fram till 10 år. Vid varje årskontroll fick patienterna frågan om huruvida de drabbats av en cancersjukdom. Som komplement kontrollerades även populationen mot cancerregistret. Med dessa två metoder hade 15 respektive 22 procent av cancerdiagnoserna missats, trots att vi begränsade oss till de första sex studieåren för att lämna tillräcklig tid för rapportering. Med kombinationen har sannolikt endast 3 procent av alla cancerdiagnoser i materialet missats.

Författare

SAM SCHULMAN

docent, överläkare koagulationsmottagningen, Karolinska sjukhuset, Stockholm.

E-post: Sam.Schulman@ks.se

Resultaten har nu publicerats i *New England Journal of Medicine* och visar att tendensen till ökad risk för första cancerdiagnosen finns, åtminstone under dessa sex år efter tromboembolismen med statistiskt säkerställd signifikans år 1, 2 och 4 [5].

Det har tidigare visats att tromboembolism av okänd utlösande orsak, så kallad idiopatisk, medför en klart högre risk för efterföljande cancerdiagnos än när den inträffar efter en tillfällig riskfaktor, exempelvis operation, fraktur eller flygresa [6]. Detta sågs även i vårt material, med en riskratio på 1,52 vid idiopatisk tromboembolism. Ytterligare analys visade att bland dem som endast fått sex veckors antikoagulantibehandling fick 50 procent fler en första cancerdiagnos än de som randomiserats till sex månader [5].

När materialet jämfördes, ålders- och könsmatchat, med den nationella statistiken visade det sig att de som fått sex veckors behandling låg kvar med en förhöjd risk för upptäckt av cancer under sex års uppföljning. Däremot hade de som behandlats i sex månader endast förhöjd risk för cancerdiagnos under de första två åren och anslöt sig därefter till den förväntade incidensen.

Detta kan tolkas som att warfarin inte har någon hämmande effekt på en cancer som är så stor att den när som helst kan diagnostiseras men däremot på små, subkliniska tumörer. Effekten sågs framför allt på urogenitala tumörer men det kan bero på det relativt höga antalet. Mekanismen för den cancerförebyggande effekten är okänd. Warfarin agerar mot 6 proteiner i hemostassystemet och ett antal proteiner därutöver. Vidare har de vitamin K-beroende koagulationsfaktorerna och hämmarna funktioner utanför blodkoagulationen, medierade exempelvis via receptorer på endotelcellerna. Studier med nya, selektiva koagulationshämmare kan komma att visa om den cancerhämmande effekten är kopplad till dessa faktorer.

Resultaten från vår studie ska inte tolkas som att man ska ge warfarin som allmän cancerprofylax. Däremot ger de ytterligare stöd åt uppfattningen att sex månaders antikoagulationsbehandling är önskvärd för de flesta med venös tromboembolism. Det kan nu bli aktu-

ellt att studera den förebyggande effekten av warfarin på vissa grupper av patienter som löper stor risk att insjukna i cancer. I synnerhet kan detta bli intressant om en något lägre behandlingintensitet har samma effekt, eftersom blödningsrisken härvid reduceras.

Referenser

1. Phlegmasia alba dolens. I: Trousseau A. Lectures on clinical medicine, delivered at the Hôtel-Dieu, Paris, France. Cormack JR, trans. London: New Sydenham Society, 1872: 281-95.
2. Baron JA, Gridley G, Weiderpass E, Nyrén O, Linet M. Venous thromboembolism and cancer. *Lancet* 1998; 351: 1077-80.
3. Sørensen HT, Mellekjær L, Steffensen FH, Olsen JH, Nielsen GL. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998; 338: 1169-73.
4. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlsson A, Larfars G, Nicol P et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1995; 332: 1661-5.
5. Schulman S, Lindmarker P and the Duration of Anticoagulation Trial. Incidence of cancer after prophylaxis with warfarin against recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 342: 1953-8.
6. Prandoni P, Lensing AW, Buller HR, Cogo A, Prins MH, Cattelan AM et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med*. 1992; 327(16): 1128-33.