

MED-3950 5.ÅRSOPPGAVEN

PROFESJONSSTUDIET I MEDISIN VED UNIVERSITETET I TROMSØ – NORGES
ARKTISKE UNIVERSITET



UiT / NORGES ARKTISKE
UNIVERSITET

RED CELL DISTRIBUTION WIDTH OG RISIKO FOR KREFT OG VENØS TROMBOSE.

Et litteraturstudium

Trygve Sølberg Ellingsen, MK-11
trygve.s.ellingsen@uit.no

Narvik, 31. mai 2016

Hovedveileder: John Bjarne Hansen, professor, K.G.Jebesen – senter for tromboseforskning (TREC), Institutt for klinisk medisin, Det helsevitenskapelige fakultet, Universitetet i Tromsø

Medveileder: Sigrid Kufaa Brækkan, Førsteamanuensis, K.G.Jebesen – senter for tromboseforskning (TREC), Institutt for klinisk medisin, Det helsevitenskapelige fakultet, Universitetet i Tromsø

Innhold

Sammendrag	3
Tidslinje over arbeidsprosessen	4
Introduksjon	5
Metode	5
Red cell distribution width – RDW	6
Kreft	9
Epidemiologi	9
Patofysiologi	9
Inflammasjon og kreft	14
Risikofaktorer for kreftsykdom	17
Medfødte risikofaktorer	17
Ervervede risikofaktorer	17
Forebygging og behandling av kreftsykdom	19
Venøs tromboembolisme (VTE)	20
Epidemiologi	20
Patofysiologi	21
Risikofaktorer for VTE	24
Medfødte risikofaktorer	24
Ervervede risikofaktorer	25
Forebygging og behandling av VTE	27
RDW og sykdom	28
RDW og kreft	29
RDW og VTE	33
Diskusjon	36
Konklusjon	38
REFERANSER	39

Sammendrag

Bakgrunn: Venøs trombose (VTE) er den tredje vanligste hjerte- og karsykdommen og en viktig årsak til morbiditet og mortalitet. De siste tiårene er en rekke risikofaktorer for VTE kartlagt, men årsaken er fremdeles ukjent i opptil halvparten av tilfellene. Effektiv forebygging av VTE forutsetter identifisering av individer med stor risiko, og det er derfor et behov for å avdekke nye risikofaktorer og biomarkører. Kreft er i likhet med VTE en folkesykdom, og har i store deler av verden gått forbi hjerte- og karsykdommer som viktigste dødsårsak. Mange kreftformer har et langt preklinisk stadium før sykdommen gir symptomer, og tidlig diagnose og behandling kan være avgjørende for prognose. Biomarkører kan bidra til å identifisere personer med økt risiko, og kan gjøre screening og forebyggende behandling mer målrettet og effektivt.

Red cell distribution width (RDW) er et mål på variasjon i størrelsen til de sirkulerende røde blodcellene, og måles av de fleste automatiske blodtellere. RDW er tradisjonelt brukt som et diagnostisk hjelpemiddel i anemiutredning, og er ofte økt hos personer med jernmangelanemi, hemoglobinopatier, blødninger eller hemolytisk anemi. De senere årene har RDW blitt assosiert med blant annet hjerteinfarkt, slag, venøs trombose, diabetes, nyresykdom, kreft og autoimmune sykdommer. I tillegg har RDW blitt assosiert med sykdomsspesifikk og generell dødelighet. RDW er dermed en potensiell markør for risiko av en rekke sykdommer, bl.a. VTE og kreft.

Formål: Formålet med denne oppgaven er å gi en generell oversikt over epidemiologi og patofysiologi for VTE og kreft, og videre gi en mer detaljert oversikt over eksisterende litteratur omhandlerende sammenhengen mellom RDW og kreft og VTE. Potensielle bakenforliggende mekanismer vil også diskuteres.

Metode: Relevant litteratur er innhentet fra MEDLINE-databasen ved bruk av søkemotoren PubMed. I tillegg er enkelte lærebøker brukt i de generelle avsnittene om patofysiologi.

Resultater: Flere retrospektive og enkelte prospektive studier har dokumentert en sammenheng mellom RDW og kreft og VTE. Ingen studier har kartlagt patofysiologiske mekanismer bak sammenhengene.

Konklusjon: RDW er en billig og lett tilgjengelig markør som potensielt kan bidra i å identifisere personer med risiko for en rekke sykdommer, inkludert kreft og VTE.

Tidslinje over arbeidsprosessen

August 2015	Utarbeidet rammen for prosjektet og lagde en disposisjon over oppgaven. Fikk tilbakemelding fra veileder på rammen og disposisjonen, og hentet med utgangspunkt i dette inn relevant litteratur fra MEDLINE-databasen ved hjelp av søkemotoren pubmed.
September 2015-mars 2015	Satt meg inn i innhentet litteratur og sammenfattet tabellene. Innhentet og leste meg opp på bakgrunns litteratur omhandlende epidemiologi og patofysiologi. Hentet inn utdypende litteratur etter behov.
April og mai 2015	Utarbeidet førsteutkastet.
Mai 2015	Utarbeidet andreutkastet etter tilbakemelding fra veiledere
Mai 2015	Utarbeidet tredjeutkast etter ny tilbakemelding fra veiledere
Mai 2015	Utarbeidet og leverte endelig versjon.

Introduksjon

Red Cell Distribution Width (RDW) – de røde blodcellenes distribusjonsbredde, er et mål på graden av ulik størrelse blant de sirkulerende røde blodlegemene. RDW utledes oftest ved å dividere standardavviket av erytrocyttenes volum-distribusjonskurve på gjennomsnittlig cellevolum (mean corpuscular volume, MCV) for deretter å multiplisere svaret med 100 så det uttrykkes i en prosent (1). Høy grad av ulikhet vil dermed gi høy RDW, mens høy grad av likhet gir lav RDW. Normalområdet for RDW varierer noe mellom ulike laboratorier. Medisinsk biokjemisk avdeling på UNN har en referanseverdi på 11.7-14.5 %. RDW er tradisjonelt brukt i utredning av anemi (2). Jernmangelanemi vil normalt gi høy RDW og lav MCV, mens B12- eller folatmangel vil gi høy RDW og høy MCV. RDW er også forhøyet ved tilstander som fører til økt aktivitet i beinmargen med påfølgende økt utslipp av umodne erytrocytter. Hemoglobinopatii, blødninger eller hemolytisk anemi er eksempler på sistnevnte (3). Flere studier har de siste årene avdekket en sammenheng mellom forhøyet RDW og en rekke sykdommer og tilstander, blant annet hjerteinfarkt, slag, venøs trombose, kreft, inflammasjon og nyresykdom. I tillegg har man funnet en sammenheng mellom RDW og generell dødelighet (4).

Kreft er på vei forbi hjerte- og karsykdommer som ledende dødsårsak i store deler av verden, og insidensen av en rekke kreftformer øker og antas å øke i tiden fremover(5, 6). Venøs trombose (VTE) er den tredje vanligste hjerte- og karsykdommen, og en av de viktigste dødsårsakene blant kreftpasienter (7). Til tross for en rekke kjente risikofaktorer, er årsaken ukjent i omtrent halvparten av VTE-tilfellene (8). Målrettet forebygging er en effektiv og ønsket strategi for å redusere sykkelighet og tap av leveår som følge av kreft og VTE. Identifisering av nye risikofaktorer er et viktig ledd i arbeidet med å identifisere individer som har nytte av forebyggende tiltak. Formålet med dette prosjektet er derfor å gi en oversikt over patofysiologi og kjente risikofaktorer for kreft og VTE, for deretter presentere hva som er kjent vedrørende sammenhengen mellom RDW og kreft og VTE. Til slutt vil potensielle underliggende mekanismer diskuteres.

Metode

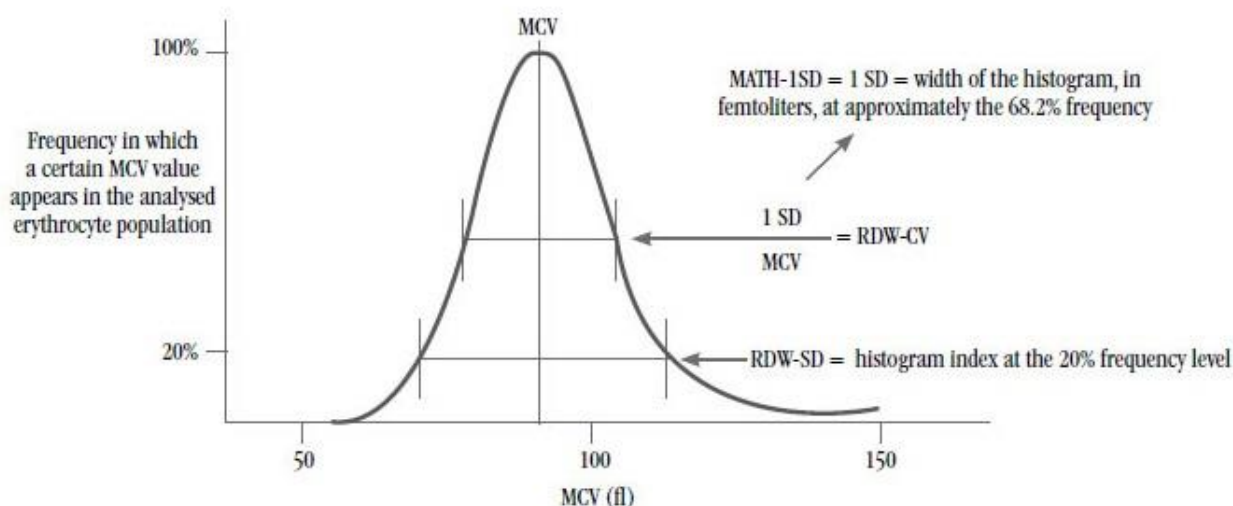
En oversikt over arbeidsperioden er gitt i tidslinjen. Relevant litteratur er innhentet fra MEDLINE-databasen ved bruk av søkemotoren PubMed, med kombinasjoner av søkeordene «RDW», «Red cell distribution width», «neoplasm (MeSH)» og venous thrombosis (MeSH). Ytterligere litteratur ble innhentet via referanselistene i aktuelle artikler. I tillegg er lærebøkene «Essential Cell Biology» av Bruce Alberts et al. (3.utgave) og «Robbins Basic Pathology» av Kumar et al (8. utgave) mye brukt i kapitlet som omhandler kreftsykdommers patofysiologi. «Essential Hematology» av

Hoffbrand og Moss (6. utgave) er mye brukt i kapitlet om patofysiologien bak venøs trombose. Fullstendig litteraturliste er hentet ut ved hjelp av EndNote og presentert bak i oppgaven.

Red cell distribution width – RDW

De røde blodcellene, erytrocyttene, er den vanligste blodcelletypen i kroppen. Et voksent menneske har omtrent 20-30 trillioner (10^{12}) sirkulerende erytrocytter, hver med en levetid på ca. 120 dager. De røde blodcellene har i gjennomsnitt et volum på 90fL (femto-liter, 10^{-15} liter), og er nokså homogene hos friske individer. Noen erytrocytter er imidlertid større, mens andre er mindre. Graden av ulikhet, heterogeniteten, vurderes tradisjonelt ved mikroskopisk analyse av perifere blodutstryk. Når heterogeniteten overskrider det som anses som normalt, kalles det anisocytose. Den britiske hematologen Cecil Price-Jones publiserte i 1922 en artikkel der han brukte direkte mål av erytrocytter til å beregne koeffisienter av variasjon i størrelse på røde blodceller (9). Price-Jones-kurver har siden blitt en hyppig brukt metode for å kvantifisere graden av anisocytose. Målemetodene har stadig blitt mer nøyaktige, og dagens helautomatiske hematologiske analyseapparater, såkalte blodtellere, måler graden av heterogenitet med høy presisjon. Heterogeniteten uttrykkes som red cell distribution width (RDW), de røde cellenes distribusjonsbredde. Begrepet RDW kan fort misforstås, da det ikke er et uttrykk for bredden på selve cellene, men bredden på cellenes volum-distribusjonskurve (en slags Price-Jones-kurve).

RDW måles enkelt og billig av alle moderne hematologiapparater, og gir som sagt et objektivt kvantitativt mål på de røde blodcellenes volumvariasjon (10). RDW beregnes med utgangspunkt i variasjonskoeffisienten på de røde blodcellenes volumdistribusjonshistogram (Figur 1)(1). Dagens blodtellere bruker i hovedsak to ulike metoder til å beregne RDW, RDW-coefficient of variation (RDW-CV) og RDW-standard deviation (RDW-SD)(11). RDW-CV beregnes ved å dividere standardavviket av erytrocyttenes volum-distribusjonskurve på gjennomsnittlig celle volum (mean corpuscular volume, MCV) (Figur 1). Resultatet multipliseres med 100 slik at RDW-CV oppgis i prosent. RDW-SD beregnes ved direkte mål av MCV-verdiene ved 20 % distribusjonsfrekvens. Dermed uttrykkes RDW-SD i fL. Av disse metodene brukes RDW-CV klart mest i både klinisk og vitenskapelige formål, og RDW er i praksis synonymt med RDW-CV. For enkelhets skyld vil jeg heretter omtale RDW-CV som RDW og RDW-SD som RDW-SD. Det er verdt å nevne at det også finns en tredje metode for å beregne erytrocyttenes heterogenitet, MATH-1SD (Figur 1)(1). Denne er imidlertid lite brukt, og vil ikke omtales nærmere.



Figur 1: Illustrasjon av et volum-distribusjonshistogram for røde blodceller (1).

Dersom alle de røde blodcellene var nøyaktig like store, ville RDW blitt 0 %. Det andre ytterpunktet er hvis alle celler har ulik størrelse, som ville gitt en RDW på 100 %. Avdeling for medisinsk biokjemi ved Universitetssykehuset i Nord-Norge har en referanseverdi på RDW fra 11.7-14.5 %. Dette er basert på henholdsvis 2.5 og 97.5-percentilen i 120 friske bloddonorer. Det finns ingen kjente sykdommer som fører til unormalt lav RDW, mens en rekke sykdommer er assosiert med forhøyet RDW (12). J. David Bessman og kollegaer utarbeidet i 1983 et klassifikasjonssystem for differensialdiagnostikk av anemi basert på RDW og MCV (2). Høy RDW forårsakes ofte av for lite jern, B12 eller folat (Tabell 1), men ses også ved hemoglobinopatii, hemolyse og hemolytisk anemi (3).

Tabell 1. Klassifisering av anemi basert på RDW and MCV, modifisert etter Bessman og medarbeidere.

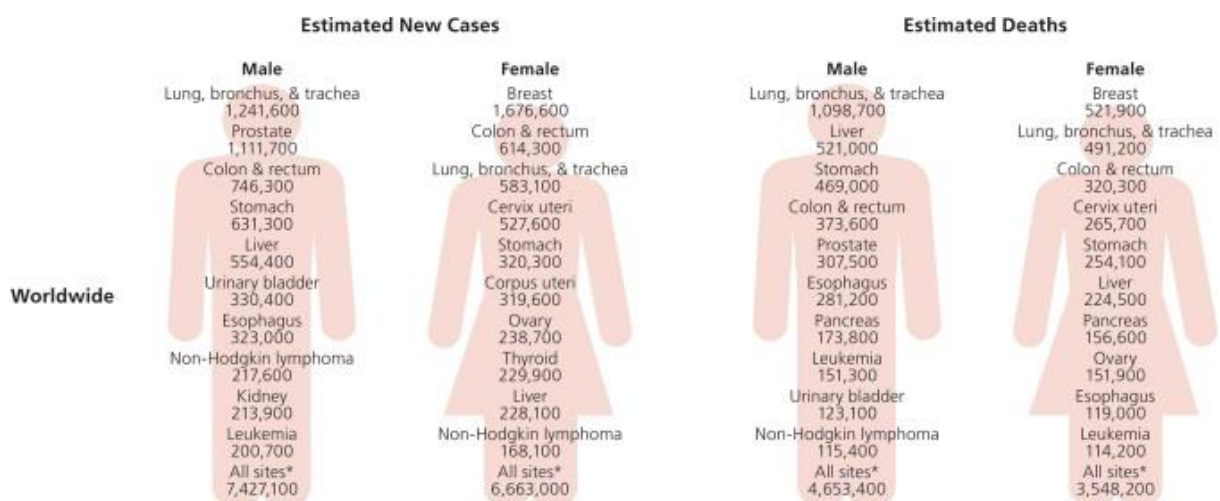
	Lav MCV	Normal MCV	Høy MCV
Lav RDW	Thalassemia minor		
Normal RDW	Thalassemia minor Sekundær anemi	Sekundær anemi Arvelig sfærocytose	Aplastisk anemi Myelodysplastisk syndrom
Høy RDW	Etablert jernmangel	Nyoppstått mangel på jern, B12 eller folat Sigdcelleanemi	Etablert B 12- eller folatmangel Hemolytisk anemi

RDW øker med økende alder, men er tilsynelatende uavhengig av kjønn (13-15). Videre tyder enkelte studier på at personer av afrikansk opprinnelse har høyere RDW enn andre etnisiteter (13, 16, 17), og RDW ser ut til å øke i forbindelse med trening og under graviditet (18-20). De siste årene har RDW blitt assosiert med stadig flere sykdommer i en rekke organsystemer, deriblant kreft og kardiovaskulære sykdommer (4), og siden 2007 har antallet publikasjoner med «RDW» eller «red cell distribution width» i tittelen økt eksponentielt (21).

Kreft

Epidemiologi

Kreftsykdommer er den hyppigste dødsårsaken i høyt utviklede land og den nest hyppigste på verdensbasis (5). Verdens kreftbyrde vil trolig øke ytterligere som følge av en stadig eldre befolkning, flere røykere, mindre fysisk aktivitet og økt utbredelse av vestlig diett (6). International Agency for Research on Cancer (IARC) estimerte i 2012-utgaven av GLOBCAN-rapporten 14.1 millioner nye krefttilfeller og 8.2 millioner dødsfall som følge av kreft (22). Lunge- og brystkreft topper både insidens- og mortalitetsstatistikken for henholdsvis menn og kvinner (figur 2). Insidensratene for prostata-, kolorektal-, bryst- og lungekreft er flere ganger høyere i høyt utviklede land sammenlignet med utviklingsland, mens lever-, mage- og livmorhalskreft er vanligere i utviklingsland. Dette har sammenheng med økt insidens av infeksjoner i utviklingsland, samt forskjeller i diagnostikk. Den kumulative risikoen for å få en kreftdiagnose innen fylte 74 år var i 2012 31 % i utviklede land og 17 % i utviklingsland, mens den kumulative risikoen for å dø av kreft innen 74 års alder var henholdsvis 14 og 12 %.



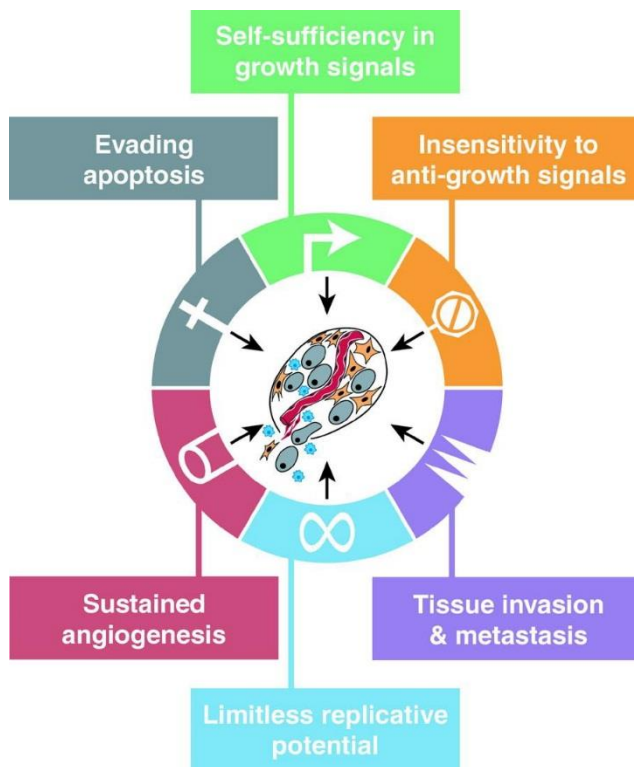
Figur 2: Estimerte nye krefttilfeller og kreftrelaterte dødsfall i 2012 fordelt på kjønn. GLOBCAN 2012

Patofysiologi

Dette avsnittet er i tillegg til de refererte artiklene basert på Essential Cell biology, 3. utgave og Robbins Basic Pathology, 8. utgave.

All kreftsykdom kjennetegnes med en eller annen form for neoplastisk vekst. Douglas Hanahan og Robert A. Weinberg publiserte i 2000 en oversiktsartikkel der de sammenfattet

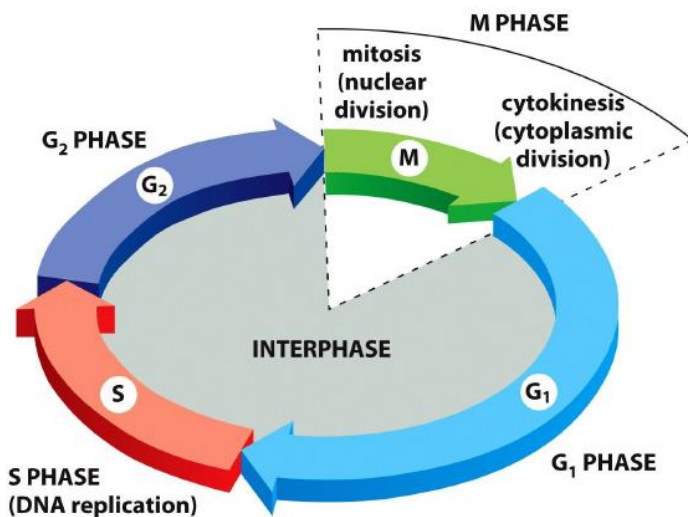
utviklingen av kreftsykdom til 6 spesifikke kjennetegn («hallmarks»): selvforsynte vekstsignaler, immunitet mot veksthemmende signaler, unnvikelse av programmert celledød (apoptose), ubegrenset replikasjospotensial, evne til angiogenese (nydannelse av blodkar) og evne til vevsinvasjon og metastasering (23). I en oppdatert versjon fra 2011 ble deregulering av cellulær metabolisme og evne til unnvikelse av immunsystemet innlemmet som «hallmarks», mens genominstabilitet og mutasjon samt tumorvennlig inflammasjon ble foreslått som nye karakteristika av kreftceller (24).



Figur 3: Hanahan og Weinbergs originale «Hallmarks of Cancer» fra 2000

Selvforsynte vekstsignaler: Cellesyklusen kan deles i to hovedfaser, interfasen og M-fasen (figur 4). Interfasen består igjen av tre faser, G1, S og G2. I tillegg finns G0, som er en slags vente-fase for celler som ikke mottar «klarsignal» om å gå videre til celledeling. Cellesyklusen er strengt regulert i normalt vev. Vekstsignaler står sentralt i denne reguleringen. De bakenforliggende mekanismene bak utskillelse og funksjonen av vekstsignaler er ikke fullstendig kartlagt, men det er liten tvil om at mekanismene er underlagt et strengt kontrollregime. Vekstsignaler skilles ofte ut fra omkringliggende celler (parakrin signalering) og binder reseptorer i målcellens cellemembran. Disse reseptorene er ofte linket til syklinavhengige proteinkinaser, som fosforylerer og aktiverer ulike domener i et intrikat intracellulært maskineri. Denne kaskaden inneholder flere kontrollpunkt, og alt må være «på stell» før cellen gis tillatelse til å entre duplikasjonsfasen (S-fasen). Kreftceller har

utviklet en rekke strategier for å lure seg unna denne kontrollen. De kan syntetisere egne vekstsignaler (autokrin signalering), de kan påvirke celler i omkringliggende vev til å skille ut unormalt mye vekstsignaler, de kan syntetisere flere og mer sensitive reseptorer i cellemembranen eller gjøre reseptorene virksomme uten vekstsignaler, eller de kan påvirke trinn lengre ned i kaskaden til å sende positive signaler på egen hånd. Disse mekanismene forårsakes av mutasjoner i en rekke ulike gener man betegner proto-onkogener. Muterte proto-onkogener kalles onkogener.



Figur 4: Cellesyklusens hovedfaser, interfase og M-fasen. Fra Essential Cell biology, 3.utgave (2010).

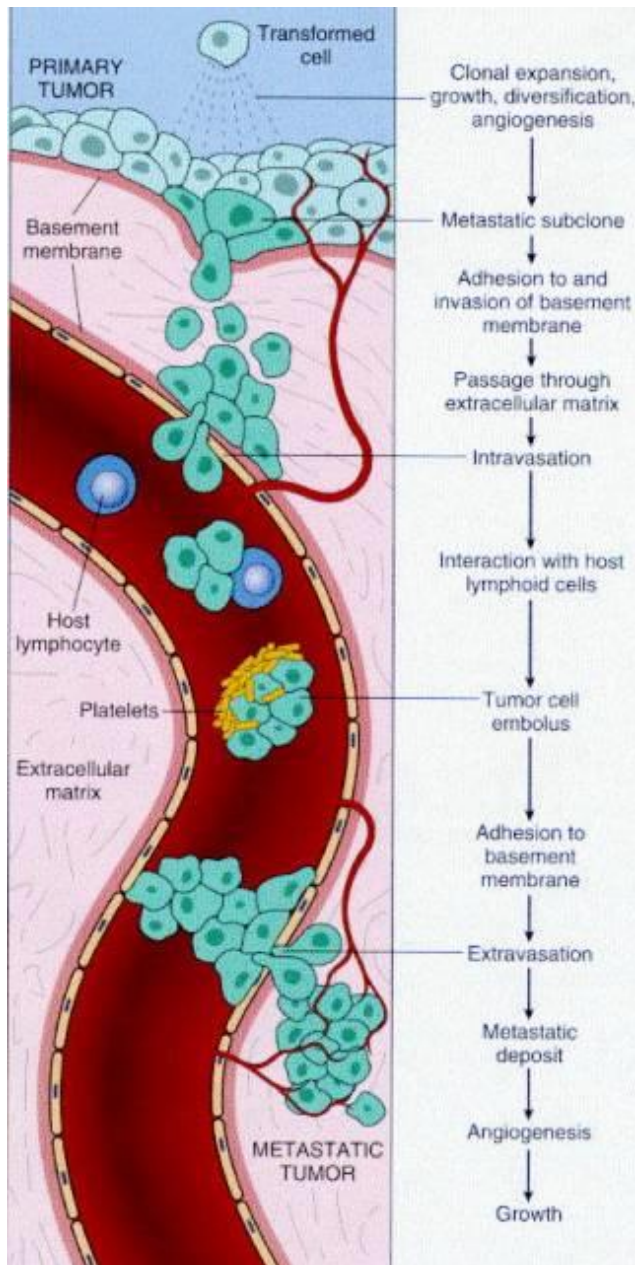
Immunitet mot veksthemmende signaler: Ubegrenset tilgang til vekstsignaler er langt fra ensbetydende med ubegrenset vekst. Kreftceller må også unngå et godt utviklet kontrollsystem som hemmer cellevekst, ofte styrt av såkalte tumor-supressorgener. En rekke mutasjoner i disse genene fører til at de mister sin portvokterfunksjon. Mens proto-onkogener kan omdannes til onkogener som følge av en enkelt mutasjon, må det oppstå mutasjoner i begge kopiene av et tumor-supressorgen dersom det skal miste sin funksjon. En mutasjon i et av genene kan nedarves slik at det er tilstrekkelig med en enkelt sporadisk mutasjon før tumor-supressorgenet har mistet sin funksjon.

Unnvikelse av programmert celledød: Apoptose er en kontrollert form for celledød der man unngår inflammatoriske responser og kan gjenbruke cellens byggesteiner. Apoptosemaskineriet består av regulatoriske og eksekutive komponenter. De regulerende komponentene kan aktiveres av ekstrinsike (signaler utenfra) og intrinsiske (innenfra) signaler. Videre aktiveres de eksekutive komponentene, proteaser (f.eks. kaspase 8 og 9), i amplifiserende kaskader der cellens byggesteiner gradvis plukkes fra hverandre før cellen til slutt fagocytteres. Startskuddet for dette maskineriet

reguleres av pro- og antiapoptotiske medlemmer av Bcl2-familien. De proapoptotiske medlemmene aktiveres når cellen ikke lenger har noen funksjon, er skadet eller utgjør en fare for organismen. Flere tumor-supressorgener, f.eks. p53, er sentrale i aktiveringen av proapoptotiske Bcl2-molekyler.

Ubegrenset replikasjonspotensial: Humane celler har normalt kapasitet til 60-70 celledelinger før den er ute av stand til å dele seg videre. Cellenes begrensede replikasjonspotensial kommer av at man for hver celledeling mister en del av telomerlengden ytterst på hvert kromosom. Når telomerene kommer under en viss lengde, oppdages det av kontrollsystemet og cellesyklusen stoppes. Dersom kontrollsystemet svikter, vil cellens DNA-reparasjonssystem feilaktig aktiveres og spleise kromosomer med for korte telomerlengder. Dette fører igjen til ujevn fordeling av genetisk materiale under celledelingen, som resulterer en såkalt mitotisk katastrofe og massiv celledød. I 85-95 % av kreftformer løses denne utfordringen med å aktivere enzymet telomerase, slik at telomerlengden opprettholdes for hver celledeling.

Angiogenese: Uten tilstrekkelig blodforsyning vil en kreftsvulst stoppe veksten etter 1-2mm i diameter. Kreftceller kan stimulere eksisterende kapillærer til å forgrene seg (neo-angiogenese), eller de kan rekruttere endotelceller fra benmargen (vaskulogenese). I tillegg til oksygentransport, forsyning av byggesteiner og transport av avfallsstoffer, bidrar angiogenese til neoplastisk vekst ved å sekretere vekstfaktorer, og det er en forutsetning for lokal vekst og hematogen spredning. Hypoksi stimulerer til økt angiogenese via aktivering av proangiogenetiske proteiner, mens angiogenesen hemmes av von Hippel-Lindau-proteinet (VHL) når det er tilstrekkelig oksygen. Mutasjon i VHL-genet kan dermed føre til økt angiogenese, og er assosiert med en rekke kreftformer.

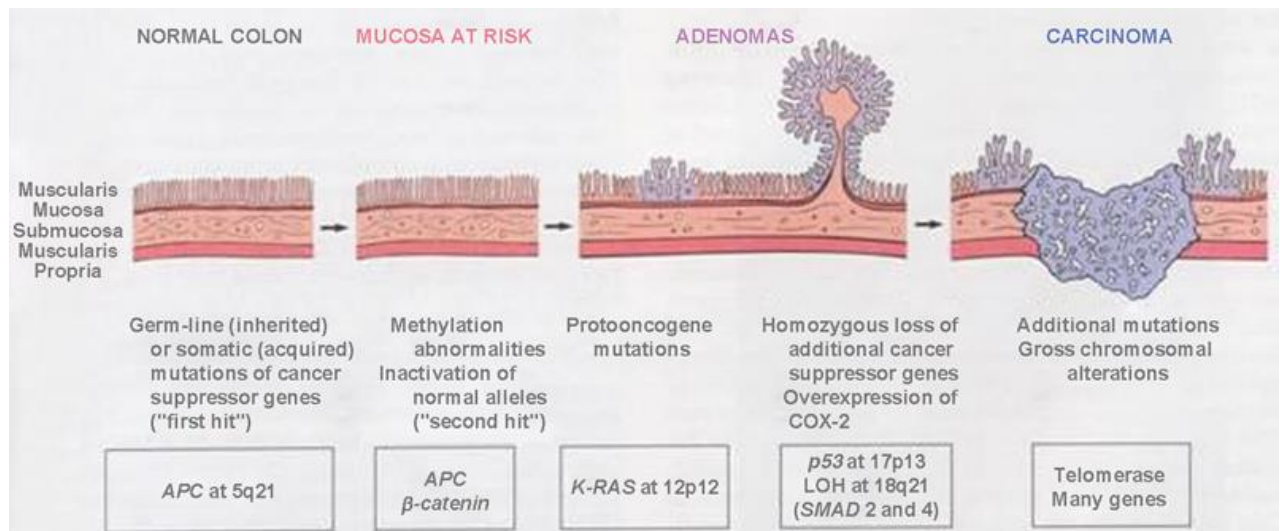


Vevsinvasjon og metastasering: Spredning av kreftceller er en kompleks prosess som involverer flere trinn (figur 5). Trinnene kan deles i fire faser; oppløsning av intercellulære bindinger, nedbryting av ekstracellulær matriks (ECM), dannelse av og adhesjon til nye ECM-komponenter og migrasjon av tumorceller. De intercellulære bindingene brytes via ulike mekanismer der E-cadherin deaktiveres. Basalmembran og ECM brytes ned av proteolytiske enzymer sekretert av kreftcellene selv eller via påvirkning av stromale celler. De proteolytiske enzymene fører videre til sekresjon av vekstfaktorer som genererer kjemotaktiske og angiogenetiske fragmenter fra nedbrytning av ECM. Når kreftcellene når blodbanen må de unngå å bli oppdaget av kroppens immunceller. Det finns ulike mekanismer for unnvikelse eller manipulasjon av immunsystemet, bl.a. embolisering med kroppens egne celler, dannelse av antigen-negative cellemembraner eller immunsuppresjon. Mange krefttyper metastaserer til den neste kapillærsengen de møter i kartreet (ofte lever eller lunge), mens andre metastaserer til spesifikke organer på bakgrunn av hvilke adhesjons- og kjemokinreseptorer de uttrykker.

Figur 5: «Metastasekaskaden», fra Robbins Pathology

Genominstabilitet og mutasjoner: De ulike «hallmarks» i tumorgenese er alle drevet av mutasjoner. Vi utsettes konstant for små og store mutasjoner. En enkelt celledeling kan medføre feil i DNA-replikasjonen og vi lever i et miljø fult av mutagene faktorer (kjemikalier, stråling, sollys, enkelte virus og bakterier). Kreft er imidlertid en relativt sjelden tilstand, og de fleste som rammes av kreft får det i godt voksen alder. Kroppen har et sofistikert system for å oppdage og reparere feil i arvestoffet, alternativt indusere apoptose dersom feilen er for stor til å repareres. Flere arvelige

kreftformer kjennetegnes av medfødte defekter i DNA-reparasjonssystemet, som fører til betydelig økt kreftrisiko selv i ung alder. Utviklingen av kreft omtales ofte som en «multistep-prosess» av ulike mutasjoner (figur 6). Hos personer med arvelig kreft er første trinn i prosessen medfødt, mens personer som utvikler «sporadisk» kreft gjennomgår første trinn som følge av tilfeldige mutasjoner.



Figur 6: Shiller M, Boostrom S. The Molecular Basis of Rectal Cancer (25).

Inflammasjon og kreft

Immunsystemet er ofte i stand til å gjenkjenne og eliminere kreftceller, og kan dermed ses på som et ekstra sikkerhetsnett dersom de nevnte kontrollmekanismene svikter. Immunsupprimerte har økt forekomst av flere kreftformer (26), og man antar at immunsystemet hindrer utviklingen av en rekke tumorer. De bakenforliggende mekanismene er kompliserte, så jeg vil gi en svært forenklet oversikt over immunsystemets forsvarsverk mot kreft, samt en beskrivelse over ulike måter en begynnende kreftsvulst kan lure seg unna immunsystemet på, eller til og med utnytte det til sin fordel. Flere krefttyper uttrykker antigener som kan gjenkjennes av cytotoksiske T-lymfocytter (CTL). CTL gjenkjenner og binder i hovedsak peptider fra intracellulære proteiner presentert på cellens overflate av MHC-molekyler. Det finns en rekke kjente tumorantigener:

Mutasjonsprodukter: Genetisk instabilitet er som sagt en forutsetning for tumorutvikling, og muterte onkogener og tumor-suppressorgener (eks RAS, p53, CDK4) uttrykkes hyppig i tumorvev. Siden de muterte utgavene av proteinene kun uttrykkes i kreftceller og ikke friske celler, utgjør peptider fra muterte proteiner et mulig angrepspunkt for immunsystemet. Immunforsvaret kan også gjenkjenne produkter fra tilfeldige mutasjoner som oppstår.

Overdrevet uttrykk av normale proteiner: Tumorceller kan uttrykke produkter fra normale intracellulære proteiner i et omfang som utløser en immunrespons. Et eksempel på dette er enzymet tyrosinase som finns i normale melanocytter. Tyrosinase uttrykkes normalt i for små mengder til å utløse en immunrespons. Dermed har man heller ingen naturlig toleranse mot tyrosinaseantigener. Når et malignt melanom uttrykker store mengder antigen, kan disse gjenkjennes av CTL-celler.

Antigener produsert av onkogene virus: Flere kjente virus forårsaker kreft, bl.a. humant papillomavirus (HPV) og Epstein-Barr virus (EBV). Virale proteiner kan gjenkjennes av CTL-celler, og man kan dermed redusere risikoen for utvikling av kreft ved å vaksinere mot disse virusene (eks HPV).

Embryonale antigener: Enkelte tumorer kan «gjenopplive» proteiner som normalt uttrykkes i embryogenesen. Disse antigenene har potensiale som tumormarkører i serum og kan dermed være hjelpsomme i diagnostikk.

Endring i uttrykk av glykoproteiner og glykolipider: De fleste tumorer oppregulerer uttrykket av glykoproteiner og glykolipider på celleoverflaten, eller de uttrykker endrede molekyler. Disse antigenene er potensielle mål for diagnostikk og behandling.

Cellespesifikke antigener: Tumorceller uttrykker typisk antigener spesifikke for celletypen tumoren opprinnelig har sitt utspring i. Et eksempel er B-celle-leukemier der CD20 er et av de hyppigst uttrykte antigenene. Antistoffer mot CD20 kan dermed bidra til å ta knekken på kreftcellene, men vil samtidig slå ut de av kroppens egne celler som uttrykker CD20.

Kreftcellers forsvar mot immunsystemet: Under utviklingen av en tumor vil de cellene som har et kraftig uttrykk av antigener overleve i mindre grad enn celler med lavt uttrykk av antigener. Dermed oppstår en seleksjon av kreftceller som klarer å gå under immunforsvarets radar. En effektiv måte å nedregulere antigenuttrykket vil være å nedregulere uttrykket av HLA-molekyler. Disse cellene vil imidlertid kunne utløse en respons mediert av NK-celler, da disse normalt hemmes av HLA-molekyler. Kreftceller kan også dempe immunsystemet eller påvirke det i en retning gunstig for tumorutviklingen, via mekanismer jeg nå vil gi en forenklet oversikt over.

Inflammasjon og risiko for kreft: Mange krefttyper oppstår i områder med kronisk inflammasjon og betennelsesceller ses i biopsier fra de fleste tumorer, som tyder på en sammenheng mellom inflammasjon og kreft (27). Kreftrelatert inflammasjon kan aktiveres av en ytre eller indre vei. Den indre veien aktiveres av de ulike trinnene i tumorutviklingen, enten via uttrykk av tumorantigener eller ved at kreftcellene aktiverer immunfremmede transkripsjonsfaktorer som gir økt produksjon av kjemokiner, cytokiner og prostaglandiner. Den ytre veien aktiveres av

inflammasjon eller infeksjon, som aktiverer de samme transkripsjonsfaktorene som i den indre. Uavhengig av hvilken vei som aktiveres, er resultatet rekruttering av inflammatoriske celler som mastceller, eosinofile og nøytrofile granulocytter. Cytokiner aktiverer videre transkripsjonsfaktorer i de inflammatoriske cellene, stromale celler og tumorceller, som produserer ytterligere inflammatoriske mediatorer. Resultatet er et kreftrelatert inflammatorisk miljø som fremmer videre tumorvekst (28). Dette miljøet kan sammenlignes med det man får rundt et sår og kjennetegnes av økt karpermeabilitet, influx av plasma, fibrinogen og plasmaproteiner, aktivering av koagulasjonssystemet, nydannelse av stroma, økt celledifferensiering og initiering av angiogenese. Mens sårtilheling er en forbigående prosess, opprettholdes prosessene i tumorvev ved at kreftcellene sekreterer proinflammatoriske cytokiner (29). I tillegg er kreftceller i stand til å styre det adaptive immunsystemet i en «kreftvennlig» retning, bl.a. ved å rekruttere regulatoriske T-celler, og kreftceller fører til endret respons på hormoner og kjemoterapeutiske midler. Etter hvert som de molekylære mekanismene som styrer samspillet mellom kreftutvikling og inflammasjon avdekkes, vil nye dører åpnes innen diagnostikk og behandling (28).

Risikofaktorer for kreftsykdom

Medfødte risikofaktorer

Den store majoriteten av kreftformer oppstår sporadisk, men det finns kreftformer som er sterkt assosiert med arvelige mutasjoner (30). De mest kjente eksemplene på dette er retinoblastom (forbundet med RB-genet), bryst- og eggstokkreft (BRCA1 og BRCA2), kolonkreft hos personer med familiær adenomatøs polypose (APC-genet) og Li-Fraumeni-syndromet som gir risiko for en rekke tumorer (mutasjon i p53). Personer med disse mutasjonene kan ha flere tusen ganger forhøyet risiko for kreft sammenlignet med den generelle befolkningen, men utgjør samlet en liten andel av kreftinsidensen. Likevel kan man se en økt insidens av de fleste kreftformer i disponerte familier uten at det foreligger en kjent mutasjon. Mens BRCA1 og BRCA2 samlet ses i omtrent 2 % av kvinner med brystkreft, tyder familie- og tvillingstudier på at familiær disposisjon bidrar til majoriteten av nye tilfeller brystkreft (31). I nyere tid er det derfor forsket mye på genetisk polymorfisme i sentrale gener forbundet med kreftutvikling. Genetisk polymorfisme er små forandringer, gjerne i enkelte nukleotider (Single Nucleotide Polymorphism, SNPs), som er hyppige i befolkningen. Dermed kan det totale bidraget fra slike mutasjoner bli betydelig selv om hver enkelt mutasjon bidrar med lav eller moderat økt risiko. Kartlegging av «lavgradige» risikofaktorer for relativt sjeldne sykdommer krever svært store studier før man kan si noe sikkert om styrken på assosiasjonen. I tillegg spiller trolig samspillet mellom genetikk og miljø og epigenetikk en sentral rolle, og bidrar til et stadig mer komplekst bilde av det genetiske bakteppet for kreft (30).

Ervervede risikofaktorer

Alder: I likhet med mange andre sykdommer, øker insidensen av de fleste kreftformer med alderen. Noen kreftformer er riktignok hyppigst i barnealder, men samlet sett oppstår majoriteten av tumorer hos personer over 50 år. En forklaring på økt insidens med økt alder er akkumulering av sporadiske mutasjoner. Aldersbetingede endringer i immunsystemet kan også innvirke på risikoen for kreft. Alder er naturlig nok en risikofaktor man ikke får gjort noe med, men brukes til å styre screening og diagnostikk.

Røyking: Tobakksrøyk forårsaker omtrent 30 % av all kreft på verdensbasis, og for lungekreft kan over 90 % av tilfellene tilskrives tobakksrøyk. Insidensraten av lungekreft er sterkt assosiert med prevalensen av røykere i befolkningen, og røykeslutt er et av de mest effektive virkemidlene i kreftforebygging (32).

Fysisk inaktivitet: Tall fra USA viser at kun 40 % av den voksne befolkningen oppgir å være i regelmessig fysisk aktivitet, og 25 % oppgir minimal eller ingen fysisk aktivitet (33). Manglende fysisk

aktivitet er estimert å forårsake opptil 2 millioner dødsfall årlig (34). Inaktivitet øker risikoen for kolon- og brystkreft uavhengig av kroppsvekt, og kan øke risiko for flere andre kreftformer. Inaktivitet kan føre til økt konsentrasjon av insulin, hormoner og vekstfaktorer med potensiell kreftfremmende effekt, og det kan virke modulerende på immunsystemet. Økt fysisk aktivitet er dermed en viktig forebyggende strategi for å redusere den globale kreftbyrden (33).

Overvekt: Overvekt er et økende globalt problem og kan være ansvarlig for 2.5 millioner dødsfall årlig (34). Fettvev har en rekke biologiske funksjoner, og overvekt assosieres med ugunstige endringer i hormonnivå og vekstfaktorer. Overvektige har økt risiko for en rekke kreftsykdommer, bl.a. kolorektal-, endometrie-, spiserør- og brystkreft hos postmenopausale kvinner, og opptil 20 % av kreftrelatert dødelighet kan tilskrives overvekt (33).

Kosthold og alkohol: Et høyt inntak av frukt og grønnsaker var lenge antatt å redusere risiko for kreft, men sammenhengen er i nyere tid svekket og i noen tilfeller motbevist (33). Det samme gjelder for inntak av A-vitamin, karoten, fett og kostfiber, mens for lavt inntak av folsyre og høyt inntak av rødt kjøtt har vist å øke risikoen for kolonkreft (33). Mekanismene bak sammenhenger mellom kosthold og kreft er i stor grad ukjente. Høyt alkoholinntak er assosiert med risiko for leverkreft, og kreft i munnhule og spiserør. Moderat inntak kan øke risikoen for bryst- og kolorektalkreft. Alkohol er et løsemiddel og kan hjelpe andre kreftfremkallende stoffer å penetrere slimhinner, eller det kan virke direkte irriterende og dermed gi økt celledeling.

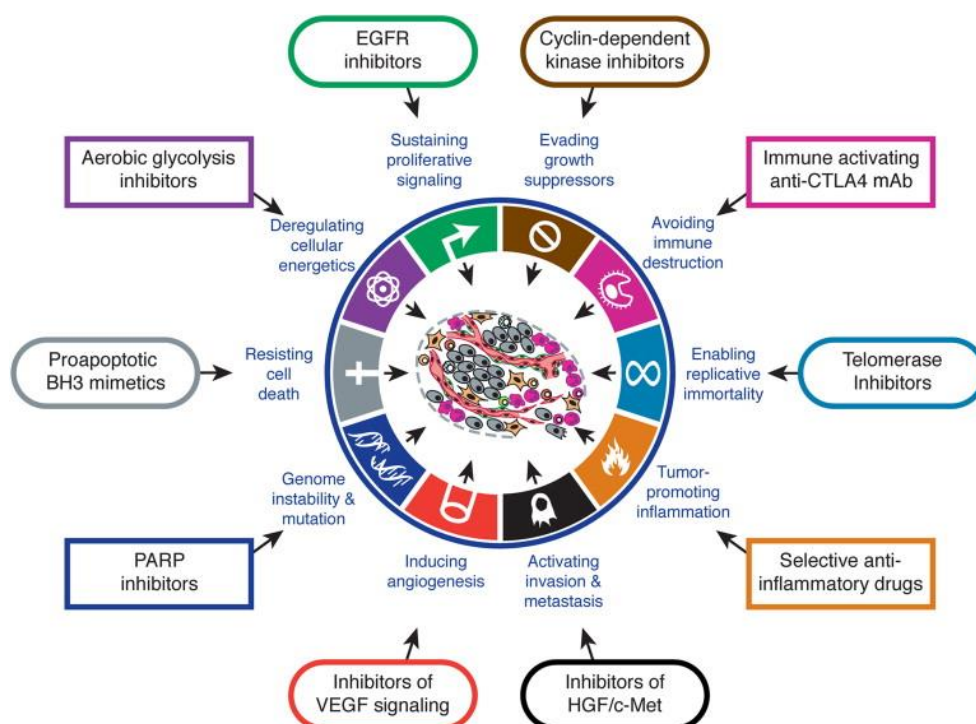
Infeksjoner: Foruten å forårsake potensiell kreftfremkallende inflammasjon, kan enkelte virus ha direkte karsinogen effekt via endringer i vertscellens DNA. Humant papillomavirus (HPV) forårsaker celleforandringer og kreft i livmorhalsen, hepatitt B og C er assosiert med leverkreft, og HIV er assosiert med bl.a. Karposi's sarcoma og non-Hodgin lymfom (33).

Miljøfaktorer: Vi er omgitt av en rekke kreftfremkallende substanser, såkalte karsinogener. Disse deles grovt inn i kjemiske karsinogener, stråling og kreftfremkallende mikrober (virus). Av de kjemiske karsinogenene finns direkte og indirekte kreftfremkallende stoffer. Enkelte kjemoterapeutiske midler med alkylende effekt kan paradoksalt nok være direkte kreftfremkallende, selv om effekten er svak. Andre stoffer gjennomgår en metabolsk omdanning før de er direkte kreftfremkallende. Et eksempel på dette er benzo[a]pyrene som dannes under forbrenning av tobakk, f.eks. i sigaretter. De fleste kjemiske karsinogenene fremprovoserer mutasjoner. Enhver form for stråling kan potensielt virke kreftfremkallende ved å påføre DNA-skade. Langvarig eller kraftig eksponering for sollys er assosiert med hudkreft, overlevende etter bombingene av Hiroshima og Nagasaki hadde en klar økt insidens av en rekke kreftformer, det samme har de som

ble eksponert for stråling under Tsjernobylulykken. Røntgenstråler har også vist å ha kreftfremkallende effekt.

Forebygging og behandling av kreftsykdom

De fleste risikofaktorene for kreft kan forebygges, og dermed redusere insidensen av mange kreftformer. HPV-vaksine er et eksempel på effektiv forebygging av livmorhalskreft, og økt fysisk aktivitet vil trolig redusere insidensen for en rekke krefttyper. En røykfri verden vil utvilsomt ha en langt lavere insidens av lungekreft enn vi ser i dag. En annen forebyggende strategi er å screene for spesifikke kreftformer. Nytteverdien av flere screeningundersøkelser er omdiskutert, men rask diagnostikk og behandling kan i mange tilfeller være avgjørende for prognosen (35). Spesifikke biomarkører kan bidra til å gjøre screening billigere, mer effektiv og individuelt tilpasset. Jakten på slike «kreftmarkører» har ført til publisering av over 150 000 artikler som omhandler flere tusen potensielle biomarkører (36). Flere av disse markørene har bidratt til forbedringer i diagnostikk og behandling (37), men det store flertallet har liten eller ingen klinisk nytteverdi. Etter hvert som det molekylære bakteppet i kreftsykdommers patofysiologi har blitt stadig bedre forstått, har kreftbehandling gjort store framskritt. Det er i dag flere kjente angrepspunkter i kreftbehandlingen, og behandlingen blir stadig mer individuelt tilpasset som følge av diagnostiske fremskritt (figur 7). Mange forskere mener immunmodulerende behandling kan være en vei å gå for å løfte kreftbehandling til et høyere nivå (30).



Figur 7: Angrepspunkt for kreftbehandling. Fra «Hallmarks of cancer: The Next Generation», Hanahan og Weinberg, 2011.

Venøs tromboembolisme (VTE)

Epidemiologi

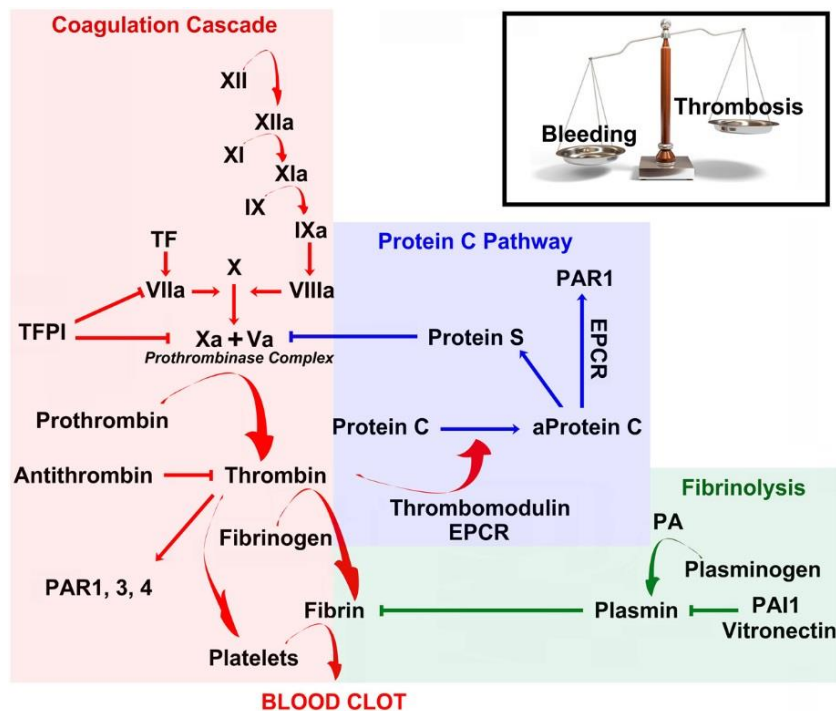
Dyp venetrombose (DVT) er dannelsen av en blodpropp i en dyp vene, som oftest i bena, som hindrer den venøse tilbakestrømmingen mot hjertet. Typiske tegn og symptomer er smerte, hevelse, rødme og varme i den affiserte ekstremiteten. Lungeemboli (PE) kommer ofte sekundært til en DVT når en del av blodproppen løsner og blir en emboli. Denne føres med blodstrømmen gjennom hjertet til den setter seg fast i lungearteriene etter hvert som disse blir mindre. En lungeemboli kan imidlertid ikke alltid forklares med embolisering fra en DVT, og oppimot halvparten av PE-pasienter får aldri påvist noen DVT (38). I disse tilfellene kan den dype venetrombosen ha løst seg opp eller løsnet fullstendig. Alternativt kan lungeembolien stamme fra kardielle tromber eller ved dannelse av en blodpropp direkte i lungearterien. Typiske symptomer på PE er brystmerter, dyspne og hoste. DVT og PE utgjør til sammen samlebegrepet venøs tromboembolisme eller venøs trombose (VTE). VTE er den tredje vanligste kardiovaskulære sykdommen, og en betydelig årsak til morbiditet og mortalitet (7). Forekomsten øker markant med alderen, med en årlig insidens på 1 av 10 000 unge voksne, til 1 av 100 eldre (39, 40). Insidensraten for VTE har i enkelte studier økt de siste tiårene (41, 42), mens andre studier har funnet en nedgang i insidensraten (40, 43). En eventuell oppgang i insidens kan delvis tilskrives økt bruk av CT (41). Innføringen av CT som ledd i PE-diagnostikk førte til 81 % økt insidens i en registerstudie, uten at mortaliteten økte (44). Man kan dermed anta at bedre diagnostikk gjør oss i stand til å oppdage stadig mindre embolier man tidligere overså.

VTE har potensielt alvorlige komplikasjoner, både på kort og lang sikt. Lungeemboli er den hyppigste unngåelige årsaken til dødsfall hos inneliggende pasienter (45). Omtrent hver fjerde PE-tilfelle er fatalt (46), og dødeligheten er forhøyet i 8 år etter en VTE-diagnose (47). Observasjonsstudier fant at 11 % av VTE-pasienter døde innen 28 dager (39), mens 27 % av pasientene var døde innen 5 år (48). Dødeligheten er størst hos de med underliggende kreftsykdom og lavest hos pasienter med idiopatisk VTE (39). Foruten økt dødelighet, vil mange pasienter få residiverende episoder med VTE, post-trombotisk syndrom (PTS), og/eller kronisk tromboembolisk pulmonal hypertensjon. Kronisk tromboembolisk hypertensjon defineres som vedvarende (over 6mnd) forhøyet trykk i arteria pulmonalis etter en PE-diagnose (46). Tilstanden rammer 2-4 % av PE-pasienter, og medfører dyspne og progredierende høyresidig hjertesvikt (46, 49). PTS er en tilstand med kronisk smerte, ødem, stasedermatitt, varicer og i alvorlige tilfeller leggsår og redusert mobilitet (50, 51). Tilstanden rammer 20-50 % av DVT-pasienter, og kan føre til svært nedsatt livskvalitet (50).

Patofysiologi

Dette avsnittet er foruten de siterte artiklene i stor grad basert på 6. utgave av «Essential Hematology» av Hoffbrand og Moss.

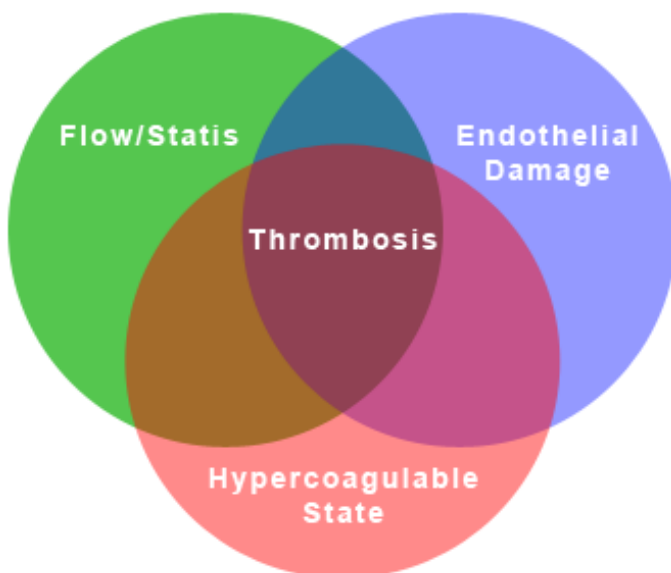
Mennesket har gjennom historien utsatt seg selv for utallige skader, og ville neppe overlevd uten en iboende evne til å stoppe blødninger. Når en blodåre skades, er kroppens første respons å redusere blodforsyningen til det skadde området via vasokonstriksjon av den skadde blodåren og tilførende arterier og arterioler. Nedsatt blodstrøm gir blodplatene anledning til å feste seg til skadd endotel og bindevev (via ulike reseptorer og von Willebrand faktor (vWF)). Skade i blodåren fører til at kollagen, ADP og vevsfaktor (tissue factor, TF) eksponeres for den lumenale siden. Kollagen og ADP aktiverer blodplater, mens TF danner et kompleks med koagulasjonsfaktor VIIa og trigger den ekstrinsiske koagulasjonskaskaden, som gir trombindannelse (figur 8). Trombin omdanner fibrinogen (finnes i plasma) til fibrin, som danner et stabiliserende nett rundt blodplatene og dermed sikrer hemostase. Trombin bidrar i tillegg til økt adhesjon og aktivering av blodplater, samt aktivering av faktor XI og XIII og kofaktorene V og VIII. De aktiverte blodplatene syntetiserer prostaglandiner som fører til dannelse av thromboxane A₂ (TXA₂). TXA₂ har en positiv feedback-effekt og amplifiserer aktivering og adhesjon av blodplater. I løpet av få minutter er karskaden fullstendig dekket av blodplater, som deretter degranulerer og autolyseres i takt med fibrindannelsen. Etter noen timer står man igjen med en tett og stabil plugg bestående av blodplater, samt røde- og hvite blodceller i et sammenvevd fibrinnettverk.



Figur 8: Koagulasjonskaskaden og det fibrinolytiske system. Fra Ben Shimon og medarbeidere (52)

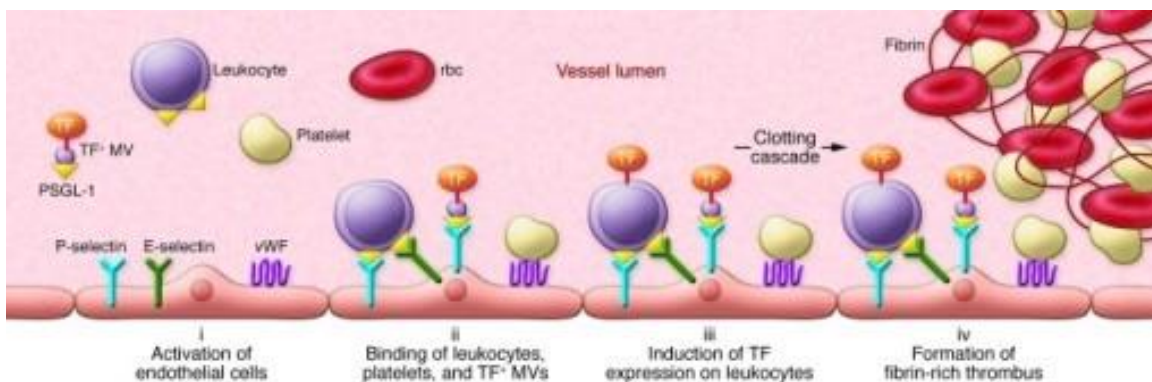
Uten et velutviklet kontrollsystem ville enhver karskade ført til trombedannelse og okklusjon av blodkar. Aktivering av koagulasjonskaskaden medfører derfor en samtidig aktivering av ulike koagulasjonshemmere (figur 8). Tissue factor pathway inhibitor (TFPI) finnes i plasma og blodplater, og akkumuleres i takt med blodplateakkumulering. TFPI hemmer TF, faktor Xa og VIIa, og begrenser effekten av den ekstrinsiske koagulasjonskaskaden. Trombin hemmes av sirkulerende antitrombin (som potenseres av naturlige proteoglykaner og heparin), og har i seg selv antikoagulerende egenskaper ved å aktivere protein C via trombin-trombomodulin-komplekset. Aktivert protein C (APC) inaktiverer faktor V og VIII i reaksjoner hvor protein S fungerer som kofaktor, og APC initierer i tillegg fibrinolysen ved å hemme tissue plasminogen activator inhibitor (PAI-1). Tissue plasminogen activator (t-PA) skilles ut fra endotelceller, og når PAI-1 er hemmet vil t-PA omdanne plasminogen (finns i serum) til det aktive enzymet plasmin. Plasmin bryter ned fibrin, fibrinogen, faktor V og VIII og en rekke andre proteiner, og løser dermed opp blodproppen. Fibrinolysen er naturlig nok også nøye regulert, bl.a. gjennom trombinaktivert fibrinolyseinhbitor (TAFI), plasminogen-aktivator-inhibitor (PAI-1), alfa2-antiplasmin og alfa2-makroglobulin.

Samspillet mellom koagulasjon og fibrinolyse er med andre ord nøye regulert, og forstyrrelser i dette intrikate systemet kan enten føre til økt blødningstendens (hemofili) eller blodpropptendens (trombofili). Rudolph Virchow konkluderte i 1859 med at stase, hyperkoagulitet og endringer i karveggen er hovedelementer i utviklingen av en venøs trombe. Disse tre faktorene er kjent som Virchows triade (figur 9), og er like gyldig i dag som på 1800-tallet.



Figur 9: Virchows triade

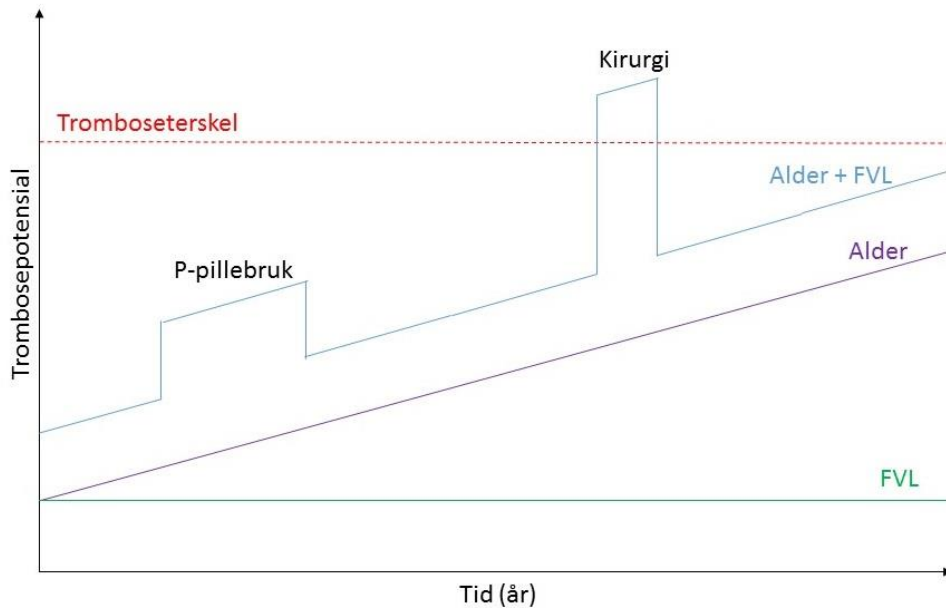
Venøse tromboser oppstår oftest i sinusene bak en veneklaff (53). Endotelcellenes overflate inneholder naturlige antikoagulante komponenter, bl.a. endotelial protein C-reseptor (EPCR), TFPI, trombomodulin og heparinlignende proteoglykaner. Konsentrasjonen av disse stoffene avhenger av ratioen mellom overflaten på endotelcellene og blodvolumet, og er mindre effektive i store årer sammenlignet med små (54-56). I tillegg vil blodet få en turbulent strøm bak veneklaffen, og det dannes en slags bakevje. Kombinert med stasen vil blodet bli stående, og etter hvert desaturere (57). Det innerste laget i åreveggen forsynes direkte fra lumen, og lav oksygenmetning kan derfor lede til endotelhypoksi som videre induserer en rekke proinflammatoriske og protrombotiske prosesser i endotelceller, leukocytter og blodplater (figur 10). De naturlige antikoagulante komponentene nedreguleres, mens uttrykket av prokoagulante komponenter oppreguleres (58, 59). Aktiverte leukocytter og blodplater skiller ut mikropartikler (MP) som kan uttrykke TF og er foreslått som en viktig komponent i patofysiologien bak VTE (60). Leukocytter kan også uttrykke TF på celleoverflaten, rekruttere blodplater og skille ut «neutrophil extracellular traps» (NETs). NETs er nett bestående av DNA, histoner og antibakterielle proteiner, og er en del av immunsystemets forsvar mot bakterieinfeksjoner (61). NETs er nylig foreslått å være sentrale i inflammasjonsmediert trombosedannelse (62, 63), men i likhet med mikropartikler er de underliggende mekanismene ufullstendig kartlagt.



Figur 10: Underliggende mekanismer for dannelsen av venøs trombose VTE (60)

Risikofaktorer for VTE

VTE er en kompleks sykdom med flere kjente risikofaktorer, men årsaken er ukjent i 30-50 % av tilfellene (8). Venøs trombose beskrives som en multifaktoriell sykdom der flere risikofaktorer må være tilstede på samme tid for at en trombe skal dannes (64). Dette kan illustreres med Rosendaals «thrombosis potential model» fra 1999 (figur 10). En enkelt risikofaktor er som regel ikke nok til å nå terskelen for trombosedannelse, men effekten av flere risikofaktorer kan overskride de fysiologiske antikoagulante mekanismene og dermed gi trombose.



Figur 10: Trombosepotensialmodellen. Modifisert etter Frits Rosendaal (65).

Medfødte risikofaktorer

Familiestudier tyder på at genetiske faktorer forårsaker opptil 60 % av alle VTE-tilfeller (66, 67). VTE i familien gir 2-3 ganger økt risiko for VTE hos øvrige familiemedlemmer (68-71). Medfødt trombofili øker risikoen for venøs trombose ved å svekke kroppens antikoagulante egenskaper (tap av funksjon) eller ved å potensere prokoagulante egenskaper (økt funksjon)(72). Mutasjoner som medfører tap av antikoagulant funksjon er relativt sjelden (1 % av befolkningen), men til gjengjeld assosiert med kraftig økt risiko for VTE (73-75). Eksempler på dette er heterozygot antitrombin-mutasjon, protein C og protein S-mangel, som alle medfører omtrent 10 ganger økt risiko for VTE og ses hos 1-3 % av VTE-pasienter (72, 76).

Trombofili grunnet økt prokoagulant funksjon er generelt assosiert med svak til moderat økt risiko for VTE, men til gjengjeld relativt vanlig i befolkningen. Blant disse tilstander finner vi faktor V Leiden (FVL), protrombin G20210A, økt uttrykk av koagulasjonsfaktorer (VIII, IX og XI) og non-O

blodtype. FVL gjør faktor V resistent mot den naturlige antikoagulante effekten av protein C (77), og finns i heterozygot form hos omtrent 5 % av mennesker med kaukasisk opphav (76). Heterozygote bærere av FVL-mutasjonen har 2-5 ganger økt risiko for VTE, mens homozygote har opptil 12 ganger økt risiko (76, 78, 79). Protrombin G20210A, en mutasjon som fører til økt konsentrasjon av protrombin, finns i 1-2 % av befolkningen, dog med noe geografisk variasjon (80). Homozygote har 1.5-3 ganger økt risiko for VTE (76, 79), og hvis de i tillegg er homozygote for FVL har de 20 ganger høyere risiko for VTE enn den øvrige befolkningen (81). Sistnevnte eksempel illustrerer at risikofaktorer for VTE kan ha en synergistisk effekt. Et velkjent eksempel på dette er faktor V Leiden-mutasjon og bruk av hormonell antikonsepsjon, som gir langt høyere risiko enn risikoøkningen fra hver enkelt risikofaktor skulle tilsi. Den vanligste kjente medfødte risikofaktoren for VTE er å ha en annen blodtype enn O. Det kan diskuteres om ikke-O-blodtype kan kalles en risikofaktor eller om det blir mer korrekt å si at blodtype O er en beskyttende faktor for VTE, da omtrent 60 % av befolkningen har en annen blodtype enn O (82). Personer med ikke-O blodtype har 1.5-2 ganger økt risiko for VTE sammenlignet med de med blodtype O (76). Pasienter med VTE i sykehistorien har økt tendens til forhøyede nivåer av koagulasjonsfaktor VIII, IX og XI (83-85), og søsken med VTE har vedvarende forhøyet nivå av faktor VIII (83). Mekanismene bak disse assosiasjonene er foreløpig ukjente, men ser ut til å gi rundt 2-3 ganger høyere risiko for VTE sammenlignet med normale faktorkonsentrasjoner (86).

Som nevnt tyder familiestudier på at 60 % av VTE-tilfeller kan tilskrives genetisk predisposisjon. De kjente protrombotiske genetiske variantene forårsaker imidlertid ikke mer enn 10-20 % av de venøse trombosene (66), og det er finns trolig mange hittil ukjente genetiske risikofaktorer. Det er nylig funnet en rekke svake assosiasjoner mellom enkelt nukleotid polymorfisme i VTE-relaterte gener og risiko for VTE (76). Teknikker for genetisk analyse er stadig i utvikling, og pågående assosiasjonsstudier med hel-genom sekvensering vil forhåpentligvis avdekke en stadig større del av det genetiske bidraget til familiær trombofili.

Ervervede risikofaktorer

Alder og kjønn: Insidensen av venøs trombose øker eksponentielt med økende alder (39, 40, 87). Resultater fra Tromsøundersøkelsen viste at personer over 70 år har 11 ganger høyere risiko for VTE enn personer under 50 år (88). Lignende resultater er funnet i helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag og i den amerikanske studien Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE) (87, 89). Økende alder er en risikofaktor for VTE uavhengig av tradisjonelle kardiovaskulære risikofaktorer, og kan potensielt forklares med økt konsentrasjon prokoagulante proteiner eller aldersrelaterte forandringer i vener og veneklaffer (57, 90). Foruten alder tyder enkelte kohortestudier på at menn har høyere risiko for VTE enn kvinner (87, 89), mens man i

Tromsøundersøkelsen ikke har funnet noen sammenheng mellom kjønn og VTE-risiko (91). Kvinner har imidlertid høyere risiko for VTE under graviditet (92), og hormonterapi (enten i form av p-piller eller for behandling av menopausale plager) er assosiert med en 2-3 ganger økt risiko for VTE (93-95).

Overvekt og kroppshøyde: Verdens befolkning blir stadig mer overvektig (96), og overvekt har blitt assosiert med økt risiko for VTE i en rekke studier (91, 97-99). En metaanalyse av Ageno et al fant at overvektige har 2.3 ganger økt risiko for VTE sammenlignet med normalvektige, og at risikoen økte med økende BMI (97). Resultater fra Tromsøundersøkelsen tyder på at midjemål er det beste antropometriske målet på sammenhengen mellom overvekt og risiko for VTE, og stor mageomkrets var assosiert med 2 ganger økt risiko for menn og 3 ganger økt risiko for kvinner (99). Menn med kroppshøyde over 181cm ser også ut til å ha økt risiko for VTE (100), og det er rapportert en synergistisk effekt av kroppslengde og overvekt på risiko for VTE (101). Overvektige har økt konsentrasjon PAI-1, TF, fibrinogen, faktor VIII og vWF (102). I tillegg er hormonet leptin, som produseres i fettvev, vist å gi en protrombotisk profil gjennom økt aggregering av blodplater og økt uttrykk av TF (103). Overvekt kan potensielt også øke risiko for trombose gjennom mekaniske følger av økt intraabdominalt trykk (reduert venøs tilbakestrømning) (104).

Kreft: Sammenhengen mellom kreft og VTE ble først beskrevet i 1823 av Jean Baptiste Bouillaud (105), og senere berømt da den franske fysikeren Armand Trousseau noen tiår senere diagnostiserte seg selv med magekreft på grunnlag av flebitt (betennelse i venevegg) (106). Idiopatisk VTE i forkant av en kreftdiagnose ble deretter kjent som Trousseaus syndrom (107). Omtrent 20 % av alle førstegangs VTE-hendelser er assosiert med underliggende kreftsykdom, og kreftpasienter har 4-7 ganger høyere risiko for VTE enn kreftfrie (100, 108, 109). Kreftsykdom kan føre til økt aktivering av blodplater, nedsatt syntese av antikoagulante faktorer, og forlenget halveringstid av koagulasjonsfaktorer (110). Kreftceller kan også produsere vevsfaktor (TF) eller TF-bærende mikropartikler (111). Videre kan tumorvekst skade eller komprimere vener (112), og kreftpasienter utsettes for en rekke risikofaktorer for VTE som kirurgi, kjemoterapi, infeksjoner, sykehusinnleggelse og immobilisering.

Øvrig alvorlig sykdom: Sykehusinnlagte har over 100 ganger høyere risiko for VTE enn friske (113). Omtrent 60 % av venøse tromboser forekommer hos pasienter som er, eller nylig har vært, innlagt i sykehus eller annen institusjon, og risikoen er omtrent lik for kirurgiske og medisinske pasienter (114). Tromboserisikoen er forhøyet både under og etter innleggelsen. En britisk studie fant høyere VTE-forekomst de første tre månedene etter utskrivelse enn under selve innleggelsen (115). Både traume, kirurgi og akutte indremedisinske tilstander øker risikoen for VTE. Inneliggende traumepasienter har over 50 % risiko for å pådra seg en DVT dersom de ikke får tromboseprofylakse

(116), og risikoen for DVT kan være økt selv med profylaktisk behandling (117). En metaanalyse fra 2003 fant at kirurgi økte risikoen for VTE 4-22 ganger(118), og kirurgi forårsaket over 40 % av provoserte VTE-hendelser i LITE-studien (39). Indremedisinske tilstander er også en viktig risikofaktor for VTE, og 70-80 % av dødelige lungeembolier oppstår hos innlagte indremedisinske pasienter (119). Sammenlignet med den generelle befolkningen, er en sykehusinnleggelse av indremedisinsk årsak assosiert med 8 ganger økt risiko for VTE (120). Forebygging av venøs trombose blant kirurgiske og indremedisinske pasienter er en viktig og vanskelig utfordring, da man må balansere tromboserisiko og blødningsrisiko.

Immobilisering: Sykehusinnlagte pasienter er i stor grad immobilisert, og immobilisering er en velkjent risikofaktor for VTE (121). Langvarig reise (fly, buss, bil, tog) er forbundet med i underkant av 3 ganger økt risiko for VTE, og risikoen øker med økt reisetid (122). Risikoestimatene forbundet med sykehusinnleggelse er imidlertid flere ganger høyere enn det immobilisering alene kan forklare, så underliggende sykdom er i seg selv en betydelig risikofaktor for VTE.

Vi kjenner i dag til en rekke arvelige og ikke-arvelige risikofaktorer for VTE, men opptil 50 % av alle VTE-hendelser rammer pasienter uten en åpenbar disponerende faktor, såkalt idiopatisk VTE (8). Videre har insidensraten for VTE holdt seg nokså stabil de siste tiårene (46), og jakten på nye risikomarkører er viktig dersom man skal oppnå bedre forståelse, forebygging og behandling av sykdommen.

Forebygging og behandling av VTE

Primærforebygging av VTE baseres i stor grad av å identifisere og om mulig unngå risikofaktorer. Kvinner med kjent familiær predisposisjon for VTE bør for eksempel unngå bruk av østrogenholdige p-piller. Det finns i dag omfattende retningslinjer for forebygging og behandling av VTE. Tradisjonelt er behandlingen basert på lavmolekylært heparin (LMWH) og vitamin K-antagonister (eks warfarin) (123). I senere tid har flere nye antikoagulasjonsmedisiner kommet på markedet. Disse omtales gjerne NOAC (non-vitamin K oral anticoagulants), og virker ved direkte hemming av koagulasjonsfaktorer (eks faktor X). American College of Chest Physicians publiserte i 2016 den tiende oppdateringen av Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, oftest omtalt AT10 eller ACCP 10 (124). I de nye retningslinjene anbefales NOAC som førstevalg hos VTE-pasienter uten underliggende kreftsykdom. Kreftpasienter anbefales å motta langtidsbehandling med LMWH. Retningslinjene omhandler 250 anbefalinger for antitrombotisk behandling og tromboseprofylakse, og jeg vil ikke gå videre i detalj i denne oppgaven.

RDW og sykdom

RDW har som nevnt primært blitt brukt som et diagnostisk hjelpemiddel i anemiutredning, og det er først de siste 10 årene man i særlig grad har utforsket andre bruksområder for den billige og lett tilgjengelige testen. Felker og kollegaer publiserte i 2007 en studie med mål om å identifisere nye prognostiske markører for hjertesviktpasienter (125). Studien besto av to populasjoner, hentet fra CHARM (north american candesatan in heart faliture: assessment of reduction in mortality and morbidity) og Duke-databasen. Økt RDW var assosiert med henholdsvis 17 % og 29 % økt risiko for kardiovaskulær og generell mortalitet. Siden 2007 har interessen for RDW økt betraktelig, og RDW har blitt assosiert med en rekke ulike sykdommer, bl.a. arteriell og venøs trombose, kreft, diabetes, lever- og nyresykdom (4). Videre er RDW i økende grad assosiert med generell og sykdomsspesifikk dødelighet (13, 126-130). Jeg vil nå gi en oversikt over publiserte artikler som omhandler assosiasjonen mellom RDW og kreft og venøs trombose, før jeg presenterer mulige bakenforliggende mekanismer.

RDW og kreft

Sammenhengen mellom RDW og kreft er foreløpig ikke avklart, men flere nyere studier tyder på at RDW er assosiert med flere kreftformer og prognose (tabell 2).

Tabell 2: Oversikt over tilgjengelig litteratur vedrørende RDW og kreft.

Forfatter, år	Design	Studiepopulasjon	Resultat/konklusjon
Spell, 2003	Kasus-kontroll	241 pasienter med kolonkreft, 494 kontroller henvist til sigmoidoskopi	84 % av kreftpasientene hadde forhøyet RDW (>14.1 %). RDW>14.1 % predikerte høyresidig kolonkreft med en sensitivitet på 84 % og spesifisitet på 88 %
Ozkalemkas, 2005	Tverrsnittstudie	19 pasienter med ikke-hematologisk kreftsykdom	Alle pasientene hadde RDW-verdi over øvre lokale referanseverdi.
Baicus, 2011	Kasus-kontroll	253 pasienter med ufrivillig vekttap, hvorav 67 med kreft	Pasienter med kreft hadde høyere RDW enn de uten. Ingen prediktiv verdi
Beyazit, 2012	Kasus-kontroll	101 pasienter med malign gallegangsobstruksjon, 93 med benign årsak	En RDW-grenseverdi på 14,8 % ga 72 % sensitivitet og 69 % spesifisitet for å differensiere mellom malign og benign årsak til obstruksjonen. AUC 0.76
Warwick, 2013	Prospektiv observasjonstudie	917 pasienter med ikke-småcellet lungekreft	RDW assosiert med postoperativ liggetid og overlevelse.
Koma, 2013	Prospektiv observasjonstudie	73 lungekreftpasienter med RDW>15 % og 259 med RDW<15 %	RDW var assosiert med grad og prognose
Seretis, 2013	Kasus-kontroll (pilotstudie)	36 pasienter med brystkreft, 14 med fibroadenom	RDW viste en trend til assosiasjon med brystkreft
Lee, 2014	Prospektiv observasjonstudie	146 pasienter med nydiagnostisert myelomatose	Pasienter med RDW over 14.5 % hadde økt risiko for sykdomsprogresjon eller død.
Wang, 2014	Kasus-kontroll	318 pasienter med nyrecellekarsinom, 238 kontroller med nyrecyste	RDW assosiert med tilstedeværelse og stadium av nyrecellekarsinom
Ellingsen, 2015	Kohortestudie	25 383 deltakere i Tromsøundersøkelsen	RDW var assosiert med fremtidig risiko for kreft hos menn og hos postmenopausale kvinner

Spell og medarbeidere publiserte i 2003 en kasus-kontrollstudie der de fant forhøyet RDW i 84 % av 241 pasienter med kolonkreft (131). Til sammenligning hadde 12 % av kontrollgruppen forhøyet RDW. Øvre grenseverdi for RDW ble valgt på grunnlag av laboratoriets referanseverdi, som i dette tilfellet var 14.1 %. Gjennom supplerende undersøkelser fant man at 84 % av de med høyresidig kolonkreft hadde forhøyet RDW, mens RDW var forhøyet hos 50 % av pasientene med venstresidig kolonkreft. RDW over 14.1 % predikerte høyresidig kolonkreft med en sensitivitet på 84 % og spesifisitet på 88 %. Forfatterne vet imidlertid ikke hvorvidt pasientene ble henvist for screening eller på grunn av symptomer, så det er vanskelig å si om RDW kan ha like gode testegenskaper som et virkemiddel for screening. Videre er studien retrospektiv, så det er umulig å si om RDW er en risikofaktor for kolonkreft eller en konsekvens av sykdommen.

I en Tyrkisk studie fra 2004 ble RDW evaluert hos 19 pasienter med benmargsmetastaser (132). Pasienter med hematologisk sykdom, lymfomer eller tidligere gjennomgått kreftsykdom ble ekskludert. Samtlige 19 pasienter hadde forhøyet RDW (referanseområdet oppgis ikke), med verdier fra 14.6-21.7 %. Samtlige pasienter hadde også anemi (Hb varierte fra 3.3-12.6 mg/dL, og bare to pasienter hadde Hb over 10 mg/dL) og trombocytopeni (høyeste verdi $103 \times 10^9/L$), som tyder på betydelig benmargsaffeksjon. Da flere tilstander som påvirker benmargen medfører økt RDW, er det naturlig å anta at RDW er en konsekvens av langkommet sykdom hos disse pasientene.

Baicus og medarbeidere utførte en studie på 253 pasienter henvist sykehus grunnet ufrivillig vekttap (133). Studiedeltakerne måtte oppfylle et av to kriterier: i) objektivt dokumentert vekttap på minst 5 % av kroppsvekt siste 6mnd, eller ii) subjektiv opplevelse av «veldig stort» eller «stort» vekttap. Personer med kjent malign sykdom eller frivillig vekttap ble ekskludert. RDW ble målt ved innleggelse. Omtrent en fjerdedel (67stk) av deltakerne ble diagnostisert med kreft, og denne gruppen hadde høyere RDW enn pasientene uten kreft (henholdsvis 15.1 og 14.6 %). Kreftpasientene hadde også lavere Hb og serumjern, samt høyere erythrocyte sedimentation rate (senkningsreaksjon, ESR), CRP og ferritin. Sammenhengen forsvant imidlertid etter justering for andre faktorer, der logistisk regresjon ga en odds ratio på 1.01.

Beyazit og medarbeidere utførte en studie på 194 pasienter med gallegangsobstruksjon med formål å undersøke om RDW kunne differensiere mellom malign (101 pasienter) og benign (93 pasienter) årsak (134). Ved hjelp av receiver operating characteristic (ROC)-analyse ble det satt en RDW-grenseverdi på 14.8 %, som ga 72 % sensitivitet og 69 % spesifisitet for prediksjon av malignitet. Forhøyet RDW ble observert hos 68.4 % av kreftpasientene og 31.6 % av pasientene med benign årsak til gallegangsobstruksjonen, og RDW foreslås som et nyttig verktøy i utredningen av gallegangsobstruksjon.

Preoperativ RDW var assosiert med økt liggetid, ventilasjonsbehov, postoperative infeksjoner og mortalitet i en prospektiv observasjonsstudie på 917 pasienter operert for ikke-småcellet lungekreft (135). Pasientene ble inndelt i kvartiler basert på preoperativ RDW. Pasienter med RDW i den høyeste kvartilen (RDW>15.3 %) hadde nesten femdoblet risiko for å dø under innleggelsen (OR 4.80, 95 % CI 1.53-15.04) og 54% økt risiko for langsiktig død (HR 1.54, 95 %CI 1.25-1.89). Resultatene ble ikke påvirket av eksklusjon av pasienter med hemoglobin under 12g/dL.

En japansk studie undersøkte hvorvidt RDW er assosiert med stadium og prognose blant 332 lungekreftpasienter (136). Deltakerne ble delt i en gruppe med høy (≥ 15 %) RDW og en med lav (< 15 %) RDW. Pasientene med høy RDW (n=73) hadde mer avansert kreftsykdom, lavere Hb-konsentrasjon og høyere CRP enn pasienter med lav RDW (n=259). Eksklusjon av pasienter med komorbiditet endret ikke resultatene. Alle 332 pasienter ble fulgt i 24 måneder fra diagnosetidspunkt, og i løpet av denne perioden døde 125 pasienter. De med høy RDW hadde omtrent 2 ganger høyere risiko for å dø enn de med lav RDW i multivariabel analyse (HR 2.15, 95 % CI 1.04-4.46).

En pilotstudie fra Hellas undersøkte om RDW kan være en biomarkør for brystkreft hos 49 kvinner henvist til brystkirurgi grunnet tumor (137). RDW ble målt operasjonsdagen, og pasientene (n=35) med brystkreft hadde høyere RDW enn pasientene (n=14) med fibroadenom (gjennomsnitt RDW hhv 14.3 og 12.9 %). RDW var videre assosiert med tumordiameter, antall affiserte lymfeknuter og stadium. Samtidig er det også her umulig å si om RDW er en risikofaktor eller konsekvens av sykdommen, da blodprøvene ble tatt samme dag som operasjonen.

Lee og medarbeidere fant en assosiasjon mellom høy RDW og dårlig prognose i en studie på 146 pasienter med symptomatisk myelomatose (138). Pasientgruppen ble delt i to grupper med høy (> 14.5 %) eller normal (≤ 14.5 %) RDW. Pasienter med normal RDW levde betydelig lengre uten sykdomsprogresjon enn de med høy RDW. Videre så man at pasienter med mer progrediert sykdom (International Staging System, ISS-II og -III) hadde høyere RDW enn pasienter med ISS-I. Det var en klar negativ korrelasjon mellom RDW og hemoglobinkonsentrasjon, samt andre markører på alvorlighetsgrad. Assosiasjonen mellom RDW og prognose i form av progresjonsfri overlevelse besto også etter justering for Hb og andre markører (multivariabel HR for sykdomsprogresjon eller død: 3.04, 95 % CI: 1.16-8.01). Studien manglet imidlertid informasjon om CRP, og det retrospektive studiedesignet kan ha medført bias ved datainnsamlingen.

RDW var assosiert med nyrecellekarsinom i en kinesisk studie på 556 pasienter med enten nyrecellekarsinom eller nyrecyste (139). Kreftpasientene (n=318) hadde høyere RDW, lavere Hb, lavere MCV og høyere leukocyttkonsentrasjon og ESR enn pasientene med nyrecyste (n=238). RDW

var en uavhengig prediktor for tilstedeværelse av nyrecellekarsinom (OR 1.81, 95 % CI 1.30-2.52), og det var en assosiasjon mellom RDW og stadium blant kreftpasientene. Som diagnostisk test viste RDW imidlertid beskjedne testegenskaper. Optimal grenseverdi for prediksjon av karsinom var RDW på 12.85 %, som ga 65 % sensitivitet og 52 % spesifisitet.

Den første og foreløpig eneste større kohortestudien på RDW og fremtidig risiko for kreft ble publisert i 2015 (130). RDW ble målt hos over 25 000 deltakere i Tromsøundersøkelsen ved studiestart i 1994-95 og nye krefttilfeller samt dødelighet ble registrert frem til utgangen av 2010. Studiepopulasjonen ble stratifisert på kjønn og delt i kvartiler på grunnlag av baseline RDW. I løpet av en median oppfølgingstid på 15.7 år ble 1191 menn og 1114 kvinner diagnostisert med kreft. Menn med RDW i den høyeste kvartilen (≥ 13.2 %) hadde 30 % høyere risiko for kreft enn menn med RDW i den laveste kvartilen. Det var ingen assosiasjon mellom RDW og kreft hos kvinner under 55 år, mens kvinner over 55 med RDW i den høyeste kvartilen (≥ 13.3 %) hadde 22 % høyere risiko enn jevnaldrende kvinner med RDW under 13.3 %. Høy RDW var assosiert med redusert overlevelse uavhengig av kjønn.

Samlet tyder resultatene på at det er en sammenheng mellom RDW og kreftforekomst. De fleste studiene er imidlertid retrospektive, og det er dermed vanskelig å vurdere om RDW er en risikofaktor eller konsekvens. Resultater fra Tromsøundersøkelsen tyder på at RDW kan predikere kreftsykdom hos menn og postmenopausale kvinner, men disse resultatene bør verifiseres av flere prospektive studier før sammenhengen kan fastslås. Videre tyder flere studier på en sammenheng mellom RDW og dårlig prognose hos kreftpasienter. Dette stemmer godt med at RDW er assosiert med økt dødelighet i flere andre studier.

RDW og VTE

Flere retrospektive og prospektive observasjonsstudier har de siste årene rapportert sammenheng mellom RDW og forekomst/risiko for VTE, og RDW er assosiert med dårligere prognose hos VTE-pasienter (tabell 3).

Tabell 3: Oversikt over tilgjengelig litteratur vedrørende RDW og VTE

Forfatter, år	Design	Studiepopulasjon	Resultat/konklusjon
Zorlu, 2012	Retrospektiv observasjonsstudie	136 pasienter med lungeemboli	RDW over 14.6 % var assosiert med økt mortalitet
Cay, 2013	Kasus-kontroll	216 pasienter med DVT, 215 kontroller	Deltakere med RDW i den høyeste tertilen hadde en OR for DVT på 1.37
Rezende, 2013	Kasus-kontroll	2473 pasienter med VTE, 2935 kontroller	Deltakere med RDW mellom 97.5- og 99-percentilen hadde en OR for VTE på 4.1.
Zöller, 2014	Kohortestudie	27 042 deltakere i Malmö Cancer and Diet Study	RDW assosiert med fremtidig risiko for VTE, HR kvartil 4 vs kvartil 1: 1.7
Abul, 2014	Retrospektiv kohortestudie	203 pasienter med lungeemboli	RDW var assosiert med økt risiko for CTEPH.
Wang, 2014	Kasus-kontroll	56 pasienter med CTEPH, 56 friske kontroller	Høyere RDW i pasienter med CTEPH
Riedl, 2014	Kasus-kohorte	1840 kreftpasienter og 25 kontroller fra Vienna Cancer and Thrombosis Study	Ingen assosiasjon mellom økt RDW og risiko for VTE blant kreftpasienter. RDW assosiert med økt dødelighet.
Ozsu, 2014	Retrospektiv observasjonsstudie	702 pasienter med lungeemboli	RDW over 15 % assosiert med økt mortalitet
Sen, 2014	Retrospektiv observasjonsstudie	208 pasienter med lungeemboli	RDW over 16.25 % assosiert med økt mortalitet
Ellingsen, 2015	Kohortestudie	26 223 deltakere i Tromsøundersøkelsen	Deltakere med RDW i den øvre kvartilen hadde 50 % høyere risiko for VTE enn de i den laveste kvartilen
Bucciarelli, 2015	Kasus-kontroll	730 pasienter med VTE og 352 friske kontroller	OR kvartil 4 vs kvartil 1: 2.0.

Flere studier har rapportert en assosiasjon mellom økt RDW og komplikasjoner og dårlig prognose etter lungeemboli (140-143). Zorlu og medarbeidere undersøkte hvorvidt RDW kan være en prognostisk markør blant pasienter innlagt med akutt lungeemboli (140). Etter ROC-analyse ble det satt en grenseverdi for RDW på 14.6 %, og pasienter med høy RDW hadde nesten 20 ganger økt risiko for død (HR 19.79, 95 % CI 2.65-147.5) under innleggelsen sammenlignet med pasienter med RDW under 14.6 %. Risikoestimatet ble noe svekket, men fremdeles klart forhøyet i multivariabel Cox-analyse der de justerte for alder, sjokk, saturasjon, hjertefrekvens, høyresidig ventrikkeldilatasjon, kreatinin og anemi (HR 15.47, 95 % CI 1.81-132.06). RDW over 14.6 % predikerte intrahospital mortalitet med 95 % sensitivitet og 53 % spesifisitet. To tyrkiske studier fra 2014 bekreftet en assosiasjon mellom RDW og dårligere prognose etter PE. Ozsu og medarbeidere fant at PE-pasienter hadde 20 % økt risiko for intrahospital mortalitet for hver 1 % økning i RDW (OR 1.2, 95 % CI 1.1-1.4) (142), mens Sen og medarbeidere fant at PE-pasienter med RDW over 16.25 % hadde over 4 ganger økt risiko for død innen 100 dager fra diagnosen sammenlignet med PE-pasienter med RDW under 16.25 % (OR 4.06, 95 % CI 1.23-13.34) (143).

Kronisk tromboembolisk pulmonal hypertensjon (CTEPH) defineres som vedvarende (over 6mnd) forhøyet trykk i arteria pulmonalis etter en PE-diagnose (46). Tilstanden rammer en relativt liten andel av PE-pasienter, men medfører betydelig morbiditet og mortalitet (144). Abul og medarbeidere utførte en studie på 203 pasienter med lungeemboli, hvorav 16 pasienter fikk påvist CTEPH (141). RDW over 14.65 % predikerte CTEPH med 62 % spesifisitet og 75 % sensitivitet, og 1 % økning i RDW var assosiert med 58 % økt risiko for CTEPH i multivariabel regresjonsanalyse (HR 1.58, 95 % CI 1.09-2.30). Wang og medarbeidere sammenlignet RDW hos 56 pasienter med CTEPH og 56 friske kontroller matchet for kjønn og alder (145). Gjennomsnittlig RDW var høyere i CTEPH-gruppen enn i kontrollgruppen (henholdsvis 13.8 og 12.8 %), og i univariabel logistisk regresjon fant man at økt RDW ga en odds ratio for CTEPH på 6.27 (95 % CI 2.87-13.70). Videre var RDW assosiert med lavere funksjonsnivå hos CTEPH-pasientene.

Tre retrospektive kasus-kontrollstudier (146-148) og tre prospektive kohortestudier (129, 149, 150) har undersøkt hvorvidt det er en assosiasjon mellom RDW og VTE. Cay og kollegaer var de første som rapporterte en sammenheng mellom forhøyet RDW og tilstedeværelse av DVT i en studie på 431 pasienter henvist ultralyd grunnet mistanke om DVT (146). Pasientgruppen som fikk påvist DVT (n=216) hadde høyere RDW enn kontrollgruppen (215 pasienter med normalfunn på ultralyd). Studiepopulasjonen ble videre delt inn i tertiler ut i fra RDW-verdi. Deltakere med RDW i den høyeste tertilen hadde nesten 4 ganger høyere odds for å ha en DVT enn de i den laveste tertilen, også etter multipl justering (OR 3.70, 95 % CI 2.23-6.11). Lignende resultater ble funnet i en kasus-kontrollstudie fra den nederlandske Multiple Environmental and Genetic Assessment of Risk Factors

for Venous Thrombosis (MEGA)-studien (147). RDW ble målt hos 2473 pasienter med VTE og 2935 kontroller, og de fant en gradert assosiasjon mellom økende RDW og odds ratio for VTE. Studiedeltakere med høyeste RDW (over 99-percentilen, tilsvarende $RDW > 16.38\%$) hadde en odds ratio for VTE på 3.1 (95 % CI 2.0-4.8) i analyse justert for alder, kjønn og komorbiditet inkludert malignitet. Videre justering for anemi hadde ingen betydelig effekt på estimatet. Bucciarelli og medarbeidere utførte en kasus-kontrollstudie på 730 VTE-pasienter og 352 friske kontroller der de fant at studiedeltakere med RDW i den høyeste kvartilen ($RDW > 13.9\%$) hadde en odds ratio for VTE på 1.95 (95 % CI 1.23-3.09) sammenlignet med deltakere med RDW i den laveste kvartilen ($RDW < 12.9\%$).

Zöller og kollegaer målte RDW i 27 042 deltakere i Malmö Diet and Cancer study, en kohortestudie rekruttert fra en generell befolkning (149). Median oppfølgingstid var 14.2 år, og 991 deltakere ble rammet av VTE. Deltakere med RDW i den høyeste kvartilen hadde 74 % høyere risiko for VTE enn de med RDW i den laveste kvartilen (HR 1.74, 95 % CI 1.38-2.21). Lignende resultater ble funnet i en studie av 26 223 deltakere fra Tromsøundersøkelsen (129), der deltakere med RDW i den høyeste kvartilen hadde 50 % høyere risiko for VTE enn deltakere med RDW i den laveste kvartilen (HR 1.5, 95 % CI 1.1-1.9). Denne studien fant videre en assosiasjon mellom RDW og overlevelse etter en VTE-hendelse. VTE-pasienter med $RDW \geq 13.3\%$ hadde 30 % høyere mortalitetsrisiko enn VTE-pasienter med $RDW < 13.3\%$. Riedl og medarbeidere fant imidlertid ingen sammenheng mellom RDW og risiko for VTE hos 1840 kreftpasienter rekruttert fra Vienna Cancer and Thrombosis Study (150). Risikoestimat for VTE ble regnet ut for en grenseverdi på $RDW > 16\%$ og for kvartiler, og ingen statistisk signifikant assosiasjon ble funnet. I overlevelsesanalyser hadde deltakere med høy RDW ($> 16\%$) økt risiko for død (HR 1.34, 95 % CI 1.06-1.70).

Flere retrospektive og prospektive studier tyder altså på at RDW er assosiert med risiko for VTE, økt risiko for komplikasjoner etter en VTE, samt høyere dødelighet. I de påfølgende avsnittene diskuteres mulige forklaringer på sammenhengene.

Diskusjon

De siste årene har RDW i økende grad blitt assosiert med en rekke sykdommer, deriblant kreft og venøs trombose. RDW kan dermed vise seg å bli en billig og lett tilgjengelig markør for sykdomsrisiko og prognose. Mange av de nevnte studiene viser imidlertid at RDW har nokså beskjedne testegenskaper for å avdekke sykdom, men det er mulig RDW kan implementeres i mer omfattende skåringssystemer. Selv om mye tyder på at RDW predikerer sykdom, er det ikke nødvendigvis en risikofaktor. En risikofaktor forutsetter en direkte sammenheng med den aktuelle sykdommen. RDW regnes ut fra MCV, og er et numerisk konsept uten noen direkte biologisk funksjon. Dermed er det naturlig å anta at en økt variasjon i blodcellestørrelse kommer av en eller flere underliggende tilstander, og økt RDW er assosiert med en rekke biologiske og metabolske tilstander som kan medføre økt sykdomsrisiko (4).

Inflammasjon og oksidativt stress kan hemme jernmetabolismen, redusere erythrocyttenes levetid og påvirke benmargens respons på erythropoietin (EPO), og kan dermed føre til økt RDW (151, 152). I en studie med nesten 4000 polikliniske pasienter, fant Lippi og medarbeidere en sammenheng mellom RDW og høysensitivt CRP (153), og RDW var assosiert med interleukin-6 og sTNF i en studie på hjertesviktpasienter (154). RDW korrelerte med flere markører på oksidativt stress i en kaninmodell med påført atrieflimmer (155). Kreftutvikling kan både føre til, og være en konsekvens av, oksidativt stress (156, 157) og inflammasjon (28, 158, 159). CRP og hs-CRP anses å predikere risiko for kardiovaskulære hendelser (160, 161), og inflammasjon er en sentral faktor i utviklingen av aterosklerose (162). Sammenhengen mellom inflammasjon og VTE er imidlertid mindre konsis. Resultater fra Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)-kohorten tyder på at CRP er en risikofaktor for VTE, og deltakere med CRP i den øvre kvintilen hadde 1.74 ganger (HR 1.74, 95 % CI 1.09-2.79) høyere risiko for VTE enn deltakere med CRP i den laveste kvintilen (163). CRP predikerte imidlertid ikke VTE i den prospektive LITE-studien (164), og CRP var ikke assosiert med risiko for VTE i Tromsøundersøkelsen (165). Sammenhengen mellom RDW og mortalitet var uavhengig av CRP i NHANES (166), og i en studie på 8513 voksne uten tidligere kardiovaskulær sykdom fant man at RDW predikerte fremtidig kardiovaskulær dødelighet langt bedre enn CRP (167). Dermed virker det sannsynlig at sammenhengen mellom RDW og VTE ikke kan forklares gjennom inflammasjon alene.

Erythrocyttene har en sentral rolle i håndteringen av reaktive oksygen- og nitrogenforbindelser (168). Høy RDW er assosiert med forandringer i erythrocyttenes cellemembran (169, 170), og man kan spekulere i om pasienter med økt RDW har røde blodceller med dårligere «antioksidantfunksjon». RDW kan således gjenspeile et samspill mellom inflammasjon og oksidativt

stress, som kan bidra til økt risiko for kreft og venøs trombose. Det trengs imidlertid flere studier for å belyse eventuelle bakenforliggende mekanismer.

Heterogene erythrocytter kan i seg selv bidra til stase og hyperkoagilitet, som er to av komponentene i Virchows triade. Høy RDW er assosiert med redusert erythrocyttdeformabilitet (170), og erythrocyttenes deformabilitet kan ha betydning for erythrocyttaggregering og blodets viskositet (171). Hematocrit har betydning for viskositet, og økt hematokrit er forbundet med økt risiko for VTE (172). Videre har man sett økt trombosdannelse hos kaniner med økt erythrocyttaggregering (173), men ingen studier har hittil undersøkt hvorvidt økt RDW har en direkte effekt på blodets reologiske egenskaper.

Som nevnt tidligere er telomerlengden en sentral faktor i utviklingen av mange krefttyper, og enzymet telomerase spiller en viktig rolle. Korte telomerlengder er en naturlig konsekvens av cellulær aldring, og er assosiert med kreft og andre aldersrelaterte sykdommer (174). Resultater fra Dallas Heart Study viste en assosiasjon mellom økt RDW og korte telomerlengder (175). Telomerlengden forkortes proporsjonalt med antall celledelinger under erythrocytt-proliferasjonen (176). Tilstander som medfører økt RDW kan også medføre økt replikasjonsstress i benmargen, som kan føre til kritisk korte telomerlengder og dermed kromosomanomalier og oppregulering av telomeraseuttrykket (177, 178). Denne teorien er imidlertid lite utforsket, og foreløpig noe spekulativ.

Sammenhengen mellom kreft og VTE er velkjent. Omtrent 20 % av alle førstegangs VTE-hendelser er assosiert med underliggende kreftsykdom, og kreftpasienter har 4-7 ganger høyere risiko for VTE enn kreftfrie (100, 108, 109). Flere kohortestudier har funnet at sammenhengen også gjelder motsatt vei, dvs. at VTE-pasienter har økt risiko for fremtidig kreftsykdom (179-181). Sammenhengen mellom RDW og risiko for VTE kan dermed potensielt forklares av at RDW gir økt risiko for kreft, som igjen øker risikoen for VTE. Man kan tenke seg at en rekke sykdommer kan fungere som et tilsvarende bindeledd, men ingen studier har foreløpig undersøkt den årsakspesifikke sammenhengen mellom RDW og kreft og VTE.

Konklusjon

De siste års store fokus på RDW har åpnet for et langt bredere bruksområde for den billige og lett tilgjengelige markøren i blod. Det er etter hvert liten tvil om at RDW er assosiert med en rekke sykdommer, prognose og mortalitet. De bakenforliggende mekanismene bør imidlertid kartlegges før RDW kan brukes i en klinisk hverdag. Videre krever tolkning av RDW en viss forsiktighet, da verdien i enkelte tilfeller kan være misledende (11). RDW utledes ved å dividere standardavviket (SD) av erytrocyttenes volum-distribusjonskurve på MCV, og endringer i MCV vil dermed påvirke RDW. Økt heterogenitet (økt SD) kan dermed maskeres dersom MCV øker i like stor grad. På samme måte vil en lav MCV gi falsk høy RDW. For å sikre en fullgod vurdering av erytrocyttenes heterogenitet, bør man derfor vurdere RDW i kombinasjon med histogram og perifert blodutstryk (11). Til tross for disse begrensningene, har RDW store fordeler i form av tilgjengelighet og pris, og kan bli et nyttig verktøy for vurdering av risiko, prognose og forebygging av en rekke sykdommer.

REFERANSER

1. Caporal FA, Comar SR. Evaluation of RDW-CV, RDW-SD, and MATH-1SD for the detection of erythrocyte anisocytosis observed by optical microscopy. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. 2013;49:324-31.
2. Bessman JD, Gilmer PR, Jr., Gardner FH. Improved classification of anemias by MCV and RDW. *Am J Clin Pathol*. 1983;80(3):322-6.
3. Rodak B. *Hematology: Clinical Principles and Applications*: Saunders Elsevier; 2007.
4. Salvagno GL, Sanchis-Gomar F, Picanza A, Lippi G. Red blood cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2014:1-20.
5. WHO. *The global burden of disease: 2004 update*. Geneva: The World Health Organization, 2008.
6. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(2):69-90.
7. Glynn RJ, Rosner B. Comparison of risk factors for the competing risks of coronary heart disease, stroke, and venous thromboembolism. *Am J Epidemiol*. 2005;162(10):975-82.
8. Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *The Lancet*. 379(9828):1835-46.
9. Price-Jones C. The diameters of red cells in pernicious anæmia and in anæmia following hæmorrhage. *The Journal of Pathology and Bacteriology*. 1922;25(4):487-504.
10. Buttarello M, Plebani M. Automated blood cell counts: state of the art. *Am J Clin Pathol*. 2008;130(1):104-16.
11. Constantino BT. Red Cell Distribution Width, Revisited. *Laboratory Medicine*. 2013;44(2):e2-e9.
12. Evans TC, Jehle D. The red blood cell distribution width. *J Emerg Med*. 1991;9 Suppl 1:71-4.
13. Patel KV, Ferrucci L, Ershler WB, Longo DL, Guralnik JM. Red blood cell distribution width and the risk of death in middle-aged and older adults. *Arch Intern Med*. 2009;169(5):515-23.
14. Chen PC, Sung FC, Chien KL, Hsu HC, Su TC, Lee YT. Red blood cell distribution width and risk of cardiovascular events and mortality in a community cohort in Taiwan. *Am J Epidemiol*. 2010;171(2):214-20.
15. Borne Y, Smith JG, Melander O, Engstrom G. Red cell distribution width in relation to incidence of coronary events and case fatality rates: a population-based cohort study. *Heart*. 2014;100(14):1119-24.
16. Saxena S, Wong ET. Heterogeneity of common hematologic parameters among racial, ethnic, and gender subgroups. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 1990;114(7):715-9.
17. Zalawadiya SK, Veeranna V, Panaich SS, Afonso L, Ghali JK. Gender and ethnic differences in red cell distribution width and its association with mortality among low risk healthy United state adults. *The American journal of cardiology*. 2012;109(11):1664-70.
18. Alis R, Romagnoli M, Primo-Carrau C, Pareja-Galeano H, Blesa JR, Sanchis-Gomar F. Effect of exhaustive running exercise on red blood cell distribution width. *Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC*. 2015;53(2):e29-31.
19. Shehata HA, Ali MM, Evans-Jones JC, Upton GJ, Manyonda IT. Red cell distribution width (RDW) changes in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 1998;62(1):43-6.
20. Lurie S. Changes in age distribution of erythrocytes during pregnancy: a longitudinal study. *Gynecol Obstet Invest*. 1993;36(3):141-4.
21. Lippi G, Plebani M. Red blood cell distribution width (RDW) and human pathology. One size fits all. *Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC*. 2014;52(9):1247-9.
22. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2015;65(2):87-108.
23. Hanahan D, Weinberg RA. The Hallmarks of Cancer. *Cell*. 2000;100(1):57-70.

24. Hanahan D, Weinberg Robert A. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74.
25. Shiller M, Boostrom S. The Molecular Basis of Rectal Cancer. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*. 2015;28(1):53-60.
26. Birkeland SA, Storm HH, Lamm LU, Barlow L, Blohme I, Forsberg B, et al. Cancer risk after renal transplantation in the Nordic countries, 1964-1986. *Int J Cancer*. 1995;60(2):183-9.
27. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *The Lancet*. 2001;357(9255):539-45.
28. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008;454(7203):436-44.
29. Dvorak HF. Tumors: Wounds that do not heal--Redux. *Cancer immunology research*. 2015;3(1):1-11.
30. Peto J. Cancer epidemiology in the last century and the next decade. *Nature*. 2001;411(6835):390-5.
31. Peto J, Mack TM. High constant incidence in twins and other relatives of women with breast cancer. *Nat Genet*. 2000;26(4):411-4.
32. Jemal A, Thun MJ, Ries LA, Howe HL, Weir HK, Center MM, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2005, featuring trends in lung cancer, tobacco use, and tobacco control. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(23):1672-94.
33. Stein CJ, Colditz GA. Modifiable risk factors for cancer. *British journal of cancer*. 0000;90(2):299-303.
34. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJL. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *The Lancet*. 2002;360(9343):1347-60.
35. Dans LF, Silvestre MA, Dans AL. Trade-off between benefit and harm is crucial in health screening recommendations. Part I: general principles. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(3):231-9.
36. Poste G. Bring on the biomarkers. *Nature*. 2011;469(7329):156-7.
37. Auffray C, Chen Z, Hood L. Systems medicine: the future of medical genomics and healthcare. *Genome Med*. 2009;1(1):2.
38. van Langevelde K, Sramek A, Vincken PW, van Rooden JK, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Finding the origin of pulmonary emboli with a total-body magnetic resonance direct thrombus imaging technique. *Haematologica*. 2013;98(2):309-15.
39. Cushman M, Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, Enright P, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med*. 2004;117(1):19-25.
40. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med*. 1998;158(6):585-93.
41. Huang W, Goldberg RJ, Anderson FA, Kiefe CI, Spencer FA. Secular trends in occurrence of acute venous thromboembolism: the Worcester VTE study (1985-2009). *Am J Med*. 2014;127(9):829-39 e5.
42. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Trends in the incidence of pulmonary embolism and deep venous thrombosis in hospitalized patients. *The American journal of cardiology*. 2005;95(12):1525-6.
43. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, Lohse CM, O'Fallon WM, et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost*. 2001;86(1):452-63.
44. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis. *Arch Intern Med*. 2011;171(9):831-7.
45. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community: implications for prevention and management. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2006;21(1):23-9.
46. Heit JA. Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors. *J Thromb Haemost*. 2005;3(8):1611-7.

47. Flinterman LE, van Hylckama Vlieg A, Cannegieter SC, Rosendaal FR. Long-term survival in a large cohort of patients with venous thrombosis: incidence and predictors. *PLoS Med*. 2012;9(1):e1001155.
48. Young L, Ockelford P, Milne D, Rolfe-Vyson V, McKelvie S, Harper P. Post-treatment residual thrombus increases the risk of recurrent deep vein thrombosis and mortality. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2006;4(9):1919-24.
49. Piazza G, Goldhaber SZ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The New England journal of medicine*. 2011;364(4):351-60.
50. Prandoni P, Kahn SR. Post-thrombotic syndrome: prevalence, prognostication and need for progress. *Br J Haematol*. 2009;145(3):286-95.
51. Vazquez SR, Kahn SR. Advances in the diagnosis and management of postthrombotic syndrome. *Best practice & research Clinical haematology*. 2012;25(3):391-402.
52. Ben Shimon M, Lenz M, Ikenberg B, Becker D, Shavit Stein E, Chapman J, et al. Thrombin regulation of synaptic transmission and plasticity: implications for health and disease. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2015;9.
53. Esmon CT. Basic mechanisms and pathogenesis of venous thrombosis. *Blood Rev*. 2009;23(5):225-9.
54. Busch C, Cancilla PA, DeBault LE, Goldsmith JC, Owen WG. Use of endothelium cultured on microcarriers as a model for the microcirculation. *Lab Invest*. 1982;47(5):498-504.
55. Esmon CT, Owen WG. Identification of an endothelial cell cofactor for thrombin-catalyzed activation of protein C. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1981;78(4):2249-52.
56. Esmon CT. The roles of protein C and thrombomodulin in the regulation of blood coagulation. *J Biol Chem*. 1989;264(9):4743-6.
57. Bovill EG, van der Vliet A. Venous valvular stasis-associated hypoxia and thrombosis: what is the link? *Annu Rev Physiol*. 2011;73:527-45.
58. Ogawa S, Gerlach H, Esposito C, Pasagian-Macaulay A, Brett J, Stern D. Hypoxia modulates the barrier and coagulant function of cultured bovine endothelium. Increased monolayer permeability and induction of procoagulant properties. *J Clin Invest*. 1990;85(4):1090-8.
59. Ogawa S, Shreeniwas R, Brett J, Clauss M, Furie M, Stern DM. The effect of hypoxia on capillary endothelial cell function: modulation of barrier and coagulant function. *Br J Haematol*. 1990;75(4):517-24.
60. Mackman N. New insights into the mechanisms of venous thrombosis. *J Clin Invest*. 2012;122(7):2331-6.
61. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004;303(5663):1532-5.
62. Geddings JE, Mackman N. New players in haemostasis and thrombosis. *Thromb Haemost*. 2014;111(4):570-4.
63. Fuchs TA, Brill A, Duerschmied D, Schatzberg D, Monestier M, Myers DD, Jr., et al. Extracellular DNA traps promote thrombosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(36):15880-5.
64. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *The Lancet*. 1999;353(9159):1167-73.
65. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet*. 1999;353(9159):1167-73.
66. Souto JC, Almasy L, Borrell M, Blanco-Vaca F, Mateo J, Soria JM, et al. Genetic susceptibility to thrombosis and its relationship to physiological risk factors: the GAIT study. *Genetic Analysis of Idiopathic Thrombophilia*. *Am J Hum Genet*. 2000;67(6):1452-9.
67. Heit JA, Phelps MA, Ward SA, Slusser JP, Petterson TM, De Andrade M. Familial segregation of venous thromboembolism. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2004;2(5):731-6.
68. Sorensen HT, Riis AH, Diaz LJ, Andersen EW, Baron JA, Andersen PK. Familial risk of venous thromboembolism: a nationwide cohort study. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2011;9(2):320-4.
69. Noboa S, Le Gal G, Lacut K, Mercier B, Leroyer C, Nowak E, et al. Family history as a risk factor for venous thromboembolism. *Thrombosis research*. 2008;122(5):624-9.

70. Bezemer ID, van der Meer FJ, Eikenboom JC, Rosendaal FR, Doggen CJ. The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis. *Arch Intern Med.* 2009;169(6):610-5.
71. Zoller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Age- and gender-specific familial risks for venous thromboembolism: a nationwide epidemiological study based on hospitalizations in Sweden. *Circulation.* 2011;124(9):1012-20.
72. Martinelli I, De Stefano V, Mannucci PM. Inherited risk factors for venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11(3):140-56.
73. Tait RC, Walker ID, Perry DJ, Islam SI, Daly ME, McCall F, et al. Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population. *Br J Haematol.* 1994;87(1):106-12.
74. Tait RC, Walker ID, Reitsma PH, Islam SI, McCall F, Poort SR, et al. Prevalence of protein C deficiency in the healthy population. *Thromb Haemost.* 1995;73(1):87-93.
75. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombosis: prevalence, risk, and interaction. *Semin Hematol.* 1997;34(3):171-87.
76. Morange PE, Tregouet DA. Current knowledge on the genetics of incident venous thrombosis. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* 2013;11 Suppl 1:111-21.
77. Koster T, Rosendaal FR, de Ronde H, Briet E, Vandenbroucke JP, Bertina RM. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study. *Lancet.* 1993;342(8886-8887):1503-6.
78. Simone B, De Stefano V, Leoncini E, Zacho J, Martinelli I, Emmerich J, et al. Risk of venous thromboembolism associated with single and combined effects of Factor V Leiden, Prothrombin 20210A and Methylenetetrahydrofolate reductase C677T: a meta-analysis involving over 11,000 cases and 21,000 controls. *Eur J Epidemiol.* 2013;28(8):621-47.
79. Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *The New England journal of medicine.* 2001;344(16):1222-31.
80. Rosendaal FR, Doggen CJ, Zivelin A, Arruda VR, Aiach M, Siscovick DS, et al. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thromb Haemost.* 1998;79(4):706-8.
81. Emmerich J, Rosendaal FR, Cattaneo M, Margaglione M, De Stefano V, Cumming T, et al. Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism--pooled analysis of 8 case-control studies including 2310 cases and 3204 controls. Study Group for Pooled-Analysis in Venous Thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2001;86(3):809-16.
82. Dentali F, Sironi AP, Ageno W, Turato S, Bonfanti C, Frattini F, et al. Non-O blood type is the commonest genetic risk factor for VTE: results from a meta-analysis of the literature. *Seminars in thrombosis and hemostasis.* 2012;38(5):535-48.
83. Schambeck CM, Hinney K, Haubitz I, Mansouri Taleghani B, Wahler D, Keller F. Familial clustering of high factor VIII levels in patients with venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21(2):289-92.
84. Meijers JC, Tekelenburg WL, Bouma BN, Bertina RM, Rosendaal FR. High levels of coagulation factor XI as a risk factor for venous thrombosis. *The New England journal of medicine.* 2000;342(10):696-701.
85. van Hylckama Vlieg A, van der Linden IK, Bertina RM, Rosendaal FR. High levels of factor IX increase the risk of venous thrombosis. *Blood.* 2000;95(12):3678-82.
86. Crowther MA, Kelton JG. Congenital thrombophilic states associated with venous thrombosis: a qualitative overview and proposed classification system. *Ann Intern Med.* 2003;138(2):128-34.
87. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med.* 2002;162(10):1182-9.
88. Braekkan SK, Mathiesen EB, Njolstad I, Wilsgaard T, Stormer J, Hansen JB. Family history of myocardial infarction is an independent risk factor for venous thromboembolism: the Tromso study. *J Thromb Haemost.* 2008;6(11):1851-7.
89. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrom J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* 2007;5(4):692-9.

90. Lowe GD, Rumley A, Woodward M, Morrison CE, Philippou H, Lane DA, et al. Epidemiology of coagulation factors, inhibitors and activation markers: the Third Glasgow MONICA Survey. I. Illustrative reference ranges by age, sex and hormone use. *Br J Haematol.* 1997;97(4):775-84.
91. Braekkan SK, Hald EM, Mathiesen EB, Njolstad I, Wilsgaard T, Rosendaal FR, et al. Competing risk of atherosclerotic risk factors for arterial and venous thrombosis in a general population: the Tromso study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32(2):487-91.
92. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ, 3rd. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med.* 2005;143(10):697-706.
93. Hannaford PC. Epidemiology of the contraceptive pill and venous thromboembolism. *Thrombosis research.* 2011;127 Suppl 3:S30-4.
94. Rott H. Thrombotic risks of oral contraceptives. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2012;24(4):235-40.
95. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *JAMA.* 2002;288(7):872-81.
96. WHO. Obesity and overweight: Fact sheet No 311. Geneva: The World Health Organization, 2015.
97. Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation.* 2008;117(1):93-102.
98. Pomp ER, le Cessie S, Rosendaal FR, Doggen CJ. Risk of venous thrombosis: obesity and its joint effect with oral contraceptive use and prothrombotic mutations. *Br J Haematol.* 2007;139(2):289-96.
99. Borch KH, Braekkan SK, Mathiesen EB, Njolstad I, Wilsgaard T, Stormer J, et al. Anthropometric measures of obesity and risk of venous thromboembolism: the Tromso study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(1):121-7.
100. Braekkan SK, Borch KH, Mathiesen EB, Njolstad I, Wilsgaard T, Hansen JB. Body height and risk of venous thromboembolism: The Tromso Study. *Am J Epidemiol.* 2010;171(10):1109-15.
101. Borch KH, Nyegaard C, Hansen JB, Mathiesen EB, Njolstad I, Wilsgaard T, et al. Joint effects of obesity and body height on the risk of venous thromboembolism: the Tromso Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31(6):1439-44.
102. Blokhin IO, Lentz SR. Mechanisms of thrombosis in obesity. *Curr Opin Hematol.* 2013;20(5):437-44.
103. Schafer K, Konstantinides S. Adipokines and thrombosis. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2011;38(12):864-71.
104. Willenberg T, Schumacher A, Amann-Vesti B, Jacomella V, Thalhammer C, Diehm N, et al. Impact of obesity on venous hemodynamics of the lower limbs. *J Vasc Surg.* 2010;52(3):664-8.
105. Bouillard JB BS. De l'Obliteration des veines et de son influence sur la formation des hydropisies partielles: consideration sur la hydropisies passive et general. *Arch Gen Med.* 1823;1(1):188-204.
106. Hach W. [Armand Trousseau, phlegmasia alba and gastric cancer]. *Hamostaseologie.* 2005;25(4):376-9.
107. Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood.* 2007;110(6):1723-9.
108. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2005;293(6):715-22.
109. Cronin-Fenton DP, Sondergaard F, Pedersen LA, Fryzek JP, Cetin K, Acquavella J, 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(7):947-53.
110. Piazza G. Venous thromboembolism and cancer. *Circulation.* 2013;128(24):2614-8.
111. Donati MB, Lorenzet R. Thrombosis and cancer: 40 years of research. *Thrombosis research.* 2012;129(3):348-52.

112. Falanga A, Rickles FR. Pathophysiology of the thrombophilic state in the cancer patient. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 1999;25(2):173-82.
113. Heit JA, Melton LJ, 3rd, Lohse CM, Petterson TM, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients vs community residents. *Mayo Clin Proc*. 2001;76(11):1102-10.
114. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2002;162(11):1245-8.
115. Spencer FA, Lessard D, Emery C, Reed G, Goldberg RJ. Venous thromboembolism in the outpatient setting. *Arch Intern Med*. 2007;167(14):1471-5.
116. Geerts WH, Code KI, Jay RM, Chen E, Szalai JP. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *The New England journal of medicine*. 1994;331(24):1601-6.
117. Meissner MH, Chandler WL, Elliott JS. Venous thromboembolism in trauma: a local manifestation of systemic hypercoagulability? *J Trauma*. 2003;54(2):224-31.
118. Samama MM, Dahl OE, Quinlan DJ, Mismetti P, Rosencher N. Quantification of risk factors for venous thromboembolism: a preliminary study for the development of a risk assessment tool. *Haematologica*. 2003;88(12):1410-21.
119. Francis CW. Clinical practice. Prophylaxis for thromboembolism in hospitalized medical patients. *The New England journal of medicine*. 2007;356(14):1438-44.
120. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e195S-226S.
121. Pottier P, Hardouin JB, Lejeune S, Jolliet P, Gillet B, Planchon B. Immobilization and the risk of venous thromboembolism. A meta-analysis on epidemiological studies. *Thrombosis research*. 2009;124(4):468-76.
122. Chandra D, Parisini E, Mozaffarian D. Meta-analysis: travel and risk for venous thromboembolism. *Ann Intern Med*. 2009;151(3):180-90.
123. Vandvik PO, BR, Vist G. A new generation of trustworthy clinical practice guidelines. *Nor J Epidemiol*. 2013;23(2):197-204.
124. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for vte disease: Chest guideline and expert panel report. *Chest*. 2016;149(2):315-52.
125. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, Shaw LK, McMurray JJ, Pfeffer MA, et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(1):40-7.
126. Patel KV, Semba RD, Ferrucci L, Newman AB, Fried LP, Wallace RB, et al. Red cell distribution width and mortality in older adults: a meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010;65(3):258-65.
127. Su C, Liao LZ, Song Y, Xu ZW, Mei WY. The role of red blood cell distribution width in mortality and cardiovascular risk among patients with coronary artery diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis*. 2014;6(10):1429-40.
128. Huang YL, Hu ZD, Liu SJ, Sun Y, Qin Q, Qin BD, et al. Prognostic value of red blood cell distribution width for patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *PLoS One*. 2014;9(8):e104861.
129. Ellingsen TS, Lappégard J, Skjelbakken T, Braekkan SK, Hansen JB. Red cell distribution width is associated with incident venous thromboembolism (VTE) and case-fatality after VTE in a general population. *Thromb Haemost*. 2015;113(1):193-200.
130. Ellingsen TS, Lappégard J, Skjelbakken T, Brækkan SK, Hansen J-B. Impact of red cell distribution width on future risk of cancer and all-cause mortality among cancer patients – the Tromsø Study2015 2015-01-01 00:00:00.
131. Spell DW, Jones DV, Jr., Harper WF, David Bessman J. The value of a complete blood count in predicting cancer of the colon. *Cancer Detect Prev*. 2004;28(1):37-42.

132. Ozkalemkas F, Ali R, Ozkocaman V, Ozcelik T, Ozan U, Ozturk H, et al. The bone marrow aspirate and biopsy in the diagnosis of unsuspected nonhematologic malignancy: A clinical study of 19 cases. *BMC cancer*. 2005;5:144-.
133. Baicus C, Caraiola S, Rimbas M, Patrascu R, Baicus A, for Grupul de Studiu al Scaderii Ponderale I. Utility of routine hematological and inflammation parameters for the diagnosis of cancer in involuntary weight loss. *J Investig Med*. 2011;59(6):951-5.
134. Beyazit Y, Kekilli M, Ibis M, Kurt M, Sayilir A, Onal IK, et al. Can red cell distribution width help to discriminate benign from malignant biliary obstruction? A retrospective single center analysis. *Hepatogastroenterology*. 2012;59(117):1469-73.
135. Warwick R, Mediratta N, Shackcloth M, Shaw M, McShane J, Poullis M. Preoperative red cell distribution width in patients undergoing pulmonary resections for non-small-cell lung cancer. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2014;45(1):108-13.
136. Koma Y, Onishi A, Matsuoka H, Oda N, Yokota N, Matsumoto Y, et al. Increased red blood cell distribution width associates with cancer stage and prognosis in patients with lung cancer. *PLoS One*. 2013;8(11):e80240.
137. Seretis C, Seretis F, Lagoudianakis E, Gemenetzi G, Salemis NS. Is red cell distribution width a novel biomarker of breast cancer activity? Data from a pilot study. *J Clin Med Res*. 2013;5(2):121-6.
138. Lee H, Kong SY, Sohn JY, Shim H, Youn HS, Lee S, et al. Elevated red blood cell distribution width as a simple prognostic factor in patients with symptomatic multiple myeloma. *Biomed Res Int*. 2014;2014:145619.
139. Wang FM, Xu G, Zhang Y, Ma LL. Red cell distribution width is associated with presence, stage, and grade in patients with renal cell carcinoma. *Dis Markers*. 2014;2014:860419.
140. Zorlu A, Bektasoglu G, Guven FM, Dogan OT, Gucuk E, Ege MR, et al. Usefulness of admission red cell distribution width as a predictor of early mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 2012;109(1):128-34.
141. Abul Y, Ozsu S, Korkmaz A, Bulbul Y, Orem A, Ozlu T. Red cell distribution width: A new predictor for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *Chronic Respiratory Disease*. 2014;11(2):73-81.
142. Ozsu S, Abul Y, Gunaydin S, Orem A, Ozlu T. Prognostic Value of Red Cell Distribution Width in Patients With Pulmonary Embolism. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2014;20(4):365-70.
143. Sen SH, Abakay O, Tanrikulu CA, Sezgi C, Taylan M, Abakay A, et al. Is a complete blood cell count useful in determining the prognosis of pulmonary embolism? *Wiener klinische Wochenschrift*. 2014;126(11):347-54.
144. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The New England journal of medicine*. 2001;345(20):1465-72.
145. Wang W, Liu J, Yang Y-h, Zhai Z-g, Wang C, Wang J. Red cell distribution width is increased in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The Clinical Respiratory Journal*. 2016;10(1):54-60.
146. Cay N, Unal O, Kartal MG, Ozdemir M, Tola M. Increased level of red blood cell distribution width is associated with deep venous thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2013;24(7):727-31.
147. Rezende SM, Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter S. Hematological variables and venous thrombosis: red cell distribution width and blood monocytes are associated with an increased risk. *Haematologica*. 2013.
148. Bucciarelli P, Maino A, Felicetta I, Abbattista M, Passamonti SM, Artoni A, et al. Association between red cell distribution width and risk of venous thromboembolism. *Thrombosis Research*.
149. Zoller B, Melander O, Svensson P, Engstrom G. Red cell distribution width and risk for venous thromboembolism: A population-based cohort study. *Thromb Res*. 2013.
150. Riedl J, Posch F, Königsbrügge O, Lötsch F, Reitter E-M, Eigenbauer E, et al. Red Cell Distribution Width and Other Red Blood Cell Parameters in Patients with Cancer: Association with Risk of Venous Thromboembolism and Mortality. *PLoS ONE*. 2014;9(10):e111440.
151. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of Chronic Disease. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(10):1011-23.

152. Ghaffari S. Oxidative stress in the regulation of normal and neoplastic hematopoiesis. *Antioxid Redox Signal*. 2008;10(11):1923-40.
153. Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppini G, Guidi GC. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133(4):628-32.
154. Forhecz Z, Gombos T, Borgulya G, Pozsonyi Z, Prohaszka Z, Janoskuti L. Red cell distribution width in heart failure: prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state. *Am Heart J*. 2009;158(4):659-66.
155. Zhao Z, Liu T, Li J, Yang W, Liu E, Li G. Elevated red cell distribution width level is associated with oxidative stress and inflammation in a canine model of rapid atrial pacing. *Int J Cardiol*. 2014;174(1):174-6.
156. Per, #x161, e M. Oxidative Stress in the Pathogenesis of Colorectal Cancer: Cause or Consequence? *BioMed Research International*. 2013;2013:9.
157. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2007;39(1):44-84.
158. MLADENOVA D, KOHONEN-CORISH MRJ. Mouse Models of Inflammatory Bowel Disease - Insights into the Mechanisms of Inflammation-associated Colorectal Cancer. *In Vivo*. 2012;26(4):627-46.
159. Chiba T, Marusawa H, Ushijima T. Inflammation-Associated Cancer Development in Digestive Organs: Mechanisms and Roles for Genetic and Epigenetic Modulation. *Gastroenterology*. 2012;143(3):550-63.
160. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-Reactive Protein and Other Markers of Inflammation in the Prediction of Cardiovascular Disease in Women. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(12):836-43.
161. Koenig W, Khuseyinova N, Baumert J, Meisinger C. Prospective study of high-sensitivity C-reactive protein as a determinant of mortality: results from the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study, 1984-1998. *Clin Chem*. 2008;54(2):335-42.
162. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *The New England journal of medicine*. 1999;340(2):115-26.
163. Folsom AR, Lutsey PL, Astor BC, Cushman M. C-reactive protein and venous thromboembolism. A prospective investigation in the ARIC cohort. *Thromb Haemost*. 2009;102(4):615-9.
164. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Tracy RP, Aleksic N, et al. Coagulation factors, inflammation markers, and venous thromboembolism: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology (LITE). *Am J Med*. 2002;113(8):636-42.
165. Hald EM, Braekkan SK, Mathiesen EB, Njolstad I, Wilsgaard T, Brox J, et al. High-sensitivity C-reactive protein is not a risk factor for venous thromboembolism: the Tromso study. *Haematologica*. 2011;96(8):1189-94.
166. Perlstein TS, Weuve J, Pfeffer MA, Beckman JA. Red blood cell distribution width and mortality risk in a community-based prospective cohort. *Arch Intern Med*. 2009;169(6):588-94.
167. Veeranna V, Zalawadiya SK, Panaich S, Patel KV, Afonso L. Comparative analysis of red cell distribution width and high sensitivity C-reactive protein for coronary heart disease mortality prediction in multi-ethnic population: Findings from the 1999-2004 NHANES. *Int J Cardiol*. 2013.
168. Minetti M, Agati L, Malorni W. The microenvironment can shift erythrocytes from a friendly to a harmful behavior: pathogenetic implications for vascular diseases. *Cardiovasc Res*. 2007;75(1):21-8.
169. Tziakas D, Chalikias G, Grapsa A, Gioka T, Tentes I, Konstantinides S. Red blood cell distribution width: a strong prognostic marker in cardiovascular disease: is associated with cholesterol content of erythrocyte membrane. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2012;51(4):243-54.
170. Patel KV, Mohanty JG, Kanapuru B, Hesdorffer C, Ershler WB, Rifkind JM. Association of the red cell distribution width with red blood cell deformability. *Adv Exp Med Biol*. 2013;765:211-6.

171. Vaya A, Suescun M. Hemorheological parameters as independent predictors of venous thromboembolism. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2013;53(1-2):131-41.
172. Braekkan SK, Mathiesen EB, Njolstad I, Wilsgaard T, Hansen JB. Hematocrit and risk of venous thromboembolism in a general population. The Tromso study. *Haematologica.* 2010;95(2):270-5.
173. Yu FT, Armstrong JK, Tripette J, Meiselman HJ, Cloutier G. A local increase in red blood cell aggregation can trigger deep vein thrombosis: evidence based on quantitative cellular ultrasound imaging. *J Thromb Haemost.* 2011;9(3):481-8.
174. Codd V, Nelson CP, Albrecht E, Mangino M, Deelen J, Buxton JL, et al. Identification of seven loci affecting mean telomere length and their association with disease. *Nat Genet.* 2013;45(4):422-7.
175. Kozlitina J, Garcia CK. Red Blood Cell Size Is Inversely Associated with Leukocyte Telomere Length in a Large Multi-Ethnic Population. *PLoS ONE.* 2012;7(12):e51046.
176. Schuller CE, Jankowski K, MacKenzie KL. Telomere length of cord blood-derived CD34+ progenitors predicts erythroid proliferative potential. *Leukemia.* 2007;21(5):983-91.
177. Ohyashiki JH, Iwama H, Yahata N, Ando K, Hayashi S, Shay JW, et al. Telomere Stability Is Frequently Impaired in High-Risk Groups of Patients with Myelodysplastic Syndromes. *Clinical Cancer Research.* 1999;5(5):1155-60.
178. Kim N, Piatyszek M, Prowse K, Harley C, West M, Ho P, et al. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. *Science.* 1994;266(5193):2011-5.
179. Baron JA, Gridley G, Weiderpass E, Nyren O, Linet M. Venous thromboembolism and cancer. *Lancet.* 1998;351(9109):1077-80.
180. Murchison JT, Wylie L, Stockton DL. Excess risk of cancer in patients with primary venous thromboembolism: a national, population-based cohort study. *Br J Cancer.* 2004;91(1):92-5.
181. Sorensen HT, Mellekjaer 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(17):1169-73.