

תרומבוציטופניה, בצקות ברגליים וקוצר נשימה לאחר ניתוח מעקפים

תקציר:

תרומבוציטופניה מושרית הפרין היא הסיבוך המשמעותי ביותר של טיפול בהפרין, למעט סיבוכי דם. בסקירה זו מובאת פרשת חולה שפיתח סיבוך של תסחיף פקקת (תרומבואמבולי) נרחב מלווה בתרומבוציטופניה לאחר חשיפה להפרין בעת ניתוח מעקפים. תרומבוציטופניה תועדה כחודש לאחר החשיפה להפרין ואילו אירוע הפקקת, שהוביל למותו של החולה, אובחן שישה שבועות ממועד החשיפה.

בסקירה נדון בהיבטים הפתופיזיולוגיים והקליניים של תרומבוציטופניה מושרית הפרין, בדגש על המאפיינים הייחודיים לחולה, כולל תרומבוציטופניה שנמשכה שבועות לאחר החשיפה להפרין.

ארזה סטימצקי¹
שלומית תמיר^{4,2}

פיה רענני³
גליה ספקטר^{4,1}

¹היחידה לקרישת הדם, המערך להמטולוגיה, מרכז רפואי רבין, פתח תקווה
²מחלקת הדימות, ביילינסון, מרכז רפואי רבין, פתח תקווה
³המערך להמטולוגיה, מרכז דוידוף, מרכז רפואי רבין, פתח תקווה
⁴הפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב, תל אביב

מילות מפתח:

תרומבוציטופניה; הפרין; תרומבוציטופניה מושרית הפרין; פקקת.

.Thrombocytopenia; Heparin induced thrombocytopenia; HIT; Heparin; thromboembolism

:KEY WORDS

הקדמה

בסקירה זו נציג מטופל שעבר ניתוח מעקפים. במהלך חמשת השבועות שלאחר הניתוח פיתח המטופל תסמינים של קוצר נשימה ובצקות ברגליים, במקביל להופעה חדשה של תרומבוציטופניה.

מפרשת החולה

מטופל בן 70 שנים, עצמאי ופעיל. ברקע: סוכרת, יתר לחץ דם, שיגדון. תרופות קבועות: מטפורמין, ג'נואט (מטפורמין/ סיטאגליפטין), רפגליניד, וולסרטן, אמלודיפין, קולכיצין. המטופל עבר צנתור כלילי בעקבות תעוקת בית חזה בלתי יציבה. בצנתור הודגמה טרשת תלת כלית, והוא הועבר מיד לביצוע ניתוח מעקפים. שלושה ימים לאחר הניתוח שוחרר החולה לביתו בהוריה לטיפול נוסף באספירין ובקרבדילול.

בעת האשפוז, לאחר הניתוח, לקה בהתקף שיגדון באצבעות כף רגל ימין, והעלה את מינון הקולכיצין.

מהלך בקהילה בימים 3-31 לאחר הניתוח: החולה החל להיות פעיל בימים 3-31 לאחר הניתוח. ביום התשיעי לניתוח אובחן על ידי הרופא המטפל בקהילה כלוקה

בזיהום בפצע קצירת המעקף הוורדי ברגל. בעקבות זאת החולה טופל בציפרופלוקסצין למשך עשרה ימים. מיד עם סיום הטיפול האנטיביוטי החל המטופל להתלונן על שיעול וקושי בנשימה. מדידת חום לא תועדה. בצילום בית חזה שבוצע ביום ה-21 לאחר הניתוח הודגמה הצללה שפוענחה כתסנין בבסיס הריאה הימנית (תמונה 1). בשילוב עם ההסתמנות הקלינית אובחן החולה כלוקה בדלקת ריאות, והוא טופל בצפורוקסים וברוקסיטרומיצין למשך שבוע, ללא שיפור בתלונותיו. במקביל הופיעו בצקות ניכרות בשתי הרגליים, מלוות באודם וחום מקומי, ללא פצעים. טופל

במשתנים ללא הטבה.

ביום ה-30 לאחר הניתוח הועלה חשד לצלוליטיס ברגליים, והוחל טיפול בצפזולין פומי. בשלב זה בוצעה ספירת דם, לראשונה מאז שחרורו מאשפוז. בבדיקה נמצאה ספירת תאים לבנים גבוהה 13,000 תאים/מק"ל, המוגלובין 9.5 ג'ג/דצ"ל, וספירת טסיות 40000 תאים/מק"ל (ערכי הבסיס בבדיקות עבר היו המוגלובין 14-13 ג'ג/דצ"ל וטסיות 250-300,000 תאים/מק"ל). רמת CRP הייתה מוגברת - 4.65 מ"ג/דצ"ל (נורמה עד 0.5 מ"ג/דצ"ל). לנוכח תוצאות הבדיקות הופנה החולה לאשפוז במחלקה פנימית.

מהלך באשפוז הראשון במחלקה פנימית ימים 32-37 לאחר הניתוח: הסימנים החיוניים בהתקבלותו היו תקינים, לרבות

תמונה 1:

צילום צדדי של בית החזה ביום 21 לאחר הניתוח המדגים הצללה בהיטל האונה הימנית התחתונה



תמונה 2:

אקו לב במנח סוב קסיפואידי, באנגולציה. ניתן לראות את העלייה הימנית, עם תוכן אקוגני בתוכה המתאים לקריש דם



לקבלת תוצאת הבדיקה הספיק המטופל לקבל מנה אחת של אנוקספריז. עם אבחנת תמ"ה הוחלף הטיפול לפונדפרינוקס במינון טיפולי מלא של 7.5 מ"ג ליממה.

במהלך האשפוז המשיך המטופל לסבול מבצקות ברגליים ומדה-סטורציה, אך היה יציב קלינית, ללא חום. בספירת הדם נצפתה ירידה בספירת הטסיות ל-40,000 תאים/מק"ל ביום ה-45 לאחר הניתוח. ביום ה-46 לאחר ניתוח המעקפים, פיתח המטופל באופן פתאומי סימני הלם בלב, עד כדי צורך בהחייאה מלאה. באקו לב שבוצע תוך כדי ההחייאה ליד מיטת החולה הודגם קריש לכל אורך הוריד החלול התחתון, החודר אל פרוזדור ימין (תמונה 2). מאמצי ההחייאה לא צלחו, והמטופל נפטר. לא בוצעה נתיחה שלאחר המוות.

דיון

תמ"ה היא הסיבוך המשמעותי ביותר של טיפול בהפריז, למעט סיבוכי דם. זהו תהליך אימונולוגי, המתווך על ידי נוגדנים מסוג IgG כנגד מכלול (קומפלקס) של הפריז הקשור ל-Platelet Factor 4 (PF4). נוגדני תמ"ה נקשרים לקולטני FcγRIIa המצויים על פני הטסיות ומשפעלים אותן. שפעול הטסיות מעלה את הסיכון לאירועים פקתיים-תסחיפיים, וגורם לירידה בספירת הטסיות במנגנון של צריכה (consumption) מוגברת [1].

אפידמיולוגיה: התגובה החיסונית של יצירת נוגדני תמ"ה אינה נדירה. נוגדנים אותרו ב-8%–17% מהמטופלים שנחשפו להפריז מלא, וב-2%–8% מהמטופלים שנחשפו להפריז נמוך-משקל מולקולארי [1]. גורמי הסיכון להיווצרות נוגדנים כוללים חשיפה ממושכת להפריז (מעל חמישה ימי טיפול), מינון גבוה של הפריז (טיפול לעומת מונע), מקור החומר (הפריז ממקור חזיר לעומת הפריז ממקור בקר), וגודל שרשרת הפנטסכריד (הפריז מול הפריז נמוך משקל מולקולארי). נשים נוטות לפתח נוגדנים בשכיחות גבוהה יותר מגברים, ומטופלים כירורגיים בשכיחות גבוהה יותר

ריווי חמצן באוויר החדר. כניסת האוויר לשתי הריאות הייתה טובה ונשמעו קרפיטציות בבסיסים, בעיקר בבסיס הימני. מעל מסתם הוותין ומסתם הריאה נשמעה אוושה סיסטולית. בבדיקת הרגלים אובחנו בצקת גומתית משמעותית דו צדדית, גוון סגול באצבע הגדולה בכף רגל ימין, ללא רושם לזיהום בעור. ספירת הדם בהתקבלותו הדגימה תרומבוציטופניה של 36,000 תאים/מק"ל. בהמשך בוצעו בדיקות עזר נוספות: משטח מדם היקפי הדגים היפרסגמנטציה בניטרופילים, ריבוי קל של אאוזינופילים, תאי דמעה ונורמובלסטים בשורה האדומה עם שברי תאים בודדים בלבד, תרומבוציטופניה אמיתית בנוכחות טסיות גדולות. בבדיקת אפיון תאים שללה נוכחות תאים ליקמיים או נוכחות קבוצת תאים חד שבטית מסוג אחר. רמות LDH היו מוגברות – 630 יח"ל/ליטר (נורמה עד 480 יח"ל/ליטר). בנוסף נמצאו רמות ויטמין B12 נמוכות של 123 פיקומול/ל' (נורמה מעל 138 פיקומול/ליטר).

האבחנה המבדלת שבה דנו במהלך האשפוז כללה תרומבוציטופניה מושרית תרופות (צפזולין או קולכיצין), חסר ויטמין B12 ואנמיה המוליטית מיקרואנגיופתית, משנית לטיפול במכונת לב ריאה במהלך ניתוח המעקפים. בהתאם לאבחנה המבדלת הופסקו התרופות החשודות והוחל טיפול בתוסף B12. במהלך האשפוז עלתה ספירת הטסיות בהדרגה, עד 68,000 תאים/מק"ל ביום השחרור. המטופל שוחרר והונחה להמשיך טיפול בתוסף ויטמין B12.

מהלך בקהילה ימים 38–42 לאחר הניתוח: לאחר שחרור המטופל מהאשפוז בפנימית הבצקות ברגלים המשיכו להחמיר, עד שרוחק למיטתו. גם קוצר הנשימה נמשך והוא נזקק לתוספת חמצן במסגרת ביתית. לנוכח הבצקות וקוצר הנשימה בוצעה ביום ה-42 לאחר הניתוח בדיקת אקו לב אמבולטורית. בבדיקה הודגמו הפרעה חדשה בתפקוד החדר הימני ויתר לחץ דם ריאתי בדרגה בינונית (הלחץ המחושב בפרוזדור הימני היה 53 מ"מ כ"ס). למחרת בדיקת האקו פנה המטופל שוב למיון עקב בצקות וכאבים ברגליים, ואושפז בשנית במחלקה פנימית אחרת.

מהלך באשפוז השני במחלקה פנימית ימים 43–46 לאחר הניתוח: בעקבות ממצאי האקו, שהעלו חשד לתסחיף ריאתי, והבצקות ברגלים, בוצעה במיון בדיקת על קול שהדגימה פקקת בוורידים העמוקים בשתי הרגליים. לנוכח החמרה בתפקוד הכליתי לא בוצעה בדיקת טומוגרפיה ממוחשבת לכלי הדם של הריאה, והמטופל אובחן קלינית כלוקה בתסחיף ריאתי משני לפקקת הוורידים העמוקים.

ספירת הטסיות בעת התקבלותו לאשפוז השני הייתה 94,000 תאים/מק"ל. השילוב של תרומבוציטופניה עם אירוע פקקתי-תסחיפי העלו חשד לתרומבוציטופניה מושרית הפריז (תמ"ה¹ - heparin induced thrombocytopenia - HIT). המטופל נחשף להפריז בעת ניתוח המעקפים, שישה שבועות קודם לכן, ללא חשיפה עדכנית אחרת להפריז או לנגזרותיו. בדיקת ELISA לנוגדני תמ"ה הייתה חיובית חזקה, עם ריכוז נוגדנים של 4.6 יח"ל/ליטר (תקין מתחת ל-1 יח"ל/ליטר). בדיקה פונקציונלית לתמ"ה לא הייתה זמינה. בוצעה אבחנה של תמ"ה, עם סיבוך תסחיפי של פקקת הוורידים העמוקים בגיפיים התחתונים, וככל הנראה תסחיף ריאתי. עד

¹תמ"ה - תרומבוציטופניה מושרית הפריז

המבצעת את הבדיקה. בדיקות פונקציונליות אחרות הן איגור טסיות בנוכחות הפרין (Heparin induced platelet activation), הערכת איגור טסיות באמצעות flow cytometry, ובדיקת איגור טסיות בדם מלא [5].

הבדיקה האימונולוגית הנפוצה ביותר היא בדיקת ELISA, אך קיימות גם בדיקות בשיטת אגלוטינציה בג'ל (PaGIA), lateral flow וכימואילומינציה. בדיקות אלו מהירות ופשוטות יותר לביצוע, אך הסגוליות של הבדיקות נמוכה, ויש בהן שיעור גבוה של תשובות חיוביות כוזבות. כאשר הבדיקה האימונולוגית חיובית מומלץ להמשיך לבדיקה פונקציונלית על מנת לאשש את האבחנה [5].

בחזרה למטופל: המטופל התלונן לראשונה על קוצר נשימה ושיעול 16 ימים לאחר הניתוח, תחת טיפול אנטיביוטי רחב טווח, וללא תיעוד של חום. האבחנה המבדלת כוללת זיהום של דרכי הנשימה, אי ספיקת לב במטופל לאחר ניתוח לב, ותסחיף ריאתי במטופל לאחר ניתוח. תסחיף ריאתי עשוי לנבוע מתמ"ה, או מהמנגנון השכיח יותר של קרישיות יתר בתר ניתוחית. יש לציין כי המטופל לא טופל תרופתית למניעת אירוע פקתית-תסחיפי. אבחנת תמ"ה במצב זה נשענת על ההסתמנות הקלינית ונתמכת בבדיקה האימונולוגית שחזרה חיובית חזקה. הבדיקה הפונקציונלית אינה זמינה ודורשת היערכות מיוחדת, ולכן לא בוצעה. בהיעדר בדיקה פונקציונלית לקביעת אבחנה ודאית, לא ניתן לקבוע חד משמעית אבחנה של תמ"ה או של אירוע פקתית-תסחיפי משני לגורמי סיכון משולבים אחרים (ניתוח לאחרונה, הפרעה בניידות זיהום). עם זאת, שילוב ההסתמנות הקלינית, תרומבובציטופניה שהשתפרה בהדרגה עם ההתרחקות מהחשיפה להפרין, ובדיקה אימונולוגית חיובית חזקה, מכוונים לכך שתמ"ה היא האבחנה הנכונה במקרה זה.

בצילום בית החזה הודגם תסנין ברור, ולכן האבחנה הראשונית של דלקת ריאות הייתה סבירה. לא נלקחה ספירת דם, שהייתה יכולה להדגים תרומבובציטופניה כבר בשלב הזה ולעורר ספקות לגבי האבחנה שנקבעה.

תלונות המטופל לא השתפרו תחת הטיפול האנטיביוטי והופיעו בצקות חדשות ברגליים. שילוב התלונות פחות מתאים לזיהום, ומעלה שוב את האבחנה המבדלת של אי ספיקת לב ושל אירוע פקתית-תסחיפי (תסחיף ריאתי עם אי ספיקת לב ימנית משנית, פקת של ורידי הרגלים או פקת של הוריד החלול התחתון). בירור בכיוון זה כגון באקו לב, היה עשוי להביא לאבחון מוקדם יותר של אירוע פקתית-תסחיפי, ובשילוב עם תרומבובציטופניה שנצפתה בספירת הדם – להעלות את החשד הקליני לתמ"ה.

באשפוזו הראשון עבר המטופל בירור לתרומבובציטופניה. במשטח הדם נצפו שברי תאים שיוחסו לשימוש במכונת לב-ריאה בנייתוח המעקפים. עם זאת, לא הועלתה האפשרות הקושרת בין התרומבובציטופניה לבין הטיפול בהפרין במכונה. ניתן להניח כי הזמן שחלף בין הניתוח והחשיפה להפרין לבין אבחנת התרומבובציטופניה (למעלה מחודש) היקשה על ביצוע הקישור המחשבתי הדרוש.

בדיעבד, לא ניתן לשלול כי התסנינים שהודגמו בצילומי בית החזה ביטאו אוטמים ריאתיים משניים לתסחיף ריאתי ולא תסנינים זיהומיים. הבצקות ברגלים יכולות היו לנבוע מאי ספיקת לב ימנית משנית לתסחיף ריאתי, מפקת דו צדדית של

ממטופלים במחלקות הפנימיות. התפתחות נוגדנים בנסיבות מיילדותיות, בילדים או בחולי המודיאליזה כרונית היא נדירה ביותר [2,1]. במטופלים שעברו ניתוחי לב תוך שימוש במכונת לב-ריאה, שבה נעשה שימוש במינון גבוה של הפרין, שכיחות הנוגדנים גבוהה במיוחד, עד 50% [3].

רק מיעוט מהחולים שמפתחים נוגדי תמ"ה מפתחים גם את התסמנות הקלינית, המתבטאת בירידה בספירת הטסיות ובסיכון מוגבר לסיבוכים פקתיים-תסחיפיים. תרומבובציטופניה מתפתחת בשיעור של עד 5% מהמטופלים. סיבוכים פקתיים-תסחיפיים אובחנו ב-17%–53% מהמטופלים שלקו בתרומבובציטופניה [2,1].

מהלך קליני: הירידה בספירת הטסיות מתפתחת בדרך כלל 5–14 ימים לאחר החשיפה הראשונית להפרין, במיתאם עם עלייה בריכוז הנוגדנים בפלסמה. בחולים שעברו חשיפה נשנית להפרין בתוך שלושה חודשים, העלייה בריכוז הנוגדנים עשויה להיות מהירה יותר, ותרומבובציטופניה עלולה להתפתח תוך 24 שעות מהחשיפה. קיימת צורה נדירה של תמ"ה עם הופעה מאוחרת, שבה התרומבובציטופניה מתפתחת ימים עד שבועות לאחר הפסקת החשיפה להפרין. בנוסף, דווח על חולים ספורים שלקו בתסמנות קלינית זהה עם נוגדני תמ"ה חיוביים, ללא חשיפה להפרין [1].

התרומבובציטופניה לרוב מתונה, סביב 50,000–70,000 תאים/מק"ל, ורק לעתים נדירות ספירת הטסיות יורדת מתחת ל-20,000 תאים/מק"ל. ככלל, התרומבובציטופניה אינה כרוכה בנטייה לדמם.

האירועים הפקתיים בתמ"ה מופיעים הן בעורקים והן בוורידים. סיבוכים במערכת הוורידית שכיחים יותר, בעיקר באזורי הכנסת צנתרים לכלי הדם. אירועים פקתיים חריגים, כגון נמק בעור, נמק ורידי של גף או שטפי דם בבלוטות יותרת הכליה (משניים לפקת בכלי הדם של הבלוטה), מחייבים הערכה לשלילת תמ"ה. כיוון שברוב החולים סיבוכי הפקת מופיעים יחד עם התפתחות התרומבובציטופניה, אבחנה של תמ"ה מחייבת הערכה לשלילת פקת סמויה. במקביל, אבחנת אירוע פקתית-תסחיפי בסמוך למתן הפרין מחייבת הערכה לשלילת תמ"ה, גם ללא תרומבובציטופניה [1].

ספירת הטסיות מתחילה להשתפר לאחר הפסקת החשיפה להפרין, ובשני שלישים לערך מהמטופלים היא חוזרת לטווח התקין (הנורמה) תוך שבוע. בשליש הנותר התרומבובציטופניה ממושכת יותר. גם לאחר שספירת הטסיות חזרה לנורמה, הסיכון לפקת תסחיפית נותר מוגבר למשך 4–6 שבועות.

אבחנה: אבחנת תמ"ה מתבססת על הסתמנות קלינית מתאימה. אם קיים חשד קליני סביר לתמ"ה מבוצעות בדיקות עזר לאישוש האבחנה. קיימים כמה מדדים קליניים להערכת הסיכון לתמ"ה, הנפוץ והנוח לשימוש מבניהם הוא מדד 4T [4].

בדיקות העזר לאישוש האבחנה מתחלקות לבדיקות אימונולוגיות, המאתרות נוגדני תמ"ה בסרום המטופל, ובדיקות תפקודיות (פונקציונליות), הבודקות שפעול טסיות בתגובה לנוגדנים. בדיקת הבחירה (מדד הזהב – gold standard) לאבחון תמ"ה היא בדיקה פונקציונלית של שחרור סרוטונין (SRA – serotonin releasing assay). בדיקה זו מורכבת לביצוע וכרוכה בשימוש בחומר רדיואקטיבי, ולכן מבוצעת במעבדות מועטות בלבד. נכון להיום, אין בישראל מעבדה

שהלכו והחמירו בהדרגה, החל משבועיים לאחר הניתוח. בסופו של דבר אכן אובחן אירוע פקקתית-תסחיפי נרחב. פרשת חולה זה מדגישה את חשיבות החשד הקליני בכל מקרה של תרומבוציטופניה לאחר חשיפה להפריין, גם אם עברו מספר שבועות מאז החשיפה. זאת, בייחוד במצבים הכרוכים בסיכון גבוה ליצירת נוגדני תמ"ה. בנוסף, יש לזכור כי הסיכון לאירוע פקקתית-תסחיפי נותר גבוה 4-6 שבועות נוספים לאחר שפירת הטסיות חזרה לטווח התקין (לנורמה), ויש צורך להמשיך במתן טיפול נוגד קרישה במהלך תקופה זו. ●

מחברת מכותבת: ארזה סטימצקי

היחידה לקרישת הדם, המערך להמטולוגיה
מרכז רפואי רבין, פתח תקווה
טלפון: 03-9377905
פקס: 03-9240145
דוא"ל: arzast@clalit.org.il

וריד הרגלים (שאכן אובחנה בבדיקת על קול), אך גם מפקקת של הוריד החלולהתחתון – שכלל הנראה התקדמה בהדרגה עד לחדירת הקריש אל הפרוזדור הימני.

לסיכום

הצגנו במאמרנו פרשת חולה, מטופל שפיתח תמ"ה לאחר ניתוח מעקפים. הליך זה כרוך בחשיפה למינונים גבוהים של הפריין, וידוע בספרות שהוא גורם ליצירת נוגדני תמ"ה בשיעור גבוה (עד 50%) מהחולים. ברוב החולים התרומבוציטופניה חולפת תוך כשבוע מהפסקת החשיפה להפריין. עם זאת, בעד שליש מהמטופלים, בדומה למקרה המוצג, התרומבוציטופניה נמשכת גם שבועות לאחר הפסקת החשיפה. הסיכון להתפתחות סיבון פקקתית-תסחיפי נותר מוגבר במשך מספר שבועות לאחר הפסקת החשיפה להפריין, גם לאחר חזרת ספירת הטסיות לטווח התקין. המטופל שלנו התלונן על תסמינים המכוונים לאירוע פקקתית-תסחיפי,

ביבליוגרפיה

1. <i>Arepally GM, Heparin-induced thrombocytopenia. Blood 2017; 129(21):2864-2872.</i>	<i>Hematol Educ Program 2013; 2013: 668-674.</i>	<i>surgery. Circulation 1997; 95(5):1242-1246.</i>	<i>J Thromb Haemost 2006; 4(4):759-765.</i>
2. <i>Lee GM & Arepally GM, Heparin-Induced Thrombocytopenia. Hematology Am Soc</i>	3. <i>Bauer TL, Arepally G, Konkle BA & al, Prevalence of heparin-associated antibodies without thrombosis in patients undergoing cardiopulmonary bypass</i>	4. <i>Lo GK, Juhl D, Warkentin TE & al, Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings.</i>	5. <i>Favaloro EJ, Laboratory tests for identification or exclusion of heparin induced thrombocytopenia: HIT or miss? Am J Hematol 2017; 1-7.</i>

כרוניקה

טבק ללא עישון מסרטן בבני אדם



הזמן מצאו קשר בין המינון לבין התגובה. בהודו ובמזרח אסיה, נהוג להוסיף טבק למוצר לעיסה אחר הנקרא בטל קווידי. מוצר זה מכיל עלי מטפס מסוים, אגוז דקל ועוד מוצרי צמחים. המחקרים מעריכים כי כמחצית ממקרי הסרטן נגרמים על ידי מוצר זה. כמו כן מעריכים כי לעיסת הטבק תורמת גם להגברת הסיכון למחלות סרטן אחרות, דוגמת סרטן לבלב עם ערך סיכון יחסי של 1.6. לגבי ליקופלקיה, שהוא מצב סרטני פוטנציאלי נמצא ערך גבוה במיוחד בקרב לועסי הטבק – 3243.2 עם קצב טרספורמציה של 16.2%. בניסויים בבעלי חיים בחלק מהניסויים לא ניתן להוכיח גרימת סרטן על ידי מוצרי הטבק. באוגרים לא מצפתה הגברה של סרטן הפה או אחר, אך בעכברים וחולדות נמצאו עדויות להופעת פפילומות וקרצינומות בשיעורים משמעותיים, ועדויות אלה תרמו לסיווג הטבק כמסרטן. המחברים מסכמים כי אין מוצר טבק "בטוח" וכי כל המוצרים, כולל אלה ללא עשן, מסרטנים ודאיים בבני אדם ומסווגים בקבוצה I של החומרים המסרטנים (Warnakulasuriya and Straif Indian J Med Res 2018;148:681).

רשויות הבריאות ברחבי העולם קבעו כבר לפני עשורים כי עשן סיגריות מכיל חומרים מסרטנים, וכי עישון סיגריות גורם ישירות לסרטן בבני אדם. הסוכנות הבינלאומית למחקר סרטן (IARC), פרסמה לאחרונה מונוגרף המתעד מחקרים הקובעים כי טבק לעיסה או הרחה ללא עישון, אף הוא מסווג בקבוצה I של מסרטנים ודאיים בבני אדם. הרשות מסתמכת על ממצאים של ארבע קבוצות עבודה שבדקו את הנושא בשנים 1984-2009. מספר קבוצות של חומרים מסרטנים וזהו במוצרי הטבק: ניטורזאמינים, חומצות ניטורזאמיניות, ניטורזאמינים נדיפים, אלדהידים ומתכות כבדות דוגמת אורניום, קדמיום ופלוטוניום. חומרים אלה נמצאים בריכוזים גבוהים במוצרי הטבק בהודו, ובריכוזים נמוכים משמעותית במוצר משבדיה. המחברים מציינים כי לעיסת טבק מגבירה את ריכוז הניקוטין ותוצרי הפירוק שלו בדם ובשתן בצורה משמעותית. מחקרים באירופה, הודו ופקיסטן, וכן בסודן, שהיו מבוקרים עם קבוצות בקרה, העידו כי שימוש בטבק ללא עישון, הגביר את הסיכון ללקות בסרטן הפה פי 3.6 עד פי 8.3. בחינת תדירות לעיסת הטבק ומשך