

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**TROMBOZ RİSKİ TAŞIYAN SOLİD ORGAN KANSERLERİNDE
GENETİK MUTASYONLARIN VARLIĞI VE KEMOTERAPİNİN
MUTASYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Eda ALTUN

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

2009

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**TROMBOZ RİSKİ TAŞIYAN SOLİD ORGAN KANSERLERİNDE
GENETİK MUTASYONLARIN VARLIĞI VE KEMOTERAPİNİN
MUTASYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Eda ALTUN

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Kazım UYGUN

İç Hastalıklar A.D. Başkanı :

Prof. Dr. Ahmet YILMAZ

2009

TEŞEKKÜR

Asistanlığım ve tezim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, değerli hocam, tez danışmanım Doç.Dr. Kazım UYGUN'a,

Klinik eğitimimdeki katkılarından dolayı değerli hocalarım Prof. Dr. Ahmet YILMAZ, Prof. Dr. İtir YEĞENAĞA, Prof. Dr. Sadettin HÜLAGÜ, Prof. Dr. Berrin ÇETİNARSLAN ARSLAN, Prof. Dr. Ömer ŞENTÜRK, Doç.Dr. Betül KALENDER, Doç.Dr. Abdullah HACIHANEFİOĞLU, Doç.Dr. Zeynep CANTÜRK, Doç.Dr. İlhan TARKUN, Doç.Dr. Ayşe ERGÜNEY ÇEFLE, Yrd. Doç. Dr. Altay ÇELEBİ'ye,

Kocaeli Genetik A.D. öğretim üyesi Doç. Dr. Hakan SAVLI ve Kocaeli Genetik A.D. Genetik Laboratuvarı çalışanlarına,

Tezimin hazırlanma sürecinde hep yanımda olan, desteğini hiç esirgemeyen abim, Uzm. Dr. Ahmet BİLİCİ' ye,

Asistanlığım boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve dostlukları ile bana destek veren tüm uzman, asistan arkadaşlarıma,

Serviste ve polikliniklerde birlikte çalışmaktan zevk aldığım, mutlu olduğum hemşire arkadaşlarıma,

Sonsuz sabır ve destekleri için değerli eşime ve kızıma,

Hayatım boyunca hep yanımda olan aileme,

Teşekkür ederim...

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

| | <u>Sayfa No</u> |
|---|-----------------|
| Simgeler ve Kısaltmalar Dizini | 6 |
| Şekiller Dizini | 8 |
| Tablolar Dizini | 9 |
| 1. GİRİŞ ve AMAÇ | 10 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 11 |
| 2.1. DERİN VEN TROMBOZU VE PULMONER EMBOLİ | |
| 2.2. VENÖZ TROMBOEMBOLİ RİSK FAKTÖRLERİ | 11 |
| 2.2.1. Genetik Risk Faktörleri | 11 |
| 2.2.2. Antitrombin III eksikliği | 12 |
| 2.2.3. Protein C eksikliği | 12 |
| 2.2.4. Protein S eksikliği | 12 |
| 2.2.5. Aktive protein C rezistansı (Faktör V Leiden varlığı) | 12 |
| 2.2.6. Faktör II (Protrombin) G20210A Mutasyonu | 13 |
| 2.2.7. Metilentetrahidrololat redüktaz (MTHFR) | 13 |
| 2.2.8. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) | 14 |
| Gen Polimorfizm | |
| 2.2.9. Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 (PAI-1) Mutasyonu | 14 |
| 2.2.10. Glikoprotein IIb/IIIa Gen Polimorfizmi | 15 |
| 2.2.11. Faktör XIII Gen Polimorfizmi | 15 |
| 2.2.12. Hiperhomosisteinemi | 16 |
| 2.2.13. Yüksek pıhtılaşma faktörü düzeyleri | 16 |
| 2.2.14. Kazanılmış Risk Faktörleri | 17 |
| 2.3. MALİGNİTELERDE VENÖZ TROMBOEMBOLİ İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ | 18 |
| 2.4. KANSER VE TROMBOZ | 18 |
| 2.4.1. Kanserde Tromboz Epidemiyolojisi ve Patofizyolojisi | 18 |

| | <u>Sayfa No</u> |
|---|-----------------|
| 2.4.2. Klinik Bulgular ve Tanı | 30 |
| 2.5. TROMBOZ TEDAVİSİ | 33 |
| 2.5.1. Antikoagülanların Antitümör Etkileri | 36 |
| 3. GEREÇ ve YÖNTEM | 39 |
| 4. BULGULAR | 41 |
| 5. TARTIŞMA | 47 |
| 6. ÖZET | 54 |
| 7. SUMMARY | 55 |
| 8. KAYNAKLAR | 56 |

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

| | |
|--------------|------------------------------------|
| APC-R | Aktive protein C rezistansı |
| APS | Antifosfolipid sendromu |
| BT | Bilgisayarlı tomoğrafi |
| DF | Doku faktörü |
| DMAH | Düşük molekül ağırlıklı heparin |
| DVT | Derin ven trombozu |
| FVL | Factor V Leiden |
| INR | International normalized ratio |
| KHAK | Küçük hücreli akciğer kanseri |
| KHDAK | Küçük hücreli dışı akciğer kanseri |
| KP | Kanser prokoagülanı |
| KT | Kemoterapi |
| NK | Natural killer |
| PAI-1 | Plasminojen aktivatör inhibitör 1 |
| PCR | Polimeraz zincir reaksiyonu |
| PE | Pulmoner emboli |
| PT: | Prothrombin |
| RT | Radyoterapi |
| SVK | Santral venöz katater |
| TE | Tromboemboli |
| UFH | Unfractioned heparin |
| VEGF | Vascular endothelial growth factor |

| | |
|-------------|-----------------------------|
| VKSS | Vena kava superior sendromu |
| VTE | Venöz tromboemboli |
| VOD | Venooklusiv disease |

SEKİLLER DİZİNİ

| <u>Sekil No</u> | <u>Sekil alt yazısı</u> | <u>Sayfa No</u> |
|-----------------|--|-----------------|
| 1 | Kanser Hastalarında Koagülasyon Anomalisi ve Laboratuar Belirteçleri | 21 |
| 2 | Tümör Hücrelerinin Protrombotik Patogenezdeki Rolü | 23 |
| 3 | Kemoterapi ve Tromboz İlişkisi | 28 |
| 4 | Çalışmaya dahil edilen hastaların tümör tiplerine göre dağılımları. | 42 |
| 5 | Çalışmaya dahil edilen hastaların tümör evrelerine göre dağılımlı. | 43 |
| 6 | Derin ven trombozu saptanan hastaların tümör tiplerine göre dağılımları | 44 |

TABLULAR DİZİNİ

| <u>Tablo No</u> | <u>Tablo üstü yazısı</u> | <u>Sayfa No</u> |
|------------------------|--|------------------------|
| 1 | Kemoterapi ilişkili trombogenik mekanizmalar | 30 |
| 2 | Demografik ve klinik özellikler | 42 |
| 3 | Kemoterapi alan ve almayan hastalarda genetik mutasyonların dağılımları | 44 |
| 4 | Derin ven trombozu saptanan hastaların demografik ve klinik özellikleri | 45 |
| 5 | Derin ven trombozu saptanan ve saptanmayan hastalarda genetik mutasyonların dağılımları. | 46 |

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kanser önemi giderek artan bir sağlık ve yaşam sorunu olup, kalp ve damar hastalıklarının hemen ardından en sık ölüm nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Batı toplumlarında her yıl 250-350 kişiden biri kansere yakalanmaktadır. 60 yaşın üzerindeki grupta ise kanser sıklığı çok artmakta, her 300 kişiden 4-5'inde teşhis edilmektedir. Ülkemizde kesin istatistikler bulunmamakla birlikte insidansın bunun yarısı kadar olduğu tahmin edilmektedir. Diğer taraftan, ülkemizde en sık görülen kanserler erkeklerde akciğer, prostat, kalın barsak, rektum, mide ve pankreas; kadınlarda meme, akciğer, kolon, rektum, serviks, over, mide ve pankreas kanserleri olarak sıralanabilir (1).

Kanserli hastalarda koagülasyon ve fibrinolitik sistem arasındaki dengenin bozulmasına bağlı olarak tromboembolik olaylarla sık olarak karşılaşmaktadır. Kanser tanısı konulmadan aylar hatta yıllar öncesinde tromboembolik olaylar olabilmektedir. Bu olaylar hastanın tedavisini ve prognozunu etkileyebilmektedir. Venöz tromboemboli (VTE) klinik olarak kanserli hastalarda %15 oranında görülmektedir. Bu oran subklinik VTE olaylarında eklendiğinde daha da artmaktadır (1-2). Kansere bağlı ölen hastalarda yapılan postmortem çalışmalarda tromboembolik olayların belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir. Tromboembolik olaylar gastrointestinal sistem, akciğer ve pankreasın müsinöz kanserlerinde daha fazla görülmekle birlikte diğer solid tümörlerde, myeloproliferatif ve lenfoproliferatif hematolojik malignensilerde de görülebilmektedir (3).

Kemoterapi verilen kanserli hastalarda hem venöz hem de arteriyel tromboz gelişme riski daha yüksektir (4). Bunun yanında, ileri evre, postmenopozal ve tedavi rejimlerine tamoksifen eklenen hastalarda tromboz gelişme riski daha fazladır (5).

Çalışmamızda birincil olarak kanserli hastalarda trombozla ilişkili genetik mutasyonların varlığı ve sıklığının saptanması, ikincil olarak da, kemoterapi alan ve almayan hastalarda DVT sıklığının araştırılması ve DVT ile genetik mutasyonlar arasında ilişki olup olmadığının ortaya konması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DERİN VEN TROMBOZU VE PULMONER EMBOLİ

Derin ven trombozu (DVT) çoğunlukla iliyofemoral venlerde gelişmektedir. Üst ekstremitede oluşan trombozda çoğunlukla kolaylaştırıcı bir neden bulunmaktadır. Risk faktörlerinin iyi bilinmesine ve etkin profilaksi uygulanmasına rağmen DVT sıklığı normal popülasyonda 1/1000 olarak kabul edilmektedir. Pulmoner emboli (PE) sık oluşan, güç teşhis edilebilen, mortalitesi yüksek bir hastalıktır. PE'nin %10 kadarı masif embolidir; 50000 kadar olgu her yıl PE nedeni ile ölmektedir. Ülkemizde veriler son derece yetersizdir. PE'de ölüm oranlarının fazlalığında, teşhis esnasındaki gecikme ve riskli hastaların korunmasındaki yetersizlik etkilidir (6,7).

Trombozlarda genel olarak kolaylaştırıcı faktörler Virchow triadı olarak tanınan üç ana olay ile açıklanabilir:

- 1. Staz:** Uzun süre yatağa bağlı kalanlarda vücudun alt bölgelerinde venöz staz ve kan akımı yavaşlaması sonucu ile ortaya çıkar. Özellikle obez, yaşlı, gebe ve yatağa bağımlı olan hastalarda meydana gelmektedir.
- 2. Damar duvar hasarı:** Damar endotelindeki fiziksel değişiklikler, inflamasyon ve travmatik değişiklikler tromboz oluşumuna neden olmaktadır.
- 3. Pıhtılaşma bozuklukları:** Kalıtsal ve edinsel bozukluklara bağlı pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu sonucunda tromboz oluşmaktadır (8).

2.2. VENÖZ TROMBOEMBOLİ RİSK FAKTÖRLERİ

2.2.1. Genetik Risk Faktörleri

Genetik risk faktörleri sık görülmemekle birlikte gerçek prevalansı da net olarak bilinmemektedir. PE saptanan bir hastada; kırk yaş altında olan, ailede VTE hikayesi, VTE için kazanılmış risk faktörü olmayan, idiyopatik olarak adlandırılan olgularda, varfarin kullanımına bağlı deri nekrozu gelişen olgularda, PE'nin bacak venleri

dışında herhangi bir yerden kaynaklandığı olgularda ve tekrarlayan VTE olan olgularda genetik risk faktörlerini araştırmak gerekmektedir (9).

2.2.2. Antitrombin III eksikliği:

Karaciğerde sentezlenen tek zincirli glikopeptid olup önemli bir pıhtılaşma inhibitörüdür. Trombin ve faktör X olmak üzere pıhtılaşma protein inhibitörüdür. Otozomal dominant geçiş göstermektedir. Antitrombin eksikliği VTE'si olan hastaların %1-2'sinde görülmektedir. DVT ve PE gelişen hastaların çoğunda tromboz alışagelmiş bölgelerin dışında ve arteriyal dolaşımdadır. Protein C ve protein S eksikliğine göre daha yüksek tromboz riskine sahiptir (9,10).

2.2.3. Protein C eksikliği:

Karaciğerde sentezlenen bir glikoproteindir. Pıhtılaşma sırasında trombin ile aktive olur. Eksikliğinde öncelikli olarak alt ekstremitelerde tromboz riski artmaktadır. Otozomal dominant ya da otozomal resesif geçiş gösterebilir. Trombozlu hastaların %2-5'inde görülmektedir (8,10).

2.2.4. Protein S eksikliği:

Protein S öncelikle karaciğerde sentez edilmekle beraber, daha az olarak endotelden, megakaryositlerden ve leydig hücrelerinden de sentez edilmektedir. Aktive protein C (APC) kofaktörüdür. Faktör V ve Faktör VIII'in inhibisyonunda rol oynamaktadır. Trombozu olan bireylerin yaklaşık %2-3'ünde görülmektedir (8,10).

2.2.5. Aktive protein C rezistansı (Faktör V Leiden varlığı):

Kalıtsal trombozun en sık nedenidir ve tromboz olguların %90'dan fazlasında Faktör V geninde tek bir nokta mutasyonu vardır. Bu mutasyon arginin ile glutamin'in yer değiştirmesi ile oluşur. Genel popülasyonda bu oran %3-10 arasında değişmektedir. Otozomal dominant geçiş göstermektedir. Aktive protein C rezistansı (APC-R) olan kişilerde TE riski gebelik ve oral kontraseptif kullanımı ile

artmaktadır. Gebelik sırasında TE komplikasyonu gözlenen kadınların %60'ında, oral kontraseptif kullanımı sırasında TE gözlenen kadınların %30'unda APC-R saptanmaktadır (9,11).

2.2.6. Faktör II (Protrombin) G20210A Mutasyonu:

Faktor II (protrombin) G20210A mutasyonu kalıtsal trombozun Leiden polimorfizminden sonra gelen en sık ikinci nedenidir. Bu plazmadaki protrombin düzeyinin yükselmesine neden olarak tromboz olasılığını artırır. Sigara, obezite, hipertansiyon ve diyabet gibi risk faktörleriyle birleştiğinde miyokard enfarktüsü riskini de arttırdığı gösterilmiştir. Ailede tromboz hikayesi varsa, fetus büyümesinde gerilik ve plasenta ayrılması (placenta abruptio) ile seyreden gebelik komplikasyonu varsa protrombin mutasyon testi yapılması tavsiye edilir. Tek aleldeki G20210A mutasyonu tromboz riskini 3-11 kat artırır. Homozigot protrombin mutasyonunda veya Faktör V Leiden mutasyonu ile beraber bulunduğu venöz tromboz riski çok daha fazla artmaktadır (12).

2.2.7. Metilentetrahidrololat redüktaz (MTHFR):

MTHFR geninde C677 mutasyonunun homozigot olması plazma homosistein düzeylerinde yükselmeye neden olur. A1298C / C677T bileşik heterozigot durumda homosistein düzeylerinde yükselmeye neden olduğu bildirilmiştir. Homosistein yüksekliğini araştırmak için her iki mutasyonun da test edilmesi tavsiye edilmektedir. Bebeklerde doğumsal bir hastalık olan nöral tüp defekti riskinin de homozigot C677T veya bileşik heterozigot A1298C / C677T mutasyonları ile arttığı ileri sürülmektedir. Homosistein düzeylerinde ve nöral tüp defekti riskindeki artış sadece MTHFR mutasyonlarına bağlı olmayıp toplumun genetik yapısına, diyetlere ve yaşam biçimine göre değişiklik gösterir. Nöral tüp defekti, homosisteinemi, erken yaşta kalp damar hastalığı, erken yaşta venöz tromboz öyküsü olanlarda MTHFR mutasyonlarının testi önerilmektedir. Bu hastalarda folik asit tedavisinin başarılı olduğu gösterilmiştir (12).

2.2.8. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) Gen Polimorfizm:

ACE insersiyon/delesyon polimorfizmi venöz tromboz etyolojisinde araştırılan konulardan biridir. ACE anjiyotensin I'i etkin bir vazokonstriktör olan anjiyotensin II'ye dönüştürüp, vazodilatör bradikininin yıkımını sağlar. 17.kromozomun uzun kolunda lokalize olan ACE geninin (17q23) insersiyon/delesyon polimorfizmi; tanımlanan noktanın varlığı (I alleli) veya yokluğuna göre değişen ACE aktivitesi (D alleli) ile ilişkilidir. Homozigot D allelinin varlığı homozigot I allele göre artmış ACE aktivitesi ile ilişkilidir (13).

2.2.9. Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 (PAI-1) Mutasyonu:

Damar içi fibrinolizis, plazminojenin doku plazminojen aktivatörü (tPA) tarafından plazmine çevrilmesi ile başlar. Buradaki tPA'nın ana düzenleyicisi, plazmada ve trombositlerin alfa granüllerinde bulunan PAI-1'dir. Fibrinolitik sistemin fonksiyonel kapasitesi trombus ve onun klinik yansımalarının oluşmasında önemli bir etmendir. Azalmış fibrinolitik aktivite artmış PAI-1 düzeyleri ile ilişkilidir. Büyük çalışmalarda bu durum koroner arter hastalığı, miyokart enfarktüsü ve DVT ile ilişkilendirilmiştir. PAI-1'in dolaşımdaki miktarının çoğu trombositlerde bulunurken, %10'luk bir kesimi plazmada bulunur (14).

PAI-1, promoter polimorfizmin en yaygın nedenidir. Transkripsiyonel aktivitesinde ve de muhtemelen plazma düzeyini etkileyen bu mutasyon, 675.noktadaki tek baz çiftinin insersiyon/delesyon (4G veya 5G) şeklindeki mutasyonudur. Dawson ve arkadaşlarının gösterdiği, 4G allelinin varlığının IL-1 ekspresyonundaki 6 katlık artışla ilişkisi klinik yansımasının başka bir yüzünü oluşturur (14). İlk yapılan çalışmalarca 4G/5G polimorfizminin PAI-1 düzeylerindeki % 42-60 oranında farklar ile ilişkili olabileceği bilinse de geniş klinik çalışmalarda bu farkların sanıldığından daha az olduğu, irksal bir fark olabileceğini vurgulanmaktadır (15,16). 4G/5G polimorfizminin trombotik olaylar ile ilişkisi plazma düzeyinden çok trombositlerdeki düzeyi ile ilişkilidir. O nedenle çalışmalar bu polimorfizmin trombositlerdeki PAI-1 proteinin veya mRNA'sının düzeyi arasındaki ilişki üzerinde durmuşlardır. PAI-1 promoter mutasyonu kadar PAI-1 mRNA düzeyleri de plazma PAI-1 düzeyleri üzerine etkileyen önemli bir faktördür.

4G allelinin homozigot veya heterozigot varlığı PAI-1 düzeylerinde değişmelere neden olmaktadır. 5G /5G varlığı en düşük, 4G/4G ise en yüksek plazma PAI-1 düzeyleri ile ilişkilidir. Fakat ilişki Afrikalılarda, beyaz popülayona göre daha zayıftır (17). Genetik olamayan etmenlerin PAI-1 üzerindeki etkisi tam olarak bilinmemekte, fakat çevresel veya metabolik faktörler üzerinde durulmaktadır.

2.2.10. Glikoprotein IIb/IIIa Gen Polimorfizmi:

Glikoprotein IIb/IIIa trombosit aktivasyon sürecinde görev alan önemli trombosit yüzey reseptörlerinden birisidir. Hasarlı endotelden salınan von Willebrand faktöre bağlanarak trombosit yapılmasından ve fibrinojen ile etkileşip trombosit kümeleşmesinden sorumludur (1). Randomize kontrollü çalışmalar glikoprotein IIb/IIIa reseptör blokerlerinin, akut koroner olaylarda trombozu önleyebileceğini göstermiştir. Glikoprotein IIIa Pl A polimorfizmi, olgun GP IIIa'nın beta-3 alt grubunun 33.pozisyondaki timidin/sitozin değişimi ile GPIIIa Pl A1-lösin aminoasidi veya GPIIIa Pl A2 -prolin aminoasidi gelmesi ile olur. Bu değişim ile reseptörün fibrinojen bağlayan bölgesinin uzaysal oryantasyonu ve sonucunda da trombositlerin agregasyonunda değişiklik gözlenir (18).

2.2.11. Faktör XIII Gen Polimorfizmi:

Faktör XIII, 731 amino asitlik 2A (aktif) ve 661 amino asitlik 2B (taşıyıcı kısım) alt ünitelerinden oluşan tetramerik bir yapıya sahiptir. Faktör XIII trombin tarafından aktive olur. A ünitesi arjinin 37-glisin 38 arasından parçalanır ve amino-terminal kısmından 37 amino asitlik bir kısım salınarak faktör XIII aktive hale gelir. Aktive olmuş faktör XIII gama glutamil lizin peptidi vasıtası ile fibrin polimerlerinin gama ve alfa zincirlerine kovalen olmayan bağlarla bağlanır. Benzer bağlantılarla fibrin pıhtısı içerisindeki adezyon proteinleri, fibronektin, trombospondin, antifibrinolitik proteinler ve alfa2-antiplazmine bağlanır. Net sonuç olarak daha stabil bir pıhtı ve rölatif olarak fibrinolizise veya mekanik güçlere dirençli pıhtı meydana gelir. İlave olarak faktör XIII ekstrasellüler matriks remodelingi, doku onarımı, hücre adezyon ve hareketinde rol oynar (19). Son dönemde yapılan yeni bir çalışmada, aktive olmamış Faktör XIII'ün fibrin ve fibrinojenin her ikisine birden

çapraz bağlarla bağlanma kapasitesi olduğu gösterilmiştir. Bu çapraz bağlantı muhtemelen fibrin pıhtı oluşumunun erken dönemlerinde sisteme katkı sağlıyor gibi görünmektedir (20).

Faktör XIII pıhtılaşma sürecinde esansiyel bir yere sahiptir. Konjenital eksikliğinde ciddi kanamalar gözlenebilir (21). Eksikliğinde aktivitesi normal düzeylerin %1'nin altına kadar düşer. Yumuşak doku kanamaları ve zayıf yara iyileşmesi ile birlikte dir. Faktör XIII-A alt ünitesinin birçok polimorfizmi bildirilmiştir. En yaygını, Faktör XIII-A alt ünitesinin 2.eksonundaki 34. bölgede guanin yerine timidin değişimi ile valin yerine lösinin gelmesidir. Bu mutasyonla faktör XIII'ün trombin tarafından aktivasyonu artar. Sonuç olarak daha hızlı fibrin stabilizasyonu söz konusu olur (22). Homozigot olanlarda (lösin/lösin) önemli miktarda faktör XIII aktivitesinde artış olurken, heterozigot taşıyıcılarda hafif-orta bir aktivite artışı olur (23).

2.2.12. Hiperhomosisteinemi:

Vitamin B6, B12, kobalamin, folat veya piridoksin gibi vitamin eksiklikleri sonucu veya metiyonin metabolizmasındaki genetik enzim defektleri sonucunda ortaya çıkar. VTE ve arteriyel tromboz için de risk faktörüdür. Prematür vasküler hastalık, tromboz, mental retardasyon, ektopik lens ve iskelet sistemi anomalileri ile kendini gösterir (24,25).

2.2.13. Yüksek pıhtılaşma faktörü düzeyleri:

Yüksek faktör VIII (>150 IU/dl), faktör IX (>129 IU/dl) veya faktör XI (121 IU/dl) ilk spontan DVT için bağımsız risk faktörüdür. Yüksek faktör VIII düzeyi ise, tekrarlayıcı tromboz için bir risk faktörüdür (26,27).

2.2.14. Kazanılmış Risk Faktörleri:

a) Antifosfolipid sendromu (APS):

Kazanılmış, antikor bağımlı tromboza eğilim sonucunda gelişen multisistemik otoimmün bir hastalıktır. Antifosfolipid antikorların varlığı ile ilişkili hiperkoagülabilité, kendisini sadece bir laboratuvar bozukluğu ile gösterebileceği gibi; venöz tromboz, serebrovasküler olay, arteriyel tromboz ve başta abortuslar olmak üzere çeşitli obstetrik komplikasyonlar gibi klinik çeşitlilikte ortaya çıkabilir. Mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Antifosfolipid antikorları genel popülasyonda %2 oranında bulunmaktadır. Sistemik Lupus Eritematosus'li hastaların %30-40'ında pozitifdir. Antikardiyolipin antikor IgG düzeyinin 40 ünitenin üzerinde olmasının trombotik olayın gelişimi ile anlamlı ilişkisi olduğu gösterilmiştir (10,28).

b) Gebelik ve lohusalık:

Aynı yaştaki kişilerden gebe olanlarda VTE insidansı gebe olmayanlara göre 5 kat daha fazladır. DVT'lerin %75'i doğum öncesinde meydana gelir. Gebelikte meydana gelen fizyolojik değişiklikler VTE için risk faktörü oluşturmaktadır. Bunlar; uterusu bağı venöz staz, trombin üretimi ve çeşitli pıhtılaşma faktörlerinin düzeyinde artış, faktör VIII yükselmesiyle ilişkili olarak protein C cevabının geçici olarak düşmesidir (10).

c) Oral kontraseptif kullanımı ve hormon replasman tedavisi:

Oral kontraseptif kullanımı venöz tromboz riskini 3-7 kat arttırmaktadır. Bu risk ilaç başlandıktan sonra 4 ay içinde artmakta, ilaç bırakıldıktan sonraki 3 ay içinde ortadan kalkmaktadır. VTE gelişme riski ilaç içindeki östrojen dozuyla yakından ilişkilidir. Postmenapozal dönemde de östrojen replasman tedavisi ile tromboz riski artmaktadır (10,29).

2.3. MALİGNİTELERDE VENÖZ TROMBOEMBOLİ İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ:

Cerrahi: Postoperatif dönemde DVT gelişim riski kanser hastalarında diğer hastalardan iki kat daha fazladır (30). Ayrıca maligniteli grupta postoperatif PE riski de dört kat artmıştır (1).

İleri yaş, cerrahi prosedür, geç mobilizasyon postoperatif tromboz ile ilişkili risk faktörleridir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar postoperatif, erken dönemde DVT profilaksisi için düşük molekül ağırlıklı heparin uygulanmasının DVT riskini %60 oranında azalttığını göstermiştir (19).

Santral Venöz Katater: Santral venöz katater üst ekstremitede gelişen trombozla ilişkilidir (31). Son dönemde yapılan çalışmalarda profilaktik düşük molekül ağırlıklı heparin veya warfarin kullanımı ile santral venöz katater ilişkili DVT arasında bir ilişki olmadığı saptanmıştır (32,33).

Tümör tipi: VTE'nin akciğer, gastrointestinal sistem, pankreas gibi müsin üreten adenokarsinomlarda daha yüksek oranda görüldüğü bildirilmiştir (34). Erkeklerde akciğer, prostat, kolorektal kanserlerde, bayanlarda ise meme, over, akciğer kanserlerinde daha sık VTE geliştiği saptanmıştır (35).

Diğer nedenler: Kemoterapi VTE için bağımsız bir risk faktörüdür. Ayrıca genel toplum için immobilizasyon, travma, oral kontraseptif kullanımı, hormon replasman tedavisi, daha önce DVT geçirmiş olmak, geçirilmiş serebrovasküler hastalık öyküsü olmak bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır (31,32,33).

2.4. KANSER VE TROMBOZ

2.4.1. Kanserde Tromboz Epidemiyolojisi ve Patofizyolojisi

VTE kanserin oldukça sık karşılaşılan ve iyi bilinen ciddi bir komplikasyonudur. Kanserli olgularda morbidite ve mortalitenin önemli nedenidir. Yapılan bir vaka kontrol çalışmasında VTE gelişen hastaların %22'sinin ilk 24 saat

içinde öldüğü ve maligniteli hastalarda VTE en sık ikinci ölüm nedeni olarak saptanmıştır (1). Bir diğer çalışmada ise, hastaneye PE tanısı ile yatan ve hayatını kaybeden her yedi hastadan birinin kanser hastası olduğu saptanmıştır.(1) VTE ayrıca kanser hastalarında kötü prognozun da göstergesidir. Bir çalışmada VTE gelişen maligniteli hastalarda bir yıllık beklenen yaşam süresi %12 iken malignitesi olmayanlarda ise %36 olarak saptanmıştır (36). VTE gelişen malign hastalarda ilk 6 aylık mortalite riski malign hastalığı olmayan gruptan üç kat daha fazla olarak saptanmıştır (32). Ancak, yine de kanserli hastalarda tromboz insidansı tam olarak bilinmemektedir (34).

İlk olarak kanser ve VTE arasındaki ilişki, Paris'te ünlü hekim Armand Trousseau tarafından 1861 yılında "phlegmasia alba dolens" ve kanser kaşeksisinin birlikte bulunduğu hastalıklar olarak sunulmuştur. O tarihten bu yana kanser ve VTE arasındaki ilişki ayrıntılı olarak ortaya konulmuştur (35,37).

DVT insidansı yaşla birlikte artmaktadır. 15 yaşın altındaki çocuklarda ise nadirdir. 65-69 yaşları arasında 1000 kişide yıllık insidans 1.8'den, 85-89 yaşları arasında 3.1'e çıkmaktadır. İlk DVT ataklarının 2/3'ü cerrahi, kanser, immobilizasyon gibi hastaneye yatışı gerektiren risk faktörlerine bağlıdır. İlk DVT geçirme riski ve nüks riski erkeklerde kadınlardan biraz daha yüksektir. Amerika Birleşik Devletleri'nde tıbbi arşiv baz alındığında yıllık ilk DVT ve PE oranı 117/100000'dir. Kanserde tek başına bu risk 4 katına, beraberinde kemoterapi varlığında 6 katına çıkartmaktadır. Kanserli olgularda yıllık VTE tahmini insidansı 1/200'dür (17). Ülkemizde bu konuda yeterli veri yoktur. Bununla birlikte, primer VTE kanserin habercisi olabilmektedir (38). Kanser teşhisi sonrasında görülen VTE oranları ile benzer oranlarda VTE kanserin ilk bulgusu olarak karşımıza çıkmaktadır. DVT tanısı sonrasında yaklaşık %10 hastada 5-10 yıl içinde kanser geliştiği ve bunların %75'inin ilk bir yıl içinde görülebileceği bildirilmiştir. Prostat ve pankreas malignitelerinin çoğunda VTE ilk bulgu iken; meme, akciğer, uterus, beyin kanserli olguların çoğunda VTE hastalığın son dönem bulgusu olarak saptanmaktadır (39,40,41). Bir çalışmada 4095 kanser hastasını içeren seride 21 TE olayı görülmüş ve TE'si olan hastalardan üçünde akciğer kanseri saptanmıştır (42). Mide ve pankreas kanserlerinde tekrarlayan ve gezici venöz trombozlar görülmektedir. Bu durum 'Trousseau Sendromu' olarak bilinmektedir.

Trombozun klinikte sık görüldüğü kanser tipleri akciğer kanseri (%21), kolon (%18) ve prostat (%17) kanserleridir (43,44). Bazı araştırmacıların ileri sürdüğü gibi son 6 ay içinde bir VTE atağı geçiren hastanın kanser tanısı konmasının rölatif riski 10 kat artmaktadır (45). Baron ve ark.ları (46) tarafından İsviçre kayıtları incelenerek yapılmış bir araştırmada, hastaneye yatan 61998 hastada sonradan kanser gelişme insidansına bakılmış, TE olayı sırasında ve ilk takip yılı boyunca %4 oranında artış saptanmıştır. Takibin 2.yılından itibaren 25 yıl boyunca, bütün kanserlerin insidansında artış genel olarak %30, iki veya daha fazla hastaneye yatanlar arasında ise, %40 olarak bulunmuştur. Kanser insidansı erkek ve kadınlarda, genç ve yaşlılarda, ameliyat geçiren ve geçirmeyenler arasında hemen hemen aynı bulunmuştur. Bu verilerle VTE olan hastalarda kanser riskinin daha yüksek olduğu sonucuna varmışlardır. VTE oluşan kanserli hastalarda beklenen yaşam süresi kısadır. Trombozu olan olguların uzun süreli takipleri temel alınarak yapılan çalışmalarda, ölüm riskinin DVT geçirmeyenlere göre 4-8 kat daha fazla olduğu görülmüştür (34,36,39).

Akciğer kanseri seyrinde VTE gelişme oranı %20'dir (42). Başka bir çalışmada akciğer kanseri tanısı almış 1050 hastada %1.9 (20 hasta) tromboembolik hastalık gösterilmiştir. Bu hastaların 6'sında akciğer kanseri tanısı konmadan 2-6 hafta önce DVT veya PE gelişmiştir. Üç hastada ise 2-7 ay önce beyin ve periferik arter embolisi saptanmıştır. Buradaki tromboz gelişen 12 hastanın da hücre tipi adenokanser olarak saptanmıştır. Bu çalışma ile tromboz gelişiminin; gizli akciğer kanserinin ilk belirtisi olabileceği ve daha çok adenokanserde geliştiği belirtilmiştir (47). Altmış beş yaş altında görülen TE olgularında bir yıl içinde gelişen kanser olgusunun daha fazla olarak geliştiği ortaya konmuştur (48).

Kanserli hastaların büyük bir bölümünde kan pıhtılaşma sistemi aktive olmaktadır. Aktifleşen pıhtılaşma sistemi de kanserin ilerlemesinde ve metastaz oluşmasında rol oynayabilmektedir (32). VTE özellikle kanser tedavisinde olmak üzere kanserde sık gözlenen bir komplikasyondur. Ancak bazı kanserler diğer kanser türlerine göre daha az trombojenik olabilir (Hodgkin ve Hodgkin dışı lenfomalar gibi) (49,50).

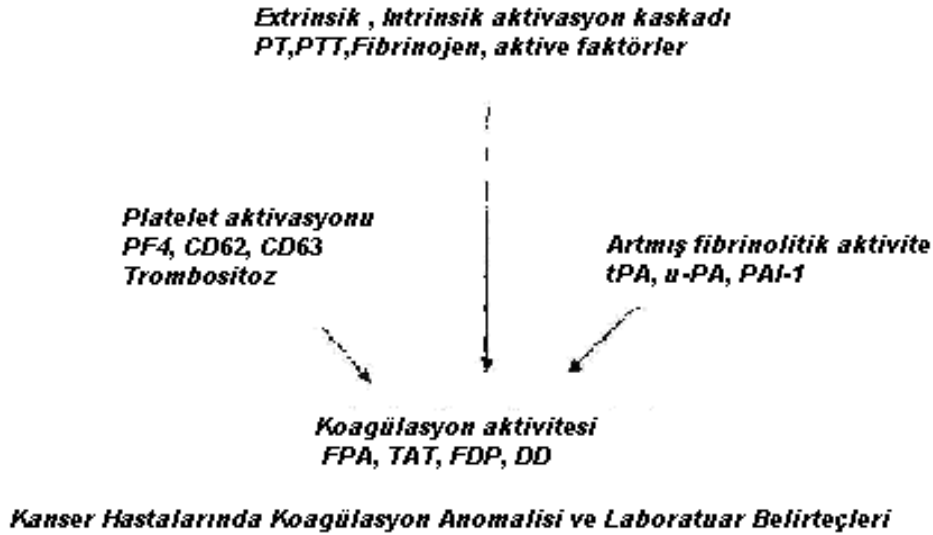
Kanser hastalarındaki tromboz açısından izlenen risk faktörleri; hareketsizlik, yatağa bağımlı olma durumu ya da tümör kitlesinin oluşturduğu venöz kompresyona sekonder olarak gelişen stazdır. Ayrıca venöz staza bağlı hipoksi gelişmekte ve

bunun sonucunda doku faktörü salınımında artış ve trombomodulin seviyesinde azalma gibi trombozu kolaylaştırıcı nedenler oluşmaktadır (49,51).

Kanser hastalarında pıhtılaşma esnasında bazı laboratuvar belirteçlerinde artış gözlenmektedir. Bunlara örnek, fibrinojen/fibrin yıkım ürünleri, faktör V, VIII, IX ve XI düzeylerinde artış şeklinde sayılabilir. Faktörlerdeki bu değişiklikler hem intrinsek hem ortak sistemi ilgilendiren aktive parsiyel tromboplastin zamanının (aPTZ) kısalmasına neden olur. Kısalmış aPTZ düşük değerleri yaşam süresi ile ilişkili bulunmuştur. Protrombin zamanı (PTZ) faktör VII eksikliği hakkında bilgi veren bir testtir. Aynı zamanda intrinsek ve ortak yolları ilgilendiren faktör X, faktör V, protrombin ve fibrinojen eksikliğini göstermektedir. Kanserli hastalarda PTZ'nin kısaltıldığı gösterilmiştir (Şekil 1) (49).

Kanserli hastalarda edinsel antitrombin-III, protein C, protein S eksikliği görülebilmektedir. İleri evre kanserli hastalarda fibrinopeptid A düzeyinin ölçümünün hastaların tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde ve tümörün progresyonunun gösterilmesinde faydalı olduğu gösterilmiştir (49,52,53).

Şekil 1

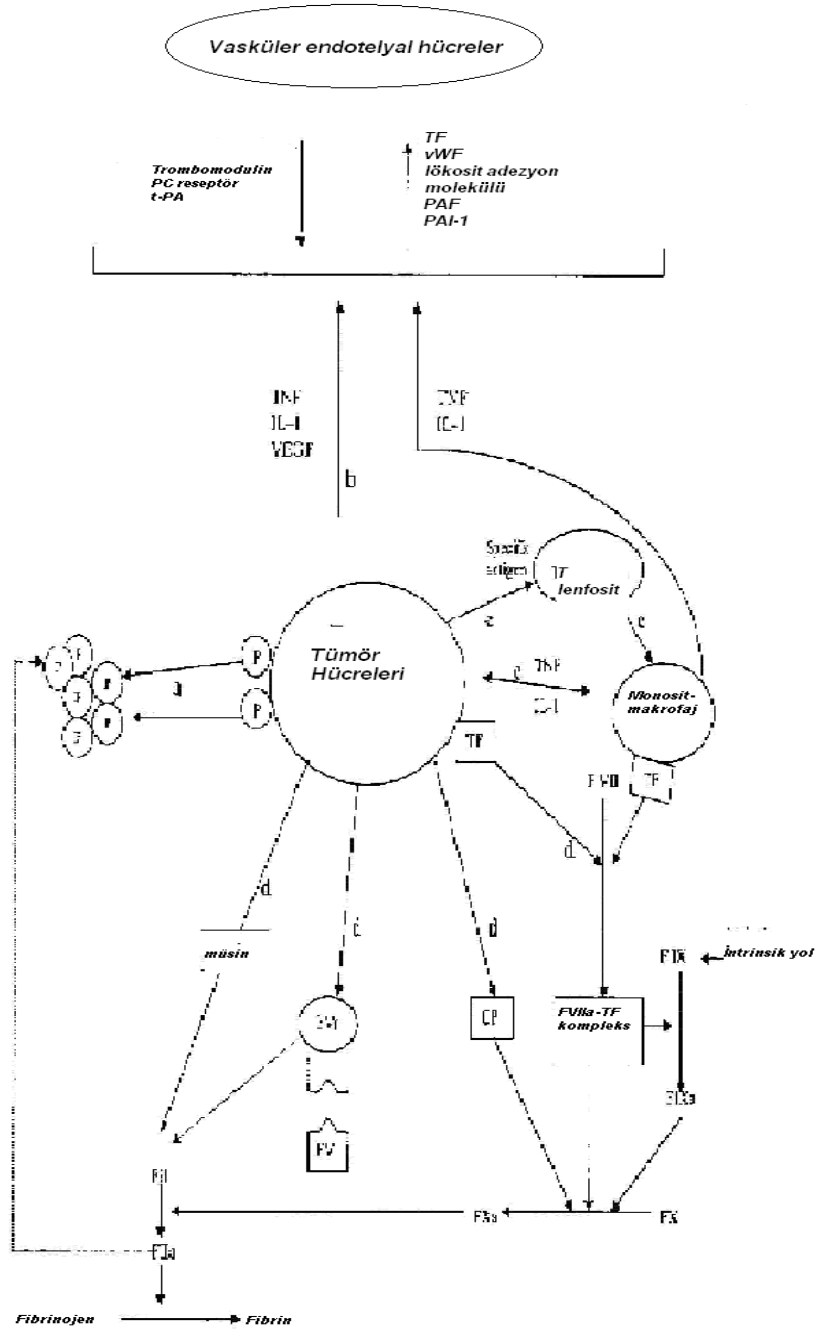


Şekil 1: Kanser Hastalarında Koagülasyon Anomalisi ve Laboratuvar Belirteçleri (49).

Kanser hücreleri doğrudan vasküler invazyon ile endotel hasarı yaparak trombotik olayları başlatabilir. Ayrıca tümör hücrelerinden fibrinojen ve diğer pıhtılaşma proteinlerinin ekstravasküler birikimine neden olan vasküler permeabilite faktörü (VPF) salgılanmaktadır. VPF de endotel hücrelerinin ayrışmasını indükleyerek neovaskülarizasyonda rol oynamaktadır (54).

Plazminojen, ürokinaz, ürokinaz reseptörü, PAI-I ve annexin II gibi fibrinolitik proteinler tümör hücreleri tarafından salgılanmaktadır. Fibrinolitik sistemin aktivatör ve inhibitörleri, bazı solid tümörlerde ve akut lösemide hiperfibrinoliz ve hipofibrinolize neden olarak yaşamı tehdit eden kanama ve trombotik olaylara neden olabilirler. Pıhtılaşma önleyici tedavi protein C'nin salınımını azaltmakta ve trombosit aktive edici faktörü, doku faktörünü ve E-selektinin endotelial salınımını artırmaktadır (36,55,56).

Endotel yüzeyi, prokoagülan/antikoagülan dengesi ve tromboz oluşumunu önlemede değişik mekanizmalar ile sağlamaktadır. Endotelden salgılanan prostosiklin endotele bağımlı gevşeme faktörü trombosit adezyonu, aktivasyonunu ve agregasyonunu inhibe etmektedir ve vazodilatasyona neden olmaktadır. Adenozin difosfat ise trombosit agregasyonunu sınırlamaktadır. Trombomodulinde trombinin endotel hücre reseptörü olup karaciğer tarafından sentezlenen protein C'yi APC'ye çevirir. APC daha sonra aktif faktör V (Va) ve aktif faktör VIII'i (VIIIa) inhibe ederek prokoagülan aktiviteyi kısıtlar. Heparan sulfat antitrombin'e bağlanarak pıhtılaşma faktörlerinin inhibisyonunu sağlar. Normal endotelde bulunan diğer bir özellikte doku plazminojen aktivatörünün salınımıdır. Tüm bu mekanizmalar ile kanama ve antikoagülasyon arasındaki denge, tromboz oluşumunu önleme yönünde dengededir (Şekil 2) (54,57).



Şekil 2: Tümör Hücrelerinin Kanser Hastalarında Protrombotik Patogenezdeki Rolü (57); a) direk trombosit agregasyon ilişkisi; b) vasküler endotel hücreleri ile tümör nekrozis faktörü (TNF), interlökin 1(IL-1), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), doku faktörü (TF), von Willebrand's faktörü (vWF), lökosit adhezyon molekülü, platelet aktive edici faktör (PAF), plasminojen aktivator inhibitör 1 (PAI-1) salınımı; c) Trombomodulin, protein-C reseptörü (PC), doku plasminojen aktivatoru (t-PA), reseptör down regülasyonu; d) doku faktörü (TF), kanser prokoagulanı (CP), faktör V reseptörü ve müsin direkt salınımı

Kanserde endotel hücrelerinin protrombotik etki göstermesinin diğer bir nedeni de inflamasyonda etkin rol oynayan sitokinlerdir. Bu sitokinler miktara bağlı olarak fibrinolitik aktiviteyi baskılamakta ve endotelden salınan vonWillebrand faktörü artırmaktadırlar. Sitokinler trombomodulin ekspresyonunu ve protein C aktivasyonunu azaltan küçük molekül ağırlıklı polipeptidlerdir (36,58). Tümör hücreleri monosit ve makrofajlarla etkileştiğinde; tümör nekroz faktör (TNF- α), interlökin 1 (IL-1) ve interlökin 6 (IL-6) gibi sitokinlerin salınmasına, endotel hücrelerinin dökülmesine neden olurlar ve böylece mikrovasküler permeabilityi artırır. Proinflamatuvar sitokinler kanserin gelişimini ve kanserin invazyonunu etkileyebilirler (59,60). Bu olay normalde nontrombotik olan endoteli trombotik endotel şekline dönüştürür. Tümör hücreleri ile makrofajlar arasındaki bu etkileşim ve normal endotelin sitokinler tarafından bozulması, faktör XII'nin subendotel bölgesinde bulunan kollagen ile temas geçmesine ve neticede aktive olmasını sağlayarak pıhtılaşma sisteminin aktive olmasını sağlar. Sitokinler endotelial fibrinolitik sistemi baskırlar. Sitokinlerin ekspresyonu ile pıhtılaşmanın arttığı ve IL-6 salınımını takiben trombin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (60). Türkiye'de yapılan bir çalışmada IL-6 ve TNF- α düzeyleri kanser hastalarında anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (61). Pıhtılaşmayı önleyici ilaçların bu sitokinleri azalttığı gösterilmiştir (49). Çiftçi ve ark.larının (62) yaptıkları çalışmada oral antikoagülan alan akciğer kanserli olgularda almayan gruba göre IL-1, TNF alfa, CD40 ligand, NO değerlerinde azalma görülmüştür.

Sitokinlerin diğer olumsuz etkileri arasında trombosit aktive edici faktörü (PAF) ve PAI arttırma etkisi vardır. PAF'ın artması ile trombosit, monosit, nötrofil aktiviteleri artmakta ve tromboz oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Artmış TNF- α aktivitesi trombomodulin sentezini yavaşlatır. Bu nedenle de faktör Va ve VIIIa'nın inhibisyonları kısıtlanarak tromboza katkı sağlanır (56,58).

Trombositlerin de pıhtılaşmayı arttırmada rolleri olduğu bilinmektedir. Kanserde trombositlerin aktivitesinde artış olduğu gösterilmiştir. Fizyolojik durumda endotel hücreleri trombozistan bir yüzey oluşturmaktadır, bu da trombositlerin yapışmasını ve aktivasyonunu engellemektedir. Trombosit granüllerinin boşalması pıhtılaşma sisteminde trombinin açığa çıkmasına yol açmaktadır. Granüllerin boşalması hemostatik cevabın ilk kısmıdır. Trombin hem trombositleri aktifleştirir, hem de fibrinin stabilitesini sağlar. Kanserli hastalarda ise trombosit fonksiyonlarındaki

bozukluklara bağı endotelinin normal fonksiyonlarında anormallik oluşabilmektedir. Tümör hücreleri integrin reseptörü GPIIb-IIIa ve integrin ligandları fibrinopektin ve vonWillebrand faktör aracılığı ile trombositlere yapışırlar. Böylece, tümör hücreleri pıhtılaşma sistemini aktive etmekte, trombositlerin endotele adezyonunu ve agregasyonunu artırmaktadır. Tümörün varlığında trombositlerin yaşam süresi azaldığı düşünülmektedir. Kanserli olgularda trombosit fonksiyonları yönünden üzerinde durulan en önemli plazma belirteci tromboglobulindir. Başlangıçta yüksek olan bu proteinin kemoterapiyi takiben düştüğü gösterilmiştir. Trombosit granüllerinin önemli bir komponenti olan çözünür P seletin düzeyi meme kanserinde ve lökositlerin malign hastalıklarında önem taşımaktadır. P seletin bir membran glikoproteinidir, trombositlerin alfa granülleri içinde ve endotel hücrelerinin “Weibel Plada” cisimlerinin içinde bulunmaktadırlar. Trombogenezin başlamasında ve stabilizasyonunda proinflamatuvar sitokinlerin ve aktifleşmiş trombositlerin yüzeyinde bulunan adezyon molekülleridir. Otuz dört jinekolojik kanser olgusunda yapılan bir çalışmada trombosit aktivasyonunun artığı tespit edilmiştir. Trombositlerin adezyonunda önemli yer tutan çözünür P seletin artmış ve vonWillebrand faktörde yüksek bulunmuştur (51,56,58,60,63).

Tümör hücreleri nedeniyle monositler, trombositler ve endotel hücreleri prokoagulan etkinliğe sahiptir. En iyi ortaya konan tümör prokoagulanları doku faktörü (DF) ve kanser prokoagulanıdır (KP) (36,58). Kanser prokoagulanı normal dokularda bulunmayıp sadece kanser hücrelerinde ve fetal dokuda bulunur (64). Kanserli hastalarda özgül doku faktörü ve kanser prokoagulanı aktivitesi iki ile dört kat daha fazla olmaktadır. DF 47 k-Da’luk bir transmembran glikoproteinidir ve faktör VIIa ile kompleks oluşturmaktadır. DF-VIIa kompleksi faktör IX ve X’u aktive etmektedir. DF monositler ve endotel hücrelerine yapışmış olan malign hücrelerde sentezlenmektedir. 68 k-Da’luk bir sistein proteazı olan KP faktör VII’den bağımsız olarak doğrudan faktör X’u aktive etmektedir. Sentezi için vitamin K’ya gereksinimi olduğu saptanmıştır. Kanserli hastalarda VTE ve DF ilişkisi, DF’nin ve kolaylaşmış olan trombosit aktivasyonun sonucu malign doku çevresinde trombin ve fibrin toplanması ve sonuçta kanser hastalarında VTE’ye yol açması şeklinde açıklanabilir (58,60).

Tümör hücrelerinin etrafındaki fibrin birikimleri bir tarafta VTE, öte yanda ise tümör büyümesi ve metastaz olmak üzere klinikle iki yönlü bir ilişki göstermektedir.

Lokal fibrin birikiminin tümör büyümesi ve anjiogenez için bir matriks oluşturduğuna ilişkin kanıtlar bulunmaktadır. Bunun hemen ardından gelişen fibrinolitik aktivite, plazmin üretimi tümör hücre istilasını kolaylaştırmaktadır. Bu işlem esas olarak DF'nin sitoplazmik bölgesinde düzenlenmektedir. Hücre iskeleti düzeyindeki bu düzenlemeler tümör hücrelerinin mobilizasyonunu ve adezyonunu kolaylaştırmaktadır. Sonuçta, DF'nin vasküler endotelial büyüme faktörünü artırdığı ve bazı tümör hücrelerinde tromboplastin sentezini azalttığı gösterilmiştir. Bu yolla DF'ü tümör anjiogenezini kolaylaştırmaktadır. Bu kavram bu tür bir antikoagülan tedavinin antitümör tedavi olarak kullanımı konusunda ilgi uyandırmıştır (49).

Tümörden salınan prokoagülanlar pıhtılaşma sisteminin intravasküler aktivasyonunu kolaylaştırmakta, böylece yaygın damar içi pıhtılaşma (YDP) ve DVT oluşumuna neden olmaktadır. Aynı zamanda var olan tümör çevresinde fibrin formasyonu ise antiimmün bir bariyer oluşturmakta, tümör hücrelerinin büyüme, adezyon ve metastaz yapma potansiyellerini kolaylaştırmaktadır. Bununla ilgili yapılan çalışmalarda, akut nonlenfoblastik lösemi (ANLL) hücrelerinde kanser prokoagülan düzeyinin remisyonda düşük, relapsta ise yüksek olduğu gösterilmiştir (56,58).

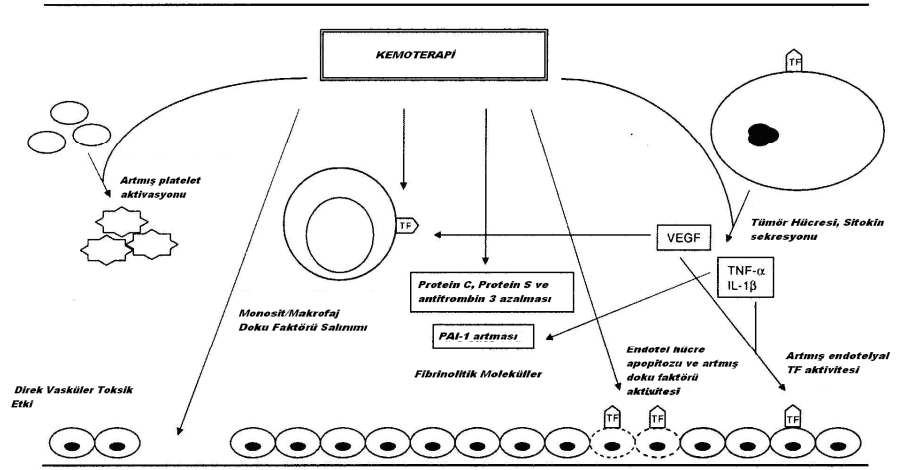
Akut promyelositik lösemide (APL) ATRA tedavisinden sonra KP düzeyinde düşme saptanmıştır. Bununla beraber, KP'nin böbrek, akciğer, meme ve malign melanom'da konsantrasyonunun arttığı bildirilmiştir (64). Bazı kanser hücrelerinden salgılanan müsin de kuvvetli bir prokoagülan etki gösterebilmektedir ve ortak yoldaki protrombini aktive edebilmektedir. Müsindeki sialik asit faktör X'u enzimatik yolla aktive etmektedir (54,60). Tümör hücreleri TNF- α , IL-1 β ve bakteriyel endotoksinler gibi sitokinler DF'nin prokoagülan aktivitesini uyarmaktadır. Bu sitokinler, DF'nin kan damarlarındaki doku makrofajları üzerindeki aktivitesinin artması ile kanserde ortaya çıkan pıhtılaşma aktivasyonunda önemli bir rol oynamaktadır (59,57).

Trombogenez ile ilişkisi olan diğer bir konu da yeni damar yapımıdır. DF'nin normal hemostazdaki rolüne ek olarak hücre sinyal iletimi ve "vascular endothelial growth factor"(VEGF)'ü artırarak tümör anjiogenesinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. VEGF'nin damar endotelinde geçirgenliği arttırdığı ve trombosit adezyon ve aktivasyonunu hızlandırdığı gösterilmiştir (49,65).

Endotelden salgılanan VEGF, endoteldeki tirozin kinaz reseptörlerine bağlanarak anjiogenezi ve tümör büyümesini aktive etmektedir. VEGF aynı zamanda endotelial geçirgenliği, trombosit aktivasyon ve adezyonunu artırmaktadır (56,59). Monositlerin ve endotel hücrelerinin prokoagulan aktivitesinin yanında, tümör hücreleri ya da dolaşımında bulunan tümör membran vezikülleri trombosit adezyonunu ve agregasyonunu uyarmaktadır. Bu düzeneği tümör hücrelerinin membranlarında az miktarda sentezlenmesi başlatmaktadır. Tümör hücreleri üzerindeki DF ve KP'nin, monositler ve endotel hücreleri üzerindeki DF'nin ve kolaylaşmış olan trombosit aktivasyonunun net sonucu olarak malign doku çevresinde trombin ve fibrin toplanması ve sonuçta kanser hastalarında VTE'ye yol açtığı düşünülmektedir (57,64).

Trombin ile DF'nin kanser ile ilişkisi özellikle sinyal iletimi yönünden çok dikkat çekicidir. Sinyal iletimi proanjiogenik faktör olan VEGF'nin ve anjiogenezin artışına bağlanmaktadır. DF ve VIIa kompleksi hücre içindeki sinyalizasyonu hızlandırmaktadır (66).

Cerrahi girişim uygulanan kanserli hastaların postoperatif tromboz riski kanser dışı cerrahi girişim uygulanan hastalara göre 2 kat artmıştır. Cerrahi hastalarının tahmini VTE oranları %4-60 arasında değişmektedir (34,36). Prandoni ve ark.ları (30) herhangi bir nedenden dolayı cerrahi müdahaleyi takiben uzayan hareketsizlik sırasında, kanser hastalarının diğerlerine göre daha yüksek VTE riski taşıdıklarını ileri sürmüşlerdir. Kanserli bir olgunun operasyon sonrası VTE gelişme sıklığı aynı tip ameliyat geçiren kansersiz olgulara oranla 3 kat daha fazla bulunmuştur. Trombofilaksi yapılmazsa fatal PE riski 4 kat artmaktadır (56 ,67).



Şekil 3: Kemoterapi ve Tromboz İlişkisi (37); a) trombosit aktivasyonu ve agregasyonu; b) direk vasküler toksik etki; c) monosit-makrofaj artmış doku faktörü (TF) salınımı; d) antikoagülan seviyesinin azalması; e) fibrinolitik aktivite; f) endotel hücre apoptozu ve TF salınımı; g) tümör hücrelerinden immünomodülatör ve prokoagülan salınımı; h) vasküler endotel hücrelerden doku faktörü salınımı

Gerek KT gerekse RT vasküler endotele karşı toksik etki göstererek ve sitokin salınımını artırarak tromboz riskini artırır. Kemoterapik ajanlar aynı zamanda karaciğer toksisitesinden dolayı kanserde düşük olan antikoagülan sistem proteinlerinin, antitrombin, protein S ve protein C gibi bazı doğal antikoagülanların sentezini kısıtlarlar. Bunun yanında, KT endotel ve tümör hücrelerinin apoptozunu indükler ve sitokinler açığa çıkarır. Trombosit aktivasyonu ve agregasyonunu, DF salınımını arttırmırlar. Platinyum içeren bileşikler, büyüme faktörleri, koloni stimüle edici faktörler ve eritropoietin tromboz gelişimini artırabilirler (Şekil 3) (Tablo1) (37,60,68).

Cisplatin içeren kemoterapi rejimleri değişik kanser tiplerinde kullanılmaktadır. Bleomisin ve Cisplatin içeren kemoterapi alan germ hücreli testis tümörlü hastalarla yapılan retrospektif bir çalışmada tromboz riskinin %8.4 oranında

arttığı gözlenmiştir (42). Bununla beraber, Cisplatin ve gempitabin ile yapılan prospektif bir çalışmada VTE insidansı %17.6 bulunmuştur. Cisplatin arteriyel tromboz ve aort trombozuna yol açmaktadır. Cisplatin farmakolojik dozlarda monositlerdeki DF'ünü uyarır ve trombosit aktivasyonuna katkı da bulunur. Buradaki arteriyel tromboz nedeni, cisplatine bağlı vonWillebrand faktör artışıdır (36,69,70).

Meme kanseri tedavisinde siklofosfamid, metotreksat veya 5-fluorourasil (5-FU) gibi ilaçların kullanılması sonucu da tromboz insidansında artış saptanmıştır. Premenapozal ve postmenapozal meme kanseri olan klasik KT ve tamoksifen alan hastalarda tek başına KT alan hastalara göre daha yüksek oranlarda DVT ve PE izlenmiştir. Evre II meme kanserli ve KT alan kadın hastalarda TE riski %7-11 arasında iken, KT bittiğinde bu oran dramatik bir şekilde düşmektedir (56,71,72). Siklofosfamid, vincristine, 5-FU, prednison alan evre IV meme kanserli hastalarda ise, VTE insidansı %18 bulunmuştur. Diğer taraftan, östrojen, progesteron reseptör durumu, yaş, tutulan lenf nodu sayısı, tümör rekürrensi ile VTE arasında ilişki saptanmamıştır (73). Diğer taraftan, tamoksifen tromboz riskini kanserden ve kemoterapi kullanımından bağımsız olarak arttırmaktadır. Tamoksifen ve KT birlikte alındığında VTE riskinin, sadece tamoksifen alanlardan 3-8 kat, sadece KT alanlardan 3-5 kat, plasebo alan hastalardan ise 20 kat daha fazla olduğu gözlenmiştir (73).

5-FU ve folinik asit ile tedavi edilen kolorektal kanserli hastalarda VTE insidansı %15-17 olarak bulunmuştur. (74,75,76). 5-FU infüzyonunun protein C seviyesini azaltıp, fibrinopeptid A seviyesini arttırdığı belirlenmiştir (77,78). Ayrıca hayvan çalışmalarında 5-FU'nun trombosit kümelenmesi ve fibrin oluşturarak damar duvar hasarına neden olduğuda saptanmıştır.

Tablo 1: Kemoterapi ilişkili trombogenik mekanizmalar (60).

| |
|--|
| Tümör hücrelerinden prokoagülan ve sitokin salınımı |
| Protein S, protein C ve antitrombin düzeylerinin azalması |
| Fibrinolitik aktivitenin baskılanması |
| Prokoagülan proteinlerin (fibrinojen, faktör VIIa) düzeyinin artması |
| Platelet aktivasyonunun artması |
| Nötrofil endotel adhezyonunun artması |
| Trombomodulin down regülasyonu ve protein C yolağının baskılanması |

Kemik iliği nakli sonrasında çeşitli nedenlerle tromboz meydana gelmektedir. Burada daha çok transplantasyona hazırlayıcı nedenler tromboz riskini artırmakla beraber, kataterler, immobilizasyon ve veno-oklüziv hastalık (VOD) da trombozu kolaylaştırmaktadır. VOD kemoradyoterapiden 2-3 hafta sonra ağırlı hepatomegali, kilo artışı, hiperbilirubinemi ile kendini gösterir. Bu hastalarda özellikle antitrombin-III, protein C ve protein S düşüklüğü saptanmıştır (31).

Santral venöz kataterlere (SVK) bağlı sekonder santral venöz trombozlar en önemli komplikasyonlardandır. Üst ekstremitede venöz portu bulunan kanserli hastalarda subklavyan tromboz insidansı aynı portu olan fakat kanser olmayan hastalardan çok daha yüksek orandadır. SVK'ya bağlı tromboz oluşumunda çeşitli kolaylaştırıcı nedenler ileri sürülmüştür. Üç lümenli kataterlerin kullanılması, kataterin ucunun sağ atriuma yakın ya da superior vena kavada olması, hastada antitrombin-III düzeyinin düşük olması, Vena kava süperior sendromunun (VKSS) olması, katater bakımının iyi olmaması tromboz riskini artırmaktadır. SVK'ya bağlı trombozlarda PE riski oldukça yüksektir. Özellikle aksiller ve subklavyan vende tromboz sık görülmektedir (79,80).

2.4.2. Klinik Bulgular ve Tanı

Akut venöz tromboz tanısı güç olan hastalıklardan birisidir. Klinik olarak tanı zorluklarının birçok nedeni bulunmaktadır. Bunun ilk nedenlerinden biri; şikayetin belirsizliği, hikayenin yetersizliği ve belirtilerin özgül olmayışıdır. DVT'si olan

hastaların sadece dörtte birinde gerçekten hastalık olduğundan, tanı stratejisi olarak girişimsel olmayan, hızlı, mali anlamda etkin yöntemler kullanılarak trombozu güvenli bir şekilde dışlamak gerekmektedir. Bu amaca ulaşmak için klinik değerlendirme, laboratuvar tetkikleri ve görüntüleme tetkikleri birlikte kullanılmaktadır (81).

Klinik görünüm, asemptomatik olgudan sadece anormal pıhtılaşma testlerine, yaygın TE'ye ve akut ya da kronik YDP sendromuna kadar değişmektedir. En fazla alt ekstremitelerde DVT görülmekle birlikte, üst ekstremitelerde DVT, PE, serebral sinüs trombozu, gezici yüzeysel tromboflebit, arteriyel emboli, nonbakteriyel trombotik endokardit, mikroanjiopatiye de rastlanmaktadır (82,83).

Açıklanamayan VTE'si olan ve altta yatan hastalığı olmayan tüm hastalarda malignensi araştırılmalıdır. Ancak bu konu tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. TE gelişen olgularda kanser araştırması hem pahalı hem psikolojik strese neden olduğundan rutin olarak önerilmemektedir. Bunun yanında özellikle 50 yaşın üzeri hastalarda gizli bir kanserin araştırılması için anamnez, fizik muayene ve rutin laboratuvar testlerinin yapılması, akciğer grafisinin çekilmesi, dikkatli ve yakın bir takip önerilmektedir (84).

DVT'nin klinik bulguları arasında en önemlileri ekstremitelerde ödem, hassasiyet, kızarıklık ve ağrıdır. Bu bulguların duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür (85). Üst ekstremitelerde oluşan DVT aksiller lenfomalar, mediastinal tümör kitleleri, SVK ve intravenöz KT gibi spesifik risk faktörleri ile ilişkilidir. Üst ekstremitelerde DVT'si sonucunda daha sık PE gelişmekte (%8-36) ve kronik venöz yetersizliği ile komplike olmaktadır. Üst ekstremitelerde DVT'si tedavi edilmediği takdirde santral venöz tromboza ve klinik olarak VKSS'a yol açabilmektedir (28,57).

Üst ve alt ekstremitelerde DVT'u en çok akciğer kanserinde rastlanmaktadır. Adenokanserlerde en sık üst ekstremitelerde, epidermoid kanserlerde alt ekstremitelerde DVT'u saptanmıştır. PE üst ekstremitelerde DVT'larında daha sık izlenmektedir (86). Hızlı asit gelişimi ve hepatomegali ile hepatik ven trombozu (Budd Chiari sendromu) spesifik olarak myeloproliferatif sendromlu hastalarda ya da hepatoselüler kanseri bulunan hastalarda görülür. Marantik endokardit kalp kapakçıklarında steril, trombotik vejetasyonlar ile özellik kazanır. Ender görülen bu sendrom inme ve miyokard infarktüsüne yol açan arteriyel emboli ile komplike olmaktadır. Marantik endokardit akciğer ve müsin yapan adenokanserle ilişkilidir (49,51).

Göğüs ağrısı, nefes darlığı, takipne PE'de en sık görülen bulgulardır. Hemoptizi nadir olup, infarktüs olgularında görülür. Bazı kanserli hastalar asemptomatiktir; evreleme amacıyla çekilen spiral toraks bilgisayarlı tomografilerde rastlantısal olarak PE'ye rastlanmaktadır. Abdominal ağrı, asit ve hiperbilirubinemi intraabdominal trombozlarda rastlanmaktadır (49).

Tanı yöntemleri arasında D-dimer, renkli doppler ultrasonografisi, ventilasyon perfüzyon sintigrafisi, kontrastlı spiral bilgisayarlı tomografiler (BT) sayılabilir. D-dimer testi tanıda önemli bir yer tutar. Bu testin normal düzeyleri trombozun olma olasılığını %95-98 oranında dışlar. D-dimer duyarlılığı yüksek, özgüllüğü düşük bir testdir (87,88). Doppler ultrasonografisi düşük maliyetli ve taşınabilir olması yanında her zaman için kolaylıkla tekrarlanabilir ve tanıda oldukça duyarlı bir testtir. Yüksek bir duyarlılık (%95) ve özgüllük (%96) nedeniyle alt ekstremitte doppler ultrasonografisi, popliteal ve daha santral venlerdeki semptomatik DVT tanısında yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte bacak DVT'unda duyarlılık daha düşüktür (85,89).

Transtoraksik veya transözefagiyal ekokardiyografi sağ kalp boşluklarında veya santral pulmoner arterdeki trombozu doğrudan olarak görüntüleyebilir. Sağ kalp boşluklarındaki hemodinamik değişiklikler dolaylı PE göstergesi olabilir. Duyarlılığı %50, özgüllüğü yaklaşık %90 civarındadır (85,90).

İmpedans pletismografi alt ekstremitelerdeki hacim değişikliklerini saptayan girişimsel olmayan bir tanı yöntemidir. Bu testin doğru sonuç vermesi için öncesinde tromboz hikayesinin olmaması ve damara dıştan bası olmaması gerekmektedir. Proksimal venlerdeki trombozu göstermesi açısından yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir (90). Spiral BT her yerde bulunabilecek ve uygulaması kolay olan bir yöntem olması nedeniyle kliniklerin tercihinde sıkça kullanılmaktadır. PE saptamadaki duyarlılığı yaklaşık %70, özgüllüğü %90 civarındadır. BT lobar ve segmental arterlerde daha iyi sonuçlar vermesine karşın, son çalışmalar subsegmental arterlerin görüntülenmesinde de yararlı olduğunu göstermiştir. Multidedektör spiral BT'deki gelişmeler pulmoner anjiografinin rolünü azaltmıştır. Beşinci sıra subsegmental arter dallarına kadar olan trombozları saptamaktadır. Günümüzde multidedektörlü BT'lerin pulmoner anjiografiye eşdeğer olabileceği yayınlar ile desteklenmektedir (89,90).

Ventilasyon perfüzyon sintigrafisi PE tanısında sıklıkla kullanılan güvenilir yöntemdir. Normal bir ventilasyon perfüzyon sintigrafisi PE'yi dışlarken, PE şüphesi olan hastaların %25'inde normal görülmektedir. Yüksek olasılıklı ventilasyon perfüzyon sintigrafisi sonucu PE'nin pozitif prediktif değerinin %96 olduğu gösterilmiştir. Düşük olasılıklı klinik ve ventilasyon perfüzyon sonucu olasılığı %4'dür (89,90).

Kontrast venografi DVT tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir. Venografi girişimsel olduğu ve olası komplikasyon riski taşıdığı için, girişimsel olmayan testleri negatif olan ve klinik olasılığı yüksek hastalarda veya girişimsel olmayan testlerin tartışmalı olduğu veya uygun olmadığı hastalarda önerilmektedir (29,90). Pulmoner anjiyografi PE tanısında altın standart olarak kabul edilmiştir. Bununla beraber invazif oluşu, yüksek maliyet ve birçok merkezde yapılamaması nedeniyle, rutin olarak uygulanmamaktadır (40,89).

2.5. TROMBOZ TEDAVİSİ

Antikoagülan ilaçlar yaygın olarak TE'nin önlenmesinde kullanılmaktadır. Bunlardan düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH) kanserli hastaların VTE komplikasyonlarının tedavisinde ve profilaksisinde kullanılmaktadır. Bu ilaçların aynı zamanda tümörün büyümesini engelleyerek sağkalım üzerine katkı sağladıkları da gösterilmiştir (91,92). Cerrahi girişim uygulanan kanser olgularının kanser olmayanlarla karşılaştırıldığında postoperatif fatal DVT riski en az 2 kat, PE riskide 3 kat daha fazladır (93). Tıbbi onkoloji hastalarının primer VTE profilaksisi konusunda çok az bilgi mevcuttur. Antikoagülanların etkisi ve yararlığı konusunu tam netleşmemiş olup, primer profilaksinin süresi de tam olarak tanımlanmamıştır.

Kanser nedeni ile major abdominal ve pelvik operasyon uygulanan olguların taburcu edildikten sonra DMAH ile profilaksisine devam edilmesi ile DVT ve geç komplikasyonları önemli ölçüde azaltılabilmektedir. Klinik çalışmalara göre VTE'nin primer profilaksisinin kanser hastalarında herhangi bir yararı gösterilememiştir. Bununla birlikte özellikle uzun süre immobilize olan, cerrahi veya invazif girişim uygulanan, KT alan veya santral venöz katateri olan hastalara rutin trombofilaksi önerilmektedir (92,93).

Primer profilaksi fiziksel yöntemlerle (postoperatif erken mobilizasyon, dereceli kompresyon çorapları veya aralıklı pnömotik kompresyon) veya antikoagülan ilaçlarla; “unfractioned heparin” (UFH), vitamin K antagonistleri, DMAH veya fondaparinux ile yapılmaktadır. Örneğin; günlük 40 mg enoksaparin veya 5000 U daltaparin ya da günlük 2.5 mg dozda başlanarak fondaparinux ile uygulanabilir (29). Kanser operasyonlarından sonra UFH ve DMAH'nın uygulanmasının DVT riskini azalttığı gösterilmiştir (68). Profilaktik tedavi immobilizasyon ve KT dönemi süresince, cerrahi tedavi sonrası 4 hafta kadar sürdürülmelidir (52).

Oral varfarin tedavisinin meme kanserli olgularda KT altında DVT riskini %85 azalttığı gösterilmiştir. Hem DMAH hem de düşük doz varfarin kanserli olgularda SVK'e bağlı tromboz riskini de önlemektedir (68,94). Akut VTE için standart tedavi antikoagülan tedavidir. Başlangıç tedavi için intravenöz UFH gibi DMAH'de etkili ve güvenlidir. UFH intravenöz bolus başlanıp sürekli infüzyon şeklinde devam edilerek aPTZ'nı 1.5 katına çıkartmak uygun bir yöntemdir. Günde bir veya iki doz DMAH'de uygulanmaktadır. Günde bir kez 150-200 U/kg DMAH etkili güvenli bir tedavi yöntemidir ve laboratuvar izlemine gerek yoktur. DMAH ile ayaktan tedavi olanağı da vardır. UFH ya da DMAH başlandıktan sonra birlikte ya da 2-3 gün sonrasında oral antikoagülan tedaviye eklenerek 3-6 ay düzenli oral antikoagülan kullanılmaktadır. Kanserli hastalarda başlangıç antikoagülan tedavisini özellikle inceleyen çalışma literatürde çok fazla sayıda bulunmamasına rağmen UFH gibi DMAH de etkilidir. DMAH kanserli hastaların tromboz tedavisinde ve profilaksisinde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. DMAH ile standart heparinin etkinliği hemen hemen aynı olmasına rağmen DMAH'nın osteoporoz veya heparin ilişkili trombositopeni riski daha az olması ve kolay kullanım gibi ek avantajları vardır (68,95,96).

Sekonder profilakside oral antikoagülan tedaviye heparin ile birlikte başlanır. “International Normalized Ratio” (INR) düzeyi 2-3 aralığında tutularak titre edilmekte ve INR ile takibinin yapılması gerekmektedir (49,95). Kanserli hastaların yaklaşık %10'nunda yeterli düzeyde oral antikoagülan tedaviye karşın, VTE tekrarlamaktadır. Tüm bunlara karşın varfarin hala birçok kanserli hastada etkin bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Kanserli hastalardaki yüksek tekrarlama oranının nedenleri; gastrointestinal yan etkiler, K vitamini eksikliği, karaciğer işlev

bozukluğu ve zayıf damar dolaşımının terapötik INR seviyelerini büyük ölçüde zorlaştırmasından kaynaklanmaktadır (29,49).

Kanserli hastalarda tedavinin süresi açık değildir. Devam eden bir risk faktörü varken bu olguların tedaviye sürekli devam etmeleri önerilmektedir. Kanserli hastalarda antikoagülan tedavi devam ederken bile tekrarlayan kümülatif TE insidansı yüksektir. Bu nedenle kanserli hastalarda antikoagülan tedaviye aktif kanser ve KT gibi risk faktörleri olduğu sürece devam edilmelidir. Optimum oral antikoagülan tedavinin süresi kişiden kişiye değişebilir. Örneğin cerrahi nedeniyle DVT gelişen bir hasta da 3 ay varfarin kullanmak yeterlidir. Uzun dönem varfarin ile INR 2-3 arasında olacak şekilde aktif kanser olduğu ve KT devam ettiği sürece verilmelidir. Beyin metastazı olanlarda tedavi bireyselleştirilmelidir. Bu tür hastaların çoğunda antikoagülanlar güvenli şekilde kullanılabilir. Fakat hemorajik beyin metastazı olan hastalarda antikoagülan tedavi verilmemelidir (59).

Sekonder korumada tedavi süresi önemlidir. İlk venöz TE epizodu sonrasında tedaviye alınan hastalar 6 haftalık varfarin alan ile 6 aylık varfarin tedavisi alan iki gruba ayrılarak yapılan çalışmada, tekrarlayan VTE 6 haftalık grupta %50 oranında daha fazla saptanmıştır. Her iki grupta kanama riskinde anlamlı fark bulunmamıştır (97). Oral antikoagülan tedavi sırasında tekrarlayan VTE gelişen hastaların antikoagülan tedavisi standardize edilmemiştir. Önerilen tedavi şekli tam doz UFH veya DMAH ile tekrardan başlanması ve INR 3,5-4 arasında olacak şekilde yüksek dozlarda varfarin ile devam edilmesidir. Yüksek dozlarda varfarine direnç durumunda subkutan heparin önerilmektedir (29,49,59).

Trombolitik ilaçlar yaygın PE, antikoagülan tedaviye rağmen ilerleyen DVT gibi nadir karşılaşılan durumlarda kullanılabilir. Sistemik ya da katater yönlendirmeli infüzyon yoluyla doğrudan tromboz üzerine verilen trombotik ilaçlarla trombozun çözülmesi sağlanmaya çalışılır. Fakat trombolitik tedavi beyin ve spinal kord tümörlerinde ve göğüs, abdomen veya pelvik büyük kitlesi olan kanserli hastalarda kontrendikedir (98).

Heparin tedavisine cevap alınamazsa vena kava'ya filtre takılması tek seçenektir. Vena kava inferior filtreleri yerleştirilmesi aktif VTE'li hastalar ve antikoagülan tedavinin kontrendike olduğu hastalar (beyin tümörlü, santral sinir sistemi tümörleri ya da perikard tümörlerinde) uygulanacak bir yöntem olarak düşünülebilir. Ancak vena kava filtreleri trombojeniktir ve kullanımı sınırlı

olduğundan kullanılacağı zamanı iyi seçmek ve birlikte antikoagülan ilaca devam etmek gerekmektedir (99).

Proksimal ven trombozlu 400 hastanın antikoagülan veya antikoagülasyonun filtreye birlikte uygulandığı randomize bir çalışmada 12. günde erken dönemde filtre uygulanan hastalarda PE sıklığı belirgin derecede düşük olarak bulunmuştur (100). UFH kullanımında başlangıçta %7 oranında kanama görülebilmektedir. Hastanın yaşı ve ek ilaç kullanımına bağlı olarak değişebilmektedir. Heparine bağlı trombositopeni immun kaynaklı bir durumdur ve %30-50 olguda venöz ya da arteriyel tromboza yol açabilmektedir (98). Clot (101) ve Canthinox (102) çalışmasında da kanama insidansında herhangi bir fark saptanmamıştır.

Antikoagülan tedavinin kesin kontrendikasyonları; aktif kanama, ciddi kanama diyatezi, trombosit sayısının 20000 mm^3 'ten az olması, son 10 gün içerisinde beyin ve göz cerrahisi geçirilmesi veya intrakranial kanama olması şeklinde sıralanabilir. Hafif-orta derecede kanama diyatezi trombositopeni, beyin metastazı, son 2 gün içinde major batın cerrahisi, son 14 gün içinde gastrointestinal veya genitoüriner sistem kanaması, endokardit, ciddi hipertansiyon olması ise göreceli kontrendikasyonlardır (98). Yeni antikoagülanların halen çeşitli faz III çalışmaları devam etmektedir. Bunlar ksimegatran ve bazı Avrupa ülkelerinde lisans almış olan melagatrandır (29,98).

2.5.1. Antikoagülanların Antitümör Etkileri

Pıhtılaşma mekanizmasının kanserin ilerlemesini etkileyebileceği hipotezi ilk olarak 1878'de kanser hücrelerini bir tromboz içinde tanımlayan ve bu buluşunu tümörlü hücrelerin TE ile yayılımına bir kanıt olarak gösteren Billroth tarafından öne sürülmüştür (36). Son 30 yıl içindeki çalışmalarda pıhtılaşma sistemi ile kanser arasındaki ilişki ana hatları ile ortaya çıkarılmıştır. Bu bilgilerin ışığında, antikoagülan ilaçların tümörün ilerlemesini önleyebileceği hipotezi bu alanda araştırma yapanlar için önemli bir aşama olmuştur (91).

Pıhtılaşma yolu ile immün sistem arasındaki bağlantı birçok hastalıkta karşımıza çıkmaktadır. Kanserli hastaların büyük bir bölümünde pıhtılaşma sistemi aktive olmakta ve aktifleşen pıhtılaşma sistemi kanserin ilerlemesinde ve metastazında rol oynamaktadır. Tümör oluşumu ile birlikte monosit ve lenfositlerden

salınan pıhtılaşma faktörleri tümörün yerleşmesine ve gelişimine katkıda bulunmaktadır. Sonuç olarak antikoagülan ajanlar kanser immunoterapisinde önemli rol oynayabilmektedir (91).

Tümör hücreleri hızlı bir şekilde trombositleri agrege ederler ve agrege olan tümör hücreleri metastazı kolaylaştırırlar. Mikroemboli formu lökosit ve trombositlerle çevrili tümör hücrelerinden oluşmakta ve çeşitli büyüme faktörlerinin salınmasına neden olmaktadır. Trombositler aynı zamanda yeni endotel hücrelerinin ortaya çıkmasını sağlamaktadır. Bu yolların inhibe edilmesi metastazın önlenmesi ya da yavaşlaması anlamına gelmektedir (91).

Antikoagülan ilaçlar kanser hücresinin proliferasyonunda, tümör anjiogenezinde, hücrenin hareketinde, dokuya yapışmasında etkin rol oynamaktadırlar. Fibrin tümör yayılmasında; DF'nün ve endotelial hücrelerde proangiogenik interlökin-8'in ortaya çıkmasında, tümör hücrelerinin dolaşımında yayılmasını kolaylaştırmakta ve yeni kan damarlarının oluşumuna neden olmaktadır. Bununla birlikte fibrin kanserli hücrelerin üzerinde bir doku oluşturarak onları bağışıklık sisteminin etkilerinden korur ve KT'nin tümöre olan etkisini azaltarak, tümörün vasküler duvara yapışmasına aracı olur. Anjiogenezin kofaktörü olan fibroblast büyüme faktörü'nün hem DMAH hem de varfarine inhibitör etki gösterdiği bildirilmiştir (103).

DMAH doğrudan veya dolaylı olarak tümör büyümesini etkilemektedir. DMAH ile tedavi edilen DVT'li kanserli hastaların mortalitesi azalmaktadır. DMAH ve UFH'de DF'nü inhibe etmektedirler. UFH küçük hücreli dışı akciğer kanseri'nde yaşam süresini uzatmakta ve böylece primer tümörde regresyon sağlanmaktadır. İlerlemiş kanser hastalarında heparin ve varfarinin koruyucu etkisi gösterilmiştir. Hem nüks süresi hem de mortalite oranlarında azalma görülmüştür. Heparinin yaşam süresini nasıl uzattığı bilinmiyorsa da bunun bir şeklinin anjiogenez inhibisyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Endotel hücre aktivasyonu ve endotel hücrelerinin migrasyonu antikoagülan ilaçlar ile inhibe edilebilirler. Endotel hücrelerinin üzerinde bulunan reseptörler sayesinde tümör birçok büyüme faktörünü salgılamaktadır. DMAH'ler UFH'den daha fazla inhibitör etki sağlayarak büyüme faktörlerinin reseptörlere bağlanmasını azaltmaktadır. 18 sakkaritten daha az olan DMAH'ler VEGF'yi, 10 sakkaritten daha az olanlar ise fibroblast büyüme faktörünü inhibe ederler. Laminin ve fibronektin kanserin yayılımında önemli bir yer

tutmaktadır. Heparinler fibronektin ve laminin yapışmasını da engellemektedir (104). L ve P selektin, CD168, CD44 glikoprotein, “natural killer” (NK) hücreleri, lenfokin aktıveli katıl hücreleri ve monositler kanserin varlığında artış göstermişlerdir. Heparinler dolayı yoldan bu inflamatuvar yolu inhibe edebilmektedirler (91).

UFH ve DMAH fibroblast büyüme faktörü ve VEGF gibi anjiogenik büyüme faktörlerine bağlanarak ve fibrin oluşumunu etkileyerek anjiogenesisi, tümör büyümesini, fibroblast ve epitel hücrelerinin proliferasyonunu inhibe etmektedirler. Böylelikle metastazı etkilemektedir. Heparinler, endotelden doku faktörünün ortaya çıkışını ve tümör hücrelerinin trombositlere ve diğer kan hücrelerine adezyonunu P-selektin’i engelleyerek yaparlar (50,103)

Tedavi amacıyla verilen varfarin ile kanser sıklığında azalma gösterilmiştir. K vitamini antagonistlerinin malign hastalıklardaki biyolojik mekanizması, pıhtılaşma sisteminin inhibisyonu, doku faktörü/faktör VII kompleksinin inhibisyonu, ürokinaz reseptör uyarımının azalması ve trombinin inhibisyonunu kapsayan fibrin oluşumunun engellenmesidir. Diğer mekanizmalar, metalloproteinaz-2’nin subendotelial matriksten ve K vitaminine bağlı proteinlerden serbest bırakılmasını kapsar (105).

Varfarin hem yüksek hem düşük dozda T-hücresi aktivitesini ve IL-2 üretimini ortadan kaldırmaktadır. Antikoagülan etkiden bağımsız olarak NK hücrelerinin aracılığı ile antitümör etkisi de vardır. Varfarin makrofaj aktivitesini arttırmaktadır. Terapotik dozlarda lenfosit yanıtını artırmakta, geç hipersensitiviteyi ortaya çıkarmaktadır. Kanser hücrelerinin trombosit agregasyonuna ve fibrin oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir. Akciğer kanseri olgularında trombosit birikiminin ortadan kaldırılması yanında, NK hücre fonksiyonlarındaki artış ile antimetastatik etki de görülmüştür. Varfarin anti FVIIa ve rekombinant DF yolu inhibitörleri de benzer şekilde anjiogenez, tümör büyümesi ve tümör metastazını azaltan ve geriletken etkiler göstermektedir (104).

NK hücrelerinin antimetastatik etkide oynadığı temel rol gösterilmiştir. NK hücrelerinin azaltılmış veya tüketilmiş olduğu farelerde antimetastatik etkinin yok olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada ortaya konan; hem invitro hem de invivo antikoagülan ilaçların NK hücrelerine doğrudan etkisidir. Çalışmalar NK hücrelerinin seviyesinin yaşam süresinde önemli bir faktör olduğunu göstermiştir.

Sürekli heparinizasyon ile TNF α ve interferon aracılığı ile antitümör etki ortaya çıkarılmıştır. Heparinler nötrofil içindeki süperoksit radikallerin yapımına bağlı olarak lökosit modülasyonu yaparlar (91).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Kasım 2007 ve Aralık 2008 tarihleri arasında, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji kliniğinde takip ve tedavi edilen, 18-75 yaş arası akciğer, gastrointestinal sistem (GİS) (mide, kolon, rektum, pankreas) ve meme kanseri tanısı ile izlenen 109 hasta dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşı, cinsiyeti, patolojik tanıları, daha öncesinde geçirilmiş DVT, serebrovasküler olay (SVO), inme, myokard enfarktüsü (MI) öyküleri, aldıkları KT rejimleri, RT tedavisi alıp almadıkları kaydedildi. Çalışma öncesinde Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan (proje no:2008/14, İAEK 4/2) ve her hastadan yazılı bilgilendirilmiş onay alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda tromboembolik olay riskini klinik ve laboratuvar olarak inceledik. Ayrıca hastalarda yaş, cinsiyet, tümör tipi, tümör evresi, radyoterapi ve kemoterapi alıp almamanın klinik tromboembolik olaylarla ilişkili olup olmadığında araştırıldı.

Çalışmaya alınan hastalar rutin poliklinik kontrollerine geldiklerinde tromboemboli riskine karşı muayene edildi. Yapılan fizik muayenede veya öyküsünde şüpheli DVT bulguları (alt ekstremitede kızarıklık, ısı artışı, şişlik, homans testinin pozitif olması, vb...) olan hastalardan alt extemite Doppler US tetkiki istendi.

Çalışmaya alınan hastalar kemoterapi alıp almadığına göre iki gruba ayrılarak tromboembolik olay riski laboratuvar olarakta değerlendirildi. KT'si devam eden akciğer, GIS ve meme kanseri tanılı hastalarda DVT gelişme oranı ve FVL, prothrombin G20210A, FXIIIIV34L, MTHFRC677T, MTHFR1298C homozigot, heterozigot mutasyon oranı değerlendirildi. Bunun yanında, daha önce hiç KT almamış hastalarda da DVT gelişme sıklığı ve FVL, prothrombin G20210A, FXIIIIV34L, MTHFRC677T, MTHFR1298C homozigot, heterozigot mutasyon oranı araştırıldı. Ayrıca KT alan hastalar arasında kemoterapi ilaçlarının DVT gelişimi ile ilişkisinde araştırıldı.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda tümör tipi, tümör evresi, hastaların yaşı ile DVT gelişme sıklığı arasında ilişki olup olmadığı araştırıldı. Dahil edilen 109 hastanın 64'ü KT almışken, 45 hasta KT almamıştı. Hastaların 67'si 60 yaş altı, 42'si 60 yaş üzerindedir. Hastaların 27'si erken evre (evre 1-2), 82'si ise ileri evre (evre 3-4) hastalığa sahipti. Çalışmaya alınan hastaların 39'u akciğer kanseri, 30'u meme kanseri, 39'u ise GIS kanseri tanılıydı.

Çalışmaya katılan hastalardan 3 ml EDTA'lı tüplere kan alınarak Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genetik Anabilimdalı laboratuvarında FVL, prothrombin G20210A, FXIIIIV34L, MTHFR677T, MTHFR1298C mutasyonları şu yöntemlerle çalışılmıştır:

1- DNA izolasyonu

Toplanan kanlardan MagNA Pure Compact Instrument cihazı kullanılarak magnetik yöntem ile DNA elde edildi. Çalışmada DNA eldesi için MagNA Pure Compact Nükleik Asit İzolasyon Kiti I (Roche Diagnostics GmbH, Germany) kullanıldı. İzolasyon kitinin kartuşu cihazın yuvasına yerleştirildikten sonra hastanın 500µl kan örneği 2 ml'lik eppendorf tüpe konularak cihazda ilgili yerlere yerleştirildi. Son olarak elution tüpler cihaza yerleştirildikten sonra cihaz çalıştırılarak 25 dakika içinde 100µl izole edilmiş DNA elde edildi. 260 ve 280nm dalga boyundaki absorbanslar spektrofotometre (NanoDrop, ND-1000) kullanılarak ölçüldü. A260/A280 oranı 1.7 ile 2.0 arasında olan DNA'lar kullanıldı.

2- Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) ile Reverse Dot Blot Analizi İçin Belirli Gen Bölgelerinin Amplifikasyonu:

Mikrotüpler içine her reaksiyon için 5µl genomik DNA ve 75 mmol/L Tris-HCl (pH 8.8), 20 mmol/L (NH₄)₂SO₄, %0.01 Tween 20, 200 mmol/L dNTPs, 2.5 mmol/L MgCl₂, 1.66U Taq polimeraz ve her mix için optimize edilmiş, biyotinle işaretlenmiş primerler içeren 20µl amplifikasyon karışımı eklendi. PCR karışımı içeren mikrotüpler Thermal cycler (Applied Biosystems 2720) cihazına yerleştirilip ve amplifikasyon başlatıldı.

3- Hibridizasyon

Normal ve mutant-spesifik immobilize oligonükleotid problemlerini taşıyan bir test şeridine amplifikasyon ürünlerinin hibridizasyonu sağlanıp sonrasında biyotinle

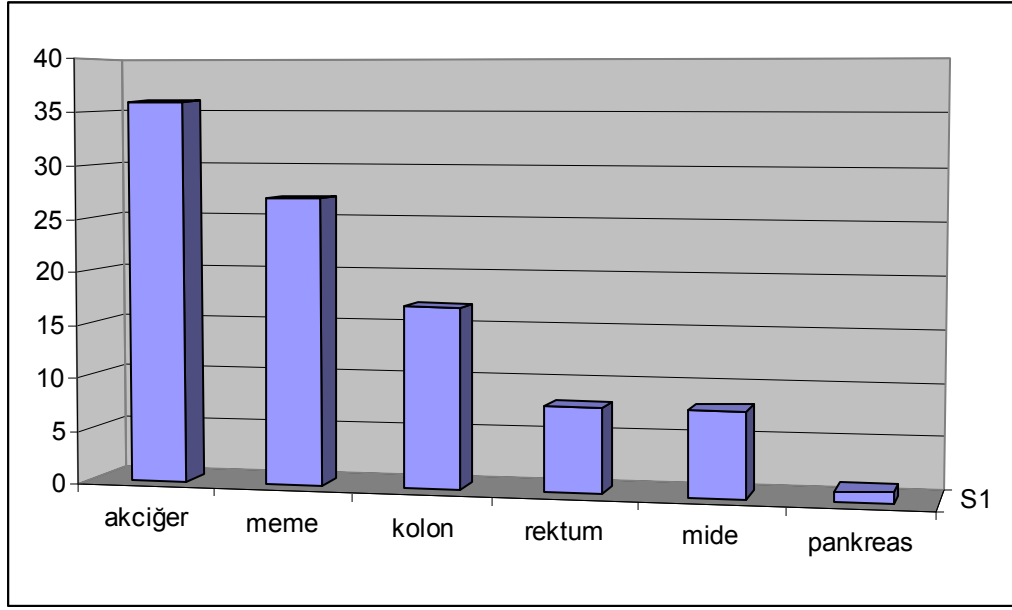
işaretlenen dizilerin streptavidine-alkaline fosfataz ve renk substratları kullanılarak Profi Blot T48 (Münnerdorf, Switzerland) cihazında belirlenmesinin ardından sonuçlar analiz edilmiştir.

Laboratuvar olarak çalışılan değerlerden, otozomal dominant olarak kalıtılan FVL mutasyonu kalıtsal trombozun en sık nedenidir ve tromboz olgularının %90'dan fazlasında Faktör V geninde tek bir nokta mutasyonu vardır. FVL heterozigot mutasyonu olan kişilerde tromboz riskinin yaklaşık 7 kat, homozigot mutasyonun ise riski 80 kat arttırdığı saptanmıştır. FaktörII (Protrombin) G20210A mutasyonu, kalıtsal trombozun Leiden polimorfizminden sonra gelen en sık ikinci nedenidir. Tek aleldeki G20210A mutasyonu tromboz riskini 3-11 kat artırır. Homozigot protrombin mutasyonunda veya Faktör V Leiden mutasyonu ile beraber bulunduğu venöz tromboz riski çok daha fazla artmaktadır. FXIIIIV34L için homozigot olanlarda (lösin/lösin) önemli miktarda faktör XIII aktivitesinde artış olur, heterozigot taşıyıcılarda hafif-orta bir aktivite artışı olur fibrin stabilizasyonda artış izlenir. MTHFR geninde C677 mutasyonunun homozigot olması veya A1298C / C677T bileşik heterozigot olması durumunda özellikle erken yaşta tromboza neden olmaktadır.

Çalışmanın sonunda veriler SPSS (Statistical Package for Social Science) 13.0 sürümü kullanılarak Pearson Chi-Square ve Fisher's Exact testleri ile Mann-Whitney U testi ile analiz edildi.

4. BULGULAR

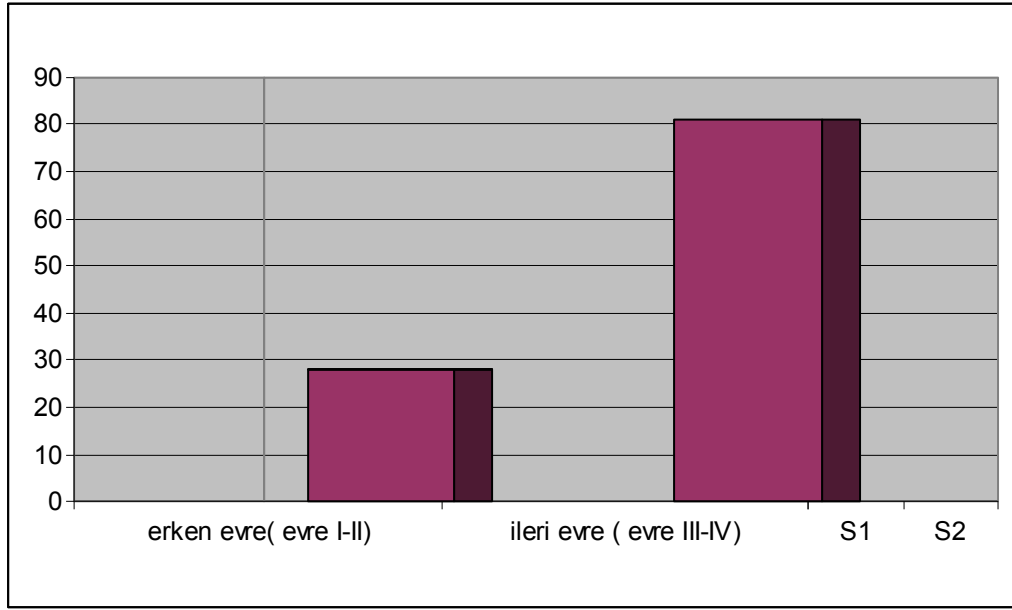
Akciğer, meme, kolon, pankreas, rektum, mide kanseri tanısı olan 109 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 64'ü (%58.7) erkek, 45 'i (% 41.3) bayandı. Olguların 29' u (%27.7) meme kanseri, 39'u (% 36.1) akciğer kanseri, 18'i (% 16.6) kolon kanseri, 9'u (% 8.3) rektum kanseri, 9'u (% 8.3) mide kanseri, 4'ü (% 3.7) ise pankreas kanseriydi. Hastaların 64'ü (% 58,7) KT alırken, 45(% 41,3) hasta KT almıyordu. Çalışmaya dahil edilen 15 (13,8) hasta RT alırken, 93 (%86,2) hasta RT almamıştı (Şekil 4). Olguların ortanca yaşı 58 olarak saptandı. Olguların demografik ve klinik özellikleri tabloda özetlenmiştir (Tablo 2).



Şekil 4: Çalışmaya dahil edilen hastaların tümör tiplerine göre dağılımları.

Tablo 2: Demografik ve klinik özellikler

| | |
|-------------------------------------|-----------|
| Hasta sayısı | 109(%) |
| Kemoterapi Alan | 64 (58,7) |
| Almayan | 45 (41,3) |
| Radyoterapi Alan | 15 (13,8) |
| Almayan | 93 (86,2) |
| Yaş ≤ 60 | 67 (61,4) |
| > 60 | 42 (38,6) |
| Evre 1-2 (erken) | 27 (24,7) |
| 3-4 (ileri) | 82 (74,3) |
| Tümör tipi | |
| Akciğer | 39 (35,8) |
| Meme | 30 (27,5) |
| GIS (mide,kolon,rektum,pankreas) | 39 (36,7) |



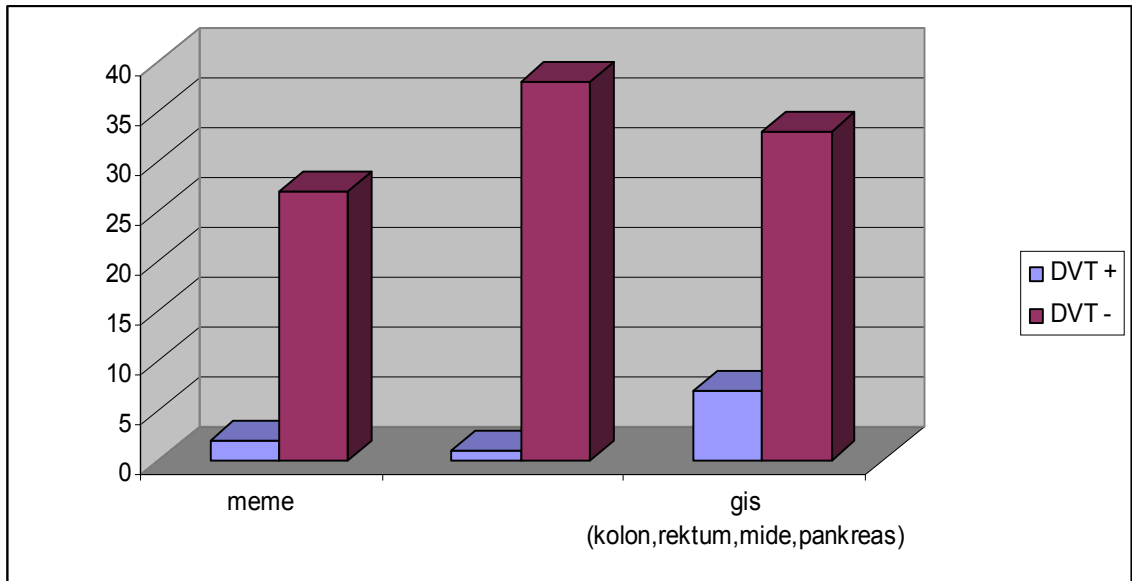
Şekil 5:Çalışmaya dahil edilen hastaların tümör evrelerine göre dağılımı.

Hastaların 81'i evre 3-4 (%74.3), 28'si evre 1-2 (%24.7) idi (Şekil 5). Hastaların 15'i (%13.8) radyoterapi almış, 94'ü (%86.2) ise radyoterapi almamıştı. Hastaların 3'ünün özgeçmişinde geçirilmiş TE olay öyküsü mevcuttu.

FVL mutasyonu 17 hastada (%15.6) heterozigot olarak saptandı. Bu hastalardan 11'i KT alırken, 7 hasta KT almıyordu Prothrombin G20210A için 4 hastada (%3.7) heterozigot mutasyon saptanırken, FXIII34L mutasyonu 6 hastada (%5.5) homozigot, 38 hastada (%30.9) heterozigot olarak tespit edildi. Heterozigot mutasyon saptanan hastaların 24' ü KT alırken 12'si KT almıyordu. Homozigot mutasyon saptanan hastaların ise tamamı KT almayan grupta idi. MTHFR677 mutasyonu 12 hastada (%11) homozigot, 38 hastada (%34.9) heterozigot olarak saptandı. Heterozigot mutasyonu olan hastaların 22'si KT alırken, 16 hasta KT almıyordu. Homozigot mutasyon saptanan hastaların ise 9' u KT alıyordu. Bunun yanında, MTHFR1298C mutasyonu 9 hastada (%8.3) homozigot olarak tespit edilirken, 53 hastada (%48.6) heterozigot olarak saptandı. Bu hastalardan da heterozigot mutasyon saptanan hastaların 27'si KT alırken, 26 hasta KT almıyordu. Heterozigot mutasyon saptanan hastalardan ise 7'si KT alan grupta idi (Şekil 6, Tablo 3).

Tablo 3: Kemoterapi alan ve almayan hastalarda genetik mutasyonların dağılımları.

| Mutasyon tipi | KT(+) (n:%) | KT(-)(n:%) |
|--------------------|-------------|------------|
| FVL | - | - |
| homozigot | 11 (17,18) | 6 (13,33) |
| Heterozigot | | |
| MTHFR677C | | |
| homozigot | 9 (14,06) | 3 (6,66) |
| Heterozigot | 22 (34,37) | 15 (33,33) |
| MTHFR1298C | | |
| homozigot | 7 (10,9) | 2 (4,44) |
| Heterozigot | 27 (42,1) | 26 (57,77) |
| FXIII34L | | |
| homozigot | - | 6 (13,33) |
| Heterozigot | 24 (37,5) | 14 (31,1) |
| ProthrombinG20210A | | |
| homozigot | - | - |
| heterozigot | 1 (1,56) | 3 (6,66) |



Şekil 6: Derin ven trombozu saptanan hastaların tümör tiplerine göre dağılımları

Çalışma grubunda DVT 10 hastada (%9.2) saptandı. DVT saptanan hastalardan 2'si bayan, 8'i erkekti, ancak istatistiksel analiz anlamlı değildi ($p=0.144$). Bu hastaların sırasıyla 2'si meme kanserli, 1'i akciğer ve kalan 7'si ise gastrointestinal sistem (pankreas, mide, kolon, rektum kanseri) kanserli hastalardan oluşmaktaydı (Şekil 6). Yapılan istatistiksel analizde tümör tipi ve DVT arasında sınırda anlamlı ilişki saptandı ($p= 0.052$). DVT tanısı alan hastaların 8'i kemoterapi

alan grupta, 2'si kemoterapi almayan grupta yer alıyordu. DVT saptanan hastalardan 2'si 5-FU + folinik asit rejimi, 2'si 5-FU + adriamycin + siklofosfamid rejimi, 1'i dosetaksel + cis-platin +5-FU rejimi, 1'i gemzar rejimi, 2'si kapasitabin + irinotekan + bevasizumab rejimi alıyordu. 2 hasta ise tedavi almıyordu. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.128). DVT tanılı hastaların 3'ü radyoterapi alırken, 7'si radyoterapi almıyordu. DVT gelişen hastalar arasında RT alıp almamalarına göre fark saptanmadı (p=0.163). DVT tanısı alan hastaların 1'i erken evre, 9'u ise ileri evreydi ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.041) (Tablo 4).

Tablo 4: Derin ven trombozu saptanan hastaların demografik ve klinik özellikleri

| Özellik | n (%) | p |
|----------------------------------|--------|-------|
| Kemoterapi Alan | 8 (80) | 0,128 |
| Almayan | 2 (20) | |
| Radyoterapi Alan | 3 (30) | 0,163 |
| Almayan | 7 (70) | |
| Cinsiyet Erkek | 8 (80) | 0,144 |
| Bayan | 2 (20) | |
| Yaş < 60 | 3 (30) | |
| ≥ 60 | 7 (70) | |
| Erken evre (evre I-II) | 1 (10) | 0,041 |
| İleri evre (evre III-IV) | 9 (90) | |
| Tümör tipi | | |
| Akciğer | 1 (10) | 0,052 |
| Meme | 2 (20) | |
| GİS (mide,kolon,rektum,pankreas) | 7 (70) | |

Tablo 5: Derin ven trombozu saptanan ve saptanmayan hastalarda genetik mutasyonların dağılımları.

| <i>Mutasyon tipi</i> <i>Hasta sayısı</i> | <i>DVT (+)</i> <i>10 (n:%)</i> | <i>DVT (-)</i> <i>99 (n:%)</i> |
|---|-----------------------------------|-----------------------------------|
| FVL | | |
| homozigot | - | - |
| heterozigot | 1 (10) | 16 (16,16) |
| MTHFRC677 | | |
| homozigot | 1 (10) | 11 (11,11) |
| heterozigot | 2 (20) | 35 (35,35) |
| MTHFR1298C | | |
| homozigot | 1 (10) | 8 (8,08) |
| heterozigot | 1 (10) | 51(51,51) |
| FXIII34L | | |
| homozigot | 1 (10) | 5 (5,05) |
| heterozigot | 4 (40) | 34 (34,34) |
| ProthrombinG20210A | | |
| homozigot | - | - |
| heterozigot | - | 4 (4,04) |

DVT tanısı alan hastaların 1'inde FVL için heterozigot mutasyon, MTHFRC677T için 1 hastada homozigot, 2 hastada heterozigot mutasyon saptandı. Diğer taraftan, MTHFR1298C için 1 hastada homozigot, 2 hastada heterozigot mutasyon tespit edildi (Tablo 5).

DVT saptanıp KT alan grupta 1 hastada FVL için heterozigot mutasyon, MTHFR1298C içinde 1 hastada heterozigot mutasyon saptandı. FXIII34L için 3 hastada heterozigot mutasyon saptandı. MTHFRC677T mutasyonu 2 hastada heterozigot, 1 hastada ise homozigot olarak belirlendi (Tablo 5).

5. TARTIŞMA

VTE insidansının en yüksek olduğu kanser tipleri pankreas ve gastrointestinal sistemdeki müsin üreten adenokanserlar, akciğer kanseri ve over kanseridir (53). Bütün tromboz tiplerinde olduğu gibi kanser olgularındaki VTE'nin fizyopatolojisinde staz, damar hasarı ve kanın koagülasyonuna yol açan değişiklikler rol oynamaktadır. Klasik Virchow triadı elemanlarından biri olan tümör hücrelerinin meydana getirdiği hiperkoagülasyon durumu, en göze çarpan ve belirleyici faktörü oluşturmaktadır. Kısaca tümör hücrelerinin trombin oluşturarak doğrudan veya prokoagülan maddelerin üretimine yol açan mononükleer hücreleri uyararak pıhtılaşma sistemini aktive etmesi, fibrinolitik sistem ve pıhtılaşma kaskadının aktivasyon bozukluğu, tümör hücrelerinin endotel ve kan damarları ile etkileşmesi, doğal antikoagülanların azalması sonucunda tromboza yatkınlığın arttığı düşünülmektedir (59,64).

Kanserli hastalarda koagülasyon ve fibrinolitik sistem arasındaki dengenin bozulmasına bağlı olarak tromboembolik olaylara sık rastlanmaktadır. Kanser tanısı konulmadan aylar hatta yıllar öncesinde tromboembolik olaylar olabilmektedir. Bu olaylar hastanın tedavi ve prognozunu da olumsuz olarak etkilemektedir (82). DVT ve PE'nin ilk büyük prospektif epidemiyolojik çalışmasında yıllık VTE insidansı 117/100000, yalnız DVT 48/100000 ve PE insidansı 69/100000 olarak bulunmuş; bu oranlar 65 yaş üzerinde artış göstermiş ve kanser ile ilişkisinin oranı %20 olarak saptanmıştır (36,57).

Diğer taraftan, idiopatik VTE tanılı olgularda kanser görülme riski 3-19 kat artmıştır. VTE gelişen olgularda gizli kanser prevalansının %4-10 arasında olduğu bildirilmiştir. Tekrarlayan VTE tanısı konulduktan sonraki ilk 6-12 ayda yeni kanser gelişme riski genel popülasyona göre artmıştır (106,85). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, 212 DVT'li olgunun %9.9'unda malignite, %28.5'inde akciğer kanseri saptanmıştır (107). Yapılan çalışmalarda; venöz trombozla ilişkili tümörlerde prognozun daha kötü ve bir yıllık yaşam süresinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (106). Sorenson ve ark. ları 159 kanserli ve tanıdan sonraki bir yıl içinde saptanan VTE'li olgularla, VTE'si olmayan olguların prognozunu karşılaştırmışlar. Trombozu olan olguların bir yıllık yaşam oranı %12 iken, kontrol grubunda (kanseri olup trombozu olmayan) %36 olarak bulunmuştur. Kanser tanısından sonra 1 yıl içinde

VTE gelişen olgularda hayatta kalma oranı %38 iken bu oran kontrol grubunda %47 olarak bulunmuştur. Başlangıç klinik bulgusu VTE olan kanserli olguların prognozları daha kötü olup yaşam süreleri daha kısa bulunmuştur.

Tromboz tanısı zor konulan klinik bir süreçtir. Üstelik kanserli olgularda bu süreç daha da zor olmaktadır. DVT ve PE, kanserde gözlenen TE komplikasyonlar arasında en sık gözlenen iki komplikasyonu oluşturur. DVT ve PE tanısına yönelik yaklaşım kanser olmayan hastalardakinden farklı değildir. Tanı konulamayan pulmoner emboli olgularında mortalite %30'lara ulaşmaktadır. Kanserli olgular, pulmoner emboliden 2 kat daha fazla ölmektedir ve ölümlerin %60'ı erken dönemde olmaktadır (108,109).

VTE kanser hastalarında sık karşılaşılan bir komplikasyondur. Trombozla ilişkisi bilinen bazı genetik risk faktörleri tanımlanmıştır. Eroğlu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) C677T, dihidrofolat redüktaz (DHFR) 19-bp delesyonu, FVL, ve prothrombin (PT) G20210A gen polimorfizmini VTE gelişen ve gelişmeyen kanser hastalarında araştırmışlardır. DHFR 19 bp delesyon ve MTHFR 677T polimorfizmi her iki grupta da benzer bulunmuştur. FVL mutasyonu ise VTE gelişen kanser hastalarında anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca PT G20210A polimorfizmi ile tromboz arasında herhangi bir anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (110).

Yine Eroğlu ve arkadaşları, hastaları 4 gruba ayırarak FVL mutasyonu ve PTG20210A mutasyonu ile VTE sıklığı arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada 1.grup kanser tedavisi sırasında VTE gelişen hastalardan, 2.grup kanser tanısı olan ancak VTE gelişmeyen hastalardan, 3.grup VTE gelişen ama kanser tanısı olmayan hastalardan, 4. grupta ise sağlıklı kontrol grubundan oluşuyordu. Çalışmanın sonucunda FVL mutasyonu kanser tedavisi sırasında VTE gelişen hastalarda diğer gruplardan anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. (%30,2). FVL mutasyonu sıklığı 2.grupta %3.7, 3.grupta % 18, 4.grupta %8 olarak saptanmıştır (118). Bizim çalışmamızda ise DVT gelişen hastaların %10'unda (n=1) FVL için heterozigot, MTHFR C677T için 1 hastada (%10) homozigot, 2 hastada (%20) heterozigot mutasyon saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da Eroğlu ve ark.larıninkine benzer olarak PT G20210A mutasyonu ve tromboz arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0.128). Bunun nedeni muhtemelen örneklem sayısının az olmasına bağlanabilir.

Kanser hastalarında VTE riski ilerlemiş hastalık, tümör kaşeksisi veya patolojik fraktürlere bağlı immobilizasyon ve tümöral kitlenin vene olan basısı sonucunda artmaktadır (112,113). Kanser ve hiperkoagülasyon arasındaki ilişki ve sonucunda malign hastalıklar ile VTE arasındaki klinik ilişki oldukça iyi bilinmektedir (114). Koagülasyonla ilgili kazanılmış gen mutasyonları VTE için artmış risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. APCR ve FVL mutasyonu VTE 'ye en sık neden olan mutasyonlardır ancak bazı yazarlar FVL mutasyonunun kanser hastalarındaki hiperkoagülasyonda majör rol oynamadığını düşünmektedir (115,116,117,118). Sifontes ve ark. larının yaptığı çalışmada pediatrik kanser hastalarında FVL mutasyonu ile artmış VTE riski arasında bir ilişki bulunmamıştır. Ravin ve ark.larının jinekolojik kanserli hastalarla yaptıkları çalışmada da VTE ile FVL mutasyonu arasında anlamlı bir ilişki tanımlanmamıştır (116). Bununla beraber, Kennedy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, artmış VTE riski ile FVL mutasyonu arasında bir ilişki saptanmamışken, PT G20210A mutasyonunun tromboza yatkınlığı arttırdığı saptanmıştır (117,118). Buna ters olarak Eroğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise PT G20210A polimorfizmi ile VTE riski arasında bir ilişki bulunmamışken, FVL mutasyonunun kanser hastalarında tromboza yatkınlığı arttırdığı gösterilmiştir. Bizim sonuçlarımızda Eroğlu ve ark. larının sonuçlarına benzer olarak bulunmuştur. DVT saptanan hastaların hiçbirinde PT G20210A mutasyonu saptanmamıştır. FVL mutasyonu ise sadece 1 hastada heterozigot olarak saptanmıştır.

Gastrointestinal kanserli hastaların alındığı çalışmada da FVL mutasyonu olan hastalarda VTE riskinin %4,4 oranında arttığı gözlenmiştir (117,119,120). Meme kanseri hastalarında son zamanlarda yapılan bir başka çalışmada ise FVL mutasyonu olan hastalarda tromboz riskinin 6 kat arttığı saptanmıştır (120). Bloom ve ark. larının çalışmasında da FVL mutasyonu taşıyıcılarında venöz tromboz riskinin arttığı gözlenmiştir (119).

Son yapılan çalışmalar VTE ve KT arasında pozitif bir bağlantı olduğunu göstermiştir (121,122). Özellikle, L-asparaginaz, tamoksifen gibi bazı ajanların VTE insidansını arttırdığını bildiren yayınlar vardır. Yapılan bazı çalışmalarda hem KT hemde RT alan hastalarda VTE riskinin düşük olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada kanser hastalarında VTE riskini solid tümörün tipi, ileri yaş, infeksiyon ve lökopeninin arttırdığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da VTE gelişen hastaların

%80'i kemoterapi alan grupta, %20' si ise kemoterapi almayan grupta yer alıyordu. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı.

Cisplatin tromboza neden olan önemli bir kemoterapotik ajandır. Cisplatin 3 şekilde vasküler hasara neden olabilir. Bunlar; vasküler hasar, venöz veya arteriyel tromboz, vasküler iskemi şeklinde sıralanabilir (123). Gemsitabin/Cisplatin içeren KT alan 108 akciğer kanserli hastanın dahil edildiği prospektif bir çalışmada 22 venöz tromboz saptanmıştır (124). Bizim çalışmamızda da DVT saptanan ve KT alan hastaların yalnız 2'si (%25) cis-platin içeren kemoterapi rejimi almaktaydı.

Cisplatin protein-C düzeyini azaltıp, von Willebrand faktör (vWf) düzeyini ise arttırmaktadır (125). Protein C koagülasyonu inhibe eden bir proteindir. Cisplatin vasküler hasara bağlı olarak salgılanan proteolitik enzimlerle protein-C düzeyini azaltır. Cisplatin hem endotel hücreler için prokoagülan olan tümör nekrozis faktör alfa düzeyini arttırarak hem de intravasküler platelet agregasyonuna neden olan prostasiklin düzeyini azaltarak tromboza yatkınlığı arttırır (125). Karaciğer metastazı olup yüksek doz deksametazon alan hastalarda vasküler hasarın daha fazla olduğu belirlenmiştir (126). Bizim çalışma grubumuzda da KT alan hastaların tamamına premedikasyon için deksametazon tedavisi verilmekteydi.

Prandoni ve ark. larının 355 hastayı içeren çalışmasında VTE riskinin kanser hastalarında kanser olmayan hastalardan daha yüksek olduğu saptanmıştır (40). Ayrıca, tümör tipi, tümörün evresi, yerleşim yeri, kanser aracılı trombozla ilişkili bulunmuştur. Buna benzer olarak meme kanseri, kolorektal kanser ve akciğer kanserinde VTE sıklığı artmış olarak saptanmıştır (127). Kanserın kendisi gibi, kemoterapi, hormonal terapi, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), cerrahi, immobilizasyon kanser aracılı tromboz için artmış risk faktörleri olarak saptanmıştır (31,33)

The Fundamental Research in Oncology and thrombosis (FRONTLINE) çalışması kanser ve tromboz arasındaki ilişkiyi tanımlayan en kapsamlı ve ilk çalışmadır. Bu çalışmada pankreas ve beyin tümörlerinde artmış VTE riski olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, bu çalışmada SVK'i olan hastalarda VTE riskinin arttığı da belirtilmiştir (128).

Heterozigot FVL mutasyonu taşıyıcılarında tromboz riskinin mutasyonu olmayan hastalardan yaklaşık 7 kat, homozigot FVL mutasyonu olan hastalarda mutasyonu olmayan hastalardan ise yaklaşık 80 kat daha fazla olduğu saptanmıştır

(129). Protrombin G20210A mutasyonu ise VTE riskini yaklaşık %2,7-3,8 oranında arttırmaktadır. Valerio ve ark. larının yaptığı çalışmada sadece FVL için heterozigot mutasyonu olan hastalarda VTE riski ile FVL mutasyonu olmayan hastalardaki VTE riski benzer olarak bulunmuş, fakat hem FVL hem de protrombin mutasyonu olan hastalarda VTE riskinin sadece FVL mutasyonu olanlardan daha fazla olduğu saptanmıştır (130).

Lokal ileri veya metastatik meme kanseri tanılı ve 5-FU içeren KT rejimi alan 300 hastanın dahil edildiği Mandala ve ark. larının yaptığı çalışmada FVL mutasyonu taşıyıcısı olan hastalarda VTE riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. (120). Diğer bir çalışmada da, KT'nin vasküler endotel hasarı ve plazma koagülasyon inhibitör düzeyini azaltarak VTE riskini artırdığı sonucu ortaya konmuştur (131). Multipl Enviromental ve Genetik Assesment (MEGA) çalışmasında malign hasta grubunda venöz tromboz riskinin malign hastalığı olmayan gruptan yaklaşık 7 kat fazla olduğu belirlenmiştir (132).

Yapılan bir çalışmada VTE riskinin ileri yaş özellikle 65 yaş üzerinde ve nötropeni nedeni ile hastaneye yatışı yapılan kanser hastalarında daha yüksek olduğu saptanmıştır (133). Yine aynı çalışmada 60 yaş üzerinde major cerrahi uygulanan hastalarda da DVT riskinin daha yüksek olduğu da belirtilmiştir (134). Bizim çalışmamıza dahil edilen ve DVT saptanan hastaların ortanca yaşı 58 idi. Şu ana kadar yapılan çalışmalarda VTE riski ve cinsiyet arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (135,136,137,138,139). Çalışmamızda da DVT saptanan hastaların 2'si bayan, 8'i erkekti ve anlamlı istatistiksel fark saptanmadı.

Literatürdeki çalışmalara baktığımız zaman pankreas, mide, beyin, böbrek, uterus, akciğer veya over kanserlerinde VTE riskinin artmış olduğu gözlenmiştir (135,139,140,141). Khorono ve ark.larının retrospektif kohort olarak yaptığı çalışmada VTE oranı pankreas kanserinde % 12.1, beyin kanserinde %9.5, uterus kanserinde % 9, renal kanserde % 7.6 ve mide kanserinde % 7,4 olarak saptanmıştır (131). Bizim çalışmamızda DVT saptanan hastaların 2'si meme kanserli, 1'i akciğer ve kalan 7'si ise gastrointestinal sistem (pankreas, mide, kolon, rektum kanseri) kanserli hastalardan oluşmaktaydı

Birçok çalışmada VTE riskinin ileri evre kanser hastalarında artmış olduğu gösterilmiştir. California Cancer Registry 'de 500.000 hastanın dahil edildiği çalışmada metastatik kanser hastalarında VTE riskinin enaz 2 kat arttığı

belirlenmiştir (142). Çok merkezli olarak yapılan bir başka çalışmada ise ileri evre kanser hastalarında VTE insidansı %10.3, erken evre kanser hastalarındaki VTE insidansı ise %5.6 olarak saptanmıştır (139). Yapılan diğer çalışmalarda da ileri evre over, kolorektal, pankreas, akciğer ve meme kanserlerinde de artmış VTE riski saptanmıştır (143,144,145,146,147). Bizim çalışmamızda DVT tanısı alan hastaların 1'i erken evre, 9'u ise ileri evreydi ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.041$). Sonuçlarımız evre açısından literatürle uyumluydu.

VTE ve bazı tümör histolojisi tipleri arasında da bir ilişki saptanmıştır. Örneğin, küçük hücreli dışı akciğer kanserinin adenokarsinom tipinde VTE riski tanıdan sonraki 6 ayda % 9.9, skuamöz hücreli karsinom tipinde ise %7,7 olarak saptanmıştır (146). Bizim çalışmamızda DVT saptanan 1 akciğer kanserli hasta var alt tipi ise adenokarsinom idi.

Kanserli hastalarda VTE için, KT en önemli risk faktörlerinden biri olarak tanımlanmıştır. Yapılan geniş hasta katımlı çalışmalarda KT alan hastalarda anlamlı oranda VTE riskinde artış saptanmıştır. Retrospektif kohort olarak yapılan, metastatik ve non metastatik hastaların alındığı çalışmada KT alan hastalarda VTE riskinin anlamlı olarak arttığı saptanmıştır (147). Meme kanserli hastaların dahil edildiği prospektif üç çalışmada tamoksifen içeren kemoterapi alan hastalarda VTE riskinin 2 ila 7 kat arttığı gözlenmiştir (147,148). Bizim çalışmamızda DVT saptanan hastalardan 2'si meme kanseriydi ve bu hastalardan 1'i 5-FU, adriamycin, cisplatin diğeri ise 5-FU, adriamycin, cisplatin, taxotere içeren kemoterapi rejimi alıyordu. Bir meta analiz de ise meme kanserli adjuvan hormon tedavisi alan hastalarda da VTE riskinin 1.5 ile 7 kat arasında arttığı belirlenmiştir (149).

Radyoterapi ve VTE riskinin araştırıldığı literatürde yapılmış çok çalışma yoktur. Yapılan çalışmalarda da anlamlı ilişki saptanmamıştır (150,151). Bizim çalışmamızda da DVT tanılı hastaların 3'ü radyoterapi alırken, 7'si radyoterapi almıyordu. DVT gelişen hastalar arasında RT alıp almamalarına göre fark saptanmadı ($p=0,163$).

Sonuç olarak, çalışmamızda kanserli hastalarda tromboza eğilim yaratan gen sıklığı literatürle uyumlu bulunmuş, ancak KT ve RT alan ve almayan hastalarda tromboz gelişimi arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. Bunun nedeni muhtemelen toplam ve alt grup hasta sayımızın az olması ile bağdaştırılabilir. İleride yapılacak

prospektif ve kontrollü, büyük örnek sayısı içeren çalışmalarla sonuçlarımızın doğrulanmasına ihtiyaç vardır.

6. ÖZET

Kanserli hastalarda koagülasyon ve fibrinolitik sistem arasındaki dengenin bozulmasına bağlı olarak tromboembolik olaylarla sık olarak karşılaşmaktadır. Venöz tromboemboli (VTE) klinik olarak kanserli hastalarda %15 oranında görülmektedir.

Çalışmamızda kemoterapi alan ve almayan hastalarda VTE sıklığının araştırılması ve VTE ile genetik mutasyonlar arasında ilişki olup olmadığının ortaya konması amaçlanmıştır. Çalışmaya akciğer, meme, kolon, pankreas, rektum, mide kanseri tanısı olan 108 hasta alınmıştır. Hastalar kemoterapi alıp almadıklarına göre 2 gruba ayrıldı. Birinci grup kemoterapi alan hastalardan, 2. grup ise kemoterapi almayan hastalardan oluşturuldu. 1.gruba 63 hasta, 2. gruba ise 45 hasta alındı.

DVT 10 hastada (%9,2) saptandı. Hastaların 2'si meme, 1'i akciğer ve kalan 7'si ise gastrointestinal sistem kanserli hastalardan oluşmaktaydı. DVT tanılı hastaların 8'i kemoterapi alırken, 2'si kemoterapi almıyordu. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,128$).

DVT saptanıp KT alan grupta 1 hastada FVL heterozigot, MTHFR1298C için 1 hastada heterozigot mutasyon saptandı. İki hastada FV1299R heterozigot mutasyon, FXIII34L 3 hastada heterozigot mutasyon saptandı. MTHFRC677T 2 hastada heterozigot, 1 hastada homozigot olarak belirlendi. DVT saptanıp KT almayan grupta ise 1 hastada MTHFR1298C heterozigot, MTHFRC677T homozigot, FXIII34L homozigot mutasyon saptandı.

Sonuçlarımız, kanserli hastalarda VTE ile ilişkili genetik mutasyonların varlığını ve ileri evre hastalarda tromboz gelişiminin daha sık olduğunu göstermiştir. Ancak kemoterapinin tromboz gelişimine etkisi çalışmamızda gösterilememiştir.

7. SUMMARY

Thromboembolic events (TEE) are frequently encountered in cancer patients due to disruption of balance between coagulation and fibrinolytic systems in cancer patients.

We aimed to investigate the incidence of VTE and the association of VTE with genetic mutations in patients treated chemotherapy or no treatment. One hundred eight patients with diagnosed of lung, breast and gastrointestinal tract cancer were included in study. The patients were divided into two groups according to receiving , not receiving chemotherapy. First group was consisted of patients treated with chemotherapy, the patients received any treatment were included into second group.

DVT was detected in ten patients. There were 2 patients breast, 1 lung, 7 gastrointestinal system cancer in groups with DVT. Eight out of 10 patients with DVT were received chemotherapy group, two patients were in other group.

In groups 1 with DVT, we detected mutation in 1 patient whom was heterozygous for FVL, 1 patient whom was heterozygous for MTHFR1298C. Two patients, heterozygous for FV1299R, heterozygous for FXIII34L was found in 3 patients. We detected mutation in 3 patients of whom 2 were heterozygous and 1 was homozygous for MTHFR677T. In groups 2 with DVT, in one patient, the heterozygous for MTHFR1298C was detected. In addition, we also found a homozygous for MTHFR677T and FXIII34L in one patient.

Our results suggested the occurrence of genetic mutation associated with VTE in cancer patients and TEE are found frequently in patients with advanced stage. However, the effect of chemotherapy on thromboembolism could not be indicated in present study.

8. KAYNAKLAR

- 1- Elkıran T, Gll H. Kanser ve Tromboz. *International Journal of Hematology and Oncology* 2003;**13**(2):100-108.
- 2- Donati MB. Cancer and Thrombosis. *Haemostasis* 1994;**24**:43-9.
- 3- Gll İH, Barışta İ, Tekuzman G. Cancer and thrombosis. *Turk J Cancer* 1994;**24**:5-13.
- 4- Salah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors. *Thromb Haemost* 2002;**87**:575-9.
- 5- Sutherland DE, Weitz IC, Liebman HA. Thromboembolic complications of cancer: epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Am J Hematol* 2003;**72**:43-52.
- 6- HP, Stickland MH, Ossei-Gernig N, Carter A, Mikkola H, Grant PJ. Association of a common polymorphism in the factor XIII gene with myocardial infarction. *Thromb Haemost* 1998;**79**:8–13.
- 7- Kohler HP, Ariens RAS, Whitaker P, Grant PJ. A common coding polymorphism in the FXIII A-subunit gene (FXIII VAL34LEU) affects cross-linking activity (lett). *Thromb Haemost* 1998;**80**:704.
- 8- Corral J, Gonzales-Conejero R, Iniesta JA, Rivera J, Martınez C, Vicente V. The FXIII Val34Leu polymorphism in venous and arterial thromboembolism. *Haematologica* 2000;**85**:293–297.
- 9- U. Wartiovaara, M. Perola, H. Mikkola, K. Totterman, V. Savolainen, A. Penttila, P.J. Grant, M.J. Tikkanen, E. Vartiainen, P.J. Karhunen, L. Peltonen, A. Palotie, Association of FXIII Val34Leu with decreased risk of myocardial infarction in Finnish males, *Atherosclerosis* 1999;**142**:295–300.
- 10- Fermo I, Vigano DS, Paroni R, Mazzola G, Calori G, D'Angela A. Prevalance of moderate hyperhomocysteinemia in patients with early-onset venous and arterial occlusive disease. *Ann Intern Med* 1995;**123**:747-53.
- 11- Heijer M, Koster T, Blom HJ, Bos GMJ, Briet E, Reitsma, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996;**334**:759-62.
- 12- Pehlivan S. Tıpta molokler genetik tanı ve klinik uygulamalar. *Gaziantep niversitesi Tıp Fakltesi Dergisi* 2007;**1**:17-21

- 13- Kyrle PA, Minar E, Hirschl M, Bialonczyk C, Stain M, Schneider B, et al. High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent thromboembolism. *N Engl J Med* 2000;**343**:457-62.
- 14- Meijers JC, Tekelenburg WL, Bouma BN, Bertina RM, Rosendaal FR. High levels of coagulation factor XI as a risk factor for venous thrombosis. *N Engl J Med* 2000;**342**:696-701.
- 15- Gözü O. Pulmoner tromboemboli'de predispozan faktörler. Venöz trombüs ve pulmoner tromboemboli epidemiyolojisi. Metintaş M (Editör). Eskişehir: Metin Ofset Matbaacılık 2001;s:17-20.
- 16- Kyrle PA, Eichinger S. Deep vein thrombosis. *Lancet* 2005;**365**:1163-74.
- 17- Prandoni P, Piccioli A, Girolami A. Cancer and venous thromboembolism: an overview. *Haematologica* 1999;**84**:437– 45.
- 18- Bergqvist D, Agnelli G, Cohen A, Eldor A, Nilsson P, Le Moigne-Amranie A, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002;**346**:975–80.
- 19- Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton III LJ. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism, a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000;**160**:809–15.
- 20- Reichardt P, Kretzschmar A, Biakhov M, Irwin D, Slabber C, Miller L, et al. A phase III double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of daily lowmolecular weight heparin (dalteparin sodium, Fragmin) in preventing catheter-related complications in cancer patients with central venous catheters. *Clin Oncol* 2002;**21** [abstract 1474].
- 21- Kohler HP, Ariens RAS, Whitaker P, Grant PJ. A common coding polymorphism in the FXIII A-subunit gene (FXIII^{VAL34LEU}) affects cross-linking activity (lett). *Thromb Haemost* 1998;**80**:704.
- 22- Heaton D, Han D, Iner A. Minidose (1 mg) warfarin as prophylaxis for central vein catheter thrombosis. *Intern Med* 2002;**32**:84–8.
- 23- Dvorak H. Abnormalities of haemostasis in malignant disease. In: Colman W, et al, editors. Haemostasis and thrombosis. 3rd ed. Philadelphia (PA)7 Lippincott 1994;1238– 54.
- 24- Sallah S, Wan J, Nguyen N. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics. *Thromb Haemost* 2002;**87**:575–9.

- 25- Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton III LJ. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism, a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000;**160**:809–15
- 26- Chasan-Taber L, Stampfer M. Epidemiology of oral contraceptives and cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 1998;**128**:467–77.
- 27- Daly E, Vessey M, Hawkins M, Carson J, Gough P, Marsh S. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996;**348**:977–80.
- 28- Heit J, Silverstein M, Mohr D, Petterson T, O'Fallon W, Melton III L. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, Cohort Study. *Arch Intern Med* 1999;**159**:445–53.
- 29- Shen V, Pollak E. Fatal pulmonary embolism in cancer patients: is heparin prophylaxis justified? *South Med J* 1980;**73**:841–3.
- 30- Prandoni P, Piccioli A, Girolami A. Cancer and venous thromboembolism: an overview. *Haematologica* 1999;**84**:437–45.
- 31- Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton III LJ. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism, a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000;**160**:809–15.
- 32- Reichardt P, Kretzschmar A, Biakhov M, Irwin D, Slabber C, Miller L, et al. A phase III double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of daily lowmolecular weight heparin (dalteparin sodium, Fragmin) in preventing catheter-related complications in cancer patients with central venous catheters. *Clin Oncol* 2002;**21** [abstract 1474].
- 33- Heaton D, Han D, Iner A. Minidose (1 mg) warfarin as prophylaxis for central vein catheter thrombosis. *Intern Med* 2002;**32**:84–8.
- 34- Dvorak H. Abnormalities of haemostasis in malignant disease. In: Colman W, et al, editors. *Haemostasis and thrombosis*. 3rd ed. Philadelphia (PA)7 Lippincott; 1994; p. 1238– 54.
- 35- Sallah S, Wan J, Nguyen N. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics. *Thromb Haemost* 2002;**87**:575–9.
- 36- Sorenson H, Mellekjaer L, Olsen J, Baron J. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000;**343**:1846–50.

- 37- Haddad TF, Greeno EW. Chemotherapy induced thrombosis. *Thrombosis Research* 2006;**118**(5);555-68.
- 38- Buller HR. Primary venous thromboembolism and cancer screening. *N Engl J Med* 1998;**338**:1221-2.
- 39- Kyrle PA, Eichinger S. Deep vein thrombosis. *Lancet* 2005;**365**:1163-74.
- 40- Prandoni P, Lensing AW, Buller HR, A. Cogo A, Prins MH, Cattelan AM, et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med* 1992;**327**:1128-33.
- 41- Eichinger S, Weltermann A, Minar E, Stain M, Schonauer V, Schneider B. Symptomatic pulmonary embolism and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2004;**164**:92-6.
- 42- Shlebak AA, Smith DB. Incidence of objectively diagnosed thromboembolic disease in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy and/or hormonal therapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 1997;**39**:462-6.
- 43- Bauer KA, Jennis AA. Coagulopathic complications of cancer. In: Holland JF, Frei E, Bast RC, Kufe DW, Morton DL, Weichselbaum RR (Eds.). *Cancer medicine*. 3th ed. Philadelphia: Lea Febiger; 1993;p.2314-22.
- 44- Rickles FR, Falanga A. Molecular basis for the relationship between thrombosis and cancer. *Thromb Res* 2001;**102**:215-24.
- 45- Piccoli A, Lensing AW, Prins MH, Falanga A, Scannapieco GL, Ieran M. Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *J Thromb Haemost* 2004;**2**:884-9.
- 46- Baron JA, Gridley G, Weiderpass E, Nyren O, Linet M. Venous thromboembolism and cancer. *Lancet* 1998;**351**:1077-80.
- 47- Lu W, Li L, Gao Y. Thrombosis diseases and lung cancer. (Abstract). *Chin J Tuberc Respir Dis* 2000;**23**:400-2.
- 48- Zielinski CC, Hejna M. Warfarin for cancer prevention. *N Engl J Med* 2000;**342**:1991-3.
- 49- Hillen HFP. Thrombosis in cancer patients. *Ann Oncol* 2000;**11**(3):273-6
- 50- Baron JA, Gridley G, Weiderpass E, Nyren O, Linet M. Venous thromboembolism and cancer. *Lancet* 1998;**351**:1077-80.

- 51- Luzatto G, Schafer AI. The prethrombotic state in cancer. *Semin Oncol* 1990;**17**:147-58.
- 52- Öztürk AB, Kaya Z, Okumuş G, Kıyan E, Arseven O, Ece T. Akciğer kanserinde tromboz: üç olgu sunumu. *Solunum* 2004;**6**:62-6.
- 53- Buccheri G, Ferrigno D, Ginardi C, Zuliani. Haemostatic abnormalities in lung cancer: prognostic implications. *Eur J Cancer* 1997;**33**:50-5.
- 54- Gezer S. Kanser ve tromboz. XXXI. Ulusal Hematoloji Kongresi, VIII. Mezuniyetsonrası eğitim kursu notları, Antalya, 2004;s:75-80.
- 55- Wojtukiewicz MZ, Rucinsca M, Zimnoch L, Jaromin J, Piotrowski Z, Rozanska M, et al. Expression of protrombin fragment 1+2 in cancer tissue as an indicator of local activation of blood coagulation. *Thromb Res* 2000;**97**:335-42.
- 56- Lip GYH, Chin BSP, Blann AD. Cancer and the prothrombotic state. *Lancet* 2002;**3**:27 34.
- 57- Green KB, Silverstein RL. Hypercoagulability in cancer. *Hemat Onc Clin North Am* 1996;**10**:499-530.
- 58- Emekli N. Kanserde hemostatik değişiklikler. 6. Ulusal tromboz, hemostaz ve anjiyoloji kongresi kitabı, İzmir, 2006;s:25-37.
- 59- Hoffman R, Haim N, Brenner B. Cancer and thrombosis revisited. *Blood Rev* 2001;**15**:61-7.
- 60- Bick RL. Cancer-associated thrombosis. *N Eng J Med* 2003;**349**:109-11.
- 61- Var A, Onur E, Şakar A, Ertuğrul G, Çelik P, Özacar R. Akciğer kanseri olgularında IL-1 beta, IL-2, IL-6, TNF alfa düzeyleri. Toraks Derneği 7. Yıllık Kongresi Bildiri Özetleri, Antalya, 2004;s:79.
- 62- Çiftçi A, Altıay G, Demir M, Fared J, Ünlü E, Gül H ve ark. Akciğer kanserinde oral antikoagülan kullanımının sitokinler üzerine etkisi. Toraks Derneği 9. Yıllık Kongresi Bildiri Özetleri, Antalya, 2006;s:165.
- 63- Klepfish A, Schattner A, Lugassy G, Karpatkin S. Trombositler ve kanser. In: Lugassy G, Falanga A, Kakkar AJ, Rickles FR (Eds.). *Thrombosis and cancer*. London: Martin Dunitz; 2004;p:31-46.
- 64- Bromberg ME, Capello M. Cancer and blood coagulation: molecular aspects. *Cancers J* 1999;**3**:132-8.
- 65- Nash GF, Walsh DC, Kakkar AK. The role of the coagulation system in tumor angiogenesis. *Lancet Oncol* 2001;**2**:608-13.

- 66- Falanga A, Marchetti M, Vignoli A. Pathogenesis of thrombosis in cancer. In: Lugassy G, Falanga A, Kakkar AJ, Rickles FR (Eds.). *Thrombosis and cancer*. London: Martin Dunitz; 2004;p:11-28.
- 67- Maxwell GL, Myers ER, Clarke DL. Cost effectiveness of deep venous thrombosis prophylaxis in gynecologic oncology surgery. *Obstet Gynecol* 2000;**95**: 206-14.
- 68- Kakkar AK, Williamson RCN. Antithrombotic therapy in cancer. *Br Med J* 1999;**318**:1571-2.
- 69- Apiyasawat S, Wongpraparut N, Jacobson L, Berkowitz H, Jacobs L, Kotler M. Cisplatin induced localized aortic thrombus. *Echocardiography* 2003;**20**:199-200.
- 70- Togna G, Togna A, Franconi M, Caprino L. Cisplatin triggers thrombotic activation. *Thromb Res* 2000;**99**:503-9.
- 71- Pritchard KI, Paterson AHG, Paul NA, Zee B, Fine S, Pater J. Increased thromboembolic complications with concurrent tamoxifen and chemotherapy in a randomized trial of adjuvant therapy for women with breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;**14**:2731-7.
- 72- Saphner T, Tormey DC, Gray R. Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1991;**9**:286-94.
- 73- Daly E, Vessey M, Hawkins M, Carson J, Gough P, Marsh S. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996;**348**:977–80.
- 74- Otten H-MMB, Mathijssen J, ten Cate H, Soesan M, Inghels M, Richel DJ, et al. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy, an underestimated phenomenon. *Arch Intern Med* 2004;**164**:190–4.
- 75- Grem J, McAtee N, Murphy R, Hamilton J, Balis F, Steinberg S, et al. Phase I and pharmacokinetic study of recombinant human granulocyte—macrophage colony-stimulating factor given in combination with fluorouracil plus calcium leucovorin in metastatic gastrointestinal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 1994;**12**:560–8.
- 76- Donati MB. Cancer and Thrombosis. *Haemostasis* 1994;**24**:43-9.
- 77- Edwards R, Klaus M, Matthews E, McCullen C, Bona R, Rickles F. Heparin abolishes the chemotherapy-induced increase in plasma fibrinopeptide A levels. *Am J Med* 1990;**89**:25–8.

- 78- Feffer S, Carmosino L, Fox R. Acquired protein C deficiency in patients with breast cancer receiving cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil. *Cancer* 1989;**63**:1303-7.
- 79- Randolph, AG, Cook, DJ, Gonzales, CA, Andrew M. Benefit of heparin in central venous and pulmonary artery catheters. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 1998;**113**:165-71.
- 80- Bona RD, Central line thrombosis in patients with cancer. *Curr Opin Pulm Med* 2003;**9**:362-6.
- 81- Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2003;**349**:1227-35.
- 82- Prandoni P. Cancer and thromboembolic disease: how important is the risk of thrombosis? *Cancer Treat Rev* 2002;**28**:133-6.
- 83- Levi M, Cate HT. Disseminated intravascular coagulation. *New Eng J Med* 1999;**341**:586-92.
- 84- 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**:1169-73.
- 85- Arseven O. Pulmoner embolide klinik ve laboratuvar bulguları, tanı yaklaşımı. Metintaş M (Editör). Pulmoner tromboemboli'de. Eskişehir: Metin Ofset Matbaacılık 2001; s:65-110.
- 86- Meniardi MT, van der Graff WTA, va veldhuisen DJ, Runne WJ, Sluiter WJ, de viries EGE ,et al. Cardiovasculer morbidity in long term survivors of metastatic testicular cancer. *J Clin Oncol* 2000;**18**:1725-1732.
- 87- Perrier A. Pulmoner D- dimer for pulmonary embolism: whom should we test? *Chest* 2004;**125**:807-9.
- 88- Rathbun SW, Whitsett TL, Vesely SK, Raskob GE. Clinical utility of D-dimer in patients with suspected pulmonary embolism and nondiagnostic lung scans or negative CT findings. *Chest* 2004;**125**:851-5.
- 89- Gülsün M, Goodman LR. CT for the diagnosis of venous thromboembolic disease. *Curr Opin Pulm Med* 2003;**9**:367-73.
- 90- Demir M. Venöz tromboembolizm. Tanı cephesinde yeni ne var? XXX. Ulusal Hematoloji Kongresi, III. Ulusal Hematoloji İlk Basamak Kurs Notları. İstanbul, 2003; s:57-65.

- 91- Bobek V, Boubelik M, Fiserova A, L'uptovcova M, Vanucci L, Kacprazak G, et al. Anticoagulant drugs increase natural killer cell activity in lung cancer. *Lung Cancer* 2005;**47**:215-23.
- 92- Bergqvist D. Venous thromboembolism in cancer patients. Expanding horizons. *Semin Thromb Hemost* 2002;**28** Suppl 3:19-23.
- 93- Levine MN. Managing thromboembolic disease in cancer patient: efficacy and safety of antithrombotic treatment options in patient with cancer. *Cancer Treat Rev* 2002;**28**:145-9.
- 94- Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, Weg JG, Morris TA, Samama M, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 1998;**114**:561-78.
- 95- Zacharski LR. Anticoagulations in cancer treatment: malignancy as a solid phase coagulopathy. *Cancer Lett* 2002;**186**:1-9.
- 96- Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlsson A, Larfars G, Nicol P, et al. A comparison of six weeks and six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1995;**332**:1661-5.
- 97- Bates SM, Ginsberg JS. Treatment of deep vein thrombosis. *N Eng J Med* 2004;**351**:268-77.
- 98- Arınç S, Özvaran MK, Güngör N, Çelik O, Soğukpınar Ö, Baran İR. Hastanemizde tanı alan akciğer kanserli olguların epidemiyolojik ve histolojik özellikleri. *Akciğer Arşivi* 2005;**6**:149-52.
- 99- Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep vein thrombosis. *N Eng J Med* 1998;**338**:409-15.
- 100- Lee AYY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Lowmolecular-weight heparin versus coumarin for the prevention of recurrent venousthromboembolism in cancer (CLOT). *N Engl J Med* 2003;**349**:146-53.
- 101- Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Celigny PS, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study (CANTHANOX). *Arch Intern Med* 2002;**162**:1729-35.
- 102- Falanga A, Piccioli A. Effect of anticoagulant drugs in cancer. *Curr Opin Pulm Med* 2005;**11**:403-7.

- 103- Bobek V, Kovarik J. Antitumor and antimetastatic effect of warfarin and heparins. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2004;**58**:213-9.
- 104- Schulman S, Lindmarker P. Incidence of cancer after prophylaxis with warfarin against recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000;**342**:1953-57.
- 105- Baron JA, Gridley G, Weiderpass E, Nyren O, Linet M. Venous thromboembolism and cancer. *Lancet* 1998;**351**:1077-80.
- 106- Ege T, Duran E, Yüksel V, Çakır H. Derin ven trombozu etyolojisinde önemli bir etken: malignite. *Gülhane Tıp Dergisi* 2003;**45**:326-30.
- 107- Kakkar AK, Williamson RCN. Antithrombotic therapy in cancer. *Br Med J* 1999;**318**:1571-2.
- 108- Arseven O. Pulmoner embolide klinik ve laboratuvar bulguları, tanı yaklaşımı. Metintaş M (Editör). Pulmoner tromboemboli'de. Eskişehir: Metin Ofset Matbaacılık 2001;s:65-110.
- 109- Eroglu A, Egin Y, Cam R, Akar N. The 19-bp deletion of dihydrofolate reductase (DHFR), methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T, Factor V Leiden, prothrombin G20210A polymorphisms in cancer patients with and without thrombosis. *Ann Hematol.* 2009 Jan;**88**(1):73-6.
- 110- Eroğlu A, Ulu A, Çam R. Prevalence of Factor V Leiden and prothrombin G20210A polymorphisms and risk of venous thrombosis among cancer patients. *J Thromb Thrombolysis* 2007;**23**:31-34.
- 111- Donati MB, Falanga A. Pathogenetic mechanisms of thrombosis in malignancy. *Acta Haematol* 2001;**106**:18-24
- 112- Gale AJ, Gordon SG. Update on tumor cell procoagulant factors. *Acta Haematol* 2001;**106**:25-32
- 113- Levine MN, Lee AY, Kakkar AK. From Trousseau to targeted therapy : new insights and innovations in thrombosis and cancer. *J Thromb Haemost* 2003;**1**:1456-1463.
- 114- Otterson GA, Monahan BP, Harold N, Steinberg SM, Frame JN, Kaye FJ Clinical significance of the FV: Q 506 mutatin in unselected oncology patients. *Am J Med* 1996;**101**:406-412
- 115- Ravin AJ, Edwards RP, Krohn MA, Kelley JR, Christopherson WA, Roberts JM. The Factor V Leiden mutation and risk of venous thromboembolism in gynecologic oncology patients. *Obstet Gynecol* 2002;**100**:1285-1289.

- 116- Ramacciotti E, Wolosker N, Puech-Leao P, Zeratti EA, Gusson PR, del Giglio A, franco RF. Prevalence of Factor V Leiden, FII G20210A, FXIII Val34Leu and MTHFR C677T polymorphisms in cancer patients with and without thrombosis. *Thromb Res* 2003;**109**:171-174
- 117- Kennedy M, Andreescu ACM, Greenblath MS, Jiang H, Thomas CA, Chassereau L, Wong C, Durda P, Cushman M. Factor V Leiden, prothrombin G20210A and risk of venous thrombosis among cancer patients. *Brit J Haematol* 2005;**128**:386-388.
- 118- Pihusch R, Danzl G, Scholz M, Harich D, Pihusch M, Lohse P, Hiller E Impact of Thrombophilic gene mutations on thrombosis risk in patients with gastrointestinal carcinoma. *Cancer* 2002;**94**:3120-3126.
- 119- Mandala M, Curigliano G, Bucciarelli P, Ferretti G, Manucci PM, Colleoni M, Ventura A, Peruzotti G, Severi G, Pelicci PG, Biffi R, Orsi F, Cinieri S, Goldhirsh A. Factor V Leiden and G20210A prothrombin mutations subclavians vein thrombosis in patients with breast cancer and a central venous catheter. *Ann Oncol* 2004;**15**:1590-593
- 120- Lee AY, Levine MN. The prothrombophilic state induced by therapeutic agents in the cancer patients. *Semin Thromb Hemost* 1999;**25**:137-145.
- 121- Levine MN, Gent M, Hirsh J, Arnold A, Goodyear MD, Hrynuik W, et al. The thrombogenic effect of anticancer drug therapy in women with stage II breast cancer. *N Engl J Med* 1988;**318**:404-7.
- 122- Barcelo R, Lopez-Vivanco G, Mane JM, Rubio I, Munoz A, Fernandez R. Distal ischaemic changes related to combination chemotherapy with gemcitabine and cisplatin; descriptions four cases. *Ann Oncol* 2000;**11**:1191-1192.
- 123- Barcelo R, Munoz A, Lopez-Vivanco G. Prospective evaluation of major vascular events in patients with non-small cell lung cancer treated with cis-paltin and gemcitabine. *Cancer* 2005;**104**:1110-1111.
- 124- Anders JC, Grigsby PW, Singh AK. Cisplatin chemotherapy and risk of life threatening thromboembolic events in carcinoma of the uterine cervix; the tip of the ice-berg? *Rev Lit Radiat Oncol* 2006;**1**:14.
- 125- Meniardi MT, van der Graff WTA, va veldhuisen DJ, Runne WJ, Sluiter WJ, de viries EGE, et al. Cardiovasculer morbidity in long term survivors of metastatic testicular cancer. *J Clin Oncol* 2000;**18**:1725-1732.

- 126- Rickles FR, Levine MN, Dvorak HF. Abnormalities of Hemostasis in Malignancy. *Hemostasis and Thrombosis* 2001;**102**:1131-52.
- 127- Kakar AK, Levine M, Pinedo HM, et al. Venous thrombosis in cancer patients: insights from the FRONTLINE survey. *Oncologist* 2003;**8**:381-8.
- 128- Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden. *Blood* 1995;**85**:1504-8.
- 129- Valerio de S, Martinelli I, Manuccio P et al. The risk of recurrent deep vein thrombosis among heterozygous carriers of both factor V Leiden and the G20210A prothrombin mutation. *The New England J Med* Vol 1999;**341**:11:801-806
- 130- Lee Agnes YY, Levine M. The Thrombophilic state induced by therapeutic agents in the cancer patients. *Semin Thromb Hemost* 1999;**25**:137-145.
- 131- Paskauskas S, Pundzius J, Barauskas G. Venous thromboembolism and prophylaxis in cancer patients. *Medicina* 2008;**44**(3) 171-183.
- 132- Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2006;**24**:484-90.
- 133- Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery. *Ann Surg* 2006;**243**:89-95.
- 134- Chew HK, Wun T, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006;**166**:458-64.
- 135- Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer* 2005;**104**:2822-9.
- 136- Alcalay A, Wun T, Khatri V, et al. Venous thromboembolism in patients with colorectal cancer: incidence and effect on survival. *J Clin Oncol* 2006;**24**:1112-8.
- 137- Komrokji RS, Uppal NP, Khorana AA, et al. Venous thromboembolism in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2006;**47**:1029-33.
- 138- Mandala M, Reni M, Cascinu S, et al. Venous thromboembolism predicts poor prognosis in irresectable pancreatic cancer patients. *Ann Oncol* 2007;**18**:1660-5.
- 139- Stein PD, Beemath A, Meyers FA, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am J Med* 2006;**119**:60-8.

- 140- Levitan N, Dowlati A, Remick SC, et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine* 1999;**78**:285–91.
- 141- White RH, Chew HK, Zhou H, et al. Incidence of venous thromboembolism in the year before the diagnosis of cancer in 528,693 adults. *Arch Intern Med* 2005;**165**:1782–7.
- 142- Rodriguez AO, Wun T, Chew H, et al. Venous thromboembolism in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2007;**105**:784–90.
- 143- Tateo S, Mereu L, Salamano S, et al. Ovarian cancer and venous thromboembolic risk. *Gynecol Oncol* 2005;**99**:119–25.
- 144- Chew HK, Wun T, Harvey DJ, et al. Incidence of venous thromboembolism and the impact on survival in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2007;**25**:70–6.
- 145- Chew HK, Davies AM, Wun T, et al. The incidence of venous thromboembolism among patients with primary lung cancer. *J Thromb Haemost* 2008;**6**:601–8.
- 146- Mandala M, Reni M, Cascinu S, et al. Venous thromboembolism predicts poor prognosis in irresectable pancreatic cancer patients. *Ann Oncol* 2007;**18**:1660–5.
- 147- Pritchard KI, Paterson AH, Paul NA, et al. Increased thromboembolic complications with concurrent tamoxifen and chemotherapy in a randomized trial of adjuvant therapy for women with breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Breast Cancer Site Group. *J Clin Oncol* 1996;**14**:2731–7.
- 148- Lin J, Wakefield TW, Henke PK. Risk factors associated with venous thromboembolic events in patients with malignancy. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006;**17**:265–70.
- 149- Deitcher SR, Gomes MP. The risk of venous thromboembolic disease associated with adjuvant hormone therapy for breast carcinoma: a systematic review. *Cancer* 2004;**101**:439–49.
- 150- Lin J, Wakefield TW, Henke PK. Risk factors associated with venous thromboembolic events in patients with malignancy. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006;**17**:265–70.
- 151- Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindier MJ, et al. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost* 2006;**4**:529–35.

