

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KANSER HASTALARINDA TROMBOZ SIKLIĞI

UZMANLIK TEZİ

Dr.Emre ERDEM

Samsun – 2008

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KANSER HASTALARINDA TROMBOZ SIKLIĞI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Emre ERDEM

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. İdris YÜCEL

Samsun - 2008

İÇİNDEKİLER

| | Sayfa |
|---|-------|
| İÇİNDEKİLER | I |
| TABLO LİSTESİ | II |
| ŞEKİL LİSTESİ | III |
| ÖZET | IV |
| ABSTRACT | V |
| 1-GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2-GENEL BİLGİLER | 2 |
| 2.1 HEMOSTAZ | 2 |
| 2.1.1 Primer Hemostaz | 2 |
| 2.1.2 Sekonder Hemostaz | 3 |
| 2.1.3 Koagülasyon Kaskadının Doğal İnhibitörleri | 6 |
| 2.1.4 Fibrinolitik Sistem | 7 |
| 2.2 TROMBOZ | 7 |
| 2.2.1 Venöz Tromboembolizm | 8 |
| 2.2.2 Arteriyel Tromboembolizm | 10 |
| 2.3 KANSER VE TROMBOZ | 10 |
| 2.3.1 Patofizyoloji | 10 |
| 2.3.2 Risk Faktörleri | 14 |
| 2.3.3 Kanser, Tromboz ve Laboratuar | 18 |
| 2.3.4 Kanser Hastalarında Trombozun Klinik Bulguları | 20 |
| 2.3.5 Kanser Hastalarında Trombozun Tedavisi ve Proflaksisi | 23 |
| 3-GEREÇ VE YÖNTEM | 27 |
| 4-SONUÇLAR | 28 |
| 5-TARTIŞMA | 39 |
| 6-KAYNAKLAR | 46 |

TABLO LİSTESİ

| | | Sayfa |
|--------------------|---|--------------|
| Tablo I. | Koagülasyon (Pıhtılaşma) faktörleri | 3 |
| Tablo II. | Trombofili nedenleri | 8 |
| Tablo III. | Derin ven trombozu tahmin testi | 20 |
| Tablo IV. | Hasta grubunun özellikleri | 28 |
| Tablo V. | Hastaların cinsiyeti ile trombozun görülme sıklığı açısından karşılaştırılması | 29 |
| Tablo VI. | Hastaların yaşı ile trombozun görülme sıklığı açısından karşılaştırılması | 30 |
| Tablo VII. | Kanser tiplerine göre tromboz görülen hastaların sayısı ve yüzdesi | 31 |
| Tablo VIII. | Hastaların evrelerine göre tromboz görülme sıklığı | 32 |
| Tablo IX. | Hastaların tanıda uzak organ metastazı olması ile tromboz görülme sıklığı açısından karşılaştırılması | 32 |
| Tablo X. | Hastaların kemoterapi ile tromboz görülme sıklığı açısından karşılaştırılması | 33 |
| Tablo XI. | Hastaların radyoterapi ile tromboz görülme sıklığı açısından karşılaştırılması | 33 |
| TabloXII. | Hastaların tümör cerrahisi ile tromboz görülme sıklığı açısından karşılaştırılması | 33 |
| TabloXIII. | Trombozların görüldüğü hasta takip dönemleri | 34 |
| TabloXIV. | Trombozların tespit edilme zamanları | 34 |
| Tablo XV. | Trombozların görülme yerleri | 35 |
| Tablo XVI. | Tromboz tespit edilen 44 hastada trombozların tespit edilme zamanları | 36 |
| Tablo XVII. | Tromboz tespit edilen 44 hastada trombozların tespit edilme dönemleri | 37 |
| Tablo XVIII | Tromboz tespit edilen 44 hastada trombozların görülme yerleri | 38 |
| Tablo XIX. | Tromboz tespit edilen 44 hastanın tanıları | 38 |

ŞEKİL LİSTESİ

| | Sayfa |
|---|--------------|
| Şekil 1. İntinsik ve ekstrinsik pıhtılaşma yolları | 5 |
| Şekil 2. Yeni koagülasyon kaskadı | 6 |

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ

Kanserli hastalarda tromboza, sağlıklı kişilere göre daha sık rastlanır. Her kanser türünde eşit sıklıkla bulunmaz. Pankreas, over, beyin, böbrek tümörlerinde daha sıktır. Kanserlin evresi, tedavisi ve tümör cerrahisi riski artıran faktörlerdir. Bu çalışmanın amacı kanser hastalarında tromboz sıklığını, ne zaman ortaya çıktığını ve hastanın aldığı tedavilerin tromboz gelişimi üzerine olan etkilerini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Haziran 2007 ile Mayıs 2008 tarihleri arasında Tıbbi Onkoloji polikliniğine başvuran kanser tanısı almış toplam 1003 hasta çalışmaya alındı. Dosyalar retrospektif olarak incelendi. Hastalar yaş, cinsiyet, tanı, evre, tanı anında uzak organ metastazı, takiplerinde tromboz gelişip gelişmediği, cerrahi öyküsü, radyoterapi ve kemoterapi açısından değerlendirildi. Hem semptomatik, hem de asemptomatik trombozu olan hastalar çalışmaya alındı. Tespit edilen trombozlar görüntüleme yöntemleri ile gösterilmişti. İstatiksel analizler Ki Kare testi ile yapıldı. İstatistik anlamlılık değeri $p<0.05$ olarak kabul edildi.

SONUÇLAR

1003 hastanın 29'unda (%2,9) tanıdan sonraki ilk 6 aylık dönemde tromboz saptandı. En sık insidans; böbrek, pankreas, endometrium, baş-boyun ve mide kanserlerinde idi. Tanı anında uzak organ metastazının olması, riski artıran en önemli etken olarak bulundu ($p<0.001$). Kemoterapi, radyoterapi almayan ve tümör cerrahisi geçirmeyen hastalarda tromboz daha sıktı. Bu bulgumuz mevcut çalışmalarla uyuşmuyordu. Tromboz, tanıdan sonraki ilk aylarda daha sık olarak görüldü ($p<0.05$). Hastalarımızda en sık alt ekstremitte derin ven trombozu, ikinci sıklıkla pulmoner emboli vardı.

ABSTRACT

BACKGROUND AND PURPOSE

Patients with cancer have an increased risk of thrombosis compared with healthy people. This increased risk varies between different types of cancer. Tumors of the pancreas, ovarian, brain and kidney have the strongest association with thrombosis. It is also associated with a number of risk factors, stage of cancer, surgery and systemic therapies. The aim of this study is to determine the incidence, time-course and risk factors associated with the development of thrombosis in cancer patients.

MATERIALS AND METHODS

One thousand three cancer patients who were referred to Medical Oncology outpatient clinic between June 2007 and May 2008 were included in the study. The files were examined retrospectively. Patients were evaluated according to age, sex, stage and type of cancer, distant organ metastasis during the diagnosis, thrombosis development during follow-up, history of surgery and treatment modalities (chemotherapy-radiotherapy). Symptomatic or asymptomatic patients with thrombosis were included in the study. The development of thrombosis was demonstrated with imaging methods. For statistical analyses Ki-square test was used. Statistical significance value accepted was $p < 0.05$.

RESULTS

Among 1003 patients; thrombosis was determined in 29 (2,9%) patients in the first six month after the diagnosis. Commonly; it was detected in renal, pancreas, endometrium, head/neck and gastric cancers, respectively. The presence of distant organ metastasis during the diagnosis was found as the most important etiologic factor for thrombosis ($p < 0.001$). It was more frequent in the patients who didn't have chemotherapy and radiotherapy and also who didn't undergo tumor surgery. This finding was not correlated with the literature. We determined that thrombosis was commonly found in the first couple of months just after the diagnosis ($p < 0.05$). In our patients; the most frequent type was deep venous thrombosis in the lower part of the extremity and secondly pulmonary embolism.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser ve tromboz arasındaki ilişki 1860'lı yıllardan beri bilinmektedir (1). Tromboembolizm kanser ve tedavisinin önemli bir komplikasyonudur. Kanser kendisi riski artırırken, santral venöz kateterler, geçirilmiş tümör cerrahisi, kemoterapi, hormon replasman tedavisi ve immobilizasyon da bu hastalarda riski artıran diğer faktörlerdir (2, 3). Tromboz her malignenside eşit sıklıkla görülmez. Pankreas, over, beyin, böbrek tümörlerinde daha siktir (2, 4). Kanser hastalarındaki önemi ise, hastanın yaşam süresini kısaltmasıdır (4).

Bu çalışmada kanser hastalarında tromboz sıklığı, hastalığın evresinin, hastanın yaşının, geçirdiği tümör cerrahisinin, aldığı kemoterapi ve radyoterapinin tromboz gelişmesi üzerine olan etkileri araştırılmıştır. Ayrıca hangi tip tümörlerde daha sık görüldüğü ve tanıdan ne kadar süre sonra ortaya çıktığı araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HEMOSTAZ

Hemostaz, damarlar içinde dolaşan kanın damar dışına çıkmasını engelleyen ve bir hasar oluştuğunda kanamayı durduran mekanizmaya denir (5). Normal hemostaz pıhtılaşmayı sağlayan mekanizmalar ile pıhtılaşma karşıtı mekanizmaların dengede tutulmasını sağlar. Hemostaz mekanizması bozulunca iki patolojik durum ortaya çıkar. Biri hemostaz işlevinin yetersizliği sonucu kanamaya eğilim, diğeri ise hemostaz sürecinin abartılmış bir şekilde gelişiminin sonucu olan trombozdur.

Hemostaz işlevinde kan damarları, trombositler ve pıhtılaşma faktörleri yer alır. Bir damar travmatize olduğu zaman ilk önce vazokonstriksiyonla kan akımı yavaşlatılır. Ardından trombositlerin oluşturduğu küme tarafından damardaki gedik kapatılır. Kanamanın geçici olarak durdurulmasını sağlayan bu olaya primer hemostaz adı verilir. Damar hasarından birkaç dakika içinde tamamlanan primer hemostaz özellikle küçük damarlar için önemlidir. Primer hemostaz geçici olup, kısa süreli kanamayı önler. Sekonder hemostaz ise pıhtılaşma reaksiyonlarının sonucunda fibrin oluşumuyla sonuçlanır. Kan akımının etkisiyle kolayca dağılabilen bir trombosit kümesi olan primer hemostaz tıkaçı, fibrin lifleriyle pekiştirilerek sağlam bir yapı kazanır. Sekonder hemostaz özellikle büyük damarlar için önemlidir. Damar hasarından saatler ya da günler sonra ortaya çıkabilen geç kanamaları önler. Hemostaz tıkaçının oluşumundan hemen sonra damarın onarımı başlar. Fibrin kitlesi, fibrinolitik sistem tarafından eritilerek ortadan kaldırılır. Damardaki defekt endotel hücreleri ile kapatılır (6).

2.1.1 Primer Hemostaz

Travma sonucu endotel hasarı oluşunca subendotelial dokuda bulunan kollajen açığa çıkar. Trombositler bu kollajene yapışır. Kollajene yapışma, trombosit membranındaki kollajen reseptörü glikoprotein (GP) Ia/IIa aracılığı ile olur. Normal adezyon için von Willebrand faktörüne de (vWF) ihtiyaç vardır (6). Dolaşımdaki yüksek molekül ağırlıklı vWF multimerleri hasarlı alandaki kollajene ve trombosit üzerindeki GP Ib/IX (vWF reseptörü) proteinine bağlanır. Bu bağlanma ile adezyon stabilize edilir (7). Kollajene adezyon sonucu aktive olan trombositler, granüllerdeki maddelerini dışarı verirler. Yeni trombositler hasarlı bölgeye çekilir (6). Trombosit üzerinde bulunan bir diğer reseptör GPIIb/IIIa (fibrinojen reseptörü) yüksek afiniteli

hale gelir. Bu sayede trombositler plazmadaki fibrinojeni bağlamak için elverişli hale gelirler (7).

2.1.2 Sekonder Hemostaz

Koagülasyon faktörlerinin sırasıyla aktivasyonu sonucu fibrinojenin fibrine dönüşmesi ve takiben fibrinin polimerizasyonu ile bir fibrin tıkaçının oluşması sürecine koagülasyon kaskadı denilir. Pıhtılaşma faktörleri Romen rakamları ile adlandırılmışlardır. Aktif olmayan formlar sadece rakamla gösterilirken, aktif koagülasyon faktörlerinde Romen rakamının yanına bir “a” takısı eklenir (7). Faktörlerden prekallikrein (Fletcher faktörü) ve yüksek molekül ağırlıklı kininojen (Fitzgerald faktörü) için numara verilmemiştir. Daha önce faktör VI olarak numaralandırılan faktör, faktör V’in aktif şekli olduğundan listeden çıkartılmıştır (6). Tablo I’de koagülasyon faktörleri gösterilmiştir.

Tablo I. Koagülasyon (Pıhtılaşma) faktörleri

| | |
|-------------|--|
| Faktör I | Fibrinojen |
| Faktör II | Protrombin |
| Faktör III | Doku faktörü , Doku tromboplastini |
| Faktör IV | Kalsiyum |
| Faktör V | Labil Faktör , Proakselerin |
| Faktör VII | Prokonvertin |
| Faktör VIII | Antihemofilik Faktör A, Antihemofilik faktör |
| Faktör IX | Antihemofilik Faktör B , Christmas faktörü |
| Faktör X | Stuart Prower Faktörü |
| Faktör XI | Plazma tromboplastin antesedan |
| Faktör XII | Hageman faktörü |
| Faktör XIII | Fibrini stabilize edici faktör. |

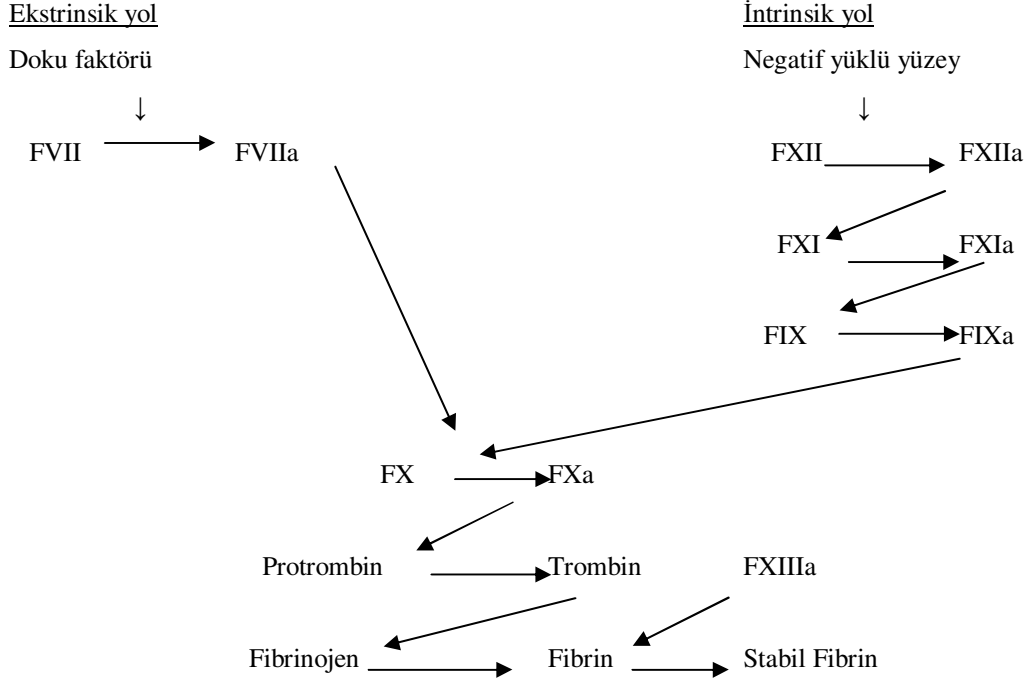
Klasik anlayışta, in vitro olarak, koagülasyon kaskadı birbirinden bağımsız olan intrinsik ve ekstrinsik yol olarak iki farklı şekilde tanımlanmıştır. Bu iki yol Faktör X’nun aktifleşmesi noktasında birleşir. Faktör X ‘dan fibrin oluşumuna dek devam eden yola da ortak yol adı verilir (7).

a) İntrensik Pıhtılaşma Yolu (Kontakt Aktivasyon Yolu):

İntrensik yol, negatif yüklü bir yüzeyle temas eden faktör XII'nin faktör XIIa'ya dönüşmesi ile başlar. Bu aktivasyon için prekallikrein ve yüksek molekül ağırlıklı kininojen gereklidir. Faktör XIIa, daha sonra faktör XI'i faktör XIa'ya; faktör XIa, faktör IX'u faktör IXa'ya ; faktör IXa da son olarak faktör X'u faktör Xa'ya (Faktör VIIIa, kalsiyum, fosfolipit varlığında) aktifleştirir. Bu aşamadan sonra ortak yol başlar (7). Bu reaksiyon ağırlaşmış trombositlerin yüzeyinde oluşur. Faktörlerin trombosit fosfolipitlerine bağlanması kalsiyum iyonu köprüleriyle sağlanır. Faktör IXa ve faktör VIIIa'dan oluşan komplekse "tenase" adı verilir. Bu kompleksin işlevi faktör X'u aktive etmektir. Faktör X aktive olduktan sonra trombositlere bağlı faktör Va ile oluşturduğu komplekse "protrombinaz" denir (6). Protrombinaz , protrombini trombin haline getirir. Trombin, fibrinojeni küçük peptidlere (fibrinopeptid A ve B) ayırarak fibrin monomerlerini oluşturur. Bu monomerler birleşerek fibrin polimerlerini (fibrin pıhtısı) meydana getirirler. Faktör XIII, kalsiyum iyonları aracılığı ile fibrin polimerlerini çapraz bağlarla stabilize eder ve sıkı fibrin tıkaçının oluşmasını sağlar. Trombin ayrıca faktör V , faktör VIII ve faktör XIII'ü de aktive eder (6, 7).

b) Ekstrinsik Pıhtılaşma Yolu (Doku Faktörü Yolu) :

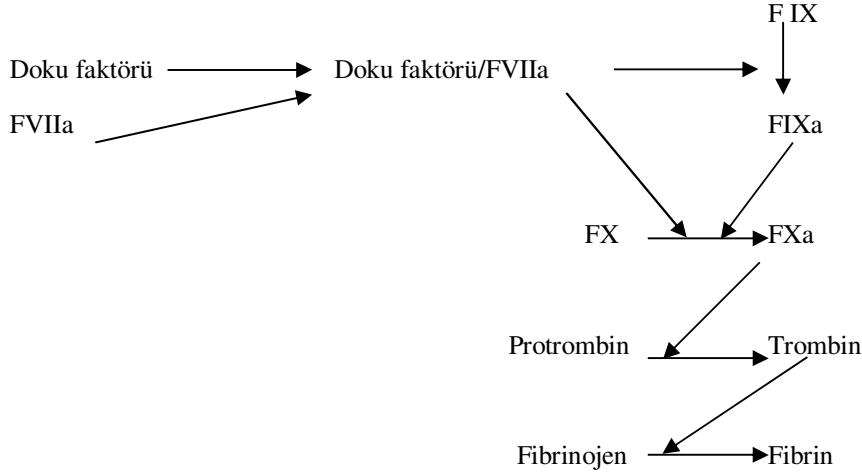
Ekstrinsik yol, doku faktörünün kan ile teması sonrasında başlar. Doku faktörü hücre membranlarının hemen hemen tümünde bulunan bir glikoprotein fosfolipit kompleksidir. Özellikle akciğer, beyin, plasenta ve damarların adventisiya tabakası doku faktöründen zengindir. Normalde endotel yüzeyinde veya kan hücrelerinin üzerinde bulunmaz. Açığa çıkan doku faktörü önce dolaşımda bulunan az miktarda faktör VIIa ile reaksiyona girerek doku faktörü–faktör VIIa kompleksini oluşturur. Bu kompleks faktör X'u faktör Xa' ya çevirerek ortak yolu başlatır (7). Şekil 1'de intrinsik ve ekstrinsik pıhtılaşma yolları gösterilmiştir.



Şekil 1. İntrinsik ve ekstrinsik pıhtılaşma yolları

c) İnvivo Koagülasyon (Yeni Anlayış):

Günümüzde yukarıda bahsedilmiş olan intrinsik ve ekstrinsik yollardan farklı olarak (klasik kaskad hipotezinden farklı olarak) pıhtılaşmada, farklı yolların söz konusu olmadığı, pıhtılaşmanın tek yoldan (doku faktörü yolu) başladığı kabul edilir. Vasküler hasar sonucu açığa çıkan doku faktörü, faktör VIIa ile bağlanarak bir kompleks oluşturur. Doku faktörü–faktör VIIa kompleksi, faktör IX ve faktör X’u aktive eder. Endotelden salınan spesifik bir inhibitör, doku faktörü yolu inhibitörü (tissue factor pathway inhibitor-TFPI) hızla doku faktörü-faktör VIIa-faktör Xa kompleksini inaktive eder. Böylece doku faktörü–faktör VIIa kompleksinin daha fazla faktör X’u aktive etmesini önler. Doku faktörü–faktör VIIa kompleksinin in vivo olarak başlıca görevi faktör IX’u, faktör IXa’ya aktive etmektir. Faktör IXa daha sonra faktör X’u faktör Xa’ya çevirir (6, 7). Şekil 2’de yeni koagülasyon kaskadı gösterilmiştir.



Şekil 2. Yeni koagülasyon kaskadı

2.1.3 Koagülasyon Kaskadının Doğal İnhibitörleri

Son derece hızlı olabilen koagülasyon kaskadının sadece gereken yerle sınırlı kalması için kontrol altında tutulması ve sıkı denetlenmesi gerekir. Normal kan akımı, aktive olmuş pıhtılaşma faktörlerinin, yerel konsantrasyonlarını azaltır. Pıhtılaşma bölgesinden kan akımı ile uzaklaştırılan aktif durumdaki faktörler, karaciğerde hepatositler tarafından parçalanarak yok edilirler (7).

Antitrombin (Antitrombin III eski adıdır) :Trombini nötralize eden en önemli inhibitördür. Ayrıca faktör IX , faktör X , faktör XI ve faktör XII'nin aktive şekillerini de inhibe eder. Heparin (veya endotel hücreleri üzerinde bulunan heparan sülfat) antitrombine bağlanır ve antirombini aktive eder.

Protein C ve Protein S : Koagülasyonu faktör Va ve faktör VIIIa'yı inaktive ederek kontrol altında tutarlar. Trombin, damar intima yüzeyinde bulunan trombomodulin ile bağlandıktan sonra meydana gelen trombin-trombomodulin kompleksi, protein C'yi aktive eder. Aktive protein C, kofaktör protein S ile birlikte faktör VIIIa ve faktör Va'nın nötralizasyonunu sağlar (6, 7).

Doku faktörü inhibitörü (TFPI): Trombositlerde ve endotel yüzeyine bağlı olarak bulunur. Endotele bağlı TFPI heparin infüzyonu ile plazmaya salınır. TFPI, faktör Xa'yı ve doku faktörü-faktör VIIa kompleksini inhibe eder (6).

2.1.4 Fibrinolitik Sistem

Fibrinin eritilmesi (fibrinoliz, pıhtının eritilmesi) fibrinolitik sistem tarafından sağlanır. Plazmada bulunan plazminojen inaktif haldedir. Plazminojen primer olarak endotel hücrelerinden salınan doku tipi plazminojen aktivatörü (t-PA) ile aktive edilir. Plazminojen aynı zamanda ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü (u-PA) ve streptokinaz ile de aktive olabilir. Plazminojen, aktif enzimi olan plazmine çevrildikten sonra fibrini parçalar ve fibrin yıkım ürünleri (fibrin degradation products- FDA) ortaya çıkar. Fibrin yıkım ürünleri, koagülasyonu ve trombosit agregasyonunu inhibe eder. Plazmin, fibrin pıhtısından başka fibrinojen, faktör V, faktör VIII gibi pıhtılaşma faktörlerini de hidrolize eder. Bu nedenle fibrinolitik sistemin aşırı çalışması tehlikelidir. Ciddi kanamalara yol açabilir ve mutlak kontrol edilmelidir. Fibrinolizin sınırlı kalmasını sağlayan kontrol mekanizmalarından biri, plazmin aktivitesinin sadece fibrin pıhtısının yüzeyinde lokalize kalmasıdır. Bir diğer kontrol mekanizması da, plazminin inhibe edilmesidir. Plazminin en önemli inhibitörü alfa-2 antiplazmindir. Alfa-2 antiplazmin, plazmini hızla bağlar ve inaktive eder. t-PA'nın primer inhibitörü plazminojen aktivatör inhibitörü -1 (PAI-1) dir. İkinci bir t-PA inhibitörü de plazminojen aktivatör inhibitörü -2 (PAI-2) dir (6, 7).

2.2.TROMBOZ

Tromboz yanlış yerde hemostaz olmasının veya uygun olmayan ve kontrolsüz hemostazın bir sonucu olarak düşünülebilir. "Trombofili" tromboza eğilimi yansıtan bir terimdir ve hiperkoagülasyon durumları için kullanılır. "Hiperkoagülabilité" kanın pıhtılaşmaya eğiliminin artışı ya da hemostatik dengenin tromboza kayan değişiklikleridir.

Tromboza eğilim yaratan durumları Virchow tanımlamıştır. "Virchow triadı"da denir. Bunlar damar duvarı anormallikleri , kanda pıhtılaşmaya eğilim ve kan akımındaki bozukluklardır. Tromboz etiyojisi kalıtsal veya edinsel olabilir. Tromboza eğilim yaratan bir faktör varlığında gelişen (örneğin cerrahi girişim, travma, uzun süreli hareketsizlik gibi) tromboemboli edinsel trombofilidir. Bu gibi faktörlerin yokluğunda gelişen , genç yaşta görülen (40-45 yaşından önce), atipik yerleşimli olan tromboz (üst ekstremitelerde hepatik, portal ve serebral venlerde), ailede tromboz hikayesi olması kalıtsal trombofiliyi düşündürür (6, 7). Tablo II'de trombofili nedenleri gösterilmiştir.

Tablo II. Trombofili nedenleri

| A)Kalıtsal Nedenler |
|---|
| Faktör V Leiden (aktive protein C direnci) |
| Antitrombin III eksikliği |
| Protein C eksikliği |
| Protrombin 20210G mutasyonu |
| Hiperhomosisteinemi |
| Disfibrinojenemi |
| Plasminojen eksikliği |
| t-PA eksikliği |
| PAI yüksekliği |
| B) Edinsel nedenler |
| İleri yaş |
| Staz (immobilizasyon, cerrahi girişim, kalp yetmezliği) |
| Hiperviskosite |
| Antifosfolipit sendromu |
| Miyeloproliferatif hastalıklar |
| Gebelik , postpartum dönem |
| Östrojen , oral kontraseptif kullanımı |
| Kanser /kemoterapi ilaçları |
| Obesite |
| Nefrotik sendrom |
| Travma /kırık |

2.2.1 Venöz Tromboembolizm

Virchow vasküler zedelenmenin, stazın ve hiperkoagülabilitenin trombotik hastalıklarla ilgili olduğunu öne sürmüş ve bu anormalliklerin hem arteriyel hem de venöz tromboembolizmi olan hastalarda bulunduğunu söylemiştir. Venöz tromboembolizm gelişiminde bu 3 faktör günümüzde de güncelliğini korumaktadır.

Venöz tromboz başlıca kan dolaşımının yavaşladığı ya da staz durumunun mevcut olduğu venlerde görülür. Bu yüzden alt ekstremitelerde daha sıktır (8).

Venöz tromboembolizm gelişmesine yol açan risk faktörlerine ayrı ayrı bakacak olursak:

a) Venöz Staz :

Venöz staz, immobilizasyon (hastanede yatan, cerrahi geçirmiş, inmesi olan...), venöz basınçta artma (variköz venler, venöz yetmezlik, kalp yetmezliği), hiperviskosite (polistemi, hipergamaglobulinemi) sonucu gelişebilir. Hiperviskositeye yol açan nedenler kan akışkanlığını azaltıp, özellikle yaşlılarda staz oluştururlar (9). Ayrıca tümörün vene yaptığı bası sonucu da venöz staz gelişebilir (8). Venöz staz özellikle alt ekstremitelerde venöz tromboz gelişimine yol açar. Venöz stazın olduğu yerde kan akımında durgunluk olur, bu da lokal hipoksiye neden olur. Lokal hipoksi de endotel hücrelerinden faktör X aktivatörü salınımını artırır (8, 9). Ayrıca, dolaşımında stazın olduğu yerde biriken aktive pıhtılaşma ürünleri lokal trombin oluştururlar. Trombin bir taraftan fibrinojeni fibrine dönüştürürken, diğer taraftan da trombositleri kümeleştirir. Bu şekilde venöz tromboz oluşur (6).

b) Vasküler Zedelenme:

Damar zedelenmesi sonucu, hasarlı endotel hücrelerinde ve hasarlı bölgeye gelen monositlerde doku faktörü artar. Böylece pıhtılaşma yolu aktive olur. Trombosit adezyonu ve agregasyonu gerçekleşir. Vasküler endotel zedelenmesi, direkt olarak travma, cerrahi veya santral venöz kateter takılması sonucu olabilir. İndirekt yoldan damar zedelenmesine ise kemoterapiler, vaskülitler, sepsis ve hiperhomosisteinemi yol açar. İndirekt zedelenme yapan nedenler, IL-1, TNF alfa gibi inflamatuvar sitokinlerin salınımını artırarak, düşük oksijen gerilimine neden olarak ve endotoksin salgılayarak vasküler hasara yol açarlar (8, 9).

c) Hiperkoagülasyon:

Kan pıhtılaşma sistemi, doğal antikoagülasyon ve fibrinolitik sistemi aşacak şekilde aktive olursa, hiperkoagülasyon olur ve tromboz meydana gelir. Kalıtsal (Faktör V Leiden, protein C ve protein S eksikliği gibi) ve edinsel (kanser, hormon replasman tedavisi, antikardiolipin antikorlar, nefrotik sendrom) trombofili nedenleri hiperkoagülabiliteye yol açarlar (9).

2.2.2 Arteriyel Tromboembolizm

Arteriyel trombüs genelde aterosklerozun bir komplikasyonu olarak ortaya çıkar. Ateroskleroz koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık ve periferik arter

hastalığının en sık sebebidir. Arteriyel daralmaya yol açar. Böylece kan akımında azalma ve oksijen ihtiyacının arttığı egzersiz gibi durumlarda iskemik semptomlar gelişir. Arter tamamen tıkanırsa doku infarktı meydana gelir. Arteriyel tıkanma genelde aterosklerotik plağın rüptürü yada plakta fissür oluşması sonucu oluşur. Plağın fissürü veya rüptürü tromboza eğilim yaratır, trombosit ve fibrinden oluşan trombus oluşumunu tetikler (8). Bu tür trombüsler az miktarda eritrosit içerirler, başlıca trombositlerden meydana gelirler ve soluk renktedirler.

Aterosklerotik damar hastalığı dışında arteriyel tromboz, nadir de olsa malignensilerde, trombositozda, miyeloproliferatif sendromlarda, oral kontraseptif kullanımında hiperhomosisteinemi ve yaygın damar içi pıhtılaşmasında da görülür.

Arteriyel trombotik olaylar başlıca kendini, miyokard iskemisi ve infarktüsü, serebrovasküler oklüzif hastalık, oklüzif periferik arter hastalığı olarak gösterir (6).

2.3 KANSER ve TROMBOZ

Kanser ve tromboz arasındaki ilişki ilk defa 1800'lü yılların ortasında Armand Trousseau tarafından belirtilmiştir (1). Sonra yapılan çeşitli çalışmalarda da kanserli hastalarda tromboz sıklığının arttığı gösterilmiştir. Bir çalışmada kanserli hastalarda, kanser olmayan topluma göre 4,1 kat artmış tromboz riski bulunmuştur. Hasta eğer kemoterapi alırsa bu risk 2 kat daha artar (10). Trombozu olan kanser hastalarının, tromboembolik komplikasyonu olmayan hastalara göre yaşam süresinin kısaldığı tespit edilmiştir (4). Tromboembolizm, gizli kanserin başlangıç bulgusu olabileceği gibi ileri evre metastatik kanserli hastalarda da görülebilir (11).

2.3.1. Patofizyoloji

Kanser hücreleri birçok farklı mekanizma ile hiperkoagülasyona yol açarlar (2).

a) Akut Faz Reaktanları ve İnflamatuar Sitokinler:

Proinflamatuar sitokinlerin ve akut faz reaktanlarının, malignensilerde sıklıkla arttığı tespit edilmiştir. Tümör hücreleri lökositleri ve vasküler endoteli etkileyen sitokinleri üretebilir. Tümör nekroz faktör (TNF) ve interlökin-1 (IL-1) tümör hücresinden salınan iki önemli sitokindir. TNF alfa ve IL-1, vasküler endotel hücrelerinde ve monositlerde doku faktörünü artırır (12). Aynı zamanda bu sitokinler trombin için reseptör olan trombomodulin salınımını azaltırlar, böylece antikoagülan protein C sisteminin aktivasyonunu önlerler (2, 13). Sitokinler, ayrıca PAI-1 üretimini

artırıp, fibrinolitik cevabı azaltırlar (13). Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) tümör hücreleri tarafından salınan diğer önemli bir sitokindir. VEGF, endotel hücrelerinde, monosit ve makrofajlarda doku faktörü üretimini artırır (12). Aynı zamanda tümörün yeni damar oluşturmasında da rol oynar (14). Bu şekilde tümör hücreleri tarafından salınan sitokinler, hiperkoagülasyona yol açarlar.

Dolaşımdaki faktör VIII seviyesi de kanserin neden olduğu inflamasyondan etkilenir ve kanda artar (15). Faktör VIII seviyesinin artmasına bağlı olarak kanda von Willebrand faktörü de artar, bu da venöz tromboembolizme yatkınlık oluşturur (16).

b)Kanser Prokoagülanı:

Kanser prokoagülanı vitamin K bağımlı sistein proteinazdır. Faktör VII'den bağımsız olarak faktör X'u, faktör Xa'ya çevirir. Kanser hastalarının dokularında ve kanlarında bulunur. Normal hücrelerde bulunmaz (17). Akciğer, over, prostat, kolon, böbrek ve meme kanserlerinde erken evrelerde arttığı gösterilmiştir (18). Kanser prokoagülanı aynı zamanda trombine benzer mekanizma ile trombosit aktivasyonunu artırır (19).

c)Doku Faktörü:

Doku faktörü hücre yüzey glikoproteinidir. Uygun stimülasyon ile monosit, nötrofil ve endotelial hücrelerin yüzeyinde belirir. Faktör VIIa ile reaksiyona girerek, doku faktörü-faktör VIIa kompleksini oluşturur ve bu kompleks faktör X ve faktör IX'u aktive eder (6, 7). Neoplastik hücrelerin yüzeyinde de bulunur. Kanser hastalarında, inflamasyonun artmasına bağlı olarak, hem tümör hücrelerinde, hem de normal hücrelerde seviyesi artar. Koagülasyon, doku faktörünün malign hücrelerin yüzeyinde görülmesi ile direkt olarak veya inflamatuvar uyarı sonucu endotel hücrelerinde, monositlerde, makrofajlarda ve fibroblastlarda doku faktörünün artması ile indirekt olarak başlayabilir (20).

Tümör hücrelerinin yüzeyindeki doku faktörü, VEGF salınımını artırır, sonrasında ise VEGF doku faktörünü artırır (21). Doku faktörü böylece sinyal iletiminde ve anjiogenezin bir sonucu olan, tümör büyümesi ve bazı kanserlerin metastaz yapmasında rol oynar (22). Doku faktörünün sentezi normal hücrelerde çok sıkı kontrol edilir ve aktive olmamış endotel hücrelerinden, monositlerden ve makrofajlardan salınmaz. IL-1 β , TNF- α gibi inflamatuvar sitokinler ve bakteriyel lipopolisakkaritler bu hücrelerin yüzeyindeki doku faktörü seviyesini artırır (14).

d) Mikropartikül:

Mikropartiküller, genelde çekirdekli hücrelerden köken alan, çeşitli stimülasyonlar veya apoptoz sonucu hücre membranlarından dökülen fosfolipit veziküllerdir. Kan dolaşımı trombositlerden, lökositlerden, endotel hücrelerinden ve diğer başka hücre tiplerinden köken alan, hücre membran mikropartikülleri içerir. (23). Mikropartiküller normal sağlıklı kişilerde de bulunabilir. Hiperkoagüle durumlarda ve damar zedelenmelerinde arttığı tespit edilmiştir. Trombüs oluşumunda rol oynarlar (24).

Travma ile endotel hücreleri zedelenince, Weibel–Palade cisimciğinde depolanan P-selektin endotel hücre yüzeyinde belirir. Ayrıca hasar sonucu, trombositler de aktive olur ve trombositlerin granüllerinde depolanmış olan P-selektinin, trombosit yüzeyindeki seviyesi artar. P-selektin bir adezyon molekülüdür. P-selektin reseptörü, P-selektin glikoprotein ligand-1 (PSGL-1) dir. PSGL-1, nötrofil ve monosit membranlarında bulunur. P selektinin, PSGL-1'e bağlanması lökosit ve trombositlerin hasarlı bölgeye çekilmesine ve trombüs oluşumuna yardımcı olur. P-selektin, PSGL-1 etkileşmesi hücre yüzey membranlarında gerçekleşir ve bu etkileşim lipit veziküllerin oluşmasına yol açar. Lipit vezikülleri de daha sonra mikropartikül olarak dökülürler. Mikropartiküller, yüzeylerinde doku faktörü ve PSGL-1 içeren, oldukça trombojenik veziküllerdir (25).

Mikropartiküller, koagülasyon sistemini birçok yol ile aktive edebilirler. Bu özellikleri doku faktörü ve fosfatidilserin salgılamalarına bağlanmıştır. (26). Trombüs üzerinde yapılan çalışmalarda, damar duvarı kökenli doku faktörü hariç tutulup trombüs incelendiği zaman , trombusün sadece trombosit ve fibrinden oluşmadığı aynı zamanda önemli miktarda doku faktörü içerdiği tespit edilmiştir. Bu doku faktörünün mikropartikül kaynaklı olduğu bulunmuştur. Daha sonra, damar duvarı kökenli doku faktörünün trombosit aktivasyonunun başlamasında rol oynadığı, trombüs oluşumunda ve fibrin depolanmasında ise hemopoetik hücre kökenli mikropartiküllerden köken alan doku faktörünün rol oynadığı anlaşılmıştır. Trombosit kökenli mikropartiküller, prokoagülan anyonik fosfolipitler (fosfatidilserin gibi) açığa çıkarırlar. Bunlar da trombosit aktivasyonunda rol oynarlar. (27). Mikropartiküller ayrıca faktör VIII, faktör IXa ve faktör Va'ya bağlanırlar. Böylece tenase ve protrombinaz komplekslerini aktive edip, trombin oluşumuna yol açarlar (26).

Tümör hücrelerinden köken alan mikropartiküllerin hiperkoagülabiliteye yol açabileceği ilk defa 1981 yılında gösterilmiştir (28). Çeşitli tümör hücrelerinin mikropartikül oluşturduğu, bunların da prokoagülan özellikte olduğu gösterilmiştir (29). Prokoagülan özellikleri, içerdikleri doku faktörüne bağlıdır. Ayrıca protrombinazı da aktive edebilirler (30). Mikropartikül kökenli doku faktörünü ve P-selektin seviyelerinin kanser hastalarında, sağlıklı kişilere göre daha fazla arttığı tespit edilmiştir. Bu da kanserin hiperkoagüle özelliğine katkıda bulunur (24, 31).

e)Fibrinolitik Moleküller:

Tümör hücreleri fibrinolitik sistemi kontrol eden proteinleri sentezleyebilir. Bu proteinler ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü (u-PA), doku tipi plazminojen aktivatörü (t-PA), plazminojen aktivatör inhibitör-1(PAI-1) ve plazminojen aktivatör inhibitör-2 (PAI-2) dir. u-PA, en yaygın sentez edilen aktivatördür. Tümör hücrelerinde fibrinolitik sisteme ait çeşitli reseptörler de vardır. (Örneğin ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörü-uPAR). Bu reseptörler sayesinde fibrinolitik sistemin aktivasyonu kolaylaşır. Fibrinolitik sistem aktivasyonu da kanamaya yol açabilir (Akut promiyelositik lösemide olduğu gibi). PAI seviyesi artarsa veya plazmanın fibrinolitik aktivitesinde bozulma olursa, solid tümörlerde olduğu gibi venöz tromboz gelişir. Bunun dışında t-PA, u-PA, uPAR, PAI-1 ve 2'nin tümör invazyonu, proliferasyonu ve metastazında rol oynadıkları gösterilmiştir (14).

f)Hücre-Hücre Etkileşmesi :

Tümör hücreleri, endotel hücreleri, trombositler, lökositler, monosit ve makrofajlar ile karşılıklı olarak etkileşirler. Hem tümör hücrelerinin yüzeyinde, hem de sağlıklı hücrelerin yüzeyinde yapışıcı özellikteki integrinler bulunur, bu sayede malign hücreler ile normal hücreler direkt olarak etkileşebilir. Ayrıca sitokin salgılayarak, indirekt yoldan da normal hücreler ile etkileşirler. Bu sitokinlerden biri de VEGF dır. VEGF endotel hücreleri ve makrofajlar için kemotaktik özelliindedir (14). Malign hücreler, trombosit adezyon ve agregasyonunu da ADP, trombin gibi faktörleri salgılayarak artırır (13). Tümör hücreleri normal hücrelere yapışınca lokal olarak pıhtılaşmayı aktive ederler ve trombüs oluşumunu kolaylaştırır, adezyon artınca sitokin salgılayarak lökosit ve trombositleri de bölgeye çekerler (3).

2.3.2 Risk Faktörleri

1. Katater ile İlişkili Tromboz

Santral venöz kateterler, kanserli hastalarda kemoterapi, kan ürünleri ve parenteral nutrisyon vermek için kullanılırlar (32). Bununla beraber kateter takılan venin trombozu önemli bir komplikasyondur (33, 34). Pulmoner emboli ve postflebitik sendroma yol açabilir. Kateter ile ilişkili trombozda direkt endotel hasarının major rol oynadığı kabul edilir. Bunun dışında kateterin tipi, enfeksiyonu, takıldığı yer ve önceden takılan kateterler de tromboz riskini etkiler (34). Santral venöz kateteri olan tüm hastalara semptomu olup olmadığına bakılmaksızın dopler venografinin yapıldığı çalışmalar vardır. Bu çalışmalarda santral venöz kateteri olan hastaların ortalama %41'inde (%12-%74) kateter takılan venede trombüs tespit edilmiştir. Bunların %29'u (%5-62) asemptomatik , %12'si (%5-54) semptomatik bulunmuştur (33).

Kanserin tipi de santral venöz kateterli hastalarda tromboz riskini etkileyebilir. Bir çalışmada akciğer adenokarsinomu olan, santral venöz kateterli hastalarda venöz tromboz %45 sıklıkla görülürken, baş boyun kanserli hastalarda %9 oranında tespit edilmiştir. Bu durum farklı malignansilerin, koagülasyon sistemini farklı şekilde aktive etmelerine ve kandaki doku faktörü düzeylerine bağlanmıştır (35). Antitrombin seviyesinin düşük olmasının da kateter ile ilişkili tromboz riskini artırdığı gösterilmiştir (36). Santral venöz kateteri bulunan kanserli hastalarda yapılmış başka bir çalışmada tromboz riskini artıran en önemli iki etkenin, daha önceden santral venöz kateterin takılmış olması ve kateter takılırken birden fazla teşebbüs yapılmasının olduğu gösterilmiştir. Bu iki durumda damar duvarı travması ve endotel hasarı yaparak kateter ile ilişkili tromboz gelişmesine yol açarlar (34).

2. Kemoterapi ile İlişkili Tromboz

Kemoterapi venöz tromboz gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Değişik çalışmalarda, kemoterapi alan hastalarda tromboz sıklığı farklı oranlarda bulunmuştur. Bir çalışmada malign hastalık nedeni ile kemoterapi alan hastalarda yıllık tromboz insidansı %10,9 olarak bulunurken (37), başka bir çalışmada ise kemoterapi alan hastaların %1,93'ünde tromboz gelişmiştir (38).

a) Kemoterapi ile İlişkili Trombozun Patogenezi

Kemoterapinin nasıl tromboza yol açtığını açıklayan birkaç mekanizma vardır. Damar endoteline zarar verirler. Prokoagülan moleküllerin salınımını artırıp endojen

antikoagülanların seviyelerini azaltırlar. Tümör ve endotel hücre apoptozunu indükleyip, sitokin salınımına yol açarlar. Sitokin salınımı artınca, doku faktörü salınımı ve aktivasyonu artar. Kemoterapötik ilaçlar, direkt olarak monosit ve makrofajlardaki doku faktörü düzeyini de artırır. Bu ilaçlar ayrıca trombosit aktivasyonuna da neden olabilirler. Bu mekanizmalar tromboz gelişiminde birbirleri ile ilişki halindedirler (13).

b) Meme Kanseri İçin Kullanılan Kemoterapi Rejimleri

Meme kanseri tedavisinde siklofosamid, metotreksat, fluorourasil (CMF) ve tamoksifenin beraber verildiği rejimlerde venöz tromboz %13,6 , tamoksifen tek başına verildiği rejimlerde %2,6 sıklıkla bulunmuştur (39). CMF'nin prokoagülan etki olarak protein C ve protein S seviyelerini azalttığı gösterilmiştir (40). Hastalara, adjuvan tedavi olarak epirubisin ve siklofosamidin verildiği bir çalışmada tromboz sıklığı %10 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada hastaların protein C ve antitrombin III düzeylerine bakılmış, ancak bir değişiklik bulunamamıştır (41). Yapılan ayrı bir çalışmada, hücre içi adezyon molekülü ICAM-1 (intracellular adhesion molecule)'in ve VEGF'ün meme kanserli hastalarda antrasiklin bazlı kemoterapi alırken arttığı gösterilmiştir (42).

c) Talidomid

Talidomid refrakter veya nüks etmiş multipl miyelomlu hastaların tedavisinde kullanılır. Miyelomlu hastalar, monoterapi olarak talidomid aldıklarında venöz tromboz sıklığı %1 olarak tespit edilmiştir (43). Talidomid başka kemoterapi rejimleri ile birlikte verilirse risk daha da artar. Deksametazon ile birlikte verildiğinde venöz tromboz sıklığı %17-26 (43, 44), kemoterapi ajanları ile birlikte verildiğinde % 12-28 sıklıkla bulunmuştur (45, 46). Özellikle doksorubisin ile birlikte verilirse venöz tromboz riski artar (13). Talidomidin tromboza nasıl yol açtığı tam anlaşılamamıştır. Bir çalışmada hastalara talidomid ± kemoterapi verilmiştir, başka bir grup hasta ise tedavisiz izlenmiştir. Protein C, protein S ve antitrombin seviyelerinde, tedavi verilen ile tedavi verilmeyen grup arasında fark bulunmamıştır (47). Bazı yazarlar, kemoterapi ve talidomidin beraber verildiklerinde, kemoterapilerin endotel hücre hasarına yol açtığı, talidomidin ise damardaki hasar sonucu açığa çıkan subendotel ile etkileşip, tromboz gelişimine katkıda bulunduğunu söylemektedirler (48).

d) Sisplatin Rejimleri:

Sisplatin, germ hücreli kanser tedavisinde diğer kemoterapi ilaçları ile birlikte verilince tromboz %8,4 oranında (49), küçük hücreli olmayan akciğer kanseri

tedavisinde gemsitabin ile beraber verilince %17,6 oranında tespit edilmiştir (50). Sisplatinin de nasıl tromboz oluşturduğu tam olarak anlaşılamamıştır. Sisplatin, monositlerdeki doku faktörü aktivitesini artırır. Ayrıca trombosit aktivasyonunu indüklediği gösterilmiştir. Sisplatinin yol açtığı arteriyel trombozda, vWF seviyesinin arttığı gösterilmiştir (13).

e)L-asparaginaz

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Çocuklarda %1-2, yetişkinlerde %4-14 oranında tromboz gelişmesine yol açar (13, 51). Santral sinir sisteminde tromboz veya hemorajiye yol açan komplikasyonları bildirilmiştir (52). L-asparaginaz, karaciğerde L-asparajin aminoasitinin seviyesini azaltır. Böylece protein sentezini etkileyerek, karaciğerde sentez edilen plazma proteinlerinin azalmasına neden olur. PT (Protrombin zamanı) ve aPTT'yi (aktive parsiyel tromboplastin zamanı) uzatır. Fibrinojen, protein C, protein S, antitrombin III, plazminojen seviyelerini düşürür. Faktör V ve faktör VIII'i artırır. Faktör IX ve faktör XI'i ise azaltır (13, 53).

f)Fluorourasil

Fluorourasil solid tümörlerin tedavisinde kullanılır. Bir çalışmada fluorourasil ve lökovorin ile tedavi edilen hastalarda venöz tromboz sıklığı %15 olarak bulunmuştur (37). Fluorourasil infüzyonu protein C düzeyini azaltır, fibrinopeptid A düzeyini ise artırır. Aynı zamanda endotel hasarına yol açtığı hayvan deneylerinde gösterilmiştir, bu da trombosit kümelenmesi ve fibrin oluşumuna katkıda bulunur (13). Fluorourasil kardiyak toksiteye de yol açar. Kardiyojenik şok, koroner vazospazm, miyokard iskemisi yapar. Kardiyotoksikite sıklığı %1,2-%18 arasında değişir. Bu olayların sebebi fluorourasilin yol açtığı endotel hasarı ve trombüs oluşumudur (54).

g)Tamoksifen

Tamoksifen kullanılan kadınlarda, sağlıklı kadınlara göre venöz tromboz riski 2-3 kat artmıştır. Kemoterapi ile birlikte verilirse, tek verilmesine göre tromboz riski 3-8 kat daha artar (55). Postmenapozal kadınlarda, premenapozal kadınlara göre 3 kat daha fazla venöz tromboz gelişmesine yol açar (56). Tamoksifen alanlarda protein C ve antitrombin seviyelerinde azalma izlenmiş, fibrinopeptid A, trombin-antitrombin kompleks, D-Dimer, protrombin fragmanları 1+2 değerlerinde ise tedavi öncesi değerlere göre değişiklik bulunmamıştır (57). Tamoksifenin venöz tromboz için bağımsız bir risk faktörü olduğu söylenebilir (55).

Aromataz inhibitörleri androjenden östrojen yapımını inhibe ederler. Aromataz inhibitörlerinden anastrozolün venöz tromboz yapma sıklığı %1-2 civarında bulunmuştur. Tamoksifen ile karşılaştırıldığında daha düşük venöz tromboz riskine sahiptir, ama sağlıklı, tedavi almayan gruba göre de venöz tromboz oluşturma riski daha yüksektir (13).

h)Bevasizumab

Anjiogenez inhibitörüdür. VEGF'e karşı monoklonal antikordur. Bevasizumabın, trombozu belirgin şekilde artırdığı tespit edilmiştir. Fluorourasil + lökovorin tedavisi ile FU+lökovorin+bevasizumab tedavisi metastatik kolorektal kanserli hastalarda karşılaştırılmıştır. FU + lökovorin kolunda tromboz %9, bevasizumablı tedavi kolunda ise %19 sıklıkla bulunmuştur. Bevasizumab dozu arttıkça venöz tromboz sıklığı da artmıştır (58). Bevasizumab ile yapılan başka bir klinik çalışmada irinotekan, fluorourasil ve lökovorin tedavisi, bevasizumab ile beraber veya plasebo ile beraber verilmiştir. Bevasizumab alan grupta tromboz %19,4 , almayan grupta %16,2 oranında tespit edilmiştir ve aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır (59). Aynı bir çalışmada metastatik mide kanserli hastalara irinotekan + bevasizumab verilmiş ve %25 oranında tromboz tespit edilmiştir (60). Bevasizumabın hemostaz üzerine olan etkileri henüz tam belli değildir (13).

i)Eritropoietin

Eritropoietin ile tedavi edilen hastalarda venöz tromboz gelişebilir. Servikal veya vajinal kanserli hastalarda, bir gruba kemoradyoterapi + eritropoietin, diğer gruba ise sadece kemoradyoterapi verilmiştir. Eritropoietin tedavisi almayan grupta tromboz %2,7 oranında, alan grupta %22,6 oranında bulunmuştur (61). Aksini belirten çalışmalarda vardır. Akciğer kanseri olup kemoterapi alan hastalarda, darbepoietinin tromboz üzerine olan etkisi araştırılmıştır. Kemoterapi verilen grup ile bu tedaviye ek olarak darbepoietin verilen grup tromboz gelişimi açısından karşılaştırılmıştır. Darbepoietin alan hasta grubunda %5 oranında tromboz görülürken, almayan grupta %3 oranında tespit edilmiştir ve iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (62). Eritropoietinin protein C, protein S seviyelerini azalttığı, vWF, faktör VIII, trombin-antitrombin kompleks (TAT) seviyelerini artırdığı gösterilmiştir ve bu şekilde tromboz oluşumuna yol açabileceği belirtilmiştir (63).

j)Hematopoezi Uyarıcı Ajanlar

Granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) ve granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) gibi ajanların prokoagülan etkileri vardır. Bu büyüme faktörleri ile tedavi edilen hastalarda venöz ve arteriyel tromboz sıklığı GM-CSF için %4,2 ve G-CSF için %1,2 olarak bulunmuştur (64). G-CSF, D-dimer , TAT kompleksi ve protrombin fragmanları 1+2 seviyelerini artırır. Bunlar da trombin ve fibrin oluşumunun göstergeleridir (65).

3.Ameliyat

Ameliyat olan kanser hastalarında, postoperatif dönemde venöz tromboz gelişme riskleri, kanser olmayan hastalara göre 2 kat daha fazladır. Ölümcül pulmoner emboli geçirme riskleri ise 3 kat artmıştır. Postoperatif dönemde kanser hastalarında venöz tromboembolizm gelişme riski, anestezi tipine, geçirilen operasyonun tipine, hastanın yaşına ve hastanın genel durumuna da bağlıdır. Ameliyat olan hastalarda endotel zedelenmesi ve postoperatif immobilizasyona bağlı hiperkoagüle bir durum ortaya çıkar. Ayrıca hastalarda venöz staz da gelişebilir (66).

4. İmmobilizasyon

Uzun süreli immobilizasyon da kanser hastalarında venöz tromboz gelişme riskini artırır. Hastanede yatan veya evde hemşire bakımı altında olan hastalarda venöz tromboz gelişme riski normal sağlıklı kişilere göre 8 kat artmıştır (10). Kanser nedeni ile hastanede yatan hastalarda pulmoner emboliden dolayı ölüm %14 oranında bulunurken, kanser olmayanlarda bu oran %8 olarak tespit edilmiştir (3).

5. Herediter Trombofili

Faktör V Leiden gen mutasyonu olan hastalar venöz tromboz için 3-8 kat, protrombin G20210A gen mutasyonu olan hastalar ise 2 kat artmış risk taşırlar. Bir çalışmada, Faktör V Leiden mutasyonu olmayan kanser hastalarında venöz tromboz riski, sağlıklı kişilere göre 5.1 kat artmış bulunmuştur. Eğer Faktör V Leiden mutasyonu da varsa risk sağlıklı kişilere göre 12.1 kat artar. Böylece kanserli hastalarda Faktör V Leiden mutasyonu varsa, venöz tromboz riskinin 7 kat daha da arttığı gösterilmiştir (67).

2.3.3 Kanser, Tromboz ve Laboratuvar

Kanser hastalarının %50'sinde ve metastatik kanserli hastaların ise %90'unda rutin laboratuvar testlerinde anormallikler bulunabilir (68). Aktive parsiyel tromboplastin

zamanında kısalma, koagülasyon proteinlerinin seviyesinde artış (fibrinojen, faktör V, faktör VIII, faktör IX ve faktör XI), trombositoz, fibrin, fibrinojen yıkım ürünlerinde artış en sık tespit edilen bozukluklardır (2, 68). Yalnız bu laboratuvar değişiklikleri kanser hastaları için spesifik değildir ve trombozu tespit etmede klinikte çok faydalı olmazlar (2). Kanser hastalarında koagülasyon ve fibrinolitik sistemin aktivasyonunu göstermek amacıyla daha duyarlı, yeni biyokimyasal testler geliştirilmiştir. Bu yeni biyokimyasal testler fibrinopeptid A (FPA), protrombin fragmanları 1+2, trombin-antitrombin kompleksi (TAT kompleksi), D-Dimer, plazmin-alfa 2 plazmin inhibitör kompleksidir (PIC). Fibrinopeptid A, fibrinojenin trombin tarafından bölünmesi sırasında ortaya çıkar, trombin aktivitesinin ve fibrin oluşumunun bir göstergesidir. Protrombin fragmanları 1+2 protrombin, trombin haline dönüşürken ortaya çıkar, trombin oluşumunun bir göstergesidir. Trombin-antitrombin kompleksi, trombin oluşumunu ve inhibisyonunu gösterir. D-Dimer fibrin yıkım ürünlerindedir, fibrinolizin bir göstergesidir. FPA, protrombin fragmanları 1+2 ve TAT kompleksi pıhtılaşma sistemindeki aktivasyonu gösterirken, PIC ve D-Dimer fibrinoliz göstergeleridir (68).

Biyokimyasal testlerden protrombin fragmanları 1+2, trombin-antitrombin kompleksi (TAT kompleksi) ve vWF'ün kanseri ve trombozu olan hastalarda, trombozu olmayan kanserli hastalar ve tromboz olup kanser olmayan hastalara göre daha fazla arttığı gösterilmiştir (69). İleri evre kanser hastaları ile yapılan başka bir çalışmada ise hastalar, derin ven trombozu (DVT) olan ve olmayan olmak üzere 2 gruba ayrılmışlardır. Hem DVT'ü olan hem de olmayan hastalarda faktör VIII, protrombin fragmanları 1+2 ve TAT kompleksi seviyeleri artmıştır, sadece fibrinojen düzeyi DVT'ü olan hasta grubunda azalmıştır (70). Akciğer kanserli hastalarla yapılan bir çalışmada TAT kompleks, PIC ve D-Dimer seviyeleri, sağlıklı kişilerle karşılaştırılmış ve hasta grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca bu parametrelerin metastatik hastalığı olanlarda, sınırlı hastalığı olanlara göre daha fazla arttığı tespit edilmiştir. Bu da, tümör yükü arttıkça tromboza eğilimin de artacağını bir göstergesi olabilir (71).

Yaşlılarda, gebelerde, akut miyokard infarktüsü geçirenlerde ve hematolojik malignensisi olan hastalarda protrombin fragmanları 1+2, TAT kompleksi ve FPA düzeyleri artmış bulunmuştur. Bu hastalıklar hiperkoagülasyona yol açarlar (72). Bu

yeni biyokimyasal testler kanser için spesifik değildirler, sadece kanserin hiperkoagülasyona yol açtığını gösterirler.

Kanserli hastalarda koagülasyon inhibitörlerinde de değişiklik tespit edilmiştir. Antitrombin, protein C, protein S düzeylerinde azalma, plazminojen aktivatör-1 düzeyinde artış bulunmuştur. Bu testlerden hiçbirisi kanser hastalarına spesifik değildir ve kanserli hastalarda trombozu tespit etmede klinik önemi yoktur (68).

2.3.4 Kanser Hastalarında Trombozun Klinik Bulguları

Trousseau gezici tromboflebitin visceral organ kanserleri ile ilişkili olduğunu söylemiştir (1). Kanser en sık karşılaşılan tromboembolik komplikasyonu derin ven trombozudur (68, 73). Pulmoner emboli de diğer sık karşılaşılan tromboembolik komplikasyondur (68).

Derin ven trombozu tanısı için iyi bir hikaye alınmalıdır. Mevcut hastalıklar, geçirilmiş ameliyatlar, kullandığı ilaçlar sorgulanmalıdır. Derin ven trombozundan şüphelenilen bir hastada dikkatli bir ekstremit muayenesi yapılmalıdır. Sıcaklık artışı ve kızarıklık bakılmalıdır. Bacak çevresi ölçülmelidir. Homan's belirtisi (ayağın dorsifleksiyona getirilmesi ile baldır ağrısı olması) bakılmalıdır. Derin ven trombozunun en sık semptomları ağrı, hassasiyet, ödem ve Homan's belirtisidir (9).

Derin ven trombozundaki semptomlar ve bulgular spesifik değildir. Ağrı, hassasiyet, ödem gibi bulguların olduğu, derin ven trombozundan şüphelenilen hastaların %50'sine objektif testler ile derin ven trombozu tanısı konulamamıştır (74). Derin ven trombozu bulguları spesifik olmadığı için bir test skalası geliştirilmiştir (Tablo III). Bu test, klinik muayene ve risk faktörlerine dayanır. Hastalar önce düşük, orta, yüksek riskli olmak üzere 3 gruba ayrılır.

Tablo III. Derin Ven Trombozu Tahmin Testi

| Klinik özellikler |
|--|
| 1. Aktif kanser hastası (6 aydır tedavi görüyor veya palyatif hasta) |
| 2. Paralizi, parezi veya alçı nedeni ile alt ekstremitelerin immobilizasyonu |
| 3. 12 hafta içinde genel veya bölgesel anestezi gerektiren ameliyat olması veya 3 günden uzun süredir yatalak olması |
| 4. Bacakta lokalize hassasiyet olması |
| 5. Tümüyle şişmiş bacak |
| 6. Baldır çevresinin, asemptomatik tarafa göre 3 cm'den fazla artması (bacak çevresi tibia tuberositas'ın 10 cm altından ölçülür.) |
| 7. Semptomatik bacakta, gode bırakan ödem |
| 8. Kollateral yüzeysel venler (variköz olmayan) |
| 9. Kliniği derin ven trombozuna benzeyen başka bir hastalığın olması |

İlk sekiz madde +1 puan , son madde -2 puan olarak değerlendirilir. 3 puan ve üzeri derin ven trombozu için yüksek riskli, 1-2 puan orta riskli, 0 puan alan hastalar düşük riskli kabul edilir. Hasta düşük riskli çıkarsa D-Dimer bakılır. D-Dimer negatif ise derin ven trombozu tanısı dışlanır. D-Dimer pozitif çıkarsa dopler ultrasonografi ile derin ven trombozu araştırılır. Eğer hasta orta ve yüksek riskli ise D-Dimer ve görüntüleme yöntemlerine başvurulur (9, 74).

Pulmoner emboli de kanser hastalarında sık görülen bir komplikasyondur. Dispne, plöretik göğüs ağrısı, öksürük, takipne, taşikardi, hemoptizi gibi değişik semptomlara yol açabilir. Pulmoner emboliden şüphe edilen hastalarda, risk faktörleri (derin ven trombozu, immobilizasyon, geçirilmiş ameliyat, malignensi) sorgulanmalıdır. Hastalarda D-Dimer de bakılır. Hastanın D-Dimeri pozitif, klinik bulguları ve risk faktörleri varsa spiral bilgisayarlı tomografi, ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi tetkikleri yapılır (9). Pulmoner emboli kanserli hastalarda kalp yetmezliği, primer akciğer tümörü, akciğer metastazları ve enfeksiyonları ile karışabilir (75).

Üst ekstremitte derin ven trombozu (aksiller ven, subklavian ven, internal juguler ven, superior vena cavadaki trombozlar), alt ekstremitte derin ven trombozuna göre daha seyrek görülür (74). Bir çalışmada tüm derin ven trombozlarının %14'ü üst ekstremitte tespit edilmiştir. Bu hastaların %60'ında santral venöz kateter takılı

bulunmuştur. Hastalar, alt ekstremitelerde derin ven trombozu olan hastalara göre daha genç yaşadıkları ve pulmoner emboli sıklığı da daha azdır (76). Santral venöz kateterler, malignansiler, kalıtsal trombofililer, üst ekstremitelerde veninin anatomik anormallikleri, kemoterapiler üst ekstremitelerde derin ven trombozuna yol açabilirler (74). Kansere hastalarında üst ekstremitelerde derin ven trombozunun en sık sebebi santral venöz kateterlerdir. Pankreas ve aksiller tümörler de diğer sık nedenlerdendir (73). Tanıda dopler ultrasonografi tercih edilir (75).

Gezici yüzeysel tromboflebit, Trousseau sendromu olarak da bilinir. Birden fazla yüzeysel, tekrarlayan tromboflebit ile karakterizedir. Alışılmadık bölgelerde (örneğin kol ve göğüs duvarı venleri gibi) olabilir. Gezici karakterdedir (68). Sıklıkla pankreas, gastrointestinal sistem, baş boyun kanserleri ile beraber görülür (73). Kendiliğinden birkaç gün içinde düzelir (68).

Kansere hastalarda superior vena cava sendromu da görülebilir. Akciğer kanseri, lenfomalar bu sendroma yol açabilirler. Trombozla birlikte veya tromboz olmadan da veneden dıştan bası sonucu gelişebilir (73).

İnferior vena cavada ve kalp boşluklarında da tromboz görülebilir. İnferior vena cava trombozuna, renal ve adrenal tümörlerde daha sık rastlanır. Tümör kaval venin lümenini infiltre ettikten sonra sağ atriya kadar yayılır ve kalp boşluklarında tromboz oluşumuna yol açar (77).

Kansere, hepatik ven trombozu ve portal ven trombozuna da yol açabilir. Daha çok miyeloproliferatif hastalıklarda ve lenfomalarda görülür. Hepatik ven trombozu olan hastalar asit, hepatomegali, karın ağrısı ile gelebilirler. Portal ven trombozu olan hastalar ise portal hipertansiyon belirtileri, splenomegali, özofagus varis kanaması ile başvurabilirler (68). Splenik ven trombozu ve retinal ven trombozu da nadir görülen komplikasyonlardandır (73).

Mikrovasküler arteriyel tromboz da kansere hastalarda görülebilir. Ekstremitelerin ve santral sinir sisteminin mikrovasküler arteriyel trombozu, miyeloproliferatif hastalıklarda sık görülür. Parmaklarda iskemi gelişebilir. Başlangıçta fizik muayene bulgusu olmadan, şiddetli ağrı olur sonra arteriyel oklüzyon ilerler ve gangrenöz değişiklikler olur (68). Serebrovasküler mikrovasküler arteriyel tıkanma ise baş ağrısı, baş dönmesi gibi semptomlara yol açar (73).

Arteriyel trombotik olaylar, inme ve miyokard infarktüsü şeklinde kendilerini gösterirler. (75). Bakteriyel olmayan trombotik endokardit çeşitli malignensi tipleri ile beraber görülebilir, özellikle müsin üreten adenokarsinomlarla beraberdir (78). Trombosit ve fibrinden oluşan aseptik kardiak vejetasyon oluşur. Kalp kapakçıklarında oluşan hasar sonucu meydana gelir. İnme, miyokard infarktüsü gibi sistemik embolizasyon bulguları ile kendini gösterir. Daha çok ileri evre kanser hastalarında görülürse de erken evre ve gizli kanser hastalarında da görülebilir (68). Kanserden ölen hastaların otopsilerinde %0,9-%1,3 oranında bakteriyel olmayan trombotik endokardit tespit edilmiştir (75).

Kanserli hastalarda, yaygın damar içi koagülasyon da (dissemine intravasküler koagülasyon-DIC) görülebilir. DIC’de aşırı trombin ve plazmin oluşumu vardır, bunun sonucunda trombositler, koagülasyon faktörleri ve koagülasyon inhibitörleri tüketilir. Sekonder hiperfibrinoliz olur bu da yaygın mikrotrombuslara ve masif kanamaya yol açar. Kanserli hastalarda DIC oluşumu, dolaşımdaki tümör hücrelerinin veya damar endotel hücrelerinin yüzeylerinde anormal doku faktörü artışına bağlanmıştır. DIC hematolojik malignensilerde, özellikle akut promiyelositik lösemide sık görülür ve kanamaya yol açar. Solid tümörlerde ise pankreas, gastrointestinal sistem ve prostat kanserlerinde daha sıktır. Bu hastalarda klinikte genelde kronik, belirgin klinik belirtileri olmayan bir DIC görülür. Normal veya hafif değişmiş kan koagülasyon parametreleri vardır. Akut form gibi şiddetli değildir (68). Kronik DIC’de tromboz ve tromboembolizm ön plandadır (7).

Kanser hastalarında birçok paraneoplastik vaskülit de rapor edilmiştir. Kutanöz lökositoklastik vaskülit çeşitli malignensilerde görülür. Temporal artritis ve poliarteritis nodosa, hairy cell lösemide; Churg –Strauss vaskülit, melanomda; Henoch –Schönlein purpurası, akciğer kanserinde; sistemik lupus eritematozus, solid tümörlerde ve lenfomalarda görülebilir (73).

2.3.5 Kanser Hastalarında Tromboz Tedavisi ve Profilaksisi

Kanserli hastalarda tromboz en önemli ölüm sebeplerinden biridir. Tromboz mortaliteyi 1 yıl içinde 3 kat artırır (79). Mortaliteyi azaltmak ve tromboz tekrarını önlemek için, mevcut olan tromboz tedavi edilmelidir.

1.Kanserli Hastalarda Derin Ven Trombozu Tedavisi

Kanserli hastalarda tromboz, en sık derin ven trombozu ve pulmoner emboli olarak ortaya çıkar. Derin ven trombozu gelişmiş hastalarda, başlangıç tedavisi olarak fraksiyone olmayan heparin (unfractionated heparin-UFH) veya düşük molekül ağırlıklı heparin (low molecular weight heparin-LMWH) tercih edilir. Yapılan çalışmalarda UFH ve LMWH arasında, etkinlikte (venöz trombozun semptomlarını ve tekrarını önleme) ve kanama komplikasyonu açısından belirgin bir fark bulunmamıştır (80). LMWH'nin UFH'ye üstünlükleri vardır. LMWH ile tedavide UFH'de olduğu gibi sıkı laboratuvar takibi gerekmez. Günde bir veya iki kez verilmesi yeterli olur. LMWH ayaktan tedavi görecektir olan hastalar için idealdir (68, 70, 80). UFH'nin avantajı da kısa yarı ömürlü olması dolayısıyla kanama esnasında hemen kesilebilir olmasıdır (70). Ayrıca LMWH böbreklerden atıldığı için kreatin klirensi < 30 ml/dk 'nın altında olan hastalarda UFH tercih edilmelidir (81). Venöz trombozu olan kanser hastalarında bu nedenlerden dolayı, ilk 5-10 günlük başlangıç tedavisinde LMWH önerilir (82).

Uzun dönem tedavide LMWH veya vitamin K antagonistleri kullanılabilir (82). CLOT çalışmasında (Randomized Comparison of Low Molecular Weight Heparin Versus Oral Antikoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer) kanseri ve derin ven trombozu olan hastalarda LMWH ve vitamin K antagonistleri karşılaştırılmıştır. 6 aylık takipte LMWH alan hastalarda tekrarlayan tromboz %9 oranında tespit edilirken, vitamin K antagonisti alan hastalarda bu oran %17 olarak bulunmuştur. Kanama komplikasyonu açısından iki grup arasında fark gösterilememiştir (83). Bundan dolayı kanser hastalarında derin ven trombozu veya pulmoner emboli gelişmişse, LMWH uzun dönem tedavide tercih edilir. LMWH bulunamaz ise vitamin K antagonistleri INR (International Normalized Ratio)'yi 2-3 arasında tutacak şekilde verilir (82). LMWH tedavisinde INR takibi gerekmez. Rezidüel kanseri olmayan ve daha ileri tedavi planlanmayan hastalarda antikoagülan tedavi en az 6 ay sürmelidir. Metastatik kanseri olan hastalarda ve kemoterapi alacak olan hastalarda ise tedavi süresi 6 aydan daha uzun olabilir (70, 82).

Yeterli dozda uygun antikoagülan tedavi almalarına rağmen hastalarda tekrarlayan tromboz gelişebilir. Bu durumda hasta eğer vitamin K antagonisti alıyorsa, LMWH tedavisine geçilir veya hastaya vena cava filtreleri takılabilir (82). Vena cava filtrelerinin pulmoner emboli riskini azalttığı ama derin ven trombozu sıklığını artırdığı

gösterilmiştir. Ayrıca vena cava filtreleri yaşam süresine bir katkı sağlamamıştır (84). Aktif kanaması olan veya kanama riski yüksek olan, trombozlu kanser hastalarında antikoagülan tedavi yerine vena cava filtresi pulmoner emboliyi önlemek için takılabilir (70). Antikoagülan tedavi verilmeden sadece vena cava filtresi takılırsa, tekrarlayan derin ven trombozu riski ve yeni pulmoner emboli gelişime riski devam eder (85, 86). Kanama durduğunda ve kanama riski azaldığında vena cava filtreli hastalara da antikoagülan tedavi verilmelidir (70). Vena cava filtresi, antikoagülan tedavi için bir kontraendikasyon varsa ve LMWH ile düzgün tromboz tedavisine rağmen tekrarlayan venöz tromboz gelişmişse takılır (82).

2.Kanserli Hastalarda Perioperatif Venöz Tromboz Profleksisi

Kanserli hastalarda ameliyat sonrası tromboz riski, kanseri olmayan hastalara göre 2 kat daha fazladır (66). UFH ile yapılan çalışmalarda, cerrahi öncesi profaksi verilen hastalarda postoperatif dönemde tromboz riskinde belirgin azalma tespit edilmiştir (87). LMWH'nin de UFH kadar, cerrahi sonrası trombozu önlemede etkili olduğu bulunmuştur (88). Tüm major cerrahi geçirecek hastalara tromboflaksi yapılması düşünülmelidir. 30 dakikadan uzun süren laparotomi, laparoskopi, torakotomi yapılan hastalara da aktif kanaması ve yüksek kanama riski yoksa tromboflaksi yapılmalıdır. Düşük doz UFH veya LMWH tromboflakside kullanılabilir. Tromboflaksiye preoperatif dönemde başlanmalıdır ve postoperatif dönemde 7-10 gün devam edilmelidir (82).

3. Sistemik Kemoterapi Alan Hastalarda Tromboz Profleksisi

Bir çalışmada metastatik meme kanserli hastalara, kemoterapi aldıkları esnada düşük doz varfarin (1mg) veya plasebo verilmiştir. Tromboz varfarin alan grupta % 0,65 oranında, plasebo alan grupta ise %4,4 oranında bulunmuştur. Tromboz riskinin, varfarin ile %85 azaldığı gösterilmiştir (89). Başka bir çalışmada ise metastatik meme kanserli ve evre III-IV küçük hücreli olmayan akciğer kanserli hastalara kemoterapi alırken LMWH veya plasebo verilmiştir. LMWH alan grup ile plasebo alan grup arasında tromboz görülme sıklığı açısından belirgin bir fark bulunmamıştır. Çalışma sonuçlarının birbiri ile uyumlu olmamasından dolayı ayaktan kemoterapi alan hastalara tromboflaksi önerilmemektedir (82).

Talidomid, deksametazon ile birlikte verilirse tromboz riski %17-26 oranlarında (43, 44), diğer kemoterapi ilaçları ile birlikte verilirse %12-28 oranlarında bulunmuştur

(45, 46). Multipl miyelomu olan, talidomid içeren kemoterapi rejimi alan hastalarda, trombozu önlemede, LMWH ve varfarinin (INR:1,5 olacak şekilde) yararı gösterilmiştir. Bundan dolayı miyelomlu hasta talidomid ile beraber kemoterapi veya deksametazon alıyorsa, LMWH veya varfarin (INR :1,5 olacak şekilde) tromboz profilaksisi için önerilmektedir (82).

4.Hastanede Yatan Kanserli Hastalarda Tromboz Profilaksisi

Hastanede yatan kanser hastalarında, tromboz riski artmıştır. Hasta yaşlı, immobilize ise, enfeksiyonu, beyin, pankreas, gastrointestinal sistem kanseri varsa tromboz riski daha da artar (82). Yapılan çalışmalarda hastanede yatan kanserli hastalarda, LMWH profilaksisi ile tromboz riskinin azaldığı gösterilmiştir (90, 91). Bu hastalara kanamaları ve antikoagülasyon için kontroendikasyonları yoksa, tromboz profilaksisi yapılabilir (82).

5. Santral Venöz Kateteri Olan Hastalarda Tromboz Profilaksisi

Düşük doz varfarin ve LMWH ile profilaksinin, santral venöz kateteri olan hastalarda tromboz gelişimini azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. 1 mg varfarin, santral venöz kateter ile ilişkili tromboz riskini, varfarin almayan hastalara göre belirgin azaltmıştır (92). LMWH'nin de bu hastalarda tromboz riskini azalttığı gösterilmiştir (93). Bu çalışmalara ilave olarak varfarinin ve LMWH'nin bir faydasının olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bir çalışmada, varfarin verilen hastalar ile verilmeyenler arasında tromboz gelişimi açısından bir fark bulunmamıştır (94). Yine LMWH'nin katetere bağlı tromboz gelişimini belirgin azaltmadığı tespit edilmiştir. Santral venöz kateteri olan kanser hastalarında LMWH ve varfarin ile yapılan sistemik profilaksinin yararları tam belli değildir. Bu ilaçların, rutin olarak profilakside kullanılması halen tartışmalıdır (33). Kateter lümeni tıkanırsa, streptokinaz, ürokinaz veya doku plazminojen aktivatörü (t-PA) gibi trombolitik ajanlar kullanılır (70).

6.Kanserli Hastalarda Arteriyel Tromboz ve Kronik DIC Tedavisi

Arteriyel trombozu olan hastalar, kronik DIC ve bakteriyel olmayan trombotik endokardit açısından araştırılmalıdır. Kronik DIC ve bakteriyel olmayan trombotik endokardit yoksa, LMWH veya varfarin ile tedavi edilirler. Eğer hastanın aktif kanseri yoksa, inme ve miyokard infarktüsünü önlemek için antiagregan ilaçlar ile de tedavi edilebilir. Hastalarda kronik DIC veya bakteriyel olmayan trombotik endokardit varsa tedavide UFH veya LMWH tercih edilir. Varfarin bu hastalarda çok etkili değildir (70).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Yaşları 18 ile 97 (53,25±12,8) arasında değişen, Haziran 2007 ile Mayıs 2008 tarihleri arasında Tıbbi Onkoloji polikliniğine başvuran kanser tanısı almış 684'ü kadın, 319'u erkek toplam 1003 hasta çalışmaya alındı. Hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. En az 6 ay takip edilmiş hastalar çalışmaya alındı. Tanı sonrası takibi ile ilgili yeterli klinik bilgisi bulunmayan hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastalar yaş, cinsiyet, tanı, evre, tanı anında uzak organ metastazı, takiplerinde tromboz gelişip gelişmediği, cerrahi öyküsü, kanser tedavisi (radyoterapi ve kemoterapi) açısından değerlendirildi.

Evrelemede baş boyun, akciğer, ösefagus, safra kesesi, karaciğer, mide, kolorektal, meme, malign melanom, böbrek, mesane, prostat, testis, pankreas ve periampuller bölge tümörlerinde The American Joint Committee on Cancer (AJCC)'nin TNM evrelemesi kullanılmıştır. Over, endometrium, serviks kanseri için FIGO evrelemesi, NonHodgkin ve Hodgkin lenfomalarında Ann Arbor evrelemesi kullanılmıştır. Küçük hücreli akciğer kanseri, beyin tümörü, sarkomu olan hastalar bu evrelendirmeye dahil edilmeyip, sadece tanı anında uzak organ metastazı açısından değerlendirilmişlerdir. Tanıda evrelemesi tam olarak belli olmayan hastalar da, evrelendirme sistemi dışında tutulup, sadece tanı anında uzak organ metastazı açısından değerlendirilmişlerdir.

Hem semptomatik, hem de asemptomatik trombozu olan hastalar çalışmaya alındı. Takiplerinde tromboz tespit edilen hastaların, venöz veya arteriyel trombozları dopler ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografi (BT) ile gösterilirken, pulmoner embolisi tespit edilen hastaların embolisi ise spiral BT ile gösterilmişti.

Veriler SPSS for Windows versiyon 13.0 kullanılarak analiz edildi. İstatiksel analizler Ki Kare testi ile yapıldı. İstatistik anlamlılık sınırı $p<0.05$ değeri kabul edildi.

4. SONUÇLAR

Hasta grubunun özellikleri tablo IV’de gösterilmiştir.

Tablo IV. Hasta grubunun özellikleri

| Özellikler | | Hasta sayısı |
|-----------------------------|---------------------|--------------|
| Cinsiyet | Kadın | 685 |
| | Erkek | 318 |
| Tanıda yaş | <40 | 144 |
| | 40-49 | 236 |
| | 50-59 | 293 |
| | 60-69 | 214 |
| | >70 | 116 |
| | Tanı | Meme CA |
| Kolorektal CA | | 182 |
| Over CA | | 78 |
| Mide CA | | 75 |
| Lenfoma | | 66 |
| Akciğer CA | | 50 |
| Sarkom | | 28 |
| Baş Boyun Tümörleri | | 19 |
| Malign Melanom | | 17 |
| Beyin Tümörleri | | 16 |
| Pankreas CA | | 13 |
| Böbrek CA | | 8 |
| Serviks CA | | 8 |
| Testis Tümörleri | | 7 |
| Endometrium CA | | 7 |
| Karaciğer CA | | 5 |
| Ösefagus CA | | 4 |
| Mesane CA | | 3 |
| Safra kesesi CA | | 3 |
| Diğer | | 17 |
| Tanıda Evre | Evre 0 | 5 |
| | Evre 1 | 137 |
| | Evre 2 | 334 |
| | Evre 3 | 294 |
| | Evre 4 | 145 |
| | Bilinmiyor ve diğer | 88 |
| Tümör Cerrahisi | Tümör cerrahisi(+) | 890 |
| | Tümör Cerrahisi(-) | 113 |
| Kemoterapi | Kemoterapi (+) | 788 |
| | Kemoterapi (-) | 215 |
| Radyoterapi | Radyoterapi (+) | 373 |
| | Radyoterapi (-) | 630 |
| Tanıda uzak organ metastazı | Uzak metastaz (+) | 128 |
| | Uzak metastaz (-) | 875 |

1003 hasta çalışmaya alındı. Toplam 44 hastada tromboz tespit edildi. Bu hastalardan 29'unda tromboz tanıdan sonraki ilk 6 aylık dönemde, 15'inde ise daha sonraki takip dönemlerinde görüldü. Tanıdan sonraki ilk 6 aylık takip döneminde trombozu olan 29 hastamızdan, 28'inde venöz tromboz, 1 hastamızda ise arteriyel tromboz vardı. İlk 6 aydan sonraki dönemde trombozu olan 15 hastamızın, 2'sinde arteriyel, 13'ünde venöz tromboz vardı. Tüm hastaların takip süreleri eşit olmadığından ve hastalar en az 6 ay takip edildiği için, sadece ilk 6 aylık dönemde görülen trombozlu 29 hastada istatistiksel değerlendirme yapıldı.

Tanıdan sonraki ilk 6 aylık dönemde 29 hastada tromboz tespit edildi. Kümülatif tromboz insidansı 2,9/100 hasta/6 ay olarak bulundu. Bu hastaların 28'inde venöz tromboz vardı. Kümülatif venöz tromboz insidansı 2,8/100 hasta/6 ay olarak hesaplandı. Trombozu olan hastaların yaş ortalaması 59,5 (\pm 11,13), trombozu olmayan hastaların yaş ortalaması ise 53,06 (\pm 12,86) idi.

CİNSİYET

Kadın ve erkek hastalar tromboz görülme sıklığı açısından karşılaştırıldıklarında istatistiksel anlamlılığa ulaşan bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo V).

Tablo V. Hastaların cinsiyeti ile trombozun görülme sıklığı açısından karşılaştırılması

| | Trombozu olmayan hasta sayısı | Trombozu olan hasta sayısı |
|--------|-------------------------------|----------------------------|
| Kadın | 670 | 15 |
| Erkek | 304 | 14 |
| Toplam | 974 | 29 |

TANIDA YAŞ

Yaş grupları, tromboz görülme sıklığı açısından karşılaştırıldıklarında, <40 yaş altı hasta grubunda tromboz sıklığı, diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p<0.05$). Diğer yaş grupları arasında istatistiksel anlamlılığa ulaşan fark tespit edilmedi ($p>0.05$) (TabloVI).

Tablo VI. Hastaların yaşı ile trombozun görülme sıklığı açısından karşılaştırılması

| | Trombozu olmayan hasta sayısı | Trombozu olan hasta sayısı |
|-----------|-------------------------------|----------------------------|
| <40 | 144 | 0 |
| 40-49 | 230 | 6 |
| 50-59 | 285 | 8 |
| 60-69 | 207 | 7 |
| ≥ 70 | 108 | 8 |
| Toplam | 974 | 29 |

TANI

Çalışmamızda en sık tromboz insidansı böbrek, pankreas, endometrium, baş boyun ve mide tümörlerinde tespit edildi. Kümülatif insidans, böbrek tümöründe 25/100 hasta/6 ay, pankreas kanserinde 23,1/100 hasta/6ay, endometrium kanserinde 14,3/100 hasta/6 ay, baş boyun tümörlerinde 10,5/100 hasta/6 ay, mide kanserinde 8/100 hasta/6 ay idi. Meme kanserinde ise tromboz insidansı oldukça düşük idi (0,3/100 hasta/6 ay) (Tablo VII).

Tablo VII. Kanser tiplerine göre tromboz görülen hastaların sayısı ve yüzdesi

| | Toplam hasta sayısı | Trombozu olan hasta sayısı | Trombozu olan hasta yüzdesi(%) |
|---------------------|---------------------|----------------------------|--------------------------------|
| Böbrek Ca | 8 | 2 | 25,0 |
| Pankreas CA | 13 | 3 | 23,1 |
| Endometrium CA | 7 | 1 | 14,3 |
| Baş Boyun Tümörleri | 19 | 2 | 10,5 |
| Mide CA | 75 | 6 | 8,0 |
| Akciğer CA | 50 | 2 | 4,0 |
| Kolorektal CA | 182 | 7 | 3,8 |
| Over CA | 78 | 3 | 3,8 |
| Sarkomlar | 28 | 1 | 3,1 |
| Lenfoma | 66 | 1 | 1,5 |
| Meme CA | 397 | 1 | 0,3 |
| Ösefagus CA | 4 | 0 | 0 |
| Testis CA | 7 | 0 | 0 |
| Mesane CA | 3 | 0 | 0 |
| Karaciğer CA | 5 | 0 | 0 |
| Safra Kesesi CA | 3 | 0 | 0 |
| Malign Melanom | 17 | 0 | 0 |
| Beyin Tümörleri | 16 | 0 | 0 |
| Serviks CA | 8 | 0 | 0 |
| Diğer | 17 | 0 | 0 |
| Toplam | 1003 | 29 | |

TANIDA EVRE

Hastaların tanı anındaki evreleri, tromboz görülme sıklığı açısından karşılaştırıldığında, evre 4 tümörlerde tromboz sıklığı diğer evrelere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış bulundu ($p<0.05$) (Tablo VIII).

Tablo VIII. Hastaların evrelerine göre tromboz görülme sıklığı

| | Trombozu olmayan hasta sayısı | Trombozu olan hasta sayısı |
|------------------|-------------------------------|----------------------------|
| Evre 0 | 5 | 0 |
| Evre 1 | 136 | 1 |
| Evre 2 | 332 | 2 |
| Evre 3 | 285 | 9 |
| Evre 4 | 129 | 16 |
| Bilinmiyor/diğer | 87 | 1 |
| Toplam | 974 | 29 |

TANIDA UZAK ORGAN METASTAZI

Hastalar tanı anındaki uzak organ metastazlarına göre, tromboz görülme sıklığı açısından değerlendirildiklerinde, tanı anında uzak organ metastazı olanlarda tromboz sıklığı istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış bulundu ($p<0.001$) (Tablo IX).

Tablo IX. Hastaların tanıda uzak organ metastazı olması ile tromboz görülme sıklığı açısından karşılaştırılması

| | Trombozu olmayan hasta sayısı | Trombozu olan hasta sayısı |
|--------------|-------------------------------|----------------------------|
| Metastaz (-) | 861 | 14 |
| Metastaz (+) | 113 | 15 |
| Toplam | 974 | 29 |

KEMOTERAPİ

Kemoterapi almamış hastalarda tromboz sıklığı, kemoterapi almış olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış bulundu ($p<0.05$) (Tablo X).

Tablo X. Hastaların kemoterapi ile tromboz görülme sıklığı açısından karşılaştırılması

| | Trombozu olmayan hasta sayısı | Trombozu olan hasta sayısı |
|---------------|-------------------------------|----------------------------|
| Kemoterapi(-) | 199 | 16 |
| Kemoterapi(+) | 775 | 13 |
| Toplam | 974 | 29 |

RADYOTERAPİ

Radyoterapi almamış hastalarda tromboz sıklığı, radyoterapi almış olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış bulundu ($p<0.05$) (Tablo XI).

Tablo XI. Hastaların radyoterapi ile tromboz görülme sıklığı açısından karşılaştırılması

| | Trombozu olmayan hasta sayısı | Trombozu olan hasta sayısı |
|----------------|-------------------------------|----------------------------|
| Radyoterapi(-) | 602 | 28 |
| Radyoterapi(+) | 372 | 1 |
| Toplam | 974 | 29 |

TÜMÖR CERRAHİSİ

Tümör cerrahisi geçirmemiş hastalarda tromboz sıklığı, ameliyat olmuş olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış bulundu ($p<0.05$) (Tablo XII).

Tablo XII. Hastaların tümör cerrahisi ile tromboz görülme sıklığı açısından karşılaştırılması

| | Trombozu olmayan hasta sayısı | Trombozu olan hasta sayısı |
|--------------------|-------------------------------|----------------------------|
| Tümör cerrahisi(-) | 103 | 10 |
| Tümör cerrahisi(+) | 871 | 19 |
| Toplam | 974 | 29 |

TROMBOZUN GÖRÜLDÜĞÜ DÖNEMLER

Hastalarımızın 29'unda tanıdan sonraki ilk 6 aylık dönemde tromboz tespit ettik. Bu hastaların 5'inde tanı konulurken yapılan tetkiklerde tromboz bulunmuştu. 9 hastada postoperatif dönemde (ameliyattan sonraki ilk 1 ay içinde gelişen trombozlar), 12 hastada kemoterapi (KT) alırken, 2 hastada ise palyatif olarak takip edilirken tromboz gelişti. 1 hastamızda ise postoperatif takipte, operasyondan 2 ay sonra tromboz gelişmişti (Tablo XIII).

TabloXIII.Trombozların görüldüğü hasta takip dönemleri

| | Trombozu olan hasta sayısı |
|------------------|----------------------------|
| Tanıda | 5 |
| Postoperatif | 9 |
| KT alırken | 12 |
| Palyatif izlemde | 2 |
| Takipte | 1 |
| Toplam | 29 |

TROMBOZUN TESPİT EDİLME ZAMANI

Çalışmamızdaki hastaların, tanıdan sonraki ilk 6 aylık dönemde, 29'unda görülen trombozun, 5'i tanı esnasında, 18'i tanıdan sonraki ilk 3 ay içinde, 6'sı ise tanıdan sonraki 3-6 ay arasında tespit edildi (Tablo XIV). Tanıdan sonraki ilk 3 ay içinde görülen tromboz sıklığı istatistiksel olarak anlamlı şekilde diğer gruplardan fazla idi ($p<0.05$).

TabloXIV.Trombozların tespit edilme zamanları

| | Trombozu olan hasta sayısı |
|---------------------------|----------------------------|
| Tanı esnasında | 5 |
| Tanı sonrası- ≤ 3 ay | 18 |
| 3ay - ≤ 6 ay | 6 |
| Toplam | 29 |

TROMBOZUN YERİ

Çalışmamızın ilk 6 aylık döneminde tespit ettiğimiz 29 trombozlu hastanın 28'inde venöz tromboz 1'inde ise arteriyel tromboz vardı. 28 venöz trombozlu hastanın, 16'sında alt ekstremitte derin ven trombozu (DVT), 6'sında ise pulmoner emboli (PE) vardı. 3 hastada ise pulmoner emboli (PE) ve alt ekstremitte derin ven trombozu beraber bulunuyordu. Hastalarımızın 3'ünde ise pulmoner emboli ve alt ekstremitte derin ven trombozu dışındaki venlerde tromboz görüldü. Bu hastalardan 2'sinde juguler vende 1'inde portal vende tromboz vardı (Tablo XV).

Tablo XV. Trombozların görülme yerleri

| | Tromboz sıklığı |
|-------------------------|-----------------|
| Alt ekstremitte DVT | 16 |
| Pulmoner emboli | 6 |
| Alt ekstremitte DVT+ PE | 3 |
| Diğer venler | 3 |
| Arteriyel tromboz | 1 |
| Toplam | 29 |

İLK 6 AYDAN SONRA GÖRÜLEN TROMBOZLAR

Tanıdan sonraki ilk 6 ayda ve daha sonraki takiplerde toplam 44 hastamızda tromboz tespit ettik. Tanıdan sonraki ilk 6 ayda 28 hastada venöz tromboz, 1 hastada arteryel tromboz vardı (Toplam 29 hasta). İlk 6 aydan sonraki takip dönemlerinde, 15 farklı hastada da tromboz görüldü. Bu hastaların 2'sinde arteryel tromboz 13'ünde venöz tromboz vardı. Bu 15 hastadan 6'sında tromboz, tanıdan sonraki 6ay-≤1 yıllık dönemde görüldü. Daha sonraki dönemlerde daha az sıklıkla tromboz tespit ettik. Tüm hastalar eşit süre takip edilmediği için, tüm bu sürelerin istatistiksel karşılaştırmasını yapılmadı (Tablo XVI).

Tablo XVI. Tromboz tespit edilen 44 hastada trombozların tespit edilme zamanları

| | Venöz trombozu olan hasta sayısı | Arteryel trombozu olan hasta sayısı |
|----------------------|----------------------------------|-------------------------------------|
| Tanı esnasında | 5 | 0 |
| Tanı sonrası- ≤ 3 ay | 18 | 0 |
| 3ay- ≤ 6 ay | 5 | 1 |
| 6 ay-≤1 yıl | 5 | 1 |
| 1 yıl-≤2 yıl | 2 | 0 |
| 2 yıl-≤3 yıl | 1 | 0 |
| 3 yıl-≤4 yıl | 2 | 0 |
| 4 yıl-≤5 yıl | 1 | 0 |
| > 5 yıl | 2 | 1 |
| Toplam | 41 | 3 |

Trombozu ilk 6 aydan sonra ortaya çıkan 15 hastadan, 2'sinde başlangıç kemoterapisi alırken (birinde arteryel, diğerinde venöz tromboz), 6'sında nüks tespit edildiği sırada (5 hastada venöz tromboz, 1 hastada arteryel tromboz), 4'ünde nüks veya progresyon için kemoterapi alırken, 2'sinde meme kanseri için tamoksifen tedavisi alırken, 1 hastada ise remisyonda izlenirken tromboz gelişti (Tablo XVII).

Tablo XVII. Tromboz tespit edilen 44 hastada trombozların tespit edilme dönemleri

| | Venöz trombozu olan hasta sayısı | Arteryel trombozu olan hasta sayısı |
|-------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|
| Tanıda tromboz | 5 | 0 |
| Postoperatif | 9 | 0 |
| Başlangıç KT alırken | 12 | 2 |
| Palyatif takipte | 2 | 0 |
| Nüks ile beraber | 5 | 1 |
| Nüks için KT alırken | 4 | 0 |
| Hormon tedavisi alırken | 2 | 0 |
| Remisyonda | 1 | 0 |
| Takipte | 1 | 0 |
| Toplam | 41 | 3 |

Tromboz tespit ettiğimiz toplam 44 hastanın 20'sinde alt ekstremitte derin ven trombozu, 7'sinde pulmoner emboli vardı. 5 hastada alt ekstremitte derin ven trombozu ve pulmoner emboli beraber görüldü. 6 hastamızda üst ekstremitte derin ven trombozu tespit edildi (Üst ekstremitte DVT olarak subklavian ven ve aksiller ven trombozları alındı). 3 hastamızda üst ve alt ekstremitte derin venleri dışında kalan venlerde tromboz tespit edildi. Bu 3 hastanın 2'sinde juguler vende, birinde ise portal vende tromboz görüldü. Üst ekstremitte trombozu olan 2 hastanın, aynı anda başka venlerde de trombozları vardı (Tablo XVIII). Tablo XIX'da tromboz tespit edilen 44 hastanın tanıları gösterilmiştir.

Tablo XVIII .Tromboz tespit edilen 44 hastada trombozların görülme yerleri

| | Trombozu olan hasta sayısı |
|-------------------------|----------------------------|
| Alt ekstremitte DVT | 20 |
| Pulmoner emboli | 7 |
| Alt ekstremitte DVT+ PE | 5 |
| Üst ekstremitte DVT | 6 |
| Diğer venler | 3 |
| Arteryel tromboz | 3 |
| Toplam | 44 |

Tablo XIX. Tromboz tespit edilen 44 hastanın tanıları

| | Venöz trombozu olan hasta sayısı | Arteryel trombozu olan hasta sayısı | Toplam hasta sayısı |
|--------------------|----------------------------------|-------------------------------------|---------------------|
| Kolorektal CA | 9 | 1 | 182 |
| Meme CA | 7 | 0 | 397 |
| Mide CA | 6 | 0 | 75 |
| Over CA | 6 | 0 | 78 |
| Pankreas CA | 4 | 0 | 13 |
| Akciğer CA | 2 | 0 | 50 |
| Başboyun tümörleri | 1 | 1 | 19 |
| Böbrek CA | 2 | 0 | 8 |
| Serviks CA | 1 | 0 | 8 |
| Endometrium CA | 1 | 0 | 7 |
| Sarkom | 1 | 0 | 28 |
| Lenfoma | 1 | 0 | 66 |
| Malign melanom | 0 | 1 | 17 |
| Diğer | 0 | 0 | 56 |
| Toplam | 41 | 3 | 1003 |

5. TARTIŞMA

Tromboembolik hastalıklar, kanser hastalarında sık görülen komplikasyonlardandır. Hastaların aldığı kemoterapi, geçirdikleri tümör cerrahisi, santral venöz kateterler, immobilizasyon gibi faktörler de bu hastalarda tromboza yatkınlığı daha da artırır. Tromboembolik komplikasyonlardan en sık derin ven trombozu ve pulmoner emboli görülür (66). Kanser hastalarında trombozun önemi, hastanın yaşam süresini kısaltması ve tekrarlayan trombozlara yol açmasıdır (4). Bu hastalar iyi takip edilmeli ve tromboz tespit edilirse uygun bir şekilde tedavi edilmelidirler.

Kanser hastalarında tromboz insidansını araştıran birçok çalışma vardır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda kanser hastalarında venöz tromboz sıklığı % 0,6 ile % 7,8 arasında bulunmuştur (4, 11, 95, 96, 97, 98).

Blom JW ve ark.; Venöz tromboz insidansını 1,23/100 hasta /6ay (11).

Chew HK ve ark; 2 yıllık takipte venöz tromboz sıklığını % 1.6 (95).

Stein PD ve ark; venöz trombozu % 2 sıklıkla (96).

Baron JA ve ark; 1 yıllık takipte venöz trombozu % 4 sıklıkla (97).

Levitan N ve ark; 3 yıllık dönemde venöz trombozu % 0.6 sıklıkla (4).

Salah S ve ark; venöz trombozu hastaların %7,8'inde (98) tespit etmişlerdir.

Bu çalışmalarda kanserli hastalarda tromboz sıklığının farklı oranlarda tespit edilmesinin çeşitli sebepleri vardır. Çalışmalarda genellikle venöz tromboz sıklığı hesaplanmış ve arteriyel tromboz göz önüne alınmamıştır (4, 11, 95, 96, 97, 98). Yine bazılarında sadece pulmoner emboli ve derin ven trombozu araştırılmış diğer venlere bakılmamıştır (4, 96, 98). Tüm venlerdeki trombozların dahil edildiği çalışmalar da vardır (11, 95, 97). Hastaların takip süresi de değişmektedir. Bir çalışmada 6 aylık takip süresi (11) varken, diğerinde 3 yıllık takip süresi (4) vardır. Çalışmaların bir kısmında hastanede yatan hastalarda tromboz sıklığını hesaplanırken (4, 95, 96), diğerlerinde sadece ayaktan takip edilen hastalarda veya hem ayaktan takip edilen, hem de hastanede yatan hastalarda (11) tromboz sıklığına bakılmıştır. Hem solid tümörlü, hem de lösemili hastalar ile yapılmış çalışmalar olduğu gibi (11), sadece solid tümörlü hastalar ile yapılanlar da bulunmaktadır (95, 96, 98). Bu faktörlerin hepsi kanserli hastalarda tromboz sıklığının değişik oranlarda bulunmasına yol açmıştır.

Bizim çalışmamızda hastalar en az 6 ay takip edilmiştir. Bu 6 aylık dönemde, tromboz insidansını 2,9/100 hasta/6 ay (%2,9), venöz tromboz insidansını ise 2,8/100 hasta/6 ay (% 2,8) olarak tespit ettik. Bizim çalışmamıza hem ayaktan ve hem de hastanede yatmış olan hastalar dahil edilmiştir. Tüm ven ve arterlerdeki trombozlar dikkate alınmıştır. Sonuçlarımızın daha önce yapılan çalışmalar ile uyumlu olduğunu söyleyebiliriz.

Kanser tipleri ile tromboz sıklığı arasındaki ilişki de araştırılmıştır. Kanser tiplerine göre tromboz sıklığı da farklı oranlarda bulunmuştur.

Blom JW ve ark; en sık kemik, over, beyin, pankreas tümörlerinde ve Non Hodgkin lenfomada; en az malign melanom ve lösemilerde (11)

Chew HK ve ark; en sık pankreas, mide, böbrek, uterus ve mesane tümörlerinde; en az prostat kanseri ve malign melanomda (95)

Stein PD ve ark; en sık pankreas, beyin, mide kanserleri, lenfoma, uterus kanseri; en az prostat kanserinde (96)

Baron JA ve ark; en sık polistemia vera, over, pankreas, beyin tümörleri, Hodgkin lenfoma, karaciğer tümörlerinde; en az meme kanseri ve rektum tümörlerinde (97)

Levitan N ve ark; en sık böbrek, mide, pankreas, beyin, over kanserlerinde; en az baş boyun, mesane, meme, ösefagus, uterus ve serviks tümörlerinde (4)

Salah S ve ark; en sık böbrek, beyin, pankreas, mide tümörlerinde; en az baş boyun ve akciğer kanserlerinde (98) venöz tromboz tespit etmişlerdir.

Genel olarak yapılan çalışmalarda pankreas, over, beyin, böbrek, mide tümörlerinde ve lenfomalarda venöz tromboz daha sık olarak tespit edilmiştir. Tromboz sıklığı tümörün histolojik orjinine göre değişmektedir. Bu durum tümörlerin koagülasyon sistemini etkilemelerindeki heterojeniteye, hastanın klinik durumuna ve aldığı antitrombotik tedaviye bağlı olabilir (99).

Meme kanserli hastalarla yapılan bir çalışmada, meme kanserinde diğer kanser türlerine göre daha az tromboz tespit edilmiştir. Bunun sebebi meme kanserine daha erken tanı konulmasıdır, denilmiştir (100). Akciğer kanseri olan hastalar ile yapılan bir çalışmada, akciğer adenokanserinde venöz tromboz sıklığı, akciğer skuamoz hücreli kanserine göre 3 kat daha fazla tespit edilmiştir. Bu farka adenokarsinomun müsin salgılamasının yol açtığı düşünülmüştür (101).

Müsin sekrete eden tümörlerde trombozun daha sık görüldüğünü belirten çalışmalar vardır (101, 102). Müsin, lökosit L-selektin ve trombosit P-selektin ile etkileşerek mikrotrombus oluşumuna yol açar. Bu olay için trombin oluşumuna gerek yoktur. Bu da müsin salgılayan tümörlerde artmış tromboz insidansını açıklayabilir denilmiştir (103). Ayrıca adenokarsinomların büyük kısmında bulunan müsin, klasik intrinsik ve ekstrinsik koagülasyon yollarını bypass edip direkt olarak faktör X'u aktive edebilir. Müsin nonenzimatik olarak faktör X'nun, aktif formu olan faktör Xa'ya dönüşmesine neden olduğu için müsin sekrete eden tümörlerin tromboza daha sık yol açtığı belirtilmiştir (102).

Müsin üreten adenokarsinomlar, tromboz gelişmesine daha yatkın gibi dururken, toplumda sık görülen tümörlerde, trombozun daha sık görüldüğünü belirten yazarlar da vardır (104). Pankreas tümörü ile yapılan bir çalışmada müsinöz adenokarsinom ile müsinöz olmayan adenokarsinom arasında venöz tromboz sıklığı açısından bir fark bulunmamıştır (105).

Bizim çalışmamızda tromboz, en sık olarak böbrek, pankreas, endometrium, baş boyun ve mide tümörlerinde görüldü. Ösefagus, karaciğer, safra kesesi, serviks, testis, mesane, malign melanom ve beyin tümörü tanısı almış hastalarda tromboz tespit edemedik, bu durum polikliniğimize bu tanılar ile başvuran hasta sayısının az olmasından kaynaklanıyor olabilir. Tromboz tespit ettiğimiz tümörler arasında ise, en az sıklık meme kanserinde idi. Baş boyun ve endometrium tümörlerinde diğer çalışmalardan farklı olarak daha sık tromboz tespit etmemizin sebebi ise, bu tümörlerde hastaların ileri evrede onkoloji polikliniğine başvurularındır.

Cinsiyetin kanserli hastalarda, tromboz üzerine bir etkisinin olmadığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda da cinsiyetin tromboz üzerine bir etkisi bulunmamıştır (11, 95, 96, 97). Bizim çalışmamızda da cinsiyetin tromboz üzerine bir etkisi gösterilememiştir. Çalışmamızda kadın hasta sayısının fazla olmasının sebebi, meme ve over kanseri olan hastaların sayısının fazla olmasıdır.

Venöz tromboz sıklığının yaşla birlikte artış gösterdiği belirlenmiştir (106). Yaşın, kanser hastalarında tromboz üzerine olan etkisi değişik çalışmalarda farklı bulunmuştur. Yaşın kanser hastalarında, tromboz üzerine bir etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar vardır (11, 95). Bir çalışmada, 65 yaş altı kanser hastaları ile 65 yaş üstü hastalar karşılaştırılmış ve tromboz sıklığı 65 yaş altı grupta daha fazla tespit

edilmiştir (97). Başka bir çalışmada ise 45 yaş altındaki hastalarda risk düşük, 45 yaşın üstündeki hastalarda risk artmış olarak bulunmuştur (107). Meme kanserinde yaş artıka venöz tromboz sıklığının da arttığı gösterilmiştir (100). Biz çalışmamızda hastaları yaşlarına göre gruplandırdık. 40 yaş altı hasta grubunda tromboz sıklığını, 40 yaş üstü hasta gruplarına göre, istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulduk. 40 yaşın üstündeki hastalarda ise yaş grupları arasında bir fark tespit etmedik.

İleri evre tümörlerde tromboz, lokal evre tümörlere göre daha sık olarak bulunmuştur (11, 98, 107, 108,). Over kanserli hastalarla yapılan bir çalışmada, hastalar lokal, bölgesel ve metastatik olmak üzere 3 evreye ayrılmıştır. Bölgesel hastalıkta lokal hastalığa göre 1,7 kat, metastatik hastalıkta ise lokal hastalığa göre 3 kat daha fazla venöz tromboz tespit edilmiştir (107). Tüm kanser türlerini kapsayan başka bir çalışmada ise evre 1 ve 2 tümörler lokal evre, evre 3 ve 4 tümörler ileri evre olarak gruplandırılmış ve ileri evre hastalıkta tromboz daha sık görülmüştür (98). Biz çalışmamızda evre 4 tümörlerde, istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla tromboz tespit ettik. İkinci olarak en sık tromboz evre 3 tümörlerde idi.

Tanıda uzak organ metastazı olan kanserli hastalarda, venöz tromboz sıklığının belirgin arttığı gösterilmiştir (11, 95, 100, 101, 105, 107, 108). Metastazın olması, biyolojik olarak tümörün agresifliğinin bir göstergesidir, bu da tromboz oluşumunu etkiler. Venöz tromboz gelişimi ile en kuvvetli ilişkinin, tanıda uzak organ metastazı olduğunu gösteren çalışmalar vardır (95, 100, 107). Bizim çalışmamızda da tanıda uzak organ metastazı olanlarda, olmayanlara göre belirgin artmış tromboz sıklığı vardı.

Venöz tromboz sıklığı, tanıdan sonraki ilk aylarda en yüksek olarak bulunmuştur (95, 100, 105, 107, 108). Tanıda tümör yükünün fazla olması, ilk aylarda tromboz sıklığını artırır. Ayrıca ilk aylarda hastaların tümör cerrahisi geçirmesi, tedavi amaçlı kemoterapi ve radyoterapi alması ilk aylarda görülen tromboz sıklığındaki artıştan sorumlu olabilir (95). Bazı yazarlar, tümör takiplerinde progresyona uğrasa bile, tanıdan sonraki ilk aylara göre takiplerinde tromboz sıklığının giderek azaldığını belirtmişler ve tromboz gelişimi için başlangıçtaki biyolojik özelliklerin en önemli etken olduğunu söylemişlerdir (108). Biz çalışmamızda tanıdan sonraki ilk 3 ayda en yüksek sıklıkla tromboz tespit ettik. Tanıdan sonraki 3-6 ay arasındaki tromboz sıklığı, ilk 3 aya göre azalmıştı.

Kemoterapinin kanserli hastalarda tromboza eğilim yarattığı bilinmektedir (13). Biz çalışmamızda kemoterapi alan hastalar ile kemoterapi almayan hastaları tromboz görülme sıklığı açısından karşılaştırdık. Kemoterapi alan hastalarda tromboz sıklığını, almayan hastalara göre daha az tespit ettik. Bu sonucumuz mevcut çalışmalarla uyuşmamaktadır. Çalışmamızda böyle sonuç çıkmasının sebebi tanıda, postoperatif dönemde ve palyatif takipte trombozu gelişen hastaları, tromboz gelişinceye kadar kemoterapi almadıkları için, kemoterapi almamış olan hasta grubuna dahil etmemizdir. Bu hastalar da, kemoterapi almayan hasta grubunda tromboz sıklığının artmasına yol açmışlardır. Tromboz bu hastalarda, tümör yüküne ve hastanın geçirdiği tümör cerrahisine bağlı gelişmiştir. Bunun dışında 18 hastamızda kemoterapi alırken tromboz gelişti. Bu hastaların 12'sinde başlangıç kemoterapisi alırken, 4'ünde nüks veya progresyon için kemoterapi alırken venöz tromboz, 2'sinde ise başlangıç kemoterapisi alırken arteriyel tromboz gelişmiştir. Bir çalışmada 3003 kanser hastasında kemoterapinin venöz tromboz üzerine etkisi incelenmiştir. Bu hastalar kemoterapi alırken, hastaların % 1,93'ünde venöz tromboz bulunmuştur (38). Bizim çalışmamızda ilk 6 aylık dönem ve sonraki takip döneminde toplam 836 hasta kemoterapi almıştır, bu hastaların 18'inde (% 2,15) kemoterapi alırken venöz ve arteriyel tromboz tespit edilmiştir. 18 hastanın 16'sı (%1,91) venöz trombozlu hastalardı. Bu sonucumuzun da mevcut çalışma ile uyumlu olduğu söylenebilir. Bu sonuçlara bakarak kemoterapi alan grupta tromboz riski düşüktür demek doğru olmaz.

Radyoterapinin, tromboz gelişme riskini artırdığını gösteren çalışma (101) olduğu gibi, bir etkisinin olmadığını gösterenler de (11, 105) vardır. Biz çalışmamızda radyoterapi almayan hastalarda tromboz sıklığını belirgin artmış olarak tespit ettik. Bu sonucumuz mevcut çalışmalar ile uyumlu değildi. Bunun sebebi tanıda, postoperatif dönemde ve kemoterapi alırken (1 hasta hariç) trombozu gelişen hastaları, tromboz gelişinceye kadar radyoterapi almadıkları için, radyoterapi almamış hasta grubuna dahil etmemizdir. Bu hastalar da radyoterapi almayan hasta grubunda tromboz sıklığının artmasına yol açmışlardır. Çalışmamızda radyoterapi alırken tromboz gelişen hasta tespit etmedik. Sadece 1 hastamızda radyoterapiden iki ay sonra, hasta kemoterapi alırken tromboz gelişmiştir.

Postoperatif dönemde kanser hastaları, kanser olmayanlara göre daha fazla tromboz riski taşır (66). Biz çalışmamızda, ameliyat olmamış hastalarda tromboz

sıklığını, tümör cerrahisi geçirmiş olan hastalara göre daha yüksek tespit ettik. Bu bulgumuz da mevcut klinik çalışmalarla uyuşmamakta idi. Bununla beraber yapılan bazı çalışmalarda da, bizim çalışmamız ile uyumlu olarak, ameliyat olmayan hastalarda artmış tromboz sıklığı bulunmuştur (100, 107, 108). Trombozu olan hastaların çoğunda tanıda uzak organ metastazı vardır veya bu hastalar lokal ileri evre kanserdirler. Bu sebeplerden dolayı tümör cerrahisi geçirmemişlerdir. Bu durumda ameliyat olmayan hastalarda, tromboz sıklığının artmasına yol açmıştır. Bizim çalışmamızda 9 hastamızda postoperatif dönemde venöz tromboz gelişmiştir.

Kanser hastalarında trombozun en sık görülme şekli alt ekstremitelerin derin ven trombozudur. İkinci sıklıkla pulmoner emboli görülür (96, 101, 107, 109). Bizim çalışmamızda da tanıdan sonraki ilk 6 aylık dönemde en sık alt ekstremitte derin ven trombozu, ikinci sıklıkla pulmoner emboli tespit edildi.

Bir çalışmada kanser hastaları tromboz görülme dönemlerine göre tanıda, postoperatif dönemde, başlangıç kemoterapisi alırken ve sonraki takip dönemi olmak üzere 4 gruba ayrılmışlardır. Takip döneminde ortaya çıkan trombozlar ya nüks veya progresyon için kemoterapi alırken ya da nüks ile beraber ortaya çıkmıştır (109). Bizim çalışmamızda bu çalışma ile uyumlu idi. Bizim çalışmamızda da geç dönemde (ilk 6 aydan sonra) ortaya çıkan trombozlar nüks ile, nüks veya progresyon için kemoterapi alırken veya meme kanserli hasta tamoksifen alırken ortaya çıkmıştır. Sadece bir hastamızda remisyonda iken tromboz gelişmiştir. Bu da tromboz gelişiminde tümör yükünün, kemoterapinin ve hormon tedavisinin etkisini gösterir. Remisyondaki hastalarda tromboz gelişme ihtimalinin düşük olduğu söyleyebiliriz.

Çalışmamızda kanser ile tromboz ilişkisi açısından değerlendiremediğimiz bazı faktörler de bulunmaktadır. Hastaların hepsine ulaşamadığımız için trombozun yaşam süresi üzerine olan etkisini değerlendiremedik. Ayrıca bazı çalışmalarda kansere eşlik eden kronik hastalıkların, tromboz riskini artırdığı gösterilmiştir (100, 107, 108). Biz çalışmamızda hasta dosyalarını retrospektif olarak incelediğimiz için bu bilgilere de ulaşamadık.

Sonuç olarak, yapılan çalışmalarla kanser hastalarında tromboz sıklığının arttığı gösterilmiştir. Bizim çalışma sonuçlarımız da genel olarak diğer çalışma sonuçları ile uyumlu idi. Sadece tümör cerrahisi, kemoterapi ve radyoterapinin, kanserli hastalarda tromboz gelişmesi üzerine olan etkilerini araştırırken literatür ile uyumlu olmayan

sonuçlar bulduk. Bu faktörlerin tromboz gelişimi üzerine etkisi araştırılırken daha homojen gruplarla çalışma yapılması doğru olur.

6. KAYNAKLAR

1. Khorana AA. Malignancy , thrombosis, and Trousseau: the case for an eponym. J Thromb Haemost 2003;1:2463-5
2. Zwicker JI, Furie BC, Furie B. Cancer-associated thrombosis. Crit Rev Oncol Hematol. 2007 May;62(2):126-36.
3. Prandoni P, Falanga A, Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism. Lancet Oncol. 2005 Jun;6(6):401-10.
4. 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.(Baltimore) 1999;78:285-291
5. Müftüoğlu E. Klinik Hematoloji, Hemostaz, 1995, 4.basım, s: 501
6. Dinçol G, Pekçelen Y, Atamer T, Sargın D, Nağacı M, Aktan M, Beşışık S. Klinik Hematoloji. Nobel Tıp Kitapevi, 2003, 1.baskı s:347-398
7. Kern W.F. PDQ Hematoloji. Çeviri:Ferhanoğlu B. İstanbul Medikal Yayıncılık, 2005, 1.baskı, s:381- 420.
8. Hoffman R, Benz E, Shattil S, Furie B, Cohen H. Hematology: Basic Principles and Practice. Elsevier 2005, 4th ed, Chapter 128-129.
9. Merli GJ. Pathophysiology of venous thrombosis, thrombophilia, and the diagnosis of deep vein thrombosis-pulmonary embolism in the elderly. Clin Geriatr Med. 2006 Feb;22(1):75-92.
10. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, MeltonLJ. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism:a population based case control study. Arch. Intern Med 2000 ;160 :809-15
11. Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindier MJ, Osanto S, van der Meer FJ, Rosendaal FR.Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. J Thromb Haemost. 2006 Mar;4(3):529-35.
12. Grignani G, Maiolo A. Cytokines and hemostasis. Haematologica 2000 ;85;967-72
13. Haddad TC, Greeno EW. Chemotherapy-induced thrombosis. Thromb Res. 2006;118(5):555-68.
14. Rickles FR, Falanga A. Molecular basis for the relationship between thrombosis and cancer. Thromb Res. 2001 Jun 15;102(6):215-24.

15. Kyrle PA, Minar E, Hirschl M, et al. High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2000 ;343:457-62
16. Tsai AW, Cushman M, Rosamon WD, et al. Coagulation factors, inflammation markers and venous thromboembolism etiology. *Am J Med.* 2002 ;113:636-42
17. Gordon SG, Mielicki WP. Cancer procoagulant :a factor X activator, tumor marker and growth factor from malignant tissue. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1997 ;8:73-86
18. Kozwicz DL, Kramer LC, Mielicki WP, Fotopoulos SS, Gordon SG. Application of cancer procoagulant as an early detection tumor marker. *Cancer* 1994 ;74:1367-76
19. Lee AY. Cancer and thromboembolic disease : pathogenic mechanisms. *Cancer Treat Rev* 2002 ;28:137-40
20. Peppelenbosch MP, Versteeg HH. Cell biology of tissue factor, an unusual member of the cytokine receptor family. *Trends Cardiovasc Med.* 11 (2001)335-339
21. Mechtcheriakova D, Wlachos A, Holzmuller H, Binder BR, Hofer E. Vascular endothelial cell growth factor induced tissue factor expression in endothelial cells is mediated by EGR-1. *Blood* 1999 ;93:381-23
22. Fernandez PM, Rickles FR. Tissue factor and angiogenesis in cancer. *Curr Opin Hematol* 2002;9 :401-406
23. Simak J, Gelderman MP. Cell membrane microparticles in blood and blood products: potentially pathogenic agents and diagnostic markers. *Transfus Med Rev.* 2006 Jan;20(1):1-26.
24. Tesselaar ME, Romijn FP, Van Der Linden IK, Prins FA, Bertina RM, Osanto S. Microparticle-associated tissue factor activity: a link between cancer and thrombosis? *J Thromb Haemost.* 2007 Mar;5(3):520-7.
25. Green D. Coagulation cascade. *Hemodial Int.* 2006 Oct;10 Suppl 2:S2-4
26. Aras O, Shet A, Bach PR, et al. Induction of microparticle and cell associated intravascular tissue factor in human endotoxemia. *Blood* 103:4545-4553,2004
27. Chou J, Mackman N, Merrill-Skoloff G, Pedersen B, Furie BC, Furie B. Hematopoietic cell derived microparticle tissue factor contributes to fibrin formation during thrombus propagation. *Blood* 2004 ;104:3190-7
28. Furie B, Furie BC. Cancer-associated thrombosis. *Blood Cells Mol Dis.* 2006 Mar-Apr;36(2):177-81.

29. Dvorak HF, Van De Water L, Bitzer AM, et al. Procoagulant activity associated with plasma membran vesicles shed by cultured tumor cells. *Cancer Res.*1983;43:4434-42
30. Van De Water L, Tracy PB, Aronson D, Mann KG, Dvorak HF. Tumor cell generation of thrombin via functional prothrombinase assembly. *Cancer Res* 45(1985) 5521-5951
31. Tilley RE, Holscher T, Belani R, Nieva J, Mackman N. Tissue factor activity is increased in a combined platelet and microparticle sample from cancer patients. *Thromb Res.*2008 Feb 8.
32. Verso M, Agnelli G. Venous thromboembolism associated with long term use of central venous catheters in cancer patients. *J Clin Oncol* 21:3665-3675 ,2003
33. Kuter DJ. Thrombotic complications of central venous catheters in cancer patients. *Oncologist.* 2004;9(2):207-16.
34. Lee AYY, Levine MN, Butler G, et al. Incidence, risk factors and outcomes of catheter related thrombosis in adult patients with cancer. *J Clin Oncol* 24:1404-1408
35. Anderson AJ, Krasnow SH, Boyer MW, et al. Thrombosis :the major Hickman catheter complication in patients with solid tumor. *Chest* 1989;95:71-75
36. De Cicco M, Matovic M, Balestreri L, et al. Antithrombin III deficiency as a risk factor for catheter related central vein thrombosis in cancer patients. *Tromb Res* 1995 ;78:127-137
37. Otten HMMB, Mathijssen J, TenCate H, et al. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy an underestimated phenomenon. *Arch Intern Med* 2004 ;164:190-4
38. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Lyman GH. Risk factors for chemotherapy associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer* 2005; 104:2822-9
39. Pritchard KI, Paterson AH, Paul NA , et al. Increased thromboembolic complications with concurrent tamoksifen 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
40. Rogers JS, Murgu AJ, Fontana JA , Raich PC. Chemotherapy for breast cancer decreases plasma protein C and protein S. *J Clin Oncol* 1988;6:276-81

41. Von Tempelhoff GF, Dietrich M, Hommel G, Heilmann L. Blood coagulation during adjuvant epirubicin/cyclophosphamide chemotherapy in patients with primary operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1996 ;14(9):3560-8
42. Milles P, Parker B, Jones V, Adler K, Perez C, et al. The effects of standard anthracycline based chemotherapy on soluble ICAM-1 and vascular endothelial growth factor levels in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2004 ;10:4998-5003
43. Cavo M, Zamagni E, Celini C, et al. Deep vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving first line thalidomide-dexamethasone therapy. *Blood* 2002, 100; 2272-2273
44. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, et al. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma. A clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006, 24:431-436
45. Zangari M, Anaissie E, Barlogie B, et al. Increased risk of deep vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving thalidomide and chemotherapy. *Blood* 2001, 98:1614 -1615
46. Bennett CL, Angelotta C, Yarnold PR, et al. Thalidomide and lenalidomide associated thromboembolism among patients with cancer. *JAMA* 2006, 296: 2558-2560
47. Minnema MC, Fijnheer R, De Groot PG, Lokhorst HM. Extremely high levels of von Willebrand factor antigen and of procoagulant factor VIII found in multiple myeloma patients are associated with activity status but not with thalidomide treatment. *J Thromb Haemost.* 2003 Mar;1(3):445-9.
48. Kaushal V, Kohli M, Zangari M, Fink L, Mehta P. Endothelial dysfunction antiangiogenesis associated thrombosis. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 :3042 -3
49. Weijl N, Rutten M, Zwinderman A, Keizer J, Nooy M, Rosendaal F, et al. Thromboembolic events during chemotherapy for germ cell cancer :a cohort study and review of the literature. *J Clin Oncol* 2000 ;18 (10):2169-78
50. Numico G, Garrone O, Dongiovanni V, Silvestris N, et al. Prospective evaluation of major vascular events in patients with nonsmall cell lung carcinoma treated with cisplatin and gemcitabine. *Cancer* 2005 ;103(5) :994-9

- 51.** Gugliotta L, Mazzuconi MG, Leone G, Mattioli-Belmonte M, et al. Incidence of thrombotic complications in adult patients with acute lymphoblastic leukaemia receiving L-asparaginase during induction therapy: a retrospective study. The GIMEMA Group. *Eur J Haematol.* 1992 Aug;49(2):63-6.
- 52.** Priest JR, Ramsay NK, Latchaw RE, Lockman LA, et al. Thrombotic and hemorrhagic strokes complicating early therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1980 Oct 1 ;46(7):1548-54
- 53.** Ramsay N, Coccia P, Krivit W, Nesbit M, Edson J. The effect of L asparaginase on plasma coagulation factors in acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1977;40:1938-401
- 54.** Becker K, Erckenbrecht J, Haussinger D, Frieling T. Cardiotoxicity of the antiproliferative compound fluorouracil. *Drugs* 1999;57(4):474-84
- 55.** Deitcher S, Gomes M. The risk of venous thromboembolism disease associated with adjuvant hormone therapy for breast carcinoma. A systemic review. *Cancer* 2004 ;101(3):439-49
- 56.** Saphner T, Tormey D, Gray R. Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1991;9:286-94
- 57.** Mannucci P, Bettega D, Chantarangkul V, et al. Effect of tamoxifen on measurement of hemostasis in healthy women. *Arch Intern Med* 1996;156:1806-10
- 58.** Kabbinavar F, Hurwitz H, Fehrenberger L, Morepol N, et al. Phase II , randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil(FU)/leucovorin(LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Onkol* 2003 ;21(1):60-5
- 59.** Hurwitz H, Fehrenberger L, Novotny W, Cartwright T, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004 ; 350(23):2335-42
- 60.** Shah M, Ilson D, Kelsen DP. Thromboembolic events in gastric cancer: high incidence in patients receiving irinotecan bevacizumab based therapy. *J Clin Oncol* 2005;23(11):2574-6
- 61.** Wun T, Law L, Harvey D, Sieracki B, et al. Increased incidence of symptomatic venous thrombosis in patients with cervical carcinoma treated with concurrent chemotherapy, radiaton, and eritropoietin. *Cancer* 2003 ;98(7):1514-20

62. Vansteenkiste J, Pirker R, Massuti B, Barata F, et al. Double blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of darbepoietin alfa in lung cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(16):1211-20
63. Smith K, Bleyer A, Little W, Sane D. The cardiovascular effects of eritropoietin. *Cardiovasc Res* 2003 ;59:538-48
64. Lee A, Levine MN. The thrombophilic state induced by therapeutic agents in cancer patients. *Semin Thromb Hemost* 1999;25:137-45
65. Falanga A, Marchetti M, Evangelista V, Manarini S, et al. Neutrophil activation and hemostatic changes in healthy donors receiving granulocyte colony stimulating factor. *Blood* 1999;93(8):2506-14
66. Heit JA. Cancer and venous thromboembolism: scope of the problem. *Cancer Control*. 2005 Sep;12 Suppl 1:5-10.
67. Bloom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005; 293:715-22
68. Loreto MF, De Martinis M, Corsi MP, Modesti M, Ginaldi L. Coagulation and cancer: implications for diagnosis and management. *Pathol Oncol Res*. 2000;6(4):301-12.
69. Goldenberg N, Kahn SR, Solymoss S. Markers of coagulation and angiogenesis in cancer associated venous thromboembolism. *J Clin Oncol* 2003 ;21:4194-9
70. Johnson MJ, Walker ID, Sproule MW, Conkie J. Abnormal coagulation and deep venous thrombosis in patients with advanced cancer. *Clin Lab Haem* 1999,21,51-54
71. Gabazza EC, Taguchi O. Evaluating prethrombotic state in lung cancer using molecular markers. *Chest* 1993, 103(1),196-200
72. Lopez Y, Paloma MJ, Rifon J, et al. Measurement of prethrombotic markers in the assesment of acquired hypercoagulable states. *Thromb Res* 1999,93:71-78
73. Naschitz JE, Yeshurun D, Eldar S, Lev LM. Diagnosis of cancer-associated vascular disorders. *Cancer*. 1996 May 1;77(9):1759-67.
74. Goldman L, Ausiello DA. *Cecil Text Book of Medicine*. 23er ed. Elsevier. Chapter 81 Periferal venous disease.
75. Sutherland DE, Weitz IC, Liebman HA. Thromboembolic complications of cancer: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Am J Hematol*. 2003 Jan;72(1):43-52.

- 76.** Spencer FA, Emery C, Lessard D, Goldberg RJ. Worcester Venous Thromboembolism Study. Upper extremity deep vein thrombosis: a community-based perspective. *Am J Med.* 2007 Aug;120(8):678-84.
- 77.** Galli R, Parlapiano M, Napoleone CP, Pierangelli A. Neoplastic caval and intracardiac thrombosis secondary to reno-adrenal tumors. One-stage surgical treatment in deep hypothermia and cardiocirculatory arrest. *Minerva Urol Nefrol* 1994;46:105-11
- 78.** Min KW, Gyorkey F, Sato C. Mucin producing adenocarcinomas and nonbacterial thrombotic endocarditis. *Cancer* 1980, 45:2374-2382
- 79.** Sorensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000, 343:25,1846-1851
- 80.** Prandoni P, Lensing AW, Büller HR, et al. Comparison of subcutaneous low molecular weight heparin with intravenous standard heparin in proximal deep vein thrombosis. *Lancet* 1992; 339 :441-445
- 81.** Righini M, Bounameaux H. Venous thrombosis: risk factors and management. *Herz.* 2007 Feb;32(1):27-34.
- 82.** Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, Clarke-Pearson D, et al. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2007 Dec 1;25(34):5490-505.
- 83.** Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Low molecular weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349(2):146-153
- 84.** The PREPIC study group. Eight year follow up patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism . The PREPIC randomized study. *Circulation* 2005, 112 :416 -422
- 85.** Ihnat DM, Mills JL, Hughes JD, Gentile AT, et al. Treatment of patients with venous thromboembolism and malignant disease: Should vena cava filter placement be routine? *J Vasc Surg* 1998,28:800-807
- 86.** Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, et al. A clinical trial of vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep vein thrombosis. *New Engl J Med* 1998;38(7):409 -415

- 87.** Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients: Results of meta-analysis. *Ann Surg* 1988, 208(2):227-240
- 88.** Enoxacan Study Group. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double blind randomized multicentre trial with venographic assessment. *Br J Surg* 1997, 84:1099-1103
- 89.** Levine M, Hirsch J, Gent M, et al. Double –blind randomised trial of a very low dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet*,1994; 343:886-889
- 90.** Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, et al. Randomized, placebo controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004,110(7) :874-879
- 91.** Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2006, 332 :325-329
- 92.** Bern MM, Lokich JJ, Wallach SR, Bothe A Jr, et al. Very low doses of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters. A randomized prospective trial. *Ann Intern Med.* 1990, 112,423-428
- 93.** Monreal M, Alastrue A, Rull M, Mira X , et al. Upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients with venous access devices – prophylaxis with a low molecular weight heparin (Fragmin) *Thromb Haemost* 1996;75:21-23
- 94.** Heaton DC, Han DY, Inder A. Minidose (1 mgr) warfarin as prophylaxis for central vein catheter thrombosis. *Intern Med J* 2002 ; 32 :84-88
- 95.** Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med.* 2006 Feb 27;166(4):458-64.
- 96.** Stein PD, Beemath A, Meyers FA, Skaf E, Sanchez J, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am J Med.* 2006 Jan;119(1):60-8.
- 97.** Baron JA, Gridley G, Weiderpass E, Nyren O, Linet M. Venous thromboembolism and cancer. *Lancet.* 1998 Apr 11;351:1077-80.

- 98.** Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics. *Thromb Haemost.* 2002 Apr;87(4):575-9.
- 99.** Thodiyil PA, Kakkar AK. Variation in relative risk of venous thromboembolism in different cancers. *Thromb Haemost.* 2002 Jun;87(6):1076-7.
- 100.** Chew HK, Wun T, Harvey DJ, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and the impact on survival in breast cancer patients. *J Clin Oncol.* 2007 Jan 1;25(1):70-6.
- 101.** Blom JW, Osanto S, Rosendaal FR. The risk of a venous thrombotic event in lung cancer patients: higher risk for adenocarcinoma than squamous cell carcinoma. *J Thromb Haemost.* 2004 Oct;2(10):1760-5
- 102.** Kucher TV, Oleski SL, Keeney S. Diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolus in patients with mucinous variant adenocarcinoma. *J Thromb Haemost* 2005 Mar;3,(3), 591-2
- 103.** Wahrenbrock M, Borsig L, Le D, Varki N, Varki A. Selectin mucin interactions as a probable molecular explanation for the association of Trousseau syndrome with mucinous adenocarcinomas. *J Clin Invest* 2003;112:853-62
- 104.** Lee AY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation.* 2003 Jun 17;107(23 Suppl 1):I-17-21.
- 105.** Blom JW, Osanto S, Rosendaal FR. High risk of venous thrombosis in patients with pancreatic cancer: a cohort study of 202 patients. *Eur J Cancer.* 2006 Feb;42(3):410-4.
- 106.** Stein PD, Hull RD, Kayali F, et al. Venous thromboembolism according to age: impact of an aging population. *Arch Intern Med.* 2004;164:2260-2265
- 107.** Rodriguez AO, Wun T, Chew H, Zhou H, Harvey D, White RH. Venous thromboembolism in ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2007 Jun;105(3):784-90.
- 108.** Alcalay A, Wun T, Khatri V, Chew HK, Harvey D, Zhou H, White RH. Venous thromboembolism in patients with colorectal cancer: incidence and effect on survival. *J Clin Oncol.* 2006 Mar 1;24(7):1112-8.
- 109.** Tateo S, Mereu L, Salamano S, Klersy C, et al. Ovarian cancer and venous thromboembolic risk. *Gynecol Oncol.* 2005 Oct;99(1):119-25.