

AKCİĞER KANSERLERİNDE ALT EKSTREMİTE DERİN VEN TROMBOZU İNSİDANSININ RENKLİ DOPPLER ULTRASONOGRAFİ İLE ARAŞTIRILMASI

INVESTIGATION OF INCIDENCE OF LOWER EXTREMITY DEEP VENOUS THROMBOSIS IN LUNG CANCER BY COLOUR DOPPLER ULTRASONOGRAPHY

**Hülya DOĞAN¹ Nimet AKSEL¹ Mahmut ÖKSÜZLER²
Aydan ÇAKAN¹ Ayşe ÖZSÖZ¹ Mustafa SEÇİL²**

¹ Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İzmir

² Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Anahtar sözcükler: Akciğer kanseri, derin ven trombozu

Key words: Lung cancer, deep venous thrombosis

ÖZET

Tromboembolik hastalık kanser hastalarında mortalite ve morbiditeyi etkileyen önemli faktörlerden biridir. Kanser hastalarında ikinci sıklıkta ölüm nedeni trombozdur.

Çalışmamızda akciğer kanseri tanısı konan hastalarda tanı anında alt ekstremitte derin ven trombozu görülme sıklığının renkli doppler ultrasonografi ile saptanması amaçlandı. Akciğer kanseri tanısı alan 50 hasta semptomlar, eşlik eden hastalık, venöz tromboemboliye predispozisyon yaratan durumlar açısından sorgulandı. Radyolojik, bronkoskopik ve sitopatolojik özellikleri tespit edildi. Evreleri, tedavi rejimleri ve metastaz yerleri saptandı.

Toplam 16 hastada eşlik eden hastalık tespit edildi. Bir hasta kolon tümörü nedeniyle opere olmuştu. Dördü kadın, ikisi erkek olmak üzere 6 hastanın dışında tüm hastalar sigara içiyordu. Koagülasyon testleri 8 hastada bozulmuştu. 15 hastada trombositoz saptanırken sadece bir hastada polisitemi saptandı. Arteriyel kan gazlarında; 17 hastada hipoksi, 8 hastada hiperkapni

SUMMARY

Thromboembolic disease is one of the important factors affecting mortality and morbidity in cancer patients. Thrombosis is the second cause of mortality in lung cancer.

In this study, it was purposed to determine the incidence of lower extremity deep venous thrombosis in patients with lung cancer at the time of diagnosis by color doppler ultrasonography. Fifty patients, who had been diagnosed as lung cancer, were selected randomly regardless of clinical symptoms. Cases were asked about factors enhancing risk of thrombosis; comorbidity, history of drugs, operations, smoking, thromboembolic diseases.

Cases had comorbidity 32%, history of smoking 88%, history of operation 2%, abnormal coagulation tests 16%, thrombocytosis 30% and polycythemia 2%. In analysis of arterial blood gases cases exhibited hypoxemia 34%, hypercapnia 16%.

In histopathologic examination of bronchoscopic or transthoracic biopsy materials cases were classified as small cell lung cancer 20%, nonsmall

gözlendi. Patolojik olarak 10 hasta küçük hücreli, 38 hasta küçük hücreli dışı akciğer kanseri, 2 hasta ise indiferan karsinom tanısı aldı. Bir hasta evre IIA, 2 hasta evre IIB, bir hasta evre IIIA, 22 hasta evre IIIB ve 14 hasta evre IV olarak değerlendirildi.

Çalışmada yer alan tüm hastalara alt ekstremitte renkli doppler ultrasonografi incelemesi yapıldı; hepsinde bilateral alt ekstremitte derin venöz sistemi patent olarak izlendi, tromboze görünüm saptanmadı.

Bu çalışmada, henüz tedavi uygulanmamış olan akciğer kanserli hastalarda derin ven trombozunun klinik bulguları olmadan, rutin olarak tarama amaçlı alt ekstremitte renkli doppler ultrasonografi incelemesinin gerekli olmadığı sonucuna varıldı. Bu konuda daha geniş hasta gruplarında yapılan çalışmalara gerek vardır.

GİRİŞ

Kanserli hastalarda trombotik bozuklukların gelişimine neden olan patojenik mekanizmalar bir yüzyıl kadar önce Trousseau tarafından ortaya konulmuştur. Bu korelasyon daha sonra Sproul tarafından en belirgin olarak pankreas kanserinde olmak üzere, değişik kanserlerden ölen hastalardaki post-mortem çalışmalarda artmış venöz tromboembolizm (VTE) insidansı saptanması ile doğrulanmıştır (1).

VTE ve kanser birbiri ile bağlantılı iki yönlü bir klinik korelasyon içindedir. Her ne kadar kanserin ileri evrelerinde daha fazla görülse de, VTE kanserin henüz semptomatik olmadığı erken evrelerde de ortaya çıkıp erken tanıya neden olabilir. Tüm bulgular ele alındığında prostatik ve pankreatik malignensilerin çoğunda VTE ilk bulgu iken meme, akciğer, uterus ve beyin kanserli çoğu hastada VTE hastalığın terminal olayı olarak tespit edilmiştir. Kanser hastalarında ikinci sıklıkta ölüm nedeni trombozdur (2,3).

Derin ven trombozu (DVT) ya da pulmoner embolizm şüphesi taşıyan hastaların takibinde

cell lung cancer 76% and indifferent carcinoma 4%.

In order to determine the stage of the disease, vascular and mediastinal involvement were investigated by thorax computed tomography or magnetic resonance imaging, metastases were investigated by abdominal tomography or ultrasonography. Stage IIA was 2%, stage IIB was 4%, stage IIIA was 2%, stage IIIB 44 % and stage IV was 28%.

Lower extremity color doppler ultrasonography exhibited that bilaterally lower extremity deep venous systems were found to be intact in all cases, no thrombosis was shown.

In this study it was concluded that searching of lower extremity by color doppler ultrasonography routinely was not necessary in absence of clinical features of deep venous thrombosis. Further researches are needed in wider patient populations about this subject.

kanser gelişmesi venöz tromboembolizm olmayanlardan daha fazladır. VTE olan hastalar konvansiyonel risk faktörü olmadan %10'luk kanser taşıma riskine sahiptir (2).

Akut venöz tromboz, tanısı güç olan hastalıklardan birisidir. Klinik olarak tanıdaki zorlukların birçok nedeni bulunmaktadır. Bunun ilk nedenlerinden biri şikayetin belirsizliği, hikayenin zayıflığı ve semptomların spesifik olmayışıdır. İlgili alanda ağrı, duyarlılık, eritem, ısı artışı, gode bırakan ödem ve Homan's belirtisi gibi klinik semptom ve belirtiler DVT gelişen olguların %50'sinden azında bulunurlar. Aynı zamanda bu bulguların duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür (4).

Venöz tromboz tanısında renkli Doppler ultrasonografi (RDUS) en sık kullanılan testlerden birisidir. Düşük maliyetli ve taşınabilir olması yanında her zaman için kolaylıkla tekrarlanabilir ve tanıda oldukça duyarlı bir testtir (5).

Bu çalışmada yeni tanı almış akciğer kanserli 50 hastaya tanı anında alt ekstremitelerde DVT görülme insidansını saptamak amacıyla RDUS incelemesi yapıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya İzmir Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 8B ve 3. servislerinde Haziran 2001 ve Ağustos 2002 tarihleri arasında yatarak tetkik edilen ve akciğer kanseri tanısı alan 50 olgu DVT yakınlıkları dikkate alınmaksızın randomize olarak alındı.

Hastaların özgeçmişinde ilaç kullanım öyküsü, geçirilmiş operasyon, eşlik eden hastalık, travma, sigara alışkanlığı gibi venöz tromboemboliye predispozisyon yaratacak durumlar sorgulandı ve kaydedildi.

Laboratuvar bulgularında kan trombosit (N: 100.000 - 400.000 /mm³) düzeyleri, hematokrit (kadında N=42±5, erkekte N=47±2) değerleri kaydedildi. Kanama ve pıhtılaşma zamanı tayin edildi. Arteriyel kan gazı değerleri belirlendi.

Lezyonun radyolojik olarak lokalizasyonu, büyük damar invazyonunun varlığı PA akciğer grafisi, Toraks BT ve / veya MRG incelemeleri ile verifiye edildi.

Tanısal amaçla yapılan bronkoskopide tümöre ait bulguların direkt veya indirekt olma özellikleri belirlendi. Patoloji sonucuna göre hastalar sitopatolojik olarak sınıflandırıldı (11). Bronkoskopi ve radyolojik bulgular ışığında, 1996 TNM sınıflamasına göre evrelendirme yapıldı (9). Evrelerine göre hastaların cerrahi, KT ve/veya RT olarak tedavi rejimleri belirlendi.

Hastaların tümüne tanı konduktan sonra herhangi bir tedavi rejimi uygulanmadan önce Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiyagnostik Anabilim Dalında alt ekstremitte RDUS incelemesi yapıldı. İnceleme Toshiba Sonolayer SSH-140 A renkli duplex Doppler US cihazı ile 7.5 MHz lineer ve gerekli olgularda 3.5 MHz konveks prob kullanılarak yapıldı. İnceleme inguinal ligaman düzeyinde ana femoral venden başlayıp, kalf

venleri dallarına kadar yapıldı. Ana femoral ven ve süperfisiyal ven hasta supin pozisyonda, popliteal ven ve distali pron pozisyonda, diz yaklaşık 15 derece fleksiyonda iken incelendi. Ana ve süperfisiyal ven adduktor kanala kadar longitudinal olarak incelendikten sonra, tekrar ana femoral vene dönüp transvers planda inceleme yapıldı. Benzer şekilde popliteal ven de her iki planda incelendi. Tetkik sırasında aralıklı olarak kompresyon tekniği uygulandı. Ayrıca, özellikle obes hastalarda, incelemesi güç olan adduktor kanal düzeyinde augmentasyon uygulayıp venöz yapıların patensi değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması 58.4 (33-84) idi. Kadın hastaların yaş ortalaması 52.5, erkek hastaların yaş ortalaması 59.5 idi. Sekizi kadın (%16), 42'si erkek (%84) idi. Hastaların 14 tanesi 65 yaş ve üzerinde, geri kalan 36 hasta ise 65 yaşın altında idi.

Dördü kadın, ikisi erkek olmak üzere toplam 6 hasta (%12) sigara içmiyordu. Sigara içen 44 hastanın ortalama paket yılı 38.3 idi. Hastaların sigara alışkanlıkları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hastaların sigara alışkanlığına göre dağılımı

Sigara Paket Yılı	Hasta Sayısı
İçmeyen	6
1- 9 paket yılı	2
10- 19 paket yılı	4
20- 29 paket yılı	7
30 ve üzeri paket yılı	31

Eşlik eden hastalık 16 hastada (%32) tespit edildi. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı 8 hastada (%16), hipertansiyon 10 hastada (%20) aterosklerotik kalp hastalığı 3 hastada (%6) ve diabetes mellitus bir hastada (%2)

mevcuttu. Kolon tümörü nedeniyle 2 yıl önce opere olan bir hasta (%2) vardı.

Hastalarda akciğer hastalığına yönelik en sık semptomlar nefes darlığı, öksürük ve hemoptizi idi. Kilo kaybı, iştahsızlık, halsizlik, sırt ve omuz ağrısı gibi nonspesifik semptomlar ise daha az sıklıkta görüldü. Semptomların sıklık sırasına göre dağılımı Tablo 2'de gösterildi.

Tablo 2. Semptomların sıklık sırasına göre dağılımı

Semptom	Hasta Sayısı	(%)
Nefes Darlığı	19	38
Öksürük	18	36
Hemoptizi	12	24
Göğüs Ağrısı	9	18
Kilo Kaybı	8	16
Balgam Çıkarma	7	14
İştahsızlık	7	14
Sırt Ağrısı	6	12
Halsizlik	5	10
Gece Terlemesi	3	6
Ses Kısıklığı	3	6
Omuz Ağrısı	3	6
Ateş Yüksekliği	2	4

15 hastada trombosit düzeyleri mm^3 'te 400.000'in üzerindeydi. Kanama zamanı (N= 1-7 dk) sadece 1 hastada uzamış (14 dk) bulunurken, pıhtılaşma zamanı (N= 4-8 dk) 7 hastada uzamıştı. Hematokrit değeri ise (kadında $N=42\pm5$, erkekte $N=47\pm2$) sadece 1 hastada yüksek (50) bulundu.

Kan gazı sonuçlarına göre 17 hastada (%34) hipoksi ($\text{pO}_2 < 80$ mmHg) tespit edildi. Bu hastaların da 8'inde (%16) hiperkapni ($\text{pCO}_2 > 44$ mmHg) mevcuttu.

Toraks BT ve MRG bulgularına göre 24 hastada (%48) santral, kalan 26 hastada (%52) ise periferik lokalizasyon izlendi. Büyük damar invazyonu olan 21 hastadan 3'ünde klinik olarak vena kava superior sendromu

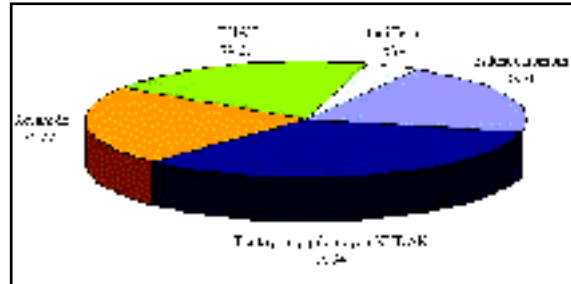
gelişmişti. 3 hastada mediasten, 2 hastada göğüs duvarı invazyonu saptandı. 3 hastada aynı akciğerde ve 1 hastada karşı akciğerde olmak üzere toplam 4 hastada parankimal metastatik nodüller tespit edildi. 10 hastada plevra, 1 hastada ise perikard invazyonu vardı. Radyolojik olarak tümör dokusunun toraks içi yayılım bulguları Tablo 3'te özetlendi.

Tablo 3. Tümör dokusunun toraks içi yayılım yerleri

Yayılım Yeri	Olgu Sayısı	(%)
Büyük damar invazyonu	21	42
Plevra	10	20
Parankimal metastaz	4	8
Göğüs duvarı invazyonu	2	4
Perikard invazyonu	1	2

Bronkoskopide 17 hastada direkt, 31 hastada indirekt tümör bulguları gözlemlendi. 2 hastada ise bronş sistemi olağandı, transtorasik ince iğne aspirasyonu ile tanı konuldu.

Patoloji sonucuna göre 10 hastaya (%20) küçük hücreli akciğer kanseri, 38 hastaya (%76) ise küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı kondu. Bunlardan 11'i skuamöz hücreli karsinom, 10'u adenokarsinom idi. Kalan 17 hastada tip tayini yapılamadı. 2 hasta (%4) ise indiferan karsinom olarak değerlendirildi. Olguların histolojik dağılımı Şekil 1'de gösterildi.



Şekil 1. Olguların histolojik dağılımı

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı alan hastalar TNM sınıflamasına göre, küçük hücreli akciğer kanseri tanısı alan hastalar ise ikili sisteme göre evrelendirildi. Sonuçlar Tablo 4 ve 5'te gösterildi.

Tablo 4. Küçük hücreli dışı akciğer kanserleri olguların evrelere göre dağılımı

Evre	Hasta Sayısı	(%)
Evre IIA	1	2
Evre IIB	2	4
Evre IIIA	1	2
Evre IIIB	22	44
Evre IV	14	28

Tablo 5. Küçük hücreli akciğer kanserli olguların dağılımı

Evre	Hasta Sayısı	(%)
Sınırlı	6	60
Yaygın	4	40

50 hastadan 14'ünde (%28) uzak organ metastazı saptandı. Bu hastaların altısında birden fazla uzak organ metastazı tespit edildi. Altı hastada beyin, 4 hastada karaciğer, 2 hastada sürrenal, 8 hastada kemik metastazı vardı. Hastalar metastaz yerlerine göre Tablo 6'da sınıflandırıldı.

Tablo 6. Metastaz yerlerine göre hasta sayısı ve yüzdesi

Metastaz Yeri	Hasta Sayısı	(%)
Kemik	8	16
Beyin	6	12
Karaciğer	4	8
Sürrenal	2	4

Alt ekstremitelere yönelik RDUS incelemesi yapılan 50 hastanın tümünde bilateral alt ekstremitte derin venöz sistemi ana femoral venlerden trifurkasyona kadar patent olarak

izlendi. Tromboze görünüm saptanmadı. Kompresyona yanıt olagandı.

TARTIŞMA

Akciğer kanseri seyrinde venöz tromboembolizm gelişme oranı %20'dir. Akciğer kanserli hastalardaki trombozis nedenleri yaygın damar içi pıhtılaşma, 'Trousseau' sendromu, nonbakteriyel trombotik endokardit ve büyük damarlarda obstrüksiyon gibi geniş bir spektrum gösterir. Cerrahi girişim ve kemo-terapi kanser hastalarındaki trombotik komplikasyonları artırır (1).

Kanserin ve tedavisinin VTE komplikasyonunun gerçek insidansını belirlemede; geniş, randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen veriler baz alınmaktadır. Bu çalışmalara göre insidanslar çok çeşitlilik göstermektedir. Örneğin sınırlı evrede meme kanseri olup tamoksifenle tedavi edilen bir grup hastada insidans %1 iken, heparin profilaksisi almayıp ortopedik cerrahiye maruz kalan herhangi bir tip kanserli bir grup hastada bu risk %60'lara kadar çıkmaktadır (6).

Sack ve ark. (7)'nin yapmış olduğu olgu sunumu derlemelerine göre tromboz ile en ilişkili kanserler pankreas, akciğer ve mide kanserleridir. Lieberman ise yaptığı retrospektif çalışmada; trombozla ilişkili kanserlerin erkeklerde akciğer ve pankreas; kadınlarda jinekolojik, kolorektal ve pankreas kanserleri olduğunu rapor etmiştir (8).

Akciğer kanseri tanısı alan 1050 yaşlı hastada Lu ve ark. (9)'nin yaptığı bir çalışmada 20 hastada (%1.9) tromboembolik hastalık gösterilmiştir. Bu hastalardan sekizinde (%0.7) derin ven trombozu, dördünde (%0.3) pulmoner tromboemboli, 4 hastada (%0.3) hem VTE hem pulmoner tromboemboli ve 4 hastada da (%0.3) nonbakteriyel trombotik endokardit gelişmiştir. Bu hastalardan altısında akciğer kanseri tanısı konmadan 2-6

hafta önce DVT veya PTE gelişmiştir. Non-bakteriyel trombotik endokardit saptanan 3 hastada ise akciğer kanseri tanısı konmadan 2-7 ay önce beyin ve periferik arter embolisi gelişmiştir. Tromboz gelişen akciğer kanserli 12 hastada tümör histolojik tipi adenokarsinomdur. Bu çalışma ile tromboz gelişiminin; akciğer kanserli hastalarda nadir olmadığı, gizli akciğer kanserinin ilk belirtisi olabileceği ve daha çok adenokarsinomda geliştiği belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızda yer alan 50 akciğer kanserli hastanın bir kısmında venöz tromboza eğilim yaratacak sekonder nedenler mevcuttu; 14 hasta 65 yaş ve üzerinde idi. 44 hasta sigara içiyordu. Eşlik eden hastalık 8 hastada kronik obstrüktif akciğer hastalığı, 10 hastada hipertansiyon, 3 hastada aterosklerotik kalp hastalığı, bir hastada diyabet olmak üzere toplam 16 hastada tespit edildi. Bir hastada kolon tümörü nedeniyle operasyon öyküsü mevcuttu. Çalışmamızda trombosit düzeyleri 15 hastada (%30) 400.000/mm³'ün üzerindeydi. Koagülasyon testleri 8 hastada (%16) bozulmuştu. Bir hastada polisitemi vardı. Hipoksi 17 hastada (%34) mevcuttu. Akciğer kanserinin yanı sıra tüm bu predispozan faktörlere rağmen hiçbir hastada alt ekstremitte RDUS incelemesinde derin ven trombozuna ilişkin bulgu saptanmadı.

Kanser varlığının yanında; kanserli hastalarda cerrahi operasyon, kemoterapi, hemotopoeitik koloni etkileyici faktör kullanımı gibi diğer uygulamaların da venöz tromboemboli gelişmesinde etken olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar yayınlanmıştır (34-36). Tamoksifen tedavisi alan evre I ve II meme kanserli hastalarda tromboembolizm riski %1 civarındadır. Kemoterapi alan evre II meme kanserli hastalarda tromboz oranı %5-13'e yükselmiştir. Kemoterapiye tamoksifen eklenmesi tek başına kemoterapiyle kıyaslandığında tromboz riski artmaktadır (10). Von

Templehoff ve ark. (11) kemoterapi alan ileri evre over kanserli hastalarda tromboz oranını %10.6 olarak rapor etmişlerdir.

Barbai ve ark. (12) ise hematopoetik koloni etkileyici faktörlerin kullanıldığı kanserli hastalarda tromboz riskinin arttığını öne sürmüşlerdir.

Santral venöz kateteri olan kanserli hastalar aksiller ve subklavian ven trombozu açısından yüksek risk altındadır. Bununla birlikte kateterler rutin heparin yıkamaları yapılmadığı takdirde kendileri de trombotik tıkanmaya neden olurlar (13).

Cerrahi girişim uygulanan kanserli hastaların postoperatif tromboz riski kanserli olmayan cerrahi girişim uygulanan hastalara göre 2 kat artmıştır. Cerrahi hastaların tahmini VTE oranları, genel cerrahide %29, jinekolojik cerrahide %20, ürolojik cerrahide %4, ortopedik cerrahide %50-60 ve nöroşirurjide %28'dir (14).

Çalışmamızda bilateral alt ekstremitte RDUS incelemesi tüm hastalara kanser tanısı konduktan sonra ve herhangi bir tedavi yöntemi uygulanmadan önce yapılmıştır. Böylelikle kemoterapinin indüklediği veya hematopoetik koloni etkileyici faktörlerin kullanılmasına bağlı gelişen tromboz riski ekarte edilmiştir. Yine cerrahi müdahaleye giden kanserli hastalardaki artan venöz tromboz insidansı bu çalışmada yer alan hastalar için geçerli değildir.

Tüm bunlar kanser tanısının yanısıra kemoterapi, hematopoetik koloni etkileyici faktör uygulaması ve cerrahi müdahalenin venöz trombozu arttırdığı kabul edilirse hastaların hiçbirinde venöz tromboz bulgularının saptanmama nedeni olabilir.

Bazı araştırmacıların ileri sürdüğü gibi son 6 ay içinde bir VTE atağı geçiren hastanın kanser tanısı almasının rölatif riski 10 kat artmıştır. Bununla birlikte VTE atağı geçiren

hastalarda agresif kanser taramasının maliyet-yarar ilişkisi henüz yeteri kadar tanımlanamamıştır. Ancak idiopatik VTE'li hastalarda erkekler için prostat, kolon ve mesane kanseri, kadınlar için endometrium, meme ve kolon kanseri üzerine hedeflenmiş taramalarla hayat beklentisinde muhtemel kazançlar tarif edilmiştir. Bu olayı araştırmak üzere başlatılan bir prospektif randomize kontrollü çalışma olan SOMIT (screening for occult malignant disease in patients with symptomatic idiopathic venous thromboembolism) halen devam etmektedir (15).

Baron ve ark. (16) İsviçre' de yatan hasta kayıtlarını inceleyerek, hastaneye tromboemboli tanısı ile yatırılan 61.998 hastada sonradan kanser gelişme insidansını araştırmışlardır. Tromboembolik olay sırasında ve ilk takip yılı boyunca hemen hemen bütün kanserlerin tanısında %4 oranında artış bulmuşlardır. Takibin ikinci yılından itibaren 25 yıl boyunca, bütün kanserlerin insidansındaki artış genel olarak %30'dur ve iki veya daha fazla kez hastaneye yatan hastalar arasında %40' tır. Kanser insidansı erkek ve kadınlarda, genç ve yaşlılarda, ameliyat geçiren ve geçirmeyenler arasında hemen hemen aynı bulunmuştur. VTE olan hastalarda kanser riskinin daha yüksek olduğu sonucuna varmışlardır (16).

Bu çalışmaya benzer olarak Sorensen ve ark. (17) da derin ven trombozu olan ve pulmoner emboli geçiren hastalarda kanser gelişimini incelemişlerdir. Sonuçta trombozisle; özellikle pankreas, over, karaciğer ve beyin kanserleri arasında kuvvetli bir ilişki saptamışlardır. Bununla birlikte trombotik olayı takiben ilk 6 ayda kanser riski belirgin yükselirken bundan sonra gözlenen hızlı düşüş; tromboembolik olayın nedenden çok bir sonuç olduğu kanısına varmalarını sağlamıştır. Ayrıca derin ven trombozu ya da pulmoner embolisi olan hastalarda, gizli

bir kanser odağını ortaya çıkarmak için agresif bir araştırmanın gereksiz olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Monreal ve ark. (3)'nün yaptığı idiopatik VTE'li 674 hastanın 5 yıllık takibini içeren retrospektif çalışma ile VTE'nin prostatik ve pankreatik malignansilerin çoğunda ilk işaret olduğu, bunun tersine meme, akciğer, uterus ve beyin kanserli çoğu hastada hasta için terminal olayı olarak geliştiği saptanmıştır.

Başka bir çalışmada hastanede yatarak (1505 hasta) ve ayaktan kemoterapi gören (2590 hasta) toplam 4095 kanserli hastanın 21' inde tromboembolik olay gelişmiştir. Bunlardan beşi meme, dördü testis, üçü akciğer, üçü over kanseri, ikisi non-Hodgkin lenfoma ve birer tanesi mesane, kolon, anal bölge ve beyin kanseri tanısı almış hastalardır. Hastalardan ikisinde arteriyel tromboemboli gözlenmiş olup bir olgu venöz gangren nedeniyle kaybedilmiştir. Sonuçta; erken teşhis ve tedavi gerektiren kanserli hastalarda, venöz tromboembolizmin morbidite ve mortalitenin genel ve önemli bir sebebi olduğu kanısına varılmıştır (18).

Bizim çalışmamızda da alt ekstremitte RDUS incelemesi yapılan 50 hastanın hiçbirisinde derin venöz trombozu saptanmamış olması; terminal dönemdeki akciğer kanserli hastaların transportunda yaşanan sorunlar nedeniyle bu incelemenin yapılamamış olmasına bağlanabilir.

Schulman ve ark. (19)'nün yaptıkları bir çalışmada VTE tanısından sonraki dönemde hastalara 6 hafta ve 6 aylık dönemlerde varfarin ile profilaksi uygulanmış ve kanser insidansındaki artış gözlenmiştir. İlk VTE atağından en az iki yıl sonra kanser teşhis edilmiştir ve 6 haftalık antikoagülan verilen hastalarda, 6 ay verilenlerden daha fazla kanser vakası olduğu görülmüştür. Biyokimyasal

bir açıklama getiremeseler de varfarinin antineoplastik bir etkisi olduğu kanısına varmışlardır.

Prandoni ve ark. (20) herhangi bir nedenden dolayı ve cerrahi müdahaleleri takiben uzayan hareketsizlik sırasında, kanser hastalarının diğerlerine göre daha yüksek VTE riski taşıdığını ileri sürmüşlerdir. Bir trombozis atağı yaşadıktan sonra, kanser hastaları, kanser aktif olduğu sürece tekrarlama riskinde kalırlar. Bu nedenle, uzun süreli anti-koagülasyon ile korunmalıdırlar. Yeterli anti-koagülasyona rağmen tekrarlayıcı trombotik olayların riski ileri dönemde kanser olan

hastalarda daha yüksektir. Subkutan heparin tedavisi warfarinin etkisiz olduğu hastalar için uygundur. Düşük molekül ağırlıklı heparinlerle tedavinin anfraksiyone heparin terapisinden daha az oranda ölüme neden olduğu ve bu nedenle antineoplastik bir aktivitesinin olabileceği ileri sürülmüştür.

Bu çalışmadan henüz tedavi uygulanmamış olan akciğer kanserli hastalarda derin ven trombozunun klinik bulguları olmadan rutin olarak tarama amaçlı alt ekstremite RDUS incelemesinin gerekli olmadığı sonucuna varıldı. Ancak bu konuda daha geniş hasta gruplarında yapılan çalışmalara gerek vardır.

KAYNAKLAR

1. Shlebak AA, Smith DB. Incidence of objectively diagnosed thromboembolic disease in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy and/or hormonal therapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 1997; 39: 462-6.
2. Agnelli G. Venous thromboembolism and cancer: a two-way clinical association. *Thrombosis and Haemostasis* 1997; 78(1): 117-20.
3. Monreal M, Liamazares JF, Perandreu J, et al. Occult cancer in patients with venous thromboembolism: which patients, which cancers. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1316-8.
4. Arseven O. Pulmoner tromboembolide klinik ve laboratuvar bulguları, tanı yaklaşımı. Metintaş M (ed). *Pulmoner Tromboemboli'* de. ASD Toraks yayınları Eskişehir 2001: 95-6.
5. Kural T. Derin ven trombüsü tanısı. Metintaş M (ed). *Pulmoner Tromboemboli'* de. ASD Toraks yayınları Eskişehir 2001: 87-91.
6. Rickles FR, Levine MN. Venous thromboembolism in malignancy and malignancy in venous thromboembolism. *Haemostasis* 1998; 28: 43-9.
7. Sack GH, Levin J, Bell WR. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms. *Medicine (Baltimore)* 1977; 56: 1-37.
8. Lieberman JS, Borrero J, Urdoneta E. Thrombophlebitis and cancer. *J Am Med Ass* 1961; 177: 542-45.
9. Lu W, Li L, Gao Y, et al. Thrombosis diseases and lung cancer. *Chin J Tuberc Respir Dis* 2000; 23 (7): 400-2
10. Levine MN. Prevention of thrombotic disorders in cancer patients undergoing chemotherapy. *Thromb Haemost* 1997; 78: 133-6.
11. Von Templehoff GF, Dietrich M, Niemann F. Blood coagulation and thrombosis in patients with ovarian malignancy. *Thromb Haemost* 1997; 77: 456-61.
12. Barbai T, Finazzi O, Grassi A, Marchioli R. Thrombosis in cancer patients treated with hematopoietic growth factors- a meta-analysis. *Thromb Haemost* 1996; 75: 368-71.
13. Monreal M, Alastrae A, Rell M. Upper extremity deep vein thrombosis in cancer patients with venous access devices prophylaxis with a low-molecular weight heparin (fragmin). *Thromb Haemost* 1996; 75: 251-3.
14. Claggen GP, Anderson PA, Helt J. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 1995; 108: 312-34.
15. Screening for occult malignant disease in patients with symptomatic idiopathic venous thromboembolism (SOMIT). *Haemost* 1992; 58: 783.

16. Baron JA, Gridley G, Weiderpass E. Venous thromboembolism and cancer. *Lancet* 1998; 351: 1077-80.
17. Sorensen HT, Mellekjaer L, Steffensen FH. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *The New England Journal of Medicine* 1998; 338: 1169-73.
18. Johnson BE, Chute JP. Extrapulmonary syndromes associated with lung tumors. In: Fishman AP (eds). *Pulmonary diseases and disorders*. Philadelphia: McGraw-Hill 1998: 1846-7.
19. Schulman S, Lindmarker P. Incidence of cancer after prophylaxis with warfarin against recurrent venous thromboembolism. *The New England Journal of Medicine* 2000; 342: 1953-57.
20. Prandoni P, Piccioli A, Girolami A. Cancer and venous thromboembolism: an overview. *Haematologica* 1999; 84: 437-45.

Yazışma Adresi:

Dr. Nimet AKSEL
60 Sokak No: 39 K: 3 D: 4
35290 Güzelyalı / İZMİR
Tel: 0232 247 89 87
E-mail: nimetaksel@yahoo.com
