

Kanserin Tromboembolik Komplikasyonları ve Tedaviye Yönelik Yaklaşımlar

Thromboembolic Complications of Cancer and Management

Yeşim YILDIRIM¹, Özgür ÖZYILKAN²

¹ Acıbadem Kozyatağı Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İSTANBUL

² Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, ANKARA

ÖZET

Venöz tromboembolizm kanser hastalarında mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir. İmmobilizasyon, cerrahi girişimler, hormonal tedaviler, kemoterapi ve venöz kateter kullanımı ile meydana gelen vasküler hasarlar venöz tromboembolizm için risk faktörleridir. Bunun yanı sıra birçok kanser hücresi koagülasyon sistemini doğrudan ya da dolaylı olarak aktive etme özelliği olan prokoagülan maddeler salgılar. Kanser hastalarında uzun süreli yatış, cerrahi girişim gibi venöz tromboembolizm oluşumu için yüksek riskli durumlarda düşük molekül ağırlıklı heparin ile profilaksinin etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir. Venöz tromboembolizm için rutin profilaksi uygulanması talidomid kullanan multipl miyelomalı hastalar dışında kanser tedavisi alan diğer hastalarda henüz standart değildir. Birçok çalışmada uzun dönem antikoagülasyonun kanser mortalitesi üzerine olumlu etkileri araştırılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kanser, tromboembolizm.

SUMMARY

Venous thromboembolism is a common cause of mortality and morbidity in cancer patients. Risk factors for venous thromboembolism include immobilization, surgery, hormonal treatments, chemotherapy and vascular injury due to venous catheters. Furthermore, most of the cancer cells release procoagulant substances which activate coagulation system directly or indirectly. In case of high risk situations for venous thromboembolism such as hospitalization, surgery prophylactic use of low molecular weight heparin is effective and safety. Unlike the patients with multiple myeloma receiving thalidomide, prophylaxis for venous thromboembolism has not been accepted as a standard for patients receiving chemotherapy. Favorable effects of anticoagulation on cancer mortality are still under investigation.

Key Words: Cancer, thromboembolism.

GİRİŞ

Kanser venöz trombozun önemli bir risk faktörüdür. Kanserli hastalarda venöz tromboembolizm (VTE) insidansı tam olarak bilinmemektedir. Ancak otopsi çalışmaları hastaların yaklaşık %50'sinde VTE bulgusuna rastlanıldığını göstermektedir (1). Tüm tromboembolik olayların %15-20 kadarı kanser hastalarında ortaya çıkmaktadır. Kanser VTE riskini 4-6

kat artırmaktadır. İdiyopatik tromboz tanısı alan hastaların yaklaşık %10'unda bir-iki yıl içerisinde erken veya ilerlemiş kanser tespit edilmektedir. Kanser hastalarında tanı konulan birkaç ay içerisinde tromboembolik olay riskinin arttığı, sonrasında bu riskin uzak organ metastazı ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (2). En yüksek oranda tromboz riski, beyin, over, pankreas, akciğer, prostat ve böbrek tümörlerinde görülmektedir.

ETYOLOJİ

“Virchow triadı” olarak adlandırılan üç temel etken; venöz staz, hiperkoagülabilité ve damar duvarı hasarı VTE'nin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Kanser hücresinden salgılanan doku faktörü, kanser prokoagülanı ve inflamatuvar sitokinler (özellikle tümör nekroz faktörü, interlökin-1, vasküler endotelial hücre büyüme faktörü) lökositler ve endotel üzerine etki ederek prokoagülan ortam oluşturmaktadır. Bununla beraber tümörün kan damarlarında yaptığı hasar sonucu kollajenin ve bazal membranın açığa çıkması pıhtılaşmayı tetiklemektedir. İleri yaş, enfeksiyon, cerrahi girişim, kateterizasyon gibi hastaya ait faktörler hiperkoagülabilitéyi artırmaya katkıda bulunmaktadır (Tablo 1). Kanser kemoterapisi özellikle kemik iliği naklinde kullanılan yüksek doz tedaviler, bevacizumab, 5-florourasil, talidomid ve yüksek doz östrojen içeren ilaçlar ve tamoksifen VTE için risk oluşturmaktadır (3). Erken evre meme kanserli hastalarda kemoterapi ile birlikte tamoksifen alanlarda sadece kemoterapi alanlara göre daha fazla oranda tromboza rastlanıldığı bildirilmiştir (3). Kemoradyoterapi alan serviks kanserli hastalarda eritropoetin uygulanmasının tromboembolik olay sıklığını artırdığı bildirilmiştir (4).

TANI

VTE tanısı için uygulanabilecek altın standart bir yöntem yoktur. Tanı klinik şüphe ile başlar. Wells puanlama sistemi klinik değerlendirme ile derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli oluşumu için olasılıkları göstermektedir. (Tablo 2, 3). Klinik değerlendirme sistemleri ve d-Dimer ölçümü ile radyolojik testlere duyulan ihtiyaç azalmaktadır. Tanıda izlenmesi önerilen şema Şekil 1 ve Şekil 2'de gösterildiği gibidir.

PRİMER PROFİLAKSİ

Kanser hastalarında VTE riskinin artmış olduğu ve tromboemboli oluşumunu önleme (primer profilaksi) gereksinimi yaratabilecek durumlar şunlardır:

1. Hastaların uzun süre immobil olduğu durumlar; ileri evre kanser hastalarının, palyatif bakım sürecinde ya da kansere bağlı hiperkalsemi, enfeksiyon gibi akut komplikasyonların tedavisi sırasında uzun süre hastanede yatmaları gerekebilmektedir. Genel olarak 40 yaşın üzerinde, sınırlı mobilize olabilen ve ek olarak en az bir risk faktörü olan hastalar VTE gelişimi açısından yüksek riskli olarak kabul edilir (5). Hastanede yatan hastalarda VTE gelişimin önlenmesi amacıyla düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) türevleri ile plasebonun etkinliği MEDENOX, PREVENT ve ARTEMIS çalışmaları ile toplam 5134 hastada karşılaştırılmıştır (6-8). Bu üç büyük prospektif randomize çalışmada VTE gelişim riskinin DMAH kullanımı ile anlamlı olarak azaltıldığı gösterilmiştir. Bu çalışmalardaki kanserli hastalar tüm grubun sırasıyla %12.4, %5.1 ve %15.4'ünü oluşturmaktaydı. Bu çalışmalar ışığında uzun süre hastanede yatacak hastalarda VTE profilaksisi mutlaka düşünülmeli denilmektedir.

2. Cerrahi girişim; majör cerrahi girişimler VTE için bir risk faktörüdür. Kolorektal kanserli hastalarda elektif, küratif cerrahi girişimde DMAH ile unfraksiyone heparin (UFH) profilaksisini karşılaştıran ENOXACAN çalışma grubunda günlük tek doz 40 mg enoksiparin ile günlük üç doz 5000 U UFH arasında etkinlik ve yan etki olarak fark olmadığı gösterilmiştir (9). ENOXACAN II çalışmasında ise hastalar başlangıçta 40 mg enoksiparin ile yapılan profilaksi ardından taburculuk sonrası günlük 40 mg enoksiparin ya da

Tablo 1. Kansere bağlı venöz tromboembolizm gelişimi için risk faktörleri.

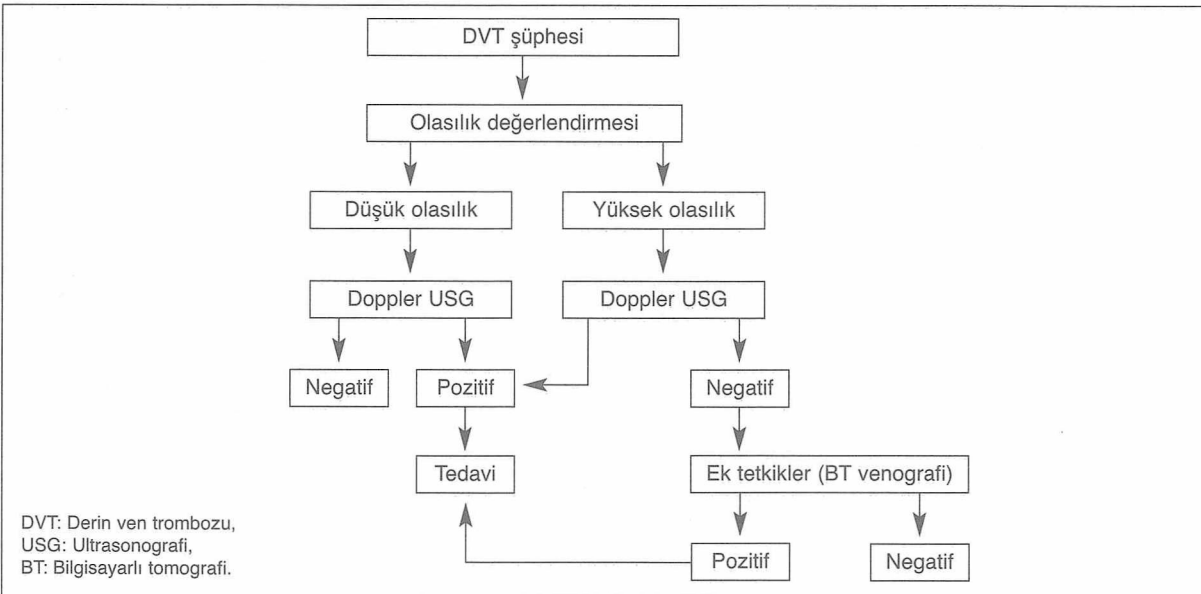
• Hastaya ait faktörler
İleri yaş, kadın cinsiyet
İnfeksiyon, böbrek hastalığı, akciğer hastalığı, obezite
Kalıtsal protrombik mutasyonlar (faktör V Leiden, protrombin gen mutasyonu)
• Kanserle ilişkili faktörler
Pankreas, mide, akciğer, beyin jinekolojik kanserler, miyeloma, lenfoma
İleri evre
• Kanser hücrelerinden salgılanan prokoagülan moleküller
• Tedavi ile ilişkili faktörler
Laparotomi, laparoskopisi, torakotomi gibi büyük cerrahi girişimler
Hastanede yatış
Santral venöz kateter kullanımı
Kemoterapi, hormonal tedaviler, tamoksifen, eritropoetin, transfüzyon

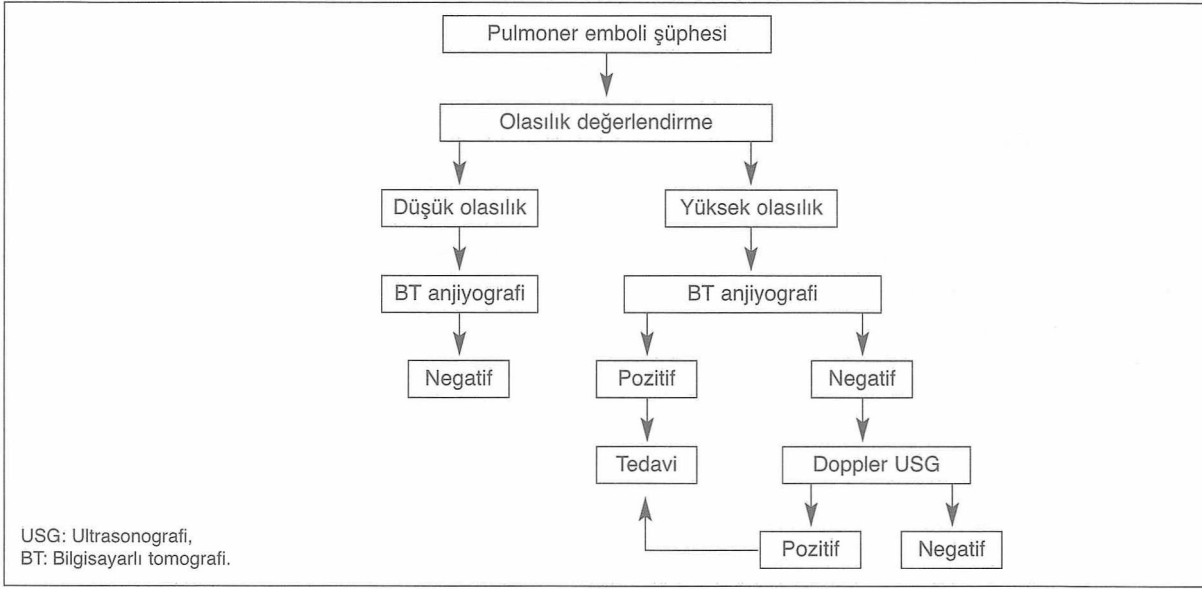
Tablo 2. Derin ven trombozu için Wells puanlama sistemi.

Aktif kanser (altı ay içinde tedavi almış ya da hala palyatif tedavi almakta)	1
İmmobilizasyon (alçı, paralizisi, parestezi)	1
Üç günden fazla yatak istirahati veya son 12 haftada majör cerrahi girişim	1
Derin venöz sistem üzerinde hassasiyet	1
Tüm bacakta ödem	1
Tek taraf baldır ödemi (3 cm üzeri)	1
Semptomatik bacakta daha fazla gode bırakan ödem	1
Yüzeyel ven kollateralleri	1
Daha önce geçirilmiş DVT	1
DVT dışı başka olasılık (diz içi patoloji, baker kisti veya rüptür)	-2
Değerlendirme: Yüksek olasılık ≥ 2 , düşük olasılık < 2 .	
DVT: Derin ven trombozu.	

Tablo 3. Pulmoner emboli için Wells puanlama sistemi.

Aktif kanser (altı ay içinde tedavi almış ya da hala palyatif tedavi almakta)	1
Cerrahi ya da yatak istirahati üç gün veya daha fazla son dört haftada içinde	1.5
DVT ya da pulmoner emboli öyküsü	1.5
Hemoptizi	1
Kalp hızı > 100 /dakika	1.5
En olasılıklı tanının pulmoner emboli olması	3
DVT ile uyumlu klinik belirti ve bulgular	3
Değerlendirme: Yüksek olasılık > 4 , düşük olasılık ≤ 4 .	
DVT: Derin ven trombozu.	

**Şekil 1. Derin ven trombozu tanı şeması.**



Şekil 2. Pulmoner emboli tanı şeması.

plasebo enjeksiyon uygulanacak şekilde randomize edilmiş ve enoksiparinle yapılan uzamış profilaksinin VTE oranını %60 azalttığı gösterilmiştir (10). PEGASUS çalışmasında majör cerrahi girişimlerde profilaktik olarak selektif aktive faktör X inhibitörü olan fondaparinux kullanımı ile deltaparin uygulaması karşılaştırılmış ve her iki uygulamanın da VTE riskini azaltmada etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir (11).

3. Kemoterapi alan hastalarda; ayaktan tedavi alan hastalarda profilaksi konusunda çok fazla çalışma yoktur. İleri evre meme kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada düşük doz varfarin (ilk altı hafta 1 mg/gün peroral sonrasında INR 1.3-1.9 arasında olacak şekilde doz ayarlanarak, kemoterapi süresince) kullanımı ile tromboz riskini azalttığı gösterilmiştir (12). Ancak sık takip gerektirdiği, kanama riski nedeniyle bu şekilde varfarin kullanımı rutin uygulamaya geçememiştir. Kertoparin ile yapılan TOPIC-I ve TOPIC-II çalışmalarında metastatik meme kanserli ve ileri evre akciğer kanserli hastalarda DMAH profilaksinin VTE riskinde anlamlı bir azalma sağladığı gösterilememiştir (13).

Kemoterapi ya da deksametazon ile talidomid kullanan miyelom hastalarında VTE riski oldukça yüksektir. Bu hastalarda DMAH ya da düşük doz varfarinle profilaksi yapılması gereklidir.

4. Santral venöz kateter kullanımı; bu konuda yapılan iki çalışmadan birinde 1 mg/gün varfarin, diğerinde 2500 U/gün deltaparin kullanımı ile katete-re bağlı tromboz riskinin tedavi almayan kontrol grup-

larına göre anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir (14,15). Ancak bu çalışmalarda birçok tromboembolik olayın asemptomatik olduğu tespit edilmiştir. Yeni kuşak kateterlerde VTE oluşumunun daha az gözlenmesi nedeniyle bu uygulama da rutin kullanıma geçmemiştir.

AKUT VENÖZ TROMBOEMBOLİZM TEDAVİSİ ve SEKONDER PROFİLAKSİ

VTE kanserli hastalarda morbitide ve mortalitenin önemli sebepleri arasındadır. Bu nedenle tanı konulduktan sonra uygun tedavinin yapılması gerekir. Tedavinin amaçları DVT ya da pulmoner emboliye bağlı semptomları gidermek, trombozun ilerlemesini durdurmak, tekrarını önlemek ve damarın perfüzyonunu ve rekanalizasyonunu tekrar sağlamaktır.

Standart akut VTE tedavisi, başlangıçta uygulanan UFH ya da DMAH sonrası uzun dönemde tromboembolinin tekrarını önlemek (sekonder profilaksi) amacıyla varfarin türevlerinin kullanımını içerir. Ancak kanser hastalarında bu tedavinin yeterli olmadığı gözlenmiştir. Kanser hastalarında varfarin tedavisi ile uluslararası normalleştirilmiş oran değerleri terapötik sınırlarda olmasına rağmen yıllık VTE tekrarlama riskinin kanserli olmayan hastalara göre 2-3 kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (16,17). Bununla birlikte kanser hastalarında ilaç etkileşimleri, oral alım bozuklukları, gastrointestinal sorunlar (örn. ishal vb.) nedeniyle vitamin K antagonistlerinin kullanımı optimal olmamaktadır (18). DMAH türevlerinin ise herhangi bir ölçüm gerektirmeden kullanım kolaylığı

olduğu bilinmektedir ve moleküllerin ilaç etkileşimi minimal düzeydedir. DMAH ile heparine bağlı trombotopeni gelişme riski daha az gözlenmektedir. Ancak ciddi renal yetmezlikli hastalarda DMAH kullanımından kaçınılması tavsiye edilmektedir. CLOT çalışmasında 676 kanser hastasında VTE tedavisi standart olarak deltaparin ile başlatılmış sonrasında hastalar uzun dönemde deltaparin ya da asenokumarol almak üzere randomize edilmiştir (19). Altı aylık tedavi sonrası tekrarlayan VTE gelişiminin deltaparinle devam edilen kolda %52 oranında azaldığı gözlenmiştir. Her iki grupta kanama komplikasyonları arasında fark saptanmamıştır. CANTHANOX çalışmasında akut VTE tedavisinde uzun dönem varfarin ve enoksiparin kullanımı karşılaştırılmıştır (20). Enoksiparin ile üç aylık uzamış tedavinin kanama riskine yol açmadan oral antikoagülanlar kadar etkili ve daha güvenli olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmaların ışığında kanser hastalarında tekrarlayan VTE gelişimini önlemede DMAH kullanımının oral antikoagülas-yona alternatif olabileceği belirtilmektedir.

Kanser hastalarında sekonder profilaksi süresinin ne kadar olması gerektiği tam olarak bilinmese de, metastatik hastalarda risk faktörlerinin devam etmesi tedavinin devamlılığını gerektirmektedir. Metastazı olmayan hastalarda ise tedavinin yarar-zarar oranının hesaplanması yapılarak kanserin aktif olduğu sürece ve antitümör tedavi süresince devam edilmesinin bir seçenek olabileceği düşünülmektedir.

Antikoagülanların potansiyel antitümöral etkileri olabileceği hipotezi, DMAH ile UFH etkilerinin karşılaştırıldığı birçok çalışmada retrospektif olarak incelenmiştir. CLOT çalışmasının analizi, uzun dönem deltaparin ile sekonder profilaksinin metastazı olmayan venöz trombozlu kanser hastalarında mortaliteyi azaltabileceğini göstermektedir (19). FAMOUS çalışması bu bağlamda yapılmış ilk randomize plasebo kontrollü çalışmadır (21). Bu çalışmada trombozu olmayan ileri evre solid tümörlü hastalarda deltaparinin bir yıllık sağkalıma etkileri incelenmiştir. Çalışmada deltaparinin iyi prognozlu hastalarda sağkalıma olumlu katkısı olduğu gözlenmiştir. VTE tespit edilmeyen hastaların DMAH ya da varfarin ile uzun dönem tedavilerinin etkinliği ve güvenilirliğini inceleyen 11 çalışmanın meta-analizinde, antikoagülas-yon ile bir yıllık mortalitenin anlamlı olarak azaldığı tespit edilmiştir (rölatif risk 0.905, CI 0.85-0.97; p= 0.003) (22). DMAH ile anlamlı olarak tespit edilen mortalite riskindeki azalma etkisi varfarin ile gösterilememiştir.

Sonuç olarak; yapılan çalışmalarda uzun dönem DMAH ile tromboprofilaksinin tekrarlayan trombozları önlemede etkili olduğu, ayaktan takip edilen hastalarda monitörizasyon gerektirmeden varfarine oranla daha güvenli olarak kullanılabilmesi belirtilmektedir. Çalışmalar DMAH kullanımının muhtemel antitümöral etkinliği ile sağkalıma yararı olabileceğini göstermektedir. Antikoagülanların kullanımı yapılacak randomize çalışmalarla daha yaygın hale gelecek gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Frequency, risk factors and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer* 2007;110:2339-46.
2. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005;293:715-22.
3. Casiato DA. Hematologic complications. In: Casiato DA, Territo MA (eds). *Manual of Clinical Oncology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004:651-3.
4. Khorana AA, Francis CW, Blumberg N, Culakova E, Refaai MA, Lyman GH. Blood transfusion, thrombosis, and mortality in hospitalized patients with cancer. *Arch Intern Med* 2008;168:2377-81.
5. Geerts W, Pineo G, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism, the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126:338-400.
6. Samama M, Cohen A, Darmon JY, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 1999;341:739-800.
7. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, et al; PREVENT medical thromboprophylaxis study group. A randomized, placebo-controlled trial of deltaparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004;110:874-9.
8. Cohen A, Davidson B, Gallus A, et al. ARTEMIS investigators. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients randomized placebo controlled trial. *BMJ* 2006;332:335-29.
9. 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;84:1099-103.
10. Bergqvist D, Angelli G, Cohen AT. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002;346:975-80.
11. Agnelli G, Bergqvist D, Cohen AT, Gallus AS, Gent M. PEGASUS investigators. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative deltaparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. *Br J Surg* 2005;92;10:1212-20.

12. Levine M, Hirsh J, Gent M, et al. Double-blind randomized trial of a very low dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet* 1994;343:886-9.
13. Haas SK. Prevention of venous thromboembolism with low-molecular weight heparin in patients metastatic breast or lung cancer: Results of TOPIC studies. *J Thromb Haemost* 2008;(Suppl 1);3.
14. Couban S, Goodyear M, Burnell M, et al. Randomized placebo controlled study of low-dose warfarin for the prevention of central venous catheter-associated thrombosis in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:4063-2.
15. Karthaus M, Kretzschmar A, Kröning H, et al. Deltaparin for prevention of catheter-related complications in cancer patients with central venous catheters: Final results of a double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann Oncol* 2006;17:289-96.
16. Prandoni P, Lensing AW, Piccoli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anti-coagulant treatment for patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002;100:3484-8.
17. Hutten BA, Prins MH, Gent M. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: A retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2000;18:3078-83.
18. Yıldırım Y, Ozyilkan O, Akcalı Z, Basturk B. Drug interaction between capecitabine and warfarin: A case report and review of the literature. *Int J Clin Oncol* 2006;44:80-2.
19. Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism for patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349:146-53.
20. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al. Comparison of low molecular weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism for patients with cancer. *Arch Intern Med* 2002;162:1729-35.
21. Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z, et al. Low molecular weight heparin, therapy with deltaparin and survival in advanced cancer. The fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS). *J Clin Oncol* 2004;22:1944-8.
22. Kearon C, Kahn SR, Angelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed). *Chest* 2008;133:454-545.