

# Kanser ve Tromboz

Dr. Sefer GEZER

Rush University Medical Center, Chicago, Illinois USA

Kanserli hastalar, tromboza eğilimi olan hastalardır. Trombozun esas nedeni her ne kadar bir hastadan diğerine değişiklik gösterirse de, genelde kabul edilen teori; “*doku faktörü*” ve “*kanser prokoagülantı*” gibi maddelerin kanda düzeylerinin artması ve sonuçta prokoagülant aktivitenin hızlanması yönündedir. Bu yazıdan esas amaç; kanserli hastalardaki tromboz eğiliminin patogenezi, klinik ve laboratuvar bulgularını incelemek ve tromboembolik olaylardaki tanı, tedavi ve profilaksi yöntemlerini tartışmaktır.

## Tarihçe

Kanser ve tromboz sözcüğü; ilk defa bundan 139 sene önce 1865 yılında Armand Trousseau tarafından “*phlegmasia alba dolens*” adlı konfe-ransta kullanılmıştır (1). Dr. Trousseau, tromboz insidansının kanserli hastalarda yüksek oluşunu, kandaki özel bir duruma kısacası “spontan intra-vasküler koagülasyona” bağlamıştır. Billroth 1878 yılında, sirküle eden kan pıhtılarında sıklıkla tümör hücrelerinin de görülmesi nedeniyle kanserli hastalardaki tromboza eğilimin tümör metastazına ikincil olabileceğini gündeme getirmiştir (2).

1938 yılında Sproule, çeşitli kanser hastalarında ve özellikle de pankreas kanserli hastaların otop-silerinde venöz ve arteriyel tromboz insidansında belirgin bir artış saptamıştır (3). Aynı gözlem daha önce Trousseau ve daha sonra da Wright tarafından da doğrulanmıştır (1, 4). 1952 yılından sonra, trom-bo-embolizmin gizli kanserlerde görülebilecek ilk belirtilerinden biri olabileceği vurgulanmıştır. Bu ilk gözlemlerden sonra; kanserli hastalar üzerinde yapı-lan birçok klinik, patolojik ve laboratuvar çalışmaları; hemen her çeşit tümör olgularında koagülasyon

sisteminin lokal veya sistemik olarak aktive olabile-ceğini göstermiştir (5). Son yıllarda; gerek biyokimya ve hücre biyolojisinde ve gerekse de moleküler biyol-jide olan hızlı gelişmeler, kanserin nasıl hemostatik mekanizma ile etkileşerek tromboza neden olduğu-nu daha net bir şekilde ortaya koymuş ve trombo-zun daha önceki yıllarda düşünöldüğü gibi sadece immobilizasyona ve tümörün oluşturduğu venoz obstrüksiyona bağılı olmadığını göstermiştir. Kanser bugün için, venöz ve arteriyel trombozlara neden olan en önemli bir akkiz nedendir.

Süperfisyal ve derin ven trombozları (DVT) malign hastalıklarda bazen görölen ilk belirti ola-bilir. Tromboembolik olaylar, hernekadar kanserli hastaların sadece %5 inde görölürse de, bugün için en önemli ölüm nedeni olarak kabul edilmek-tedirler. Aktif tümörü olan hastalarda; DVT oranı oldukça yüksek olup %20’ lere ulaşmaktadır (6, 7). Danimarka’da yapılan bir araştırmada, hastaneye venöz tromboembolizm (VTE) nedeni ile yatan has-taların %18 inde kanser saptanmıştır (8). Eğer tüm kanserli olgular dikkate alınacak olursa; bunların ancak %15 inde semptomatik VTE görölmekte, olguların %50 sinde ise VTE saptanmasına karşın herhangi bir semptom bulunmamaktadır. Kanserli hastaların otopsi incelemelerinde ise; %90 ni aşkın hastatada VTE saptanmakta ve bu oran kanser ve tromboz ilişkisinin önemini açıkça vurgulamakta-dır. Bu nedenle, hastanede yatan kanserli hasta-larda, VTE ikinci büyük ölüm nedeni olarak kabul edilmektedir. Prandoni ve arkadaşları tarafından yapılan diğ er retrospektif çalışmada; değişik nedenlerle DVT tanısı almış hastalar iki yıl süre ile izlenmiş ve bu hastalarda kanser geliştirme yüz-

deleri saptanmıştır. Herhangi bir sekonder nedene bağlı olarak DVT geliştiren hastaların ancak %2-3'de ilk iki sene içerisinde kanser saptanırken, bu oran idiyatik DVT de %8'e, ve tekrarlayıcı idiyatik DVT' de ise %20'den daha fazlasına ulaşmıştır (9).

### Etyoloji ve patogeneze

Tromboz, kanserli hastalarda en sık görülen komplikasyonlardan bir tanesidir. Ancak bazı kanserler diğerlerine karşın daha az trombojeniktir, örneğin; non-Hodgkin lenfoma ve Hodgkin hastalığında olduğu gibi. Tromboza eğilimi fazla olan kanserler arasında abdominal organların adenokarsinomaları (pankreas, mide, safra yolları), ufak hücreli akciğer kanseri, prostat kanseri ve myeloproliferatif hastalıklar vardır. Prostat kanserlerinde kanama komplikasyonları trombotik komplikasyonlardan daha fazla görülür, oysa myeloproliferatif hastalıklardaki komplikasyonların çoğu trombotiktir. Kanserli hastalarda tromboza olan eğilimin farklılıklar göstermesi, hemostatik mekanizmanın ne denli aktive olduğu ile yakından ilgilidir. Eğer hemostatik mekanizmanın aktivasyon minimal düzeyde ise; bu hastalar genelde semptomsuz olup tromboza olan eğilimleri ancak fibrinopeptid A'nin yüksek olarak gösterilmesi ile konur. Hemostatik mekanizmada orta derecede aktivasyon, venöz ve arteriyel trombozlara neden olmaktadır. Eğer uyarı çok şiddetli ise, dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) gibi kanama diyatezleri ortaya çıkar.

Kanserli hastalarda tromboza neden olan faktörleri kısaca şu şekilde sıralayabiliriz:

1. Immobilizasyon/Staz
2. Vasküler obstrüksiyon
3. Cerrahi girişimler (kanser cerrahisi ve/veya diğer cerrahi girişimler)
4. Kemoterapi
5. Radyoterapi
6. Kemik iliği transplantasyonu
7. Sentral venöz kateterler

### Cerrahi girişimler

Kanserli hastalardaki cerrahi girişimler, VTE riskini, kansersiz hastalardaki cerrahi girişimlere karşın 3-5 kez daha fazla arttırmaktadır (10).

#### Kemoterapötik ajanlar ve trombogenez

Gerek kemoterapi ve gerekse de radyoterapi "*vasküler endotele karşı toksik etki*" göstererek

ve "*sitokin salınımı*" arttırarak tromboz riskini fazlaştırmaktadır. Kemoterapötik ajanlar, aynı zamanda karaciğer toksisitesi de oluşturarak, antitrombin III (AT III), Protein C ve Protein S gibi bazı doğal antikoagulanların sentezini kısıtlarlar ve böylelikle prokoagulan/antikoagulan dengesi prokoagulan aktivite yönünde bozarak tromboz riskini arttırmaktadır. Endotel yüzeyi prokoagulan/antikoagulan etkileşiminde ve tromboz oluşumunu önlemede çok önemli yüzey olup bu işlemi birçok değişik mekanizmalarla sürdürmektedir (11).

a. Endotelden salınan "*prostasiklin*" ve "*endo-tele bağımlı gevşeme faktörü (EDRF)*" birbirleriyle sinerjik etki göstererek trombosit adhezyon, aktivasyonunu ve agregasyonunu inhibe eder ve vazodilatasyona neden olur.

b. ADP ise aynı zamanda bir endotel hücre yüzey enzimi olduğundan, lokal olarak üretilen ADP'yi yıkarak trombosit agregasyonunu sınırlar.

c. Trombomodülin, trombinin endotel hücre reseptörü olup karaciğer tarafından sentezlenen Protein C'yi aktif Protein C'ye (APC) çevirir. APC daha sonra, aktif faktör V (Va) ve aktif faktör VIII'i (VIIIa) inhibe ederek prokoagulan aktiviteyi intrensek ve anayol'da kısıtlar.

d. Normal endotel yüzeyinde "*heparan sulfat*" gibi bazı proteoglikanlar bulunmaktadır. Bunlar da aynen heparin gibi AT III'e bağlanarak onun aktivasyonunu arttırır ve bu nedenle de bazı koagülasyon faktörlerinin inhibisyonunu hızlandırırlar.

e. Normal endotelde bulunan diğer bir özellik "*annexin II reseptör*"ünün bulunması ve "*doku plazminojen aktivatörünün (t-PA)*" salınımıdır. Annexin II reseptörü, plazminojen ve t-PA'yı bağlama özelliği göstererek, gerek plazmin jenerasyonunda ve gerekse de t-PA kinetiklerinde belirgin bir hızlanmaya neden olur. T-PA aynı zamanda, endotel hücrelerinden ve lökositlerden salınan plazminojen aktivator inhibitörü (PAI) tarafından da kontrol edilmektedir.

Tümör hücreleri, monosit ve makrofajlarla etkileştiğinde; *tümör nekrosis faktörü (TNF)*, *interlökin-1 (IL-1)* ve *interlökin-6 (IL-6)* gibi sitokinlerin salınmasına ve neticede endotel hücrelerinin dökülmesine neden olurlar. Bu olay, normalde non-trombotik olan endoteli, trombotik endotel şekline dönüştürür. Tümör hücreleri ile makrofajlar arasındaki bu etkileşim ve normal endotelin sitokinler tarafından

bozulması, faktör XII'in subnendotel bölgesinde bulunan kollagen ile temasa geçmesine ve neticede onun aktivasyonuna neden olur.

*Doku faktörü (TF)*; bir transmembran proteini olup, birçok parankima ve konnektif doku hücrelerine ek olarak monosit ve makrofajlar tarafından da salgılanır. Doku faktörüne; adenokarsinom, sarkom, melanom ve nöroblastom gibi birçok malign hücrede de rastlanmıştır. Doku faktörünün salınması faktör VII' i aktif faktör VII (VIIa) 'ye dönüştürmektedir.

Bazı tümör hücrelerinde kanser prokoagulanı denen ayrı bir madde bulunmuş ve daha sonra bunun bir sistein proteaz yapısı içerdiği ve sentezi için de vitamin-K'ya gereksinimi olduğu saptanmıştır. Bazı kanser hücrelerinde (kolon, meme, akciğer, böbrek ve melanom gibi) de kanser prokoagulanı bulunmuştur. Akut nonlenfoblastik lökemi (ANLL) hücrelerinde de kanser prokoagulanına rastlanmış ve bunun düzeyinin remisyonda düşük, relapsta ise yüksek olduğu gösterilmiştir. Akut promyelositik lökemide (APL)'nin ATRA ile tedavisinden sonra kanser prokoagülan düzeyinde düşme saptanmıştır (12, 13). Kanser prokoagülanının en önemli etki mekanizması faktör X'u aktive etmesi (Xa) ve koagülasyonu ana (ortak) yoldan başlatmasıdır. Bazı kanser hücreleri tarafından salgılanan müsin de kuvvetli bir prokoagülan etki gösterebilmekte ve ana(ortak) yoldaki protrombini aktive edebilmektedir.

*TNF- $\alpha$  ve IL-1*; lökosit adhezyon moleküllerini de arttırarak, lökositlerin adhezyon ve aktivasyonuna da neden olabilir. Diğer kötü etkileri arasında, platelet aktive edici faktörü (PAF) ve PAI'nü arttırma etkisi vardır. PAF aktivitesinin artması ile birlikte; trombosit, monosit ve nötrofil aktiviteleri de artar ve bunlarda kendi çaplarında tromboz oluşumuna katkıda bulunurlar. Artmış TNF- $\alpha$  aktivitesi aynı zamanda trombomodulin (Tm) sentezini de yavaşlatır ve bu nedenle de Va ve VIIIa' nin inhibisyonları kısıtlanarak tromboza yardımcı olunur. Sonuçta; koagülasyon sistemi ektrensek, intrinsek ve ana(ortak) yoldan aktive olarak trombin generasyonuna, trombosit ve lökositlerin de yardımcılarıyla da tromboz oluşumuna neden olur (11, 14). Trombositlerin de hiperkoagülabilitede rolleri olduğu bir gerçektir. Hernekadar trombositöz kanserli hastaların %30-60 şında görülürse de, bu kendi başına tromboz riskini arttırmaz. Bazı klonal hastalıklarda, örneğin myeloproliferatif

hastalıklarda (MPD) ve paroksizmal noktürnal hemoglobinüride (PNH) trombosit reaktivitesi artmış olarak bulunmuştur (5, 15). Trombositlerin hiperreaktivitesine ilişkin çeşitli teoriler vardır. Bunlar arasında en önemlileri; tümörün oluşturduğu artmış trombin ve ADP aktivitesi, zedelenen endotelden salınan von Willebrand faktörü (vWF) ve tümör hücrelerinden salınan ufak membran parçacıklarıdır. Özellikle ufak membran parçacıkları fosfolipid yapısında olduğundan, tromboz oluşumunda kolaylık sağlarlar (16, 17).

Meme kanseri tedavisinde, *siklofosamid*, *metotraksat* veya *5-FU* gibi ilaçlar kullanılması sonucu tromboz insidansında %4.7-7.2' lik bir artış saptanmıştır (18). Diğer bir seride; ise evre-IV meme kanserli hastalarda beşli ilaç kombinasyonu (CMFVP), thromboembolizm insidansında %17.6' lik bir artışa neden olmuştur (19). Birbirlerini izleyen 7 ECOG çalışmalarında 2673 meme kanserli hasta *adjuvant kemoterapi veya izleme gruplarına* randomize edilmiş ve bunlardaki venöz ve arteriyel tromboz insidansı araştırılmıştır. İzleme grubundaki tromboz riski sadece %1.6 iken, bu oran adjuvant kemoterapi alan grupta %5.4'e yükselmiştir ( $p=0.0002$ ). Premenapozal dönemde; *tamoxifen + kemoterapi* alan hastalarda venöz tromboz riski %2.8 olarak saptanırken, bu oran *sadece kemoterapi* alanlarda %0.8 olarak bulunmuştur ( $p=0.03$ ). Postmenapozal dönemde ise; venöz tromboz riski, *kemoterapi+tamoxifen* grubunda %8, *sadece tamoxifen* alan grupta %2.3 ve *izleme grubunda* ise %0.4 olarak saptanmıştır ( $p=0.03$  ve  $p=0.001$ ). Tamoxifenin meme kanseri profilaksisinde çok önemli bir yeri olduğu bugün için herkes tarafından kabul edilen bir gerçektir. P1 araştırmasında tamoxifen, meme kanseri riskinde ortalama %49'luk bir azalma göstermiştir. Ancak bu çalışmada da, tamoxifen alan grupta DVT riski 1.6 kez ve pulmoner emboli riski de 3 kez daha fazla bulunmuştur (20).

#### *Kemik iliği transplantasyonu ve tromboz*

Kemik iliği transplantasyonundan sonra, çeşitli nedenler tromboz oluşumuna katkıda bulunabilir. Kemo-radyoterapi gibi transplant öncesi kullanılan hazırlayıcı yöntemler bunların en başında gelmektedir. Kemo-radyoterapinin vasküler endotele nedenli toksik olduğu daha önce incelenmişti. Bunlara ek olarak, diğer bazı faktörlerde tromboz geliştirme riskini arttırmaktadır. Bunlar arasında; *transplant sonrası immobilizasyon* ve *staz*, *sentral venöz kateterler*, *TTP/HUS*, *miyokard iskemisi* ve *veno-oklüsif*

*hastalık (VOD)* sayılabilir (21). VOD, hemen hemen tüm kemik iliği hazırlayıcı yöntemlerinde tanımlanmış olup kendisini kemo-radyoterapiden 2-3 hafta sonra; ağırlı hepatomegali, kilo artışı ve hiperbilirubinemi ile gösterir. Birçok araştırmacı bu hastalarda; AT III, Protein C ve Protein S düşüklüğü olduğunu saptamıştır. Bunlar arasında özellikle Protein C, veno-oklüsif hastalığı diğer tromboz nedenlerinden ayırmada yardımcı olmaktadır (22, 23). Bu hastalardaki histolojik incelemeler, hepatik venin intra-hepatik dallarında konsantrik daralma ve tıkanma ile birlikte sentro-lobüler hepatositlerde nekroz göstermektedir. Etiyolojide en önemli nedenin ise, lokal tromboz olduğu düşünülmektedir (23).

#### *Sentral venöz kateterler ve tromboz*

Sentral venöz kateterler, hematoloji-onkoloji hastalarının tedavisinde vazgeçilmesi zor modern bir tedavi yöntemidir. Bunlar arasında *Hickman kateterini, implante edilebilen kateterleri (Port-A-Cath) ve periferik damarlardan konan sentral kateterleri (PICC)* sayabiliriz. Kateterlere ikincil sentral ven trombozları, sentral venöz kateterlerin en önemli komplikasyonlarından. Sentral kateterlerdeki tromboz oluşumunda değişik nedenler ileri sürülmüştür. Bunlar arasında en önemlilerinden bir tanesi, kateterin büyüklüğüdür. Örneğin; üç lümenli kateterlerde görülen tromboz riski, iki ve tek lümenlilere karşın daha fazladır. Eğer kateterinin ucu superior vena kavaya veya sağ atriyuma çok yakınsa tromboz riski daha da artar. Hastadaki düşük AT III düzeyi veya diğer olası trombofilik nedenlerde tromboz riskini belirgin bir şekilde arttırmaktadır. Diğer tromboz nedenleri arasında, intra-toraksik tümörler, uygun olmayan kateter bakımı da sayılabilir (24). Sentral venöz kateter trombozlarına ikincil olarak görülen pulmoner emboli riski de oldukça yüksek olup, %16-36 arasında değişmektedir (25, 26).

#### *Klinik Bulgular ve Tanı*

Tromboembolizmin klinik bulguları arasında en önemlileri şöyle sıralanabilir. Alt veya üst ekstremitede şişme, hassasiyet, kızarıklık ve ağrı DVT'nin en önemli semptomları arasındadır. Göğüs ağrısı, nefes darlığı ve takipne pulmoner embolide en sık görülen bulgulardır. Hemoptizi nadir olup ancak pulmoner infarktüs olgularında görülür. Bazı kanserli hastaların rutin akciğer tomografilerinde asemptomatik pulmoner embolilere de rastlamaktayız. Abdominal ağrı, asit ve hiperbilirubinemi

intra-abdominal organların trombozlarında (örneğin; portal ven, splenik ven ve superior mezenterik ven trombozları ve/veya VOD). *Tanı yöntemleri* arasında; D-Dimer testi, renkli Doppler ultrasonu çalışması, ventilasyon/perfüzyon (V/Q) skeni, kontrastlı akciğer, abdomen ve pelvis tomografileri sayılabilir. Kantitatif D-Dimer testi tanıda önemli bir yer tutar. Bu test son derece sensitif bir test olup, normal düzeyleri tromboz olma olasılığını %95-98 oranında ekarte eder.

#### *Tedavi*

*Warfarin*, venöz ve arteriyel tromboz profilaksisinde güvenli bir antikoagülandır. Warfarin alan kanserli hastalardaki kanama riski kanserli olmayanlardan pek farklı değildir. Ancak bu hastalarda rekürren tromboz riski 6 kez daha fazla bulunmuştur. Tüm bunlara karşın, warfarin hala birçok kanserli hastada etkin bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Örneğin, evre-IV meme kanserli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, 152 hastaya düşük doz Warfarin (INR 1.3-1.9) verilmiş ve bu hastalarda venöz tromboz riski %0.7 olarak bulunmuştur. Plasebo grubundaki venöz tromboz riski ise %4.4 olarak saptanmıştır ki bu oran warfarin alan gruba karşın 6 kez daha fazladır ( $p=0.031$ ). Bu çalışmada düşük doz Warfarinin relative tromboz riskini %85 oranında azalttığı saptanmıştır. Ancak, kanama komplikasyonları ve mortalite yönünden her iki grupta herhangi bir farklılık gözlenmemiştir (27).

*Düşük moleküler ağırlıklı heparinler*, kanserli hastaların tromboz tedavilerinde ve profilaksilerinde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Kakkar ve arkadaşları, 125 kanserli ve trombozlu hastada *reviparin sodiyumu* standart heparinle karşılaştırmıştır (28). Intravenöz heparin + Warfarin grubunda tedaviye yanıt sadece %19 iken, günde iki kez subkütan reviparin sodium + warfarin alan grupta yanıt %46.7 ve günde bir kez subkütan reviparin sodium + warfarin alan grupta da ise %46.3 olarak saptanmıştır ( $p=0.03$ ). Klinik rekürrens oranları; intravenöz heparin+warfarin grubunda %17.1, reviparin sodium günde iki kez ve bir kez +warfarin gruplarında ise sırası ile %3.0 ve %5.9 olarak bulunmuştur ( $p=0.03$ ). Sonuç olarak, düşük moleküler ağırlıklı heparinin (*reviparin sodium*) kanserli hastaların DVT tedavisinde, standart heparine karşın daha etkin olduğu gösterilmiştir.

Diğer bir çalışmada (*Enoxacan I*) ise; günde bir kez 40 mg. subkütan Enoxaparin, günde 3 kez 5000

unit subkütan standart heparin ile 1115 kanserli hastanın abdominal ve pelvik kanser cerrahisinden sonra DVT profilaksisinde karşılaştırılmış ve tromboz insidansları sırası ile %14.7 ve %18.2 olarak saptanmıştır ( $p>0.05$ ). Sonuç olarak; günde bir kez uygulanan 40 mg. subkütan Enoxaparinin, günde 3 kez uygulanan 5000 unite subkütan standart heparine eşit olduğu vurgulanmıştır (29). Bergqvist ve arkadaşları *Enoxacan II çalışması*nda; abdominal ve pelvik kanser cerrahisine alınan 505 hastaya  $8\pm 2$  gün süre ile günde bir kez 40 mg. subkütan Enoxaparin uygulamış ve daha sonra bu hastaları iki ayrı gruba randomize etmişlerdir. Bir grup 3 hafta süreyle günde bir kez 40 mg. subkütan Enoxaparin devam etmiş, diğer gruba ise plasebo uygulanmıştır. Plasebo grubunda VTE insidansı %12 olarak bulunurken, bu oran Enoxaparin grubunda %4.8 olarak saptanmıştır ( $p=0.02$ ). Sonuç olarak; 3 hafta süreyle günde bir kez uygulanan 40 mg. subkütan Enoxaparinin, post-operatif dönemde VTE riskini %60 oranında azalttığı gösterilmiştir (30).

Kanserli hastaların büyük bir kısmında oral antikoagülanlar başarılı bir şekilde kullanılmasına karşın bu hastalarda reküren tromboz görülme riski yüksektir. Lee ve arkadaşları bir çalışmada, diğer bir düşük moleküler ağırlıklı heparin olan Dalteparin'i, oral antikoagülan (Warfarin) ile karşılaştırmışlardır (31). Kanseri olup akut DVT ve/veya pulmoner emboli geliştiren hastalar iki ayrı gruba randomize edilmişlerdir. Bir grup; 5-7 gün süreyle günde birkez subkütan Dalteparin (200 IU/kg) + 6 ay Warfarin alırken, diğer grup, 6 ay süreyle sadece subkütan Dalteparin (200 IU/kg bir ay, 150 IU/kg beş ay) kullanmıştır. Altı ay sonunda; dalteparin alan grupta 336 hastadan 27sinde reküren VTE görülürken (%9), oral antikoagülan (Warfarin) grubunda 336 hastanın 53 ünde reküren VTE görülmüştür (%17)( $p=0.002$ ). Kanama insidansı ve mortalite yönünden herhangi bir fark saptanmamıştır. Sonuç olarak; akut VTE' si olan kanserli hastalarda; subkütan Dalteparinin, kanama riskini arttırmadan reküren VTE riskini azaltmada Warfarin'e karşın daha üstün bulunmuştur.

#### Prognoz

Sorenson ve arkadaşları; kanser prognozunu, tanıda ve tanıdan sonraki bir yıl içinde saptanan VTE' li hastalarda karşılaştırmışlardır (32). Kanser tanısı konulduğunda trombozu olan hastaların hayatta kalma oranı %12 olarak saptanırken kontrol grubunda (*kanseri olup trombozu olmayan*) %36

olarak bulunmuştur ( $p=0.001$ ). Kanser tanısından sonraki bir yıl içerisinde VTE geliştiren hastaların hayatta kalma oranı %38 iken, bu oran kontrol grubunda %47 olarak bulunmuştur ( $p=0.001$ ). Sonuç olarak; kanser ile eşzamanlı veya bir sene içinde saptanan trombozun daha çok ilerlemiş kanserlerde görüldüğü ve prognozu negatif yönde etkilediği vurgulanmıştır. Agnelli ve arkadaşları, kanser ve trombozdaki mortaliteyi; düşük moleküler ağırlıklı heparin ve standart heparin alan hastalarda da karşılaştırmışlardır (33). Standart heparin alanlarda mortalite oranı %31 olarak saptanırken, bu oran düşük moleküler ağırlıklı heparin alanlarda %11 olarak bulunmuştur ( $p=0.005$ ). Hernekadar heparinin yaşam süresini nasıl uzattığı tam anlamı ile bilinmiyorsa da, bunun; angiogenesisin inhibisyonu ile ilgili olabileceği düşünülmektedir (34, 35, 36).

#### Özet

Kanser ve tromboz ile ilgili sonuçlar kısaca şu şekilde özetlenebilir:

1. Malign hastalıklarda VTE riski oldukça yüksektir.
2. Kanserli hastalardaki trombozlar daha agresif bir seyir göstermektedir.
3. Kanserli hastalarda görülen trombozların etyolojisi çok faktörlüdür.
4. Hernekadar Warfarin kanserli hastaların tromboprofilaksisinde etkin bir ajan olarak gözükmüyorsa da, bu hastalardaki reküren VTE oranları 6 kez daha fazladır.
5. Düşük moleküler ağırlıklı heparinler, VTE tedavi ve profilaksisinde standart heparine karşın daha etkindir.
6. Gerek Warfarin ve gereksede düşük moleküler ağırlıklı heparinlerin bazı hastalarda yaşam süresini uzattığına ilişkin raporlar vardır.

#### Kaynaklar:

1. Aderka D. Brown A. Zelikovski A. Pinkhas J. Idiopathic deep vein thrombosis in an apparently healthy patient as a premonitory sign of occult cancer. *Cancer* 1986;57: 1846-9.
2. Billroth T. In lectures on surgical pathology and therapeutics (transl from ed 8). New Sydenham Society, 1878.
3. Sproule EE. Carcinoma and venous thrombosis: The frequency of association of carcinoma in the body or tail of the pancreas with multiple venous thrombosis. *Am J Cancer* 1938;34:566.
4. Wright IS. The pathogenesis and treatment of thrombosis. *Circulation* 1952; 5:161-88.

5. Rickles FR, Edwards RL. Activation of blood coagulation in cancer: Trousseau's syndrome revisited. *Blood*. 1983;62:14-31.
6. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, Melton LJ 3rd. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Archives of Internal Medicine*. 2002;162:1245-8.
7. Bauer KA. Venous thromboembolism in malignancy [Editorial] *Journal of Clinical Oncology*. 2000;18:3065-7.
8. Sorensen HT, Mellekjaer L, Steffensen FH, Olsen JH, Nielsen GL. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep vein thrombosis or pulmonary embolism. *New England Journal of Medicine*. 1988;338:1169-73.
9. Prandoni P, Lensing AW, Buller HR, Cogo A, Prins MH, Cattelan AM, Cuppini S, Noventa F, ten Cate JW. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *New England Journal of Medicine*. 1992;327:1128-33.
10. Donati MB. Cancer and thrombosis: from Phlegmasia alba dolens to transgenic mice. *Thrombosis & Haemostasis*. 1995;74:278-81.
11. Green KB, Silverstein RL. Hypercoagulability in cancer. [Review] *Hematology - Oncology Clinics of North America*. 1996;10:499-530.
12. Donati MB, Falanga A, Consonni R, Alessio MG, Bassan R, Buelli M, Borin L, Catani L, Pogliani E, Gugliotta L, et al. Cancer procoagulant in acute non lymphoid leukemia: relationship of enzyme detection to disease activity. *Thrombosis & Haemostasis*. 1990;64:11-6.
13. Falanga A, Iacoviello L, Evangelista V, Belotti D, Consonni R, D'Orazio A, Robba L, Donati MB, Barbui T. Loss of blast cell procoagulant activity and improvement of hemostatic variables in patients with acute promyelocytic leukemia administered all-trans-retinoic acid. *Blood*. 1995;86:1072-81.
14. Bick RL. Cancer-associated thrombosis. *New England Journal of Medicine*. 2003;349:109-11.
15. Schafer AI. Bleeding and thrombosis in the myeloproliferative disorders. [Review] *Blood*. 1984;64:1-12.
16. Bastida E, Ordinas A. Platelet contribution to the formation of metastatic foci: the role of cancer cell-induced platelet activation. [Review] *Haemostasis*. 1988;18:29-36, 1988.
17. Ordinas A, Diaz-Ricart M, Almirall L, Bastida E. The role of platelets in cancer metastasis. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 1990;1:707-11.
18. Goodnough LT, Saito H, Manni A, Jones PK, Pearson OH. Increased incidence of thromboembolism in stage IV breast cancer patients treated with a five-drug chemotherapy regimen. A study of 159 patients. *Cancer*. 1984;54:1264-8.
19. Saphner T, Tormey DC, Gray R. Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 1991;9:286-94.
20. Fisher B, Costantino J, Redmond C, Poisson R, Bowman D, Couture J, Dimitrov NV, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *New England Journal of Medicine*. 1989;320:479-84.
21. Catani L, Gugliotta L, Mattioli Belmonte M, Vianelli N, Gherlinzoni F, Miggiano MC, Belardinelli AR, Rosti G, Calori E, Bandini G, et al. Hypercoagulability in patients undergoing autologous or allogeneic BMT for hematological malignancies. *Bone Marrow Transplantation*. 1993;12:253-9.
22. Faioni EM, Krachmalnicoff A, Bearman SI, Federici AB, Decarli A, Gianni AM, McDonald GB, Mannucci PM. Naturally occurring anticoagulants and bone marrow transplantation: plasma protein C predicts the development of venocclusive disease of the liver. *Blood*. 1993;81:3458-62.
23. Gordon B, Haire W, Kessinger A, Duggan M, Armitage J. High frequency of antithrombin 3 and protein C deficiency following autologous bone marrow transplantation for lymphoma. *Bone Marrow Transplantation*. 1991;8:497-502.
24. Bona RD. Thrombotic complications of central venous catheters in cancer patients. [Review] *Seminars in Thrombosis & Hemostasis*. 1999;25:147-55.
25. Prandoni P, Polistena P, Bernardi E, Cogo A, Casara D, Verlato F, Angelini F, Simioni P, Signorini GP, Benedetti L, Girolami A. Upper-extremity deep vein thrombosis. Risk factors, diagnosis, and complications. *Archives of Internal Medicine*. 1997;157:57-62.
26. Scott WL. Central venous catheters. An overview of Food and Drug Administration activities. [Review] *Surgical Oncology Clinics of North America*. 4:377-93, 1995 Jul.
27. Levine M, Hirsh J, Gent M, Arnold A, Warr D, Falanga A, Samosh M, Bramwell V, Pritchard KI, Stewart D, et al. Double-blind randomised trial of a very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet*. 1994;343:886-9.
28. Kakkar et al. Treatment of DVT in cancer. A comparison of unfractionated heparin with low molecular weight heparin. *Blood* 2000;96: Abstract#1934
29. Enxocan Study Group. Heparin in cancer surgery. *Br J Surg* 1997;84:1099-103.
30. Bergqvist et al. Enoxacan II results. Heparin in cancer surgery. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2001;20:404a
31. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, Rickles FR, Julian JA, Haley S, Kovacs MJ, Gent M. Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *New England Journal of Medicine*. 2003;349:146-53.
32. Sorensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *New England Journal of Medicine*. 2000;343:1846-50.
33. Agnelli G. Venous thromboembolism and cancer: a two-way clinical association. *Thrombosis & Haemostasis*. 1997;78:117-20.
34. Folkman et al. Inhibition of angiogenesis by heparin and heparin fragments. *Science* 1983;21:719:25.
35. Ornstein DL, Zacharski LR. The use of heparin for treating human malignancies. *Haemostasis*. 29 Suppl S1:48-60, 1999 Dec.
36. Norby and Ostergaard. Effects of heparins on angiogenesis in animal model. *Int J Microcirc Clin Exp* 1996;16:8-15.