



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İSTANBUL İLİ (FATİH) KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ GENEL SEKRETERLİĞİ
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ
Eğitim Görevlisi: Uzm. Dr. Fettah SAMETOĞLU

KANSERLİ HASTALARDA VENÖZ TROMBOEMBOLİ GELİŞME
RİSKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Simge ERDEM

İç Hastalıkları Kliniği
Tıpta Uzmanlık Tezi

İSTANBUL – 2014

TEŞEKKÜR

Hastanemiz Yöneticisi Sayın Operatör Doç. Dr. Özgür YİĞİT'e;

Başhekimimiz Sayın Uzm. Dr. M. Salih Gürel'e;

Uzmanlık eğitimim sürecinde bana bilgi, beceri ve tecrübelerini aktaran değerli hocam Uzm. Dr.

Fettah SAMETOĞLU'na;

Tezimin yazımına dair her süreçte desteklerini ve özellikle de sabrını esirgemeyen, hekim ve insan

olarak örnek aldığım tez danışmanım Doç. Dr. M. Cem AR'a;

Pozitif kişiliği ile zorlu tez yazımı sürecime renk katan Uzm. Dr. R. Umar GÜRSU'ya;

Bilgisi, hoşgörüsü ve engin deneyimleriyle her zaman desteğini gördüğüm ve mesleki gelişimimde çok

değerli katkıları bulunan Uzm. Dr. Metin Abdullah TELLİ'ye;

Uzmanlık eğitimime bilgi ve tecrübeleriyle büyük emekleri geçen hocalarım Uzm. Dr. Mecdi

ERGÜNEY'e, Uzm. Dr. M. Emin PİŞKİNPİŞA'ya, Uzm. Dr. Cüneyt MÜDERRİSOĞLU'na,

Uzm. Dr. Esmâ ALTUNOĞLU'na, Doç. Dr. Füsun ERDENEN'e;

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma

özellikle Dr. Aslıhan TAK, Dr. Gülden AKMEŞE YÜRÜYEN, Dr. Mesut YILMAZ, Dr. Belma

YEŞİLADA YAĞBASAN, Dr. İbrahim ÇİL, Dr. Ahmet SARICI, Dr. O. Cemal İÇAÇAN'a;

Asistanlığım boyunca desteğini benden esirgemeyen Dr. Yiğit DÜZKÖYLÜ'ye;

Kliniklerde, koroner yoğun bakım ünitesinde, hematoloji

servisinde çalışan tüm hemşire arkadaşlara ve hastane personeline;

Hayatım boyunca desteklerini her zaman hissettiğim ve gelecekte de hissedeceğime emin olduğum

Sevgili Annem Necmiye ERDEM'e ve Babam Selahattin ERDEM'e,

Tüm kalbimle saygı ve teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Simge ERDEM

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
İÇİNDEKİLER.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
KISALTMALAR.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
TABLO LİSTESİ	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
ŞEKİL LİSTESİ	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
ÖZET	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
İNGİLİZCE ÖZET	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
1. GİRİŞ ve AMAÇ	
2. GENEL BİLGİLER.....	
2.1. Kanserde Tromboz Gelişmesinin Mekanizması.....	
2.2. Kanserli Hastalarda Tromboz Risk Faktörleri.....	
2.3. Kanserli Hastalarda Trombozu Öngören Risk Skorlamaları	
2.4. Kanserli Hastalarda Tromboprofilaksi	
2.5. Kanserli Hastalarda Tromboz Tedavisi.....	
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	
3.1. Hasta Grubu	
3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	
3.3. Çalışma Planı.....	
3.4. İstatistiksel Analiz	
4. BULGULAR.....	
5. TARTIŞMA	
6. KAYNAKLAR	
7. ÖZGEÇMİŞ.....	

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ASCO	: American Society of Clinical Oncology (Amerikan Klinik Onkoloji Derneği)
CRP	: C-Reaktif Protein
DF	: Doku Faktörü
DMAH	: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
DVT	: Derin Ven Trombozu
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
GFR	: Glomerular Filtration Rate (Glomerüler Filtrasyon Hızı)
HDL	: High Density Lipoprotein (Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein)
İEAH	: İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi
LDL	: Low Density Lipoprotein (Düşük Yoğunluklu Lipoprotein)
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
PAI-1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitör Tip 1
PE	: Pulmoner Emboli
VKI	: Vücut Kütle İndeksi
VTE	: Venöz Tromboemboli

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Virchow üçlüsü ve oluşumunda etkili faktörler.....	
Tablo 2: Klinik risk faktörleri	
Tablo 3: Kemoterapi ile ilişkili VTE için öngörücü risk modeli	
Tablo 4: VTE profilaksi ve tedavi önerileri	
Tablo 5: Hasta özellikleri	
Tablo 6: Hastalarda görülen kanserlerin türe göre dağılımı.....	
Tablo 7: ECOG performans skoruna göre hasta dağılımı	

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Hastaların tromboz skorlarına göre dağılımı

Şekil 2: Tromboz gelişen hastalarda tromboz risk skoru dağılımı

Şekil 3: Tromboz gelişmeyen hastalarda tromboz risk skorunun dağılımı



ÖZET

Giriş: Kanser, tüm dünyada sıklığı giderek artan önemli bir sağlık sorunudur. Gelişmiş ülkelerde ve ülkemizde ölüm nedenleri arasında kalp hastalıklarından sonra ikinci sırada yer almaktadır. Gerek kanserin kendisi gerekse kanser tedavisinde kullanılan yöntemler (kemoterapi, radyoterapi, cerrahi girişimler, v.b.) venöz tromboemboli (VTE) gelişmesi açısından bir risk yaratmaktadır. Yapılan çalışmalar kanserli hastalarda tümörün yeri, histolojisi, metastaz yapısı yapmadığı, seçilen tedavi yöntemi gibi değişkenlerle VTE sıklığı arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. VTE, kanserli hastalarda önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Tromboz gelişmesi kanser tedavisinin gecikmesine, verilen antikoagülanlar kanama gibi ek komplikasyonlar oluşmasına yol açabilir.

Alok A. Khorana ve arkadaşları, 2008 yılında yayınladıkları prospektif gözlemsel kohort çalışmasında hastaların tedavi öncesi klinik ve laboratuvar değerlerine dayanan, kanser ilişkili VTE riskini öngören bir skorlama sistemi geliştirmiştir. Bu skorlamaya göre yüksek riskli olan hastalara tromboprolifaksi önerilmektedir.

Amaç: Bu çalışmanın amacı Khorana tromboz skorlamasının kanserli hastalarda VTE gelişme riskini öngörme potansiyelinin prospektif olarak araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji ve Hematoloji Polikliniği'nde Ağustos 2012'den itibaren kanser tanısı alan ve ayaktan kemoterapi başlanan 105 hasta prospektif olarak dahil edilmiştir. Çalışma başlangıcında Khorana risk skorları hesaplanan hastalar daha sonra tromboz gelişimi açısından takibe alınmıştır. Hastalarda düzenli aralıklarla tromboz taraması yapılmamıştır. Yakınma ve/veya rutin fizik muayene bulgularında VTE şüphesi olması durumunda görüntüleme ve diğer laboratuvar tetkiklerle VTE varlığı araştırılmış ve/veya doğrulanmıştır.

Bulgular: Çalışmaya alınan 105 hastanın 8'inde kanser tanısını takiben tromboz saptanmıştır. Tanıdan tromboza kadar geçen süre ortalama 2,5 aydır (1-4 ay). Trombozların 5 tanesi venöz, 3 tanesi arteriyel yerleşimlidir. Tromboz görülen ve görülmeyen hastalarda ortalama Khorana skoru sırasıyla 1,5 ve 1 olarak bulunmuştur. Skorlar arasında istatistiksel anlamlı olacak düzeyde bir fark tespit edilememiştir ($p=0,13$). Tromboz gelişen hastalarda Khorana skorunun daha yüksek olduğu bulunmuştur. Radyoterapi görmek, cerrahi öyküsü tromboz riskini artırmış görünmektedir.

Sonuç ve Tartışma: VTE'nin olumsuz sonuçlarını azaltabilmek için kanserli hasta popülasyonu içinden yüksek risk altında olanların ortaya çıkarılması önem kazanmaktadır. Ayaktan tedavi gören kanser hastalarında semptomatik VTE riski yaklaşık olarak %5 ile %7 arasındadır. Bu oran, tromboprolifaksiden yarar gördüğü gösterilen kanseri olmayan yüksek riskli hastalarla benzerlik göstermektedir. Bizim çalışmamızda da tromboz gözlenen hasta

oranı %7.6 bulunmuştur. Khorana risk skorlamasının bizim çalışmamızda yüksek riskli hasta grubunu ayırt edememiş olması çalışmaya dahil edilen hasta sayısının azlığına, yatarak tedavi edilen kanserli hastaların çalışmaya dahil edilmemiş olmasına ve izlem süresinin kısalığına (ortanca 6 ay) bağlanabilir.



ABSTRACT

Introduction: Cancer continues to be an important health problem with increasing rates throughout the world. It is the second most common cause of death in Turkey as it is in the developed countries. Both cancer itself and its treatment (i.e. chemotherapy, radiotherapy, surgical interventions, etc.) result in increased risk for venous thromboembolism (VTE). Parameters such as localisation and histological features of the tumor, treatment methods and the metastatic state have been shown to be associated with VTE. VTE is an important cause of mortality and morbidity in cancer patients. Development of a thrombosis may lead to treatment delays and anticoagulants may cause additional complications such as bleeding.

Khorana et al. developed a scoring system from their prospective observational cohort study in 2008, which was based on the clinical and laboratory features of cancer patients at diagnosis and predicted the cancer associated VTE risk. Primary thromboprophylaxis has been suggested for the high risk patients.

Aim: The aim of this study was to evaluate the potential of Khorana thrombosis scoring to predict VTE development risk in cancer outpatients at a single center, prospectively.

Material and method: One hundred and five patients that had been diagnosed with cancer at Istanbul Training and Research Hospital, Medical Oncology and Haematology Clinics and been receiving chemotherapy as an outpatient since August 2012 were included in this study. After their Khorana risk scores had been evaluated in the beginning, the patients were followed in terms of developing thrombosis. Regular screening for thrombosis was not done. Imaging studies were only done if there was a suspicion of VTE.

Results: Thrombosis was detected in 8 of the 105 patients following cancer diagnosis. The median time from diagnosis to thrombosis was 2,5 months (1-4 months). Thrombosis was of venous and arterial origin in 5 and 3 of the patients, respectively. Median Khorana score was found to be 1,5 and 1 in patients with and without thrombosis, respectively. The difference of the scores were not found to be statistically significant ($p=0,13$). Khorana scores were found to be higher in patients with thrombosis. History of radiotherapy and surgery seemed to increase the risk of thrombosis.

Discussion: It is important to define cancer patients with high risk for VTE in order to decrease the negative impact of thrombosis on the treatment outcome and survival. The rate of symptomatic VTE risk is between 5-7% in cancer outpatients. This rate is similar to the rate in high risk patients without cancer that have been benefited from thromboprophylaxis. In our study, rate of patients with thrombosis was found to be 7,6%. The reason that Khorana risk scoring could not distinguish the high risk patients in our study, may be explained by the lower number of patients included in the study and the short time of follow-up (median 6 months).

GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser, tüm dünyada sıklığı giderek artan önemli bir sağlık sorunudur. Gelişmiş ülkelerde ve ülkemizde ölüm nedenleri arasında kalp hastalıklarından sonra ikinci sırada yer almaktadır.

Gerek kanserin kendisinin gerekse kanser tedavisinde kullanılan yöntemlerin (kemoterapi, radyoterapi, cerrahi girişimler, v.b.) venöz tromboemboli (VTE) gelişmesi açısından risk oluşturduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalar kanserli hastalarda tümörün yeri, histolojisi, metastaz yapısı yapmadığı, seçilen tedavi yöntemi gibi parametrelerle VTE sıklığı arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. (1-4)

VTE kanserli hastalarda önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Tromboz tedavisi kanser tedavisinin gecikmesine, verilen antikoagülanlar kanama gibi ek komplikasyonlar oluşmasına yol açabilir. Bu durum bir taraftan hastaların genel sağlık durumunun bozulmasına, yaşam kalitesinin düşmesine neden olurken diğer taraftan sağlık harcamalarının artmasına yol açar. (5,6) Ayrıca VTE ile komplike olan kanserli hastalarda olmayanlara göre hastalığın evresinden bağımsız olarak ≥ 2 kat daha fazla ölüm görüldüğü bildirilmiştir. (7-9)

Primer VTE profilaksisi ile derin ven trombozu (DVT), pulmoner emboli (PE) gibi ölümcül olabilecek vasküler komplikasyonlar azaltılabilir ve bu yolla özellikle kanserli hastalar gibi yüksek riskli gruplarda mortalite ve morbidite gelişmesi önenebilir. (10-14) Dolaylı olarak primer profilaksi, kanser tedavisinde başarının ve hastalarda yaşam kalitesinin artmasına, sağlık harcamalarının azalmasına yardımcı olabilir.

Tromboprofilaksi ile ilgili klinik çalışmaların çoğu metastatik meme veya akciğer kanseri ile intravenöz kateter kullanan kanserli hastalar üzerinde yapılmıştır. (15-18) Ancak bu çalışmalarda primer tromboprofilaksinin yararı gösterilememiştir. Geçirilmiş DVT ve/veya PE öyküsü bulunan, immobilizasyon veya uzun süreli yatış gerektiren, tedavide hormonoterapi, anjiyogenez inhibitörleri, lenalidomid, talidomid kullanan kanserli hastalarda VTE gelişme riskinin daha yüksek olduğunu düşündüren gözlemler mevcuttur. Dolayısıyla bu gibi risk faktörleri olan ve ayaktan tedavi gören kanserli hastalara güncel kılavuzlarda düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) veya düşük doz klasik heparin ile primer VTE profilaksisi önerilmektedir. Söz konusu özellikleri taşımayan hastalarda ise primer profilaksi yapılması uygun görülmemektedir (Kanat düzeyi 2B). (19)

VTE'nin olumsuz sonuçlarını azaltabilmek için kanserli hasta popülasyonu içinden yüksek risk altında olanların ortaya çıkarılması önem kazanmaktadır. Ayaktan tedavi gören kanser hastalarında semptomatik VTE riski yaklaşık olarak %5 ile %7 arasındadır. Bu oran tromboprofilaksiden yarar gördüğü gösterilen kanseri olmayan yüksek riskli hastalarla benzerlik göstermektedir. (20-22)

Alok A. Khorana ve arkadaşları 2008 yılında yayınladıkları prospektif gözlemsel kohort çalışmasında hastaların tedavi öncesi klinik ve laboratuvar değerlerine dayanan, kanser ilişkili VTE riskini öngören bir skorlama sistemi geliştirmiştir. Bu skorlamaya göre yüksek riskli olan hastalara tromboprofilaksi önerilmektedir. (23)

Bu alışmada İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi (İEAH) Hematoloji ve Tıbbi Onkoloji Poliklinikleri'nde Ağustos 2012'den itibaren kanser tanısı alan 105 hasta tedavi öncesi Khorana ve arkadaşları tarafından kanserde VTE gelişme riskini öngörmeye yönelik olarak geliştirilen skrlama sistemi ile değerlendirilmiş ve takiben prospektif olarak VTE gelişmesi açısından izlenmiştir. Çalışmanın temel amacı Khorana skrlama sisteminin VTE öngörme potansiyelinin prospektif olarak araştırılmasıdır.



GENEL BİLGİLER

1. KANSERDE TROMBOZ GELİŞMESİNİN MEKANİZMASI

Kanserin tromboza yatkınlık yaratan bir hastalık olmasının yanında kanser için yapılan tedaviler de sıklıkla tromboemboli gelişmesine neden olmaktadır. DVT veya PE ikisi birlikte VTE olarak adlandırılır. (24) Kanserli hastalarda daha büyük oranda venöz trombozlar görülmekle birlikte inme ve miyokard enfarktüsü gibi arteriyel trombozlar nadir değildir. (25)

Bazı prelinik çalışmalarda fibrinojen oluşumunda ve trombosit aktivasyonundaki bozuklukların metastatik hastalık gelişme olasılığını azalttığı gösterilmiştir. Buna göre koagülasyon sisteminin aktivasyonu tümör büyümesi, metastaz ve anjiyogenez süreçleriyle ilişkili gibi görülmektedir. (26-28)

Kanser ile ilişkili trombozun fizyopatolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Tek mekanizmadan ziyade birden çok etkenin neden olduğu düşünülmektedir.

Kanserde tromboz gelişmesi konusunda yapılan araştırmaların çoğu tümör hücrelerinin kendi özelliklerine odaklanmıştır. Doku faktörünün (DF) tromboz ile ilgili rolü en büyük ilgiyi çekmiştir. DF pıhtılaşmanın fizyolojik olarak başlatılmasında ana rolü üstlenen bir transmembran glikoproteinidir. Bu faktör çeşitli kanser türlerinde onkogenlerin etkinleşmesi ve tümör süpresör genlerin baskılanması yoluyla sentezlenmektedir. (29) Tümör hücrelerinde normalden fazla DF sentezlenmesi veya dolaşımdaki mikropartiküllere bağlı olarak DF seviyesinin artması sistemik hiperkoagülabileteye katkıda bulunabilir. (30-34)

Fare modeli üzerinde yapılan bir hepatokarsinogenez çalışmasında MET onkogeninin etkin hale gelmesiyle trombohemorajik bir durum meydana geldiği gösterilmiştir. Bu tromboz süreci plazminojen aktivatör inhibitör tip 1 (PAI-1) miktarının ve siklooksijenaz 2 gen aktivitesinin artışıyla ilişkili bulunmuştur. (35)

Müsinöz karsinomlar tarafından salgılanan glikozile olmuş moleküller selektin ailesi için ligand olarak davranarak tromboz gelişmesinde rol oynayabilir. (36)

Ayrıca tümör hipoksisi ve inflamatuvar sitokinlerin kanser ile ilişkili tromboz üzerine rolleri de konuşulmakta ancak deneysel kanıtlar beklenmektedir. (37-39)

Kanserdeki tromboz gelişmesinde dış etkenlerin de önemi büyüktür. Örneğin kemoterapötik ajanlar, ilacın uygulanmasını izleyen saatler içinde hemostaz mekanizmalarının aktivasyonuna neden olabilir. (40) Bu durum, tümör hücrelerinden ve monositlerden DF salınması, protein C ve S gibi doğal antikoagülanların baskılanması, damar endotelinin hasarlanması ve trombositlerin aktive olması yoluyla meydana gelir. (41-46) Antianjiyogenik ilaçlar endotel hücrelerini ve trombositleri aktif hale getirerek tromboz gelişmesine katkıda bulunabilir. (47)

2. KANSERLİ HASTALARDA TROMBOZ RİSK FAKTÖRLERİ

VTE gelişmesini kolaylaştıran üç temel patogenetik mekanizma Virchow tarafından yaklaşık 150 yıl önce tanımlanmıştır. Kan akımının yavaşlaması (staz), damar duvarında hasar (endotel hasarı-işlev bozukluğu) ve hiperkoagülabilité Virchow üçlüsü (triadı) olarak tanımlanır (Tablo 1). (48)

Tablo 1: Virchow üçlüsü ve oluşumunda etkili faktörler (48,49)

<u>Venöz staz</u>	<u>Damar duvarında hasar</u>	<u>Hiperkoagülabilité</u>
➤ Uzun süreli yatak istirahati, uzun seyahat, cerrahi girişime bağlı hareketsizlik ➤ Tümör, obezite, gebeliğe bağlı venöz obstrüksiyon ➤ Kardiyomiyopati, konjestif kalp yetersizliği ve miyokard enfarktüsüne bağlı sol ventrikül yetersizliği ➤ Atriyal fibrilasyon	➤ Damar yaralanması/travması ➤ Kateter takılması ➤ Derin ven trombozu öyküsü (variköz ven oluşumu-kapak hasarı) ➤ Yapay kalp kapağı ➤ Akut miyokard enfarktüsü ➤ Cerrahi girişim ➤ Kemik kırığı ➤ Kalp damar hastalığı ➤ Tümör invazyonu ➤ Yanık	Edinsel trombofililer ➤ Derin ven trombozu öyküsü ➤ Cerrahi girişimler ➤ Antifosfolipit sendromu ➤ Diğerleri Kalıtsal trombofililer ➤ Aktive protein C direnci ➤ Faktör V Leiden mutasyonu ➤ Protrombin gen (G20210A) mutasyonu ➤ Protein C/S eksiklikleri ➤ Antitrombin eksikliği ➤ Nadir görülen kalıtsal trombofililer ➤ Aile öyküsü ➤ Diğerleri

VTE'nin risk faktörleri trombojenik gücüne göre akut tetikleyici faktörler ve kronik yatkınlık oluşturan faktörler olarak sınıflanabilir (Tablo 2).

Tablo 2: Klinik risk faktörleri (49)

Akut tetikleyici faktörler	Kronik yatkınlık oluşturan faktörler
➤ Hastanede yatma ➤ Cerrahi girişim ➤ Alt ekstremité/pelvis travması veya kırığı ➤ Uzun süreli seyahat ➤ Kısa süre önce başlanan östrojen tedavisi ➤ Damar içi kateter uygulaması ➤ Kemoterapi ➤ Hareketsizlik ➤ Gebelik-lohusalık	➤ Pıhtılaşma bozuklukları ➤ Yaş ➤ Obezite ➤ Kanseri/kemoterapi ➤ Paralizi ➤ Östrojen tedavisi ➤ Önemli medikal hastalıklar (Kronik solunum ve dolaşım hastalıkları, inflamatuvar bağırsak hastalığı, nefrotik sendrom, miyeloproliferatif hastalıklar v.b.) ➤ Bireysel ve/veya ailede VTE öyküsü

1. Kanseri İlişkili Trombotik Risk Faktörleri

a) Kanseri Türü

Kanseri türü hastalarda VTE gelişme riskinde önemli bir belirleyicidir. Yapılmış çalışmalarda beyin, pankreas, mide, böbrek, over ve akciğer kaynaklı kanserler ile lenfomalar başta olmak üzere hematolojik kanserlerde VTE daha yüksek oranlarda gözlenmiştir. (2,50-52) Yapılan bir olgu kontrol çalışmasında VTE en yüksek oranda hematolojik kanserli hastalarda görülmüştür. Sıralamada akciğer ve gastrointestinal sistem kaynaklı kanserler hematolojik kanserlerden sonra gelmiştir. (1) VTE gelişme oranı kanseri histolojik tipine göre de değişebilir. Örneğin akciğer kanserli olup histolojik tipi adenokarsinom olanlarda yassı hücreli olanlara göre daha sık VTE geliştiği görülmüştür. (53,54)

b) Kanseri Evresi

Büyük kohort çalışmalarında kanseri evresinin VTE gelişmesi açısından büyük bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. (3,8) Bu durum, kanserli hastalarda hastalığın ilerlemesiyle beraber gelişen performans düşüşüyle de ilişkili olabilir. Performans durumu iyi olan ve ayaktan kemoterapi gören kanserli hastalarda hastalığın evresi ile VTE gelişmesi arasında ilişki bulunamamıştır. (2) Ayaktan tedavi gören over kanserli hastalarda yapılan başka bir çalışmada da hastalığın evresi ile VTE gelişmesi arasında yine ilişki kurulamamıştır. (55,56)

c) Kanseri Tanısından Sonra Geçen Zaman

VTE gelişme riski en yüksek dönem kanseri tanısı konulduktan hemen sonraki zaman dilimidir. Yapılan bir çalışma kanseri tanısını takip eden ilk üç ayın özellikle

riskli olduğunu göstermiştir [VTE gelişimi: odds oranı 53,5 (%95 güven aralığı 8,6-334,3)]. Üç ay bir yıl ve 1-3 yıl arasındaki zaman dilimlerinde VTE gelişme riski giderek azalmaktadır (odds oranları sırasıyla 14,3 ve 3,6). (1) Kanser tanısı aldıktan sonra hastadaki VTE gelişme riskinin normal toplumla aynı seviyeye gelmesi için yaklaşık 15 yıl geçmesi gerektiği ileri sürülmektedir. (57) Kemoterapi de artmış VTE riski ile ilişkilendirilmiştir. Örneğin diffüz büyük B hücreli lenfoma tanılı hastalarda VTE olaylarının %82'si ilk üç kemoterapi kürü süresince gelişmiştir. (58) Benzer olarak kemoterapi gören transisyonel hücreli karsinom ve akciğer kanseri tanılı hastalarda vasküler olaylar tedavinin ilk 2 kürü esnasında sırasıyla %77 ve %45 oranlarında görülmüştür. (59,60)

2. Tedavi İle İlişkili Trombotik Risk Faktörleri

a) Sistemik Tedavi

Genel toplum ile karşılaştırıldığında kemoterapi gören hastalarda VTE gelişme riski 2-6 kat daha fazladır. (61,62) 1995-2003 yılları arasında hastanede yatarak kemoterapi gören hastaları inceleyen bir çalışmada VTE gelişme oranının yıllar içinde %3,9'dan %5,7'ye yükseldiği bildirilmiştir. (63) Spesifik kemoterapi ajanlarının kullanılması VTE oranının artmasıyla ilgili olabilir. Örneğin; prospektif bir çalışmada platinum bileşiklerini içeren kemoterapi rejimleri anlamlı derecede VTE gelişmesi ile ilişkili bulunmuştur. (4) Bu gruptaki ilaçlar kendi aralarında karşılaştırıldığında VTE gelişme oranı sisplatin alanlarda oksaliptatin alanlara göre daha yüksektir. (64) Kemoterapi rejimi değiştirilerek VTE gelişme riskinin azaltılabileceği ileri sürülmüştür. (65)

Talidomid yüksek oranda trombojeniktir. Miyelom tanılı hastalarda deksametazon veya kemoterapi ile birlikte verildiğinde hastaların %12 ile %28'inde VTE geliştiği bildirilmiştir. (66-68) Doksorubisin içeren kemoterapi rejimleri (odds oranı:4,3), kanserin yeni tanı almış olması (odds oranı:2,5) ve 11. Kromozom anomalisi (odds oranı:1,8) talidomid ile ilişkili VTE gelişme riskini öngören belirteçlerdir. (50) Lenalidomid %5 ile %75 arasında değişen oranlarda VTE gelişmesine yol açmaktadır. (69-71)

Yapılan bir meta-analiz bevacizumab içeren kemoterapi rejimlerinin arteriyel olay riskiyle ilişkili olduğunu (HR:2,0; %95 güven aralığı: 1,1-3,8) ancak venöz tromboz riski yaratmadığını göstermiştir (HR:0,9; %95 güven aralığı: 0,7-1,2). (72) Ancak daha sonra yapılan bir başka meta-analizde bevacizumab tedavisinin kanserli hastalarda VTE gelişme riskini anlamlı derecede arttırdığı saptanmıştır (rölatif risk:1,3; %95 güven aralığı: 1,1-1,6). (73) Diğer antianjiyogenik ajanlarla yapılan klinik çalışmalarda da hem arteriyel hem de venöz trombozların sıklığında artış gözlenmiştir. (74)

b) Destek Tedavi

Kanserli hastalarda sıklıkla anemi tedavisi için eritropoiez uyarıcı ilaçlar kullanılır. Randomize kontrollü çalışmaların sistematik bir derlemesinde darbopoetin veya epoetin ile tedavi edilen 3728 hastanın 229'unda, 3041 kişiden oluşan kontrol grubunun ise 118'inde tromboembolik olaylar gelişmiştir (rölatif risk:1,7; %95 güven

aralığı: 1,4-2,1). (51) Anemi tedavisinde eritropoietin uyarıcı ilaçlar yerine eritrosit transfüzyonları da kullanılmaktadır. Hastanede yatan kanserli hastalarda yapılmış olan retrospektif bir incelemede eritrosit transfüzyonlarının VTE gelişmesinde bağımsız olarak risk artışıyla ilişkili olduğu bulunmuştur (odds oranı:1,6; %95 güven aralığı: 1,5-1,6). (52) Trombosit transfüzyonlarının da benzer şekilde trombojenik olduğu bildirilmiştir. Tedavi sırasında miyeloid büyüme faktörleri kullanılması ile VTE gelişme riski arasındaki ilişki net olarak gösterilememiştir. (75)

c) Cerrahi

Cerrahi sonrası uzamış toparlanma zamanının VTE gelişmesi için önemli bir risk faktörü olduğu eskiden beri bilinmektedir. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalar cerrahi girişimler sonrası VTE gelişme riskinin azaldığını göstermektedir. (61,76,77) Kanser cerrahisi sonrası saptanan VTE oranları, kemoterapi alan hastalarda görülen keskin VTE risk artışının aksine nispeten sabit görülmektedir. (63) Bu bulgular cerrahi uygulamalarda tromboprofilaksi uygulanması ile ilişkili olabilir. (78)

Cerrahi tedavi uygulanan hastalarda yapılan güncel bir çalışmada altmış yaşın üzerinde olmak, geçirilmiş VTE öyküsü bulunmak, kanserin ileri evre olması, iki saatten uzun süren anestezi uygulanması ve üç günden uzun yatak istirahati ameliyat sonrası VTE gelişmesi için risk faktörleri olarak saptanmıştır. (79)

d) Hastanede Yatış

Hastanede yatış, kanserli hastalarda VTE gelişme riskini önemli ölçüde arttırır (odds oranı:2,3; %95 güven aralığında 1,6-3,4). (4) Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) son zamanlarda yapılmış olan bir çalışmada VTE gelişme riski her hastaneye yatışta %4,1 olarak saptanmış ancak özel alt gruplarda bu oran %12 ile %18'e kadar artış göstermiştir. (25,63)

e) Santral Venöz Kateterler

Santral venöz kateterler kanserli hastalarda kemoterapi infüzyonu için sıklıkla kullanılır. Erişkin hastalarda kateter ile ilişkili semptomatik DVT gelişme oranı %0,3 ile %28 arasında bulunmuştur. Venografi ile saptanan DVT oranı %27 ile %66 arasında değişmektedir. (80) Yakın zamanlarda yapılan prospektif bir çalışmada 400'den fazla santral venöz kateteri olan kanserli hasta izlenmiş ve %4,3 oranında DVT geliştiği gözlenmiştir. (81) Kateter ile ilişkili DVT gelişmesinde birden fazla müdahalede bulunulması, kateter takılma öyküsü olması, kateterin sol tarafa yerleştirilmesi, kateter ucunun vena kava superiora dönmesi ve portun yerleştirildiği bölge (göğüs/kol) risk faktörleri olarak öne çıkmaktadır. (81,82) Kateter ile ilişkili DVT gelişmesinde bu yolla uygulanan kemoterapötik ilaçların da katkısı olabileceği ileri sürülmektedir. (83)

f) Radyoterapi

Yapılmış az sayıda çalışma vardır. Ön planda radyoterapinin VTE gelişme riskini belirgin olarak arttırdığını gösteren kanıt yoktur. (61,84)

3. Hasta İle İlişkili Trombotik Risk Faktörleri

a) Eşlik Eden Hastalıklar

Bir hastada eş zamanlı bulunan hastalıkların varlığı ve sayısı VTE gelişme riskini doğrudan etkiler. Hastanede yatarak tedavi gören hastalarda VTE gelişmesi ile en çok bağlantılı olan durumlar enfeksiyon (odds oranı:1,8), arteriyel tromboemboli (odds oranı:1,5), böbrek hastalığı (odds oranı:1,5), akciğer hastalığı (odds oranı:1,4) ve anemidir (odds oranı:1,4). (63) Hatta anemi (odds oranı:2,4) ve obezite (odds oranı:2,5) varlığının ayaktan tedavi gören kanserli hastalarda da VTE gelişme riskini artırdığı gösterilmiştir. (4,23) Over kanserli hastalarda eşlik eden hastalık sayısının birden üçe çıkması VTE gelişme riskini (hazard ratio) 2,1'den 3,9'a çıkarmaktadır. (77) Aynı ilişki akciğer, meme ve kolorektal kanserli hastalarda da saptanmıştır. (54,76,85)

b) Geçirilmiş Tromboz Öyküsü

Geçirilmiş tromboz öyküsü yeni tromboz gelişmesi açısından önemli bir risk faktörüdür. Ameliyat edilen kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada geçirilmiş VTE öyküsü olanların anlamlı derecede daha yüksek yeni tromboz geliştirme riski bulunduğu saptanmıştır. (odds oranı:6,0; %95 güven aralığı: 2,1-16,8). (79) Geçirilmiş VTE'nin yeni tromboz gelişmesi için risk faktörü olduğu over ve prostat kanseri ile miyelom tanılı hastalarda da gösterilmiştir. (86-88)

Hepatoselüler kanserli hastalarda yapılan retrospektif bir çalışmada eş zamanlı portal ven trombozu olanlarda olmayanlara göre VTE gelişme riskinde 2,6 kat artış görülmüştür. (89)

c) Tromboza neden olan mutasyonlar

Toplum temelli bir olgu kontrol çalışmasında, kanserli hastaların faktör V Leiden mutasyonu taşıyanlarında VTE riskinin mutasyonu taşımayanlara göre daha yüksek olduğu ileri sürülmüştür (odds oranı:2,2; %95 güven aralığı: 0,3-17,8). (1) Diğer yapılan çalışmalar da faktör V Leiden mutasyonu varlığı ile VTE gelişmesinde benzer risk artışı olduğunu göstermiştir. (90-92) Aynı şekilde kanserli hastalardan protrombin gen mutasyonu taşıyanlar da artmış VTE gelişme riskine sahiptir. (90,91) Yakın zamanlarda yapılmış bir meta-analize göre, santral venöz kateter ile ilişkili tromboza tahmini olarak faktör V Leiden mutasyonu %13,1; protrombin gen mutasyonu ise %4,5 katkıda bulunmaktadır. (93) Ailede VTE öyküsü bulunması da tromboz gelişmesi ile ilişkilidir. (4)

d) Yaş, Cinsiyet ve Irk

Hastanede yatan kanserli hastalarda ileri yaşta (>65 yaş) VTE daha sık görülmektedir. (63) Benzer şekilde bu yaşın üzerinde ameliyat olan hastalarda VTE daha sık gelişmektedir. (79) Ancak performans durumu iyi olan ve ayaktan tedavi gören hastalarda yaş, VTE gelişmesi için anlamlı bir risk faktörü değildir. (2)

Yapılan birçok çalışmada cinsiyet farklılığı ile VTE oranları arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. (2,3,8,54,76) Ancak yatan hastalarda yapılan bir çalışmada kadınlarda VTE'ye daha sık rastlandığı ifade edilmiştir. (63)

Bazı çalışmalarda kanserli hastalarda VTE risk artışı ile hastaların ırkı arasında ilişki gösterilmiştir. ABD'de Afrika kökenli hastalarda Asya kökenlilere göre daha yüksek oranda VTE gözlenmiştir. (63) Bu farklar kanserin histolojik tipine bağlı da olabilir. Örneğin; ABD'deki uterus kanseri olan Afrika kökenli hastalarda VTE gelişme riski yüksekken, akciğer kanseri veya lenfoma tanılı olan hastalarda VTE gelişme riski düşüktür. (8)

e) Hareketlilik ve Performans Durumu

Venöz staza neden olan hareketsizliğin VTE gelişmesi için risk faktörü olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Kanserli hastalarda hareketsizliğin klinik olarak değerlendirilebilmesi için hastanın performans durumu sıklıkla kullanılır. (57) Yapılan prospektif bir çalışmada kemoterapi alan akciğer kanserli hastaların performans durumu kötü olanlarında %31, iyi olanlarında ise %15 oranında VTE gelişmiştir. (60) Ayaktan tedavi gören kanserli hastalarda yapılan büyük bir çalışmada performans durumu kötü olanlarda iyi olanlara göre daha yüksek oranda VTE geliştiği görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu durum çalışmadaki hastaların %90'dan fazlasının performans durumunun çok iyi olmasıyla açıklanmıştır. (2) Kötü performans durumu kanserli hastalarda tekrarlayan VTE gelişmesiyle de ilişkilidir. (94) Ameliyat olmuş ve 3 günden fazla yatak istirahati yapan kanserli hastalarda VTE gelişme oranı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (odds oranı:4,4; %95 güven aralığı: 2,5-7,8). (79)

4. Biyobelirteçler

a) Trombosit ve Lökosit Sayıları

Kemoterapi başlanan hastalar üzerinde yapılan prospektif gözlemsel bir çalışmada kemoterapi öncesi trombosit sayısının yüksek olması VTE gelişme riski ile ilişkili bulunmuştur. Kemoterapi öncesi trombosit sayısı $\geq 350000/\mu\text{L}$ olan hastalarda kemoterapi sonrası yaklaşık 2,5 aylık izlemde %4 oranında VTE gelişmiştir. Bu oran kemoterapi öncesi trombosit sayısı $< 200000/\mu\text{L}$ olan hastalarda %1,25 olarak saptanmıştır. İkisinin arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (2) Aynı çalışmada kemoterapi öncesi lökosit sayısı > 11000 olan hastalarda da VTE gelişme riski bağımsız olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. (23) Yapılan çok değişkenli incelemede hem bazal trombosit hem de bazal lökosit sayıları bağımsız olarak VTE gelişmesi ile ilişkili bulunmuştur. Yapılan diğer çalışmalar da bu bulguları desteklemektedir. (64,95-98)

b) Doku Faktörü

Doku faktörü (DF) pıhtılaşmayı başlatan fizyolojik bir moleküldür. DF genellikle çeşitli kanserlerde sentezlenir. Günümüzde araştırmacılar DF'nin, kanserle ilişkili tromboz patofizyolojisindeki rolüne odaklanmıştır. (33,99) İmmünohistokimyasal

yöntemlerle tümör hücrelerinden sentezlenen DF miktarının ölçülmesi, sistemik dolaşımında DF antijeninin miktarının veya aktivitesinin ölçülmesi gibi çeşitli yollarla DF değerlendirilebilir. (32,33,35,100,101)

Yapılan küçük bir retrospektif çalışmada pankreas kanserli hastaların tümör kitleleri incelendiğinde DF miktarı fazla olan hastalarda %26,3 oranında VTE görülürken DF miktarı düşük olanlarda %4,5 oranında görülmüştür. (32) Benzer bulgular over kanserli hastalarda da gösterilmiştir. (102) Bir diğer pilot çalışmada pankreas kanserli hastalarda ölçülen yüksek düzeyde DF'nin VTE gelişmesi için öngörücü olduğu saptanmıştır. (35) Over kanserli hastalarda ameliyat öncesi DF seviyeleri ile mortalite arasında ilişki bulunmuştur. (101) DF'nin kanser ile ilişkili VTE'deki rolünü aydınlatmak için çalışmalar devam etmektedir.

c) D-Dimer

Kanserli hastalarda hemostaz parametrelerinden özellikle D-Dimer seviyesinin yüksek olduğu gözlenmiştir. (103) Prospektif bir incelemede kolorektal kanserli hastalarla selim kolorektal hastalığı olanlar karşılaştırıldığında TAT ve F1+2 seviyeleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. (104) Bu belirteçlerin ameliyat sonrası yüksek seyretmesi VTE gelişmesini öngörmesi açısından önemlidir. Kanserli hastalarda artmış D-Dimer seviyelerinin tekrarlayan VTE için belirleyici faktör olduğu gösterilmiştir. (94) VTE gelişme riskinin düşük olduğu durumlarda D-Dimer testinin negatif saptanması DVT tanısını dışlamak için kullanılabilir ancak bu durum kanser hastalarında nadiren söz konusudur. (105,106)

d) C- Reaktif Protein

C- reaktif protein (CRP) inflamatuvar sürecin göstergesidir ve kardiyovasküler olaylar ile mortaliteyi öngördüğü düşünülmektedir. (57) Prospektif tek merkezli gözlemsel bir çalışmada 507 kanserli hastada artmış CRP düzeyi (>400mg/dL) ile VTE gelişme riski arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. (4)

e) Çözünabilir P-Selektin

Karsinomdan salgılanıp dolaşıma geçen müsinler ile P-selektin arasındaki etkileşim Trousseau's sendromu için olası bir açıklama olarak ileri sürülmektedir. (37) Prospektif gözlemsel bir çalışmada yeni kanser tanısı alan veya tekrarlayan kanseri olan 687 hastada artmış plazma çözünabilir P-selektin seviyesinin (>53,1 ng/mL) VTE gelişimini öngörebildiği gösterilmiştir. (107)

3. KANSERLİ HASTALARDA TROMBOZU ÖNGÖREN

RİSK SKORLAMALARI

Günümüzde kanserli hastalar genellikle ayaktan tedavi edilmektedir. Tromboprofilaksi ile ilgili klinik çalışmaların çoğu metastatik meme veya akciğer kanseri ile intravenöz kateter kullanan kanserli hastalar üzerinde yapılmıştır. Ancak bu çalışmalarda primer tromboprofilaksinin yararı gösterilememiştir. (15-18,108) Bunun nedeni tromboz gelişme

oranlarının düşük olması olabilir. VTE'nin olumsuz etkilerini azaltabilmek için kanserli hastalar arasında tromboprofilaksiden yarar görebilecek VTE gelişme riski yüksek olanların ayırt edilmesi morbidite ve mortalitenin azaltılması açısından önemlidir. (57)

Kanserli hastalarda VTE gelişme riskini öngörebilmek için çeşitli risk skorlamaları geliştirilmiştir. Bunlardan biri Alok A. Khorana ve arkadaşlarının 2008 yılında yayınladıkları prospektif gözlemsel kohort çalışmasında hastaların tedavi öncesi klinik ve laboratuvar değerlerine dayanan, kanser ilişkili VTE riskini öngören skorlama sistemidir. (Tablo 3) (23)

Tablo 3. Kemoterapi ile ilişkili VTE için öngörücü risk modeli

Hasta Özellikleri	Risk Skoru
Kanserin yeri Çok yüksek risk: mide, pankreas Yüksek risk: akciğer, lenfoma, jinekolojik, mesane, testis	2 1
Kemoterapi öncesi trombosit sayısı $\geq 350000/\text{mm}^3$	1
Kemoterapi öncesi hemoglobin seviyesi $< 10\text{g/dL}$ ve/veya eritropoiez stimülan ilaçların kullanılması	1
Kemoterapi öncesi lökosit sayısı $> 11000/\text{mm}^3$	1
VKI $\geq 35\text{kg/m}^2$	1

Yüksek risk skoru, ≥ 3 ; orta risk skoru, 1-2; düşük risk skoru, 0;
VKI: Vücut kütle indeksi

Alok A. Khorana ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ayaktan kemoterapi başlanacak olan 2701 kanserli hasta prospektif olarak VTE gelişme risk faktörleri açısından araştırılmıştır. Ayrıca çalışmaya dahil olan 1365 hasta ile bağımsız bir kohort oluşturularak risk modelinin geçerliliği sınanmıştır. Çalışma sonucunda kemoterapi öncesi belirlenen beş değişken kanser evresinden bağımsız olarak VTE gelişme riski ile ilişkili bulunmuştur. Bu değişkenler: Kanser türü, trombosit sayısı $\geq 350000/\mu\text{L}$, hemoglobin $< 10\text{g/dL}$ ve/veya eritropoiez stimülan ilaçların kullanımı, lökosit sayısı $> 11000/\mu\text{L}$ ve VKI $\geq 35\text{kg/m}^2$. Ortalama 2,5 aylık takip süresinde araştırma ve doğrulama kohortlarındaki VTE gelişme risk oranları sırasıyla düşük riskli hasta grubunda (skor = 0) %0,8 ve %0,3; orta riskli hasta grubunda (skor = 1-2) %1,8 ve %2; yüksek riskli hasta grubunda (skor ≥ 3) ise %7,1 ve %6,7 olarak belirlenmiştir. Risk modeline göre yüksek riskli olarak kabul edilen hastalarda negatif prediktif değer %98,5 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada yüksek riskli grupta VTE gelişme riski yüksek bulunmuştur. (23) VTE risk oranı tromboprofilaksinin etkili ve güvenli olduğu hastanede yatan veya cerrahi girişimde bulunulmuş hastalardaki orana benzemektedir. (20-22) Yakın zamanda yapılan bir çalışmada kanserli hastalarda bu risk modelinin aynı zamanda mortaliteyi öngörmeye yüksek prediktif değeri olduğu gösterilmiştir. (109)

Kanserli hastalarda VTE gelişme riskini öngörebilmek için geliştirilen diğer bir skorlama sistemi de Cihan Ay ve arkadaşları tarafından 2010'da yayınlanmıştır. Yeni kanser tanısı almış veya remisyon sonrası hastalığın nüks ettiği 819 hasta ortalama 656 gün boyunca prospektif olarak takip edilmiştir. Geliştirilen VTE risk skorlamasına Khorana ve arkadaşlarının kullanmış olduğu 5 çeşit klinik ve laboratuvar değişkenler dışında kanda bakılan iki biyobelirteç (çözünabilir P-selektin ile D-Dimer seviyeleri) dahil edilmiştir. Artmış çözünabilir P-selektin ($\geq 53,1 \text{ ng/mL}$) ve D-Dimer ($\geq 1,44 \mu\text{g/mL}$) seviyeleri skorlama sisteminde 1 puan olarak değerlendirilmiş ve ≥ 5 puan alan hastalar yüksek riskli kabul edilmiştir. Bu risk modelinde ≥ 5 puan alan hastalarda 6 aylık kümülatif VTE risk oranı %35, 3 puan alan hastalarda %10,3 ve 0 puan alan hastalarda ise %1 olarak saptanmıştır. (110)

Khorana risk modeli ile karşılaştırıldığında Cihan Ay'ın risk modelinde VTE gelişme riskini saptama oranı daha yüksek bulunmuştur. Ancak seçilen biyobelirteçlerin her yerde bakılamaması nedeniyle bu skorlama sisteminin günlük pratikte kullanılması daha güç görünmektedir.

4. KANSERLİ HASTALARDA TROMBOPROFİLAKSİ

Kanserde histolojik tip (müsinöz kanserler gibi), hastalığın evresi, hastanın kemoterapi ve/veya hormonoterapi alıp almaması, cerrahi girişim geçirip geçirmemesi, venöz kateteri olup olmaması, yaşı, hareketsizliği, daha önceden VTE öyküsü olup olmaması, bası yapan büyük lenfadenomegalilerin veya karın içi kütlelerin varlığı VTE gelişme riskini etkileyen faktörlerdir. (111-113)

a) Hastanede tıbbi tedavi gören kanserli hastalar

Akut gelişen bir hastalıktan dolayı hastaneye yatırılan hastaların dahil edildiği ve tromboprofilaksi için enoksaparin, dalteparin veya fondaparinuxs kullanılan üç büyük randomize kontrollü çalışmada antikoagülasyon ile VTE riskinde %45-63 azalma saptanmıştır. Ancak bu çalışmalarda kanserli hastalar hasta gruplarının küçük bir bölümünü (%5-15) oluşturmuştur. (20-22) Bu grup hastalarda klasik heparin, DMAH'ye alternatif bir seçenek olabilir. (114)

Kansere özgü kanıta dayalı yeterli veri olmamasına karşın Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (American Society of Clinical Oncology [ASCO]) kılavuzları hastaneye yatırılmış kanserli hastaların, kanama veya antikoagülasyon için diğer kontraendikasyonlar bulunmadığında VTE profilaksisi açısından değerlendirilmesini önermektedir. (113)

b) Cerrahi girişim yapılan kanserli hastalar

Büyük cerrahi girişimler uygulanan kanserli hastalara, bu süreçte tromboprofilaksi uygulanmasının güvenilirliğini ve etkinliğini ortaya koymak için birçok klinik çalışma yapılmıştır. Yakın zamanlarda yapılan biri kansere özgü olan iki çalışmada, ameliyat

sonrası uygulanan DMAH profilaksisinin taburculuk sonrası 2-4 haftaya uzatılmasının geç VTE gelişme riskini azalttığı bulunmuştur. (115,116) Hem ASCO hem de National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzlarında cerrahi girişim yapılan kanserli hastalarda kontraendikasyon olmaması durumunda VTE profilaksisi yapılması gerektiği ve bunun için klasik heparin, DMAH veya fondaparinux kullanılabileceği bildirilmektedir. (113,117)

c) Ayaktan tedavi gören kanserli hastalar

Günümüzde kanser tedavisi büyük oranda ayaktan yapılmaktadır. Yakın zamanda bu hastalara VTE profilaksisi ile ilgili randomize kontrollü çalışmalar yapılmıştır. Bunlardan biri olan PROTECT çalışmasında lokal ileri veya metastatik akciğer, gastrointestinal sistem, pankreas, meme, over ve baş-boyun kanseri tanısı olan ve kemoterapi alan hastalarda günlük nadroparin tedavisi ile VTE gelişme riski değerlendirilmiştir. Tedavi verilen grubun %2'sinde, plasebo verilen grubun ise %3,9'unda VTE gelişmiştir (%95 güven aralığı, p: 0,02). Kanama riskinde anlamlı bir artış saptanmamıştır. (118) En geniş kapsamlı kanserde tromboprofilaksi çalışması olan SAVE-ONCO prospektif, çift kör, çok merkezli ve randomize kontrollü bir çalışmadır. Bu çalışmaya lokal ileri veya metastatik solid tümörü (akciğer, pankreas, mide, kolorektal, mesane ve over) olan 3200'den fazla hasta dahil edilmiş ve günlük subkutan semuloparin veya plasebo verilmiştir. Profilaktik semuloparin alan hastalarda VTE riski plaseboya nazaran %64 oranında azalmıştır [(HR: 0,36; %95 güven aralığı: 0,21-0,60); p < 0,0001]. Major kanama riskinde anlamlı bir artış saptanmamıştır. (119)

Çok yüksek oranda VTE riski olan pankreas kanserli hastalar ile yapılan CONKO-004 çalışmasında enoksaparin verilen grupta %5 oranında, kontrol grubunda %14,5 oranında VTE gelişmiştir (p < 0,01). (120)

Miyelom hastalarında da tromboprofilaksi ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Bunlardan birinde 667 yeni tanı almış miyelom hastasına DMAH, düşük doz aspirin veya sabit düşük doz varfarin ile tromboprofilaksi uygulanmış, DMAH verilen grupta %5, aspirin verilen grupta %6,4 ve varfarin verilen grupta %8,2 oranında VTE gelişme oranı saptanmıştır. (121) Tromboprofilaksisteki etkinlikleri açısından bu üç ilaç arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. (122)

Ayaktan tedavi gören kanserli hastalarda yapılan çalışmalar tromboprofilaksinin uygulanabilir, güvenli ve etkili olduğunu göstermektedir. Ancak hangi hastalara profilaksi uygulanacağı konusu hala tartışmalıdır. VTE risk skorlamaları profilaksiden yarar görecektir hastaları ayırt etmek için geliştirilmektedir. Güncel kılavuzlar son çalışmaları henüz dikkate almamaktadır. ASCO ve NCCN, sadece talidomid veya lenalidomid içeren tedavi rejimi uygulanan yüksek riskli miyelom hastalarına tromboprofilaksi önermektedir. (122)

5. KANSERLİ HASTALARDA TROMBOZ TEDAVİSİ

ASCO tarafından hazırlanan kanserli hastalarda VTE Profilaksi ve Tedavi Kılavuzu Mayıs 2013’de güncellenmiştir. Bu kılavuzun önerileri Tablo 4’de gösterilmiştir.

Tablo 4. VTE Profilaksi ve Tedavi Önerileri (123)

Hastanede yatan hastalar ❖ Aktif kanseri olan ve akut tıbbi hastalığı nedeniyle hastaneye yatan veya hareketliliği azalan hastalar, kanama ya da diğer kontraendikasyonlar yoksa farmakolojik trombotik profilaksi almalıdır. ❖ Aktif kanseri olan ancak ek risk faktörleri bulunmayan yatan hastalara, kanama veya diğer kontraendikasyonlar yoksa farmakolojik trombotik profilaksi verilmesi düşünülebilir. ❖ Minör cerrahi girişimler, kısa süreli kemoterapi uygulaması veya kök hücre/kemik iliği nakli yapılan hastalarda rutin trombotik profilaksi uygulamasını destekleyen veriler yetersizdir.	Kanıt düzeyi: Güçlü Kanıt düzeyi: Orta Kanıt düzeyi: Yetersiz
Ayaktan tedavi gören hastalar ❖ Ayaktan tedavi gören kanserli hastalarda rutin farmakolojik trombotik profilaksi önerilmemektedir. ❖ Kısıtlı sayıdaki randomize kontrollü çalışmaya göre ayaktan kemoterapi gören solid tümörlü bazı hastalarda DMAH profilaksisi tedavi eden hekimin tercihinin göre uygulanabilir. Bu uygulamanın muhtemel yarar ve zararları hasta ile tartışılmalıdır. ❖ Miyelom tanısı olan, talidomid/lenalidomid ve/veya deksametazon içeren kemoterapi rejimi uygulanan hastaların düşük riskli olanlarına aspirin veya DMAH, yüksek riskli olanlarına ise DMAH trombotik profilaksisi uygulanmalıdır.	Kanıt düzeyi: Orta Kanıt düzeyi: Orta Kanıt düzeyi: Orta
❖ Aktif kanama veya yüksek kanama riski nedeniyle farmakolojik tedavinin kontraendike olduğu durumlar dışında mekanik yöntemler tek başına kullanılmamalı, farmakolojik trombotik profilaksiye ek olarak uygulanmalıdır. ❖ Mekanik ve farmakolojik yöntemlerin birlikte kullanılması yüksek riskli hastalarda	Kanıt düzeyi: Orta Kanıt düzeyi: Orta

tromboprofilaksinin etkinliği arttırabilir. ❖ Majör cerrahi girişim yapılan kanserli hastalarda farmakolojik tromboprofilaksi en az 7-10 gün boyunca verilmelidir. Kanser için majör abdominal veya pelvik cerrahi girişim uygulanacak olan ve hareket kısıtlılığı, obezitesi, VTE geçirme öyküsü veya ek risk faktörleri olan hastalarda, DMAH ile tromboprofilaksinin 4 haftaya kadar uzatılması düşünülmelidir. Düşük riskli cerrahi girişimlerde tromboprofilaksi kararı hastanın bireysel özelliklerine göre verilmelidir.	Kanıt düzeyi: Güçlü
Tedavi ve sekonder profilaksi ❖ Ciddi böbrek yetersizliği olmayan (GFR > 30mL/dk) ve VTE tanısı yeni konulan kanserli hastalarda antikoagülasyonun ilk 5-10 günü DMAH tedavisi klasik heparine tercih edilir. ❖ Uzun süreli antikoagülasyonda etkinliği daha yüksek olduğu için en az 6 aylık DMAH heparin tedavisi K vitamini antagonistlerine tercih edilir. DMAH mevcut değilse K vitamini antagonistleri alternatif olarak kullanılabilir. ❖ Tedavinin 6 ayından sonra metastatik hastalığı olan ya da kemoterapi alan hastalarda DMAH veya K vitamini antagonistlerinin kullanılması düşünülebilir. ❖ Vena kava filtre uygulaması yalnızca antikoagülan tedavi için kontraendikasyon varlığında endikedir. DMAH ile uygun dozda tedaviye rağmen oluşan trombüsün uzaması veya tekrarlayan VTE atakları olması gibi durumlarda vena kava filtresi kullanımı farmakolojik tedaviye ek olarak düşünülebilir. ❖ Primer merkezi sinir sistemi kanserlerinde diğer kanser türlerinde de olduğu gibi VTE geliştiği zaman antikoagülasyon önerilmektedir. Hastaların kanama komplikasyon riski nedeniyle dikkatli bir şekilde izlenmesi gereklidir.	Kanıt düzeyi: Güçlü Kanıt düzeyi: Güçlü Kanıt düzeyi: Yetersiz Kanıt düzeyi: Hafif-Orta Kanıt düzeyi: Orta
❖ Kanserli hastalarda VTE'den korunma veya VTE'nin tedavisinde yeni çıkan oral antikoagülan ilaçlar şu an için önerilmemektedir. ❖ Ortak görüş, rastlantısal olarak saptanan DVT ve PE'nin semptomatik VTE ile aynı şekilde tedavi edilmesidir. Rastlantısal olarak saptanan splanknik ve viseral ven trombozlarının tedavisi, antikoagülasyonun olası yarar ve zararları göz önüne alınarak hastanın kliniğine göre planlanmalıdır.	Kanıt düzeyi: Yetersiz Kanıt düzeyi: Yetersiz

Antikoagülasyon ve sağkalım ❖ VTE'si olmayan kanserli hastalarda sağkalımı arttırmak için antikoagülan ilaç kullanımı önerilmemektedir. ❖ Kanserli hastalar, standart kanser tedavisine ek olarak verilen antikoagülan tedavinin değerlendirilmesi amacıyla yapılan klinik çalışmalara katılmaları için teşvik edilmelidir.	Kanıt düzeyi: Hafif-Orta
Risk değerlendirmesi ❖ Ortak görüşe göre kanserli hastalar kemoterapi başlanmasından önce ve sonra düzenli aralıklarla VTE riski açısından değerlendirilmelidir. Biyobelirteçler ve kanserin türü gibi bireysel risk faktörleri, yüksek riskli kanser hastalarını tam olarak ayırt edemez. Ayaktan tedavide VTE risk değerlendirmesi kabul edilen risk modellerine göre yapılabilir. ❖ Ortak görüşe göre onkologlar, özellikle majör cerrahi girişim uygulanan, hastanede yatan ve sistemik kemoterapi alan kanserli hastalara VTE hakkında bilgi vermelidir.	Kanıt düzeyi: Orta Kanıt düzeyi: Yetersiz

Büyük randomize kontrollü çalışmaların alt grup incelemelerinde kanserli hastalarda gelişen VTE’de DMAH heparin ile klasik heparinin ilk tedavi olarak kullanılması etkin ve güvenli bulunmuştur. Ancak 3 aylık takip sonucunda DMAH grubunda klasik heparine göre mortalite daha düşük bulunmuştur (Rölatif risk: 0,71; %95 güven aralığı, 0,52-0,98). (124)

Romera-Villegas ve arkadaşları kanserli hastalarda uzun süreli VTE tedavisinde DMAH dozları (tam, orta, profilaktik) ile K vitamini antagonistlerini karşılaştırmıştır. Tam doz (Rölatif risk: 0,37; %95 güven aralığı, 0,19-0,74) ve orta doz (Rölatif risk: 0,52; %95 güven aralığı, 0,35-0,79) DMAH, K vitamini antagonistlerinden etkin bulunmuştur. Profilaktik doz DMAH ile K vitamini antagonistleri arasında etkinlik açısından bir fark bulunmamıştır. DMAH dozları arasında majör kanama riski açısından fark saptanmamıştır. (126)

Kanserli hastalarda diğer antikoagülanların kullanımı sınırlıdır. Fondaparinuxs kanserli hastalarda başlangıç ve idame tedavisi olarak sadece küçük hasta gruplarında denenmiştir. (131,132)

Kanserli hastalarda VTE'nin 6 aydan sonraki tedavisinde uygun antikoagülasyon ile ilgili yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Ancak aktif kanseri olan, VTE'nin tekrarlama riski yüksek olan seçilmiş hasta gruplarında antikoagülasyona devam edilmelidir. Tedaviye devam kararı kanama riski, tedavi maliyeti, hastanın yaşam kalitesi ile yaşam beklentisi ve hasta tercihi göz önünde bulundurularak verilmelidir. (123)

Trombin (direkt trombin inhibitörü dabigatran) ve aktive faktör X'u (faktör Xa inhibitörleri rivaroksaban, apiksaban, edoksaban) hedef alan yeni antikoagülanlar VTE 'den korunma ve VTE tedavisinde seçilmiş endikasyonlarda kabul görmektedir. (123) Ancak VTE tedavisinde bu ilaçların değerlendirildiği randomize kontrollü çalışmalarda kanser tanılı hasta sayısı azdır. (133,136) Öngörülemeyen gastrointestinal emilim ve kanama riskleri, karaciğer veya böbrek yetmezliğinde değişken metabolizmaları, kemoterapötik ilaçlarla etkileşimleri, standart yöntemlerle antikoagülan etkinliğin ölçülememesi ve antidotlarının bulunmaması gibi özellikler bu ilaçların kanserli hastalarda kullanımını kısıtlamaktadır. (123) İleri evre veya metastatik kanserli hastalarda 3 ay boyunca apiksaban ile primer tromboprofilaksi yapılan Levine ve arkadaşlarının plasebo kontrollü pilot çalışmasında hastaların %2,2'sinde majör kanama bildirilmiştir. (137)

Standart dozlarda antikoagülan tedaviye rağmen tekrarlayan VTE gelişen kanserli hastalar; tedavi uyumsuzluğu, heparin ile ilişkili trombositopeni veya tümöral kütlelerin mekanik baskısı açılarından değerlendirilmelidir. Bu durumlar söz konusu değilse antikoagülan tedavinin değiştirilmesi, DMAH dozunun arttırılması veya farmakolojik tedaviye ek olarak vena kava filtresi uygulama denenebilir. Standart dozda DMAH yeterli gelmezse dozun arttırılması düşünülmelidir. Yüksek doz DMAH çoğu hastada kanama riskini arttırmaz. (123) Kanser tanılı ve tekrarlayan VTE'si olan hastalarda yapılan retrospektif bir çalışmada DMAH dozunun arttırılması tekrarlayan VTE'yi önlemede %20-25 oranında etkili bulunmuştur. (138)

Kanserli hastalarda evreleme sırasında yapılan radyolojik görüntülemelerde sıklıkla rastlantısal PE ve/veya DVT saptanır. Yakın zamanlarda yayınlanan ve 12 çalışmayı içeren bir derleme ve meta-analizde 10000'den fazla hastanın ortalama %3,1'inde PE saptanmıştır (%95 güven aralığı, %2,2-4,1). (139) Moore ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif kohort incelemesinde VTE'ler %44 oranında rastlantısal olarak saptanmıştır. (140) Kanserli hastalardaki PE'lerin hem semptomatik hem de rastlantısal olanlarının yaklaşık yarısı ana pulmoner damarlarda bulunur. (141,142) Rastlantısal VTE saptananlarla semptomatik VTE'si bulunan kanserli hastalar karşılaştırıldığında trombozun tekrarlama olasılığı, kanama ve mortalite oranlarının benzer olduğu görülmüştür. (141-145)

Çalışmaların yeterli olmaması nedeniyle vena kava filtrelerinin VTE'yi önlemedeki rolü kesin değildir. Kalıcı vena kava filtreleri ile yapılan tek randomize kontrollü çalışmada standart antikoagülasyon uygulananlar ile ilaç tedavisine ek olarak vena kava filtresi uygulanan hastalar 8 yıl boyunca takip edilmiştir. Vena kava filtresi uygulananlarda PE riski azalmış ancak DVT riskinde artış görülmekle birlikte filtre uygulamasının sağkalıma etkisi

saptanmamıştır. Bu çalışmada filtre uygulanan hastalarla uygulanmayanlardaki kanser tanısı oranı sırasıyla %16 ile %12'dir.(146)

Küçük bir randomize kontrollü çalışmada tek başına fondaparinux ile fondaparinux ve vena kava filtre uygulaması karşılaştırılmıştır. 90 günlük izlem sonucunda tekrarlayan VTE gelişmesi, kanama veya mortalite risklerinde iki grup arasında bir fark bulunamamıştır. (132) Kanserli hastalarda yapılan kohort çalışmalarına göre tekrarlayan VTE riskinin yüksek olmasının yanında vena kava filtrelerinin sağkalıma olumlu etkisi gösterilememiştir. (6)

Intrakranyal tümörü olan hastalarda trombotik komplikasyon ile intrakranyal kanama riski yüksektir. Ancak intrakranyal tümör veya beyin metastazı varlığı antikoagülasyon için kesin bir kontraendikasyon değildir. (123) Bu hastalarda eş zamanlı venöz tromboz geliştiğinde tromboz tedavisi verilmesini destekleyen kısıtlı sayıda veri mevcuttur. (147-152) Vena kava filtre uygulamasının sağkalımı iyileştirmedeğini veya intrakranyal hemoraji riskini azaltmadığını gösteren küçük retrospektif seriler bulunmaktadır. (149,150,152)

GEREÇ VE YÖNTEM

HASTA GRUBU

Çalışmaya İEAH Tıbbi Onkoloji ve Hematoloji Polikliniği'nde Ağustos 2012 ile Ağustos 2013 tarihleri arasında kanser tanısı alan ve kemoterapi planlanan 105 hasta prospektif olarak dahil edilmiştir.

ÇALIŞMAYA ALINMAMA KRİTERLERİ

- 1) 18 yaşın altındaki hastalar
- 2) Kanser dışı bir hastalık nedeniyle sitotoksik, biyolojik veya immünolojik tedavi alan hastalar
- 3) Akut lösemi tanılı hastalar
- 4) Gebe veya laktasyonda olanlar
- 5) Tedaviye ihtiyacı olan aktif enfeksiyonu olan hastalar
- 6) Kemik iliği transplantasyonu yapılmış olan hastalar
- 7) Özgeçmişinde VTE öyküsü olan hastalar

ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ

- 1) 18 yaşın üstündeki hastalar
- 2) Histopatolojik olarak kanser tanısı alanlar (lokal cilt kanserleri dışında)
- 3) Aydınlatılmış onam veren hastalar
- 4) Kemoterapi planlanmış hastalar

ÇALIŞMA PLANI

2008 yılında Alok A. Khorana ve arkadaşları tarafından ayaktan kemoterapi gören kanserli hastalarda VTE gelişme riskini değerlendirmek için oluşturulan skrolama sisteminin doğrulamasını yapmak amacıyla Ağustos 2012 ile Ağustos 2013 tarihleri arasında İEAH Tıbbi Onkoloji ve Hematoloji Poliklinikleri'ne gelen kanserli hastalar VTE gelişme riski açısından gözlemlenmiştir. Kemoterapi öncesi Khorana risk modeline (Bkz Tablo-3) göre puanlamaları yapılarak VTE risk seviyesi belirlenmiştir.

VTE ile giden durumlardan DVT, PE, portal ven trombozu, splenik ven trombozu, mezenterik ven trombozu v.b.) klinik olarak şüphelenildiğinde görüntüleme yöntemleri ile kanıtlananlar trombotik olay olarak kabul edilerek değerlendirmeye alınmıştır. Hastalara rutin tromboz taraması yapılmamıştır.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmanın istatistiksel olarak değerlendirilmesinde SPSS 15.0 Evaluation Version programı kullanıldı. Parametrik değişkenler normal dağılmışsa sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde, dağılım normal değil ise veya değişkenler nonparametrik ise sonuçlar ortanca değeri olarak verildi. Tanımlayıcı istatistiksel çalışma (ortalama, standart sapma, ortanca, aralık, sınır değerler) yanı sıra ikili grupların karşılaştırmasında Ki-kare testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



BULGULAR

Çalışmaya İEAH Tıbbi Onkoloji ve Hematoloji Polikliniği'nde Ağustos 2012'den itibaren kanser tanısı alan ve ayakta kemoterapi başlanan 31'i erkek (%29,5), 74'ü kadın (%70,5) olmak üzere toplam 105 hasta prospektif olarak dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 57 yıl, yaş aralığı 23-77 bulundu. Hasta özellikleri Tablo 5'de özetlenmiştir.

Tablo 5. Hasta özellikleri

Hasta sayısı (n)	105
Yaş (yıl, ortalama $\pm$ SD)	55,92 $\pm$ 11,48
Cinsiyet (n, E/K)	31/74
Evre (n, erken /metastatik)	66/39
ECOG (medyan [aralık])	1 [0-3]
Radyoterapi gören hasta (n,%)	38 (%36,2)
Hormon tedavisi alan hasta (n,%)	22 (%21)
Cerrahi uygulanan hasta (n,%)	79 (%75,2)
Tam yanıt alınan hasta (n,%)	65 (%61,9)
Nüks görülen hasta (n,%)	10 (%9,5)
Kateter takılmış olan hasta (n,%)	23 (%21,9)
Tromboz gelişen hasta (n,%)	8 (%7,6)
Tromboz (n, venöz/arteryel)	5/3
Tanıdan tromboza kadar geçen süre (ay, medyan [aralık])	2,5 [1-4]
Tromboz skoru (medyan, [aralık])	1 [0-4]
Eşlik eden hastalık (var/yok)	46/59
Tanıda hemoglobin (g/dl)	12,21 $\pm$ 1,53
Tanıda lökosit (/mm ³)	8081,90 $\pm$ 2521,95
Tanıda trombosit (/mm ³)	353866,70 $\pm$ 140933,10
Tanıda LDL (mg/dl)	130,61 $\pm$ 42,60
Tanıda HDL (mg/dl)	50,75 $\pm$ 13,53
Tanıda total kolesterol (mg/dl)	210,01 $\pm$ 46,45
Tanıda trigliserit (mg/dl)	142,77 $\pm$ 61,70
Tanıda CRP (mg/dl)	1,55 $\pm$ 2,41
Tanıda D-dimer (mg/dl)	2,05 $\pm$ 2,90
Tanıda VKİ	28,27 $\pm$ 5,06
Progresyonsuz sağ kalım (ay)	13,06 $\pm$ 18,64
Toplam sağ kalım (ay)	13,86 $\pm$ 20,16
Son durum (ölü/sağ)	6/99 [%5,7/%94,3]
ECOG , Eastern Cooperative Oncology Group performans skoru; SD , Standart sapma; VKİ , Vücut kütle indeksi	

Çalışmaya alınan hastalarda en çok görülen kanserler sırasıyla meme kanseri (%42,9), kolon kanseri (%23,8) ve akciğer kanseri (%11,4) idi. Kanser tanıları ile ilişkili ayrıntılı bilgi Tablo 6’da verilmektedir.

Tablo 6. Hastalarda görülen kanserlerin türe göre dağılımı

Kanser	Hasta sayısı	Yüzde oran (%)
AKCİĞER	12	11,4
KOLON	25	23,8
LENFOMA	3	2,9
MEME	45	42,9
MİDE	9	8,6
MULTİPL MİYELOM	1	1,0
OVER	4	3,8
PANKREAS	2	1,9
PROSTAT	1	1,0
SAFRA KESESİ/YOLLARI	1	1,0
TİROİD	1	1,0
UTERUS	1	1,0
Toplam	105	100,0

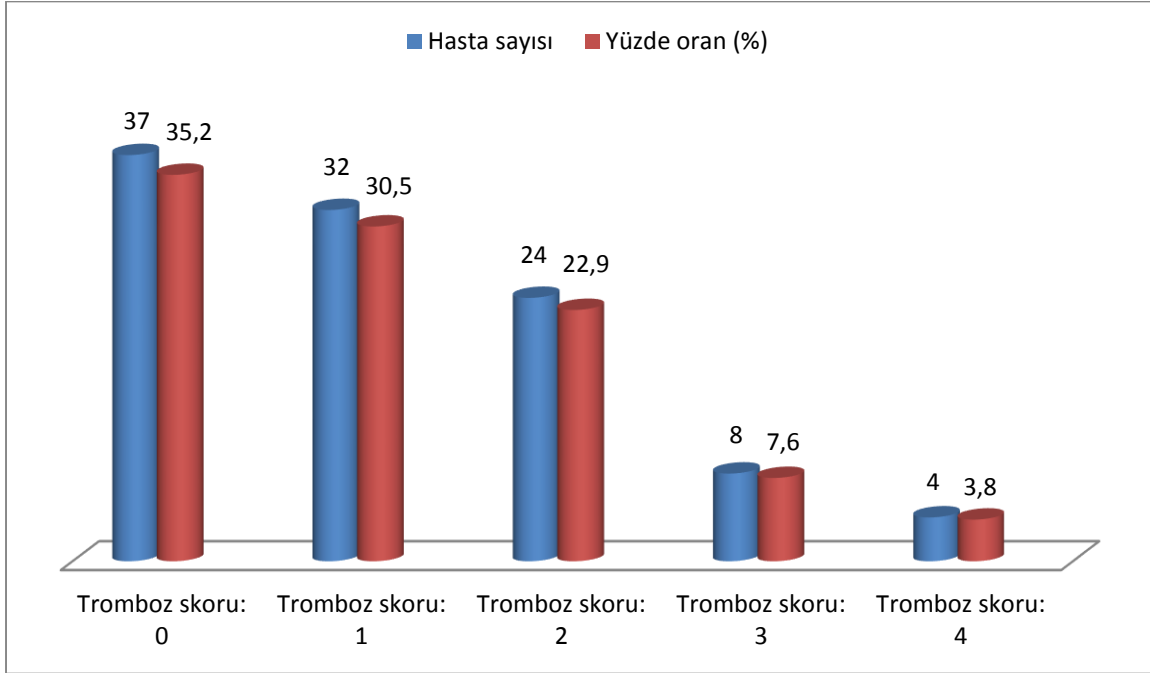
ECOG (eastern cooperative oncology group) performans skoru 0 ve 1 olan hasta sayısı 70 (%66,7), 2 ve 3 olan hasta sayısı 35 (%33,3) olarak bulundu (Tablo 7).

Tablo 7. ECOG performans skoruna göre hasta dağılımı

ECOG	Hasta sayısı	Yüzde oran (%)
0	28	26,7
1	42	40,0
2	28	26,7
3	7	6,7
Toplam	105	100,0

Prospektif olarak takip edilen hastaların kemoterapi öncesi Khorana tromboz risk skorları hesaplandı. Tromboz skoru 0 olan hasta sayısı 37 (%35,2), 1-2 olan hasta sayısı 56

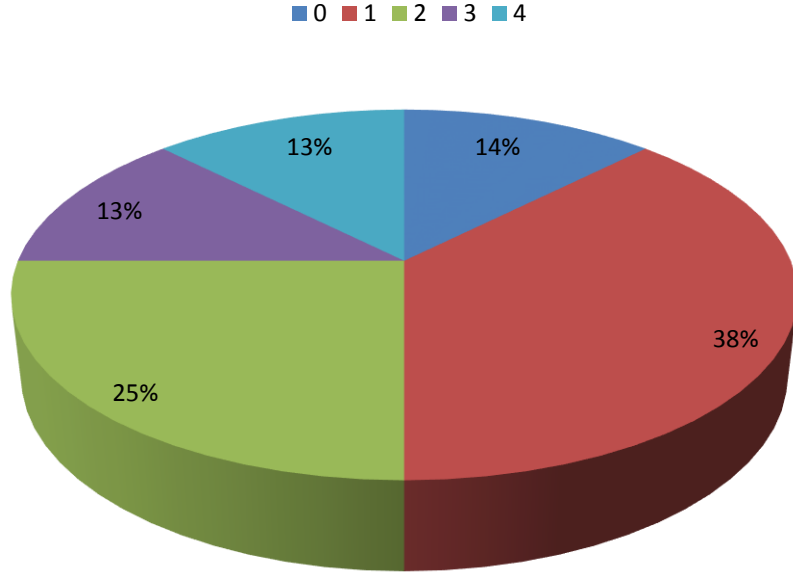
(%53,4), 3-4 olan hasta sayısı 12 (%11,4) bulundu. Hastaların skorlarına göre dağılımı Şekil 1’de gösterilmiştir.



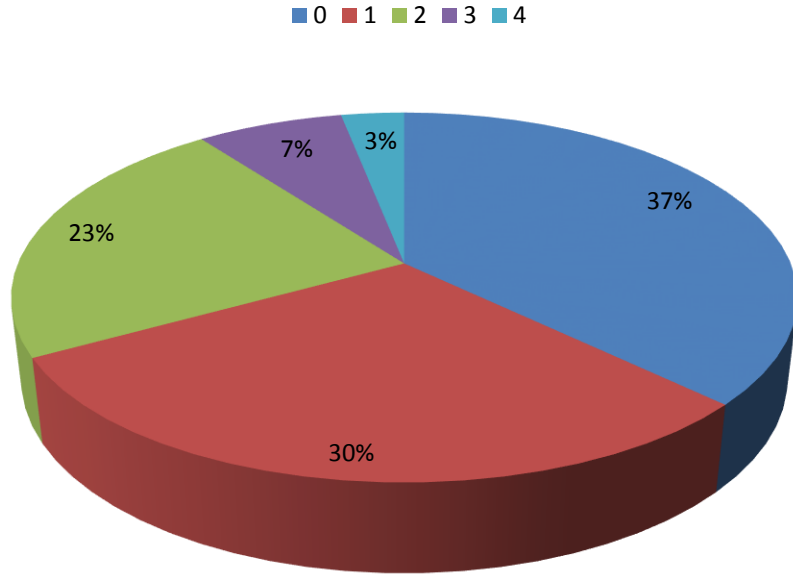
Şekil 1. Hastaların tromboz skorlarına göre dağılımı

Kanser tanısını takiben toplam 8 hastada tromboz geliştiği saptanmıştır. Tanıdan tromboza kadar geçen süre ortalama 2,5 aydır (1-4 ay). Trombozların 5 tanesi venöz, 3 tanesi arteriyel yerleşimlidir. Tromboz görülen ve görülmeyen hastalarda ortalama Khorana skoru sırasıyla 1,5 ve 1 olarak bulunmuştur. Skorlar arasında istatistiksel anlamlı olacak düzeyde bir fark tespit edilememiştir. ($p=0,13$).

Tromboz gelişen hastaların %38’inde Khorana skoru 1, %25’inde Khorana skoru 2 olarak bulunmuştur (Şekil 2). Tromboz gelişmeyen hastalarda Khorana skoru 0,1 ve 2 olanların, tüm hastalar içindeki oranı %90’dır (Şekil 3). Khorana skoru 0 olan 37 hastanın 1’inde, skoru 1 olan 32 hastanın 1’inde, skoru 2 olan 24 hastanın 2’sinde, skoru 4 olan 4 hastanın 1’inde VTE saptanmıştır.



Şekil 2: Tromboz gelişen hastalarda tromboz risk skoru dağılımı



Şekil 3: Tromboz gelişmeyen hastalarda tromboz risk skorunun dağılımı

Çalışmadaki hastaların Tablo 5'deki özellikleri ile tromboz gelişme riski ilişkisi Mann-Whitney-U Testi kullanılarak araştırılmıştır. Yaş, cinsiyet, VKİ ve metastatik hastalık

varlığı ile tromboz riski arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (sırasıyla, $p=0,17$; $0,19$; $0,74$ ve $0,44$).

Kanser tedavisinde radyoterapi veya cerrahi uygulanması artmış tromboz riski ile ilişkili bulunmuştur (sırasıyla, $p=0,03$ ve $0,01$). Ancak hormonoterapi uygulanması ile tromboz riski arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,54$).

Hastalarda aktif hastalık ve/veya nüks hastalık olması, ECOG performans skoru yüksekliği ile tromboz riski arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (sırasıyla, $p<0,01$; $0,04$ ve $<0,01$). Santral kateter ve/veya komorbidite varlığı ile tromboz riski arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (sırasıyla, $p=0,83$ ve $0,07$).

Hastaların kanser tanısı sırasında kan hemoglobin, lökosit, trombosit, LDL, HDL, total kolesterol, trigliserit ve CRP düzeyleri ile tromboz riski arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (sırasıyla, $p=0,30$; $0,95$; $0,25$; $0,31$; $0,08$; $0,23$; $0,35$ ve $0,09$). Ancak kan D-Dimer düzeyi ile tromboz riski arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,01$).

TARTIŞMA

Kanser, tüm dünyada sıklığı giderek artan önemli bir sağlık sorunudur. Gelişmiş ülkelerde ve ülkemizde ölüm nedenleri arasında kalp hastalıklarından sonra ikinci sırada yer almaktadır.

Gerek kanserin kendisinin gerekse kanser tedavisinde kullanılan yöntemlerin (kemoterapi, radyoterapi, cerrahi girişimler, v.b.) VTE gelişmesi açısından risk oluşturduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalar kanserli hastalarda tümörün yeri, histolojisi, metastaz yapısı yapmadığı, seçilen tedavi yöntemi gibi parametrelerle VTE sıklığı arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. (1-4)

VTE kanserli hastalarda önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Tromboz tedavisi kanser tedavisinin gecikmesine, verilen antikoagülanlar kanama gibi ek komplikasyonlar oluşmasına yol açabilir. Bu durum bir taraftan hastaların genel sağlık durumunun bozulmasına, yaşam kalitesinin düşmesine neden olurken diğer taraftan sağlık harcamalarının artmasına yol açar. (5,6) Ayrıca VTE ile komplike olan kanserli hastalarda olmayanlara göre hastalığın evresinden bağımsız olarak ≥ 2 kat daha fazla ölüm görüldüğü bildirilmiştir. (7-9)

Primer VTE profilaksisi ile DVT, PE gibi ölümcül olabilecek vasküler komplikasyonlar azaltılabilir ve bu yolla özellikle kanserli hastalar gibi yüksek riskli gruplarda mortalite ve morbidite gelişmesi önlenir. (10-14) Dolaylı olarak primer profilaksi, kanser tedavisinde başarının ve hastalarda yaşam kalitesinin artmasına, sağlık harcamalarının azalmasına yardımcı olabilir.

VTE'nin olumsuz sonuçlarını azaltabilmek için kanserli hasta popülasyonu içinden yüksek risk altında olanların ortaya çıkarılması önem kazanmaktadır. Ayaktan tedavi gören kanser hastalarında semptomatik VTE riski yaklaşık olarak %5 ile %7 arasındadır. Bu oran tromboprofilaksiden yarar gördüğü gösterilen kanser dışı yüksek riskli hastalık grupları ile (örn: medikal nedenlerle hastanede yatarak izlenmesi gereken hastalar) benzerlik göstermektedir. (20-22) Bizim çalışmamızda tromboz oranı sadece venöz odak dikkate alındığında %5 bulunmuştur. Toplam tromboz (arteryel+venöz) sıklığı ise %7,6'dır.

Alok A. Khorana ve arkadaşlarının 2008 yılında yayınladıkları prospektif gözlemsel kohort çalışmasında 2701 ayaktan tedavi gören kanser hastası tromboz gelişmesi açısından izlenmiştir. Söz konusu çalışmada ortalama 2,5 aylık takip süresi içinde hastalarda VTE gelişme sıklığına bakılmış ve buna yol açan risk faktörleri irdelenmiştir. Elde edilen veriler doğrultusunda Khorana, hastaların tedavi öncesi klinik ve laboratuvar değerlerine dayanan, kanser ile ilişkili VTE riskini öngören bir skorlama sistemi geliştirmiştir. (bkz Tablo 3) Bu skorlamaya göre yüksek riskli olan hastalara tromboprofilaksi önerilmektedir. (23)

Bizim çalışmamızda ayaktan tedavi gören 105 kanser hastasının tanı esnasındaki Khorana risk skorları hesaplanarak bu hastalar tromboz gelişmesi açısından ortalama 6 ay takip edilmiş ve bu yeni skorlama sisteminin kanserli hastalarda VTE gelişme riskini öngörme potansiyeli araştırılmıştır.

Kanserin türü hastalarda VTE gelişme riskinde önemli bir belirleyicidir. Yapılmış çalışmalarda beyin, pankreas, mide, böbrek, over ve akciğer kaynaklı kanserler ile lenfomalar başta olmak üzere hematolojik kanserlerde VTE daha yüksek oranlarda gözlenmiştir. (2,50-52) Yapılan bir olgu kontrol çalışmasında VTE en yüksek oranda hematolojik kanserli hastalarda görülmüştür. Sıralamada akciğer ve gastrointestinal sistem kaynaklı kanserler hematolojik kanserlerden sonra gelmiştir. (1) Bizim çalışmamızda da takip sırasında 8 hastada tromboz gelişmiştir. Bu kanserlerin 3'ü gastrointestinal sistem, 2'si akciğer, 1'i pankreas kaynaklı iken kalan 2'si hematolojik kanserdir.

Büyük kohort çalışmalarında kanser evresinin VTE gelişmesi açısından büyük bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. (3,8) Ancak ayaktan tedavi gören over kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada hastalığın evresi ile VTE gelişmesi arasında ilişki kurulamamıştır. (55,56) Kendi çalışmamızda da hastalığın evresi ile tromboz riski arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptayamadık. Bu sonuç, çalışmaya dahil edilen ileri evre hastaların performans durumlarının ayaktan tedavi edilecek düzeyde iyi olması ile açıklanabilir.

Venöz staza neden olan hareketsizliğin VTE gelişmesi için risk faktörü olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Kanserli hastalarda hareketsizliğin klinik olarak değerlendirilebilmesi için hastanın performans durumu sıklıkla kullanılır. (57) Yapılan prospektif bir çalışmada kemoterapi alan akciğer kanserli hastaların performans durumu kötü olanlarında %31, iyi olanlarında ise %15 oranında VTE gelişmiştir. (60) Ayaktan tedavi gören kanserli hastalarda yapılan büyük bir çalışmada performans durumu kötü olanlarda iyi olanlara göre daha yüksek oranda VTE geliştiği görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu durum çalışmada hastaların %90'dan fazlasının performans durumunun çok iyi olmasıyla açıklanmıştır. (2) Kötü performans durumu kanserli hastalarda tekrarlayan VTE gelişmesiyle de ilişkilidir. (94) Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak ECOG performans skoru yüksekliği ile tromboz riski arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

VTE gelişme riskinin en yüksek olduğu dönem kanser tanısı konulduktan hemen sonraki zaman dilimidir. Yapılan bir çalışma kanser tanısını takip eden ilk üç ayın özellikle riskli olduğunu göstermiştir. (1) Çalışmamızda kanser tanısından tromboz gelişmesine kadar geçen sürenin 1-4ay (ortanca 2,5 ay) olması bu bilgiyi destekler niteliktedir.

Son zamanlardaki veriler VTE riskinin kanser hastalarında ameliyat sonrası uzun süre yüksek olarak devam ettiğini göstermektedir. (156) Khorana ve arkadaşlarının çalışmasında cerrahi uygulama VTE risk faktörü olarak bulunmamış ve bu durum ameliyat sonrası yapılan tromboprofilaksiye bağlanmıştır. (23) Ancak bizim çalışmamızda cerrahi tedavi artmış tromboz riski ile ilişkili bulunmuştur. Çalışma izleme kriterleri içinde yer almadığından bu hastaların yeterli tromboprofilaksi alıp almadığı bilinmemektedir.

Santral venöz kateterler kanserli hastalarda kemoterapi infüzyonu için sıklıkla kullanılır. Yakın zamanlarda yapılan prospektif bir çalışmada 400'den fazla santral venöz kateteri olan kanserli hastada %4,3 oranında DVT geliştiği gözlenmiştir. (81) Yapılan randomize kontrollü çalışmalar kateter ile ilişkili tromboz riskinin rutin profilaksi önerilemeyecek kadar düşük olduğunu göstermiştir. (16,153,157) Biz de çalışmamızda santral venöz kateter varlığı ile tromboz riski arasında bir ilişki gözleyemedik.

Kanserli hastalarda tromboz riski ve radyoterapi ilişkisini araştıran az sayıda çalışma vardır. Ön planda radyoterapinin VTE gelişme riskini belirgin olarak arttırdığını gösteren kanıt yoktur. (61,84) Bizim çalışmamızda ise radyoterapi uygulaması tromboz riskini artırmış

görülmektedir. Bu durum, çalışmalara dahil edilen kanserlerin çeşitliliği ile ilişkili olabilir; daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hastanede yatan kanserli hastalarda ileri yaşta (>65 yaş) VTE daha sık görülmektedir. (63) Ancak performans durumu iyi olan ve ayaktan tedavi gören hastalarda yaş, VTE gelişmesi için anlamlı bir risk faktörü değildir. (2) Yapılan birçok çalışmada cinsiyet farklılığı ile de VTE oranları arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. (2,3,8,54,76) Bizim çalışmamızda da yaş ve cinsiyet ile tromboz riski arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Agno ve arkadaşlarının derlemesinde obezitenin genel popülasyonda VTE gelişmesi açısından bilinen bir risk faktörü olduğu ifade edilmiştir. (154) Ancak özellikle kanserli hasta grubunda VTE risk faktörü olarak obezite incelenmemiştir. Çalışmamızda VKI ile tromboz riski arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.

Kemoterapi başlanan hastalar üzerinde yapılan prospektif gözlemsel bir çalışmada kemoterapi öncesi trombosit sayısının yüksek olması VTE gelişme riski ile ilişkili bulunmuştur. (2) Kanser hastalarını da içeren hastanede yatan hastalarda yapılan retrospektif bir çalışmada trombosit sayısının $350000/\text{mm}^3$ 'ün üstünde olmasının VTE riski için prediktif olduğu belirtilmiştir. (98) Yakın zamanda yapılan büyük çalışmalar genel toplumda lökosit sayısı ile vasküler olaylar arasında ilişki olduğunu göstermiştir. (155) Aynı şekilde Tefferi ve arkadaşlarının derlemesinde miyeloproliferatif hastalığı olanlarda venöz trombotik olaylarla lökosit sayısı arasında ilişki bulunmuştur. (97) Bu çalışmaların aksine bizim çalışmamızda tanı esnasındaki lökosit ve trombosit değerleri ile tromboz riski arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ancak çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların kanser tanısı dışında homojen özelliklere sahip olmaması nedeniyle söz konusu sonuçlar dikkatli yorumlanmalıdır.

Kanserli hastalarda hemostaz parametrelerinden özellikle D-Dimer seviyesinin yüksek olduğu gözlenmiştir. (103) Artmış D-Dimer seviyelerinin tekrarlayan VTE için belirleyici faktör olduğu gösterilmiştir. (94) Cihan Ay ve arkadaşlarının 2010 senesinde yapmış olduğu çalışmada Khorana risk skorlamasına eklenen serum D-Dimer ve çözünebilir P-Selektin düzeyleri ile VTE öngörme potansiyelinin artırılabilceği gösterilmiştir. (110) Bizim çalışmamızda da tanı esnasındaki serum D-Dimer düzeyi ile tromboz riski arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

CRP inflamatuvar sürecin bir göstergesidir. Prospektif tek merkezli gözlemsel bir çalışmada 507 kanserli hastada artmış CRP düzeyi ($>400\text{mg/dL}$) ile VTE gelişme riski arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. (4) Ancak bizim çalışmamızda tanı esnasındaki kan CRP düzeyi ile tromboz riski arasında ilişki gözlenmemiştir.

Yaptığımız çalışmada klinik olarak önemli VTE olayları gözlenmiştir. Rutin tromboz taraması yapılmamıştır. Kanser hastalarının da bulunduğu bazı çalışmalarda asemptomatik DVT ile semptomatik DVT gelişmesi arasında kuvvetli bir ilişki olduğu gösterilmiştir. (158-161) Ancak kanserli hastalarda rutin tromboz taraması yapıp yapılmayacağı konusu hala net değildir.

Sonuç olarak günümüzde kanserli hastalar genellikle ayaktan tedavi edilmektedir. Bu hastalarda gelişebilecek VTE'nin olumsuz etkilerini azaltabilmek için aralarında tromboprofilaksiden yarar görebilecek VTE gelişme riski yüksek olanların ayırt edilmesi

morbidite ve mortalitenin azaltılması açısından önemlidir. (57) Tromboprofilaksi ile ilgili klinik çalışmaların çoğu metastatik meme veya akciğer kanseri ile intravenöz kateter kullanan kanserli hastalar üzerinde yapılmıştır. Ancak bu çalışmalarda primer tromboprofilaksinin yararı gösterilememiştir. (15-18, 108) Bunun nedeni tromboz gelişme oranlarının düşük olması olabilir. Kanserli hastalarda VTE gelişme riskini öngörebilmek için çeşitli risk skorlamaları geliştirilmiştir. Bunlardan biri olan Khorana risk skorlaması bizim çalışmamızda kanser ilişkili VTE riskini öngörememiş ancak tromboz tespit edilen hastalarda Khorana risk skoru yüksek bulunmuştur. Bu durum çalışmaya dahil edilen hasta sayısının azlığına, yatarak tedavi edilen kanserli hastaların dahil edilmemesine ve izlem süresinin kısalığına (ortanca 6 ay) bağlanabilir. Ayaktan tedavi gören kanserli hastalarda VTE risk skorlamalarının öngörü potansiyelini değerlendirmek, tromboprofilaksinin etkinliğini ve güvenliğini gösterebilmek için geniş kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.



KAYNAKLAR

1. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005;293:715-722.
2. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Lyman GH. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer*. 2005;104:2822-2829.
3. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics. *Thromb Haemost*. 2002;87:575-579.
4. Kroger K, Weiland D, Ose C, et al. Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients. *Ann Oncol*. 2006;17:297-303.
5. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*. 2002;100:3484-3488.
6. Elting LS, Escalante CP, Cooksley C, et al. Outcomes and cost of deep venous thrombosis among patients with cancer. *Arch Intern Med*. 2004;164:1653-1661.
7. Sorensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2000;343:1846-1850.
8. 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;166:458-464.
9. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost*. 2007;5:632-634.
10. Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin: an international multicentre trial. *Lancet*. 1975;2:45-51.
11. Sevitt S, Gallagher NG. Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism in injured patients: a trial of anticoagulant prophylaxis with phenindione in middle-aged and elderly patients with fractured necks of femur. *Lancet*. 1959;2:981-989.
12. Sagar S, Massey J, Sanderson JM. Low-dose heparin prophylaxis against fatal pulmonary embolism. *Br Med J*. 1975;4:257-259.

13. Halkin H, Goldberg J, Modan M, Modan B. Reduction of mortality in general medical in-patients by low-dose heparin prophylaxis. *Ann Intern Med.* 1982;96:561-565.
14. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin: overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. *N Engl J Med.* 1988;318:1162-1173.
15. Levine M, Hirsh 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.
16. 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;23:4063-4069.
17. Verso M, Agnelli G, Bertoglio S, et al. Enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism associated with central vein catheter: a double-blind, placebo-controlled, randomized study in cancer patients. *J Clin Oncol.* 2005;23:4057-4062.
18. Haas SK, Kakkar AK, Kemkes-Mathes B, et al. Prevention of venous thromboembolism with low molecular weight heparin in patients with metastatic breast or lung cancer-results of the TOPIC studies. *J Thromb Haemost.* 2005;3:Abstract OR059.
19. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in non surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl):e195S-226S. Doi: 10.1378/chest.11-2296.
20. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients: Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med.* 1999;341:793-800.
21. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, Vaitkus PT, Goldhaber SZ. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation.* 2004;110:874-879.
22. 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.
23. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood.* 2008;111(10):4902-4907.
24. Sousou T, Khorana AA. New insights into cancer-associated thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009 Mar;29(3):316-20.
25. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol.* 2006;24:484-490.

26. Palumbo JS, Talmage KE, Massari JV, et al. Platelets and fibrin(ogen) increase metastatic potential by impeding natural killer cell-mediated elimination of tumor cells. *Blood*. 2005;105:178-185.
27. Palumbo JS, Potter JM, Kaplan LS, et al. Spontaneous hematogenous and lymphatic metastasis, but not primary tumor growth or angiogenesis, is diminished in fibrinogen-deficient mice. *Cancer Res*. 2002;62:6966-6972.
28. Camerer E, Qazi AA, Duong DN, et al. Platelets, protease-activated receptors, and fibrinogen in hematogenous metastasis. *Blood*. 2004;104:397-401.
29. Yu JL, May L, Lhotak V, et al. Oncogenic events regulate tissue factor expression in colorectal cancer cells: implications for tumor progression and angiogenesis. *Blood*. 2005;105:1734-1741.
30. Dvorak HF, Quay SC, Orenstein NS, et al. Tumor shedding and coagulation. *Science*. 1981;212:923-924.
31. Khorana AA, Ahrendt SA, Ryan CK, et al. Tissue factor expression, angiogenesis, and thrombosis in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*. 2007;13:2870-2875.
32. Tesselaar ME, Romijn FP, Van Der Linden IK, et al. Microparticle-associated tissue factor activity: a link between cancer and thrombosis? *J Thromb Haemost*. 2007;5:520-527.
33. Uno K, Homma S, Satoh T, et al. Tissue factor expression as a possible determinant of thromboembolism in ovarian cancer. *Br J Cancer*. 2007;96:290-295.
34. Khorana AA, Francis CW, Menzies KE, et al. Plasma tissue factor may be predictive of venous thromboembolism in pancreatic cancer. *J Thromb Haemost*. 2008;6:1983-1985.
35. Boccaccio C, Sabatino G, Medico E, et al. The MET oncogene drives a genetic programme linking cancer to haemostasis. *Nature*. 2005;434:396-400.
36. Wahrenbrock M, Borsig L, Le D, et al. Selectin-mucin interactions as a probable molecular explanation for the association of Trousseau syndrome with mucinous adenocarcinomas. *J Clin Invest*. 2003;112:853-862.
37. Varki A. Trousseau's syndrome: Multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood*. 2007; 110: 1723-1729.
38. Denko NC, Giaccia AJ. Tumor hypoxia, the physiological link between Trousseau's syndrome (carcinoma-induced coagulopathy) and metastasis. *Cancer Res*. 2001;61:795-798.
39. Rickles FR, Falanga A. Molecular basis for the relationship between thrombosis and cancer. *Thromb Res*. 2001;102:V215-V224.
40. Weitz IC, Israel VK, Waisman JR, et al. Chemotherapy-induced activation of hemostasis: effect of a low molecular weight heparin (dalteparin sodium) on plasma markers of hemostatic activation. *Thromb Haemost*. 2002;88:213-220.
41. Paredes N, Xu L, Berry LR, et al. The effects of chemotherapeutic agents on the regulation of thrombin on cell surfaces. *Br J Haematol*. 2003;120:315-324.
42. Walsh J, Wheeler HR, Geczy CL. Modulation of tissue factor on human monocytes by cisplatin and adriamycin. *Br J Haematol*. 1992;81:480-488.

43. Rogers JS II, Murgo AJ, Fontana JA, et al. Chemotherapy for breast cancer decreases plasma protein C and protein S. *J Clin Oncol.* 1988;6:276-281.
44. Woodley-Cook J, Shin LY, Swystun L, et al. Effects of the chemotherapeutic agent doxorubicin on the protein C anticoagulant pathway. *Mol Cancer Ther.* 2006;5:3303-3311.
45. Cwikiel M, Eskilsson J, Albertsson M, et al. The influence of 5-fluorouracil and methotrexate on vascular endothelium. An experimental study using endothelial cells in the culture. *Ann Oncol.* 1996;7:731-737.
46. Togna GI, Togna AR, Franconi M, et al. Cisplatin triggers platelet activation. *Thromb Res.* 2000;99:503-509.
47. Kuenen BC, Levi M, Meijers JC, et al. Analysis of coagulation cascade and endothelial cell activation during inhibition of vascular endothelial growth factor/vascular endothelial growth factor receptor pathway in cancer patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:1500-1505.
48. Cooper WJ, Groce III J. Advances in the diagnosis and treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Consult Pharm* 2001;16(suppl D):7-17.
49. Ho WK, Hankey GJ, Lee CH, Eikelboom JW. Venous thromboembolism: diagnosis and management of deep venous thrombosis. *MJA* 2005;182:476-481.
50. Zangari M, Barlogie B, Thertulien R, et al: Thalidomide and deep vein thrombosis in multiple myeloma: Risk factors and effect on survival. *Clin Lymphoma* 4:32-35, 2003.
51. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, et al: Recombinant human erythropoietins and cancer patients: Updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J Natl Cancer Inst* 98:708-714, 2006.
52. Khorana AA, Francis CW, Blumberg N, et al: Blood transfusions, thrombosis, and mortality in hospitalized patients with cancer. *Arch Intern Med* 168:2377-2381, 2008.
53. 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* 2:1760-1765, 2004.
54. Chew HK, Davies AM, Wun T, et al: The incidence of venous thromboembolism among patients with primary lung cancer. *J Thromb Haemost* 6:601-608, 2008.
55. Satoh T, Oki A, Uno K, et al: High incidence of silent venous thromboembolism before treatment in ovarian cancer. *Br J Cancer* 97:1053-1057, 2007.
56. Fotopoulou C, duBois A, Karavas AN, et al: Incidence of venous thromboembolism in patients with ovarian cancer undergoing platinum/paclitaxel-containing first-line chemotherapy: An exploratory analysis by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 26:2683-2689, 2008.
57. Khorana AA, Connolly GC: Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin Oncol* 27:4839-4847, 2009.
58. Komrokji RS, Uppal NP, Khorana AA, et al: Venous thromboembolism in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 47:1029-1033, 2006.

59. Czaykowski PM, Moore MJ, Tannock IF: High risk of vascular events in patients with urothelial transitional cell carcinoma treated with cisplatin based chemotherapy. *J Urol* 160:2021-2024, 1998.
60. Numico G, Garrone O, Dongiovanni V, et al: Prospective evaluation of major vascular events in patients with nonsmall cell lung carcinoma treated with cisplatin and gemcitabine. *Cancer* 103:994-999, 2005.
61. Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindier MJ, et al: Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: Results of a record linkage study. *J Thromb Haemost* 4: 529-535, 2006.
62. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al: Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A population-based case-control study. *Arch Intern Med* 160:809-815, 2000.
63. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al: Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer* 110:2339-2346, 2007.
64. Starling N, Rao S, Cunningham D, et al: Thromboembolism in patients with advanced gastroesophageal cancer treated with anthracycline, platinum, and fluoropyrimidine combination chemotherapy: A report from the UK National Cancer Research Institute Upper Gastrointestinal clinical Studies Group. *J Clin Oncol* 27:3786-3793, 2009.
65. Mandalà M: Incidence and clinical implications of venous thromboembolism in advanced colorectal cancer patients: The GISCAD alternating Schedule study findings. *Eur J Cancer* 45:65-73, 2009.
66. Cavo M, Zamagni E, Tosi P, et al: First-line therapy with thalidomide and dexamethasone in preparation for autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Haematologica* 89:826-831, 2004.
67. Osman K, Comenzo R, Rajkumar SV: Deep venous thrombosis and thalidomide therapy for multiple myeloma. *N Engl J Med* 344:1951-1952, 2001.
68. 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* 24:431-436, 2006.
69. Zonder JA, Barlogie B, Durie BG, et al: Thrombotic complications in patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide and dexamethasone: Benefit of aspirin prophylaxis. *Blood* 108:403, 2006.
70. Knight R, DeLap RJ, Zeldis JB: Lenalidomide and venous thrombosis in multiple myeloma. *N Engl J Med* 354:2079-2080, 2006.
71. Morgan GJ, Schey SA, Wu P, et al: Lenalidomide (Revlimid), in combination with cyclophosphamide and dexamethasone (RCD), is an effective and tolerated regimen for myeloma patients. *Br J Haematol* 137:268-269, 2007.
72. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, et al: Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst* 99:1232-1239, 2007.

73. Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, et al: Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: A meta-analysis. *JAMA* 300:2277-2285, 2008.
74. Kuenen BC, Levi M, Meijers JC, et al: Potential role of platelets in endothelial damage observed during treatment with cisplatin, gemcitabine, and the angiogenesis inhibitor SU5416. *J Clin Oncol* 21:2192-2198, 2003.
75. Barbui T, Finazzi G, Grassi A, et al: Thrombosis in cancer patients treated with hematopoietic growth factors: A meta-analysis— On behalf of the Subcommittee on Haemostasis and Malignancy of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH. *Thromb Haemost* 75:368-371, 1996.
76. Alcalay A, Wun T, Khatri V, et al: Venous thromboembolism in patients with colorectal cancer: Incidence and effect on survival. *J Clin Oncol* 24:1112-1118, 2006.
77. Rodriguez AO, Wun T, Chew H, et al: Venous thromboembolism in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 105:784-790, 2007.
78. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, et al: Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): A multinational cross-sectional study. *Lancet* 371:387-394, 2008.
79. Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, et al: A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: The @RISTOS Project. *Ann Surg* 243:89-95, 2006.
80. 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.
81. Lee AY, 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, 2006.
82. Tesselaar ME, Ouwerkerk J, Nooy MA, et al: Risk factors for catheter-related thrombosis in cancer patients. *Eur J Cancer* 40:2253-2259, 2004.
83. Linenberger ML: Catheter-related thrombosis: Risks, diagnosis, and management. *J Natl Compr Canc Netw* 4:889-901, 2006.
84. Lin J, Wakefield TW, Henke PK: Risk factors associated with venous thromboembolic events in patients with malignancy. *Blood Coagul Fibrinolysis* 17:265-270, 2006.
85. Chew HK, Wun T, Harvey DJ, et al: Incidence of venous thromboembolism and the impact on survival in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 25:70-76, 2007.
86. Secin FP, Jiborn T, Bjartell AS, et al: Multi-institutional study of symptomatic deep venous thrombosis and pulmonary embolism in prostate cancer patients undergoing laparoscopic or robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol* 53:134-145, 2008.
87. Srkalovic G, Cameron MG, Rybicki L, et al: Monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma are associated with an increased incidence of venothromboembolic disease. *Cancer* 101:558-566, 2004.

88. Tateo S, Mereu L, Salamano S, et al: Ovarian cancer and venous thromboembolic risk. *Gynecol Oncol* 99:119-125, 2005.
89. Connolly GC, Chen R, Hyrien O, et al: Incidence, risk factors and consequences of portal vein and systemic thromboses in hepatocellular carcinoma. *Thromb Res* 122:299-306, 2008.
90. Kennedy M, Andreescu AC, Greenblatt MS, et al: Factor V Leiden, prothrombin 20210A and the risk of venous thrombosis among cancer patients. *Br J Haematol* 128:386-388, 2005.
91. Ramacciotti E, Wolosker N, Puech-Leao P, et al: Prevalence of factor V Leiden, FII G20210A, FXIII Val34Leu and MTHFR C677T polymorphisms in cancer patients with and without venous thrombosis. *Thromb Res* 109:171-174, 2003.
92. Eroglu A, Kurtman C, Ulu A, et al: Factor V Leiden and PT G20210A mutations in cancer patients with and without venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 3:1323-1324, 2005.
93. Dentali F, Gianni M, Agnelli G, et al: Association between inherited thrombophilic abnormalities and central venous catheter thrombosis in patients with cancer: A meta-analysis. *J Thromb Haemost* 6:70-75, 2008.
94. Sallah S, Husain A, Sigounas V, et al: Plasma coagulation markers in patients with solid tumors and venous thromboembolic disease receiving oral anticoagulation therapy. *Clin Cancer Res* 10:7238-7243, 2004.
95. Trujillo-Santos J, Di Micco P, Iannuzzo M, et al: Elevated white blood cell count and outcome in cancer patients with venous thromboembolism: Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 100:905-977, 2008.
96. Simanek R, Vormittag R, Alguel G, et al: A high platelet count independently predicts venous thromboembolism in cancer patients. *J Thromb Haemost* 5: 2007 (abstr P-T-497).
97. Tefferi A, Gangat N, Wolanskyj A: The interaction between leukocytosis and other risk factors for thrombosis in essential thrombocythemia. *Blood* 109:4105, 2007.
98. Zakai NA, Wright J, Cushman M: Risk factors for venous thrombosis in medical inpatients: Validation of a thrombosis risk score. *J Thromb Haemost* 2:2156-2161, 2004.
99. Rak J, Milsom C, Yu J: Tissue factor in cancer. *Curr Opin Hematol* 15:522-528, 2008.
100. Kakkar AK, Lemoine NR, Scully MF, et al: Tissue factor expression correlates with histological grade in human pancreatic cancer. *Br J Surg* 82:1101-1104, 1995.
101. Han LY, Landen CN Jr, Kamat AA, et al: Preoperative serum tissue factor levels are an independent prognostic factor in patients with ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 24:755-761, 2006.
102. Tetzlaff ED, Correa AM, Baker J, et al: The impact on survival of thromboembolic phenomena occurring before and during protocol chemotherapy in patients with advanced gastroesophageal adenocarcinoma. *Cancer* 109:1989-1995, 2007.

103. Falanga A, Levine MN, Consonni R, et al: The effect of very-low-dose warfarin on markers of hypercoagulation in metastatic breast cancer: Results from a randomized trial. *Thromb Haemost* 79:23-27, 1998.
104. Iversen LH, Thorlacius-Ussing O: Relationship of coagulation test abnormalities to tumour burden and postoperative DVT in resected colorectal cancer. *Thromb Haemost* 87:402-408, 2002.
105. ten Wolde M, Kraaijenhagen RA, Prins MH, et al: The clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 162:1880-1884, 2002.
106. Carrier M, Lee AY, Bates SM, et al: Accuracy and usefulness of a clinical prediction rule and D-dimer testing in excluding deep vein thrombosis in cancer patients. *Thromb Res* 123:177-183, 2008.
107. Ay C, Simanek R, Vormittag R, et al: High plasma levels of soluble P-selectin are predictive of venous thromboembolism in cancer patients: Results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Blood* 112:2703-2708, 2008.
108. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, et al: A randomized double-blind placebo-controlled study on nadroparin for prophylaxis of thromboembolic events in cancer patients receiving chemotherapy: The PROTECHT Study. Presented at Am Soc Hematol Annual Meeting, San Francisco, CA, December 6-9, 2008.
109. Kuderer NM, Khorana AA, Francis CW, et al: Venous thromboembolism risk model predicts early progression and overall mortality in cancer patients receiving chemotherapy. *Blood* 112: 2008 (abstr 172).
110. Ay C, Dunkler D, Marosi C, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood*. 2010;116(24):5377-82.
111. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Venous Thromboembolic Disease. V.1.2010
112. Mandala M, Falanga A, Roila F. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for the management. *Ann Oncol* 2010;21 (Suppl 5):274-276.
113. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, Clarke-Pearson D, Flowers C, Jahanzeb M, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline: Recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *JCO* 2007;25:5490-5505.
114. Mismetti P, Laporte-Simitsidis S, Tardy B, Cucherat M, Buchmuller A, Juillard-Delsart D, Decousus H. Prevention of venous thromboembolism in internal medicine with unfractionated or low-molecular-weight heparins: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Thromb Haemost*. 2000;83:14-19.
115. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, Le Moigne-Amrani A, Dietrich-Neto F. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med*. 2002;346:975-980.
116. Rasmussen MS, Jorgensen LN, Wille-Jorgensen P, Nielsen JD, Horn A, Mohn AC, Somod L, Olsen B. Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late

- thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal surgery: a multicenter randomized open-label study. *J Thromb Haemost*. 2006;4:2384-2390.
117. Wagman LD, Baird MF, Bennett CL, Bockenstedt PL, Cataland SR, Fanikos J, Fogarty PF, Goldhaber SZ, Grover TS, Haire W, Hassoun H, Jahanzeb M, Leung LL, Linenberger ML, Millenson MM, Ortel TL, Salem R, Smith JL, Streiff MB. Venous thromboembolic disease. Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2006;4:838-869.
 118. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol*. 2009;10(10):943-949.
 119. Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, et al. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(7):601-609.
 120. Riess UP, Deutschinoff G, Opitz B, et al. A prospective, randomized trial of chemotherapy with or without the low molecular weight heparin (LMWH) enoxaparin in patients (pts) with advanced pancreatic cancer (APC): Results of the CONKO 004 trial [abstract]. *J Clin Oncol*. 2009;27(18 Suppl 309): Abstract 4033.
 121. Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, et al. Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(8):986-993.
 122. Khorana AA. Cancer-associated thrombosis: updates and controversies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:626-30.
 123. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, Balaban EP, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2013 (Epub ahead of print)
 124. Akl EA, Vasireddi SR, Gunukula S, et al: Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 6: Cd006649, 2011.
 125. Akl EA, Labedi N, Barba M, et al: Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 6: CD006650, 2011.
 126. Romera-Villegas A, Cairols-Castellote MA, Vila-Coll R, et al: Long-term use of different doses of low-molecular-weight heparin versus vitamin K antagonists in the treatment of venous thromboembolism. *Ann Vasc Surg* 24: 628-639, 2010.
 127. Leizorovicz A, Siguret V, Mottier D, et al: Safety profile of tinzaparin versus subcutaneous unfractionated heparin in elderly patients with impaired renal function treated for acute deep vein thrombosis: The Innohep in Renal Insufficiency Study (IRIS). *Thromb Res* 128: 27-34, 2011.
 128. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, et al: Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med* 119: 1062-1072, 2006.

129. 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* 349: 146-153, 2003.
130. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al: Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: A randomized controlled study. *Arch Intern Med* 162: 1729-1735, 2002.
131. Van Doormaal FF, Raskob GE, Davidson BL, et al: Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: Subgroup analysis of the MATISSE clinical trials. *Thromb Haemost* 101: 762-769, 2009.
132. Barginear MF, Gralla RJ, Bradley TP, et al: Investigating the benefit of adding a vena cava filter to anticoagulation with fondaparinux sodium in patients with cancer and venous thromboembolism in a prospective randomized clinical trial. *Support Care Cancer* 20: 2865-2872, 2012.
133. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al: Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 361: 2342-2352, 2009.
134. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al: Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 363: 2499-2510, 2010.
135. Buller HR, Prins MH, Lensin AW, et al: Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 366: 1287-1297, 2012.
136. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al: Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 368: 699-708, 2013.
137. Levine MN, Gu C, Liebman HA, et al: A randomized phase II trial of apixaban for the prevention of thromboembolism in patients with metastatic cancer. *J Thromb Haemost* 10: 807-814, 2012.
138. Carrier M, Le Gal G, Cho R, et al: Dose escalation of low molecular weight heparin to manage recurrent venous thromboembolic events despite systemic anticoagulation in cancer patients. *J Thromb Haemost* 7: 760-765, 2009.
139. Dentali F, Ageno W, Becattini C, et al: Prevalence and clinical history of incidental, asymptomatic pulmonary embolism: A meta-analysis. *Thromb Res* 125: 518-522, 2010.
140. Moore RA, Adel N, Riedel E, et al: High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: A large retrospective analysis. *J Clin Oncol* 29: 3466-3473, 2011.
141. Palla A, Rossi G, Falaschi F, et al: Is incidentally detected pulmonary embolism in cancer patients less severe? A case-control study. *Cancer Invest* 30: 131-134, 2012.
142. Shinagare AB, Guo M, Hatabu H, et al: Incidence of pulmonary embolism in oncologic out-patients at a tertiary cancer center. *Cancer* 117: 3860-3866.
143. Den Exter PL, Hooijer J, Dekkers OM, et al: Risk of recurrent venous thromboembolism and mortality in patients with cancer incidentally diagnosed with pulmonary embolism: A comparison with symptomatic patients. *J Clin Oncol* 29: 2405-2409, 2011.

144. Menapace LA, Peterson DR, Berry A, et al: Symptomatic and incidental thromboembolism are both associated with mortality in pancreatic cancer. *Thromb Haemost* 106: 371-378, 2011.
145. O'Connell C, Razavi P, Ghalichi M, et al: Unsuspected pulmonary emboli adversely impact survival in patients with cancer undergoing routine staging multi-row detector computed tomography scanning. *J Thromb Haemost* 9: 305-311, 2011.
146. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: The PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation* 112: 416-422, 2005.
147. Altschuler E, Moosa H, Selker RG, et al: The risk and efficacy of anticoagulant therapy in the treatment of thromboembolic complications in patients with primary malignant brain tumors. *Neurosurgery* 27: 74-76, 1990; discussion 77.
148. Choucair AK, Silver P, Levin VA: Risk of intracranial hemorrhage in glioma patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *J Neurosurg* 66: 357-358, 1987.
149. Levin JM, Schiff D, Loeffler JS, et al: Complications of therapy for venous thromboembolic disease in patients with brain tumors. *Neurology* 43: 1111-1114, 1993.
150. Olin JW, Young JR, Graor RA, et al: Treatment of deep vein thrombosis and pulmonary emboli in patients with primary and metastatic brain tumors: Anticoagulants or inferior vena cava filter? *Arch Intern Med* 147: 2177-2179, 1987.
151. Ruff RL, Posner JB: Incidence and treatment of peripheral venous thrombosis in patients with glioma. *Ann Neurol* 13: 334-336, 1983.
152. Schiff D, DeAngelis LM: Therapy of venous thromboembolism in patients with brain metastases. *Cancer* 73: 493-498, 1994.
153. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004; 126: 338S-400S.
154. Ageno W, Squizzato A, Garcia D, Imberti D. Epidemiology and risk factors of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost*. 2006; 32: 651-658.
155. Grau AJ, Boddy AW, Dukovic DA, et al. Leukocyte count as an independent predictor of recurrent ischemic events. *Stroke*. 2004; 35: 1147-1152.
156. Rasmussen MS. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin after major abdominal surgery. *Curr Opin Pulm Med*. 2007; 13: 389-392.
157. Heaton DC, Han DY, Inder A. Minidose (1 mg) warfarin as prophylaxis for central vein catheter thrombosis. *Intern Med J*. 2002; 32: 84-88.
158. Kakkar VV, Howe CT, Flanc C, Clarke MB. Natural history of postoperative deep-vein thrombosis. *Lancet*. 1969; 2: 230-232.
159. Haas SB, Tribus CB, Insall JN, Becker MW, Windsor RE. The significance of calf thrombi after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br*. 1992; 74: 799-802.

- 160.** Eikelboom JW, Quinlan DJ, Douketis JD. Extended-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: a meta-analysis of the randomised trials. *Lancet*. 2001; 358: 9-15.
- 161.** Mismetti P, Laporte S, Darmon JY, Buchmuller A, Decousus H. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg*. 2001; 88: 913-930.



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Simge Erdem

Doğum Tarihi ve Yeri :01.09.1985, Lüleburgaz

Medeni Durumu :Bekar

Mezun Olduğu Okullar : Bayrampaşa Anadolu Lisesi - 2003
İstanbul Tıp Fakültesi – 2009 (Dönem altıncısı)

Görev Yerleri :İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Yabancı Diller : İngilizce

Uluslararası Dergilerde Yayınlanan Makaleler

1. Cetin G, Ar MC, Cerit A, Gozubenli K, Erdem S, Halac G. A rare entity in multipl myeloma: Six nevre paralysis. Indian J Haematol Blood Transfus 2013; 13: 252-5.

Ulusal Dergilerde Yayınlanan Makaleler

1. Yılmaz M, Sametoğlu F, Akmeşe G, Tak A, Yağbasan B, Gökçay S, Sağlam M, Doğanyılmaz D, Erdem S. Sağlık hizmetlerinin alternatif bir sunum şekli olarak evde hasta bakımı. İstanbul Tıp Dergisi 2010; 11: 125-32.
2. Erdem S, Sametoğlu F, Yılmaz M, Çil İ. Sadece eklem tutulumu ile prezente olan inflamatuvar bağırsak hastalığı. İstanbul Tıp Dergisi 2013; 14: 140-2.

Ulusal Bilimsel Toplantılarda Sunulan Sözlü Bildiriler

1. Erdem S, Ar MC, Gürsu RU. Kanser ve Tromboz. 39. Ulusal Hematoloji Kongresi, 23-26 Ekim 2013, Antalya. Bildiri Özetleri Kitabı, sayfa 35-36.

Ulusal Bilimsel Toplantılarda Sunulan Poster Bildiriler

1. Erdem S, Yılmaz M, Çil İ, Sametoğlu F. Sadece eklem tutulumu ile prezente olan inflamatuvar bağırsak hastalığı olgusu. 13. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, 5-9 Ekim 2011, Antalya. Bildiri Özetleri Kitabı, sayfa 262.
2. Erdem S, Sarıcı A, Ar MC, Salihoğlu A, Yokuş O, Sametoğlu F, Yurttaş B. Hekimler hemofiliyi ne kadar tanıyor? 38. Ulusal Hematoloji Kongresi, 31 Ekim-4 Kasım 2012, Antalya. Bildiri Özetleri Kitabı, sayfa 55-56. (En Güzel Türkçe Bildiri Ödülü)
3. Erdem S, Yılmaz M, Sametoğlu F. Nadir bir vaka: Metastatik nöroendokrin tümör ve okült insülinoma. 15. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, 2-6 Ekim 2013, Antalya. Bildiri Özetleri Kitabı, sayfa 208-209.