

Bölüm 15

ONKOLOJİDE ANTİKOAGÜLAN TEDAVİ KULLANIMI

Yunus COŞKUN¹

GİRİŞ

Kanser hastalarında tromboembolik olaylar ilk defa 1865 yılında Dr. Armand Trousseau tarafından dile getirilmiştir. Kanser hastaları hiperkoagülabileiteye bağlı trombotik komplikasyon riski altındadır. Tromboz, malignite tanısından önce olabilir veya sadece tedavi ya da hastaneye yatış sırasında ortaya çıkabilir. Kanser hastalarında ayrıca antikoagülasyon ile kanama riski yüksek olabilir, bu da profilaktik antikoagülanların kullanımına ilişkin kararları daha zor hale getirir.

İNSİDANS VE RİSK FAKTÖRLERİ

Toplumda venöz tromboembolik olayların ortalama yıllık insidansı 100.000'de 104-183 aralığındadır ve inme insidansına benzerdir. Kanser hastalarında ise venöz tromboemboli gelişme riskinin, kanseri olmayanlara kıyasla 4-7 kat daha yüksek olduğu bilinmektedir ⁽¹⁾ Bununla birlikte bazı kanser tipleri için daha yüksek tromboz oranları tanımlamıştır. Venöz tromboemboli oranı en yüksek maligniteler over, beyin, pankreas kanseri ve lenfomalardır ⁽²⁾ Yine kullanılan bazı sistemik kemoterapi ilaçları tromboz riskini arttırmaktadır. Tromboz ile en sık ilişkili kanser tedavileri arasında L-asparaginaz, talidomid ve analogları, sisplatin ve antianjiyojenik ajanlar ile seçici östrojen reseptör modülatörleri (SERM'ler) tamoksifen ve raloksifen bulunur ⁽³⁾

Bazı kanser ameliyatları, özellikle büyük karın içi veya pelvik prosedürler, özofajektomi, sistektomi,

pankreatektomi, gastrektomi, kolektomi, akciğer kanseri cerrahisi ve histerektomi daha yüksek venöz tromboemboli riski ile ilişkilidir ⁽⁴⁾

İleri yaş (≥ 65), yüksek beden kitle indeksi ($\geq 35 \text{ kg/m}^2$), steroid kullanımı, metastatik hastalık, asit, konjestif yetmezlik, trombosit sayısı $>400000 / \text{microL}$, serum albumin $<3 \text{ gr/dL}$, uzamış yatış süresi (1 hafta) de venöz tromboemboli riskini arttırır ⁽⁴⁾

FİZYOPATOLOJİ

Kanser hastalarındaki hareketsizlik ve tümör baskısı staza neden olabilmekte; kanser hücreleri ve bazı kemoterapi ilaçları (anjyogenez inhibitörleri, talidomid, lenalidomid, hormon tedavileri) ve ilaçların uygulanabilmesi için takılan kanüller vasküler hasarla sonuçlanmakta; kanser hücrelerinden prokoagülan faktörlerin salınımı hiperkoagülabileiteye yol açmaktadır ⁽⁵⁾ Tümör hücreleri; prokoagülan özellikte moleküller salgılayarak, inflamatuvar sitokinler sentezleyerek ve doku faktörü taşıyan mikropartiküllerin oluşumuna neden olarak pıhtılaşmayı aktive etmektedir. Kanser hastalarında protrombin fragman 1 ve 2, fibrinopeptid A, trombin-antitrombin kompleksi ve D-dimer, aktive protein C direnci varlığı ve mikropartikül oluşum artışı gibi pıhtılaşma ve fibrinolitik sistem aktivasyon belirteçleri, hemen daima yüksektir ⁽⁶⁾

Çoğu kanser tipinde doku faktörü (DF) taşıyan mikropartiküllerin arttığı gösterilmiştir. Transmembran bir glikoprotein olan doku faktörü,

¹ Uzman Doktor, S.B.Ü. Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, dryunuscokun@gmail.com

HIT riski daha düşüktür ve günde tek doz SC uygulama kolaylıkları mevcuttur. Kullanımlarını tek sınırlayıcı GFR<30 ml/dk olmasıdır, bu durumda standart heparin tercih edilir.

Kanser Hastalarında sekonder profilaksi için 6 ay süreyle DMAH ile tedavi yapılmaktadır (11,14,22,23,26-28) Kemoterapi alanlar, aktif kanseri olanlar, tromboz nüksü olan, metastatik veya kalıtsal trombofilisi olan hastalarda antikoagülan tedaviye 6 aydan uzun süreyle devam edilir (23) Kanserli venöz tromboembolisi olan hastaların tedavisinde DMAH'larla varfarin ve rivaroksabanın dahil olduğu oral antikoagülanların karşılaştırılmasında, DMAH'larla nüks oranının daha düşük olduğu görülmüştür (29) Varfarin ilaç etkileşimleri, oral alım bozuklukları ve gastrointestinal hastalıklarda kullanımlarının kısıtlanması nedeniyle kanser hastalarında tercih edilmemelidir. Akut venöz tromboemboli gelişen kanser hastalarında 6 ay dalteparin uygulamasının venöz tromboemboli nüks riskinin engellenmesinde varfarinden daha etkili olduğu ve kanama riskinde artışa yol açmadığı CLOT çalışmasında gösterilmiştir (25,31)

SONUÇ

Ayakta tedavi edilen kanser hastalarında VTE riskini önemli oranda azalttığı bilinmekle birlikte tromboprofilaksinin rutin olarak uygulanması önerilmez, kanser nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda ise hastanedeki yatış süresi boyunca farmakolojik tedavi kontrendikasyonu olmaması kaydıyla, DMAH ile tromboprofilaksi yapılmalıdır. Majör kanser cerrahisi yapılan hastalarda tromboprofilaksi taburcu olduktan sonra 4 hafta daha sürdürülmelidir.

Kanserli hastalarda venöz tromboembolilerin akut tedavisinde ve sekonder profilaksisinde en az 3 ay süre ile DMAH uygulanması önerilir. Metastatik hastalığı olan veya kemoterapi almakta olanlar gibi aktif kanserli seçilmiş hastalarda ise 6 aydan uzun tedavi düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: Venöz tromboemboli, antikoagülan, profilaksi

KAYNAKÇA

1. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41:3-14.
2. Levitan N, Dowlati A, Remick SC, et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78:285.
3. Khorana AA, Dalal M, Lin J, et al. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer* 2013; 119:648.
4. De Martino RR, Goodney PP, Spangler EL, et al. Variation in thromboembolic complications among patients undergoing commonly performed cancer operations. *J Vasc Surg* 2012; 55:1035.
5. Khalil J, Bensaïd B, Elkacemi H et al. Venous thromboembolism in cancer patients: an underestimated major health problem. *World Journal of Surgical Oncology*. 2015;13:204.
6. Demir AM, Ümit EG. Kanserle İlişkili Tromboz. *Türkiye Klinikleri J Hematol-Special Topics*. 2015;8(3):66-74.
7. Haddad TC, Greeno EW. Chemotherapy-induced thrombosis. *Thrombosis Research*. 2006;118:555-568.
8. Bauer Kenneth A. Risk and prevention of venous thromboembolism in adults with cancer. (<http://www.uptodate.com>) Dec 2019
9. Khorana AA, Otten HM, Zwicker JI for the Subcommittee on Haemostasis and Malignancy. Prevention of venous thromboembolism in cancer outpatients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014; 12:1928-1931
10. Zwicker JI, Liebman HA, Bauer KA et al. Prediction and prevention of thromboembolic events with enoxaparin in cancer patients with elevated tissue factor-bearing microparticles: a randomized-controlled phase II trial (the Microtec study). *Br J Haematol*. 2013; 160: 530-537.
11. GüVen Platformu. Ulusal Venöz Tromboembolizm Profilaksi ve Tedavi Kılavuzu – 2010. Ed: Demir M, Erdemli B, Kurtoglu M, et al. cortex iletişim 2010.
12. Farge D, Debouveau P, Beckers M et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost*. 2013;11:56-70.
13. Di Nisio M, Carrier M, Khorana AA for the Subcommittee on Haemostasis and Malignancy. Prevention of venous thromboembolism in hospitalized medical cancer patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12:1746-1749.
14. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2015;31:2189-2204.
15. McGarry LJ, Stokes ME, Thompson D. Outcomes of thromboprophylaxis with enoxaparin vs. unfractionated heparin in medical inpatients. *Thrombosis Journal*. 2006;4(17):1-9.

16. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG et al. Randomized, placebo controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation*. 2004;110:874-879.
17. Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK et al; ADOPT Trial Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2167-2177.
18. Cohen AT, Spiro TE, Büller HR et al; MAGELLAN Investigators. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med*. 2013;368(6):513-523.
19. Gould MK, Garcia DA, Wren SM et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients. *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. *Chest*. 2012;141:e227S-e277S.
20. Nilsson PE, Le Moigne-Amrani A, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med*. 2002;346(13):975-980.
21. Rasmussen MS, Jorgensen LN, Wille-Jorgensen P. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):Cd004318. doi:10.1002/14651858. CD004318.pub2
22. Demir AM, Ümit EG. Kanserle İlişkili Tromboz. *Türkiye Klinikleri J Hematol-Special Topics*. 2015;8(3):66-74.
23. Elyamany G, Alzahrani AM, Bukhary E. Cancer-associated thrombosis: an overview. *Clinical Medicine Insights: Oncology*. 2014;8:129-137.
24. Qureshi W, Ali Z, Amjad W et al. Venous Thromboembolism in Cancer: An Update of Treatment and Prevention in the era of Newer Anticoagulants. *Front Cardiovasc Med*. 2016;3:24.
25. Lee AYY, Levine MN, Baker RI et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:146-153.
26. Mandala M, Falanga A, Roila F. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 2011;22(Supplement 6):vi85-vi92.
27. Khorana AA, Carrier M, Garcia DA et al. Guidance for the prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41:81-91.
28. Bozkurt AK, Demirkılıç U, Topçuoğlu Ş ve ark. Türk Kalp Damar Cerrahisi Derneği. Periferik Arter ve Ven Hastalıkları Tedavi Kılavuzu - 2008. Öncü Basımevi. 2008, Ankara.
29. Jean GW, Kelly K, Mathew J et al. Venous thromboembolism treatment outcomes in cancer patients and effect of third-party payers on anticoagulant choice. *Support Care Cancer*. 2016 Aug 20.[Epub].
30. Yıldırım Y, Ozyılkan O, Akçalı Z et al. Drug interaction between capecitabine and warfarin: A case report and review of the literature. *Int J Clin Oncol*. 2006;44:80-82.
31. Falanga A, Zacharski L. Deep vein thrombosis in cancer: the scale of the problem and approaches to management. *Annals of Oncology*. 2005;16:696-701.