

# Bölüm 11

## KANSER İLİŞKİLİ TROMBOZ VE YÖNETİMİ

İrem BİLGETEKİN<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Kanser hastalarında tromboz kansere ,komplikasyonlarına ve tedaviye ikincil olarak oluşan ve hastalar arasında mortalite ve morbiditeye neden olan bir durumdur. Kanserli hastalarda venöz tromboembolizm (VTE) ve pulmoner embolizm (PE) artan sıklıkta görülmektedir.Kanserin kendisi VTE oluşumunun yaklaşık %18'inden sorumlu olup, tüm kanser hastalarında VTE riski 7 kat artmıştır. Kanser hastalarında tekrarlayan VTE durumunda antikoagülan tedaviye bağlı kanama riski ve komplikasyon riski daha fazladır. Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) tedavisi VTE de temel tedavidir. Dozu ve uygulama süresi çeşitli risk faktörlerine göre değişkenlik göstererek uygulanmaktadır. Kanser trombozunda kanserin dışında başka risk faktörleri de bu eğilimi arttırmaktadır. Kanser hastalarında morbidite ve mortaliteyi önlemede trombozun önlenmesi ve tedavisi önemlidir.

### KANSERDE TROMBOZ OLUŞUMU

Venöz staz ,hipekoagülasyon ve endotel hasarı ile tromboz oluşumuna neden olan Virchow triadının komponentleri kanserde artış gösterir. Tümör kompresyonu ve tümör yatağı venöz staza neden olurken; koagülasyon kaskad proteinlerinde artış ve anormal tümör vaskülarizasyonu ile de endotel disfonksiyonu meydana gelir [1].

Kanser durumunda hemostaz değişiklikleri ;platelet aktivasyonu ,doku faktörü ve diğer proteazlarla direkt faktör X'un aktive olması ,hepatik kaynaklı antikoagülan sentezinin azalması ,koagülasyon aktive edici faktörlerin hepatik klirensinin azalması ve otoimmün mekanizmaların artışı olarak sıralanabilir [2].

Malignitedeki hiperkoagülasyon kanser hücreleri,konak hücreler ve koagülasyon sistemindeki etkileşime dayanır. Kanser prokoagülanı faktör X u ,faktör VII den bağımsız direkt aktive ederek etki gösteren ve malign tümör hücreleri

<sup>1</sup> Uzm.Dr. SBÜ Dr.Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, irembilgetekin@gmail.com

Ancak sonuçlar kemoterapi alan hastalarda faz 3 çalışmalarla desteklenmelidir [42].

Rivaroksabanın randomize çalışmalarda akut tıbbi nedenle hastanede yatan hastalarda rekürren VTE nin önlenmesinde antikoagülan etkisi değerlendirildi [43].Rivaroksabanın etkisi enoksaparinden aşağı olmamasına rağmen ,bu çalışmaya alınan aktif kanserli hasta %-5-6 oranında olup, az sayıdaydı.

Edoksabanın varfarinle karşılaştırıldığı çalışmada edoksabanın etkili olduğu ve daha az kanamaya neden olduğu gözlenmiştir [44].

Fondaparinux da varfarinle birlikte akut pulmoner emboli ve derin ven trombozunda kullanılır.Renal yetmezlikte ve ileri yaş hastalarda dikkatli kullanılmalıdır [45]. Kanser hastalarında oral antikoagülanların tedavide kullanılabilmesi için DMAH ile karşılaştırmalı daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

## **SONUÇ**

Kanserli hastalarda venöz tromboembolizm en yaygın komplikasyondur. VTE riski kanserin tipine, evresine, cerrahiye, uygulanan kemoterapiye ,hastanede yatış durumuna ve hasta ile ilgili özelliklere bağlı olarak değişir.Risk değerlendirme modelleri bireysel riski belirlemede önemlidir.National Comprehensive Cancer Network (NCCN) klavuzunun önerisiyle hastaneye yatan tüm kanser hastalarına kontrendikasyon yoksa, VTE tromboprofilaksisi uygulanmalıdır. Taburculuk sonrası yüksek riskli olanlarda profilaksiye devam önerilir. Kanser ilişkili VTE de DMAH lar yan etki insidanslarının da az olmasıyla, tedavide önerilen standart tedavidir. Akut tromboz tedavisi 3 ay olup, en uygun süre 6 aydır. Uzatılmış tedavi ileri evre hastalıkta ve kemoterapi alan aktif kanserli hastalarda düşünülmelidir.

## **KAYNAKÇA**

1. Sheth RA, Hesketh R, Kong DS, et al. Barriers to drug delivery in interventional oncology. *J Vasc Interv Radiol* 2013;24:1201-7.
2. Hoffman R, Haim N, Brenner B (2001) Cancer and thrombosis revisited.*Blood Rev* 15: 61–67.
3. Khalil J, Bensaid B, Elkacemi H, Afif M, Bensaid Y, Kebdani T, Benjaafar N. Venous thromboembolism in cancer patients: an underestimated major health problem. *World Journal of Surgical Oncology*. 2015;13:204.
4. Siegal DM, Garcia D. Anticoagulants in cancer. *J Thromb Haemost*. 2012;10(11):2230–41.
5. Falanga A, Marchetti M, Vignoli A. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects. *J Thromb Haemost*. 2013;11(2):223-233.
6. Bauer KA. Pathogenesis of the hypercoagulable state associated with malignancy (<http://www.uptodate.com>) Apr 2016. Erişim tarihi: 11.5.2016.

7. Prandoni P, Falanga A, Piccioli A (2005) Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol* 6: 401–410
8. Demir AM, Ümit EG. Kanserle İlişkili Tromboz. *Türkiye Klinikleri J Hematol-Special Topics*. 2015;8(3):66-74.
9. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O’Fallon WM, Melton LJ 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch. Intern. Med.* 160, 809–815 (2000).
10. Rickles FR, Levine MN. Epidemiology of thrombosis in cancer. *Acta Haematol.* 106,6–12 (2001).
11. 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* 2006;243:89-95 .
12. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, et al. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007 Dec 1; 25 (34): 5490-505 .
13. Ay C, Dunkler D, Marosi C et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood* 116, 5377–5282 (2010).
14. Cronin-Fenton DP, Sondergaard F, Pedersen LA et al. Hospitalization for venous thromboembolism in cancer patients and the general population: a population-based cohort study in Denmark, 1997–2006. *Br. J. Cancer* 103(7), 947–953 (2010).
15. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Fisher RI, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *J. Clin. Oncol.* 24, 484–490 (2006).
16. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer.* 2007;110(10):2339–46.
17. 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.* 166, 458–464 (2006).
18. Verso M, Gussoni G, Agnelli G. Prevention of venous thromboembolism in patients with advanced lung cancer receiving chemotherapy: a combined analysis of the PROTECHT and TOPIC-2 studies. *J Thromb Haemost* 2010 Jul; 8 (7): 1649-51.
19. Haddad TC, Greeno EW. Chemotherapy-induced thrombosis. *Thrombosis Research.* 2006;118:555-568.
20. Khorana AA. Cancer and thrombosis: implications of published guidelines for clinical practice. *Ann Oncol.* 2009;20(10):1619–30.
21. Hall IE, Andersen MS, Krumholz HM, Gross CP. Predictors of venous thromboembolism in patients with advanced common solid cancers. *J Cancer Epidemiol.* 2009;2009:182521.
22. Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 21, 60–65 (2003).
23. Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, Zhu X, Wu S (2008) Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA* 300: 2277– 2285.
24. Saphner T, Tormey DC, Gray R. Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 1991;9(2):286–94.

25. Prandoni P, Polistena P, Bernardi E, Cogo A, Casara D, Verlato F, Angelini F, Simioni P, Signorini GP, Benedetti L, Girolami A (1997a) Upper extremity deep vein thrombosis. Risk factors, diagnosis, and complications. *Arch Intern Med* 157: 57– 62.
26. Verso M, Agnelli G. Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients. *J Clin Oncol.* 2003;21(19):3665–75.
27. Bauer KA. Risk and prevention of venous thromboembolism in adults with cancer. (<http://www.uptodate.com>) Mar 2016. Erişim tarihi: 12.4.2016.
28. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 111(10), 4902–4906 (2008).
29. Falanga A, Russo L, Milesi V. The coagulopathy of cancer. *Curr Opin Hematol.* 2014;21(5):423-429.
30. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e419S-494S.
31. Bauer KA. Treatment of venous thromboembolism in patients with malignancy. (<http://www.uptodate.com>) Apr 2016. Erişim tarihi: 9.6.2016.
32. Lyman G, Khorana A, Falanga A et al. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J. Clin. Oncol.* 25, 5490–5505 (2007).
33. Khorana AA, Carrier M, Garcia DA, Lee AYY. Guidance for the prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41:81-91.
34. Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(2):146–53.
35. Johansen KB, Balchen T. Tinzaparin and other low-molecular-weight heparins: What is the evidence for differential dependence on renal clearance? *Exp Hematol Oncol.* 2013;2:21.
36. Mousa SA, Petersen LJ. Anti-cancer properties of low-molecular-weight heparin: preclinical evidence. *Thromb Haemost.* 2009;102(2):258–67.
37. 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.* 2002;162(15):1729–35.
38. Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J. ONCENOX Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2006;12(4):389–96.
39. Rickles FR, Edwards RL, Barb C, et al. Abnormalities of blood coagulation in patients with cancer. Fibrinopeptide A generation and tumor growth. *Cancer* 1983 Jan 15; 51 (2): 301-7.
40. Lecumberri R, Massuti B, Lo´pez Vivanco G, et al. Adjuvant bemiparin in small cell lung cancer: results from the ABEL study (abstract no. OC-08). *Thromb Res* 2010 Apr; 125 (Suppl. 2): S163.
41. Kakkar VV, Balibrea JL, Martínez-González J, Prandoni P. Extended prophylaxis

- with bemiparin for the prevention of venous thromboembolism after abdominal or pelvic surgery for cancer: the CANBESURE randomized study. *J. Thromb. Haemost.* 8, 1223–1229 (2010).
42. 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.* 2012;10(5):807–14.
43. Cohen AT, Spiro TE, Buller HR, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 2013;368:513-523.
44. Raskob GE, van Es N, Segers A, Angchaisuksiri P, Oh D, Boda Z, et al. Edoxaban for venous thromboembolism in patients with cancer: results from a non-inferiority subgroup analysis of the Hokusai-VTE randomised, double-blind, double-dummy trial. *Lancet Haematol.* 2016;3(8):e379-87.
45. Glaxo Smith Kline. Prescribing information: ARIXTRA (fondaparinux sodium) Solution for subcutaneous injection. 2011.

### **Kısaltmalar**

CATS: Vienna Cancer and Trombosis Study

DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin

DVT: Derin ven trombozu

INR: Uluslararası normalleştirilmiş oran

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

PAI: Plazminojen aktivatör inhibitörü

PE: Pulmoner embolizm

uPAR: Ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörü

VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü

VKA: K vitamini antagonistleri

VTE: Venöz tromboembolizm