

Kanserle İlişkili Venöz Tromboemboli ve Pulmoner Emboli: Patofizyolojik Hususlar ve Klinik Yönetim

Cancer Associated Venous Thromboembolism and Pulmonary Embolism: Pathophysiological Considerations and Clinical Management

Ege GÜRLÜ¹, Stavros V. KONSTANTINIDES²

¹ Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Fakültesi Öğrencisi, İstanbul, Türkiye

² Johannes Gutenberg Üniversitesi, Tromboz ve Hemostaz Merkezi, Mainz, Almanya

Öz

Venöz tromboembolizm (VTE), toplumda sık görülen bir durumdur ve kendini derin ven trombozu (DVT), pulmoner emboli (PE), üst ekstremitte ven trombozu, splanchnik ven trombozu (SVT), serebral venöz tromboz (SVT) veya atipik bölgelerde tromboz olarak gösterebilir. Önemli morbidite ve mortalite ile ilişkili olabilmektedir. Kanserli hastalarda VTE insidansının arttığı ve bu durumdan farklı mekanizmaların sorumlu olduğu gösterilmiştir ancak bazı noktalar hala belirsizdir. Bu nedenle, endike olduğunda profilaksi uygulayarak bu tür olayları önlemek ve VTE oluşumu durumunda etkili yönetim stratejileri uygulamak çok önemlidir. Profilaksi, ayakta hasta için birincil profilaksi gibi bazı noktalarda kısmen tartışmalı bir konu olmaya devam etmektedir. Geçmiş yıllarda direkt oral antikoagülan (DOAC)'lar piyasaya sürüldü ancak kanser hastalarında kullanımları ile ilgili etkinlik ve güvenlik açısından cevaplanmamış sorular vardı. Ana güvenlik sorunu, majör kanama riskiydi ve etkinliği göstermenin ana amacı, semptomatik VTE veya ölümcül PE'nin tekrarının önlenmesi olarak tanımlandı. Bu sorulara doğru cevaplar bulmak için birçok klinik çalışma yapılmıştır. Bu makale, kanserle ilişkili venöz tromboembolizm ve pulmoner embolilerin patofizyolojisi ve klinik yönetimi ile ilgili önemli noktaları gözden geçirmeyi amaçlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kanser; venöz tromboemboli; pulmoner emboli

ABSTRACT

Venous thromboembolism (VTE) is a common entity in the population and its prevalence is even higher in patients with cancer. Venous thromboembolism may manifest itself as deep venous thrombosis (DVT) or pulmonary embolism (PE), or as thrombosis at atypical sites such as upper extremity vein thrombosis, splanchnic vein thrombosis (SVT), cerebral venous thrombosis (CVT) or other locations. It may be associated with significant morbidity and mortality. Many different mechanisms have been shown to be responsible for increased incidence of VTE among patients with cancer, but some points are still unclear. Therefore, preventing these events by administering prophylaxis when it is indicated and tailoring effective management strategies in case of VTE occurrence are crucial. Prophylaxis remains a partly controversial topic, and this especially true as far as primary prophylaxis for ambulatory patient is concerned. In the past years, direct oral anticoagulants (DOACs) were released into market but there were unanswered questions regarding their use in patients with cancer in terms of efficacy and safety. The main safety issue was the risk of major bleeding and the main goal for demonstrating efficacy defined as the prevention of recurrence of symptomatic VTE or fatal PE. Many clinical trials have been conducted to find accurate answers to these questions. This article aims to review important points about the pathophysiology and clinical management of cancer associated venous thromboembolism and pulmonary embolism.

Key Words: Cancer; venous thromboembolism; pulmonary embolism

Makale atfı: Gürlü E, Konstantinides SV. Kanserle ilişkili venöz tromboemboli ve pulmoner emboli: Patofizyolojik hususlar ve klinik yönetim. LLM Dergi 2023;7(2):43-50.

Yazışma Adresi

Ege GÜRLÜ

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İstanbul-Türkiye

Geliş: 05.04.2023 - **Kabul:** 13.07.2023

E-posta: egegurlu@gmail.com

GİRİŞ

Venöz tromboembolizm (VTE), normal popülasyonda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir ve kanserli hastalarda VTE epizodu geçirme riski normal popülasyona göre 4-7 kat daha fazladır (1,2). Venöz tromboembolizm, DVT veya PE şeklinde ortaya çıkabileceği gibi üst ekstremitelerde, serebral venlerde, splanknik venlerde ve retinal venlerde tromboz şeklinde de kendini gösterebilmektedir (3). Kanserle ilişkili VTE; kanser tedavisinin ertelenmesi veya kesilmesi, mortalite artışı, genel prognozda kötüleşme ve malignitesi olmayan hastalara göre yaşam kalitesinin düşmesi gibi olumsuz sonuçlara neden olabilmektedir (4,5).

EPİDEMİYOLOJİ

Avusturya popülasyonunda 2006-2007 yıllarında kanserli hastalarda VTE prevalansı %4.6 olarak bulunurken, kanser olmayan hastalarda prevalans çok daha düşük, %0.4 olarak bulunmuştur (6). Kanser hastalarında nüks oranlarının da daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Antikoagülasyona rağmen 12 aylık kümülatif tekrarlayan VTE insidansı kanserli hastalarda %21 ve kansersiz hastalarda %7 idi. Ayrıca, VTE kemoterapi alan hastalarda mortalite artışına neden olmaktadır. Türkiye'de 2008 yılında kanser tanısı olan 1003 hastayı içeren bir çalışmada VTE insidansı tanıdan sonraki altı aylık dönemde %2.8 olarak bulunmuştur (7). Türkiye'de yapılan başka bir kesitsel çalışmada kanser tanısı olan 1000 hastayı kapsayan insidental PE insidansı %4.6 olarak saptanmıştır (8).

Kanserli hastalarda VTE insidansı kanserin tipiyle ilişkilidir. Pankreas kanseri, VTE'ye en güçlü yatkınlığı göstermektedir ve onu beyin kanseri, yumurtalık kanseri ve mide kanseri izlemektedir (9). Kanserli hastalarda VTE için risk faktörleri hastayla ilgili, tümörle ilgili ve tedaviyle ilgili olarak kategorize edilebilir. Hastaya bağlı risk faktörleri ileri yaş, ırk, önceden VTE atağı geçirmiş olmak, kemoterapi öncesi yüksek trombosit sayısı, protrombotik mutasyonlar ve komorbid durumlardır (10,11). Tümörle ilişkili risk faktörleri, tümörün birincil bölgesini, tümörün derecesini, tanıdan bu yana geçen süreyi ve tümörün evresini içerir (10-13). Hastaların tanı konulduktan sonraki ilk bir yıl içinde VTE geliştirmeye daha yatkın oldukları bildirilmiştir (14). Tedaviye bağlı risk faktörleri cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, hormonal tedavi, antianjiyojenik ajanlar, eritropoet uyarıcı ajanlar, hastaneye yatış ve santral venöz kateterlerdir (10,11,15). Ayrıca bazı çalışmalar, immün kontrol noktası inhibitörlerini kullanan hastalarda VTE insidansının daha yüksek olduğunu göstermiştir ancak altta yatan patofizyolojik mekanizma net değildir (16-18).

PATOFİZYOLOJİ

Venöz tromboembolizm patofizyolojisi ile ilgili olarak geçmişte staz, hiperkoagülabilité ve endotel hasarından

oluşan Virchow Üçlemesi ortaya atılmış olsa da günümüzde enflamatuvar molekülün ve immün hücrelerin tromboz oluşumunda etkili olan ana etmenler oldukları düşünülmektedir (19). Pulmoner emboli ise pulmoner arterlerin herhangi bir nedenle tıkanması sonucu meydana gelir ve en sık sebebi ayrılmış bir derin ven trombozunun pulmoner arteri tıkanmasıdır (20).

Patofizyolojik mekanizmaların çoğu, kanserle ilişkili olmayan VTE ile aynı olsa da, kanserle ilişkili VTE'ye özgü bazı mekanizmalar vardır. Malignite durumunda pıhtılaşma kaskadı ve trombositler daha aktif hale gelir ve trombosit, lökosit gibi bazı kan hücrelerinin sayısı artar. Ayrıca doku faktörü ve podoplanin gibi trombozu kolaylaştırabilecek bazı proteinlerin ekspresyonu da artar. Trombositozun yanı sıra trombosit aktivasyonunun bazı biyobelirteçlerinin ve IL-6'nın kanser hastalarında arttığı gösterilmiştir (4,21). Önceki çalışmalarda lökositozun VTE ile ilişkili olduğu ve hem nötrofil hem de monosit düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (4). Aktive edilmiş nötrofiller, nötrofil hücre dışı tuzaklarını (NET'ler) serbest bırakabilir ve aktive edilmiş monositler, doku faktörünü (TF) eksprese edebilir, dolayısıyla bu mekanizmalarla trombozu arttırabilirler (4). Ayrıca TF ekstrasellüler veziküller tarafından da taşınabilir (4). Trombosit reseptörü C-tipi lesitin reseptörü için bir ligand olan podoplanin, trombosit aktivasyonunu tetikler ve tümör hücreleri, enflamatuvar makrofajlar ve kanser ilişkili fibroblastlar tarafından eksprese edilir (4).

Derin ven trombozu, PE ile sonuçlanırsa pulmoner arter basıncını arttırıp sağ ventrikül basıncının aşırı artmasına sebep olarak sağ ventrikül yetmezliğine yol açar.

BELİRTİ ve BULGULAR

Kanserli hastalarda VTE, etkilediği organa veya vücut bölümüne bağlı olarak çeşitli semptomlara neden olabilir. Derin ven trombozunda en sık görülen belirti ve bulgular ağrı, şişlik ve eritemdir (4). Hasta PE ile başvurursa, en sık görülen yakınmalar nefes darlığı, göğüs ağrısı ve öksürüktür. Ancak PE ile başvuran hastalarda şok, aritmi, senkop gibi şiddetli bulgularla karşılaşılabilir (9). Karın ağrısı, baş ağrısı ve görme kaybı sırasıyla splanknik ven trombozu, serebral ven trombozu ve retinal ven tıkanıklığı durumunda en sık görülen yakınmalardır (3).

TANI VE KLİNİK YAKLAŞIM

Pulmoner emboli ön tanılı hasta stabil ve normotansif ise önerilen algoritmalar izlenerek tanı konulmalıdır (22). Gereksiz test ve müdahalelerden kaçınmak için, Geneva Skoru (Tablo 1) hesaplanmalıdır (23). Düşük olasılıklı durumlarda, PE'yi dışlamak için D-dimer seviyeleri kullanılmalıdır (23).

Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyogram (BTPA) kesin tanı yöntemidir. Ancak radyasyon ve kontrast madde

Tablo 1. Modifiye geneva skoru

Klinik Parametre		Puan	
65 yaş ve üzeri		1	
Hemoptizi		2	
Aktif malignite		2	
Son bir ay içinde cerrahi ya da kemik fraktürü öyküsü		2	
Daha önce PE ya da VTE öyküsü		3	
Tek taraflı alt ekstremitede ağrı		3	
Kalp hızı	Dakikada 75-94	3	
	Dakikada 95 ve üzeri	5	
Klinik olasılık	Üç seviye skoru	Düşük	0-3 puan
		Orta	4-10 puan
		Yüksek	11 puan ve üzeri
	İki seviye skoru	Düşük	0-5 puan
Yüksek		6 puan ve üzeri	

WBC: Beyaz kan hücresi.

ile ilgili riskleri olduğundan PE olasılığının düşük olduğu durumlarda, D-dimer testi pozitif olmadıkça kullanılması önerilmez. V/Q sintigrafisi kesin sonuç veren bir yöntem olsa da anstabil hastalarda uygulanmaması önerilir (22). Girişimsel pulmoner anjiyografi PE tanısında sık kullanılmamaktadır ancak gelecekte kateter bazlı tedavi seçeneklerinin gelişmesi ile daha popüler hale gelebileceği düşünülmektedir (22). Pulmoner embolili hastalarda, sağ ventrikül (RV) basıncı aşırı yüklenmesi nedeniyle sağ ventrikül dilatasyonu, anormal septal hareket, McConnell bulgusu, şişmiş IVC, triküspit yetersizliği, artmış pulmoner arter sistolik basıncı, azalmış triküspit anüler düzlem sistolik gezinimi, 60/60 işareti ekokardiyografide gözlenebilecek bulgulardan bazılarıdır (24,25).

Şüpheli PE'de, yaklaşım hastanın klinik durumuna bağlıdır. Hemodinamik instabilite durumunda tanı konmadan önce tedaviye başlanmalıdır. Hemodinamik instabilite şu durumlardan en az birinin varlığı olarak tanımlanır: kardiyak arrest, obstrüktif şok ve kalıcı hipotansiyon (22).

Pulmoner Embolinin Akut Faz Yönetimi

Pulmoner embolinin akut fazında, oksijen saturasyonu %90'ın altındaysa ek oksijen başlanmalıdır. Şiddetli hipoksemi durumunda yüksek akışlı oksijen ve mekanik ventilasyon gerekebilmektedir (26,27). Hasta non-invaziv ventilasyonu tolere edemiyorsa hipoksemiye düzeltmek için entübasyon düşünülmelidir. Santral venöz basınç (CVP) düşükse, %0.9 NaCl veya Ringer laktat ile sıvı yüklemesi RV yetmezliğini iyileştirebilir ancak fazla sıvının RV'yi arttırma olasılığı vardır (28). Vazopresörler genellikle reperfüzyonla birlikte gereklidir. Noradrenalin (0.2-1.0 mcg/kg/dk) ve dobutamin (2-20 mcg/kg/dk) vazopresör olarak kullanılabilir. Noradrenalin aşırı vazokonstriksiyona bağlı olarak

doku hipoksisine neden olabileceğinden sadece şok sırasında önerilmektedir (25). Ayrıca dobutamin, aritmilere neden olabileceği ve noradrenalin olmadan uygulandığında hipotansiyona neden olabileceği için dikkatli uygulanmalıdır. Veno-arteriyel ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (VA-ECMO) kullanılarak dolaşımın mekanik olarak desteklenmesi, dolaşım kollapsı veya refrakter obstrüktif şoku olan hastalarda reperfüzyon tedavisi için hayat kurtarıcı bir sırt oluşturma yöntemi olabilir ancak ECMO kullanımına bağlı kanama ve enfeksiyonlar görülebilir. Sistemik tromboliz daha hızlı trombüs çözünmesine yol açar ve prognozu iyileştirebilir (29). Ancak artmış intrakraniyal ve majör ekstrakraniyal kanama sıklığı ile ilişkilidir (30). Perkütan katetere yönelik tedavi (tromboliz veya embolektomi) ve cerrahi embolektomi, sistemik trombolize alternatif tedavi yöntemleri olarak düşünülebilir.

VTE'nin birincil profilaksisi

Primer profilaksinin etkinliği bugüne kadar pek çok klinik çalışmada gösterilmiştir ancak plasebo grubuna göre artmış majör kanama olayları bildirilmiştir (31-35). Primer profilaksi, hastanede yatan hastalar ve ayaktan hastalar için ikiye ayrılabilir. Bunun yanında, hastanede yatan hastalarda primer profilaksi, cerrahi hastalarda ve medikal hastalarda primer profilaksi olarak da ayrılabilir. Bugüne kadar, hastanede yatan kanserli tıbbi hastalar için birincil profilaksiye odaklanmış randomize klinik çalışma yoktur, bu nedenle kılavuzlardaki önerilerin kanıt düzeyi güçlü değildir (36). Hastanede yatan medikal hastalar için düşük moleküler ağırlıklı heparin (LMWH) ile farmakolojik tromboprofilaksi önerilir. 2021 American Society of Hematology Guidelines (10)'a göre hastalar taburcu olduktan sonra profilaksi kesilmelidir. LMWH ve fraksiyone olmayan heparin (UFH) ile tedavi edilen gruplar arasında DVT ve PE mortalite ve insi-

dansını azaltma açısından anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür (37,38). Bununla birlikte, öngörülebilir farmakokinetiği ve daha kolay uygulanması nedeniyle (sürekli intravenöz infüzyon yerine günde bir veya iki kez subkütan enjeksiyon), LMWH, UFH'ye tercih edilir (31). Şiddetli böbrek yetmezliği durumlarında da UFH kullanılabilir.

Cerrahi hastalarda tromboprofilaksinin etkili olduğu birçok klinik çalışmada ve meta-analizde gösterilmiştir (39). 2021 ASH Kılavuzu'na (10) göre tromboprofilaksi seçimi hastanın kanama riskine bağlı olmalıdır. Hastanın kanama riski düşükse ve hastada başka kontrendikasyon yoksa farmakolojik antikoagülasyon başlanmalıdır (40). Ancak beyin cerrahisi sonrası gibi yüksek kanama riski olan durumlarda, tromboprofilaksi yöntemi olarak mekanik antikoagülasyon seçilebilir (10). Ayrıca, preoperatif tromboprofilaksi yerine postoperatif tromboprofilaksi tercih edilmeli ve antikoagülan ilaç olarak LMWH önerilmektedir (10,40). Büyük abdominal veya pelvik cerrahide daha uzun profilaksi süreleri önerilir (10).

Khorana skoruna (Tablo 2) göre ayaktan kanserli bir hastanın tromboz açısından yüksek riski mevcutsa, parenteral veya oral tromboprofilaksi başlanması uygun olabilir (10). Khorana skoru beş farklı parametre ile belirlenir (primer tümör bölgesi, kemoterapi öncesi trombosit sayısı, kemoterapi öncesi hemoglobin konsantrasyonu, eritropoiez uyarıcı ajanlar ve kemoterapi öncesi lökosit sayısı) (41). Üçten yüksek bir Khorana skoru, hastanın VTE geliştirme açısından yüksek risk altında olduğunu gösterir. AVERT çalışmasında (33), yüksek riskli ayaktan hastalarda apiksaban profilaksisi yapılan olgularda VTE insidansının düşük ancak plasebo alan gruba oranla majör kanama olaylarının insidansının daha yüksek olduğu bulunmuştur. CASSINI çalışmasında (34), plaseboya kıyasla rivaroksaban grubunda daha az VTE olayı rapor edilmiş ve gruplar arasında majör kanama olaylarında anlamlı bir farklılık bildirilmemiştir. Bu durumda, VTE riskini değerlendirmek için Khorana puanı yerine Viyana VTE Risk Değerlendirme Puanı kullanılabilir (42). Viyana VTE Risk Değerlendirme Puanı'nda iki ek parametre vardır (D-dimerler, sP-selektin).

Multipl miyelomlu hastalar, immünomodülatörlerin kullanımına bağlı olarak tromboz geliştirmeye yatkındır. Bu ilaçların kullanımı, artmış plazma faktör VIII ve vWF seviyeleri ile ilişkilidir (43). Hastalar immünomodülatör ilaçlarla tedavi edilirken düşük doz ASA, sabit doz VKA veya LMWH ile antikoagülasyon almalıdır (10,40). LMWH seçilmelidir (10). ASA alan hastalar aynı zamanda steroid kullanıyorsa kanama eğilimi yüksektir (10). Kalıcı santral venöz kateteri olan hastalarda farmakolojik veya mekanik tromboprofilaksi rutin olarak önerilmemektedir (10,40).

Venöz tromboembolizmin tedavisi

Direkt oral antikoagülanlar, kanserli hastalarda VTE'nin başlangıç tedavisi ve ikincil profilaksisi için kullanılabilir. Başlangıç tedavisi için LMWH'nin hem UFH hem de fondaparinuxa üstün olduğu gösterilmiştir. Direkt oral antikoagülanlar ayrıca, kanserle ilişkili VTE'ye odaklanan çalışmaların bir meta-analizinde (Tablo 3) nüksü önlemede LMWH'den daha üstün olduklarının gösterildiği gibi ilk 3-6 ayda tedavi için tavsiye edilmektedir. G1 maligniteli hastaların kanama açısından yüksek risk altında olduğu göz önünde bulundurulmalıdır, bu nedenle DOAC'lar (kısaltmalar için Tablo 4'e bakabilirsiniz) bu hastalarda önemli kanamalara neden olabilir. Caravaggio çalışmasında (44), apiksaban ve dalteparin karşılaştırılmış ve iki tedavi grubu arasında kanama olaylarının insidansı açısından farklılık saptanmamıştır. Bu nedenle, apiksabanın LMWH'ye kıyasla güvenli ve etkili bir alternatif olduğu sonucuna varmıştır.

Venöz tromboembolizmin sekonder profilaksisi

Daha önceki bir randomize kontrollü çalışmada (45), edoksaban, VTE nüksünün ve majör kanamanın bileşik sonucu açısından dalteparinden daha aşağı değildi. Birleşik Krallık'ta yürütülen bir klinik çalışmada (46), rivaroksabanın dalteparinden daha az VTE nüksü ile ilişkili olduğu ancak klinik olarak daha yüksek majör olmayan kanama (CRNMB) ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bir DOAC ile sekonder profilaksi için uzatılmış antikoagülasyon tedavisi şu anda VTE epizodu geçiren kanser hastalarına odaklanan çalışmalarda test edilmektedir.

Tablo 2. Khorana risk skoru

Hasta özellikleri	Risk skoru	
Kan lokalizasyonu	Çok yüksek risk (pankreas, mide)	2
	Yüksek risk (akciğer, lenfoma, jinekolojik, mesane, testis)	1
Kemoterapi öncesi trombosit değeri >350.000/microL		1
Kemoterapi öncesi hemoglobin değeri <100 g/dL ya da kırmızı kan hücresi büyüme faktörü kullanımı		1
Kemoterapi öncesi lökosit değeri >11.000 microL		1
Vücut kitle endeksi (>35 kg/m ²)		1
0 puan: Düşük derece VTE riski		
1-2 puan: Orta derece VTE riski		
3 puan ve üzeri: Yüksek derece VTE riski		

Tablo 3. Kanser ilişkili VTE ile ilgili randomize kontrollü çalışmalar

Çalışma adı ve yılı	Uygulanan tedavi	Başlangıç özellikleri	Çalışma sonuçları		
CARAVAGGIO (2020)	Apixaban n= 576	İndeks olay	Apixaban: 304	Rekürren VTE	Apixaban: 32
			Dalteparin: 334		Dalteparin: 46
		Raslantısal VTE	Apixaban: 116	Majör kanama	Apixaban: 22
			Dalteparin: 114		Dalteparin: 23
	Dalteparin n= 579	Geçmiş VTE	Apixaban: 45	CRNMB	Apixaban: 52
			Dalteparin: 61		Dalteparin: 35
		Metastatik hastalık	Apixaban: 389	Tüm nedenlere bağlı ölüm	Apixaban: 135
			Dalteparin: 396		Dalteparin: 153
	Gİ kanser	Apixaban: 188			
		Dalteparin: 187			
Adam-VTE (2020)	Apixaban n= 150	İndeks olay	Apixaban: 81	Rekürren VTE	Apixaban: 0
			Dalteparin: 75		Dalteparin: 5
		Raslantısal VTE	Apixaban	Majör kanama	Apixaban: 0
			Dalteparin		Dalteparin: 2
	Dalteparin n= 150	Geçmiş VTE	Apixaban: 8	CRNMB	Apixaban: 9
			Dalteparin: 12		Dalteparin: 7
		Metastatik hastalık	Apixaban: 96	Tüm nedenlere bağlı ölüm	Apixaban: 23
			Dalteparin: 97		Dalteparin: 15
	Gİ kanser	Apixaban: 48			
		Dalteparin: 57			
Select-D (2018)	Rivaroxaban n= 203	İndeks olay	Rivaroxaban: 150	Rekürren VTE:	Rivaroxaban: 7
			Dalteparin: 145		Dalteparin: 17
		Raslantısal VTE	Rivaroxaban: 108	Majör kanama	Rivaroxaban: 11
			Dalteparin: 105		Dalteparin: 6
		Geçmiş VTE	Rivaroxaban	CRNMB:	Rivaroxaban: 25
			Dalteparin		Dalteparin: 7
	Dalteparin n= 203	Metastatik hastalık	Rivaroxaban: 118	Tüm nedenlere bağlı ölüm	Rivaroxaban: 48
			Dalteparin: 118		Dalteparin: 56
		Gİ kanser	Rivaroxaban: 94		
			Dalteparin: 86		
Hokusai VTE Cancer (2018)	Edoxaban n= 522	İndeks olay	Edoxaban: 328	Rekürren VTE	Edoxaban: 34
			Dalteparin: 329		Dalteparin: 46
		Raslantısal VTE	Edoxaban: 167	Majör kanama:	Edoxaban: 29
			Dalteparin: 173		Dalteparin: 17
		Geçmiş VTE	Edoxaban: 49	CRNMB	Edoxaban: 64
			Dalteparin: 63		Dalteparin: 43
	Dalteparin n= 524	Metastatik hastalık	Edoxaban: 274	Tüm nedenlere bağlı ölüm	Edoxaban: 140
			Dalteparin: 280		Dalteparin: 127
		Gİ kanser	Edoxaban: 165		
			Dalteparin: 140		

VTE: Venöz tromboembolizm, CRNMB: Klinik açıdan önemli majör olmayan kanama.

Tablo 4. Kısaltma tablosu

Kısaltma	Anlamı
VTE	Venöz tromboembolizm
DVT	Derin ven trombozu
PE	Pulmoner emboli
SVT	Splanknik ven trombozu
CVT	Serebral ven trombozu
DOAC	Direkt oral antikoagülan
NET	Nötrofil ekstrasellüler tuzak
TF	Doku faktörü
RV	Sağ ventrikül
LMWH	Düşük molekül ağırlıklı heparin
UFH	Fraksiyone olmayan heparin

SONUÇ

Sonuç olarak hastanede yatan kanser hastalarına tromboprofilaksi başlanmalıdır. Profilaksi modalitesi tromboz riski ve kanama riskine göre belirlenmelidir. Sistemik tedavi alan ayaktan hastalar için Khorana skoru hesaplanarak hastanın tromboz riski tahmin edilmelidir. Kanserli hastalarda VTE tedavisi için DOAC'lar düşünülmelidir. Ancak kanama riskinin yüksek olduğu durumlarda (gastrointestinal malignite) dikkatli uygulanmalıdırlar (48). Bazı kanser ilaçları CYP3A4 veya P-gp gibi molekülleri indükleyerek ya da inhibe ederek kandaki düzeylerini etkilemektedir (47,48). Ancak Caravaggio çalışmasında VTE rekürrensini anlamlı bir şekilde etkilemedikleri gösterilmiştir (47). Tedavi maliyetleri de tedavi seçiminde belirleyici olabilmektedir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

- Gervaso L, Dave H, Khorana AA. Venous and arterial thromboembolism in patients with cancer: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncology* 2021;3(2):173-90. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.03.001>
- Mukai M, Oka T. Mechanism and management of cancer-associated thrombosis. *J Cardiol* 2018;72(2):89-93. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2018.02.011>
- Donadini MP, Ageno W. Unusual site thrombosis. *Semin Hematol* 2011;48(4):264-70. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2011.08.005>
- Khorana AA, Mackman N, Falanga A, Pabinger I, Noble S, Ageno W, et al. Cancer-associated venous thromboembolism. *Nat Rev Dis Primers* 2022;8(1):11. <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00336-y>
- Kim MS, Chang H, Lee SY, Shin SH, Park H, Chang SA, et al. Differential clinical manifestations and clinical outcome of cancer-related pulmonary embolism. *Korean J Intern Med* 2020;35(2):360-8. <https://doi.org/10.3904/kjim.2018.267>

- Grilz E, Posch F, Nopp S, Königsbrügge O, Lang IM, Klimek P, et al. Relative risk of arterial and venous thromboembolism in persons with cancer vs. persons without cancer-a nationwide analysis. *Eur Heart J* 2021;42(23):2299-307. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab171>
- Erdem E. Kanser hastalarında tromboz sıklığı (Tez). Available from: <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezDetay.jsp?id=dAN-W6dpZPr4ri1COKDP4TQ&no=lmTeAe4FbolszsfHy-gFw>
- Deniz MA, Deniz ZT, Adin ME, Akil F, Turmak M, Urakci Z, et al. Detection of incidental pulmonary embolism with multi-slice computed tomography in cancer patients. *Clin Imaging* 2017;41:106-11. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2016.10.018>
- Bauer, KA. Risk and prevention of venous thromboembolism in adults with cancer. In: Leung LLK, Tirnauer JS, eds. *UpToDate*; 2022.
- Lyman GH, Carrier M, Ay C, Di Nisio M, Hicks LK, Khorana AA, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: Prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv* 2021;5(4):927-74. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003442>
- Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005;293(6):715-22. <https://doi.org/10.1001/jama.293.6.715>
- Ahlbrecht J, Dickmann B, Ay C, Dunkler D, Thaler J, Schmidinger M, et al. Tumor grade is associated with venous thromboembolism in patients with cancer: Results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol* 2012;30(31):3870-5. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.40.1810>
- Lee AYY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: Risks and outcomes. *Circulation* 2003;107(23 Suppl 1):17-21. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000078466.72504.AC>
- Qdaisat A, Kamal M, Al-Breiki A, Goswami B, Wu CC, Zhou S, et al. Clinical characteristics, management, and outcome of incidental pulmonary embolism in cancer patients. *Blood Adv* 2020;4(8):1606-14. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001501>
- 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* 2000;160(6):809-15. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.6.809>
- Moik F, Chan WE, Wiedemann S, Hoeller C, Tuchmann F, Aretin MB, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of venous and arterial thromboembolism in immune checkpoint inhibitor therapy. *Blood* 2021;137(12):1669-78. <https://doi.org/10.1182/blood.2020007878>
- Sussman TA, Li H, Hobbs B, Funchain P, McCrae KR, Khorana AA. Incidence of thromboembolism in patients with melanoma on immune checkpoint inhibitor therapy and its adverse association with survival. *J Immunother Cancer* 2021;9(1):e001719. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001719>
- Roopkumar J, Swaidani S, Kim AS, Thapa B, Gervaso L, Hobbs BP, et al. Increased incidence of venous thromboembolism with cancer immunotherapy. *Med (New York, NY)* 2021;2(4):423-34. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2021.02.002>
- Colling ME, Tourdot BE, Kanthi Y. Inflammation, infection and venous thromboembolism. *Circ Res* 2021;128(12):2017-36. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318225>
- Giordano NJ, Jansson PS, Young MN, Hagan KA, Kabrhel C. Epidemiology, pathophysiology, stratification, and natural history of pulmonary embolism. *Tech Vasc Interv Radiol* 2017;20(3):135-40. <https://doi.org/10.1053/j.tvir.2017.07.002>

21. Noble S, Pasi J. Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis. *Br J Cancer* 2010;102:2-9. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605599>
22. Donadini MP, Ageno W. Unusual site thrombosis. *Semin Hematol* 2011;48(4):264-70. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2011.08.005>
23. Konstantinides S, Mavroumani A, Hobohm L. Diagnosis and treatment of pulmonary embolism. *Herz* 2021;46(6):589-604. <https://doi.org/10.1007/s00059-021-05078-3>
24. Alerhand S, Sundaram T, Gottlieb M. What are the echocardiographic findings of acute right ventricular strain that suggest pulmonary embolism? *Anaesth Crit Care Pain Med* 2021;40(2):100852. doi:10.1016/j.accpm.2021.100852
25. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020;41(4):543-603. doi:10.1093/eurheartj/ehz405
26. Messika J, Goutorbe P, Hajage D, Ricard JD. Severe pulmonary embolism managed with high-flow nasal cannula oxygen therapy. *Eur J Emergency Med* 2017;24(3):230-2. <https://doi.org/10.1097/MEJ.0000000000000420>
27. Lacroix G, Pons F, D'Aranda E, Legodec J, Romanat PE, Goutorbe P. High-flow oxygen, a therapeutic bridge while awaiting thrombolysis in pulmonary embolism? *Am J Emerg Med* 2013;31(2):463.e1-2. doi:10.1016/j.ajem.2012.08.030
28. Lacroix G, Pons F, D'Aranda E, Legodec J, Romanat PE, Goutorbe P. High-flow oxygen, a therapeutic bridge while awaiting thrombolysis in pulmonary embolism? *Am J Emerg Med* 2013;31(2):463.e1-2. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2012.08.030>
29. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet (Engl)* 1993;341(8844):507-11. doi:10.1016/0140-6736(93)90274-k
30. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014;370(15):1402-11. doi:10.1056/NEJMoa1302097
31. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, Verso M, Mandalà M, Cavanna L, 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):943-9. doi:10.1016/S1470-2045(09)70232-3
32. Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, Fisher W, Lassen MR, Mismetti P, et al. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N Engl J Med* 2012;366(7):601-9. doi:10.1056/NEJMoa1108898
33. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, Tagalakis V, Shivakumar S, Schattner A, et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2019;380(8):711-9. doi:10.1056/NEJMoa1814468
34. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, Vadhan-Raj S, Riess H, Wun T, et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. *N Engl J Med* 2019;380(8):720-8. doi:10.1056/NEJMoa1814630
35. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, Vadhan-Raj S, Riess H, Wun T, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med* 2019;380(8):720-8. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814630>
36. Carrier M, Khorana AA, Moretto P, Le Gal G, Karp R, Zwicker JI. Lack of evidence to support thromboprophylaxis in hospitalized medical patients with cancer. *Am J Med* 2014;127(1):82. doi:10.1016/j.amjmed.2013.09.015
37. Haas S, Schellong SM, Tebbe U, Gerlach HE, Bauersachs R, Melzer N, et al. Heparin based prophylaxis to prevent venous thromboembolic events and death in patients with cancer - a subgroup analysis of CERTIFY. *BMC Cancer* 2011;11(1):316-22. doi:10.1186/1471-2407-11-316
38. Harenberg J, Roebruck P, Heene DL. Subcutaneous low-molecular-weight heparin versus standard heparin and the prevention of thromboembolism in medical inpatients. The Heparin Study in Internal Medicine Group. *Haemostasis* 1996;26(3):127-39. doi:10.1159/000217198
39. Li YD, Li HD, Zhang SX. Effect of thromboprophylaxis on the incidence of venous thromboembolism in surgical patients with colorectal cancer: A meta-analysis. *Int Angiol* 2020;39(5):353-60. doi:10.23736/S0392-9590.20.04321-7
40. Farge D, Frere C, Connors JM, Khorana AA, Kakkar A, Ay C, et al. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncol* 2022;23(7):e334-e47. doi:10.1016/S1470-2045(22)00160-7
41. Li YD, Li HD, Zhang SX. Effect of thromboprophylaxis on the incidence of venous thromboembolism in surgical patients with colorectal cancer: A meta-analysis. *Int Angiol* 2020;39(5):353-60. <https://doi.org/10.23736/S0392-9590.20.04321-7>
42. Thaler J, Ay C, Pabinger I. Venous thromboembolism in cancer patients - risk scores and recent randomised controlled trials. *Thromb Haemost* 2012;108(6):1042-8. doi:10.1160/TH12-04-02
43. Lapietra G, Serrao A, Fazio F, Petrucci MT, Chistolini A. Venous thromboembolism prophylaxis in patients with multiple myeloma: where are we and where are we going? *J Thromb Thrombolysis* 2021;52(2):584-9. doi:10.1007/s11239-020-02354-
44. Ageno W, Vedovati MC, Cohen A, Huisman M, Bauersachs R, Gussoni G, et al. Bleeding with apixaban and dalteparin in patients with cancer-associated venous thromboembolism: Results from the caravaggio study. *Thromb Haemost* 2021;121(5):616-24. doi:10.1055/s-0040-1720975
45. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;378(7):615-24. doi:10.1056/NEJMoa1711948
46. Ageno W, Vedovati MC, Cohen A, Huisman M, Bauersachs R, Gussoni G, et al. Bleeding with apixaban and dalteparin in patients with cancer-associated venous thromboembolism: Results from the caravaggio study. *Thromb Haemost* 2021;121(5):616-24. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1720975>
47. Athanazio RA, Ceresetto JM, Marfil Rivera LJ, Cesarman-Maus G, Galvez K, Marques MA, et al. Direct oral anticoagulants for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: A Latin American perspective. *Clin Appl Thromb Hemost* 2022;28. doi:10.1177/10760296221082988
48. Ay C, Beyer-Westendorf J, Pabinger I. Treatment of cancer-associated venous thromboembolism in the age of direct oral anticoagulants. *Ann Oncol* 2019;30(6):897-907. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz111>