Senkron Derin Ven Trombozu ve Pulmoner Embolisi Olan Mide Kanserli Hasta: Olgu Sunumu

Synchronous Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism in Stomach Cancer Patient: Case Report

Kağan GÖKÇE[1], Cihan AYDIN[1], Emrah DOĞAN[2], Serkan YAZMAN[3]

[1]Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Muğla
[2]Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Muğla
[3]Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi Kliniği, Muğla

Öz

Venöz tromboemboli (VTE), derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE)'den oluşur. VTE'nin genel popülasyonda yıllık görülme oranı her 100.000'de 117'dir. VTE önemli bir morbidite ve mortalite kaynağıdır. Kanserle ilişkili gelişen VTE'nin görülme insidansı daha fazladır ve sonuçları daha dramatiktir. Mide kanseri en sık görülen ve ölüme yol açan altıncı kanser tipidir. Mide kanserinin en sık görülen histolojik subtipi adenokarsinomdur. Mide kanseri, pankreas ve akciğer kanserinden sonra kansere bağlı tromboemboli riski en yüksek olan üçüncü kanser tipidir. Kansere bağlı gelişen VTE'de esas tedavi düşük molekül ağırlıklı heparindir (DMAH). Bu vaka takdiminin amacı; DMAH tedavisi altında ameliyat edilen, 76 yaşında, senkron venöz trombozu ve pulmoner embolisi olan mide kanserli erkek hastayı sunmaktır.

Anahtar Kelimeler: Derin Ven Trombozu, Mide Kanseri, Pulmoner Emboli

Abstract

Venous thromboembolism (VTE) consists of deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE). The annual incidence of VTE in the general population is 117 per 100000. VTE is an important cause of morbidity and mortality. The incidence of cancer-associated VTE is higher and the results are more dramatic. Stomach cancer is the sixth most common type of cancer that causes death. The most common histological subtype of stomach cancer is adenocarcinoma. Stomach cancer is the third type of cancer that has the highest risk of cancer related thromboembolism after pancreatic and lung cancer. The main treatment in cancer related VTE is low molecular weight heparin (LMWH). The aim of this case report is to present a 76 years old male patient with stomach cancer, synchronous venous thrombosis and pulmonary embolism, who underwent surgery under LMWH treatment.

Keywords: Deep Venous Thrombosis, Pulmonary Embolism, Stomach Cancer

Giriş

Kanser hastaları venöz tromboemboli (VTE) açısından 4.1-6.5 kat artmış risk oranına sahiptirler. Bu hasta grubunda VTE'in yıllık görülme insidansı yaklaşık olarak 200'de 1'dir. Kanser hastaları, kanser olmayan hastalarla karşılaştırıldığında VTE açısından daha yüksek rekürrens oranına sahiptirler ve antikoagülan tedavinin başarısızlık oranı kanser hastalarında daha yüksektir. VTE geçiren kanser hastaları daha kötü prognoz gösterirler ve kanser olmayan VTE hastaları ile kıyaslandıklarında üç kat artmış mortaliteye sahiptirler. Kanser kendi başına koagülabiliteyi arttırıcı bir etkendir. Kanser hastalarında VTE, kanserin kendi progresyonundan sonra başta gelen bağımsız ikinci ölüm nedenidir (1). Kanser tiplerine göre VTE görülme oranları değişkenlik gösterir; en yüksek oran 98/1000 ile pankreas kanserindedir, ikinci sırada 44/1000 ile akciğer kanseri, üçüncü sırada ise 37/1000 ile mide kanseri gelir. Mide kanserinin en sık görülen histolojik alt grubu adenokarsinomdur. Mide kanseri dünyada ölüme yol açan 3. kanser tipidir. Mide kanserinin küratif tedavisi cerrahidir. Kanamaya ya da obstrüksiyona yol açan mide kanserlerinde cerrahi kaçınılmazdır (2). VTE riski hormonoterapi ve kemoterapi gören kanser hastalarında önemli ölçüde artmaktadır (3). Kanserli hastaların %4'ü ile %20'si en azından bir kez VTE ile karşılaşırlar (4). Venöz tromboza en sık yol açan distal derin venlerdir. Her 10 derin ven trombozu (DVT) vakasından 1 tanesi pulmoner emboli (PE)'ye sebep olmaktadır (5). DVT ve PE tanılarında alt ekstremite renkli doppler ultrasonografi, yüksek sensitivitesiyle (%97-100) D-Dimer ölçümü ve anjio toraks bilgisayarlı tomografi standart tanı yöntemleridir (6).

	ORCID No
Kağan GÖKÇE	0000-0003-4712-0512
Cihan AYDIN	0000-0001-9606-4428
Emrah DOĞAN	0000-0002-9446-2294
Serkan YAZMAN	0000-0002-6035-1123

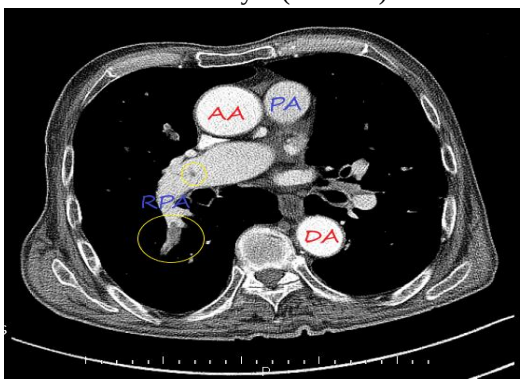
Başvuru Tarihi / Received: 01.10.2018
Kabul Tarihi / Accepted : 31.10.2018

Adres / Correspondence : Kağan GÖKÇE
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Muğla
e-posta / e-mail : kgngkc@hotmail.com

Olgu

76 yaşında erkek hasta yutma güçlüğü nedeniyle kliniğimize başvurdu. Hasta son 1 ayda yaklaşık 10 kilo kaybetmişti ve kaşektik görünümdeydi. Sistemik muayenesinde patolojik bulguya rastlanmadı. Daha öncesinde DVT öyküsü vardı. Proflaktik olarak enoksaparin sodyum 40 mg (4000 anti-Xa IU) 2x1 tedavisi başlandı. Yapılan intravenöz kontrastlı tüm batın ve toraks bilgisayarlı tomografilerinde özofagogastrik bileşkede; mide kardiya kesiminde 35 mm kalınlığında kitlesel lezyon saptandı. Perigastrik lenf nodları metastaz açısından şüphe uyandırır görünümdeydi. Batın içi

ve akciğerlerde solid organ metastazı düşünülmedi. Hastaya yapılan üst gastrointestinal sistem endoskopisinde, özofagogastrik bileşkede tümör olduğu ve tümörün gastroskopun mideye geçişine izin vermediği görüldü. Bileşke zorlanarak geçildi, retrofleksiyonda mukoza normal görünümdeydi. Mukoza altından derin çoklu biyopsiler yapıldı. Ameliyat öncesi hazırlık aşamasında total paranteral nutrisyon verildi ve hastanın yutma güçlüğü şikâyetinin giderek arttığı gözlendi. Sol bacağında ağrı ve şişlik tespit edilen hastaya alt ekstremite renkli doppler ultrasonografi tetkiki yapıldı. Sol popliteal ven ve dallarında hiperekojen trombüse ait görünümler izlenmekteydi. Popliteal ven kompresyon augmentasyon cevapları kaybolmuştu. Sol femoral ven akımları hiyatus adduktoryus superior kesiminde izlenmekte olup distalde trombüs popliteal ven ana çıkışına kadar vizualizeydi. Solunum sıkıntısı tarfileyen ve D-dimer değeri 8382 ng/dl olan hasta için pulmoner emboli ön tanısı ile toraks anjio bilgisayarlı tomografi tetkiki yapıldı. Sağ pulmoner arterde sağ interlobar pulmoner arter dalında ve sağ ana pulmoner arterde trombüs ile uyumlu hipodens dolum defektleri izlenmekteydi. DVT da mevcut olan hastada radyolojik bulgular pulmoner emboli lehineydi (Resim 1).



Resim 1. Büyük ve Küçük Sarı Halka: Emboli alanları, AA: Asendan Aorta, DA: Desendan Aorta, PA: Pulmoner Arter, RPA: Sağ Pulmoner Arter

Enoksaparin sodyum 60 mg (6000 anti-Xa IU) 2x1 tedavisi başlandı. Biyopsi sonucu taşlı yüzük hücreli adenokarsinom olarak raporlandı. Adenokarsinom tanısının submukozal derin biyopsilerle konmuş olması dikkat çekiciydi. Hastanın tükrüğünü yutamayacak derecedeki obstrüksiyonu gözönünde bulundurularak, hasta düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) tedavisi altında ameliyat edildi. Transdiyafragmatik distal özofajektomi, total gastrektomi ve D2 lenf nodu diseksiyonu uygulandı. R-Y özofagojejunostomi ile rekonstrüksiyon yapıldı. Ameliyat sonrası 12. saatte enoksaparin sodyum 60 mg (6000 anti-Xa IU) 2x1 tedavisine yeniden başlandı. Patoloji raporunda cerrahi sınırların negatif olduğu gözlendi. Tümör serozaya invazeydi ve diseke edilen 15 lenf nodundan 8 tanesinde metastaz olduğu görüldü. Yoğun bakım ve servis takiplerinin ardından komplikasyon gelişmeyen hasta, mevcut DMAH tedavisi ile kemoterapi planlanarak taburcu edildi. Hasta ameliyat sonrası ikinci ayında DMAH tedavisi altında kemoterapi almaktadır.

Tartışma

Kanser hücrelerinin varlığı hiperkoagülabilite durumunu indüklemektedir. Kanser ilişkili trombozun patofizyolojisi henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Kanserde hiperkoagülabilite durumu kanser hücreleri, konak hücreleri ve koagülasyon sistemini de içeren birbiri ile ilişkili kompleks mekanizmaları içerir. Yakın zamanda trombosit, lökosit düzeyleri de dahil olmak üzere, doku faktörü (DF) gibi tespit edilen yeni moleküler risk faktörlerinin kanser hastalarında trombozla yüksek düzeyde ilişkili olduğu tespit edilmiştir. DF, enflamatuar sitokinler ve trombositler patofizyolojide anahtar rol oynarlar. Tümör hücreleri çeşitli mekanizmalar yoluyla koagülasyonu aktive ederler. Bu mekanizmalar; prokoagülan ve fibrinolitik üretimi, proenflamatuar ve proanjiojenik sitokinlerin salınımı sonucu oluşan proagregan aktiviteler, konak vasküler ve kan hücrelerinin adezyon molekülleri ile direk interaksiyonudur. Çoğu tümör prokoagülan bir molekül olan DF'nün anormal yüksek seviyelerde ekspresyonu sonucu koagülasyonu aktive eder. Vasküler hücrelerde DF; enflamatuar sitokinler ve bakteriyel lipopolisakkaritler tarafından indüksiyon olmadığı sürece normalde eksprese edilmez. Tümör hücrelerinde DF temel olarak eksprese edilir. Kanserli hastalarda ekstrinsik yolun temel aktivasyonu gözlenir. Kakkar ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada DF, Faktör VIIa, Faktör XIIa, trombin-antitrombin kompleksi ve protrombin fragment plazma seviyelerinin kanser hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. DF ve Faktör VIIa seviyelerinin her ikisinin de anlamlı olarak daha yüksek olması ekstrinsik yolun güçlü olarak aktive olduğunu ortaya koymaktadır. Faktör XIIa seviyelerinin hafifçe yüksek olması kanserli hastalarda intrinsik yolun hiperkoagülabilite durumunda çok önemli etkisinin olmadığını göstermektedir. Bununla birlikte Hoffman ve arkadaşlarının çalışmasında Faktör V, VIII, IX ve XI'in koagülasyon aktivasyonunda yüksek seviyelerde izlendiği bildirilmiştir (7-9). Tromboemboli komplikasyonlarının gelişimi hasta karakteristiklerine, tümör özelliklerine, tedavi modalitelerine bağlıdır. Hasta için karakteristik özellikler ileri yaş, kadın cinsiyet, yüksek D-dimer seviyeleri, siyah etnik köken, C-reaktif protein ve soluble P-selektin (sP-selektin), 350×10^6/L üzerinde platelet sayımı, 11×10^6/L üzerinde lökosit sayımı, protrombik mutasyonlar, faktör V Leiden mutasyonu ve protrombin 20210A'dır. Tümörün bulunduğu anatomik konum, tümör histolojisi, evresi ve kanserin durumu tümör ilişkili faktörleri

oluşturur. Tedavi ilişkili sebepler ise kemoterapötik, hormonoterapik, antianjiojenik ve eritropoez uyarıcı ajanlardır. Cerrahi ve santral venöz kateter gibi mekanik hadiseler de diğer tedavi ilişkili nedenleri oluşturur (10). Mide ve özofagus kanserli hastalarda tedavi öncesi dönemde VTE geliştiğinde hastaların ortalama sağkalım sürelerinin ciddi derecede düştüğü görülmüştür. Neoadjuvan kemoterapi ve ameliyat gerektiren ileri evre mide ve özofagus kanserli hastalarda VTE eşlik ediyorsa ortalama sağkalım 18 aydan 13.9 aya düşmektedir. Bununla birlikte tedavi esnasında teşhis edilen VTE'de ortalama sağkalımı azaltıcı etki gösterir. Mide ve özofagus kanseri ameliyatları yüksek komplikasyon oranlarına sahiptir. İngiltere datalarına göre özefajektomi sonrası genel komplikasyon oranı %33 iken gastrektomi sonrası %19'dur. Solunum sıkıntıları komplikasyonlar içinde ilk sırada gelir. PE ile ilgili spesifik bir komplikasyon oranı bildirilmemiştir. Ancak senkron VTE hadiseleri gelişen mide kanserli hastalarda komplikasyon oranlarının artacağı öngörülmelidir (11). DMAH, VTE'nin proflaksisinde ve tedavisinde efektif ve güvenli bir ajan olarak önerilmektedir. DMAH büyük oranda fraksiyone olmayan heparin ve vitamin-K antagonistlerinin yerini almıştır. Onkoloji hastaları oral antikoagülan olarak vitamin-K antagonistleri kullandıklarında kanser olmayan hastalara göre daha yüksek oranda rekürrense ve antikoagülan bağımlı hemoraji riskine sahiptirler. DMAH günde tek doz uygulanabilmesi, uygulanan dozun hastane yatışı gerektirmemesi ve laboratuar takibi gerektirmemesi gibi nedenlerle daha çok tercih edilir. Bununla birlikte DMAH'in heparin tarafından indüklenen trombositopeni yapma olasılığı daha düşüktür. Kanserli hastalarda oluşan tromboz tedavisinde warfarin temelli tedavinin yerini DMAH almıştır (12). İnferior Vena Cava (İVC) filtreleri VTE gelişen hastalarda kullanım alanına sahiptir. 400 hasta ile yapılan bir prospektif randomize çalışmada VCİ filtrelerinin PE riskini önemli ölçüde düşürdüğü görülmüştür. Filtre uygulanmayan grupta PE %15.1 iken filtre uygulanan grupta bu oran %6.2'ye düşmüştür. İVC filtreleri takılırken oluşabilecek komplikasyonlar da göz önünde bulundurulmalıdır. Filtre takılırken hematom, filtrenin takıldığı alanda DVT, pnömotoraks, filtrenin migrasyonu, kaval oklüzyon gibi ciddi komplikasyonlar görülebilir. İVC filtreleri PE oranını düşürürler ancak mortal PE gelişim oranına ve genel sağkalıma etkileri filtre takılmayan grupla aynıdır (11,13). DVT tanılı hastalarda İVC filtresi kullanımının DMAH tedavisine herhangi bir üstünlüğü saptanmamıştır. Hatta bazı çalışmalarda rekürren DVT oluşumunun filtre kullanımında arttığı görülmüştür. Kanser hastalarında da rekürren DVT'den korunmada İVC filtrelerinin net bir faydası bulunmamaktadır (14). İVC filtresi kullanılırken çalışılan merkezin bu konudaki deneyim ve tecrübesi önem arz eder. Biz vakamızda özellikle solunum ve diğer komplikasyon oranları oldukça yüksek olan distal özofajektomi, total gastrektomi ve D2 diseksiyon operasyonlarını uyguladık. DVT ve PE proflaksi ve tedavisinde DMAH tedavisi kullandık. Ameliyat sonrası dönemde olgumuzda, uygun tedavi altında herhangi bir komplikasyon yaşanmadı.

Sonuç olarak, kanser hastalarında artmış tromboemboli riski kanserin kendi progresyonundan sonra ikinci ölüm nedenidir. Mide kanserinde tromboemboli riski pankreas ve akciğer kanserinin ardından üçüncü sıradadır. Mide kanseri hastaları için ameliyatlı ya da ameliyatsız tedavi modalitelerinde yüksek tromboemboli riski gözönünde bulundurulmalıdır. Mide kanseri hastalarının yönetiminde tromboz proflaksisi ve tedavisi önem arz etmektedir. Ameliyat öncesi dönemde derin ven trombozu ve pulmoner emboli tabloları gelişmiş olan mide kanserli hastaların uygun dozda DMAH tedavisi ile ameliyat edilebilecekleri kanaatindeyiz.

Hasta Onamı: Hasta onamı 20.07.2018 tarihinde alınmıştır.

Kaynaklar

1. Wu C, Lee AY. Novel or Non–Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and the Treatment of Cancer-Associated Thrombosis Semin Thromb Hemost. 2015;41(2):237–43.
2. Walker AJ, Card TR, West J, Crooks C, Grainge MJ.Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer-a cohort study using linked United Kingdom databases. Eur J Cancer 2013;49(6):1404–13.
3. Ben-Aharon I, Stemmer SM, Leibovici L, Shpilberg O, Sulkes A, Gafter-Gvili A. Low molecular weight heparin (LMWH) for primary thrombo-prophylaxis in patients with solid malignancies–systematic review and meta-analysis. Acta Oncologica. 2014;53(9):1230–7.
4. Farge D, Bounameaux H, Brenner B, et al. Implementing Thrombosis Guidelines in Cancer Patients: A Review. Rambam Maimonides Med J. 2014;5(4):0041.
5. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, et al. Prevention of venous thromboembolism. Chest 2001;119(1):132–75.
6. Wada T, Fujiwara H, Morita S, Fukagawa T, Katai H.Incidence of and risk factors for preoperative deep venous thrombosis in patients undergoing gastric cancer surgery. Gastric Cancer 2017;20(5):872–7.
7. Kakkar AK, DeRuvo N, Chinswangwatanakul V, Tebbutt S, Williamson RC. Extrinsic-pathway activation in cancer with high factor VIIa and tissue factor. Lancet. 1995;346(8981):1004–5.
8. Rickles FR, Brenner B. Tissue factor and cancer. Semin Thromb Hemost. 2008;34(2):143–5.
9. Hoffman R, Haim N, Brenner B. Cancer and thrombosis revisited. Blood Rev. 2001;15(2):61–7.
10. Khorana AA, Liebman HA, White RH, et al. The Risk of Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. American Society of Clinical Oncology; ASCO Educational Book; 2008;240–8.
11. Marshall-Webb M, Bright T, Price T, et al. Venous thromboembolism in patients with esophageal or gastric cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. Dis Esophagus. 2017;30(2):1–7.
12. Elyamany G, Alzahrani A.M, Bukhary E. Cancer-Associated Thrombosis: An Overview. Clin Med Insights Oncol. 2014;8:129-37.

13. Martin MJ, Blair KS, Curry TK, Singh N. Vena cava filters: current concepts and controversies for the surgeon. Curr Probl Surg. 2010;47(7):524–618.

14. Rojas-Hernandez CM, Zapata-Copete JA, García-Perdomo HA. Role of vena cava filters for the management of cancer-related venous thromboembolism: Systematic review and meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol. 2018;130:44–50.