# Feared complication of malignancy: Venous thromboembolism

# Malignitelerin korkulan komplikasyonu: Venöz tromboembolizm

**Funda Karaduman Yalçın[1], Ayşegül Şentürk[2], Ayşegül Karalezli[3], Ayşenur Soytürk[4], Elif Babaoğlu[5], Hatice Canan Hasanoğlu[3]**

[1]Boyabat 75.yıl Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları, Sinop
[2]Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları Ve Göğüs Cerrahisi Hastanesi, Göğüs Hastalıkları, Ankara
[3]Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Göğüs Hastalıkları, Ankara
[4]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anestezi Ve Reanimasyon Kliniği, Bursa
[5]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Göğüs Hastalıkları, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi: 10.04.2017 Dergiye Kabul Tarihi: 04.05.2017 Doi: 10.5505/aot.2017.38258

## ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Malignite ve pulmoner tromboemboli birlikteliği tespit edilen hastalarda primer malignitenin yeri ve patolojik tipi ile pulmoner tromboemboli arasındaki ilişkiyi incelemek amaçlanmıştır.
**Yöntem ve Gereçler:** Kliniğimizde Mayıs 2010-Ekim 2013 tarihleri arasında malignite ve pulmoner tromboemboli birlikteliği tespit edilen 42 hasta çalışmaya alındı. Bu olguların yaş, cinsiyet, ek hastalık, sigara alışkanlıkları sorgulandı. Primer malignitenin saptandığı organ, patolojik tipi, metastaz varlığı, tanı zamanı, verilen tedaviler kaydedildi ve sonuçlar tartışıldı.
**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 42 malignite ve pulmoner tromboemboli tanısı olan hastanın 15'i kadın (%35,7), 27'si erkekti (%64,3) ve yaş ortalamaları 60,4 ± 14 (24-86) olarak bulundu. 19 (%45,2) hastada primer akciğer malignitesi ve 23 (%54,7) hastada akciğer dışı malignite mevcuttu. Akciğer malignitesi olan hastaların 13'ünde (%30,9) adenokarsinom, 4'ünde (%9,5) squamöz hücreli karsinom ve 2'sinde (%4,7) küçük hücreli karsinom saptandı. Akciğer dışı malignitesi olanlarda, 9 hastada (%21,4) gastrointestinal sistem malignitesi, 8 hastada (%19) genitoüriner sistem malignitesi, 3 hastada (%7,1) baş- boyun tümörü, 2 hastada (%7,1) hematolojik malignite ve 1 hastada (%2,3) primeri bilinmeyen metastatik karsinom tespit edildi. Yapılan venöz Doppler ultrasonografi incelemesinde 25 hastada (%59,5) alt ekstremitede trombüs, 2 hastada (%4,8) üst ekstremitede trombüs, 2 hastada (%4,8) hem üst hem de alt ekstremitede trombüs tespit edildi.
**Tartışma ve Sonuç:** Kanser hastalarında tromboembolik hastalıklar önemli bir mortalite nedenidir. Özellikle pulmoner tromboembolinin mortaliteyi artırıcı etkisi fazladır. Bu nedenle klinik şüphe varlığında PTE tanısı bir an önce konulmalı ve tedavi edilmelidir. Bir başka açıdan PTE nedeniyle takip edilen hastalarda altta yatan bir malignite olma olasılığı düşünülmeli ve gerekli incelemeler yapılmalıdır.
**Anahtar Kelimeler:** Malignite, tromboembolizm, adenokarsinom

## ABSTRACT

**Introduction:** In this study we aimed to evaluate the relationship between the location and histological structure of primary malignancy and pulmonary thromboembolism (PTE) in patiens both having malignancy and pulmonary thromboembolism.
**Material and Methods:** Forty- two (42) patients followed by the diagnosis of both malignancy and PTE were enrolled in our study between May 2010- July 2013. We assessed our patients according to ages, genders, comorbidity and smoking habits and malignancy according to the location of malignancy, pathological subtypes, metastases and the duration of the initial diagnosis.
**Results:** Of the whole 42 patients with malignancy and PTE, 15 patients were female (35,7%), 27 patients were male (64,3%). The mean age were 60,4 ± 14 (24-86). 19 patients (45,2%) were having pulmonary, 22 patiens (52,4%) were having extrapulmonary malignancy. The distrubition of pulmonary malignancy were as follows; adenocarcinoma (13 (30,9%)), squamous cell (4, (9,5%)) and small cell carcinoma (2 (4,7%)). The distrubition of extrapulmonary malignancy were as follows; gastrointestinal tract malignancies (9 (21,4%)), malignancy of the genitourinary system 8 (19%), head and neck tumors (3 (7,1%)), haematological malignancy (2 (7,1%)) and metastatic carcinoma of unknown primary (1(2,3%)). The lower extremity thrombosis in 25 patients (59,5%), the upper extremity thrombosis in 2 patients (4,8%), both upper and lower extremities thrombosis in 2 patients (4,8%) were detected by the examination of the venous Doppler ultrasound.

Adress for correspondence:Boyabat 75. Yıl Devlet Hastanesi 57060 Sinop/Türkiye
e-mail: dr.fundakaraduman@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

**Discussion and Conclusion:** Thromboembolic diseases are known as one of the major causes of mortality in cancer patients. It has been shown in the previously studies that pulmonary thromboembolism has an enhancing effect to mortality in cancer patients. Therefore, in the presence of clinical suspicion of PTE, it must be diagnosed and treated as soon as possible. Patients of whom are diagnosed as PTE should be reconsidered and further investigations should be performed because of the probability of an underlying malignancy.
**Keywords:** Malignancy, thromboembolism, adenocarcinoma

## Giriş

Venöz tromboembolizm (VTE), kanser hastalarında önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. VTE komplikasyonu, kanser hastalarındaki mortaliteyi 2-8 kat artırmaktadır. Aynı zamanda kanser varlığı, VTE' de önemli bir risk faktörüdür. Kanser hastalarında VTE insidansı tam olarak bilinmemektedir. Ancak otopsi çalışmaları, hastaların yaklaşık %50' sinde VTE bulgusuna rastlanıldığını göstermektedir (1-3). Tüm tromboembolik olayların %15-20 kadarı kanser hastalarında ortaya çıkmaktadır. Kanser, VTE riskini 4-6 kat artırmaktadır. İdiyopatik tromboz tanısı alan hastaların yaklaşık %10' unda bir-iki yıl içerisinde erken veya ilerlemiş kanser tespit edilmektedir (4). VTE sıklıkla, pankreas ve gastrointestinal sistemin müsin üreten adenokarsinomları, akciğer ve over kanserlerine eşlik eder (5-7). Tromboembolik hastalıklar arasında arteriyel ve venöz trombozlar, gezici tromboflebit, pulmoner tromboemboli, nonbakteriyel trombotik endokardit, akut veya kronik dissemine intravasküler koagülasyon yer alır (8). Özellikle tekrarlayan veya tedaviye dirençli trombozları olan olguların olası malignite açısından incelenmesi önerilmektedir (9). Bu çalışmada göğüs hastalıkları kliniğinde takip edilen, malignite ve pulmoner tromboemboli birlikteliği tespit edilen hastalar incelenmiştir. Malignite nedeniyle tetkik ve tedavi edilirken tesadüfen pulmoner tromboemboli tespit edilen veya pulmoner tromboemboli nedeniyle tedavi edilirken kanser tanısı alan hastalar yer almaktadır. Çalışmamızda gerek malignite gerekse pulmoner tromboemboli nedeniyle takip edilen hastalarda bu birliktelik açısından dikkatli olunması gerektiğini vurgulamayı amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Retrospektif olarak yapılan bu araştırma, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı ile yapılmıştır. Çalışmamıza Mayıs 2010-Temmuz 2013 tarihleri arasında, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları kliniğinde aynı anda pulmoner tromboemboli ve malignite birlikteliği tespit edilen ve yatarak tedavi edilen 42 hasta dahil edildi. Daha önce malignite tanısı konmuş olup hastanemiz acil servisine ya da göğüs hastalıkları polikliniğine başvuran ve PTE tespit edilmesi nedeniyle göğüs hastalıkları servisine yatırılan hastalar veya daha önceye ait malignite tanısı olmayıp sadece PTE nedeniyle servise yatırılan ve bu yatışı sırasında malignite tanısı konan hastalar çalışmaya alındı. Hastaların maligniteleri histopatolojik olarak gösterildi. Hastalara pulmoner tromboemboli tanısı Toshiba Aqilion marka 64 detektörlü multislice toraks bilgisayarlı tomografi- anjiografi ile konuldu. Hastaların yaş, cinsiyet, ek hastalık, sigara alışkanlıkları kaydedildi. Primer malignitenin saptandığı organ, patolojik tipi, metastaz varlığı, tanı zamanı, maligniteye yönelik uygulanan tedaviler not edildi. Kanser dışında venöz tromboembolizm için risk faktörleri olup olmadığı sorgulandı. Tüm hastalara Logiq 9 marka ultrasonografi cihazı ile bilateral üst ve alt ekstremite renkli Doppler ultrasonografi (USG) incelemeleri rutin olarak yapıldı. İlk Doppler USG incelemesinde trombüs saptanmayan hastalara ikinci kez aynı inceleme yapılarak kaydedildi. Laboratuvar tetkiklerinden D-dimer, troponin ve ProBNP düzeylerine bakıldı. PTE tedavisine yönelik hastalara düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi (enoksaparin sodyum 0,1 ml/ kg/gün) subkutan olarak başlandı ve devam edildi.

Verilerin analizi SPSS 20.0 paket programında yapıldı. Sürekli ölçümlü değişkenlerin dağılımının normal dağılıma uygun olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler numerik değişkenler için ortalama ± standart sapma, nominal değişkenler içinse gözlem sayısı (%) olarak gösterildi. Bağımsız gruplar arasında ölçümle elde edilen özellikler yönünden istatistiksel olarak anlamlı farkın olup olmadığı bağımsız grup sayısı iki olduğundan Student's t veya Mann whitney U testi ile bağımsız grup

Adress for correspondence:Boyabat 75. Yıl Devlet Hastanesi 57060 Sinop/Türkiye
e-mail: dr.fundakaraduman@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

sayısının ikiden fazla olduğu durumlarda ise tek yönlü varyans analizi veya Kruskal Wallis testi ile incelendi. Bağımlı gruplar arasında ölçümle elde edilen özellikler yönünden istatistiksel olarak anlamlı farkın olup olmadığı ise bağımlı grup sayısı iki olduğundan Wilcoxon Testi veya Paired T Test ile incelendi. Kategorik karşılaştırmalar için Ki-Kare veya Fisher'in Kesin testi kullanıldı. $p< 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmamıza malignite ve pulmoner tromboemboli birlikteliği tespit edilen 42 hasta dahil edildi. Hastaların 15'i kadın (%35,7), 27'si erkekti (%64,3) ve yaş ortalamaları 60,4 ± 14 (24-86) idi. Ortalama yaşlara bakıldığında erkek ve kadın hastalar arasında fark olmadığı izlendi (59,6 ve 61,6, p= 0,62). Hastaların 9'u (%21,4) sigara içerken, 19'ü (%45,2) sigara içmiyor ve 14'i (%33,3) sigara içmeyi bırakmıştı. 8 hastada ek olarak aterosklerotik kalp hastalığı, 8 hastada hipertansiyon, 6 hastada diyabetes mellitus, 5 hastada kronik obstruktif akciğer hastalığı mevcuttu. 20 hastada (%47) ise ek hastalık yoktu (Tablo 1).

Tablo 2. Akciğer ve akciğer dışı malignitelerin patolojik tipleri

| **Primer malignitenin yeri** | **Sayı (n(%))** |
|---|---|
| *Akciğer malignitesi* | |
| KHAK | 2 (4,7) |
| KHDAK | 17 (40,4) |
| Adenokarsinom | 13 (30,9) |
| Squamöz hücreli karsinom | 4 (9,5) |
| Toplam | 19 (45,2) |

| **Primer malignitenin yeri** | **Sayı (n(%))** |
|---|---|
| *Akciğer dışı malignite* | |
| Gastrointestinal sistem malignitesi | 9 (21,4) |
| Genitoüriner sistem malignitesi | 8 (19) |
| Baş-Boyun tümörleri | 3 (7,1) |
| Hematolojik malignite | 2 (4,7) |
| Primeri bilinmeyen metastatik karsinom | 1 (2,3) |
| Toplam | 23 (54,7) |

19 hastada (%45,2) akciğer malignitesi, 22 hastada (%52,4) akciğer dışı malignite mevcuttu. Bir hastanın primer malignitesi bilinmiyordu. Akciğer ve akciğer dışı yerleşimli primer malignitesi olan PTE hastalarının demografik özellikleri ve Doppler USG inceleme sonuçları tablo 2'de gösterilmiştir (Tablo 2). Akciğer malignitesi olan 19 hastanın 13'ünde adenokarsinom, 4'ünde skuamöz hücreli karsinom, 2'sinde küçük hücreli karsinom saptandı. Akciğer dışı malignitesi olan hastaların 5'inde kolon adenokarsinom, 3'ünde mesane üreteryal karsinom, 2'sinde prostat adenokarsinom, 2'sinde hematolojik malignite, 2'sinde pankreas adenokarsinom, 1'inde mide adenokarsinom, 1'inde mide stromal tümör, 1'inde renal hücreli karsinom, 1'inde böbrekte Ewing sarkom, 1'inde endometrium kanseri, 2'sinde larenks karsinom, 1'inde beyinde oligodendroglioma saptanırken 1 hastanın yaygın metastazları olmasına rağmen primer malignitesi tespit edilemedi. Toplamda 42 malignitesi olan hastanın 24'ünde (%57,1) patolojik olarak adenokarsinom mevcuttu. Adenokarsinom tanısı olan hastalarda sigara içme oranları adenokarsinom dışı malignitesi olanlara göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0,05$).

Tablo 2. Akciğer ve akciğer dışı malignitelerin patolojik tipleri

| **Primer malignitenin yeri** | **Sayı (n(%))** |
|---|---|
| *Akciğer malignitesi* | |
| KHAK | 2 (4,7) |
| KHDAK | 17 (40,4) |
| Adenokarsinom | 13 (30,9) |
| Squamöz hücreli karsinom | 4 (9,5) |
| Toplam | 19 (45,2) |

| **Primer malignitenin yeri** | **Sayı (n(%))** |
|---|---|
| *Akciğer dışı malignite* | |
| Gastrointestinal sistem malignitesi | 9 (21,4) |
| Genitoüriner sistem malignitesi | 8 (19) |
| Baş-Boyun tümörleri | 3 (7,1) |
| Hematolojik malignite | 2 (4,7) |
| Primeri bilinmeyen metastatik karsinom | 1 (2,3) |
| Toplam | 23 (54,7) |

22 hastada (%52,4) uzak metastaz varken, 17 hastada (%40,5) metastaz yoktu. 3 hastanın (%7,1) metastazı olup olmadığı bilinmiyordu. 16 hastanın (%38,1) maligniteleri yeni tespit edildi. Malignite tedavisine yönelik hastalardan 5'ine cerrahi tedavi uygulanırken, 11 hastaya kemoterapi, 4 hastaya radyoterapi uygulanmıştı. Üç hastada masif PTE dolayısıyla yüksek mortalite riski tespit edilirken diğer hastalar orta ve düşük mortalite riskine sahiptiler. Yüksek mortalite riskine sahip olan 3 hastanın (%7,1) tedavisine yönelik olarak trombolitik tedavi verilirken, 39 hastaya (%92,9) düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi verildi. Hiçbir hastaya warfarin tedavisi verilmedi. Yapılan venöz Doppler ultrasonografi incelemesinde 25 hastada (%59,5) alt ekstremitede trombüs, 2 hastada (%4,8) üst ekstremitede trombüs, 2 hastada (%4,8) hem üst hem de alt ekstremitede trombüs tespit edildi. Hastaların 5'inde (%11,9) ikinci

Adress for correspondence:Boyabat 75. Yıl Devlet Hastanesi 57060 Sinop/Türkiye
e-mail: dr.fundakaraduman@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Doppler USG incelemesinde trombüs tespit edildi. 13 hastada (%31) ise derin ven trombozu saptanmadı (Tablo 3).

Tablo 3. PTE tespit edilen malign hastalarda venöz Doppler USG sonuçları

| | Venöz Doppler USG sonuçları (n(%)) |
|---|---|
| Alt ekstremitede trombüs | 25 (59,5) |
| Üst ekstremitede trombüs | 2 (4,8) |
| Alt ve üst ekstremitede trombüs | 2 (4,8) |
| Trombüs saptanmayan | 13 (31) |
| **Toplam** | **42 (100)** |

## Tartışma

VTE, kanser hastalarında görülen önemli komplikasyonlardan biridir. Sallah ve arkadaşlarının 1014 kanser hastası ile yaptıkları çalışmada VTE ve PTE insidansları sırasıyla %7,8 ve %1,1 olarak saptanmıştır (10). VTE, hastaneye yatırılarak tedavi edilen kanser olgularında en sık ikinci ölüm nedenidir (11). Stein ve arkadaşları, kanser hastalarında sağlıklı insanlara göre VTE riskinin artmış olduğunu göstermiştir. Sağlıklı insanlara göre, kanser hastalarında VTE, PTE ve DVT oranlarının sırasıyla %2,0, %0,6 ve %1,6 artmış olduğu saptanmıştır (12). Tromboembolizm riski, primer tümörün yeri ve patolojik tipi ile ilişkilidir. Özellikle adenokarsinomlar VTE ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda toplamda 42 malignitesi olan hastanın 24'ünde (%57,1) patolojik olarak adenokarsinom mevcuttu. Yapılan çalışmalarda maligniteler arasında pankreas, over, gastrointestinal sistem, mesane ve akciğerin musin sekrete eden adenokarsinomlarında riskin artmış olduğu gösterilmiştir (5-7). 1983 yılında Armand Trousseau tarafınca tanımlanan Trousseau Sendromu'nda, sıklıkla akciğer (%25,6), pankreas (%17,4), mide (%16,8), kolon (%15,2), prostat (%6,5), over/uterus (%6,3), mesane (%2,8), meme (%2) ve böbrek (%0,4) kanserleriyle birlikte venöz tromboemboliler görülmektedir (8, 13, 14).

Kansere bağlı tromboembolik hastalıkların gelişiminde, kanser hücrelerinden salgılanan prokoagülan moleküller, tedavide büyük cerrahi girişimlerin uygulanması, hastanede yatış süresinin uzamış olması, santral venöz kateter kullanımı, kemoterapi ve hormonal tedaviler gibi risk faktörleri mevcuttur (15-22). Kanser hücrelerinin VTE insidansını arttırmasının patogenetik mekanizmaları yüzyıldan fazla bir zaman önce Virchow tarafınca ortaya konmuştur. Bunlardan ilk mekanizma olan hiperkoagülasyonda; neoplastik hücreler, trombin sentezini artırarak direkt olarak pıhtılaşma sistemini aktive ederken, bir yandan da mononükleer hücreleri stimule ederek prokoagülan ajanların salınımına neden olmaktadırlar (23-26). Bazı akut lösemilerde, over, mide ve böbrek solid tümörlerinde prokoagülan olarak doku faktörünün arttığı ve akciğer, kolon, meme, böbrek kanserlerinde ve lösemilerde prokoagülan olan sistein proteinaz tarafınca direkt faktör X aktivasyonu yapıldığı gösterilmiştir (27, 28). Musin sekrete eden adenokarsinomlarda ise sialik asitin faktör X'u aktifleştirdiği ve dolayısıyla akciğer, pankreas, gastrointestinal sistem ve over adenokarsinomlarında venöz tromboz riskinin arttıtığı ortaya konmuştur (29-33). Diğer bir mekanizma olan damar duvarı hasarında; kanser hücreleri direkt damar invazyonu yaparak endotel bütünlüğünü bozmanın yanı sıra damar geçirgenliğini bozan faktörlerin sentezine yol açarak fibrinojen ve pıhtılaşma proteinlerinin toplanmasına neden olurlar (34). Yine bu hastalarda santral venöz kateterlerin kullanımı ve uygulanan kemoterapötik ajanların vasküler endotel hasarına neden olduğu bilinmektedir (35-38). Son mekanizma olarak venöz staz mekanizmasında; kanser hastalarının ilerleyen dönemlerde immobilize olması, kanser cerrahileri sırasında uygulanan venöz kompresyonlar, büyüyen tümör kitlesinin damarlara bası yapması önemli rol oynamaktadır (39). Malignite nedeniyle cerrahi uygulanmış 43.808 hastayla yapılan retrospektif çalışmanın sonuçlarına göre; VTE gelişiminde, ileri yaş, steroid kullanımı, VKİ (Vücut kitle indeksi)≥35 kg/m2 olması, postoperatif komplikasyonlar (yara yeri enfeksiyonu, kardiak arrest, sepsis), uzamış hospitalizasyon (>1 hafta) prediktif risk faktörleri olarak saptanmıştır (40). PTE olgularının %75'inden fazlası bacaklardaki derin venlerde oluşan trombüslere bağlı gelişir (41, 42). Nadiren aksiler, subklavian venler, sağ kalp kapak ve boşlukları da emboli kaynağı olabilir (43). Santral kateter ya da transvenöz pacemaker uygulanan hastalarda üst ekstremitede DVT ve buna bağlı PTE gelişme riski artmaktadır (44). Üst ekstremite DVT'lerinin %80'den fazlasında santral kateter ilşikisi olduğu gösterilmiştir (45). Levy ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, üst ekstremite trombüsü olan 200 hasta incelenmiş ve 2 hastada (%1) PTE

Adress for correspondence:Boyabat 75. Yıl Devlet Hastanesi 57060 Sinop/Türkiye
e-mail: dr.fundakaraduman@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

saptanmıştır (46). Bizim çalışmamızda PTE'si olan hastalara yapılan bilateral üst ekstremite Doppler USG incelemesi sonucunda 2 hastada (%4,8) DVT saptandı. Hiçbir hastada santral venöz kateter bulunmamaktaydı. Bu sonuca bakarak PTE nedeniyle takip edilen hastalarda alt ekstremite Doppler USG incelemesi kadar üst ekstremitenin DVT açısından incelenmesi gerektiği söylenebilir. Ayrıca 5 hastada (%11,9) ikinci Doppler USG incelemesinde DVT tespit edilmiştir. Bu nedenle tekrarlayıcı Doppler USG incelemeleri yapılması önem kazanmaktadır.

Sonuç olarak; kanser hastalarında tromboembolik hastalıkların önemli bir mortalite nedeni olduğu bilinmektedir. Özellikle pulmoner tromboembolinin mortaliteyi artırıcı etkisinin olduğu daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu nedenle malignite ile takip edilen olgularda primer profilaksi için gerekli önlemler alınmalıdır. Klinik şüphe varlığında PTE tanısı bir an önce konulmalı ve tedavi edilmelidir. Bir başka açıdan da PTE nedeniyle takip edilen hastalarda altta yatan bir malignite olma olasılığı düşünülmeli ve gerekli incelemeler yapılmalıdır.

## Referanslar

1. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. Cancer. 2007;110(10):2339-46.
2. Sorensen HT, Mellemkjaer L, Olsen JH, et al. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. The New England journal of medicine. 2000;343(25):1846-50.
3. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):7S-47S.
4. Blom JW DC, Osanto S, Rosentaal FR. Malignancies, protrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. . JAMA : the journal of the American Medical Association.2005;293:715-22.
5. King MB, Harmon KR. Unusual forms of pulmonary embolism. Clin Chest Med. 1994;15(3):561-80.
6. Chan CK, Hutcheon MA, Hyland RH,et al. Pulmonary tumor embolism: a critical review of clinical, imaging, and hemodynamic features. J Thorac Imaging. 1987;2(4):4-14.
7. Roberts KE, Hamele-Bena D, Saqi A, et al. Pulmonary tumor embolism: a review of the literature. Am J Med. 2003;115(3):228-32.
8. Rickles FR, Edwards RL. Activation of blood coagulation in cancer: Trousseau's syndrome revisited. Blood. 1983;62(1):14-31.
9. Bilgiç İ UE. Trousseau sendromu. Tüberküloz ve Toraks 1986;34:47-50.
10. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics. Thromb Haemost. 2002;87(4):575-9.
11. Ambrus JL, Ambrus CM, Mink IB, et al. Causes of death in cancer patients. J Med. 1975;6(1):61-4.
12. Stein PD, Beemath A, Meyers FA, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. Am J Med. 2006;119(1):60-8.
13. Siegelman ES, Needleman L. Venous thrombosis and cancer. The New England journal of medicine. 1993;328(12):885; author reply 6-7.
14. Sack GH, Jr Levin J, Bell WR. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiologic, and therapeutic features. Medicine. 1977;56(1):1-37.
15. Francis CW, Felcher AH, White J, et al. Thrombin activity associated with indwelling central venous catheters. Thromb Haemost. 1997;77(1):48-52.
16. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, et al. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2005;293(6):715-22.
17. Chavez-MacGregor M, Zhao H, Kroll M, et al. Risk factors and incidence of thromboembolic events (TEEs) in older men and women with breast cancer. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2011;22(11):2394-402.
18. Mandala M, Barni S, Floriani I, et al. Incidence and clinical implications of venous thromboembolism in advanced colorectal cancer patients: the 'GISCAD-alternating schedule' study findings. Eur J Cancer. 2009;45(1):65-73.
19. Dipasco PJ, Misra S, Koniaris LG, et al. Thrombophilic state in cancer, part I: biology, incidence, and risk factors. Journal of surgical oncology. 2011;104(3):316-22.
20. Byrne M, Reynolds JV, O'Donnell JS, et al. Long-term activation of the pro-coagulant response after neoadjuvant chemoradiation and major cancer surgery. British journal of cancer. 2010;102(1):73-9.
21. Simanek R, Vormittag R, Ay C, et al. High platelet count associated with venous thromboembolism in cancer patients: results from the Vienna eCancer and Thrombosis Study (CATS). Journal of thrombosis and haemostasis : JTH. 2010;8(1):114-20.
22. Mego M, De Giorgi U, Broglio K, et al. Circulating tumour cells are associated with increased risk of venous thromboembolism in metastatic breast cancer patients. British journal of cancer. 2009;101(11):1813-6.
23. Edwards RL, Silver J, Rickles FR. Human tumor procoagulants: registry of the Subcommittee on Haemostasis and Malignancy of the Scientific and Standardization Committee, International Society on Thrombosis and Haemostasis. Thromb Haemost. 1993;69(2):205-13.
24. Langer F, Bokemeyer C. Crosstalk between cancer and haemostasis. Implications for cancer biology and cancer-associated thrombosis with focus on tissue factor. Hamostaseologie. 2012;32(2):95-104.

Adress for correspondence:Boyabat 75. Yıl Devlet Hastanesi 57060 Sinop/Türkiye
e-mail: dr.fundakaraduman@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

25. Noble S, Pasi J. Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis. British journal of cancer. 2010;102 Suppl 1:S2-9.
26. 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(4):1734-41.
27. Kubota T, Andoh K, Sadakata H, et al. Tissue factor released from leukemic cells. Thromb Haemost. 1991;65(1):59-63.
28. Francis JL. Haemostasis and cancer. Med Lab Sci. 1989;46(4):331-46.
29. Pineo GF, Brain MC, Gallus AS, et al. Tumors, mucus production, and hypercoagulability. Ann N Y Acad Sci. 1974;230:262-70.
30. 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. The Journal of clinical investigation. 2003;112(6):853-62.
31. Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. Blood. 2007;110(6):1723-9.
32. Shao B, Wahrenbrock MG, Yao L, et al. Carcinoma mucins trigger reciprocal activation of platelets and neutrophils in a murine model of Trousseau syndrome. Blood. 2011;118(15):4015-23.
33. 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. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH. 2004;2(10):1760-5.
34. Piccioli A, Prandoni P, Ewenstein BM, et al. Cancer and venous thromboembolism. Am Heart J. 1996;132(4):850-5.
35. Nicolson GL, Custead SE. Effects of chemotherapeutic drugs on platelet and metastatic tumor cell-endothelial cell interactions as a model for assessing vascular endothelial integrity. Cancer Res. 1985;45(1):331-6.
36. Doll DC, Ringenberg QS, Yarbro JW. Vascular toxicity associated with antineoplastic agents. J Clin Oncol. 1986;4(9):1405-17.
37. Levine MN. Prevention of thrombotic disorders in cancer patients undergoing chemotherapy. Thromb Haemost. 1997;78(1):133-6.
38. Mitchell L, Hoogendoorn H, Giles AR, et al. Increased endogenous thrombin generation in children with acute lymphoblastic leukemia: risk of thrombotic complications in L'Asparaginase-induced antithrombin III deficiency. Blood. 1994;83(2):386-91.
39. Naschitz JE, Yeshurun D, Lev LM. Thromboembolism in cancer. Changing trends. Cancer. 1993;71(4):1384-90.
40. De Martino RR, Goodney PP, Spangler EL, et al. Variation in thromboembolic complications among patients undergoing commonly performed cancer operations. Journal of vascular surgery. 2012;55(4):1035-40.
41. Sandler DA, Martin JF. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? J R Soc Med. 1989;82(4):203-5.
42. Elias A, Colombier D, Victor G, et al. Diagnostic performance of complete lower limb venous ultrasound in patients with clinically suspected acute pulmonary embolism. Thromb Haemost. 2004;91(1):187-95.
43. Ogren M, Bergqvist D, Eriksson H, et al. Prevalence and risk of pulmonary embolism in patients with intracardiac thrombosis: a population-based study of 23796 consecutive autopsies. Eur Heart J. 2005;26(11):1108-14.
44. Frizzelli R, Tortelli O, Di Comite V, et al. Deep venous thrombosis of the neck and pulmonary embolism in patients with a central venous catheter admitted to cardiac rehabilitation after cardiac surgery: a prospective study of 815 patients. Intern Emerg Med. 2008;3(4):325-30.
45. Timsit JF, Farkas JC, Boyer JM, et al. Central vein catheter-related thrombosis in intensive care patients: incidence, risks factors, and relationship with catheter-related sepsis. Chest. 1998;114(1):207-13.
46. Levy MM, Bach C, Fisher-Snowden R, et al. Upper extremity deep venous thrombosis: reassessing the risk for subsequent pulmonary embolism. Ann Vasc Surg. 2011;25(4):442-7.

Adress for correspondence:Boyabat 75. Yıl Devlet Hastanesi 57060 Sinop/Türkiye
e-mail: dr.fundakaraduman@gmail.com
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi