Hastalarımızda Tromboz Sıklığı ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

Insidence of Thromboembolism in Our Cancer Patients: Single Center Experience and Review of the Literature

Semiha URVAY, Dilşen ÇOLAK, G. İnanç İMAMOĞLU, Uğur ERSOY, İlhan HACIBEKİROĞLU, Naziyet KÖSE, Ebru SARI, Mustafa ALTINBAŞ
Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Medikal Onkoloji Kliniği, Ankara-TÜRKİYE
Geliş Tarihi:19.02.2012 Kabul Tarihi:.21.03.2012

Özet

Amaç: Kanser hastaları tromboza eğilimi olan hastalardır. İmmobilizasyon,vasküler obstrüksiyon, cerrahi girişimler, radyoterapi, kemoterapi, kateterler ve kanserin kendisi tromboza neden olmaktadır. Tromboemboli görülme oranları kanserli hastalarda %5 olup, hastanede yatan kanser hastalarında en sık ikinci ölüm nedenidir. Bu bilgilere rağmen günlük pratiğimizde tromboemboli tanı ve tedavisinde karışıklıklar yaşanmaktadır. Bu çalışmanın amacı hastalarımızda tromboemboli insidansını araştırmak ve konuya dikkat çekmektir.

Yöntem ve Gereçler: Kliniğimizde Mart 2008 ile Aralık 2011 arasında tedavi ve takibi yapılan 1368 hastanın dosyası retrospektif olarak tarandı. Arteriyel ve venöz tromboemboli gelişen hastaların özellikleri kaydedildi.

Bulgular: Dosyası taranan 1368 hastanın 37'sinde (%2.7) tromboemboli saptandı. Bu hastaların 18'i (%48.6) Evre IV hastalığa sahipti. 23 hasta erkek, 14 hasta kadın idi. En çok tromboemboli kolorektal, mide ve pankreas kanseri hastalarında saptandı. Hastalarımızın 24'ünde tromboemboli kemoterapi sırasında veya hemen sonrasında gelişmişti. 15 hasta (%40) 5 Fluorourasil içeren rejim ve altı hasta (%16) sisplatin içeren rejim almakta iken tromboemboli gelişti. Bu hastaların 14'ü (%37) hospitalize idi. Üç hastada pulmoner tromboemboli, altı hastada arteriyel tromboz gelişirken, 28 hastada derin ven trombozu gözlendi.

Sonuç: Tromboemboli kanserli hastalarda sağlıklı popülasyona göre artmış olup, tromboza eğilim en fazla abdominal adenokanserler, küçük hücreli akciğer kanseri ve prostat kanserinde görülür. Bazı sitotoksik ajanlarla tromboz eğilimi artar. Özellikle performansı düşük, ek hastalığı olan, hospitalize hastalar tromboemboli riski altındadır ve profilaksi yapılmalıdır. Tromboemboli saptanan hastalar önce tromboz tedavisi almalı ve düzelince tümöre özgü tedavilere geçilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Kanser, tromboemboli, derin ven trombozu, pulmoner emboli, arteriyel emboli

Abstract

Aim: Venous thromboembolism occurs commonly in patients with cancer. Among risk factors for thromboembolism are long-term immobilisation, especially in hospital, vascular obstruction, surgery, chemotherapy with or without adjuvant hormone therapy and cancer releated peptides. Cancer is associated with a 5-fold risk of thrombosis, and the patients with cancer who develop venous thromboembolism have reduced life expectancy. Despite of this known factors ,there is a mess in diagnosis, prophylaxis and treatment of thromboembolism In this study, we aim to determine insidence of thromboembolism in our patients and to make a point of this topic

Material and Methods: In this study, we reviewed the records of 1368 cancer patients followed up in our Medical

Oncology Department between March 2008 and October 2011. The records of patients with venous thromboembolism were included in the study.

Results: Among 1368 patients we have reviewed, 37 had thromboembolism (%2.7). Eighteen of these patients (%48.6) had metastatic disease. 23 patients were male, 14 patients were female. The most common malignancies associated with thrombosis are those of the colorectal, gastric and pancreas cancer. Thromboembolism were reported in 24 patients during chemotherapy or just after completion of chemotherapy. Most frequently used regimens were 5-FU(n:15, 40%) and cisplatin (n:6,16%) containing regimens. Fourteen patients were inpatient during the event. Among thromboembolism cases, three patients had pulmoner thromboembolism, six patients had arterial thrombosis and 28 patients developed deep venous thrombosis .

Discussion: Thromboembolism is a common complication of malignant diseases.The most common malignancies associated with thrombosis are those of the gastrointestinal malignancies, small cell lung cancer and prostat cancer. Some chemotherapy regimens and cytotoxic drugs are espicially thrombogenic. Patients who have comorbidities, immobilized or inpatient , and with poor performance status are under risk of thromboembolic events. So these patients should receive appropriate thromboprophylaxis. Patients who have thromboembolism should receive treatment for thromboembolism before starting specific anticancer treatment.

Keywords: Cancer, thromboembolism, deep venous thrombosis, pulmonary emboli , arterial thrombosis

Giriş

Kanser ve tromboz arasındaki ilişki 19. Yüzyıl başlarından beri iyi bilinmektedir. İlk kez 1865'te A. Trousseau tarafından kanser ve tromboemboli ilişkisi tanımlanmıştır. Kanser hastaları tromboza eğilimi olan hastalardır. Genel popülasyonda venöz tromboemboli görülme sıklığı %2.5 oranındadır. Kanser, venöz tromboemboli (VTE) riskini 4-6 kat arttırmaktadır (1). Tüm tromboembolik olayların %15-20 kadarı kanser hastalarında gözlenmektedir (2). Tromboemboli yelpazesi otopsi serilerinde tespit edilen rastlantısal trombozdan venöz tromboemboliye, dissemine intravasküler koagülapatiye veya arteriyel emboliye kadar değişebilir. Bu geniş dağılım aralığının nedeni tümör histolojisindeki farklılıklar, klinisyenin tromboemboli konusundaki dikkati, şüphesi ve tanıda kullanılan yöntemlerin farklılığından kaynaklanmaktadır. Otopsi serilerinde tromboemboli oranı %50'ye kadar çıkmaktadır (3). Tromboemboli kanser hastalarında önemli ölüm nedenlerinden biridir ve tromboemboli gelişen kanser hastalarının sağkalımlarının kısa olduğu klinik çalışmalarda kanıtlanmıştır (4,5).

Hangi kanser hastalarında venöz tromboemboli gelişeceğini tahmin etmek güçtür. Risk, kanser tipine göre değişir. Malign beyin tümörleri, over adenokarsinomu, pankreas, kolon, mide, akciğer, prostat ve böbrek kanserinde tromboemboli daha sık görülmektedir (6,7,8). Kroger ve ark. yaptıkları çalışmada, hasta takibinde tromboz gelişen 507 kanser hastasında hastane yatışı, daha önce venöz tromboemboli geçirilmiş olması, aile öyküsü, kemoterapi uygulanması, ateş ve CRP yüksekliğinin tromboz riskini arttırdığını göstermişlerdir. Bu risk faktörlerinden hiçbirini taşımayan hastalarda venöz tromboemboli riski %2.3 iken hepsini taşıyanlarda %72'ye yükselmiştir (9).

Kanser hastalarında görülen tromboembolinin etyopatogenezi çok yönlüdür. İmmobilizasyon, ileri yaş, kötü performans durumu, cerrahi girişimler, kemoterapi ve hormon tedavileri, vasküler hasar ve kanser hücresinden salgılanan koagülasyon sistemini aktive eden prokoagülan maddeler kanser hastalarında tromboembolinin artmasından sorumlu başlıca etkenlerdir.

Tromboemboli tanısı, tromboemboli riskini göz önünde tutarak dikkatli olmak ve hastaya klinik şüphe ile yaklaşmakla başlar. Tromboembolinin en önemi klinik bulguları ekstremitede şişme, kızarıklı, hassasiyet ve ağrıdır. Göğüs ağrısı ve nefes darlığı pulmoner emboli için uyarıcı olmalıdır. Bazı hastalarda rutin akciğer grafi ve tomografilerinde asemptomatik pulmoner embolilere rastlanabilir. Tanı yöntemleri arasında D-Dimer testi, renkli doppler ultrason, ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi, kontrastlı tomografiler sayılabilir.

Wells puanlama sistemi, hastanın risk faktörlerinin puanlanarak klinik değerlendirme ile derin ven trombozu ve pulmoner emboli için olasılıkları göstermekte ve profilaksi için yol gösterici olmaktadır. DVT hastalarında hastanın aktif kanseri olması, immobilizasyonu, daha önce DVT geçirmiş olması, tek bacakta ödem, tek taraf baldır ödemi, semptomatik tarafta gode bırakan ödem olması, yüzeyel ven kolletarallerin olması, 3 günden fazla yatak istirahati veya 12 hafta içinde major cerrahi girişim yapılmış olmasının her biri 1 puan almakta, DVT dışı başka olasılık 2 puan olarak hesaplanmaktadır. Bu puanlamaya göre 2 veya üstü puan alan hastalar DVT açısından yüksek riskli kabul

edilmektedir. Pulmoner emboli için ise aktif kanser tanısı (altı ay içinde tedavi almış ya da hala palyatif tedavi almakta), cerrahi ya da yatak istirahati, DVT ya da pulmoner emboli öyküsü, hemoptizi, kalp hızının dakikada 100'den büyük olması durumunda en olasılıklı tanı pulmoner embolidir. DVT ile uyumlu klinik belirti ve bulgular olması durumunda puanlama yapılarak risk belirlenmelidir (10).

Çalışmamızda kliniğimizde takip edilen hastalarımızdaki tromboemboli sıklığı ve tromboemboli özelliklerinin araştırılması ve bu konudaki literatürün kısaca gözden geçirilmesi hedeflenmiştir.

Yöntem ve Gereçler

Kliniğimizde Mart 2008 ile Aralık 2011 arasında tedavi ve takipleri yapılmış toplam 1368 hastanın dosyaları retrospektif olarak tarandı. Tromboembolik olay gelişen hastalar çalışmaya alındı. Hastaların tanısı, evresi, yaşı, performans durumu, ek hastalıkları, santral venöz kateter varlığı, aldığı kemoterapi, hormonoterapi, tromboembolik olay tipi, tromboemboli tarihi kayıt edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen toplam 1368 kanser hastasının 37'sinde (%2.7) tromboemboli mevcuttu. Derin ven trombozu (DVT) gelişimi 30 hastada (%81), pulmoner emboli 3 hastada (%8) ve arteryal tromboemboli 6 hastada (%16) görüldü. İki hastada DVT ve pulmoner emboli birlikte saptandı. Hastaların yaşına bakıldığında 23 hasta (%62) 65 yaşından küçük iken 13 hasta 65 yaşından büyük saptandı. Hastaların 23'ü erkek (%62) , 14'ü kadındı. Tromboemboli gözlenen hastaların hastalık dağılımları Tablo 1'de özetlenmiştir. Hastaların 18'i (%48) evre IV hastalık, 17'si lokal ileri evre hastalık tanısına sahipti. Erken evre hastalıkta tromboemboli gelişimine rastlanmadı. Bu hastaların 14'ü (%38) hospitalize iken tromboemboli gelişmişti. Diabetes Mellitus, koroner arter hastalığı ve hipertansiyon gibi ek hastalıklar görülen hasta oranı % 35(n:13 hasta) idi. Hastaların 10'unda ECOG PS 3-4 arasında saptandı. Otuz yedi hastanın 14'ü kansere yönelik tedavi görmemiş, destek tedavi ile takip edilmiş ve tromboemboli gelişmişti. Tromboemboli, bir hastada mitotan, 1 hastada casodex+ zoledronik asit almakta iken, kalan 21 hastada (%56) kemoterapi almaktayken gelişti. Bu hastaların 6'sında (%16) tromboemboli kanser tedavisi öncesinde konulmuştu. Kalan 31 hastada (%83) ise takiplerde, kanser tanısı sonrasında tromboemboli teşhisi konuldu. Tedavi sırasında tromboemboli gelişen hastaların büyük kısmı 5-fluorourasil içeren tedavi rejimleri (5 hasta Folfox-4, 4 hasta FUFA, 1 hasta FOLFİRİ-Bevacizumab, 3 hasta ECF, 2 hasta DCF) almakta idi.

Tablo 1. Çalışma grubunun karakteristik özellikleri ve ilişkili venöz tromboemboli oranları

	No	%VTE
Tüm hastalar	**37**	**100**
Yaş		
<65	23	62
>65	14	38
Cinsiyet		
Erkek	23	62
Kadın	14	18
Hastane yatışı sırasında	**14**	**38**
ECOG		
1-2	27	73
3-4	10	27
Kemoterapi alanlar	**21**	**56**
Tanı		
Kolorektal	10	27
Mide	8	21
Pankreas	3	8
Meme	3	8
Komorbid hastalık		
Var	13	35
Yok	24	65

Tartışma

Bu çalışma ile hastalarımızda tromboemboli sıklığını, risk faktörlerini ve tromboemboli şekillerini göstermeyi amaçladık. Çalışmamızda VTE sıklığını %2.7 olarak saptadık. Bu literatürde gösterilen oranların altında kalmaktadır. Çalışmalarda kanser hastalarında VTE sıklığı %3.8 ila %30.7 arasında değişmektedir (11). Hastalarımızda bu oranı düşük bulmamızın nedeni yeni kurulan bir klinik olmamız nedeniyle metastatik hasta sayımızın az olması ve dosyası taranan hastaların büyük kısmının adjuvan tedavi alıyor olması olabilir.

Önceki çalışmalarda sistemik kemoterapi ile tromboemboli riskinde artış olduğu gösterilmiştir. Blom ve ark. yaptıkları 66 bin hastalık geniş retrospektif taramada kemoterapi alan kanser hastalarında, kemoterapi almayan kanser hastalarına göre tromboemboli sıklığında 2.2 kat artış saptamışlardır (12). Bizim çalışmamızda da tromboembolik olay gelişen 37 hastanın 24'ünde (%64) tedavi sırasında olay gelişmişti. Beklenildiği üzere ileri evre vakalarda tromboemboli gelişme oranları daha yüksekti.

Çalışmamızda tromboemboli izlenen 37 hastanın 3 (%8)'ünde pulmoner tromboemboli görüldü. İnsidental olarak pulmoner tromboemboli saptanmış olan hastaların değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %60'ında DVT saptanmıştır (13). Bizim pulmoner emboli gelişen 3 vaka-

mızın birinde pulmoner emboli öncesinde DVT mevcuttu. Ancak hasta, reçetelenen düşük moleküler ağırlıklı heparin tedavisini kullanmamıştı. Diğer 2 hastada DVT saptanmadı. Altı hastada arteryel tromboemboli gelişti, 4 hastada akut myokard infarktüsü, 2 hastada akut arter tıkanıklığı görüldü.

Hospitilizasyonun tromboemboli gelişimi için risk faktörü olduğu bilinmektedir. Günlük pratiğimizde ileri evre, palyasyon gerektiren, genel durumu bozuk, immobil hastalar hospitalize edilmekte ve her bir hospitalizasyon nedeni tromboemboli için ek risk getirmektedir. Bizim hastalarımızda da hastaların %37'sinde hospitalize iken tromboemboli gelişti. İleri yaş tromboz için bir risk faktörü oluşturmasına rağmen bizim hastalarımızın büyük kısmı 65 yaş altındaydı. Tromboemboli gelişen hastalarımızın büyük kısmı gastrointestinal sistem malignensisi olup 5 Fluorourasil içeren kemoterapi almakta idi. Literatürdeki bulgular bu verilerimizle uyumlu idi.

Çalışmamızın en önemli sınırlaması 1500'e yakın dosya taranmış olmasına rağmen tromboemboli saptanan 37 hasta sayısının istatistiksel analizler için yeterli olmamasıdır. Bu nedenle sadece yorum yapılabilmektedir. Tromboemboli tanısı, retrospektif olarak taranan hasta dosyalarında anamnez formları ve görüntüleme yöntemleri sonuçlarına dayanılarak konulmuştur.

VTE kanser hastalarında sık görülmesine ve ölümcül olmasına rağmen tromboz profilaksisi yapılıp yapılmayacağı, hangi hastalara ne kadar süre ile trombofilaksi yapılacağına dair veriler net değildir. Kanser cerrahisi, kullanılan kemoterapi, hormonoterapi tromboemboli için risk faktörü oluşturmaktadır. Bazı rehberlerde ambulatuvar (ayaktan takipte olan) kanser hastalarında venöz tromboemboli proflaksisi önerilmemekte; ancak cerrahi yapılan, immobil, yatağa bağımlı ve akut medikal hastalığı olanlarda bu durumlar düzelene kadar profilaksi önerilmektedir (14). NCCN 2011 klavuzunda ise aktif kanser tanısı (veya kanser şüphesi) olan hospitalize tüm hastalarda antikoagülasyona kontraendikasyon yok ise profilaksi önerilmekte, bu hastaların hastane içi mobilizasyonu VTE'nin önlemesinde yeterli bulunmamaktadır. Profilakside hastanın yatışı boyunca düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) önerilmektedir. Ambulatuvar, hastane dışı kanser hastalarında ise trombofilaksi seçilmiş gruplara önerilmektedir. Abdominal veya pelvik cerrahi yapılmış kanser hastaları, talidomid-lenalidomid gibi yüksek trombojenik etkisi olan tedaviler alan multiple myeloma hastaları bu gruptadır. Kemoterapi alan ambulatuvar hastalarda uygulanan profilaktik DMAH tedavisi ile tromboemboli sıklığında azalma gösterilmiş olmakla birlikte bu konu tartışmalıdır; yüksek riskli hastalarda kanıt düzeyi 2A olarak önerilmektedir (15). Ancak çalışmalarda cerrahi vakalarda tromboflaksiye çok daha fazla dikkat edildiği ve klinik pratiğe yansıdığı gösterilmesine rağmen hastanede yatan kanser hastalarında bu oranların çok daha düşük kaldığı gösterilmiştir. Cerrahi vakalarda %52 olan trombofilaksi oranı kanser hastalarında %5'in altında kalmıştır (16). Uygun hospitalize hastalarda tromboemboli profilaksisine özellikle dikkat edilmelidir.

Son dönemdeki gözlemler hiperkoagülabilitenin kendisinin kanser gelişmine yol açabileceğini göstermektedir. DVT tanısı ile oral antikoagülan kullanan hastalarda kanser gelişminin daha az olduğu saptanmıştır. Yine antikoagülan ilaçların ve düşük molekül ağırlıklı heparinin malign hastalıklarda sağkalımı etkileyebileceğini gösteren birtakım kanıtlar elde edilmiştir.

FAMOUS çalışmasında ileri evre (evre 3-4) hastalığa sahip 385 kanser hastası iki kola randomize edilmiştir (17). Bir gruba standart kanser tedavisine ek olarak 5000 IU Dalteparin ve diğer gruba da plasebo verilmiş, DMAH tedavisi 1 yıla veya ölüme kadar devam edilmiştir. 1 yıllık sağkalım dalteparin kolunda %46, plasebo kolunda %41 olarak saptanmış, istatistiksel farklılık görülmemiştir (p:0.19). İki ve 3 yıllık sağkalım sonuçları da benzer seyretmiştir. Çalışmada 17 aydan uzun sağkalımı olan hastalar iyi prognoz grubu olarak değerlendirilmiş ve bu hastaların alt grup analizlerinde plasebo kolunda ortalama sağkalım 24 ay iken dalteparin kolunda 43 ay olarak saptanmıştır. Dalteparin ve plasebo kollarında 2 ve 3 yıllık sağkalım oranları sırası ile %78-%55 ve %60-%36 olarak bulunmuş ve fark istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmiştir (p:0.03).

CLOT çalışmasında ise akut, semptomatik derin ven trombozu, pulmoner embolisi veya her ikisi birlikte olan kanser hastaları çalışmaya dahil edilmiştir (18). Bu hastalar iki gruba randomize edilmiş, bir gruba başlangıçtan itibaren DMAH (Dalteparin) verilmiş, diğer gruba ise başlangıçta kısa bir süre verilen DMAH tedavisi oral antikoagülan olan kumadin (hedef INR:2.5) ile devam edilmiştir Her iki grupta da tedaviye 6 ay devam edilmiştir. Sonuçta DMAH kullanan grupta rekürren venöz tromboemboli sıklığı oral antikoagülan grubundan anlamı düşük bulunmuştur (p:0.002). Altı aylık mortalite oranları DMAH grubu için %39, kumadin grubu için ise %41 olarak bulunmuştur. Major ve minör kanamalarda iki grup arasında fark saptanmamıştır. Bu çalışmanın 1 yıllık sağkalım verilerinin yayınlandığı posthoc analizinde metastatik olmayan hasta grubunda deltaparin kolunda 1 yıllık ölüm oranı %20, oral antikoagün kolunda ise %36 saptanmıştır (p:0.03). Metastatik hasta grubunda ölüm oranları benzer bulunmuştur (p:0.46) (19). Bu çalışmada tedavide DMAH'in oral antikoagülanla karşılaştırılmasında kanama riskini arttırmadan VTE riskini azalttığı ve aynı zamanda metastatik ol-

mayan, iyi prognozlu hasta grubunda sağkalıma olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir.

Altınbaş ve ark. tarafından yapılan çalışmada küçük hücreli akciğer kanseri tanısına sahip hastalar 2 kola randomize edilmiş, 42 hasta standart kemoterapi olan CEV (siklofosfamid, epirubisin, vinkristin) alırken 42 hastada aynı tedaviye Daltepatin eklenmiştir (20). DMAH eklenen grupta ve sadece kemoterapi kolunda sırası ile tümör yanıt oranları %69'a karşı % 42, progresyonsuz sağkalım süresi 10 ay'a karşı 6 ay ve genel sağkalım 13 ay'a 8 ay olarak saptanmıştır. Bu çalışma DMAH'in antitrombotik aktivitesine ek olarak, kanser hücrelerine karşı biyolojik etkisi olabileceğini de düşündürmektedir.

Çalışmamızda tromboembolik olay sıklığı literatürün altında kalmakla birlikte bu konuya bir kez daha dikkat çekilmek istenmiştir. Özellikle belirli risk grupları, gastrointestinal malignitesi olanlar, 5-FU ve Sisplatin içeren rejimlerle tedavi görenler risk altındadır. Hospitalizasyonun kendisi VTE için bir risk faktörü oluşturmaktadır. Yine kullanılan antikoagülanların trombozu önlemek yanında kanserin bizzat kendisine bağlı sonuçlarda iyileşme yaptığının gösterilmiş olması bu konudaki çalışmalara ivme vermeyi gerektirmektedir.

Kaynaklar

1- Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. Arch Intern Med. 2000; 160: 809–815.

2-Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. Arch Intern Med. 2002; 162: 1245–1248.

3- 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: 2339-2346.

4-Sorensen HT, Mellemkjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. N Engl J Med. 2000; 343: 1846–1850.

5- 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. 2006; 166: 458–464.

6- 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. 1999; 78: 285–291.

7- Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics. Thromb Haemost. 2002; 87: 575–579.

8- Thodiyil PA, Kakkar AK. Variation in relative risk of venous thromboembolism in different cancers. Thromb Haemost. 2002; 87: 1076–1077.

9- Kroger K, Weiland D, Ose C. Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients. Ann Oncol. 2006; 17 (2): 297-303.

10- Yıldırım Y, Özyılkan Ö. Thromboembolic Complications of Cancer and Management. Acta Oncologica Turcica. 2009; 42: 86-91.

11-Deitcher SR. Cancer-related deep venous thrombosis: clinical importance, treatment challenges, and management strategies. Semin Thromb Hemost. 2003; 29 (3): 247-258.

12- Bloom JW, Vanderschoot JP, Oostindier MJ. Incıdence of venös thrombosis in a large cohort of 66.329 cancer patients: results of a record linkage study.J Thrombo Haemost. 2006; 4(3):529-535.

13- Gladish GW, Choe DH, Incıdental pulmonary emboli in oncology patients.:prevelance, CT evoluation, and natural history: Radiology. 2006; 240(1):246-255

14- GeertsWH, Pineo GF, Heit JA. Prevention of venös thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest. 2004; 126(3 Suppl):338S-400S.

15-NCCN Clinical Practice Guidlines in Oncology. Venous Thromboembolic Disease. Version 2.2011.www.nccn.org

16- Kakkar AK, Levine M, pinedo HM. Venous Thrombosis in cancer patients: insights from the FRONT-LINE survey. Oncologist. 2003;8(4):381-388.

17- Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancyoutcome study (FAMOUS). J Clin Oncol. 2004; 22 (10): 1944-1948.

18- Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C. 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): 146-153.

19- Lee AY, Rickles FR, Julian JA, Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. J Clin Oncol. 2005 Apr 1; 23 (10): 2123-2129.

20- Altinbas M, Coskun HS, Er O, A randomized clinical trial of combination chemotherapy with and without low-molecularweight heparin in small cell lung cancer. J Thromb Haemost. 2004; 2 (8): 1266-1271.

Sorumlu Yazar: Dr. Semiha URVAY
Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara-TÜRKİYE
Tel: 0 (312) 596 2854
E-mail: s.elmaci@yahoo.com