

DERİN VEN TROMBOZU ETİYOLOJİSİNDE ÖNEMLİ BİR ETKEN: MALİGNİTE

Dr. Turan EGE (*), Dr. Enver DURAN (*), Dr. Volkan YÜKSEL (*),
Dr. Habib ÇAKIR (*)

Gülhane Tıp Dergisi 45 (4) : 326 - 330 (2003)

ÖZET

Amaç: Derin ven trombozu (DVT) tanısı konulan olgular arasında, malignite görülme sıklığını saptamak ve saptanan maligniteleri retrospektif olarak incelemek amaçlanmıştır.

Materyal Metot: Kliniğimizde Ocak 2001-Mart 2003 tarihleri arasında alt ekstremitelerde akut DVT saptanan 212 hasta bu çalışmaya alındı. Bu olgulardan, malignite saptananların dosyaları analiz edildi ve sonuçlar tartışıldı.

Bulgular: Malignite saptanan 21 olguda (%9.9) ortalama yaşı 57.7 ± 9.9 (35-72) ve E/K oranı 10/11 olarak bulundu. En sık jinekolojik (n=7, %33.3) ve akciğer (n=6, %28.5) maligniteleri saptanırken, gastrointestinal (n=3, %14.3) ve ürolojik maligniteler (n=3, %14.3) ise daha az oranda saptandı. Jinekolojik maligniteler, uterus (n= 4), over (n= 2) ve vulva (n=1) lokalizasyonluydu. Akciğer maligniteleri ise, küçük hücreli akciğer kanseri (n=4) ve epidermoid kanser (n=2) olarak saptandı.

Gastrointestinal malignitelerin tümü kalın barsakta lokalize, ürolojik malignitelerden 2'si renal (hiper-nefroma) 1'i prostat orijinliydi. Venöz trombozlar en sık femoral vende (%85.7) lokalizeydi. Hemoglobinin, trombosit ve albümin değerleri, malignite grubunda diğer gruba göre belirgin olarak azalmış olarak bulundu ($p < 0.05$).

Sonuç: DVT gelişen hastalarda malignite halen oldukça yüksek oranda görülmektedir. Etiyolojide risk faktörü saptanamayan olgular arasında özellikle, jinekolojik ve akciğer malignitelerinin detaylı olarak araştırılması gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Derin Ven Trombozu, Malignite.

SUMMARY

An Important Factor in Etiology of Deep Venous Thrombosis : Malignancy

Purpose: To determine the incidence of subsequent malignancy in patients with deep venous thrombosis and to investigate the malignancy detected patients retrospectively.

Material and Method: We studied 212 consecutive patients with confirmed deep venous thrombosis of the lower extremity between January 2001 and March 2003 at our department. We analysed records from malignancy detected patients, and results were discussed.

Findings: Mean age of malignancy detected 21 patients (9.9%) was 57.7 ± 9.9 (35-72) and male to female ratio was 10/11. The most frequently detected malignancies were gynecologic (n=7, 33.3%) and pulmonary neoplasias (n=6, 28.5%). Gastrointestinal (n=3, 14.3%) and urologic (n=3, 14.3%) malignancies were less commonly observed. Gynecologic malignancies were localized at uterus (n=4), ovaries (n=2) and vulva (n=1). Pulmonary malignancies were small cell cancer (n=4) and epidermoid cancer (n=2). Gastrointestinal neoplasias were all localized at colon, 2 of urologic malignancies were renal (hyper-nephroma) and 1 was prostate in origin. Venous thromboses were localized most commonly at femoral vein (85.7%). Hemoglobin, thrombocyte and albumin levels were found to be significantly lower in malignancy group compared to other group ($p < 0.005$).

Results: Deep venous thrombosis is associated with a significantly higher frequency of malignancy. The results clearly show that detailed screening especially for gynecologic and pulmonary malignancies is necessary in patients with no known risk factor in etiology.

Key Words: Deep Venous Thrombosis, Malignancy

GİRİŞ

Gelişen tanı ve tedavi yöntemlerine rağmen, derin ven trombozu (DVT) kanserli hastalar arasında hala önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. DVT oluşumunda yaş, cinsiyet, immobilizasyon, cerrahi, oral kontraseptiv kullanımı, hamilelik ve kanser önemli risk faktörleri arasında kabul edilmektedir (1-4). Risk faktörlerinin iyi bilinmesi ve etkin profilaksi uygulanmasına rağmen DVT insidansı normal popülasyonda 1/1000 olarak kabul edilirken kanserli hastalarda %15 civarındadır. Pankreas, meme, genitoüriner, mide, kolon ve akciğer malignitelerinde bu oran 3-6 kat artmaktadır (4-6). Bu nedenle malignite tanısı konulan hastalarda, her

(*) Trakya Üni. Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerr. ABD.
Reprint Request : Dr.Turan EGE, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp Damar Cerrahisi ABD. 22030 EDİRNE
Kabul Tarihi : 3.11.2003

an DVT klinik tablosu gelişebileceğini akılda tutmak gerekmektedir. Bununla birlikte, bazen DVT klinik tablosu da malignitenin ilk belirtisi olarak karşımıza çıkabilmektedir. Epidemiyolojik çalışmalarda özellikle idiyopatik venöz trombozlu olgularda kanser insidansının gittikçe arttığı ve tümör tipiyle ilişkili olmakla birlikte iki yıl içinde %10 civarında görülebileceği belirtilmektedir (7,8).

Bu çalışmanın amacı, DVT tanısı konulan olgular arasında malignite görülme sıklığını saptamak ve saptanan maligniteleri retrospektif olarak incelemek amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOT

Ocak 2001-Mart 2003 tarihleri arasında, alt ekstremitede akut başlayan ağrı ve şişlik şikayeti ile polikliniğimize başvuran 268 hasta bu çalışmaya alındı. Fizik muayene sonucu, derin ven trombozu düşünülen bu olgulardan doppler ultrasonografi (US) ile venöz tromboz gösterilemeyenler (n= 56) olgular çalışmadan çıkarıldı. Daha önceden derin ven trombozu tanısı konularak kontrol muayenesine gelen olgular çalışmaya alınmadı.

DVT tanısında, tüm olgularda ayrıntılı anamnez ve fizik muayene sonucu renkli doppler ultrasonografik inceleme yapıldı. Doppler US sonucu trombüs saptanan olgular kliniğe yatırılarak gerekli tedavileri düzenlendi.

Tüm olgularda malignite ile ilgili detaylı anamnez, tam kan sayımı, sedimentasyon hızı, biyokimyasal profil, akciğer grafisi ve doppler US incelemesi yapıldı. Derin ven trombozu için risk faktörü saptanamayan olgulara batın ultrasonografisi, jinekoloji ve üroloji konsültasyonları ile ileri araştırmalar yapıldı.

İstatistiksel analiz: Elde edilen veriler istatistiksel analiz amacıyla, SPSS (version 9.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programına yüklendi. Sonuçlar, ortalama \pm ortalamanın standart sapması ve parantez içinde değişim aralığı şeklinde verildi. Kategorik olmayan verilerin dağılımını değerlendirmek amacıyla, Mann Whitney U testi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık değeri olarak $p < 0.05$ alındı.

SONUÇLAR

Akut derin ven trombozlu 212 olgunun ortalama yaşı 53.7 ± 13.2 (12-89), cinsiyet E/K (121/91) olarak saptandı.

Malignite saptanan 21 olgunun (%9.9) ise, ortalama yaşı 57.7 ± 9.9 (35-72) ve E/K oranı 10/11 olarak bulundu.

En sık jinekolojik (n=7, %33.3) ve akciğer (n=6, %28.5) maligniteleri saptanırken, gastrointestinal (n=3, %14.3) ve ürolojik maligniteler (n=3, %14.3) ise daha az oranda saptandı. Jinekolojik maligniteler, malignite saptanan kadın hastalar arasında (11 kadın hasta) değerlendirildiğinde bu oranın daha yüksek (%63.6) olduğu görülmektedir.

Jinekolojik maligniteler uterus (n=4), over (n=2) ve vulva (n=1) lokalizasyonlu idi.

Akciğer maligniteleri ise, küçük hücreli akciğer CA (n=4) ve epidermoid CA (n=2) olarak saptandı.

Gastrointestinal sistemdeki malignitelerin tümü kalın barsakta lokalize idi.

Ürolojik malignitelerden 2'si renal (hiper nefroma) 1'i prostat orijinliydi.

Meme kanseri tüm maligniteler arasında %4.8 oranında saptandı (Tablo-I).

TABLO - I
Malignitelerin Lokalizasyonu

Lokalizasyon	Olgu sayısı	%
Jinekolojik	7	(%33.3)*
Akciğer	6	(%28.5)
Gastrointestinal	3	(%14.3)
Ürolojik	3	(%14.3)
İntrakraniyal	1	(% 4.8)
Meme	1	(% 4.8)

* = Jinekolojik maligniteler, malignite saptanan olgular arasında %33.3 oranında görülüyor gibi olsa da, malignite saptanan kadın hastalar (11 kadın hasta) arasında bu oran değerlendirildiğinde %63.6 gibi bir oran elde edilmiştir.

Venöz trombozların en sık femoral vende ve çoğunlukla tek taraflı olduğu görüldü (Tablo-II).

TABLO - II
Venöz Trombozun Lokalizasyonu

Lokalizasyon	Olgu sayısı	%	
Femoral ven	Sol	9	42.8
	Sağ	8	38.1
	Bilateral	1	4.8
Vena kava inferior	3	14.3	
Toplam	21	100	

Hemoglobin, trombosit ve albümin değerleri malignite grubunda diğer gruba göre belirgin olarak azalmış olarak bulundu (Tablo-III).

TABLO - III
Hemoglobin, Trombosit ve Albümin Değerlerinde Oluşan Değişiklikler

	Malignite grubu	Malignite saptanmayan grup
Hemoglobin (gr/dl)	11.3 ± 0.4	12.7± 0.3
Trombosit (/mm ³)	243 000 ± 26 604	316 000 ± 30 780
Albümin (gr/L)	3.8 ± 0.2	4.3 ± 0.4

TARTIŞMA

Bizim çalışmamızda DVT tanısı konulan olgular arasında malignite %9.9 sıklıkta görülürken, en sık jinekolojik (%33.3) ve akciğer (%28.5) maligniteleri daha az sıklıkta ise gastrointestinal sistem, ürolojik (%14.3), intrakraniyal ve meme (%4.8) maligniteleri saptandı.

İstatistikler, her yıl yeni saptanan malignitelerin %18.9'nun gastrointestinal, %15.9'nun meme, %12.8'nin akciğer, %12.7'sinin jinekolojik, %6.9'nun ürolojik ve %1.4'nün intrakraniyal olduğunu belirtmektedir (9). Bu bulgular ışığında, bizim sonuçlarımız irdelendiğinde akciğer malignitelerinin her iki çalışmada da belirgin derecede önde olduğunu göstermektedir.

Greenfield ve ark'nın çalışmasında ise, DVT saptanan olgular arasında en sık gastrointestinal maligniteler saptanmıştır (10). Ünlü ve ark'nın çalışmasında, sınıflandırılmayan grup içinde malignitelerin sık görüldüğü belirtilmekle birlikte kesin bir oran ifade edilmemektedir (3). Bizim serimizde ise, jinekolojik maligniteler ve bunlar arasında da uterus maligniteleri en sık saptandı. Halbuki jinekolojik maligniteler içinde over orijinli kanser hücrelerinin trombin yapma yetenekleri nedeniyle, daha sık DVT görüldüğü kabul edilmektedir. Morgan ve ark'da jinekolojik maligniteler içinde en sık over orijinli kanserleri saptamışlardır (11). Jinekolojik malignitelerin bir başka özelliği de, tümörün iliyak venlere invazyonu ve basısı sonucu DVT oluşumudur. Meme kanserleri, kadınlar arasında en sık görülen kanserler olmasına rağmen bizim çalışmamızda, DVT gelişen olgulardan sadece biri meme kanseriydi. Bilindiği gibi, meme kanserlerinde cerrahi, immobilizasyon veya tamoxifen'in uygulandığı durumlarda DVT riski belirgin olarak artmaktadır (12). Belki de bizim çalışma grubumuzdaki olgu sayısı artırıldığı takdirde bu oran daha da artacaktır.

Bizim serimizde, jinekolojik malignitelerin sık saptanmasında, DVT'lu kadın hastalara batin ultrasonografi ve jinekolojik muayenenin rutin yapılmasının önemli rolü vardır. Buradaki 7 olgudan birinde daha önceden malignite tanısı konulmuş olmasına karşın, yeni DVT saptanan olgulardan 4'ünde batin ultra-

sonografi ile diğer ikisinde jinekolojik muayane sonucu malignite saptandı. Daha sonra yapılan biyopsiler ile kesin patolojik tanıları konuldu.

Kanserli kişinin koagülasyon sistemi ile kanser hücreleri arasındaki direkt veya indirekt etkileşim sonucu trombozise yatkınlık artmaktadır. Bozulmuş fibrinolitik kapasite, plasminojen aktivatörlerindeki azalma, plasminojen aktivatör-inhibitörlerinin artması da, DVT gelişiminde önemli faktörler olarak kabul edilmektedir. Kanserlin büyümesi ve metastaz yapması sonucu daha fazla trombin oluşturulduğundan DVT riski de artmaktadır (13-17). Yine kanserli hastalara cerrahi müdahale uygulandıktan sonra da, DVT görülme sıklığının artarak %35'lere çıkabileceği belirtilmektedir (5). Bizim serimizdeki olguların %24'ünde kemoterapi sonrası, %14'ünde ise cerrahi müdahale sonrası DVT saptandı. Kemoterapi sonrası DVT gelişiminde kullanılan kemoterapötik ilaçlar ile bu ilaçların verildiği ven içerisinde meydana gelen endotel hasarı önemli rol oynamaktadır (18).

Trombositopeni, hipoproteinemi, malnütrisyon, dolaşan immun kompleksler, kanser hücrelerinden salınan doku faktörleri, kemoterapiye bağlı olarak sekonder azalmış trombositler önemlidir (13,17,19). Alt ve ark'nın çalışmasında DVT'nun akut safhasında dolaşan trombositlerin tüketilmesine bağlı olarak azaldığı gösterilmiştir (19). Malignite ile birlikte albümin düzeyindeki azalmada inflamatuvar sitokinlerin (Tümör nekroz faktör alfa gibi) önemli rolü olduğu kabul edilmektedir (4). Bizim serimizdeki malign hastalarda, hemoglobin, albümin ve trombosit sayısındaki azalmanın diğer gruba göre daha belirgin olduğu saptandı. Buradaki azalmada sadece tüketimin değil, aynı zamanda malign hücreler tarafından kemik iliği ve karaciğerde oluşturulan hasarın da rolü olabileceğini düşünüyoruz.

Derin ven trombozları alt ve üst ekstremitelerinde olabileceği gibi çoğunlukla, alt ekstremitelerinde saptanmaktadır (20). Bizim serimizdeki olgularda da femoral ven trombozu % 85.7 ile ilk sıradaydı. Vena kava inferior trombozu saptanan olgulardan ikisi hipernefroid, birisi de gastrointestinal maligniteye bağlıydı. İnför vena kava trombozlarında çoğunlukla tümoral invazyon öne çıkmaktadır. Bu seride, intarabdominal ve pelvik malignitelerin sık

saptanmasında pek çok faktörün rolü olması muhtemeldir. Bunlar arasında tümöral kitlenin venlere basısı, geçirilmiş olan cerrahi müdahale, intraabdominal maligniteler tarafından salgılanan prokoagülan bazı faktörler ve DVT tanısı konulan olgularda rutin batın ultrasonografik incelemenin yapılması sayılabilir.

DVT olgularında tanı konulması aşamasında fizik muayene yanında doppler ultrasonografi, D-dimer, fibrin yıkım ürünleri, sintigrafi, flebografi, manyetik rezonans venografi gibi testler kullanılmaktadır (1,3). Fakat rutin kullanımda fizik muayene yanında en sık kullanılan test doppler US'dir. Ekstremitede ödem ve ağrı, DVT dışında travma, kalp yetmezliği, renal yetmezlik, kas içi hematoma gibi durumlarda oluşabileceğinden ayırıcı tanıda doppler US büyük önem taşımaktadır.

Bizim serimizdeki DVT düşünülen olguların tümü, doppler US ile değerlendirildi ve bunlardan %79'unda doppler US ile DVT tanısı konuldu. Bir çok çalışmada doppler US'nin mükemmel sonuçlar verdiğinden dolayı en sık kullanılan tarama testidir.

Derin ven trombozu tedavisinde klasik heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin, fibrinolitik ajanlar ile cerrahi seçenekleri bulunmakla birlikte çoğunlukla, klasik heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparin en sık kullanılan tedavi seçenekleridir. Takiben üç ile altı aylık oral antikoagülan tedavi uygulanmaktadır (21-23). Bizim olgularımızda da 5-10 günlük heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparini takiben üç ile altı aylık varfarin tedavisi uygulandı.

Sonuç olarak, DVT gelişen hastalarda malignite halen oldukça yüksek oranda görülmektedir. Etiyolojide risk faktörü saptanamayan olgular arasında özellikle, jinekolojik ve akciğer malignitelerinin detaylı olarak araştırılması gerektiğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Atamer, T. *Protrombotik hastalıklar: Tanımlama, çeşitleri, tanıya yaklaşım. Fleboloji Dergisi* 2002;4:7-15.
2. Genç, F.A. *Venöz tromboembolizm: profilaksi. Fleboloji Dergisi* 2002;4:7-15.
3. Ünlü, Y., Becit, N., Velioğlu, Y., Ceviz, M., Koçak, H. *Derin ven trombozu: 485 olgunun değerlendirilmesi. Fleboloji Dergisi* 2002;4:7-15.
4. Johnson, M.J., Spoule, M.W., Paul, J. *The prevalence and associated variables of deep venous thrombosis in patients with advanced cancer. Clin Oncol* 1999;11:105-110.
5. Maxwell, G.L., Myers, E.R., Clarke-Pearson, D.L. *Cost-effectiveness of deep venous thrombosis prophylaxis in gynecologic oncology surgery. Obstet Gynecol* 2000;95:206-214

6. Ravin, A.J., Edwards, R.P., Krohn, M.A., Kelley, J.R., Christopherson, W.A., Roberts, J.M. *The factor V leiden mutation and risk of venous thromboembolism in gynecologic oncology patients. Obstet Gynecol* 2002;100:1285-1289.
7. Sorensen, H.T., Mellekjaer, L., Olsen, J.H., Baron, J.A. *Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. N Eng J Med* 2000; 343:1846-1850.
8. Aderka, D., Brown, A., Zelikovski, A., Pinkhas, J. *Idiopathic deep vein thrombosis in an apparently healthy patient as a premonitory sign of occult cancer. Cancer* 1986;57:1846-1849.
9. Jemal, A., Murray, T., Samuels, A., Ghafoor, A., Ward, E., Thun, M. *Cancer statistics 2003. CA Cancer J Clin* 2003;53:5-26.
10. Greenfield, L.J., Proctor, M.C., Saluja, A. *Clinical results of Greenfield filter use in patients with cancer. Cardiovasc Surg* 1997;5:145-149.
11. Duggan, C., Marriott, K., Edwards, R., Cuzick, J. *Inherited and acquired risk factors for venous thromboembolism among women taking tamoxifen to prevent breast cancer. J Clin Oncol* 2003;21:3588-3593.
12. Morgan, M.A., Iyengar, T.D., Napiorkowski, B.E., Rubin, S.C., Mikuta, J.J. *The clinical course of deep vein thrombosis in patients with gynecologic cancer. Gynecol Oncol* 2002;84:67-71.
13. Wojtukiewicz, M.Z., Rucinska, M., Zimnoch, L., Jaromin, J., Piotrowski, Z., Rozanska-Kudeska, M., Kisiel, W., Kudryk, B.J. *Expression of prothrombin fragment 1+2 in cancer tissue as an indicator of local activation of blood coagulation. Thromb Res* 2000;97:335-342
14. Hoffman, M.S., DeCesare, S., Fiorica, J.V., Roberts, W.S., Cavanagh, D. *Management of gynecologic oncology patients with a preoperative deep vein thrombosis. Gynecol Oncol* 1997;64:76-79.
15. Biyani, C.S., Basu, S., Botomley, D.M., Shah, T.K. *Prostatic adenocarcinoma masquerading as lymphoma and presentation with axillary-subclavian vein thrombosis. Urol Oncol* 2003;21:3-6.
16. Lykke, J., Nielsen, H.J. *The role of tissue factor in colorectal cancer. European Journal of Surgical Oncology* 2003;29:417-422.
17. von Tempelhoff, G.F., Niemann, F., Schneider, D.M., Kirkpatrick, C.J., Hommel, G., Heilmann, L. *Blood rheology during chemotherapy in patients with ovarian cancer. Thromb Res* 1998;90:73-82.
18. Nightingale, C.E., Norman, A., Cunningham, D., Young, J., Webb, A., Filshie, J. *A prospective analysis of 949 long-term central venous Access catheters for ambulatory chemotherapy in*

- patients with gastrointestinal malignancy. *Eur J Cancer* 1997;33:398-403.
19. Alt, E., Banyai, S., Banyai, M., Koppensteiner, R. Blood rheology in deep venous thrombosis-relation to persistent and transient risk factors. *Thromb Res* 2002;107:101-107.
 20. Meissner, M.H., Strandness, E. Pathophysiology and natural history of acute deep venous thrombosis. In: Rudherford RB(Ed). *Vascular Surgery. Fifth edition. Philadelphia. W.B. Saunders Company, 2000:1921-1937.*
 21. Zacharski, L.R. Anticoagulations in cancer treatment: malignancy as a solid phase coagulopathy. *Cancer Lett* 2002;186:1-9.
 22. Özyazıcıoğlu, A., Dağ, Ö., Yekeler, İ., Erkut, B., Açikel, M., Cerrahoğlu, M., Koçak, H. Derin ven trombozlarında tedavi uygulamalarımız. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* 2000;8:715-718.
 23. Uğurlu, B., Oto, Ö., Kazaz, H., Dicle, O., Açikel, Ü., Hazan, E. Derin ven trombozu tedavisinde sistemik trombolitik tedavi. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* 1999;7:247-250.