

# **Vakalarla Onkoloji Hastasında Tromboz Profilaksisi ve Yönetimi**

**Dr. Deniz Tural**  
**Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma**  
**Hastanesi**  
**Tıbbi Onkoloji**

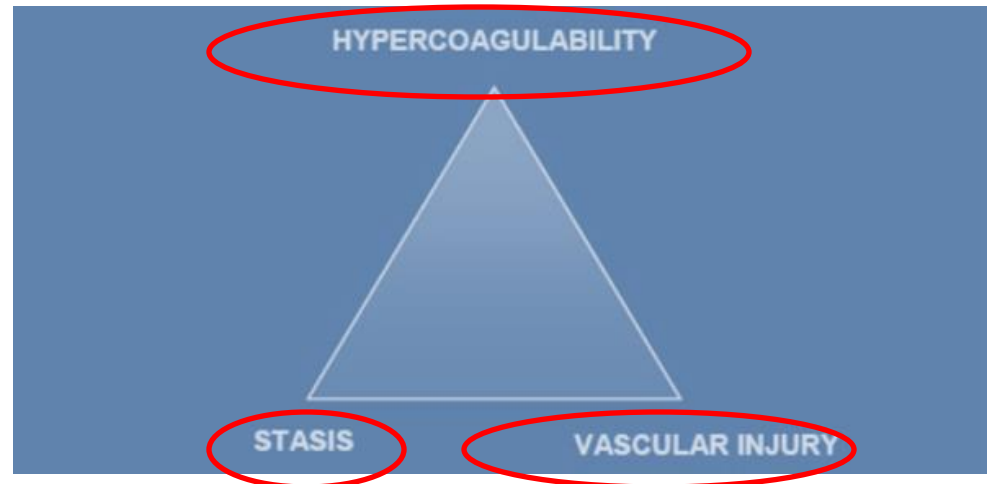
# Kanser Hastalarında Venöz Tromboemboli (VTE)

1865 Armand Trousseau VTE ve kanser ilişkisini tanımladı.



*A. Trousseau*

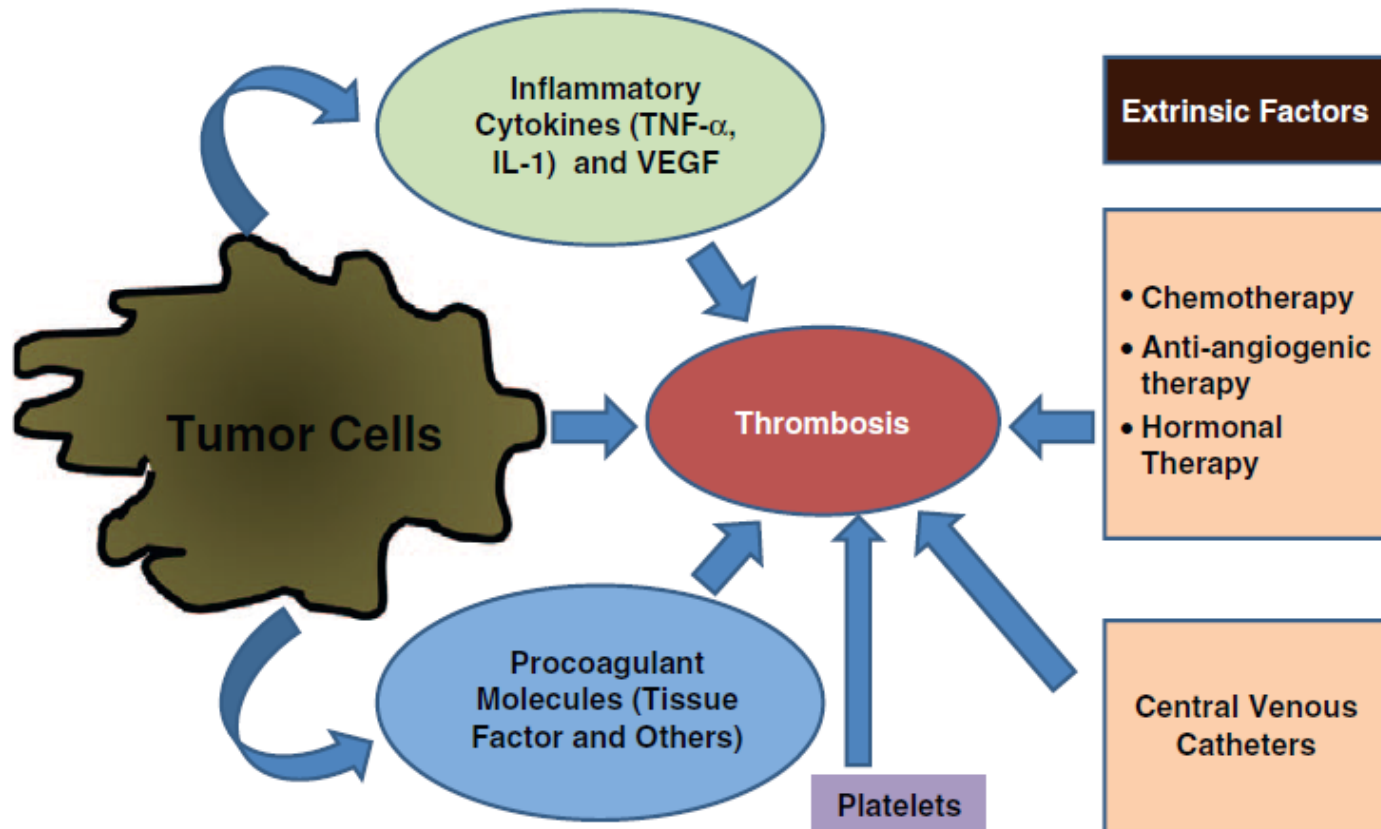
- ☐ Pıhtılaşmaya eğilimin artması  
Doku faktörü vs. prokuagulanlar artması
- ☐ Damar duvarı hasarı
- ☐ Direkt bası nedeniyle damar içi kan akımında staz



# Kansere Bağlı Tromboz Risk Faktörleri ve Belirteçleri

| Kanserle ilişkili                                   | Hastayla ilişkili      | Tedavi ile ilişkili                     | Belirteçler            |
|-----------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------------------|------------------------|
| Primer bölge( Pankreas, mide vs.)                   | İleri yaş              | Kemoterapi                              | Trombositoz> 350000/μL |
| Evre( İleri evrede daha sık)                        | Obezite                | Anti-anjiyojenik tedaviler              | Lökositoz>11000/μL     |
| Histoloji( Adeno CA daha sık)                       | Ko-morbidite           | Hormonal tedaviler                      | Hemoglobin< 10 g/dl    |
| İlk tanıdan sonra geçen süre( ilk 3-6 ay en yüksek) | Kötü performans durumu | Radyoterapi                             |                        |
|                                                     | VTE öyküsü             | Kateter kullanımı                       |                        |
|                                                     |                        | Eritropoez stimüle edici ajan kullanımı |                        |
|                                                     |                        | Cerrahi( > 60 dakikan uzun)             |                        |

# Kanser Tromboz Riskini Artırır



*Drug Discovery Today: Mechanisms*

# Venöz Tromboemboli (VTE)

- ❑ ABD' de 115 kanser merkezinde nötropeni ile yatan 66106 kanserli hastada %8 (3-12%) VTE saptanmış<sup>1</sup>.
- ❑ Kemoterapi gören hastalarda ilk 12 ay içinde VTE oranı %12.6(8-19%) , kontrol gurubunda %1.4 saptanmış<sup>2</sup>
- ❑ Kanser hastalarında ölüm riskini 2-6 kat arttırır <sup>3</sup>
- ❑ VTE PROFİLAKSİ ORANI ( FRONTLINE çalışması)<sup>4</sup>  
*Medikal onkologlar %5      Onkolojik Cerrahilerde % 50*
- ❑ Yatırılan kanser hastalarında VTE profilaksi oranı % 45( IMPROVE ve ENDORSE )<sup>5-6</sup>

<sup>1</sup>Khorana, JCO 2006 <sup>2</sup>Khorana, Cancer 2012 <sup>3</sup>Sorensen , NEJM 2000 <sup>4</sup>Kakkar, Oncologist 2003 <sup>5</sup>Cohen, Lancet 2008 <sup>6</sup>Tapson , Chest 2007

# Venöz Tromboemboli (VTE)

- ☐ Derin ven trombozu (DVT)
- ☐ Pulmoner emboli (PE)
- ☐ Yüzeyel ven trombozu (SVT)
- ☐ Portal ven
- ☐ Mezenterik ven
- ☐ İnferior ve superior vena kava (IVC/SVC)

- ☐ Distal alt ekstremite(baldır)
- ☐ Pelvis, ilyak, femoral, popliteal
- ☐ Splanknik
- ☐ Santral venöz kateter ilişkili
- ☐ Diğer venöz trombozlar

# I.VAKA

- ☐ MALİGNİTE TANISI KONMUŞ YATAN HASTA
- ☐ BU HASTAYA VTE PROFİLAKSİSİ YAPALIM MI?

# VTE Profilaksisi Hangi Hasta Grubuna?

- ☐ *Hastanede yatan*
- ☐ *Kanser tanısı olan/klinik olarak kanser şüphesi olan*
- ☐ *Kontrendikasyon olmayan hastalara primer profilaksi yapılmalıdır.*

# VTE Profilaksisine Ne Kadar Devam Edilmeli?

- ☐ VTE profilaksisine hastanede yatış süresince devam edilmelidir<sup>1</sup>.
- ☐ VTE riski yüksek olan abdominal ve pelvik kanser cerrahisi yapılanlarda taburculuk sonrasında 4 hafta boyunca profilaksiye devam edilmelidir<sup>1</sup>.

Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease NCCN 2014<sup>1</sup>

## II.Vaka

- ❑ 68 yaşında erkek hasta, rektal kanama ile başvuruyor.
- ❑ Tip 2 DM, Hipertansiyon
- ❑ Oral antidiyabetik, ACE inhibitörü kullanıyor
- ❑ Kolonoskopi ; 30 cm sigmoid kolonda kitle saptandı.
- ❑ Alınan biyopsi; adeno ca ile uyumlu bulundu.
- ❑ Onkoloji kliniğine tedavi planlanması için yönlendiriliyor.
- ❑ Sağ yan ağrısı var, günlük işlerini yapabiliyor( ECOG PS 1)

## II.Vaka

- ☐ Bu Hastaya VTE Profilaksisi Yapılmalı mı?
- ☐ Ambulator Kemoterapi Gören Hasta Grubu

# Ambulatuvar Hasta Grubunda Kime VTE Profilaksisi yapılmalı?

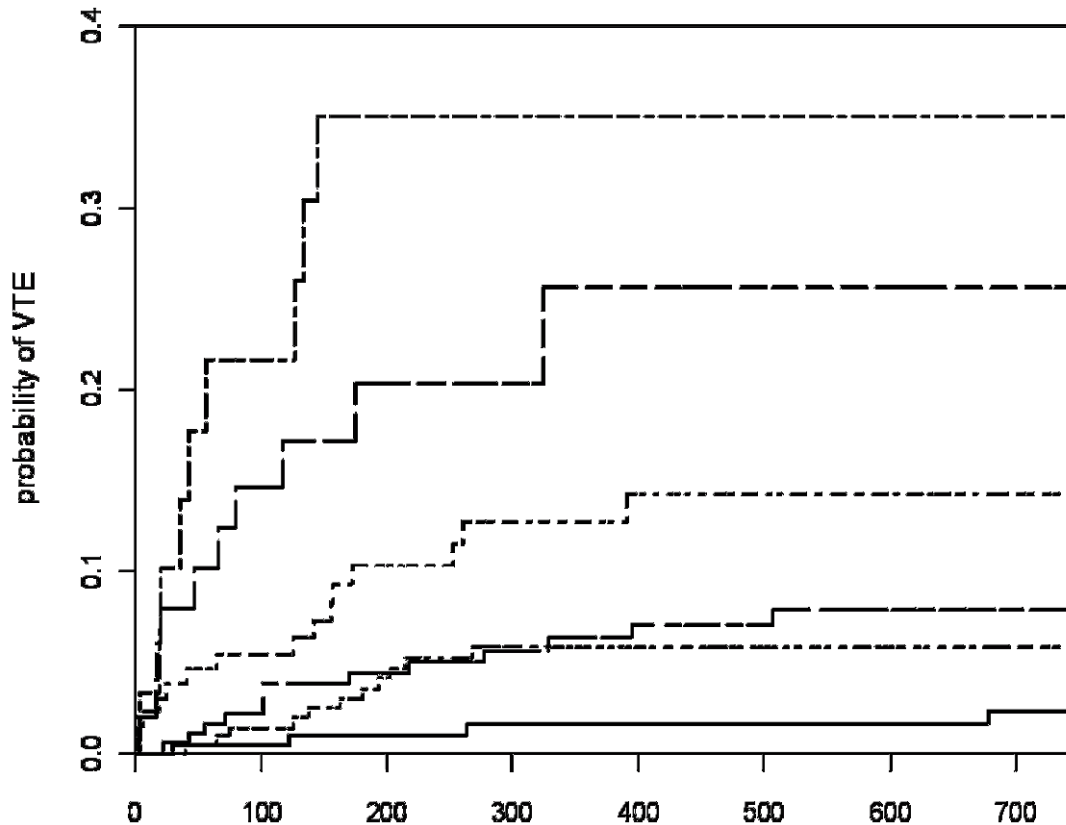
| HASTA ÖZELLİKLERİ                                                       | RİSK SKORU |
|-------------------------------------------------------------------------|------------|
| <input type="checkbox"/> Kanser yerleşim yeri                           |            |
| ➤ Çok yüksek risk (mide, pankreas)                                      | 2          |
| ➤ Yüksek risk ( akciğer, lenfoma, mesane, testis, jinekolojik tümörler) | 1          |
| <input type="checkbox"/> KT öncesi trombosit sayımı >350 000            | 1          |
| <input type="checkbox"/> Hbg <10 g/dl                                   | 1          |
| <input type="checkbox"/> Kemoterapi öncesi lökosit sayısı ≥11 000       | 1          |
| <input type="checkbox"/> BMI ≥35 kg/m2                                  | 1          |

| TOPLAM SKOR | RİSK   | SEMPTOMATİK VTE RİSKİ |
|-------------|--------|-----------------------|
| 0           | DÜŞÜK  | %0.3-0.8              |
| 1-2         | ORTA   | %1.8-2                |
| 3 VE ÜZERİ  | YÜKSEK | %6.7-7.1              |

KHORAN- RİSK MODELİ( Khoran et al, Blood 2008)

# Ambulatuvar Hasta Grubunda Kime VTE Profilaksisi yapılmalı?

KHORAN modelinden farklı D-dimer ve soluble P-selectin eklenerek oluşturulmuş.



## 6- Aylık Total VTE Oranı

|          | Hasta, n | Events, % |
|----------|----------|-----------|
| Score ≥5 | 30       | 35%       |
| Score 4  | 51       | 20.3%     |
| Score 3  | 130      | 10.3%     |
| Score 2  | 218      | 3.5%      |
| Score 1  | 190      | 4.4%      |
| Score 0  | 200      | 1.0%      |

AY RİSK MODELİ (Ay et al Blood 2010)

# II.Vaka

**II.Vaka VTE RİSK SKORU CHORAN MODELİNE GÖRE=4**

**VTE İÇİN YÜKSEK RİSK GURUBUNDA( $\geq 3$ ) = % 7**

**BU VAKA İÇİN VTE PROFİLAKSİSİ ÖNERELİM Mİ?**

# Kemoterapi Alan Ambulator Hastalar Grubunda Kime Profilaksi Yapalım?

## PROTECHT (ProphylaxisThrombo Embolism during Chemo Therapy)

- ❑ 1150 metastatik /lokal ileri kanser hastası  
LMW heparin nadroparin vs plasebo
- ❑ VTE olay oranı azalmıştır(2.0 vs 3.9 ;  $p=0.02$ ), kanama oranı arasında fark yok.

## SAVE-ONCO (LMW heparin semuloparin vs Plasebo)

- ❑ 3212 metastatik / lokal ileri hasta
- ❑ VTE %1.2 vs %3.4(HR 0.36; 95% CI 0.21-0.60)
- ❑ Genel sağkalım (43.4 vs 44.5 ay; HR 0.96; 95% CI 0.86-1.06).
- ❑ Kanama oranları benzer
- ❑ FDA onayı yok

❑ **AMBULATUAR KANSER HASTALARINDA PROFİLAKSİ , VTE/PE RİSKİNİ ÖNEMLİ ORANDA AZALTIR.**

❑ **FAKAT HİÇ BİR ÇALIŞMADA GENEL SAĞKALIMI ARTIRDIĞINA DAİR VERİ BULUNMAMAKTADIR.**

❑ **ASCO** (American Society of Clinical Oncology) 2014, **ACCP**(American College of Chest Physicians) 2012, **NCCN** 2014, **UpToDate** 2015, ambulator kanser hastalarında **rutin** VTE profilaksisi önermez.

# Kemoterapi Alan Ambulatori Hasta Grubu-Kime Profilaksi Yapalım?



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

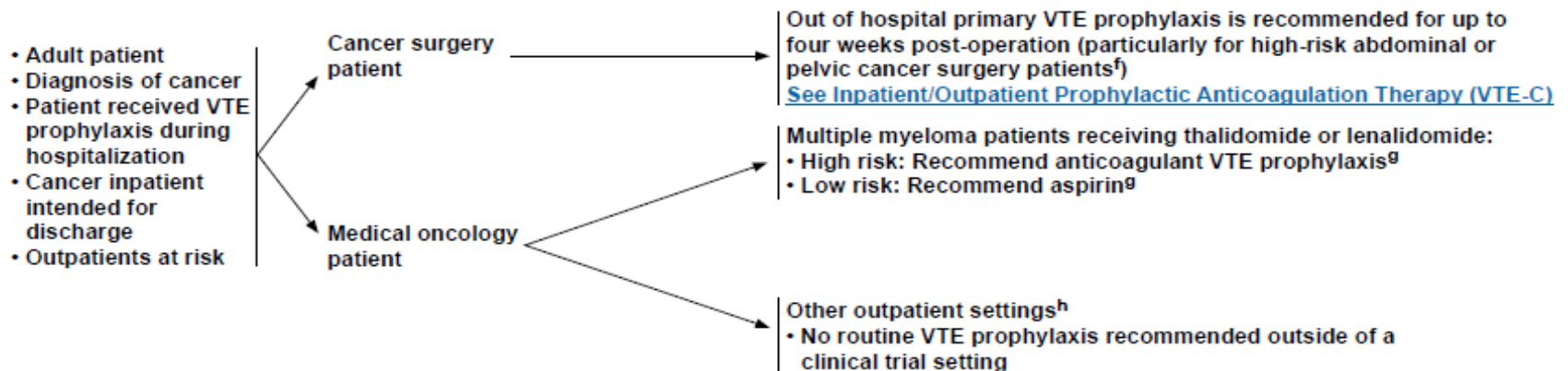
NCCN Guidelines Version 2.2014

Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease

[NCCN Guidelines Index](#)  
[VTE Table of Contents](#)  
[Discussion](#)

## VTE PROPHYLAXIS FOLLOWING DISCHARGE AND FOR AMBULATORY CANCER PATIENTS AT RISK<sup>a</sup>

### AT RISK POPULATION



<sup>f</sup>High-risk abdominal/pelvic cancer surgery patients include patients undergoing surgery for gastrointestinal malignancies, patients with a previous history of VTE, anesthesia time greater than 2 hours, bed rest >4 days, advanced stage disease and patient age greater than 60 years.

<sup>g</sup>Multiple myeloma patients receiving thalidomide/lenalidomide: in combination with high-dose dexamethasone (≥480 mg per month) or doxorubicin or multi-agent chemotherapy or for myeloma patients with two or more individual or myeloma risk factors (See [VTE Risk Factors in Cancer Patients \[VTE-A 2 of 3\]](#)), recommend prophylaxis is LMWH (enoxaparin 40 mg subcutaneous every 24 hrs or its equivalent) or warfarin (adjusted to INR 2-3). For low-risk myeloma patients with one or fewer individual or myeloma risk factors, aspirin 81-325 mg daily may be used. Aspirin should not be used in non-myeloma patients for VTE prevention.

<sup>h</sup>Consider patient conversation about risks and benefits of VTE prophylaxis in the Khorana score ≥3 patient population.

# Ayaktan KT alan Yüksek Riskli Hastada Profilaksi

- ☐ Kemoterapi ve/veya steroid ile birlikte Thalidomide veya lenalidomide ile tedavi edilen multiple myelom dışındaki ambulator hastalara rutinde VTE profilaksisi önerilmez
- ☐ Yüksek riskli hastalar profilaksi için değerlendirilmelidir (Khorana skoru  $\geq 3$ )
- ☐ Hikayesinde kanser tanısından önce provoke edilmemiş VTE olan hastalar da profilaksi açısından değerlendirilmez.

**NCCN 2014, ASCO 2014, ACCP 2012, UpToDate 2015**

## Vaka 3.

- 66 yaşında, erkek hasta, sarılıkla başvurmuş.
- Tetkiklerinde pankreas başında kitle saptanmış.
- Alınan biyopsi pankreas adeno ca ile uyumlu saptanmış.
- Görüntümelere kitle SMA arteri 180 dereceden fazla sarmış, cerrahi olarak inoperable.
- Neoadjuvan kemoterapi için başvurdu.
- Fizik muayenede subikter, sağ alt ekstremitede çapında artma ve ekimoz saptandı.
- Doppler USG: DVT(İliak ve popliteal ven) ile uyumlu saptandı



# VTE Tedavisi Nasıl Yapılmalı?

## LMWH ; Faktör Xa ve trombini bloke eder

### ☐ Deltaparin

Profilaksi onayı 5000Ü , tedavi onayı 200Ü/kg  
Renal yetmezlikte doz ayarlanması gerekmez

### ☐ Enoxaparin

Profilaksi onayı 40 mg , tedavi onayı 1 mg/kg  
Renal yetmezlikte doz ayarlanması gerekir

### ☐ Unfraksiyone Heparin

Profilaksi onayı 5000 Ü, 8-12 saatte bir, tedavi onayı 80U/kg yükleme,  
18Ü/kg/saat (aPTT 2-2.5 kat)  
Renal yetmezlikte doz ayarlanması gerekmez, karaciğerden elimine edilir  
HIT'de kontrendike

# VTE Tedavisi Nasıl Yapılmalı?

## Fondaparinux

- ☐ Spesifik olarak faktör Xa'ı nötralize eder, monitorizasyona gerek yok
- ☐ HIT'ye yol açan antikorla çapraz reaktivitesi yok
- ☐ VTE profilaksi ve tedavisinde onaylı
- ☐ Renal yetmezlik, obezite ve HIT'te kullanımı için kesin veri yok
- ☐ Ccr<30 ve 50kg altı ortopedik cerrahi olacalarda kontrendike
- ☐ Tedavi Dozu (1x1, SC)
- ☐ Profilaksi Dozu (1x1, SC ) <50kg 5 mg ,  
50-75kg 7.5mg, >75kg 10mg

# VTE Tedavisi Nasıl Yapılmalı?

## Warfarin

- ☐ INR  $\geq 2$  olana kadar heparin/fondaparinux'la birlikte
- Diğer ilaçlar ile etkileşimi görülebilir
- Karaciğer yetmezliğinde kullanılmaz

## Aspirin

- ☐ Myelomda profilakside 81-325 mg
- ☐ Rutin VTE profilaksisi için önerilmez

# VTE Tedavisi Ne Kadar Sürmelidir?

- ☐ VTE tedavisi en az 3 ay sürmelidir
- ☐ Proksimal derin DVT/Pulmoner embolide 6 ay önerilir
- ☐ Katetere bağlı sorunda kateter çıkana kadar devam (en az 3 ay)
- ☐ Aktif kanser /Devam eden risk faktörü varsa

**LMWH 6 aydan fazla kullanımıyla ilgili veri yok**

Tedavinin 6 aya tamamlanması yada

LMWH 6 aya tamamlandıktan sonra Warfarin'ne geçilmesi önerilebilir

**NCCN 2014**

# I.Soru

## Hangi durumda VTE profilaksisi gerekmez?

- 1- Multiple myelom hastası lenalidomide ve yüksek doz steroid içeren tedavi planlanıyor
- 2- Adneksiyal kitle nedeniyle operasyon planlanan ve hastaneye yatışı yapılan kadın hasta
- 3-Akciğer kanseri tanısı konulan ve lobektomi planlanan yatan erkek hasta
- 4- Meme kanseri tanısı konulan, ek hastalığı ve laboratuvar anormalliği olmayan ambulator kadın hasta

## II.Soru

Aşağıdakilerden ifadelerden hangisi yanlıştır?

- 1-VTE tedavisi en az 3 ay sürmelidir.
- 2-Aspirin VTE için düşük risk taşıyan multiple myelom profilaksisi için kullanılır.
- 3- VTE profilaksisi abdominal ve pelvik kanser cerrahisi yapılan hastalarda taburculuktan sonra en az 3 ay devam edilmelidir.
- 4-VTE profilaksisinin ambulator hastalarda VTE /Pulmoner emboli oranını azalttığı gösterilmesine rağmen , genel sağkalım avantajı gösterilmemiştir.

## Soru 3

Aşağıdakilerden hangisi venöz tromboemboli için yüksek risk değildir?

A- Primer tümör yerinin mide, pankreas olması

B-Trombosit değerinin 350.000/ mm<sup>3</sup> üstü olması

C-Hemoglobin değerinin 10 mg/dl altında olması

D-Nötropeni

Cevap: D

## Soru 4

Kanser hastalarında tromboz gelişimi ile ilgili aşağıdaki mekanizmaların hangisi doğrudur?

A-Trombin üretiminin kanserli hastalarda artması

B-Trombosit agregasyonunun artması

C-Protein C, protein S ve antitrombin düzeyinin azalması

D-Yukarıdakilerin hepsi

Cevap: D