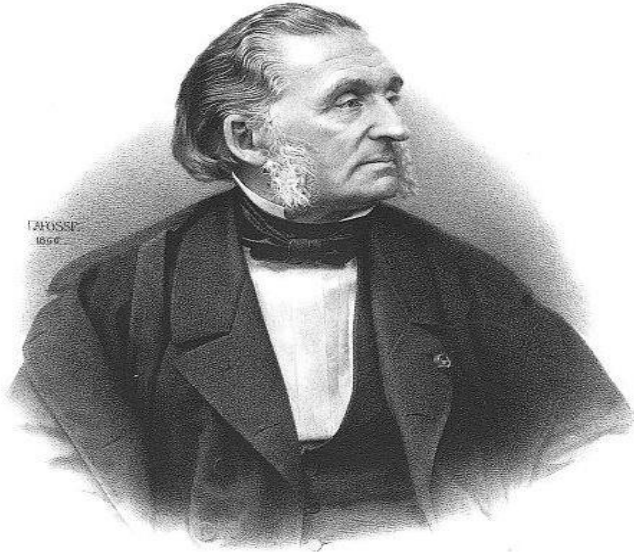


Vakalarla Onkoloji Hastasında Tromboz Profilaksisi ve Yönetimi

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

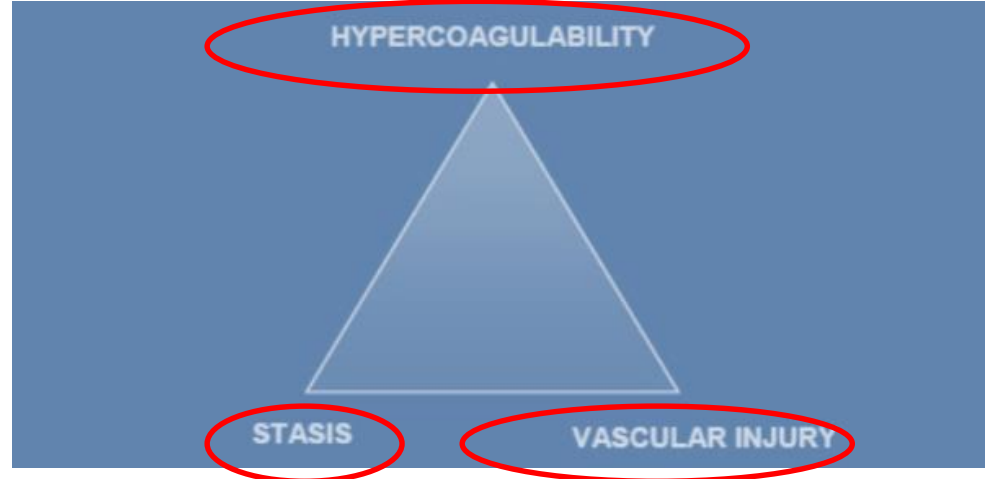
Kanser Hastalarında Venöz Tromboemboli (VTE)

1865 Armand Trousseau VTE ve kanser ilişkisini tanımladı.



Armand Trousseau

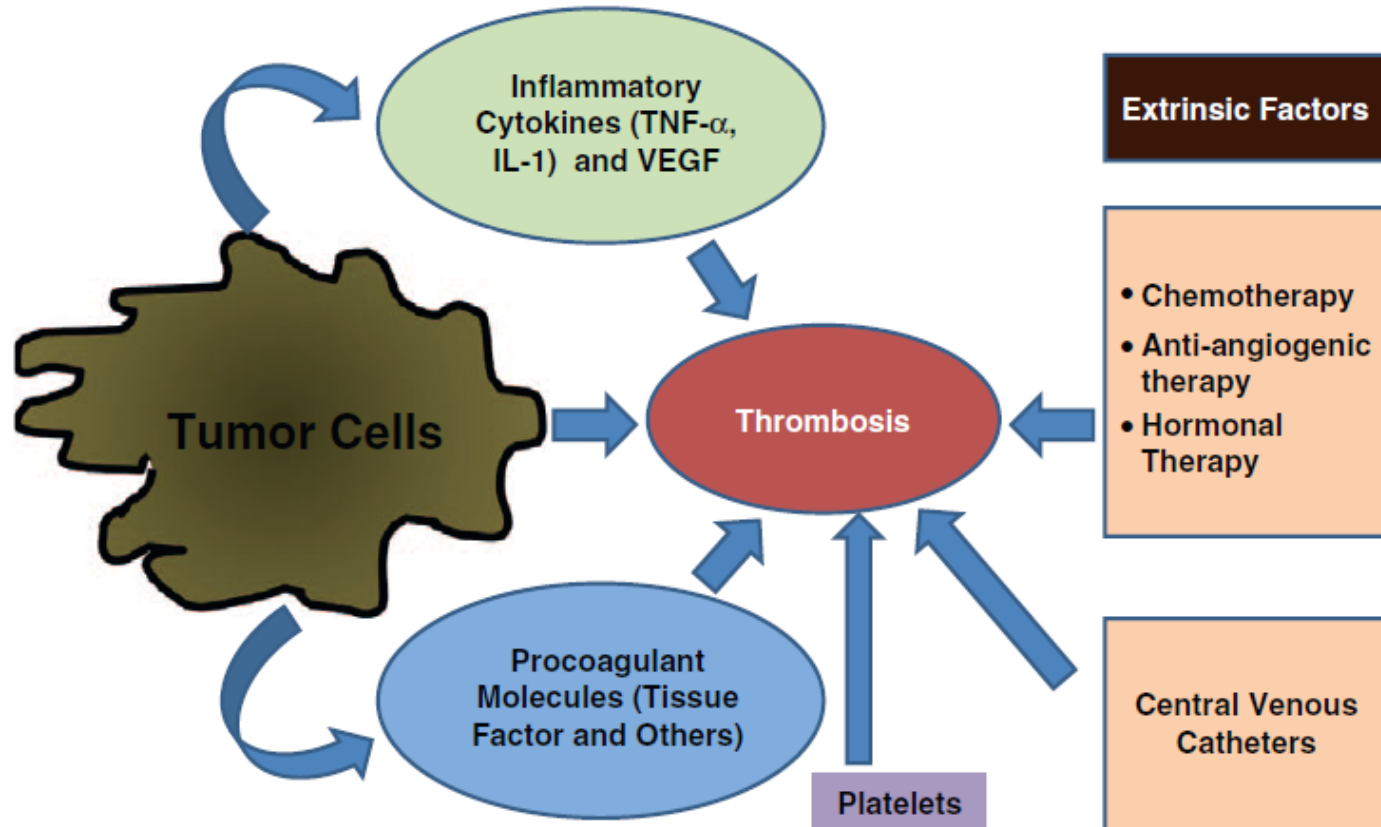
- ❑ Pıhtılaşmaya eğilimin artması
Doku faktörü vs. prokuagulanlar artması
- ❑ Damar duvarı hasarı
- ❑ Direkt bası nedeniyle damar içi kan akımında staz



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/ μ L
Evre(İleri evrede daha sık)	Obezite	Anti-anjiyojenik tedaviler	Lökositoz>11000/ μ L
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



Venöz Tromboemboli (VTE)

- ❑ ABD' de 115 kanser merkezinde nötropeni ile yatan 66106 kanserli hastada %8 (3-12%) VTE saptanmış¹.
- ❑ Kemoterapi gören hastalarda ilk 12 ay içinde VTE oranı %12.6(8-19%) , kontrol gurubunda %1.4 saptanmış²
- ❑ Kanser hastalarında ölüm riskini 2-6 kat arttırır ³
- ❑ VTE PROFİLAKSİ ORANI (FRONTLINE çalışması)⁴
Medikal onkologlar %5 Onkolojik Cerrahilerde % 50
- ❑ Yatırılan kanser hastalarında VTE profilaksi oranı % 45(IMPROVE ve ENDORSE)⁵⁻⁶

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, iliyak, 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 Profilaksisi Nasıl Yapılmalı ?

VTE Profilaksisine Ne Kadar Devam Edilmeli?

- VTE profilaksisine hastanede yatış süresince devam edilmelidir¹.
- VTE riski yüksek olan abdominal ve pelvik kanser cerrahisi yapılanlarda taburculuk sonrasında 4 hafta boyunca profilaksiye devam edilmelidir¹.

Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease NCCN 2014¹

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?
- Ambulatuvar Kemoterapi Gören Hasta Grubu

Ambulatuvar Hasta Grubunda Kime VTE Profilaksisi yapılmalı?

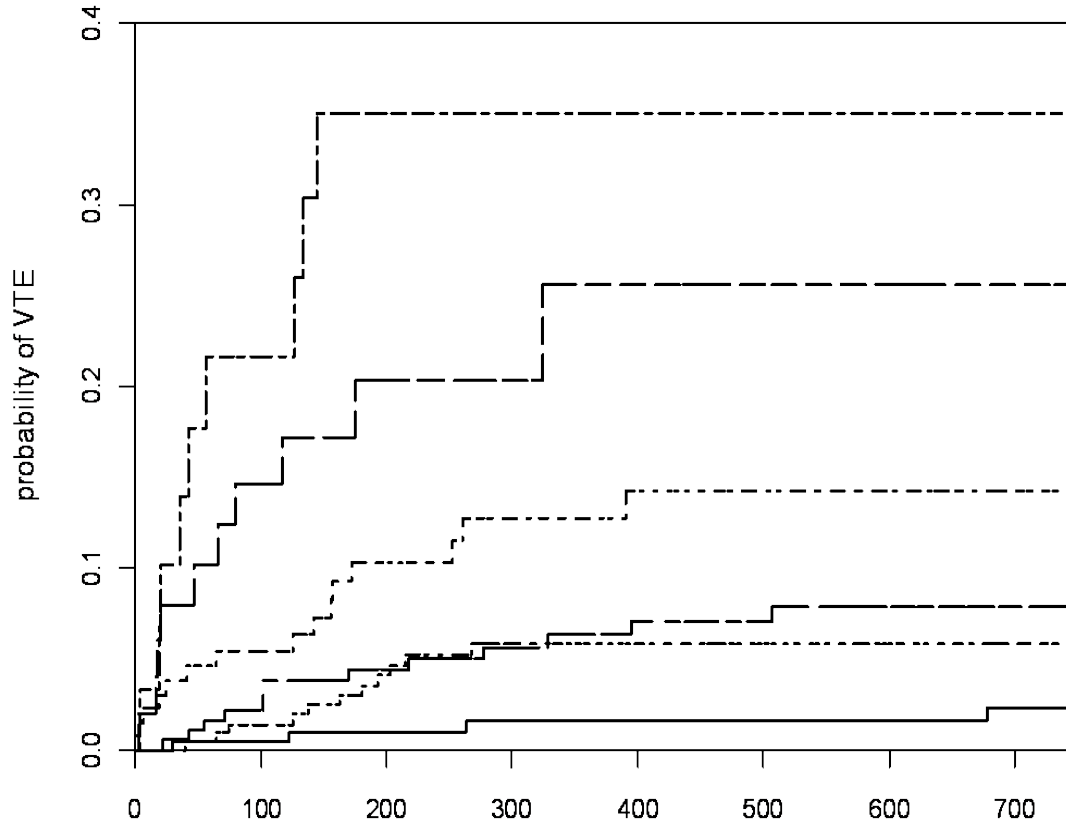
HASTA ÖZELLİKLERİ	RİSK SKORU
<input type="checkbox"/> Kanser yerleşim yeri	
➤ Çok yüksek risk (mide, pankreas)	2
➤ Yüksek risk (akciğer, lenfoma, mesane, testis, jinekolojik tümörler)	1
<input type="checkbox"/> KT öncesi trombosit sayımı >350 000	1
<input type="checkbox"/> Hbg <10 g/dl	1
<input type="checkbox"/> Kemoterapi öncesi lökosit sayısı ≥11 000	1
<input type="checkbox"/> BMI ≥35 kg/m ²	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 RISK MODELİ (Ay et al Blood 2010)

II.Vaka

II.Vaka VTE RİSK SKORU CHORAN MODELİNE GÖRE=4

VTE İÇİN YÜKSEK RİSK GURUBUNDA(≥ 3) = % 7

BU VAKA İÇİN VTE PROFİLAKSİSİ ÖNERELİM Mİ?

Kemoterapi Alan Ambulatuvar Hasta Grubuna Kime Profilaksi Yapalım?

PROTECHT (Prophylaxis Thrombo 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.**

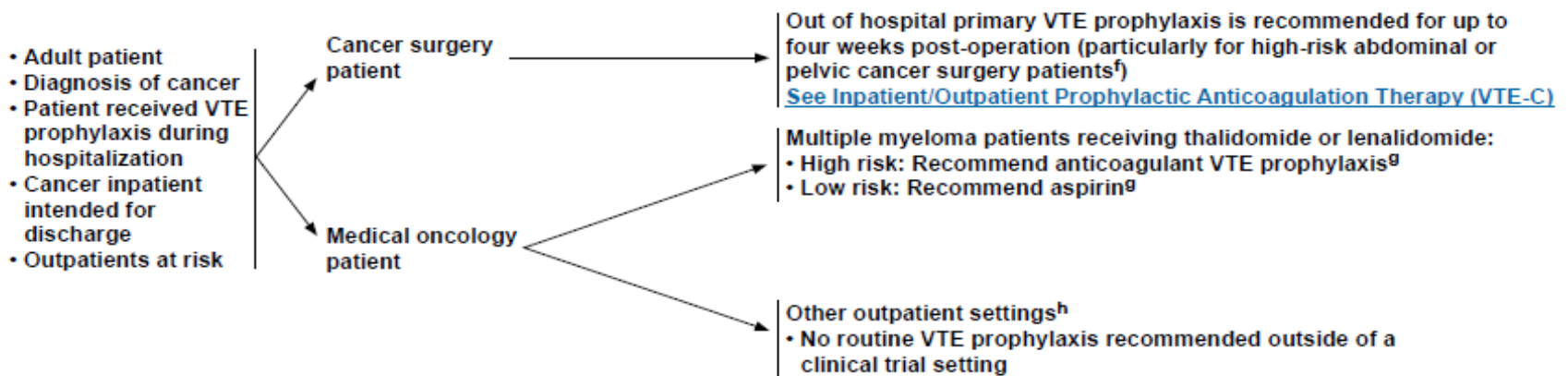
❑ **FAKAT HİÇ BİR ÇALIŞMADA GENEL SAĞKALIMI ARTIRDIĞINA DAİR VERİ BULUNMAMAKTADIR.**

❑ **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 Ambulatuvar Hasta Grubu-Kime Profilaksi Yapalım?

VTE PROPHYLAXIS FOLLOWING DISCHARGE AND FOR AMBULATORY CANCER PATIENTS AT RISK^a

AT RISK POPULATION



^aSee [VTE Risk Factors in Cancer Patients \(VTE-A\)](#).

^fHigh-risk abdominal/pelvic cancer surgery patients include patients undergoing surgery for gastrointestinal malignancies, patients with a previous history of VTE,

^fHigh-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.

^gMultiple 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.

^hConsider 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 ≥ 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 olacaklarda kontrendike
- Tedavi Dozu (1x1, SC)
- Profilaksi Dozu (1x1, SC) <50kg 5 mg ,
50-75kg 7.5mg, >75kg 10mg

VTE Tedavisi Nasıl Yapılmalı?

Warfarin

- INR ≥ 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

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

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/ mm³ 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