

DÜNYA TROMBOZ GÜNÜ

KANSERLE İLİŞKİLİ VENÖZ TROMBOEMBOLİZM

Profilaksi, Tanı ve Tedavi Kılavuzu - 2016

Prof. Dr. Ahmet Muzaffer Demir
Prof. Dr. H. Gül Öngen
Doç. Dr. Deniz Tural



GUVENPLATFORMU

IsthTM
International Society on
Thrombosis and Haemostasis

KANSERLE İLİŞKİLİ VENÖZ TROMBOEMBOLİZM

Profilaksi, Tanı ve Tedavi Kılavuzu - 2016



Türk Hematoloji Derneği

49.yıl

www.thd.org.tr



TÜRK TORAKS DERNEĞİ



Kanserle İlişkili Venöz Tromboembolizm Profilaksi, Tanı ve Tedavi Kılavuzu - 2016, Güven Platformu çatısı altında multidisipliner bakış açısı ile yukarıda alfabetik sırayla yer alan derneklerin temsilcileri tarafından oluşturulmuştur.

Yayınlayan: Cortex İletişim Hizmetleri A.Ş.

Tanburi Ali Efendi Sokak No:15 34337, Etiler, Beşiktaş, İstanbul

Tel : (0212) 707 58 00

Faks : (0212) 324 55 56

Tasarım : Remeda İletişim, Eğitim, Danışmanlık ve Tic. Ltd. Şti.

ISBN : 978-605-5720-15-5

Basım : VERITAS BASIM MERKEZI PAZ. DAG. TIC. A.S.

Basım Yılı: 2016

Kılavuzu hazırlayanlar, yayıncı ve sponsor ilaç seçimi ve ilaç dozları dahil olmak üzere yapılan tüm tanı ve tedavi önerilerinin yayın tarihinde kabul edilen standartlara ve klinik uygulamalarla uyumlu olmasına özen göstermiştir. Bununla birlikte yeni araştırma sonuçları, yasal düzenlemeler ve güncel mevzuat klinik standartları sürekli olarak değiştirdiği için, ilaç prospektüslerinde yer alan doz önerileri, uyarılar ve kontrendikasyonların kontrol edilmesi gereklidir. Bu durum özellikle yeni ve az kullanılan ilaçlar için geçerlidir. Tüm ilaç tedavileri, taşıdığı riskler ve beklenen yarar ışığında, her bir hasta için bireysel olarak değerlendirilmelidir. Bu kılavuzun amacı güncel bilgilerin aktarılması olup, verilen bilgiler bireysel tanı ve tedavinin yerini tutmamaktadır. Öneri niteliğinde olan bilgiler, ilgili tüm tıbbi durumlar için geçerli değildir. Klinik pratikte uygulanacak olan işlemler, hastaların bireysel olarak değerlendirilmesi sonucunda belirlenmelidir.

Tüm hakları saklıdır. Bu kitabın hiçbir bölümü GüVen Platformunun yazılı izini alınmaksızın çoğaltılamaz ve herhangi bir şekilde yayımlanamaz.

Editörler

Prof. Dr. Ahmet Muzaffer Demir
Prof. Dr. H. Gül Öngen
Doç. Dr. Deniz Tural

Yazarlar

Prof. Dr. H. Tankut Akay
Ulusal Vasküler Cerrahi Derneği Adına
Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara

Prof. Dr. Öcal Berkan
Fleboloji Derneği Adına
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Sivas

Prof. Dr. A. Kürşat Bozkurt
Türk Kalp Damar Cerrahisi Derneği Adına
İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı,
İstanbul

Doç. Dr. Bülent Çetin
Türk Tıbbi Onkoloji Derneği Adına
Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Rize

Prof. Dr. Ahmet Muzaffer Demir
Türk Hematoloji Derneği Adına
Tromboz, Hemostaz ve Anjiyoloji Derneği Adına
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı,
Edirne

Prof. Dr. Birsen İnce
Türk Nöroloji Derneği Adına
İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Prof. Dr. Mehmet Kurtoğlu
Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Derneği Adına
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul

Prof. Dr. Nil Molinas Mandel

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi ve VKV Amerikan Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı,
İstanbul

Prof. Dr. İ. Kıvılcım Oğuzülgen

Türk Toraks Derneği Adına

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Prof. Dr. Gülfer Okumuş

Türk Toraks Derneği Adına

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

Prof. Dr. Gül Öngen

Türk Toraks Derneği Adına

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

Yard. Doç. Dr. Lale Özışık

Türk İç Hastalıkları Uzmanlık Derneği Adına

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Ankara

Doç. Dr. Deniz Tural

Türk Tıbbi Onkoloji Derneği Adına

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Birimi, İstanbul

Yazarlar ve editörlerin bu kılavuzun hazırlanması ile ilgili olarak çıkar çatışması (conflict of interest) olmamıştır. Yazarlar ve editörlerin isimleri alfabetik sırada yer almaktadır.

İçindekiler

Önsöz

Kısaltmalar

| | | |
|-------------|--|----|
| I. | Kılavuzda Kullanılan Öneri Dereceleri | 12 |
| II. | Kanserde VTE Epidemiyolojisi ve Riskleri | 13 |
| III. | Kanserde VTE Fizyopatolojisi ve Klinik Tablosu | 14 |
| | III.1. Kanserde hemostaz değişimlerinin oluşumunda rol oynayan molekül ve mekanizmalar..... | 16 |
| IV. | Kanserli Hastalarda VTE Tanısı | 18 |
| V. | Kanserli Hastalarda VTE Riskinin Değerlendirilmesi | 21 |
| | V.1. VTE'li Kanser Hastalarında VTE Nüks Riskinin Değerlendirilmesi..... | 24 |
| VI. | Kanserli Hastalarda Primer VTE Profilaksisi | 27 |
| | VI.1. Hastanede yatan ve tıbbi olarak tedavi edilen kanserli hastalarda tromboprofilaksi..... | 27 |
| | Kılavuz önerileri | 29 |
| | VI.2. Hastanede yatan ve cerrahi olarak tedavi edilen kanserli hastalarda tromboprofilaksi..... | 30 |
| | Kılavuz önerileri | 32 |
| | VI.3. Ayakta tedavi edilen (ambulator) kanserli hastalarda tromboprofilaksi..... | 33 |
| | Kılavuz önerileri | 34 |
| VII. | Kanserli hastalarda VTE Tedavisi ve Sekonder VTE Profilaksisi (Uzun Süreli ve Uzatılmış Tedavi) | 37 |
| | VII.1. Derin ven trombozu tedavisi..... | 38 |
| | VII.1.a. Antikoagülan tedavi..... | 38 |
| | VII.1.a.1. Akut dönem/Başlangıç tedavisi..... | 38 |
| | VII.1.a.2. Uzun süreli tedavi..... | 38 |
| | VII.1.a.3. Uzatılmış (6 aydan uzun süreli) tedavi..... | 40 |
| | VII.1.b. Diğer yöntemler..... | 41 |
| | VII.1.b.1. Vena kava filtresi yerleştirilmesi..... | 41 |
| | VII.1.b.2. Mekanik yöntemler..... | 41 |
| | VII.1.b.3. Tromboliz..... | 41 |
| | Kılavuz önerileri | 42 |
| | VII.1.c. Böbrek yetersizliği olan hastalarda tedavi..... | 43 |
| | VII.1.d. Kanama riski olan hastalarda tedavi..... | 43 |
| | VII.1.e. Kanamalı komplikasyonların tedavisi..... | 45 |
| | VII.1.f. Heparine bağlı immün tromboz..... | 45 |
| | VII.1.g. Santral venöz kateterle (SVK) ilişkili DVT..... | 47 |

| | |
|---|-----------|
| VII.2. Pulmoner embolizm tedavisi..... | 47 |
| Kılavuz önerileri..... | 49 |
| VII.2.a. Kansere bağlı PE'nin kronikleşme riski ve kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH)..... | 50 |
| VII.3. Antikoagölan tedavi sırasında VTE nüksü görölen hastaların tedavisi.. | 50 |
| Kılavuz önerileri..... | 51 |
| VIII. VTE ve Okkült Kanser..... | 51 |
| Kılavuz önerileri..... | 52 |
| IX. İnsidental VTE..... | 52 |
| Kılavuz önerileri..... | 53 |
| X. Kanser ve Serebral Sinüs Venöz Trombozu..... | 53 |
| Kılavuz önerileri..... | 54 |
| XI. Kılavuz Önerileri - Özet..... | 55 |
| XII. Kılavuz Yazımında Yararlanılan Kılavuzlar..... | 59 |
| XIII. Kaynaklar..... | 61 |

Tablo ve Şekiller

| | |
|---|-------|
| Tablo 1. Kılavuzda kullanılan öneri dereceleri..... | 12 |
| Tablo 2. Kanser hastalarında görülebilen hemostatik bozukluklar..... | 15 |
| Tablo 3. Kanserde VTE risk faktörleri..... | 22 |
| Tablo 4. Khorana ve V-CATS VTE risk değerlendirme modelleri..... | 23 |
| Tablo 5. Ottawa skorlaması: Kanserde VTE nüksünün öngörülmesi..... | 24 |
| Tablo 6. Dahili hastalarda venöz tromboembolizm risk sınıflandırması..... | 26 |
| Tablo 7. Cerrahi hastalar için venöz tromboembolizm risk değerlendirme modeli..... | 26 |
| Tablo 8. Antikoagülan kontrendikasyonları..... | 29 |
| Tablo 9. Türkiye’de tıbbi olarak tedavi edilen hastalarda VTE profilaksisinde endike olan ürünler ve dozları..... | 30 |
| Tablo 10. Mekanik tromboprofilaksi kontrendikasyonları..... | 32 |
| Tablo 11. Türkiye’de cerrahi olarak tedavi edilen hastalarda VTE profilaksisinde endike olan ürünler ve dozları..... | 33 |
| Tablo 12. Kanser hastalarında primer profilaksi kılavuz önerileri..... | 35-36 |
| Tablo 13. Türkiye’de VTE tedavisinde endike olan antikoagülanlar ve dozları..... | 42 |
| Tablo 14. Kanserli hastalarda VTE nüksü ve kanama riskini artıran faktörler..... | 44 |
| Tablo 15. Oral antikoagülana bağlı kanamada uygulanacak tedavi yöntemleri..... | 46 |
| Tablo 16. Trombolitik tedavi kontrendikasyonları..... | 48 |
| Tablo 17. Türkiye’de VTE tedavisinde endike olan trombolitikler ve dozları..... | 49 |
| Şekil 1. Kanserle ilişkili hücresel-moleküler mekanizmalar..... | 16 |
| Şekil 2. Kanserli hastalarda DVT tanı algoritması..... | 19 |
| Şekil 3. Pulmoner embolizm şüphesi olan olgularda tanı algoritması..... | 20 |
| Şekil 4. Dahili hastalar için venöz tromboembolizm risk değerlendirme modeli..... | 25 |

Önsöz

Venöz tromboembolizm (VTE) sık görülmesi, tekrarlama riskinin yüksek olması, yaşam kalitesi ve sağkalım süresini kısaltması yanında yüksek maliyetlere yol açmasıyla önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir. Genel nüfusta VTE'nin ortalama yıllık insidans oranı 100.000'de 104-183 aralığındadır ve inme insidansına benzerdir (1). VTE riskine göre görülme sıklığı, çalışmadan çalışmaya geçişle birlikte ortalama olarak yılda 13/1000 iken, yüksek riskli olgularda görülme sıklığı 68/1000'e kadar çıkmaktadır (2). Kanseri olan olgularda ise VTE gelişme riskinin, kanseri olmayanlara kıyasla 4-7 kat daha yüksek olduğu bilinmektedir (1). Kanserin en sık görülen komplikasyonlarından biri olan VTE, kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır (2). Son yıllarda VTE sıklığının kanserli olgularda da arttığı görülmektedir. Tanısal yöntemlerin gelişmesine bağlı olarak klinik bulgusu olmayan (semptomsuz/insidental) VTE'nin saptanması ve VTE gelişmesini kolaylaştıran immüno-onko-hematolojik ilaçların kullanımına bağlı artış buna etken olarak gösterilmektedir (1).

Kanserde VTE, pek çok faktöre bağlı olarak ortaya çıkmakla birlikte, ana fizyopatolojik etmen kanser ve konak hücrelerinin etkileşimleri sonucunda oluşan hiperkoagülabilité tablosudur (2,3). Kanseri olan olgularda gelişen trombotik olaylar; klinik seyri değiştirmekte, morbidite ve mortalite artışına neden olmaktadır (2). Bu nedenlerle kanser hastalarında VTE gelişiminin öngörülmesi, engellenmesi ve tedavisi en az kanserin birincil tedavisi kadar önemlidir.

Kanserde VTE ve VTE'de kanser çok farklı disiplinleri ilgilendirmektedir. Sadece DVT ve PE gibi sık görülen venöz tromboz tipleri yanında serebral sinüs ven trombozu da bu kılavuz kapsamına alınmıştır. Ancak kanserle ilişkili arteriyel trombozlar ayrı bir kılavuzda değerlendirilecektir. Kanseri ilişkili VTE ile ilgili tüm disiplinlere hitap edebilecek, uygulaması kolay ve kanıta dayalı bilgiler içeren bir kılavuz hazırlamaya çalıştık. Bir önceki Güven Platformu VTE kılavuzu gibi okuyucular tarafından destekleneceğini ve yararlı olacağını umuyoruz.

Güven Platformu

Ekim 2016

Kısaltmalar

ACCP: American College of Chest Physicians

APK: Aralıklı pnömotik kompresyon

ASA: Asetil salisilik asit

ASCO: American Society of Clinical Oncology

BEÇ: Basınçlı elastik çorap (Dereceli kompresyon çorabı)

BKİ: Beden kitle indeksi

BT: Bilgisayarlı tomografi

CATCH: Comparison of Acute Treatments in Cancer Hemostasis

CLOT: Comparison of Low Molecular Weight Heparin Versus Oral Anticoagulant Therapy for Long Term Anticoagulation in Cancer Patients With Venous Thromboembolism

COX-2: Siklooksijenaz-2

DF: Doku faktörü

DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin

DVT: Derin ven trombozu

ESMO: European School of Medical Oncology

F: Faktör

GİS: Gastrointestinal sistem

HIT: Heparine bağlı immün trombositopeni

ICS: International Consensus Statement

INR: Uluslararası normalleştirilmiş oran

ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis

IU: Uluslararası ünite

IV: İntravenöz

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

KP: Kanser prokoagülanı

KT: Kemoterapi

KTEPH: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon

Mİ: Miyokard infarktüsü

MSS: Merkezi sinir sistemi

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

NET: Neutrophil extracellular traps

NICE: National Institute of Clinical Excellence

NYHA: NewYork Heart Association

PAI: Plazminojen aktivatör inhibitörü

- PE:** Pulmoner embolizm
PTS: Posttrombotik sendrom
RKÇ: Randomize kontrollü çalışma
SC: Subkutan, deri altı
SH: Standart heparin
SSC: The Scientific and Standardization Committee
SVK: Santral venöz kateter
TMA: Trombotik mikroanjiyopati
TNM: Tümör, lenf nodu, metastaz
tPA: Doku plazminojen aktivatörü
uPA: Ürokinaz plazminojen aktivatörü
uPAR: Ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörü
VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü
VKA: K vitamini antagonistleri
VOH: Venö-oklüsif hastalık
VTE: Venöz tromboembolizm

I. Kılavuzda Kullanılan Öneri Dereceleri

Tablo 1. Kılavuzda kullanılan öneri dereceleri

| Destekleyen Kanıtların Metodolojik Gücü | Sonuç | Ulusal Kılavuz Önerileri |
|---|---|--------------------------|
| Risk ve yararı net olan önemli kısıtlılık olmayan RKÇ'ler | Çok güçlü öneri, pek çok koşulda çoğu hastaya istisnasız uygulanabilir | Çok güçlü öneri |
| RKÇ yok, ancak güçlü RKÇ sonuçlarından risk ve yararı net çıkarım yapılabilir veya gözlemsel çalışmalardan önemli miktarda kanıt mevcut | Çok güçlü öneri, çoğu koşulda çoğu hastaya istisnasız uygulanabilir | |
| Risk ve yararı net olan, ancak önemli kısıtlılıkları bulunan RKÇ'ler (tutarsız sonuçlar, metodolojik sorunlar) | Çok güçlü öneri, çoğu hastaya uygulanma olasılığı yüksek | |
| Gözlemsel çalışmalar (Risk ve yararı net değil) | Orta güçte öneri; daha güçlü kanıtlar bulunduğu değiştirilebilir | Güçlü öneri |
| Önemli kısıtlılık bulunmayan, ancak risk ve yararı net olmayan RKÇ'ler | Orta güçte öneri; en iyi seçim hastanın koşullarına veya sosyal değerlere göre değiştirilebilir | |

RKÇ: Randomize kontrollü çalışma

II. Kanserde VTE Epidemiyolojisi ve Riskleri

Kanserli olguların yaklaşık %4-20'sinde VTE gelişmekte ve VTE kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ikinci sırayı almaktadır (2). Kanserde bildirilen VTE sıklıkları genellikle semptomatik VTE ile ilişkilidir ve tanısız işlemler sırasında rastlantısal olarak saptanmış asemptomatik olguları içermemektedir. İhmal edilmekte olan rastlantısal VTE sıklığı hiç de yadsınamayacak ölçülerde olmayıp, asemptomatik VTE sıklığı %2,5-10,7 arasındadır ve önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (4,5). Kanserli olgularda VTE gelişme riski, kanseri olmayan olgulardan 4-8 kat daha fazla sıklıktadır (6,7). Kanser nedeniyle hastaneye yatan hastalarda ise kanserli olmayan olgulardan 2 kat daha fazla VTE görüldüğü bildirilmiştir (1). Kansere ilişkili artmış VTE riski, aynı zamanda VTE'nin artmış nüks olasılığına da işaret etmektedir. VTE olan kanser hastaların sağkalımı trombozu olmayanlara göre daha kötüdür (6-8).

Toplumda saptanan yeni VTE olgularının yaklaşık %20'sinin hazırlayıcı nedeni aktif kanser hastalığıdır. Beyin, pankreas, over, kolon, mide, akciğer, böbrek kanserlerinde ve özellikle de uzak metastazı olan hastalarda yüksek oranda görülmektedir. Hematolojik onkolojik olgularda da tromboz beklenenden/bilinenden daha yüksek sıklıkta görülmekte, insidansı %2,1 ile %58 arasında değişmektedir (2). Hematolojik onkolojik tablolar içinde lenfomalar, akut lösemiler ile multipl myelomada gerek hastalık fizyopatolojisine ve gerekse tedavi ajanlarında bağlı olarak yüksek sıklıkta saptanmaktadır (1,11).

VTE'nin görülme sıklığı kanser hastalığının süresi, evresi, tanıdan sonraki akut dönem ve kanser tedavisi ile de ilişkilidir (2). VTE, en sık olarak tanıdan sonraki ilk dönemde görülmekte, VTE'den ölüm ise kanser tanısından sonraki ilk bir yıl içinde olmaktadır (2,12-14). Kanserli hastalar kanserli olmayan hastalarla karşılaştırıldığında 3-5 kat artmış postoperatif tromboz riskine sahiptir (15). Hastanede yatan hastalardaki VTE olaylarının üçte biri, taburcu olduktan sonra görülmektedir (16). VTE tanısıyla hastaneye yatırılan kanser hastalarının %94'ü 6 ay içinde kaybedilmekte (kanseri olmayan VTE'li olgularda ölüm %29) (17), VTE tanısı konan olguların ancak %12'si bir yıldan uzun süre hayatta kalmaktadır (18).

Kanser hastalarında VTE'ye gelişimine katkı sağlayan pek çok etmen bulunmaktadır. İleri yaş, hareketsizlik, tromboz öyküsü, obezite gibi VTE için genel risk faktörlerine ek olarak; kanserin bölge ve evresi, kanser sebebiyle hastaneye yatırılma, cerrahi girişimler, kemo-immünoterapi, hormonoterapi, radyoterapi, anti-anjiyojenik tedavi, eritropoiezi

uyaran ilaçlar, kan transfüzyonu ve santral venöz kateterizasyon gibi kanserle ilişkili faktörler de VTE gelişimine yol açabilmektedir (2,19). Tablo 6'da yer alan Dahili hastalarda venöz tromboembolizm risk sınıflandırması ve Tablo 7'de yer alan Cerrahi hastalar için venöz tromboembolizm risk değerlendirme modelinde genel risk faktörlerine yer verilmiştir.

İmmünosupresif tedavi ve/veya sitotoksik kemoterapi alan hastalarda VTE riski daha da artmaktadır (1). Kemoterapi uygulamasının VTE riskini 6, VTE'nin tekrarlamaya riskini ise 2 kat arttırdığı bilinmektedir (6,7,20). VTE sıklığının farklı tedavi rejimleriyle arttığı çok sayıda çalışma ve meta-analizle gösterilmiştir (21-37,179). VTE görülme riski, kemoterapi uygulanmasının ilk yılı içinde daha yüksektir (%12,6'ya karşın %1,4). Kemoterapi alan hastaların yıllık VTE insidansının yaklaşık %11 olduğu bildirilmiştir. Bu risk uygulanan tedaviye göre yılda %20'ye kadar çıkabilmektedir. Ayrıca, kemoterapiyle birlikte uygulanan diğer tedaviler de VTE risk artışına katkıda bulunmaktadır (18).

III. Kanserde VTE Fizyopatolojisi ve Klinik Tablosu

Hem solid hem de hematolojik kanserlerin hemostatik sistemi bozarak kanamadan trombotik tablolara kadar birbirinden oldukça farklı tablolara yol açabildiği iki yüzyıla yakın bir zamandır bilinmektedir (12).

İlk kez 1832 yılında Fransız hekim olan Jean Baptiste Bouillaud kanser ve tromboz arasındaki ilişkiyi açıklamış, 1865 yılında yine bir Fransız hekim olan Armand Trousseau mide kanseri ve tromboz arasındaki ilişkiyi bildirmiştir (12).

Kanser hastalarındaki protrombotik durum, Virchow üçlüsünde yer alan üç faktörün etkileşimleri ile ortaya çıkmaktadır. Hareketsizlik ve tümör basısı staza neden olabilmekte; kanser hücreleri ve bazı kemoterapi ilaçları (anjyogenez inhibitörleri, talidomid, lenalidomid, hormon tedavileri) ve ilaçların uygulanabilmesi için takılan kanüller vasküler hasarla sonuçlanmakta; kanser hücresinden prokoagülan faktörlerin salınımı hiperkoagülabiliteye yol açmaktadır (38). Kanser kemoterapisi (özellikle kemik iliği naklinde kullanılan yüksek doz tedaviler, bevasizumab, 5-florourasil, talidomid ve yüksek doz östrojen içeren ilaçlar ve tamoksifen) VTE için risk yaratmaktadır, ayrıca kemoterapi alan serviks kanseri hastalarına eritropoetin uygulanması da tromboembolik olayların sıklığını arttırabilir (39,40). Sonuç olarak kanser hücresi, konak hücresi ve tedavi uygulamaları arasındaki etkileşimler pıhtılaşma sisteminin aktivasyonuna yol açmakta ve bu etkileşimler sonucunda anormal laboratuvar sonuçlarından masif trombotik ataklara kadar değişen farklı klinik tablolar ortaya çıkabilmektedir (2).

Kanser hücrelerinin neden olduğu prokoagülan aktivite artışı, çevresindeki sağlıklı hücreler tarafından da desteklenmektedir. Prokoagülan aktiviteye bağlı trombin artışı neo-anjiyogeneze ve tümör büyümesine yol açmakta, metastaz oluşumunu kolaylaştırmakta ve trombohemorajik komplikasyonlara neden olmaktadır (2).

Tümör hücreleri; prokoagülan özellikte moleküller salgılayarak, inflamatuvar sitokinler sentezleyerek ve doku faktörü taşıyan mikropartiküllerin oluşumuna neden olarak pıhtılaşmayı aktive etmektedir. Kanser hastalarında protrombin fragman 1 ve 2, fibrinopeptid A, trombin-antitrombin kompleksi ve D-dimer, aktive protein C direnci varlığı ve mikropartikül oluşum artışı gibi pıhtılaşma ve fibrinolitik sistem aktivasyon belirteçleri, hemen daima yüksektir (2,41). Sadece laboratuvar anormalliği ile seyreden olgu sayısı da yadsınamayacak kadar yüksektir (42). Klinik tabloyla sonuçlanmayabilen bu laboratuvar anormallikleri klinikte antikoagülan ilaçların kullanılabilirliğini azaltabilmektedir (2).

Kanser hastalarında hem arteriyel hem de venöz trombozlar görülmesine rağmen, venöz tromboembolizm daha çok dikkat çekmiş ve daha fazla araştırılmıştır. En sık görülen venöz tromboembolik komplikasyon derin ven trombozudur. Kanser hastalarında görülen venöz trombotik olaylar Tablo 2'de yer almaktadır (19). DVT genellikle alt ekstremitelerde görülür, atipik lokalizasyonlarda (üst ekstremitte, boyun venleri gibi) saptanan DVT'lerde mutlaka kanser taraması yapılmalıdır. Kanser hastalarında bildirilen ve sıklıkla ekstremitte periferik kan dolaşımında ve beyin damarlarında görülen arteriyel olaylar ayrı bir kılavuzda değerlendirilecektir.

Tablo 2. Kanser hastalarında görülebilen hemostatik bozukluklar (19,43,44)

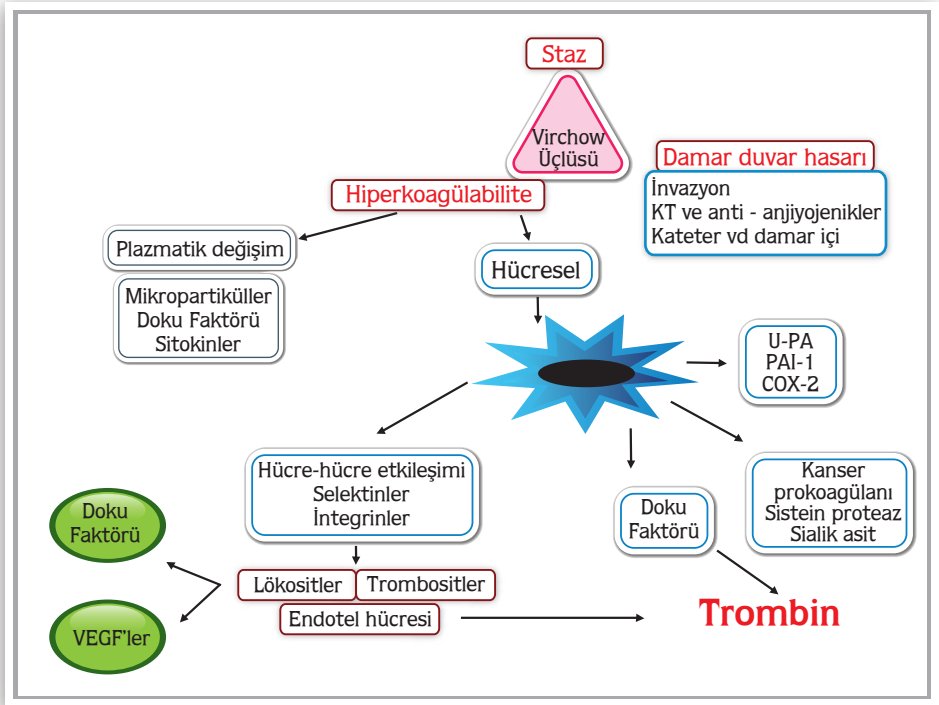
- Derin ven trombozu
- Pulmoner embolizm
- Serebral sinüs ven trombozu
- Gezici yüzeysel tromboflebit
- Üst uzuv trombozu
- Karın içi tromboz
- Vena kava süperior sendromu
- Miyeloproliferatif neoplazmaları bulunan hastalarda görülen mikrodolaşım bozuklukları (eritromelalji, geçici iskemik atak, geçici görme veya işitme kayıpları, tekrarlayıcı baş ağrıları ve periferik parestezi)
- Trombotik mikroanjyopati (TMA)
- Veno-oklüsif hastalık (VOH)

Kanserin oluşturduğu kanama komplikasyonları, kanamalar ve kompanse olmayan yaygın damar içi pıhtılaşması (dissemine intravasküler koagülasyon-DİK) kanserlerde görülen ve ölümlle sonuçlanabilen bu hemostatik komplikasyon yelpazesini daha da karmaşıktırılmaktadır.

III.1. Kanserde Hemostaz Değişimlerinin Oluşumunda Rol Oynayan Molekül ve Mekanizmalar

Kanserde hemostaz değişimlerine pek çok molekül ve mekanizma katılmaktadır. Şekil 1'de kanserle ilişkili hücrel-moleküler mekanizmalar gösterilmektedir.

Şekil 1. Kanserle ilişkili hücrel-moleküler mekanizmalar



Doku Faktörü (DF) ve Doku Faktörü Taşıyan Mikropartiküller: Transmembran bir glikoprotein olan doku faktörü, kanser hastalarındaki prokoagülan aktivitede en önemli etmen olarak kabul edilmektedir. Faktör (F) VII ile birleşerek ekstremsel yolak aracılı pıhtılaşmada kofaktör görev alır ve pıhtılaşmanın aktive olmasına yardımcı olur (2,38). Pankreas kanseri, sarkom, melanom, nöroblastom, lenfoma, kolorektal kanser ve over kanseri gibi kanser tiplerinde doku faktörü ifadesinin arttığı gösterilmiştir (45). Kanser hastalarında DF taşıyan mikropartiküllerin artmasının VTE riskiyle ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (46). Mikropartiküller tenaz kompleks oluşumunu artırarak ortak yolağı aktive etmektedirler (2). Gerçekten de DF taşıyan mikropartiküller VTE'si olan kanser hastalarının %60'ında yüksek bulunurken, VTE olmayanların sadece %27'sinde yüksek olduğu saptanmıştır (38,47).

Kanser Prokoagülanı (KP): Sadece malign tümörler ve amniyotik doku tarafından ekprese edilen bir sistein proteazdır (18,38). DF ve FVII'nin etkilerinden bağımsız olarak pıhtılaşmayı aktive eder (2,38).

Müsin üreten tümörler (GİS tümörleri gibi) direkt FX'i aktive ederek pıhtılaşmayı uyarırlar.

Fibrinolitik Sistem: Tümör hücreleri konak hücreleriyle etkileşerek fibrinolitik sistem reseptörlerini (ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörü-uPAR; anneksin II), aktivatörlerini (doku plazminojen aktivatör-TPA; ürokinaz plazminojen aktivatör-uPA) ve inhibitörlerini (plazminojen aktivatör inhibitör 1 ve 2; PAI-1 ve PAI-2) artırmaktadır (2,3).

Proinflamatuar sitokinler (tümör nekroz faktör- α , interlökin 1 β), pro-anjiyogenik faktörler (vasküler endotelial büyüme faktörü ve bazik fibroblast büyüme faktörü) ve fibroblast büyüme faktörleri: Tümör hücreleri salgıladıkları bu faktörlerle, endotel hücresinin prokoagülan özelliğini artırarak hiperkoagülabiliteye yatkınlık oluşturabilmektedir. Endotel hücresini aktive ederek endotel hücrelerinde DF ve PAI-1 ifadelerinin artışına, hücrelerin endotele adezyonlarının kolaylaşmasına ve trombomodulin ifadesinin azalmasına yol açmaktadırlar (19,48).

Heparanaz salınımı: Tümör hücrelerinin içerdiği heparanaz enzimi, ekstrasellüler matriksteki heparan sülfatı parçalayan ve tümör hücresinin yayılımını ve metastaz oluşumunu kolaylaştıran, ayrıca hücre yüzeyinde DF ifadesinin artmasına yol açan bir enzimdir (2,3,19,46,49).

Moleküler genetik değişimler ve Doku Faktörü ifadesinde artış: Onkogeniz sürecinde ortaya çıkan bazı onkogen ve tümör supresör gen özelliğindeki bazı moleküler, DF ifadesini artırırlar ve tümör hücresinin fenotipik özelliğini değiştirirler. Bunların arasında MET onkogeninin aktivasyonu, PTEN tümör supresyon geninin inaktivasyonu, K-ras ve p53 mutasyonları yer almaktadır (2,50,51).

NET (neutrophil extracellular trap) oluşumu: Hücresel DNA içeriklerinin (özellikle nötrofil DNA'sının) hücre dışına salınarak yabancı molekülleri yakalamasının da tromboz oluşumuna katkısı olduğu gösterilmiştir. Bu olay NETosis olarak tanımlanmaktadır. NETosis pıhtılaşmayı aktive ederek hiperkoagülabiliteye, inflamasyona, tümör büyümesine, tümörün yayılmasına ve yeni damar oluşumuna katkıda bulunabilmektedir (2,52).

IV. Kanserli Hastalarda VTE Tanısı

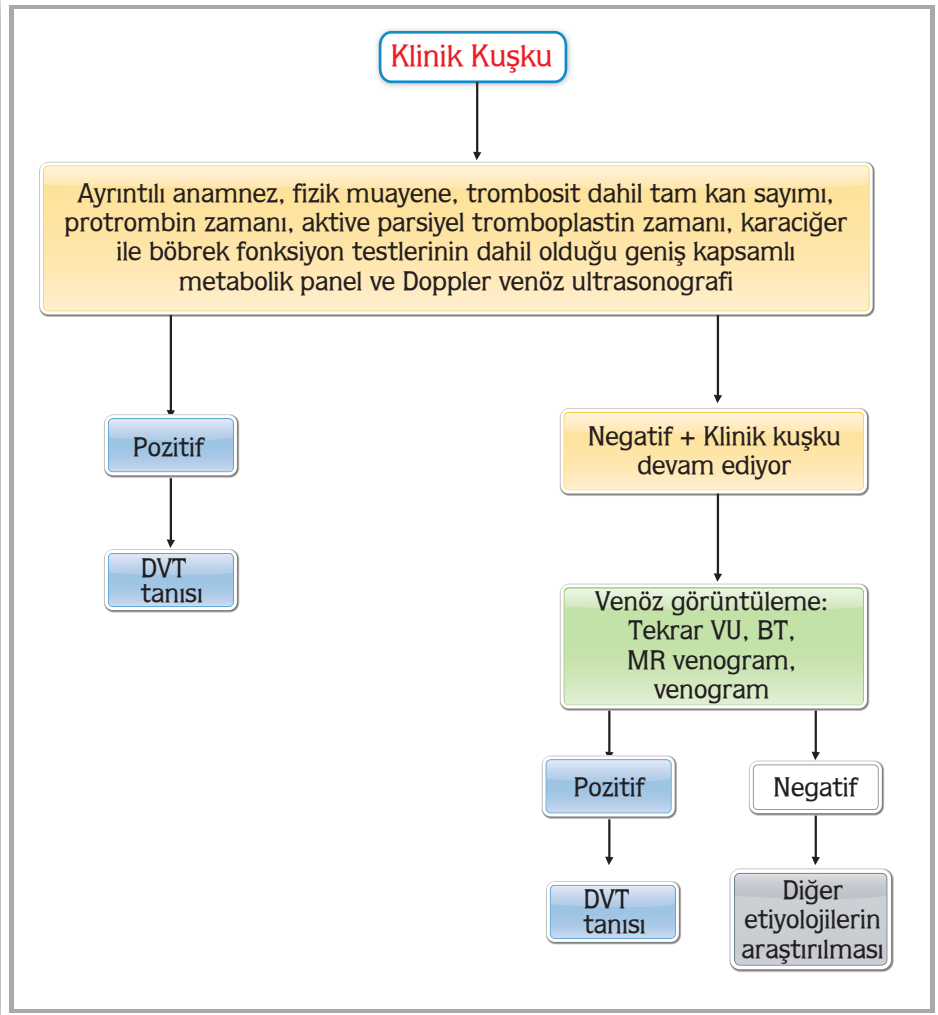
Klasik alt ekstremitte DVT semptomları, kanserli olmayan hastalarla aynı şekilde ağrı, şişlik, kızarıklık, ısı artışı ve yüzeysel venlerde şişmedir. Pulmoner embolizme ait klasik semptomlar ise nefes darlığı, göğüs ağrısı, takipne, senkop ve hipoksidir (38), hemoptizi nadir olup ancak pulmoner infarktüs olgularında görülür. Ancak VTE'si olan kanser hastalarının büyük bir kısmında semptomlar silik olabilir veya alta yatan malign hastalığa ait belirtiler tarafından maskelenebilir (53). Klinik tablo stabil hemodinamiden kardiyojenik şoka kadar değişebilir (38,53).

Wells kriterleri gibi klinik öngörü modellerinin VTE tanısında genel olarak yararlı olduğunun gösterilmiş olmasına karşın, kanser hastalarındaki yararlılığı net değildir(38,53). Wells kriterleri ve D-dimer testinin kanserli hastalardaki etkinliklerini değerlendiren bir çalışmada testle VTE olasılığı elenen hastalarda sonradan VTE gelişme sıklığı kanseri olmayanlardan 4 kat yüksek bulunmuş (%2'ye %0.5) ve D-dimer testi yanlış pozitifliği 3 kat yüksek olmuştur (54). Kanserli hastaların D-dimer düzeyleri de intravasküler cihazlar ve tümörün koagülasyon aktivasyonu sonucunda yükselebileceği için kanser olmayan hastalardaki kadar güvenilir değildir (38). Bu nedenle kanserli hastalarda DVT tanısı için D-dimer testi yapılması önerilmemektedir (53).

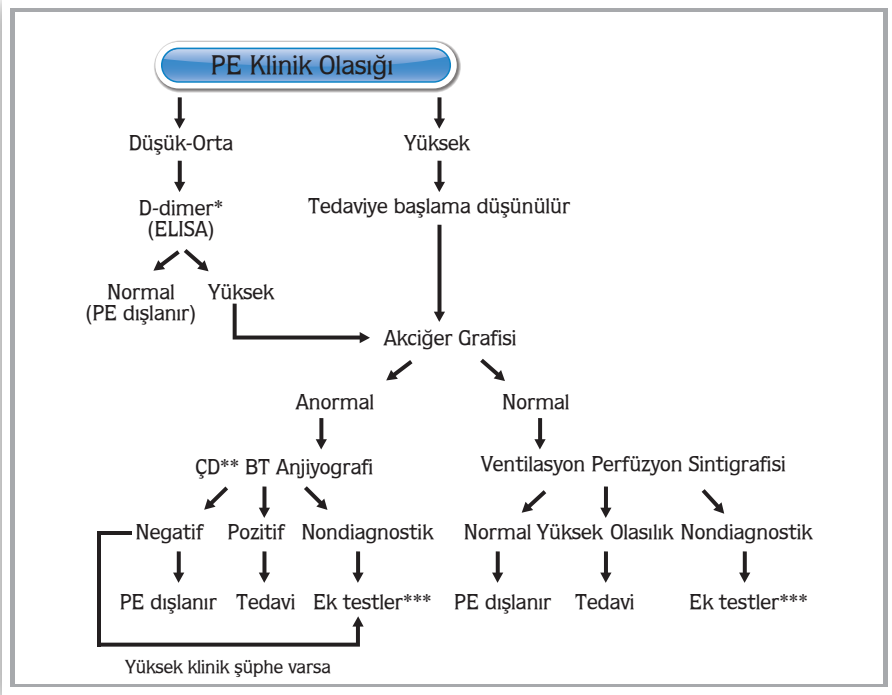
DVT kuşkusu olan kanserli hastalarda tanıya yönelik olarak yapılacaklar; detaylı öykü alınması, fizik muayene, trombosit dahil tam kan sayımı, protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, karaciğer ile böbrek fonksiyon testlerinin dahil olduğu geniş kapsamlı metabolik panel ve Doppler venöz ultrasonografiyi içerir (53). Doppler ultrasonografi, hem venöz kompresyon derecesini hem de venöz kan akımı görüntülemesine olanak tanıdığı için tercih edilen görüntüleme yöntemidir (38,53). Ayrıca femoral ve popliteal venlerdeki semptomatik DVT'nin tanısında doğruluk, non-invazif olma, intravenöz kontrast gerekmemesi, yatak başında uygulanabilmesi ve düşük maliyetli olması gibi ek avantajları bulunmaktadır (38,53). Dezavantajları ise büyük pelvik ve iliyak venler gibi daha santral venleri görüntülememesi; distal alt ekstremitte DVT'si ve asemptomatik DVT tanılarındaki düşük duyarlılığı; ağrılı durumlar, bandaj ve atel varlığında uygulama kısıtlılığı; yapan kişinin deneyimine bağımlı olmasıdır (53,55-59).

İndirekt BT venografi, manyetik rezonans görüntüleme gibi diğer görüntüleme yöntemleri spesifik durumlarda ve ultrasonografi ile tanı konamadığında uygulanır (38,53). Şekil 2'de kanserli hastalarda DVT tanı algoritması, Şekil 3'te ise PE şüphesi olan olgulara yönelik tanı algoritması görülmektedir.

Şekil 2. Kanserli hastalarda DVT tanı algoritması (53)



Şekil 3. Pulmoner embolizm şüphesi olan olgularda tanı algoritması (129)



*Klinik olasılık düşük ise orta duyarlılıklı testler (Latex, simpli-RED) kullanılabilir.

**Çoklu detektörü

*** Alt ekstremitte kompresyon ultrasonografisi, seri ultrasonografi, pulmoner anjiyografi

Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu'ndan alınmıştır.

Kanserli hastalarda PE kuşkusu varsa tanı amacıyla; ayrıntılı anamnez, fizik muayene ve kan testleri ve görüntüleme yöntemi olarak pulmoner venlerin direkt görüntülenmesine olanak tanıyan kontrastlı bilgisayarlı tomografik anjiyografi yapılır. Konvansiyonel anjiyografi de alternatif ve kesin tanı yöntemi olmakla birlikte günümüzde yerini BT anjiyografiye bırakmıştır. BTA'nın avantajları; mediastinal ve parenkimal yapıların doğru görüntülenmesi, pulmoner damarlardaki embolilerin saptanabilmesi, DVT tanısında kullanılabilen indirekt BT venografi ile birlikte yapılabilmesi, sağ ventrikül genişlemesini göstermesini içerir. Dezavantajları ise radyasyon alınması ve yüksek miktarda IV kontrast madde gerektirmesidir (53,55). Böbrek fonksiyonları bozuk olan ve bu nedenle kontrast madde verilemeyecek hastalarda alternatif görüntüleme yöntemi ventilasyon perfüzyon akciğer sintigrafisidir (53).

Akciğer grafisi PE tanısı için spesifik olmamakla birlikte komorbiditelerin saptanmasını ve benzer semptomlar oluşturan hastalıkların ayırt edilmesini kolaylaştırır; ayrıca ventilasyon-perfüzyon sintigrafisinin yorumlanmasında yarar sağlar. PE tanısını destekleyen, oligemik alanlar, diyafram yükselmesi, çizgisel atelektaziler, minimal plevra sıvısı, konsolidasyon alanları gibi radyolojik bulgular saptanabilir. EKG, bulunan kalp hastalıkları ve PE ile ilişkili değişiklikler hakkında bilgi verir. PE'de EKG'de sağ ventrikül yüklenmesi olabilir, ayrıca masif PE'de prekordiyal derivasyonlarda T negatifliği oluşabilmektedir (53,60).

V. Kanserli Hastalarda VTE Riskinin Değerlendirilmesi

VTE gelişiminin engellenmesi için en akılcı yaklaşım, kanser tanısı aşamasında, VTE için yüksek riskli hastaların belirlenmesi ve ona yönelik önlemler alınmasıdır (2,11). VTE oluşumunda hasta, kanser tipi, kanser tedavisi ve biyolojik belirteçlerle ilişkili faktörlerin rol oynadığı bilinmektedir (2,3,11). Tablo 3'te kanserde VTE gelişiminde rol alan risk faktörleri yer almaktadır.

Hasta ile ilişkili olan faktörler: Yaş, kadın cinsiyet, şişmanlık (vücut kitle indeksi >35 Kg/m²), eşlik eden hastalıkların varlığı, yatak istirahati, özgeçmişte ve ailede VTE öyküsü gibi genel risk faktörleri kanserli hastalar için de geçerlidir (2,3,8,19).

Tümörle ilişkili olan faktörler: Tümörün organ yerleşimi, evresi ve histolojik tipinin agresif olması VTE risk düzeyini etkiler. Mide, pankreas, akciğer, beyin, mesane, testis kanserleri, jinekolojik kanserler ve hematolojik maligniteler VTE riski yüksek olan kanserler olarak kabul edilir (2,3,19).

Tedavi ile ilişkili faktörler: Kanser hastalarında gerçekleştirilen büyük cerrahi girişimler, hastaneye yatırılma ve kemoterapi gibi tedaviler VTE riskini artırmaktadır (2). Kemoterapi VTE gelişimi açısından ciddi bir risk faktörüdür, kemoterapi yapılan kanser hastalarında VTE riski 6 kattan fazla artarken, VTE nüksü riskinin de 4 kat yüksek olduğu bilinmektedir (18). Özellikle platin bazlı tedaviler VTE riskinde artışa neden olmaktadır. Hormonal tedaviler, hedefe yönelik tedaviler (özellikle anjiyogenez inhibitörleri) ve immünomodülatör tedaviler de VTE riskini artırmaktadır. Bunlara ek olarak eritrosit ve trombosit transfüzyonları gibi adjuvan önlemler ve santral venöz kateterizasyon da tromboz oluşumunda rol oynar (2,3,18,19).

Biyolojik belirteçler ile ilişkili faktörler: Kan hücrelerinin sayısı, kan ve endotel hücrelerinin inflamasyonla aktivasyonu ve koagülasyon/fibrinolitik sistemin uyarılması sonucunda açığa çıkan biyolojik belirteçler; tromboz riskini öngörme açısından çok önemli olduğu için risk değerlendirme skorlamalarında yer almaktadır. Bunların arasında

kemoterapi öncesi trombosit ve lökosit sayılarını yükselmesi, trombosit aktivasyon belirteci olan P-selektin, fibrin yıkım ürünü olan D-dimer, tümör hücrelerince ifade edilen ve dolaşımda bulunan Doku Faktörü, C-reaktif protein yer almaktadır (2,3).

Tablo 3. Kanserde VTE risk faktörleri (2,3,12,38,61)

| Hasta özellikleriyle ilişkili | Kanser ile ilişkili | Tedaviyle ilgili | Biyobelirteçlerle ilgili |
|--|---|---|--|
| İleri yaş | Kanserin anatomik bölgesi: Beyin, pankreas, böbrek, mide, akciğer, jinekolojik, hematolojik | Hastaneyi yatış | Hemoglobin |
| Cinsiyet (Kadınlarda daha sık) | Kanserin evresi: İleri evre ve tanıdan sonraki ilk dönem | Cerrahi girişim | Kemoterapiden önce yüksek trombosit sayısı >350.000/mm ³ |
| Eşlik eden hastalıklar ve klinik tablolar: Hareketsizlik, şişmanlık, VTE öyküsü, ateroskleroz, inflamasyon, Diabetes mellitus, sepsis... | | Kemoterapi, hormonal tedavi, immünomodülatör tedavi, antianjiyojenik tedavi | Kemoterapiden önce yüksek lökosit sayısı >11.000/mm ³ |
| Siyahi ırk | | Radyoterapi | Yüksek D-dimer düzeyi |
| Kalitsal trombotik mutasyonlar | | Eritropoezi uyaran faktörlerin kullanımı | Tümör hücrelerinin DF ifadesinin ve dolaşımdaki DF düzeyinin yüksek olması |
| | | Kan transfüzyonları | Yüksek protrombin fragman 1 ile 2 düzeyleri |
| | | Santral venöz kateter | Yüksek eriyik P-selektin düzeyi |
| | | | Yüksek C-reaktif protein düzeyi |
| | | | Yüksek FVIII düzeyi |
| | | | Trombin oluşum potansiyelinin yüksekliği |

Kanser hastalarında VTE risk faktörlerinin etkileşimi ve göreceli etkileri oldukça karmaşık olduğu için tedavi öncesinde risk değerlendirmesi yapılması güçtür (3). Khorana risk değerlendirme modeli ek çok bilinen risk değerlendirme modelidir (2). Khorana ve arkadaşları kemoterapi yapılan **ambulator kanser hastaları** için klinik faktörler ve laboratuvar belirteçlerini birleştirdikleri 5 maddeli bir model geliştirmiştir (3,38,62). Viyana CAT çalışmasında, bu skora 2 biyobelirteç daha eklenmiş (P-selektin ve D-dimer) ve VTE öngörü değeri belirgin düzeyde yükselmiştir (Tablo 4) (3,41).

Tablo 4. Khorana ve V-CATS VTE risk değerlendirme modelleri (3,41,62)

| Risk Faktörü | | Puan |
|--|---|------|
| Kanser yerleşimi | Çok yüksek riskli kanser (mide, pankreas); | 2 |
| | Yüksek riskli (akciğer, lenfoma, jinekolojik, mesane, testis) | 1 |
| Trombosit sayısı $\geq 350.000/\text{mm}^3$ | | 1 |
| Lökosit sayısı $\geq 11.000/\text{mm}^3$ | | 1 |
| Hemoglobin $< 10 \text{ g/dl}$ ve/veya eritropez uyarıcı ilaç kullanımı | | 1 |
| Beden kitle indeksi $\geq 35/\text{mm}^3$ | | 1 |
| V-CATS (Viyana Kanser ve Tromboz Çalışması) sonucunda eklenen belirteçler | | |
| D-dimer $\geq 1,44 \text{ mcg/ml}$ | | 1 |
| P-selektin $\geq 53,1 \text{ mg/ml}$ | | 1 |

Khorana VTE risk değerlendirme modelinde toplam skorun 0 olması düşük riski gösterir (Semptomatik VTE riski: %0,8-3), 1-2 olması orta derecede riski (Semptomatik VTE riski: %1,8-8,4) ve ≥ 3 olması yüksek riski (Semptomatik VTE riski: %7,1-41) işaret eder (53,62).

Tromboz riski çok yüksek olan platin ve gemsitabin gibi ilaçlara özgü olarak Khorana risk değerlendirme modeli geliştirilmiş ve Protecht skorlaması adlı yeni bir risk değerlendirme modeli oluşturulmuştur (63). İmidler (talidomid, lenalidomid ve pomalidomid) gibi multipl

myelom tedavisinde kullanılan immünomodülatörleri kullanan hastalar için de bir risk değerlendirme modeli yayınlanmıştır (64). Bu modellerin düşük performanslı ve hedefe yönelik tedavileri alan hastalardaki VTE riskinin hesaplanmasındaki geçerlilikleri çok net değildir. Ayrıca sadece yüksek riskli hastaları dikkate alan metodlar, VTE'nin düşük riskli hastalarda da sıkça görüldüğü dikkate alındığında yeterli olmamaktadır (38).

V.1. VTE'li Kanser Hastalarında VTE Nüks Riskinin Değerlendirilmesi

Ottawa skorlaması, kanser hastalarında VTE nüksünün öngörülmesinde kullanılmak üzere geliştirilmiştir (65). Ottawa skorlamasının düşük ve yüksek VTE nüks risklerini ayırmadaki etkililiği gösterilmiştir (Tablo 5) (66).

Tablo 5. Ottawa skorlaması: Kanserde VTE nüksünün öngörülmesi (65)

| Değişken | Puan |
|-----------------------|------|
| Kadın cinsiyet | 1 |
| Akciğer kanseri | 1 |
| Meme kanseri | -1 |
| TNM evrelemesi-Evre I | -2 |

| Klinik olasılık | Puan |
|--------------------------|----------------|
| Düşük risk (≤ 0) | -3 ile 0 arası |
| Yüksek risk (≥ 1) | 1 ile 3 arası |

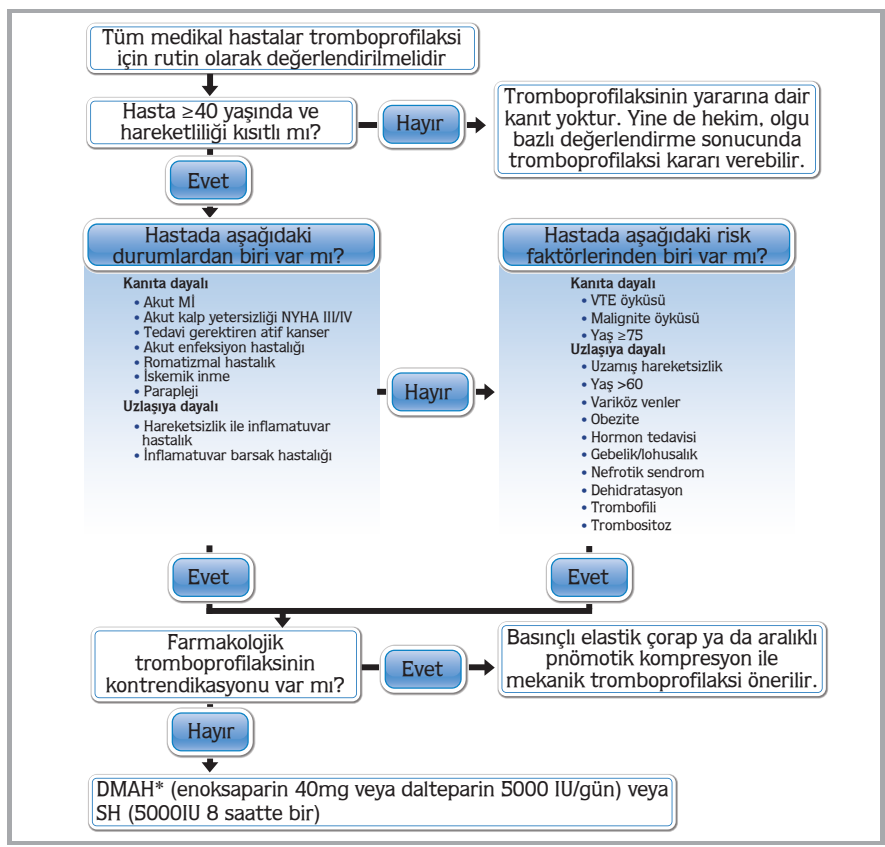
Trombotik olayların gelişimi dinamik bir süreç olduğundan, risk değerlendirmesinin bir kez yapılması yeterli değildir (2). ASCO paneli, kanser hastalarındaki tromboz riskinin değerlendirilmesi için risk değerlendirme modellerinin hastalık sürecinde periyodik olarak tekrarlanmasını önermektedir (3).

VTE'yi önlemekteki etkisi kanıtlanmış olan tromboprofilaksinin tüm kanserli hastaların almasının yararı kanıtlanmamıştır; bu nedenle tromboprofilaksiden yarar görecektir olan hastaların belirlenmesi önemlidir (3).

Bunlara ek olarak, tromboz belirteçlerinin kanser hastalarının sağkalımının değerlendirilmesinde kullanım çalışmaları sürmektedir (3). Plazma D-dimer düzeylerinin mortalite riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (67,68). Tromboz belirteçleri, nüks riskinin belirlenmesinde de araştırılmaktadır; D-dimer düzeylerinin VTE nüksünü işaret ettiği de gösterilmiştir (174).

Bu değerlendirme modellerinin yanı sıra hastanede yatan dahili ve cerrahi hastalarındaki VTE risk değerlendirme modellerinde, kanser ve tedavisi ile ilişkili başlıklar da vardır (69-72,129). Aşağıda dahili ve cerrahi hastalarda kullanılan risk değerlendirme modelleri ve risk sınıflandırmaları yer almaktadır.

Şekil 4. Dahili hastalar için venöz tromboembolizm risk değerlendirme modeli (69,70,129)



DMAH* (enoksaparin 40mg veya dalteparin 5000 IU/gün) veya SH (5000IU 8 saatte bir)

NYHA New York Heart Association. New York Kalp Derneği

*DMAH'lar daha iyi güvenlik profiline sahip olduğu için tercih edilir.

Cohen A'dan değiştirilerek uyarlanmıştır.

Tablo 6. Dahili hastalarda venöz tromboembolizm risk sınıflandırması (69,173)

| | |
|--------------------|--|
| Yüksek risk | İnme Konjestif kalp yetersizliği Şok Venöz tromboembolizm öyküsü Trombofilik durumlar Yatağa bağımlı, >60 yaş, komplikasyonu olmayan hastalar Orta risk |
| Orta risk | Akut miyokard infarktüsü Aktif hastalığı olan yatağa bağılı kişiler Hipervizkozite sendromu İleri evre kanser Hematolojik hastalıklar Yoğun bakım hastaları |
| Düşük risk | Yatağa bağımlı, 40-60 yaşları arasındaki komplikasyonu olmayan hastalar |

Tablo 7. Cerrahi hastalar için venöz tromboembolizm risk değerlendirme modeli (69,71,72)

| 1 puan değerindeki risk faktörleri | 2 puan değerindeki risk faktörleri | 3 puan değerindeki risk faktörleri | 5 puan değerindeki risk faktörleri |
|---|---|---|--|
| 41-60 yaş | 60-74 yaş | >75 yaş | Elektif majör alt ekstremité artroplastisi |
| Planlanmış minör cerrahi | Artroskopik cerrahi | DVT / PE hikayesi | Kalça, pelvis veya bacak kınığı (<1 ay) |
| Geçirilmiş majör cerrahi (<1 ay) | Mevcut ya da geçirilmiş kanser | Eilevi tromboz öyküsü | İnme (<1 ay) |
| Varis | Majör cerrahi (>45 dakika) | Faktör V-Leiden pozitifliği | Akut spinal kord hasarı (inme) (<1 ay) |
| İnflamatuvar bağırsak hastalığı öyküsü | Laparoskopik cerrahi (45 dakika) | Protrombin G20210A pozitifliği | |
| Bacakta şişlik | Yatağa bağımlı hasta | Yüksek serum homosistein değerleri | |
| Obezite (BKİ >25) | Sabitleyici alçı atel sargı (<1 ay) | Lupus antikoagülan pozitifliği | |
| Akut miyokard infarktüsü | Santral venöz girişim | Antikardiyolipin antikorları pozitifliği | |
| Konjestif kalp yetersizliği (<1 ay) | | Diğer konjenital veya edinsel trombofililer | |
| Sepsis (<1 ay) | | | |
| Kadınlara ilgili risk faktörleri (her biri 1 puan) | | | |
| Oral kontraseptif veya hormon replasman tedavisi (HRT) kullanımı | | | |
| Hamilelik veta postpartum (<1 ay) | | | |
| Açıklanamayan ölü doğum, toksemili veya gelişme geriliği prematüre doğum, tekrarlayan spontan düşük ≥ 3 | | | |
| Toplam risk faktörü skoru ve tromboprofilaksi önerileri | | | |
| 50-1 | Düşük Risk | Erken mobilizasyon | |
| 2 | Orta Risk | DMAH (24 saat ara ile iki doz, gerekirse 7-10 güne kadar) | |
| 3-4 | Yüksek Risk | DMAH (7-10 gün hastaya göre karar verilecek)* | |
| ≥ 5 | Çok Yüksek Risk | DMAH, BEÇ ve APK (1 ay) | |
| VTE profilaksisi ameliyattan 1 gece önce başlar. *Kanser cerrahisinde 1 ay süreli tromboprofilaksi yapılabilir. | | | |

VI. Kanserli Hastalarda Primer VTE Profilaksisi

Kanserli hastalarda trombotik olay riskinin saptanması ve en uygun tromboprofilaksinin gerçekleştirilmesi yaşamsal derecede önemlidir (2). Ancak ENDORSE çalışmasının dünya çapındaki ve Türkiye'ye özel sonuçları dikkate alındığında, akut tıbbi bir nedenle hastaneye yatan kanserli hastalar dahil olmak üzere riskli hastalarda tromboprofilaksinin yeterince uygulanmadığını göstermektedir (73,74).

VI.1. Hastanede Yatan ve Tıbbi Olarak Tedavi Edilen Kanserli Hastalarda Tromboprofilaksi

Hastanede yatan ve tıbbi olarak tedavi edilen hastalarda antikoagülanlarla uygulanan profilaksinin (farmakolojik tromboprofilaksi) VTE riskini azalttığı gösterilmiştir. Akut tıbbi bir hastalığı olan ve hareketi kısıtlanmış olgularda kontrendikasyon olmadığı sürece, hastanede kaldığı süre boyunca farmakolojik tromboprofilaksi yapmak gerekir (2,11,69). Ancak hastaneden taburcu olduktan sonra tromboprofilaksiye devam süresi tartışmalıdır. Tromboprofilaksinin taburcu olduktan sonra uzatılmasının asemptomatik VTE ve ölümcül PE riskini azalmasına karşın, toplam mortalite üzerine etkisi gösterilememiştir (2,11).

Kanser hastalarının da dahil olduğu hastanede yatan tıbbi hastalarla yapılan çalışmalarda DMAH'lar, standart heparin ve fondaparinuxun VTE profilaksisinde etkili olduğu gösterilmiştir (38,75-79). Tromboprofilaksi yaklaşımının seçimi hastanın ayakta veya yatarak tedavi görmesine, hastayla ilişkili diğer faktörlere, ilacın bulunurluğuna ve maliyetine göre belirlenir (11). Enoksaparin, dalteparin ve fondaparinux ile gerçekleştirilen çift-kör, plasebo karşılaştırmalı çalışmalarda VTE riskinin plaseboya kıyasla %37-47 aralığında azaldığı saptanmıştır (76,78,79). Beyin tümörü olan hastalarda yapılan bir çalışmada tinzaparin profilaksisinin güvenli olduğu saptanmış ve VTE sıklığını azaltabileceği belirtilmiştir (80). Enoksaparin ve standart heparinin karşılaştırıldığı çalışmada rölatif risk azalması enoksaparin lehine %26 olarak bulunmuştur (77).

Farmakolojik tromboprofilaktik ilaç seçiminde genelde uygulama kolaylığı da dikkate alınarak DMAH ve fondaparinux, standart heparine tercih edilir (38). Fondaparinuxun böbrek yetersizliği, obezite ve HIT'i olan hastalarda kullanımı net olarak tanımlanmamıştır (53). DMAH'ların farmakolojik farklılıkları bulunduğu ve ürünlerin birbirlerinin yerine kullanılamayacağı pek çok kılavuz ile belirtilmiştir (53,81,82). Tromboprofilaksi uygulama kararı alınan hastalarda böbrek yetersizliği bulunuyorsa, gereğinde uygun doz ayarlaması ve dikkatli gözlem önerilir (53,83).

Ancak tinzaparinin molekül ağırlığı ve kimyasal yapısı gereği böbrek yetersizliğinde birikici etkisinin olmadığı gösterilmiştir. DMAH kullanılacak ise bu olgularda tinzaparin kullanımı önerilmektedir (84). Varfarin böbrek yetersizliği olan hastalarda kullanılabilir, ancak haftada en az 1 kez INR izlemi yapılarak doz ayarlaması gerektiği unutulmamalıdır (53,83). Yeni oral antikoagülanların (rivaroksaban, apiksaban, dabigatran) hastanede yatarak tedavi gören tıbbi hastaların VTE profilaksisindeki etkililik ve güvenliliğini araştıran çalışmalarda, etkili olduklarının gösterilmiş olmasına karşın; kanama yan etkilerinin fazla bulunması nedeniyle tromboprofilaksiste kullanılmamalıdır (53,85,86). Apiksaban, dabigatran, edoksaban ve rivaroksabanın VTE profilaksi ve tedavisindeki kullanımlarını değerlendiren bir derlemede etkililiklerinin benzer olduğu, güvenilirlik açısından farklılıkları olduğu saptanmıştır (87). Benzer bir derlemede yeni oral antikoagülanların bazılarının ortopedi hastalarının tromboprofilaksisinde ve VTE tedavisinde etkililik ve güvenlilik sergilemiş olmalarına karşın; antidotlarının olmaması, yarı ömürlerinin kısa olması, böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda yararlanımlarının azalması, yaşlı hastalar ile kanama olayları görülen hastalarda verilerinin olmaması gibi kısıtlılıkları dile getirilmiştir (88). Bu bulgulardan yola çıkarak direkt oral antikoagülanların tıbbi endikasyonlarda tromboprofilaksi amaçlı kullanımı güncel kılavuzlarda yer almamaktadır. Dalteparin, enoksaparin, fondaparinux, SH, varfarin, asetil salisilik asit ABD FDA kurumu tarafından bu endikasyonda onaylanmıştır (89).

Multipl myeloma hastalarında asetil salisilik asit ile tromboprofilaksinin etkili olduğu belirtilmiştir, ancak diğer durumlarda etkililiği gösterilememiştir (53).

Kanserli hastalarda VTE riskinin yanı sıra kanama riski de yüksektir. Bu nedenle antikoagülasyon kontrendikasyon ve risklerine de dikkat edilmesi gereklidir. Antikoagülan kontrendikasyonları Tablo 8'de yer almaktadır (38). Hastanede yatan ve kanama riski yüksek olan hastalarda mekanik profilaksi tercih edilebilir (11,170) Farmakolojik ve mekanik profilaksinin kombine kullanımı, özellikle yüksek riskli hastalarda etkinliği artırabilmektedir (Uzman görüşü).

Tablo 8. Antikoagülan kontrendikasyonları (38)**Mutlak kontrendikasyonlar**

- Aktif majör, şiddetli veya tıbbi ve cerrahi girişimlere yanıt vermeyen yaşamsal tehdit oluşturabilen kanama, önemli bir bölgede (intrakraniyal, perikardiyal, retroperitoneal, intraoküler, intraartiküler, intraspinal...) aktif kanama (majör kanama: 24 saatte >2 ünite kan transfüzyonu)
- Kronik, şiddetli, kontrol altına alınmayan malign hipertansiyon
- Şiddetli, kompanse edilemeyen koagülopati (ör. Karaciğer yetersizliği)
- Şiddetli trombosit disfonksiyonu veya kalıtsal kanamalı hastalık
- Persistan, şiddetli trombositopeni (20.000/L)
- Cerrahi veya invazif girişim (lomber ponksiyon, spinal anestezi, epidural kateter uygulaması dahil)

Görece kontrendikasyonlar

- Yüksek kanama riski taşıyan intrakraniyal veya spinal lezyon
- Yüksek kanama riski taşıyan aktif peptik veya diğer gastrointestinal ülser
- Aktif ancak yaşamsal tehdit oluşturmayan kanama (ör. Hafif hematüri)
- Son 4 hafta içerisinde intrakraniyal veya MSS kanaması
- Son 2 hafta içerisinde majör cerrahi veya ciddi kanama
- Persistan trombositopeni (50.000/L)
- Kronik, >48 saat, klinik olarak anlamlı, ölçülebilir kanama
- Düşme riskinin yüksek olması (kafa travması)

VTE profilaksisi amacıyla antikoagülan uygulama kararında çok sayıda faktöre dayanan VTE risk düzeyi, antikoagülanlarla kanama riski ve tedavinin yaşam kalitesi üzerine etkileri ile maliyeti dikkate alınır (11). Tromboprofilaksi başlandığında hastaneden taburcu olana veya tam iyileşme sağlanana kadar sürdürülmesi önerilir (38). Güncel kılavuzlarda hastanede yatan ve tıbbi tedavi gören hastalara tromboprofilaksi yapılması önerilmektedir (22,26,53,69,90-92) Aşağıda hastanede yatarak tedavi yapılan kanserli hastalara yönelik öneriler yer almaktadır. Tablo 9'da ise Türkiye'de tıbbi olarak tedavi edilen hastalarda primer VTE profilaksisinde endike olan ürünler ve dozlarına yer verilmiştir.

Kılavuz önerileri:

- Aktif kanser nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda, farmakolojik tedavi kontrendikasyonu olmaması kaydıyla, DMAH ya da SH ile tromboprofilaksi yapılmalıdır (Çok güçlü öneri). Tromboprofilaksiye hastanedeki yatış süresi boyunca devam edilmelidir.
- Hasta taburcu olduktan sonra ev veya yaşlı bakım merkezindeki durumu tromboprofilaksi açısından değerlendirilmelidir. Risk faktörleri ve hareketsiz yaşam devam etmekte ise tromboprofilaksiye devam edilmelidir (Uzman görüşü).

- Farmakolojik tromboprofilaksi kontrendike ise, hastanede yatış süresince APK veya BEÇ ile mekanik tromboprofilaksi uygulanmalıdır (Çok güçlü öneri). Kanama riski geçince farmakolojik profilaksiye başlanmalıdır.
- Trombositopenisi olan hastalarda, trombosit sayısı $<25 \times 10^9/L$ ise farmakolojik tromboprofilaksi önerilmez; $25-50 \times 10^9/L$ arasındaysa olguya göre değerlendirme yapılır.
- Böbrek yetersizliği olan hastalarda kreatinin klirensi $<25-30$ ml/dk ise düşük biyobirikimli DMAH (tinzaparin) veya SH ile tromboprofilaksi önerilir.

Tablo 9. Türkiye’de tıbbi olarak tedavi edilen hastalarda primer VTE profilaksisinde endike olan ürünler ve dozları (83)

| İlaç | Doz ve uygulama yolu |
|------------------------------------|--|
| Standart heparin | 10.000-15.000 IU/gün (8-12 saatte 1), SC |
| Düşük molekül ağırlıklı heparinler | |
| • Enoksaparin | 1x40 mg, SC |
| • Dalteparin | 1x5000 IU, SC |
| • Bemiparin | 1x2500-3500 IU, SC |

Dozlar ilgili ürünlerin onaylı ürün bilgilerinden alınmıştır, kullanım sırasında kontrol edilmesi gereklidir. Doz ayarlamasında böbrek yetersizliği, obezite, zayıflık, ileri yaş gibi faktörler dikkate alınmalıdır (53,83).

VI.2. Hastanede Yatan ve Cerrahi Olarak Tedavi Edilen Kanserli Hastalarda Tromboprofilaksi

Hastanede yatan ve cerrahi olarak tedavi edilen kanserli hastalarda da VTE riskinin kanseri olmayan olgulardan çok daha yüksek olduğu bilinmektedir (11,38). Tablo 7’de genel cerrahi hastaları için geçerli risk faktörleri, skorlaması ve ilgili öneriler yer almaktadır. Tüm cerrahi hastalarına yönelik olarak hazırlanan bu skorlama ölçeğinde kanser risk faktörlerinden biri olarak yer almaktadır (69,71,72). Hastanede yatan cerrahi hastalarındaki tromboprofilaksi çalışmaları da genellikle kanseri olan ve olmayan hastaları içermektedir (11,38). Birçok randomize klinik çalışma ve meta-analizlerin sonuçlarına dayanarak, majör genel cerrahi ameliyatlarını takiben rutin olarak tromboprofilaksi uygulanması önerilmektedir.

Farmakolojik tromboprofilaksi genel cerrahiden sonra VTE gelişme riskinde azalma sağlamaktadır (24). Kanserli hastalarda uzun süreli tromboprofilaksinin yararı gösterilmiştir (190). Çeşitli çalışmaların değerlendirilmesinde standart heparin ile herhangi bir nedene bağlı ölüm riskinin %18, ölümcül PE riskinin %47, ölümcül olmayan PE riskinin %41 oranında azaldığı, majör kanama riskinin ise %57 oranında arttığı saptanmıştır (24). DMAH uygulaması ise VTE riskinde %70 civarında, her hangi bir nedene bağlı ölüm riskinde %46 oranında azalma sağlarken, majör kanama riskini 2 katına çıkarmaktadır (24). Standart heparin ile DMAH'ın karşılaştırıldığı 51 çalışma içeren bir meta-analizde DMAH ile bildirilen klinik VTE olay oranının %30 kadar daha düşük olduğunu göstermişse de bu fark sadece kör ve plasebo kontrolü çalışmalarda doğrulanmamıştır (24). Kanama açısından da sonuçların benzer olduğu belirtilmiştir (38). Batın cerrahisi yapılan hastalarda fondaparinux ile DMAH'lara kıyasla majör kanama riskinin artabileceğinin belirtilmesine karşın, ölümcül ve tekrar operasyon gerektiren kanamalar için bir fark görülmemiştir (38).

Kanser nedeniyle opere edilen hastalarda tromboprofilaksinin hastaneden taburcu olduktan sonra 4 hafta süreyle sürdürülmesinin hastanede yatılan süreyle yapılan tromboprofilaksiye göre VTE riskinde azalma sağladığı randomize çalışmalar (171,172) ve meta-analizle gösterilmiştir (24,38). Bu nedenle genelde tüm kılavuzlarda güçlü öneri olarak önerilmektedir (21,24,53,69,81). Mekanik yöntemler farmakolojik tromboprofilaksiye eklenebilir, ancak monoterapi olarak kullanılmaları önerilmez. Sadece kanama riski yüksek olan hastalarda, risk ortadan kalktığında farmakolojik tromboprofilaksiye başlanmak kaydıyla, monoterapi olarak uygulanabilirler (53,69). Mekanik tromboprofilaksi olarak yaygın olarak kullanılan yöntemler BEÇ ve APK'dir. APK'nin kanser cerrahisindeki etkililiğini değerlendiren iki geriye dönük çalışmadan birinde etkili olduğunun gösterilmesine karşın, diğerinde kanserli hastalarda PE sıklığının kanseri olmayanlardan 14 kat fazla bulunması, monoterapi olarak kullanımın sadece farmakolojik tromboprofilaksinin kontrendike olduğu hastalarla kısıtlanması sonucunu doğurmuştur (94,95). Genel çalışmalarda BEÇ kullanımının etkililiğinin gösterilmiş olmasıyla birlikte, kanser hastalarında kullanıldıklarında cilt komplikasyonları açısından dikkatle izlem gerekir (53). Tablo 10'da mekanik tromboprofilaksi kontrendikasyonları, Tablo 11'de ise Türkiye'de cerrahi olarak tedavi edilen hastalarda VTE profilaksisinde endike olan ürünler ve dozları yer almaktadır.

Tablo 10. Mekanik tromboprofilaksi kontrendikasyonları (53)**Mutlak kontrendikasyonlar**

- Akut DVT
- Şiddetli arteriyel yetersizlik (sadece BEÇ için)

Görece kontrendikasyonlar

- Büyük hematom
- Cilt ülserleri ve yaralar
- Trombositopeni ($<20.000/\text{mm}^3$) veya peteşi
- Hafif arteriyel yetersizlik (sadece BEÇ için)
- Periferik nöropati (sadece BEÇ için)

Kılavuz önerileri:

- Kanser nedeniyle büyük girişimler yapılan yüksek derecede riskli cerrahi hastalarında, DMAH veya SH ile tromboprofilaksi yapılmalıdır (Çok güçlü öneri).
- Majör kanser cerrahisi yapılan hastalarda tromboprofilaksi taburcu olduktan sonra 28 gün boyunca sürdürülmelidir (Güçlü öneri).
- Kanser cerrahisi yapılan hastalarda hastanede yatış süresince APK veya BEÇ ile mekanik tromboprofilaksi yapılmalıdır. Yüksek kanama riski olan cerrahi hastalarında, mekanik tromboprofilaksi yöntemleri kullanılmalıdır (Çok güçlü öneri). Kanama riski azaldığında mekanik yöntemin yerine farmakolojik tromboprofilaksi uygulanmalı ya da ona eklenmelidir (Güçlü öneri). Yüksek riskli olan ve farmakolojik tromboprofilaksi kontrendikasyonu bulunmayan hastalarda tek başına mekanik profilaksi önerilmemektedir (Çok güçlü öneri).

Tablo 11. Türkiye’de cerrahi olarak tedavi edilen hastalarda VTE profilaksisinde endike olan ürünler ve dozları (83)

| İlaç | Doz ve uygulama yolu |
|------------------------------------|--|
| Standart heparin | Operasyondan 2 saat önce 5000 IU, operasyondan sonra 2-3x5000 IU, SC |
| Düşük molekül ağırlıklı heparinler | |
| • Enoksaparin | 1x40 mg, SC (cerrahiden 12 saat önce başlayıp, cerrahiden 12-24 saat sonra devam edilerek) |
| • Dalteparin | Operasyondan 2 saat önce 2500 IU, operasyondan 8-12 saat sonra 2500 IU, ardından 5000 IU/gün, SC |
| • Bemiparin | Operasyondan 2 saat önce veya 6 saat sonra 3500 IU, sonraki günlerde 3500 IU/gün, SC |
| • Nadroparin | 0,3 ml/gün, SC |
| • Tinzaparin | Operasyondan 12 saat önce 4500 IU, operasyondan sonraki günlerde 4500 IU/gün, SC veya operasyondan 2 saat önce ve operasyondan sonraki günlerde 50 IU/Kg/gün, SC |

Dozlar ilgili ürünlerin onaylı ürün bilgilerinden alınmıştır, kullanım sırasında kontrol edilmesi gereklidir. Doz ayarlamasında böbrek yetersizliği, obezite, zayıflık, ileri yaş gibi faktörler dikkate alınmalıdır (53,83)

VI.3. Ayakta tedavi edilen (ambuluvar) kanserli hastalarda tromboprofilaksi

Günümüzde kanserli hastalarının büyük bir bölümü tedavilerini ayakta, onkoloji polikliniklerinde almaktadır (38). Ayakta tedavi edilen hastalarda VTE sıklığı; kanser tanısından sonraki ilk yılda, kemoterapi sırasında ve metastatik hastalığı olanlarda çok sıktır (11). Ancak bu hastalarda tromboprofilaksinin yararı yatan hastalardaki kadar net olarak tanımlanmamıştır (38). Ayakta tedavi edilen kanserli hastalarla yapılan tromboprofilaksi çalışmalarında semptomatik DVT riskinde azalma bulunmasına karşın, bazı çalışmalarda kanama oranlarında artış olabileceği görülmüştür (38,54,55,96-105).

Bu bulguların ışığında ayakta izlenen veya venöz portu olan tüm hastalara rutin profilaktik antikoagülasyon önerilmemektedir (69,96).

Multipl myeloma nedeniyle immünomodülatör (talidomid, lenalidomid, pomalidomid) ilaç ile yüksek doz deksametazon kullanımının VTE riskini artırdığını bilinmektedir ve bir kontrendikasyon olmaması kaydıyla bu hastalarda tromboprofilaksi yapılabileceği belirtilmektedir (53,69,96). Klinik pratikte tromboprofilaksi kararı risk değerlendirmesi ışığında alınmaktadır (11), ayakta tedavi edilen kanser hastalarında tromboprofilaksi kararının Khorana Risk Modeli gibi gereçlerle, risk değerlendirmesi yapıldıktan sonra alınması önerilmektedir (38).

Ayakta tedavi edilen kanser hastalarındaki (myeloması olanlar hariç) çalışmaların çoğu DMAH'larla gerçekleştirilmiştir. Myeloma hastalarında varfarin ve asetil salisilik asit çalışmaları da yapılmıştır (96). Multipl myeloma hastalarında yapılan bir çalışmada ASA, enoksaparine eşit etkililik sağlarken, varfarin daha düşük etkili bulunmuştur (104). Diğer bir çalışmada DMAH ASA'dan daha etkili olma eğilimi sergilemiş, çalışma sonucunda ASA'nın alternatif olarak uygulanabileceği belirtilmiştir (103).

Güncel kılavuzlarda ayakta tedavi edilen kanserli hastalarda tromboprofilaksi kararının bireysel hasta değerlendirmesi ışığında alınması önerilmektedir (21,23,53,90-92,96). Aşağıda ayakta tedavi edilen kanser hastalarına yönelik kılavuz önerileri bulunmaktadır, Tablo 12'de ise kanser hastalarında primer profilaksi kılavuz önerilerine toplu olarak yer verilmiştir.

Kılavuz önerileri:

- Ayakta tedavi edilen kanser hastalarında sistemik tedaviye başlarken kanserle ilişkili VTE riski değerlendirilmeli ve tedaviye devam edildikçe risk değerlendirmesi periyodik olarak tekrarlanmalıdır (Çok güçlü öneri).
- Ayakta tedavi edilen kanser hastalarında VTE riskini önemli oranda azalttığı bilinmekle birlikte tromboprofilaksinin rutin olarak uygulanması önerilmez, uygulama kararı risk değerlendirmesi yapılarak alınmalıdır. (Güçlü öneri)
- Kemoterapi ve/veya steroid ile birlikte imidlerle tedavi edilen multipl myeloma dışındaki ayakta tedavi edilen hastalara rutin olarak VTE profilaksisi yapılması önerilmez.
- Solid tümör nedeniyle aktif kanser tedavisi gören ve KHORANA risk modeline göre yüksek risk grubunda olan hastalara, tromboprofilaksi yararı ve yan etkileri anlatılarak karar verilmelidir.
- Tromboprofilaksiste DMAH'ların önerilen rutin tromboprofilaksi dozlarında kullanılması önerilir.

Tablo 12. Kanser hastalarında primer profilaksi kılavuz önerileri

| | | |
|---|--|--|
| <p>Cerrahi girişim yapılan hastalar</p> | <p>Kanser nedeniyle büyük girişimler yapılan yüksek derecede riskli cerrahi hastalarında, DMAH veya SH ile trombotik profilaksi yapılmalıdır (Çok güçlü öneri).</p> <p>Majör kanser cerrahisi yapılan hastalarda trombotik profilaksi taburcu olduktan sonra 28 gün boyunca sürdürülmelidir (Güçlü öneri).</p> | <p>Kanser cerrahisi yapılan hastalarda hastanede yatış süresince APK veya BEÇ ile mekanik trombotik profilaksi yapılmalıdır. Yüksek kanama riski olan cerrahi hastalarında, mekanik trombotik profilaksi yöntemleri kullanılmalıdır (Çok güçlü öneri).</p> <p>Kanama riski azaldığında mekanik yöntemin yerine farmakolojik trombotik profilaksi uygulanmalı ya da ona eklenmelidir (Güçlü öneri).</p> <p>Yüksek riskli olan ve farmakolojik trombotik profilaksi kontrendikasyonu bulunmayan hastalarda tek başına mekanik profilaksi önerilmemektedir (Çok güçlü öneri).</p> |
| <p>Hastanede yatan, tıbbi tedavi alan hastalar</p> | <p>Aktif kanser nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda, farmakolojik tedavi kontrendikasyonu olmaması kaydıyla, DMAH ya da SH ile trombotik profilaksi yapılmalıdır (Çok güçlü öneri).</p> <p>Trombotik profilaksiye hastanedeki yatış süresi boyunca devam edilmelidir.</p> <p>Hasta taburcu olduktan sonra ev veya yaşlı bakım merkezindeki durumu trombotik profilaksi açısından değerlendirilmelidir.</p> <p>Risk faktörleri ve hareketsiz yaşam devam etmekte ise trombotik profilaksiye devam edilmelidir (Uzman görüşü).</p> <p>Böbrek yetersizliği olan hastalarda kreatinin klirensi <25-30 ml/dk ise düşük biyobirikimli DMAH (tinzaparin) veya SH ile trombotik profilaksi önerilir.</p> | <p>Farmakolojik trombotik profilaksi kontrendike ise, hastanede yatış süresince APK veya BEÇ ile mekanik trombotik profilaksi uygulanmalıdır (Çok güçlü öneri).</p> <p>Kanama riski geçince farmakolojik profilaksiye başlanmalıdır.</p> <p>Trombositopenisi olan hastalarda, trombosit sayısı <25 x 10⁹/L ise farmakolojik trombotik profilaksi önerilmez; 25-50 x 10⁹/L arasındaysa olguya göre değerlendirme yapılır.</p> |

Ayakta onkolojik tedavi alan hastalar

Ayakta tedavi edilen kanser hastalarında sistemik tedaviye başlarken kanserle ilişkili VTE riski değerlendirilmeli ve tedaviye devam edildikçe risk değerlendirmesi periyodik olarak tekrarlanmalıdır (Çok güçlü öneri).

Ayakta tedavi edilen kanser hastalarında VTE riskini önemli oranda azalttığı bilinmekle birlikte tromboprofilaksinin rutin olarak uygulanması önerilmez, uygulama kararı risk değerlendirmesi yapılarak alınmalıdır. (Güçlü öneri)

Kemoterapi ve/veya steroid ile birlikte imidlerle tedavi edilen multipl myeloma dışındaki ayakta tedavi edilen hastalara rutin olarak VTE profilaksisi yapılması önerilmez.

Solid tümör nedeniyle aktif kanser tedavisi gören ve KHORANA risk modeline göre yüksek risk grubunda olan hastalara, tromboprofilaksi yararı ve yan etkileri anlatılarak karar verilmelidir.

Tromboprofilaksiste DMAH'ların önerilen rutin tromboprofilaksi dozlarında kullanılması önerilir.

VII. Kanserli Hastalarda VTE Tedavisi ve Sekonder VTE Profilaksisi (Uzun Süreli ve Uzatılmış Tedavi)

Kanserli hastalarda VTE tedavisi, diğer tıbbi tedavi alan hastalardan farksız olarak morbidite ve mortalitenin azaltılması ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesini amaçlar (12). Geleneksel VTE tedavisi, hızlı etkili antikoagülanlar olan DMAH, SH veya fondaparinuks ile başlangıç/akut dönem tedavisi ve eşzamanlı başlanan ve en az 5 süre birlikte varfarin uygulanması, ardından en az 3 ay süre ile sadece oral antikoagülan ile devam edilmesi şeklindedir (38). Son yıllarda kullanılmaya başlanan oral antikoagülanlardan rivaroksaban ve apiksaban başlangıç ve uzatılmış dönemlerde kullanılabilirken, edoksaban ve dabigatran heparin tedavisinin ardından uzatılmış tedavi döneminde kullanılabilen ilaçlardır.

Ancak, kanser hastalarında VTE tedavisi biraz farklıdır. VKA tedavisi alan kanser hastalarında, VTE nüksünün ve antikoagüasyonla ilişkili kanama riskinin DMAH'lara kıyasla daha yüksek bulunması nedeniyle, kanser hastalarında tedavi ilk 3-6 ay DMAH ile yapılmalıdır (2,12,38,188).

Akut tedaviden sonra DMAH dozunun düşürülmesi önerilir (53). Örneğin, CLOT çalışmasında dalteparin dozu 1 ay sonra 200 U/kg/gün'den 150 U/kg/gün'e düşürülmüştür (114). Ayrıca, ESMO kılavuzunda sekonder profilakside 6 ay süreyle, başlangıç DMAH dozunun %75-80'i kadar dozda DMAH uygulanması önerilmektedir (91). Klinik uygulamada DMAH ilk 4 hafta tedavi dozunda uygulanmakta, daha sonra yarı doza kadar doz azaltımı yapılmaktadır.

Klinik uygulamada genellikle etkili ve güvenli VTE tedavisi sağlayan DMAH'lar tercih edilir. DMAH'ların SH ve VKA'ya tercih edilmelerinin diğer nedenleri, hastane yatışı ve laboratuvar izlemi gerektirmemeleridir. Ayrıca DMAH'larla HIT riski daha düşüktür ve daha kolay uygulanırlar (günde tek doz, SC) (12). DMAH'ların kullanımındaki en önemli kısıtlama hastanın kreatinin klirensinin <30 ml/dak olmasıdır (2) (Bkz: Böbrek yetersizliği olan hastalarda tedavi).

Fondaparinuks da DMAH'lar gibi günde tek doz kullanılır ve hastanın ağırlığına göre uygulanır ve ilaca bağlı trombositopeni oluşumu nadirdir (106). Ancak, 17-21 saatlik uzun yarılanma ömrü ve böbreklerle atılması kanser hastalarındaki kullanımını kısıtlamaktadır (93). Böbrek yetersizliği olan hastalarda fondaparinuks yerine SH uygulanması tercih edilir (12). Fondaparinuks ülkemizde bu endikasyonda ruhsatlı değildir (83); klinik uygulamada HIT varlığında kullanılabilir.

VII.1. Derin Ven Trombozu Tedavisi

VII.1.a. Antikoagölan tedavi

VII.1.a.1. Akut dönem/Başlangıç tedavisi

DVT'nin akut dönem tedavisinde DMAH, SH ve fondaparinuxu karşılaştıran 2014 tarihli Cochrane meta-analizine dahil edilen 16 çalışmadan 13'ü DMAH ile SH'yi, 2'si fondaparinux ile heparini, 1'i dalteparin ile tinzaparin karşılaştırmıştır. On bir çalışmanın analizinde takibin 3. ayında DMAH'ların SH'ye kıyasla %29 oranında anlamlı mortalite azalması sağladığı saptanmış, 3 çalışmanın analizinde VTE riskinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Heparin ve fondaparinuxun mortalite, VTE nüksü, majör ve minör kanama oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Benzer şekilde dalteparin ve tinzaparin ile mortalite oranları farklı olmamıştır. Sonuçta kanserli hastalarda VTE akut tedavisinde DMAH'ların SH'ye üstün olabileceği düşünülmüştür (107).

Yeni (direkt) oral antikoagölanların kanser hastalarında yapılmış yeterli çalışmaları olmadığı için akut dönem ve uzun süreli VTE tedavisinde önerilmemektedirler (187).

VII.1.a.2. Uzun süreli tedavi

Sekonder profilaksi (uzun süreli tedavi) için 6 ay (genelde 3-6 ay) süreyle tedavi yapılmaktadır (2,12,25,53,69,90-92,108,127,128) Aktif kanseri olanlar, kemoterapisi sürmekte olanlar, tromboz nüksü olan, metastatik seyirli veya kalıtsal trombofilisi olan hastalarda antikoagölan tedaviye daha uzun süreyle devam edilir (Bkz: Uzatılmış (6 aydan uzun süreli) tedavi) (12). Bu hastaların tedavisine ayakta devam edilme kararı aşağıdaki faktörlere dayandırılır:

Hastanın ambulatuvar, durumunun stabil ve vital bulgularının normal olması

- Kanama riskinin düşük olması
- Şiddetli böbrek yetersizliği olmaması
- Tedavisini evde alabilecek olması
- DMAH veya uygun izleme varfarin tedavisi yapılabilmesi
 - VTE nüksü ve kanama komplikasyonlarının izlenebilmesi ve gereğinde tedavi edilebilmesi (109)

Uzun süreli tedavinin erken dönemde kesilmesinin, VTE nüksüyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Tinzaparin ile VKA'nın karşılaştırıldığı bir çalışmada antikoagölasyonun 6 aydan önce kesilmesi, VTE nüks riskinde 8 kat artışla sonuçlanmıştır (175).

Varfarin uzun yıllar boyunca DVT'de sekonder profilaksinin temelini oluşturmakla birlikte, kanser hastalarında sekonder profilaksi sürecinde VTE nükslerini yeterince önleyememektedir (12). Kanserli VTE hastalarının tedavisinde DMAH'larla varfarin ve rivaroksabanın dahil olduğu oral antikoagülanların karşılaştırılmasında, DMAH'larla nüks oranının daha düşük olduğu görülmüştür (193). Ayrıca kanser hastalarında ilaç etkileşimleri, oral alım bozuklukları, gastrointestinal problemler (ishal, kusma...) nedeniyle varfarinin kullanımı kabul edilebilir düzeyde olamamaktadır (110). Kanserli hastalardaki uzun dönemli DVT tedavisinde DMAH ve VKA'nın etkililik ve güvenliliğinin karşılaştırıldığı çalışmalardan ONCENOX çalışmasında ise iki ürün arasında istatistiksel açıdan bir fark görülmezken, CANTHANOX çalışmasında enoksaparin grubunda ölümcül kanamalar, varfarine grubuna kıyasla daha az bulunmuştur (111,112). DMAH ile oral antikoagülan tedavinin karşılaştırıldığı CLOT çalışmasından önce VTE nüksünün engellenmesinde DMAH'ların varfarine üstünlüğüne ilişkin bir kanıt bulunmamaktaydı (113). Altı ay süreyle tedavi yapılan bu çalışma, akut VTE gelişen kanser hastalarında uzun süreli dalteparin uygulamasının VTE nüks riskinin engellenmesinde varfarinden daha etkili olduğunu ve kanama riskinde artışa yol açmadığını göstermiştir (113,114).

Trombozlu kanser olgularında tinzaparinin etkililiğini ve güvenliğini varfarinle kıyaslayan en büyük çalışma olan CATCH çalışması ise CLOT çalışmasının sonuçlarını doğrulamıştır. Toplam 900 aktif kanser ve akut VTE'si olan hastanın alındığı ve VTE nüksünün engellenmesinde tinzaparinin etkililiğinin değerlendirildiği, 6 ay süreli olan bu çalışmada, VTE nüks sıklığının tinzaparin kolunda %7,2, varfarin kolunda ise %10,5 olduğu saptanmıştır. Tinzaparin ile majör kanamalar varfarinle aynı sıklıkta olurken, majör olmayan klinikle ilişkili kanamalar tinzaparin kolunda daha az sıklıkta saptanmıştır (84,176). Tinzaparin ile VKA'ları karşılaştıran çalışmaların alındığı bir meta-analizde, tinzaparinin VKA'dan daha uygun bir risk-yarar profiline sahip olduğu ve VKA izleminin güçlüğü dikkate alındığında, tinzaparinin uzun süreli tedavi için uygun bir seçenek olduğu sonucuna varılmıştır (177). CLOT çalışmasında dalteparinin dozu birinci ayın sonundan itibaren düşürülmüştür, CATCH çalışmasında ise tinzaparin dozu çalışma boyunca değiştirilmemiştir (114,115).

DMAH'lar ile varfarinin karşılaştırıldığı Cochrane meta-analizinde ise DMAH'ların venöz tromboembolik olayları varfarine kıyasla azalttığı sonucuna varılmıştır; bu analizde DMAH'ların sağkalımı anlamlı ölçüde uzattığı gösterilememiştir (116).

Rivaroksaban ve apiksaban ile yapılan VTE çalışmalarında hastaların %5'ten azında kanser olduğundan tedavi etkililiği ve güvenliğine dair net veri elde etmek için bu ilaçlarla

daha fazla çalışma yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır (53). Edoksaban ile gerçekleştirilen ve 2016 yılında yayınlanan bir çalışmada akut DVT veya PE gelişen 771 kanserli hasta, ilk 5 gün SH veya enoksaparin aldıktan sonra 3-12 ay süreyle edoksaban veya varfarin kullanmıştır. Çalışmada edoksaparinin varfarin kadar etkili olabileceği ve daha az kanamaya yol açabileceği sonucuna varılmış, edoksaban ile DMAH'ları karşılaştıran ileri çalışmalar yapılması önerilmiştir (117). 2016 yılında yapılan bir çalışmada VTE'si olan kanserli hastalarda edoksaban VKA ile karşılaştırılmış ve benzer etki ile daha düşük klinik olarak anlamlı kanama oranı elde edilmiştir (191). Diğer bir çalışmada rivaroksaban ile nüks ve kanama oranlarının düşük olduğu belirtilerek kanserle ilişkili VTE'si olan olgularda kullanılabilirliği düşünülmüştür (192). Kanser hastalarında yeni oral antikoagülanların etkililik ve güvenliliğini DMAH'larla kıyaslayan çalışmalar yapıncaya kadar kanseri olan VTE hastalarının tedavisinde kullanılmaları önerilmemektedir.

VII.1.a.3. Uzatılmış (6 aydan uzun süreli) tedavi

Aktif kanser yılda %10-20 kadar yüksek VTE riskine yol açmakla birlikte, risk düzeyi kanserin aktif, ilerleyici, metastatik, tedavi altında veya iyileşmiş olması gibi faktörlerden etkilenmektedir. Ayrıca kanser hastalarında kanama oranları da daha yüksektir. Bu nedenle tedavi süresinin uzatılması kararı, nüks ve kanama riskleri dikkatle tartılarak ve kanser tipi, hastalık yükü, alınan tedavi, hasta tercihi ve sağkalım beklentisi ışığında alınmalıdır (109,118).

Uzaltılmış tedavi önerilen hastalar:

- Aktif kanseri olanlar (yeni tanı konan hastalar, anti-tümör tedavi alanlar gibi)
- Antikoagülasyona rağmen nüks edenler
- Nüks riski yüksek olarak değerlendirilen hastalar (tedaviye rağmen kalıcı trombozu olanlar, hareketsizliğin sürmesi, başvuru sırasında yüksek pıhtı yükü veya hipotansiyon) (109).
- Kanserli hastalarda VTE nüksü ve kanama riskini artıran faktörler Tablo 13'te yer almaktadır.

Uzaltılmış tedavide kullanılacak en uygun ilaç bilinmemekle birlikte, sekonder profilakside kullanımda etkili olan ve komplikasyona neden olmayan ilaçla devam edilmesi önerilir. Uzaltılmış tedavinin yıllık olarak değerlendirilmesi gereklidir. Değerlendirmede dikkate alınan faktörler (90):

- Anti-tümör tedavinin tamamlanması

- Kanserin iyileşmesi
- Kanama riski
- Sağkalım beklentisi

Bazı çalışmalarda DMAH'ların uzatılmış tedavide sağkalımı uzattığı iddia edilmiş ve bu sağkalım uzamasının DMAH'ların VTE üzerindeki etkisinden bağımsız olarak tümör biyolojisi üzerindeki yararlı etkisine bağlanmıştır. DMAH'ın bunu anjiyogenezin inhibisyonu ile, koagülaz proteazları yoluyla ya da P-selektin inhibisyonu ile tümör hücresi büyümesi, adezyon ve uzak yayılımını etkileyerek sağlayabileceği düşünülmektedir. Ancak farklı çalışmalarda sağkalım uzaması saptanamamıştır (2,53,109). Agnelli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada standart heparin alanda mortalite oranı %31 olurken, bu oran DMAH alanlarda %11 olarak tespit edilmiştir (p=0,005) (119). Ancak farklı çalışmalarda sağkalım uzaması saptanamamıştır (120-126).

VII.1.b. Diğer yöntemler

VTE'nin antikoagülan tedavi dışındaki tedavi yöntemleri arasında vena kava filtresi, mekanik yöntemler ve tromboliz değerlendirilmektedir.

VII.1.b.1. Vena kava filtresi yerleştirilmesi: Vena kavaya filtre yerleştirilmesi yeterli uzun dönem DMAH tedavisine rağmen tekrarlayan VTE görülen hastalarda önerilmektedir. Bununla birlikte, sonuçları değerlendiren yeterli sayıda çalışma yapılmamıştır. Filtreler kanserli hastalarda alta yatan hiperkoagülabilite durumunu tedavi etmediğinden yüksek nüks oranı şaşırtıcı değildir. Maliyet ve işlemin invazifliği ve kanıtlanmış etkililiğinin olmaması göz önüne alındığında, filtreler sadece ciddi aktif kanama nedeniyle antikoagülan tedavinin kontrendike olduğu durumlarda kullanılmalıdır (188).

VII.1.b.2. Mekanik yöntemler: Derin ven trombozu venöz valflere zarar vererek venöz hipertansiyon ve posttrombotik sendrom gelişimine neden olabilmektedir. DVT tanısından bir ay sonra başlayarak 2 yıl süreyle 30-40 mmHg'lik BEÇ kullanımının PTS insidansını azalttığı gösterilmiştir ve güncel öneriler arasında yer almaktadır (23). Ancak BEÇ'in PTS gelişimini engelleyemediği de ileri sürülmektedir (208).

VII.1.b.3. Tromboliz: Kateterle uygulanan tromboliz ve perkütan mekanik venöz trombektomi ile sistemik tromboliz; genel popülasyonda akut DVT'si bulunan ve kanama riski düşük olan hastalarda, 14 günden kısa süredir semptomu olmaları, fonksiyonel durumlarının iyi olması ve yaşam beklentilerinin en az 1 yıl olması koşullarıyla uygulanmaktadır (23). Kateterle uygulanan trombolizin kanseri olan ve olmayan hastalarda benzer güvenliliğe sahip olduğu bildirilmiştir (202).

Aşağıda VTE tedavisine yönelik kılavuz önerileri bulunmakta, Türkiye’de VTE tedavisinde endike olan antikoagülanlar ve dozları ise Tablo 13’te yer almaktadır.

Kılavuz önerileri:

- Kanserli hastalarda DVT’nin akut tedavisinde ve sekonder profilaksisinde DMAH uygulanması önerilir (Çok güçlü öneri).
- Akut DVT tedavisi en az 3 ay süreyle uygulanmalıdır. İdeal süre 6 aydır (Güçlü öneri).
- Altı aydan uzun süreli tedavi; metastatik hastalığı olan veya kemoterapi alanlar gibi aktif kanserli seçilmiş hastalarda düşünülmelidir.
- Vena kava filtresi sadece antikoagülan kontrendikasyonlu olan hastalarda önerilir. Kontrendikasyon ortadan kalkınca farmakolojik tedaviye geçilmeli ve filtre çıkartılmalıdır.
- Pelvik/iliyak ve inferior vena kava DVT’si olan uygun hastalarda post-trombotik sendromun önlenmesi için BEÇ kullanılabilir.

Tablo 13. Türkiye’de VTE tedavisinde endike olan antikoagülanlar ve dozları (83)

| İlaç | Doz ve uygulama yolu |
|------------------------------------|---|
| Standart heparin | Başlangıç dozu: 40.000-80.000 IU/gün, 3-4 kez IV (Hayati tehlike varlığında ilk doz 25.000 IU, ardından 4 saatte 1 20.000 IU olmak üzere toplam 1256.000 IU/gün) İdame dozu: minimum 40.000 IU/gün |
| Düşük molekül ağırlıklı heparinler | |
| • Enoksaparin | 1x1.5 mg/kg veya 2x1 mg/kg/gün, SC |
| • Dalteparin | 1x200 IU/Kg, SC – kanama riski varlığında 2x100 IU/Kg |
| • Bemiparin | 1x115 IU/gün, SC Vücut ağırlığına göre: <50 Kg – 5000 IU/gün 50-70 Kg – 7500 IU/gün ≥70 Kg – 10000 IU/gün Sekonder profilakside: 1x3500 IU/gün |
| • Nadroparin | 2x1 SC, vücut ağırlığına göre <50 Kg – 0.4 ml 50-59 Kg – 0.5 ml 60-79 Kg – 0.6 ml 70-79 Kg – 0.7 ml 80-89 Kg – 0.8 ml ≥90 Kg – 0.9 ml |
| • Tinzaparin | 1x175 IU/kg/gün, SC |
| Varfarin | Başlangıç dozu: 10-15 mg/gün, oral İdame (PT, INR takibi yaparak): 2-10 mg/gün, oral |

Dozlar ilgili ürünlerin onaylı ürün bilgilerinden alınmıştır, kullanım sırasında kontrol edilmesi gereklidir. Doz ayarlamasında böbrek yetersizliği, obezite, zayıflık, ileri yaş gibi faktörler dikkate alınmalıdır (53.83)

VII.1.c. Böbrek yetersizliği olan hastalarda tedavi

Kronik böbrek hastalığı kanser hastalarında sık rastlanan bir komorbidite ve genel bir VTE risk faktörüdür (181). Böbrek yetersizliğinin kanser hastalarında %50-60 kadar yüksek bir oranda görüldüğü bildirilmiştir (182). Böbrek yetersizliği olan hastalarda antikoagülan tedaviye bağlı kanama riski artmıştır (178,183). Özellikle eGFR düzeyi 30 ml/dak'nın altında olan hastalarda majör kanama riski belirgindir (183). Orta ve ağır böbrek yetersizliği olan hastalarda DMAH kullanılırken anti-Xa düzeyi monitörize edilmelidir (178). Enoksaparin düzenli böbrek fonksiyon anti-Xa düzeyi takibi ve kanamanın engellenebilmesi için doz ayarlaması yapılmasını gerektirir, dalteparinin kullanımına ilişkin veriler sınırlıdır. Böbrek yetersizliği olan hastalarda birikim olasılığı en düşük olan DMAH tinzaparinidir (182). Tinzaparinin molekül ağırlığı ve kimyasal yapısı gereği böbrek yetersizliğinde birikici etkisinin olmadığı gösterilmiştir (178). Bu hastalarda enoksaparin için doz modifikasyonu yapılması gerekirken, tinzaparin için gerekmez (178). DMAH kullanılacak ise bu olgularda birikici etkisinin olmadığı bildirilen tinzaparin kullanımı önerilmektedir (83,84). Mümkün değilse yarılanma ömrü kısa olan ve etkisi protamin sülfatla birebir nötralize edilebilen SH (2) veya oral antikoagülan tedaviler tercih edilmelidir (178). Varfarin böbrek yetersizliği olan hastalarda kullanılabilir, ancak haftada en az 1 kez INR izlemi yapılarak doz ayarlaması gerektiği unutulmamalıdır (53,83). DMAH tedavisi kanama riskinde varfarine kıyasla artışa neden olmamakta, etki sağlamakta, ayrıca kullanım kolaylığı sunmaktadır (184).

VII.1.d. Kanama riski olan hastalarda tedavi

Kanser hastalarında kanama komplikasyonu riskinin yüksek olduğu bilinmektedir. İleri evre kanser hastalarında klinik olarak anlamlı kanama oranının %10 civarında olduğu hesaplanmıştır (198). Bu hastalarda kanama riski; kanser tipi ve evresi ile kemoterapinin yanı sıra, trombositopeni varlığı, böbrek fonksiyon düzeyi ve hastanın kanama öyküsünden etkilenmektedir (198). Bu nedenle, kanserli hastalarda VTE tedavisini planlarken kanama riski değerlendirilmeli ve tedavi kararından önce yarar/risk hesaplaması yapılmalıdır (194). Genel popülasyonda, kanama riskini değerlendirmek için çeşitli kanama risk skorlamaları kullanılmaktadır; ancak kanser hastalarına yönelik olarak geliştirilmiş bir skorlama sistemi yoktur (129,196-198). Bu nedenle her bir hastanın bireysel olarak değerlendirilmesi gereklidir (198). Tablo 14'te kanserli hastalarda VTE nüksünü ve kanama riskini artıran faktörler yer almaktadır.

Tablo 14. Kanserli hastalarda VTE nüksü ve kanama riskini artıran faktörler (109)

| VTE nüks riskini artıran faktörler | Kanama riskini artıran faktörler |
|---|--|
| Genel faktörler | Genel faktörler |
| Tedaviye uyumsuzluk | İleri yaş (>65 yaş) |
| Yetersiz doz | Yoğun antikoagülasyon |
| HIT | Geçirilmiş gastrointestinal kanama |
| Kalıtısal trombofililer | Trombositopeni |
| Edinsel faktörler (ör. venöz kateter varlığı, yakın zamanda geçirilmiş cerrahi) | Doz aşımı |
| Girişimler nedeniyle tedaviye ara verilmesi | Kanama diyatezi (ör. sirozda INR yükselmesi) |
| İlaçlar (ör. tamoksifen, bevasizumab) | |
| Uzun süreli immobilizasyon | |
| Kalp yetersizliği | |
| Sigara içilmesi | |
| İnflamatuvar barsak hastalığı | |
| Hastayla ilişkili faktörler | Hastayla ilişkili faktörler |
| Genç hastalar (<65 yaş) | Hareketsizlik |
| PE varlığı | Metastaz varlığı |
| Yeni tanı konan kanser (<3 ay) | Kreatinin klirensi <30 ml/dak |

Kanser tipiyle ilgili risk faktörleri arasında, ülserleşen veya aktif kanamalı solid tümörler, kafa içi metastazlar ve hematolojik maligniteler yer almaktadır. Ayrıca kanser cerrahisi ve çeşitli hematolojik hastalıkların varlığı kanama riskini artırmaktadır (198).

Riskli hastaların tedavisinde uygun tedavinin planlanması, antikoagülan tedavi verilecekse dozunun hesaplanması ve yeterli izlemin yapılması gereklidir (194). Genel olarak, aktif iç organ kanaması ve yeni oluşmuş spontan intrakraniyal kanaması olan hastalarda antikoagülasyon mutlak olarak kontrendikedir. Bu durumda cerrahi veya mekanik tedavi yöntemleri düşünülmelidir. Göreceli kontrendikasyonlar ise son iki hafta içinde ameliyat veya travma geçirmiş olmak, kanama diyatezi, kontrol altında olmayan ağır hipertansiyon (sistolik >200 mmHg, diyastolik >120 mmHg) ve diğer kanama riski bulunan durumlardır (129,196,197).

Antikoagülan tedavideki en önemli sorunlardan biri trombositopenidir. Trombosit sayısı $50.000/\text{mm}^3$ 'ün üzerindeyse DMAH tedavisi tam doz uygulanırken, $20.000-50.000/\text{mm}^3$ aralığındaki değerlerde yarım veya profilaksi dozunda DMAH önerilir. $20.000/\text{mm}^3$ 'ün altındaki değerinde antikoagülasyon kontrendikedir (2).

Bu hastalara trombosit transfüzyonu yapılması da mümkündür (198).

Kısa süre önce kanama geçirmiş olan hastalarda da DMAH dozunun azaltılması uygun bir yaklaşımdır (198).

VII.1.e. Kanamalı komplikasyonların tedavisi

Heparine bağlı kanama ve heparine bağlı immün trombositopeni (HIT) önemli ve acil tedavi komplikasyonlarıdır (194). SH ve DMAH ile oluşabilen kanama komplikasyonları anti-trombin III inhibisyonu ile iken, HIT trombosit yüzeyindeki trombosit faktör 4-heparin komplekslerine karşı IgG antikorlarının oluşumuyla ilişkilidir (194,195).

Heparin tedavisine bağlı kanama gelişen hastalarda heparinin antidotu olan protamin sülfat; son 60-90 dakikada verilen SH'nin tamamını, DMAH'ların ise %30-70'ini nötralize edebilir. Protamin sülfat bir kerede 50 mg'ı aşmayacak şekilde ve 10-30 dakikada yavaş intravenöz injeksiyon veya serum fizyolojik içinde infüzyon (>1 saat) şeklinde uygulanır. Etkisi hemen başlar ve iki saat sürer. Gereğinde injeksiyon en az 10 dakika sonra tekrarlanabilir. Her 100 IU SH için gereken protamin sülfat dozu heparin kesildikten sonraki 30 dakika içinde uygulanacak ise 1.0-1.5 mg; 30-60 dakika içinde verilecekse 0.5-0.75 mg ve 60-120 dakika arasında ise 0.25-0.375 mg olmalıdır. Ülkemizde 1 ml'si 1000 IU heparini nötralize eden 10 mg protamin HCl içeren, 5000 IU/5ml'lik protamin HCl formu bulunmaktadır. DMAH'lara bağlı gelişen kanamalarda, doz son 8 saat içerisinde verilmişse 100 antifaktör Xa IU'ya karşılık 1 mg protamin ile nötralize edilir (1 mg enoksaparin yaklaşık 100 anti-faktör Xa IU taşır). Doz 8 saatten daha önce verildiyse protamin dozu daha düşük olmalıdır. Protamin sülfat anafilaksiye neden olabileceği için yavaşça uygulanmalıdır. Protamin alerjisi olan hastalarda heparin antagonisti olarak, toluidin mavisi (5 mg/kg, İV yavaş olarak veya 0.2-0.3 gr oral) ve heksadimetrim bromür (heparininin her miligramı kadar ve 1 mg/ml olacak şekilde 15 dakikada) gibi heparinle kompleks oluşturabilen diğer maddeler kullanılabilir (129,199).

VII.1.f. Heparine bağlı immün tromboz

Genel olarak kritik durumdaki hastalarda HIT insidansı %0.1-5 arasında değişmektedir. SH ile HIT riskinin DMAH'ların 10 katı kadar olduğu bilinmektedir (194). Heparin uygulamasına başladıktan yaklaşık 5 gün sonra trombositopeni (<150.000/mm³ veya %30-50 düşüş) saptanırsa HIT olasılığı düşünülmelidir, HIT'nin nadir de olsa daha önce tedavi almış olan kişilerde 24 saat kadar kısa bir sürede veya tedavi kesildikten sonraki 3 hafta kadar uzun bir süre içerisinde görülebileceği unutulmamalıdır (194). Kesin tanı için trombosit faktör 4-heparin kompleksine karşı gelişen IgG bakılması gereklidir. Bu durumda heparin tedavisi kesilir. Varfarin; protein C azalmasına ve buna bağlı hiperkoagülabiliteye neden olduğu için heparine bağlı trombositopeni olgularında tek başına kullanılmaz.

DMAH'lar SH ile çapraz reaksiyona girebildikleri için önerilmezler (129,200). Hızlı antikoagülasyon gerektiğinde hirudin (lepirudin), argatroban ve danaparoid sodyum gibi direkt trombin inhibitörleri kullanılır (129,194). Bu alanda bivalirudin ve desirudin ile de araştırmalar yapılmaktadır (194). Hirudin tedavisine 400 mcg/kg dozda başlanır, daha sonra 150 mcg/Kg/s olarak sürekli infüzyon yapılır. Danaparoid sodyuma ise 400 U/s dozda başlanır, sonra 2 saat süreyle 300 U/s, daha sonra 200 U/s dozda devam edilir. Ancak bu ilaçlar ülkemizde bulunmamaktadır. Alternatif olarak fondaparinux; 50 kg altındaki hastalarda 5 mg, 50-100 kg arasındakilere 7.5 mg ve 100 kg'dan fazla olanlara 10 mg günde bir kez subkutan yoldan uygulanır. Fondaparinuxun dünyada ve ülkemizde bu endikasyonda ruhsatı bulunmamaktadır. Trombosit sayısı normale ulaştığında tedaviye varfarin eklenir. Ardışık iki gün INR değeri 2-3 arasında bulunduğunda antikoagülan tedaviye tek başına varfarin ile devam edilir (129).

Oral antikoagülan tedavisine bağlı olarak da kanama görülebilir. Varfarine bağlı kanamada uygulanabilecek yöntemler aşağıdaki tabloda yer almaktadır (129).

Tablo 15. Oral antikoagülana bağlı kanamada uygulanacak tedavi yöntemleri (129,201)

| Durum | Yaklaşım |
|---|---|
| INR terapötik aralıktan yüksek ancak <5.0 ve ciddi kanama yok | Doz azaltılır veya atlanır, daha sık kontrol gerekir, INR terapötik aralığa geldiğinde öncekinden daha düşük dozda devam edilir, terapötik dozun çok az üstünde ise doz azatımı gerekmez. |
| 9 > INR >5.0 ve ciddi kanama yok | İlk veya ilk iki dozu atlanır, INR daha sık kontrol edilir, terapötik aralığa ulaşınca doz dikkatle ayarlanır. Alternatif olarak hasta ciddi kanama riski taşıyorsa ilk doz atlanır ve vitamin K (1.0-2.5 mg oral) verilir. Daha hızlı düzelme isteniyorsa örneğin acil operasyon yapılacaksa, vitamin K (<5 mg oral) INR'deki düşmenin 24 saatte olacağı düşünülerek verilebilir. INR hala yüksekse yeniden vitamin K (1-2 mg oral) verilebilir. |
| INR >9.0 ciddi kanama yok | Varfarin tedavisi kesilir ve INR'nin 24-48 saat içinde düşeceğini düşünerek daha yüksek doz vitamin K verilir. Daha sık kontrol edilir ve gerektiğinde yeniden vitamin K verilir. INR terapötik aralığa geldiğinde dikkatle ayarlanmış bir dozda devam edilir. |
| Herhangi bir INR düzeyi, ciddi kanama ile birlikte | Varfarin kesilir ve 10 mg IV yavaş infüzyon ile vitamin K verilir, durumun aciliyetine göre taze donmuş plazma (TDP), protrombin kompleks konsantrisi (PCC) veya rekombinan faktör VIIa (rVIIa) verilebilir. Vitamin K gerektiğinde 12 saatte bir tekrarlanabilir. |
| Hayati tehdit eden kanama | Varfarin tedavisi kesilir ve 10 mg IV yavaş infüzyon ile vitamin K ile birlikte TDP, protrombin kompleks konsantrisi veya rekombinan faktör VIIa (rVIIa) verilir. INR'ye göre gerektiğinde tekrarlanabilir. |

VII.1.g . Santral Venöz Kateterle (SVK) ilişkili DVT

Kanser tedavisi zaman zaman santral venöz kateter (SVK) aracılığı ile yapılmaktadır. Bu nedenle kanser hastalarında bazen SVK ile ilişkili üst ekstremitte DVT'leri oluşmaktadır (185). SVK ilişkili DVT tedavisi standart antikoagülan tedavi ilkeleri doğrultusunda (5-7 gün heparin ve VKA ile köprü tedavisi) yapılır. Kateter enfekte değilse ve kullanılması halen gerekli ise çıkartılmamalıdır. Ancak semptomlar tedaviye rağmen düzelmeyorsa ya da kateter enfeksiyonu varsa ya da fonksiyonsuzsa çıkartılmalıdır. Antikoagülan tedavi süresi en az 3 aydır. Eğer kateter çıkartılamamışsa kateter takılı kaldığı süre antikoagülan tedavi sürdürülür (2,53,186).

VII.2. Pulmoner Embolizm Tedavisi

Pulmoner embolizmde tedavi; yeni trombüs oluşumunu ve mevcut trombüsün genişlemesini önleyen antikoagülan tedavi (SH, DMAH, direkt trombin inhibitörleri, fondaparinux, danaparoid ve varfarin), reperfüzyon tedavisi (trombolitik tedavi, cerrahi embolektomi ve kateter trombektomi) ve vena kava inferior filtrelerini içerir (129). Pulmoner embolizm düşünülen hastalarda kontrendikasyon olmadığı müddetçe mümkün olan en kısa sürede antikoagülan tedavi uygulanmalıdır (53,128,129). Bu sırada ilk tedavinin planlanması ve ayakta tedavi olasılığının değerlendirilmesi için risk katmanlandırılması yapılması gerekir (53,130,131).

Genel olarak trombolitik tedavinin mutlak endikasyonu, kardiyojenik şok ve/veya başka bir nedene (sepsis, hipovolemi, yeni ortaya çıkan aritmi gibi) bağlı olmaksızın persistan hipotansiyonun (sistolik kan basıncı <90 mmHg veya 15 dakika içinde arteriyel tansiyonun bazal değere göre ≥ 40 mmHg düşmesi) geliştiği masif pulmoner embolizmdir. Hipotansiyonu olmayan ancak ciddi hipoksemi, geniş perfüzyon defektleri, sağ ventrikül disfonksiyonu, sağ ventrikülden serbest trombüs ve foramen ovale açıklığı olan hastalarda mortalite riski yüksek, kanama riski düşükse trombolitikler verilebilir, ancak bu konuda uzlaşma sağlanamamıştır (129). Submasif akut PE ve pulmoner hipertansiyon veya sağ ventrikül disfonksiyonu olan hastalarla yapılan bir çalışmada antikoagülanla birlikte alteplaz uygulaması, mortalitede anlamlı azalma sağlamıştır (132). Alteplaz yerine tenekteplaz uygulanan benzer bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir, ancak kanama riskinde de artış olduğu saptanmıştır (133). Diğer bir çalışmada submasif PE olgularına trombolitik uygulamasının sağkalım açısından yarar sağlamadığı saptanmıştır (132). Cochrane analizinde trombolitiklerin akut PE'den sonra mortaliteyi azaltma ve nüksü engelleme konusundaki kanıt kalitesinin düşük olduğu belirtilmiş, aynı şekilde kanama olaylarını artırma kanıtlarının da zayıf olduğu vurgulanmıştır (134). Bu konudaki çalışma ve analizlerin spesifik olarak kanser hastalarında yapılmadığı unutulmamalıdır (53).

Trombolitik tedavinin en önemli komplikasyonu kanamadır ve bu nedenle tedaviye başlamadan önce PE tanısı kesinleştirilmeli ve kanama riskini arttıran faktörler göz önüne alınmalıdır. Tedavi verilen olguların yaklaşık %3'ünde kanama komplikasyonu görülür. Sistemik trombolitik tedavinin en ciddi komplikasyonu, intrakraniyal kanamadır. Serebral anevrizma, tümör, infarktüs, travma veya cerrahi girişim söz konusu ise intrakraniyal kanama riski daha da artar. İntrakraniyal kanama şüphesi varsa ilaç infüzyonu hemen durdurulmalıdır. Kanama, damara giriş yerinden kaynaklanıyorsa buraya elle kompresyon yapılması yeterli olabilir. Masif ve sürekli kanamalarda kriyopresipitat infüzyonu uygulanır. Bu tedavi yetersiz kalırsa taze donmuş plazma (faktör V ve VIII kaynağı), trombosit süspansiyonu ve antifibrinolitik ajanlar kullanılır (129,189). Tablo 16'da trombolitik tedavi kontrendikasyonları yer almaktadır. Trombolitik tedavi kontrendike olan veya trombolizden sonra anstabil durumda kalan masif PE hastalarında kateterle veya cerrahi olarak embolektomi yapılabilir (53,129). Sonuç olarak, submasif PE ve sağ ventrikül genişlemesi veya disfonksiyonu olan hastalarda trombolitik tedavi yapılması düşünülmelidir; gerek görülen ve uygun durumdaki hastalarda pulmoner embolektominin de düşünülmesi gerekir (53).

Tablo 16. Trombolitik tedavi kontrendikasyonları (53,69,128)

| Mutlak | Göreceli |
|---|---|
| Aktif kanama varlığı | Son 6 ay içinde geçici iskemik atak |
| Hemorajik veya kaynağı bilinmeyen inme | Gebelik veya postpartum ilk hafta |
| Son 6 ay içinde iskemik inme | Komprese edilemeyen girişim yerleri |
| İntrakraniyal tümör | Travmatik resüsitasyon |
| Son 3 hafta içinde majör travma, cerrahi girişim veya kafa travması | Refrakter hipertansiyon (SKB>180 mmHg) |
| Trombositopeni (<100 × 10 ⁹ /L) | İleri karaciğer hastalığı |
| Kanamalı diyatezi | İnfektif endokardit |
| | Son 3 ay içinde gastrointestinal kanama |
| | İleri yaş (>75) |
| | Yaşam beklentisinin 1 aydan kısa olması |

Antikoagülasyon kontrendikasyonu bulunan hastalarda PE kaynağı alt ekstremitte, pelvis veya karın ise, trombüsün akciğere ulaşmasını mekanik olarak engelleyen vena kava filtresi uygulanması düşünülmeli ve kontrendikasyon ortadan kalktığında antikoagülasyona başlanmalıdır (53,128,129). Vena kava filtresi kardiyopulmoner rezervi çok bozulan hastalarda antikoagülan tedaviye ek olarak da uygulanabilir. IVC filtresi takılma durumunda,

hastanın durumu düzeldiğinde çıkartılabilen bir filtre tercih edilmelidir. Kalıcı filtreler sadece kronik komorbiditeleri veya kalıcı kontrendikasyonları bulunan az sayıda hasta için uygundur (53).

Aşağıda akut PE tedavisi ve sekonder profilaksi kılavuz önerileri bulunmaktadır. Türkiye’de VTE tedavisinde endike olan antikoagülanlar ve dozları Tablo 13’te, trombolitik ürünler ve dozları ise Tablo 17’de yer almaktadır.

Kılavuz önerileri:

- Kanserli hastalarda PE’nin akut tedavisinde ve sekonder profilaksisinde DMAH uygulanması önerilir (Çok güçlü öneri).
- Akut PE tedavisi en az 3 ay süreyle uygulanmalıdır. İdeal süre 6 aydır (Güçlü öneri).
- Altı aydan uzun süreli tedavi; metastatik hastalığı olan veya kemoterapi alanlar gibi aktif kanserli seçilmiş hastalarda düşünülmelidir.
- Tüm PE hastalarına tanı sırasında transtorasik ekokardiyografi veya BTA ile sağ ventrikül genişlemesi incelemesi ve troponin ile risk değerlendirmesi yapılmalı, bu sıra antikoagülan tedaviye başlanmalıdır. Tetkik sonuçları normale ayakta tedavi düşünülebilir; anormalse antikoagülan tedaviyle birlikte trombolitik tedavi, embolektomi ve vena kava filtresi uygulaması düşünülür.
- Tromboliz olgu bazında değerlendirilir, kanama riski başta olmak üzere kontrendikasyonlara özellikle dikkat edilmelidir.
- Trombolitik tedavi kontrendike olan veya trombolizden sonra anstabil durumda kalan masif PE hastalarında, yeterli deneyime sahip merkezlerde kateterle veya cerrahi olarak embolektomi yapılabilir.
- Yeterli antikoagülan tedaviye rağmen PE nüüsü gelişen ve antikoagülasyon kontrendikasyonu olan hastalarda inferior vena kava filtresi uygulanması düşünülmelidir.

Tablo 17. Türkiye’de VTE tedavisinde endike olan trombolitikler ve dozları (83)

| İlaç | Doz ve uygulama yolu |
|------------------|--|
| Alteplaz (rt-PA) | Toplam doz: 100 mg, 2 saat içinde IV yoldan uygulanmalı (1-2 dk’da IV bolus olarak 10 mg, 2 saat içinde IV infüzyon şeklinde 90 mg) Vücut ağırlığı<65 Kg ise maksimum 1,5 mg/Kg |
| Streptokinaz | Yükleme dozu: 30 dk içinde 250.000 IU, IV inf. İdame dozu: 100.000 IU/s |

Dozlar ilgili ürünlerin onaylı ürün bilgilerinden alınmıştır, kullanım sırasında kontrol edilmesi gereklidir (53,83).

VII.2.a. Kansere bağı PE'nin kronikleşme riski ve kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH)

Pulmoner embolizme bağı mortalite ve morbidite riski akut dönemden sonra devam etmekte; hastaların %30 kadar yüksek bir oranı 3 yıl içinde ölmekte ve %50'si PE'den sonraki 6 ay 3 yıl içerisinde nefes darlığı ve/veya fiziksel performans azalmasından yakınmaktadır. PE'nin en önemli kronik komplikasyonu olan kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) gerçek sıklığı bilinmemektedir (203). Genel popülasyonda yılda milyonda 5 sıklığında görüldüğü bildirilmekle beraber, olguların çoğunda masif ve nüks eden akut PE olduğu bilinmektedir (204). Bir çalışmada akut PE'den sonra KTEPH gelişme sıklığının 1. yılda %0,8, 2. yılda %1,3 ve 3. yılda %1,7 olduğu bildirilmiş; 3. yıldan sonra yeni KTEPH olgusu saptanmamıştır (205). Diğer bir çalışmada KTEPH sıklığının %4,2 olduğu bildirilmiştir (206). Ülkemizde yapılan bir çalışmada akut PE'den sonraki 2. yıl içerisinde KTEPH gelişme oranının %5,5 olduğu saptanmıştır (207). KTEPH risk faktörleri arasında yaş, antikoagülan tedavinin gecikmesi, ilk trombüsün boyutu, anti-fosfolipid antikor ve lupus antikoagülan pozitifliği, faktör VIII düzeylerinde artış, A, B ve AB kan grupları ile kronik inflamatuvar hastalıklar yer almaktadır (204, 209).

Akut PE'den sonra pulmoner hipertansiyon ve KTEPH gelişebildiği bilinmekte ve nefes darlığı ile egzersiz kapasitesinde azalma gibi klinik şüpheye neden olan durumlarda ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi çekilmesi önerilmektedir. Ancak genel uygulamada hastaların çoğunda tanıya yönelik görüntüleme yöntemlerinin uygulanmadığı görülmüştür (210, 211). Akciğer grafisi pulmoner hipertansiyonu düşündürebilmekle birlikte pulmoner hipertansiyon tanısı için duyarlı ve özgül değildir. Anjiyografi kronik tromboembolik hastalık varlığının ve boyutunun değerlendirilmesinde önemli bir role sahiptir; ayrıca BT ve MRG de tanıda giderek daha fazla kullanılmaktadır (211). Tedavi için hastanın pulmoner endarterektomi deneyimine sahip bir merkezde değerlendirilmesi önerilir (212,213). Büyük arterlerdeki organize trombüslerde altın standart tedavi pulmoner endarterektomidir (213). Ancak tüm hastalar opere edilmemekte ve operasyona rağmen hastaların 1/3 kadar bir oranında hastalık devam veya nüks etmektedir (214). Opere edilemeyen hastalarda riosigat kullanılabilir. (213,214).

VII.3. Antikoagülan Tedavi Sırasında VTE Nüksü Görülen Hastaların Tedavisi

Kanserli hastalarda antikoagülan tedavinin sürdürülmesine karşın VTE nüks edebilmektedir; varfarin almakta olan hastaların 1/5'inde nüks olabilir ki, bu oldukça

yüksek bir orandır. Bu duruma yönelik klinik çalışmaların yokluğunda ampirik yaklaşımlardan yararlanılmakta ve genel olarak DMAH'lar tercih edilmekte, DMAH kullanmakta olan hastalarda ise %20-25 kadar doz artırımı yapılabilmektedir (92).

Kılavuz önerileri:

- DMAH dışı bir ilaçla yapılan antikoagülasyona rağmen VTE nüksü olan hastalarda terapötik dozda DMAH uygulamasına geçilmesi önerilir.
- Uygun dozda DMAH ile yapılan antikoagülasyona rağmen VTE nüksü olan hastalarda DMAH dozunun %25 kadar artırılması önerilir.

VIII. VTE ve Okkült Kanser

VTE olgularının bir kısmının altında yatan hazırlayıcı bir faktör (cerrahi girişim, immobilité, kanser...) gösterilememektedir. Bunlara idiyopatik VTE denilir. Bazen idiyopatik VTE, kanserin ilk belirtisi olabilir. İdiyopatik VTE hastalarının yaklaşık %10'una VTE tanısından sonraki ilk yıl içerisinde kanser tanısı konduğu belirtilmiştir (135). Ayrıca VTE olgularının %25-50'sinde belirgin bir risk faktörü saptanamadığı da bilinmektedir (136). Farklı çalışmalarda okkült kanser oranları için 2,5 yılda %5 ve 1 yılda yaklaşık %4 gibi daha düşük oranlar bildirilmişse de, aynı yaş grubundaki hastalarda beklenen kanser oranının %0,65 olduğu göz önüne alındığında, VTE gelişen hastalarda kanser sıklığının yüksekliği görülmektedir (137). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ilk kez VTE ile başvuran kadın hastaların %4.54'ünde okkült genito-üriner sistem tümörleri saptanmıştır (180). Okkült kanserlerin %60'dan fazlası, idiyopatik VTE tanısından kısa süre sonra saptanmaktadır (138). En yüksek riskin tanıdan sonraki ilk 6 ayda görüldüğü bildirilmektedir (139). Daha sonra kanser tanı insidansı azalmaktadır; 1 yıldan sonra normal popülasyon düzeyine iner (140). Ancak 1,2 milyon kanser hastasının katıldığı bir izlem çalışmasında, kolon, pankreas kanserleri ve myelomanın dahil olduğu bazı kanserlerde VTE riskinin 6 yıla kadar yüksek kalabildiği belirtilmiştir (141).

Bu bilgilerin ışığında, idiyopatik VTE gelişen hastalarda kanser taraması yapılmasının gerekip gerekmediği konusu tartışmalıdır. İkinci konu ise, tetkik maliyetleri dikkate alındığında, yapılacak taramanın kapsamıdır. Sınırlı tarama anamnez, fizik muayene, temel kan testleri (tam kan sayımı, formül, elektrolitler, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri, LDH) ve akciğer grafisini içerir. Ayrıntılı taramada ise bunlara ek olarak abdominal ve pelvik BT, endoskopi, mamografi ve/veya serum tümör belirteçleri yapılabilir (137). Çok sayıda çalışma sınırlı taramanın yeterli olduğunu gösterirken, bazıları geniş kapsamlı tarama yapılmasının daha yararlı olduğu sonucuna varmıştır (135,142-145). Ayrıntılı kanser taraması tanı konan kanser sayısını artırsa da net klinik yarar gösterilemediği de bildirilmiştir (138,144)

Bir ek kanser olgusu saptanması için geniş kapsamlı tarama yapılması gereken hasta sayısının 7,6 olduğu saptanmış ve genişletilmiş taramanın maliyet etkin olabileceği belirtilerek ileri araştırmalar yapılması önerilmiştir (146). Güncel kılavuzlarda VTE saptanan ve belirgin bir risk faktörü olmayan hastalarda okkült kanser taramasına yönelik olarak anamnez, fizik muayene, temel laboratuvar testleri önerilmekte, ayrıntılı incelemelere hastanın durumuna göre karar verilmesi gerektiği belirtilmektedir (91,92,136,147).

Kılavuz önerileri:

- İdiyopatik VTE hastalarına detaylı anamnez ve fizik muayene, temel laboratuvar testleri (tam kan sayımı, sedimentasyon, temel biyokimya testleri: metabolik profil, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri) yapılmalı ve akciğer grafisi ile sınırlı kanser taraması yapılmalıdır (Güçlü öneri).
- Yakın tarihte yapılmamışsa hastalara cinsiyetlerine göre kabul gören genel kanser taraması yapılması önerilir (serviks, meme, prostat ve kolon).
- Klinik olarak kanser kuşkusu yüksek olan olgularda BT, endoskopi ve tümör belirteçleri gibi geniş kapsamlı kanser taraması yapılması önerilir (Güçlü öneri).

IX. İnsidental VTE

Kanser hastalarında tanı ve evreleme amacıyla çekilen BT gibi görüntüleme yöntemleri sırasında asemptomatik venöz tromboembolik olaylar saptanabilmektedir (5,148). BT taraması sırasında hastanede yatış ve kanser varlığı, insidental PE riskinin artmasıyla ilişkili bulunmuştur (148). Farklı kanser tiplerini içeren bir çalışmada insidental VTE prevalansının %2,5 ile nispeten düşük olduğu bildirilmiştir (4). Kemoterapi alan ambulatuvar kanser hastalarının araştırıldığı bir çalışmada insidental VTE sıklığının %5,3 olduğu saptanmış; pankreas kanserli hastalarda gerçekleştirilen diğer bir çalışmada insidental VTE varlığının mortaliteyi önemli ölçüde artırdığı gösterilmiştir (149,150). İnsidental PE prevalansının %2,6 olarak bulunduğu 10.000'den fazla hastanın incelendiği meta-analizde, nüks ve mortalitenin yüksek olabileceği bildirilmiştir (151). Prospektif olarak yapılan bir araştırmada hastaların %18'inde VTE saptandığı belirtilmiş, 9 ay süreli takipte başlangıçtaki VTE varlığının DMAH tedavisine rağmen mortalite riskinde 2,4 kat artışla ilişkili olduğu görülmüştür (5). Geriye dönük çalışmaların sonuçları ise, semptomatik ve insidental VTE mortalite ve nüks oranlarının benzer olabileceğini işaret etmiştir (150,152-156).

Sonuç olarak, insidental VTE'nin semptomatik VTE ile aynı prognoza sahip olduğu düşünülmektedir (157). Ayrıca insidental PE'nin semptomatik PE'de olduğu gibi genellikle ileri evre hastalığı bulunan ve kanser tedavisi almakta olan kişilerde görülmekte; hastaların önemli bir bölümünde nüks emboliler, kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon ve

ani ölüm görülebildiği saptanmıştır (157). Diğer önemli bir konu insidental VTE olgularının çoğunun, sonuçları daha az bilinen visseral ven trombüsleri (portal, mezenterik, splenik, renal ve gonadal ven trombüsleri) olmasıdır (92). Sonuç olarak, insidental VTE'nin prognozunun ileri, prospektif araştırmalarla araştırılması gerekli görülmektedir (92). Güncel kılavuzlarda insidental VTE olgularının semptomatik olgularla aynı şekilde tedavi edilmeleri önerilmektedir (53,92,128,144).

Kılavuz önerileri:

- İnsidental olarak saptanan DVT ve PE olguları, semptomatik VTE olgularıyla aynı şekilde, en az 6 ay süreli DMAH monoterapisi ile tedavi edilmelidir; ancak, izole subsegmental PE olgularında olguya göre karar verilir. Visseral ven trombüslerinde de olguya göre karar verilmesi önerilir.

X. Kanser ve Serebral Sinüs Venöz Trombozu

Serebral venöz sinüs trombozu, yani serebral venlerin ve dural sinüslerin trombozu, genel popülasyonda çok yaygın değildir. Yıllık insidans milyonda 3-4 civarındadır. Ancak risk faktörlerinin varlığında, özellikle kadınlarda, gebelikte ve hormon ilaçları kullanımında görülme sıklığı artar. Derin ven trombozunda olduğu gibi, serebral sinüs trombozu hastalarında da trombofili en önemli risk faktörlerindedir. Hastaların yaklaşık %20'sinde kalıtsal trombofililer söz konusudur (158).

Derin ven trombozu kanser hastalarında protrombotik etkinin en yaygın görülen prezentasyonudur. Ancak serebral venöz sinüs trombozu da hastalarda henüz kanser tanısı konmadan ortaya çıkabilir (159). Onkolojik popülasyonda serebral venlerin trombozu çok yaygın görülmemekle birlikte, hayatı tehdit edici özelliği nedeniyle önemlidir. Büyük bir kanser merkezinde herhangi bir nedene bağlı serebral venöz tromboz, nörolojik konsültasyonların %0,3'ünü oluşturmuştur. Serebral venöz trombozu olan hastaların etiyojilerine bakıldığında ise %7,4'ünde kanser mevcuttur. Aslında oranların çok daha yüksek olduğu ileri sürülmektedir, özellikle hematolojik maligniteler ile birlikte bu sıklık artar. Pek çok kanserle birlikte serebral venöz sinüs trombozu bildirilmiştir: Lösemi, lenfoma, nöroblastoma, meme kanseri, akciğer kanseri, servikal kanser, mesane kanseri, Ewing sarkomu ve miyelom. Kanserli hastada serebral venöz trombozun potansiyel mekanizmaları; doğrudan tümör kompresyonu, serebral sinüslere tümör invazyonu, kansere eşlik eden hiperkoagülabilité veya tedavide kullanılan kemoterapi ve hormonal ilaçların yan etkisi olarak özetlenebilir. Metastazlardan en çok etkilenen sinüs, süperior sagittal sinüstür (160-164).

Günümüzde serebral venöz sinüs trombozu hastalarında primer tedavi, akut dönemde hastalığın şiddeti ve yaygınlığına bağlı olarak değişkenlik göstermekle birlikte, trombozun

ilerlemesini önlemek ve rekanalizasyonu hızlandırmak için antikoagülan tedavidir. Antikoagülan tedavi doz ayarlı intravenöz heparin veya vücut ağırlığı ayarlı subkutan düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) şeklinde olabilir. Serebral venöz tromboz ile ilişkili intrakraniyal hemoraji eşlik etmesi heparin tedavisi için kesin bir kontrendikasyon oluşturmamaktadır. Altta yatan nedenin veya nedenlerin ortaya konmasına göre, akut dönemden sonra hastaya göre değişen sürelerde oral antikoagülanlar ile tedaviye devam etmek gerekebilir. Antikoagülan tedaviye rağmen klinik tablosu kötüleşen bazı hastalara tromboliz veya endovasküler girişimler uygulanabilir (158,163,165,166). Ancak onkolojik popülasyonda bu tedavilerin etkinliği ve güvenilirliği belirsizdir. Metastazlara bağlı serebral sinüs oklüzyonunda radyoterapi veya cerrahi girişime öncelik verilebilir (161).

Serebral sinüs trombozu olan hastalarda yeni oral ilaçlar ile yapılan çalışmalar henüz çok azdır. Diğer venöz sistem endikasyonlarında giderek daha çok kullanılan yeni oral ilaçlarla serebral sinüs trombozunda yeterli veri bulunmadığı söylenebilir (167). İki hastada iki hafta süreyle DMAH kullanılmış, daha sonra 6 ay dabigatran (2x110 mg), kullanılmış bu süre sonunda MR incelemede ve MR venografide tam düzelme görülmüştür (168). Başka bir çalışmada ise sinüs trombozu saptanan 16 hastanın 7'sine rivaroksaban, 9'una VKA verilmiştir. Bu çalışmada her iki grup hasta da başlangıçta 5-7 gün DMAH ve/veya standart heparin tedavisinden sonra ortalama 8 ay süre ile rivaroksaban veya ortalama 9 ay süre ile VKA kullanmıştır. Bütün hastalarda düzelme çok iyi bulunmuştur. VKA kullanan bir hastada, rivaroksaban kullanan iki hastada minör kanama görülmüş olup, intrakraniyal veya majör kanamaya rastlanmamıştır. Ancak bu çalışmalarda vaka sayısının az olduğu, kontrollü bir çalışma olmadığı ve retrospektif değerlendirme yapıldığı görülmektedir (169).

Intrakraniyal basıncı yüksek olan hastaların progresif görme kaybı açısından yakın takibi ve saptandığında acil olarak artmış kafa içi basıncının düşürülmesi gerekir. Hastada parenkimal hasar mevcutsa, tek nöbet olduğunda antiepileptik ilaç erken başlanmalı ve nöbet tekrarını önlemek üzere bir süre devam edilmelidir, ancak epileptik nöbet gözlenmemişse, sinüs trombozu hastalarında rutin antiepileptik kullanımı önerilmez (163,165). Kanserli hastada uygulanacak bu semptomatik tedavilerin ve ilaç seçimlerinin onkoloji ile birlikte planlanması doğru olur.

Kılavuz önerileri:

- Serebral sinüs venöz trombozunda tanı, klinik bulgular ve radyolojik görüntülemeye dayanır. Beyin tomografisi, MR incelemeleri (MR anjiyografi, MR venografi) gereğinde serebral kateter anjiyografi çekilmesi önerilir (Güçlü öneri).
- Serebral sinüs venöz trombozu antikoagülan tedavisinde doz ayarlı intravenöz heparin veya vücut ağırlığı ayarlı subkutan DMAH uygulanabilir (Güçlü öneri).

- Serebral sinüs venöz trombozuna intrakraniyal hemorajinin eşlik etmesi, heparin tedavisi için kesin bir kontrendikasyon oluşturmamaktadır.
- Altta yatan nedenin veya nedenlerin ortaya konmasına göre, akut dönemden sonra hastaya göre değişen sürelerde oral antikoagülan tedavisine devam etmek gerekebilir.
- Antikoagülan tedaviye rağmen klinik tablosu kötüleşen bazı hastalara tromboliz veya endovasküler girişimler uygulanabilir.
- Metastazlara bağlı serebral sinüs oklüzyonunda radyoterapi veya cerrahi girişime öncelik verilebilir.
- İntrakraniyal basıncı yüksek olan hastaların progresif görme kaybı açısından yakın takibi ve saptandığında acil olarak artmış kafa içi basıncının düşürülmesi gerekir. Hastada parenkimal hasar mevcutsa, tek nöbet olduğunda antiepileptik ilaç erken başlanmalı ve nöbet tekrarını önlemek üzere bir süre devam edilmelidir, ancak epileptik nöbet gözlenmemişse, sinüs trombozu hastalarında rutin antiepileptik kullanımı önerilmez (Güçlü öneri).

XI. Kılavuz Önerileri – Özet

Kanserli Hastalarda Primer Tromboprofilaksi Önerileri

Hastanede Yatan ve Tıbbi Olarak Tedavi Edilen Kanserli Hastalarda Tromboprofilaksi

- Aktif kanser nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda, farmakolojik tedavi kontrendikasyonu olmaması kaydıyla, DMAH ya da SH ile tromboprofilaksi yapılmalıdır (Çok güçlü öneri). Tromboprofilaksiye hastanedeki yatış süresi boyunca devam edilmelidir.
- Hasta taburcu olduktan sonra ev veya yaşlı bakım merkezindeki durumu tromboprofilaksi açısından değerlendirilmelidir. Risk faktörleri ve hareketsiz yaşam devam etmekte ise tromboprofilaksiye devam edilmelidir (Uzman görüşü).
- Farmakolojik tromboprofilaksi kontrendike ise, hastanede yatış süresince APK veya BEÇ ile mekanik tromboprofilaksi uygulanmalıdır (Çok güçlü öneri). Kanama riski geçince farmakolojik profilaksiye başlanmalıdır.
- Trombositopenisi olan hastalarda, trombosit sayısı $<25 \times 10^9/L$ ise farmakolojik tromboprofilaksi önerilmez; $25-50 \times 10^9/L$ arasındaysa olguya göre değerlendirme yapılır.
- Böbrek yetersizliği olan hastalarda kreatinin klirensi $<25-30$ ml/dk ise düşük biyobirikimli DMAH (tinzaparin) veya SH ile tromboprofilaksi önerilir.

Hastanede Yatan ve Cerrahi Olarak Tedavi Edilen Kanserli Hastalarda Tromboprofilaksi

- Kanser nedeniyle büyük girişimler yapılan yüksek derecede riskli cerrahi hastalarında, DMAH veya SH ile tromboprofilaksi yapılmalıdır (Çok güçlü öneri).
- Majör kanser cerrahisi yapılan hastalarda tromboprofilaksi taburcu olduktan sonra 28 gün boyunca sürdürülmelidir (Güçlü öneri).
- Kanser cerrahisi yapılan hastalarda hastanede yatış süresince APK veya BEÇ ile mekanik tromboprofilaksi yapılmalıdır. Yüksek kanama riski olan cerrahi hastalarında, mekanik tromboprofilaksi yöntemleri kullanılmalıdır (Çok güçlü öneri). Kanama riski azaldığında mekanik yöntemin yerine farmakolojik tromboprofilaksi uygulanmalı ya da ona eklenmelidir (Güçlü öneri). Yüksek riskli olan ve farmakolojik tromboprofilaksi kontrendikasyonu bulunmayan hastalarda tek başına mekanik profilaksi önerilmemektedir (Çok güçlü öneri).

Ayakta tedavi edilen (ambulator) kanserli hastalarda tromboprofilaksi

- Ayakta tedavi edilen kanser hastalarında sistemik tedaviye başlarken kanserle ilişkili VTE riski değerlendirilmeli ve tedaviye devam edildikçe risk değerlendirmesi periyodik olarak tekrarlanmalıdır (Çok güçlü öneri).
- Ayakta tedavi edilen kanser hastalarında VTE riskini önemli oranda azalttığı bilinmekle birlikte tromboprofilaksinin rutin olarak uygulanması önerilmez, uygulama kararı risk değerlendirmesi yapılarak alınmalıdır. (Güçlü öneri)
- Kemoterapi ve/veya steroid ile birlikte imidlerle tedavi edilen multipl myeloma dışındaki ayakta tedavi edilen hastalara rutin olarak VTE profilaksisi yapılması önerilmez.
- Solid tümör nedeniyle aktif kanser tedavisi gören ve KHORANA risk modeline göre yüksek risk grubunda olan hastalara, tromboprofilaksi yararı ve yan etkileri anlatılarak karar verilmelidir.
- Tromboprofilaksiste DMAH'ların önerilen rutin tromboprofilaksi dozlarında kullanılması önerilir.

Kanserli Hastalarda VTE Tedavisi ve Sekonder VTE Profilaksisi (Uzun Süreli ve Uzatılmış Tedavi) Önerileri

Derin Ven Trombozu Tedavisi ve Sekonder Profilaksisi

- Kanserli hastalarda DVT'nin akut tedavisinde ve sekonder profilaksisinde DMAH uygulanması önerilir (Çok güçlü öneri).
- Akut DVT tedavisi en az 3 ay süreyle uygulanmalıdır. İdeal süre 6 aydır (Güçlü öneri).

- Altı aydan uzun süreli tedavi; metastatik hastalığı olan veya kemoterapi alanlar gibi aktif kanserli seçilmiş hastalarda düşünülmelidir.
- Vena kava filtresi sadece antikoagülan kontrendikasyonlu olan hastalarda önerilir. Kontrendikasyon ortadan kalkınca farmakolojik tedaviye geçilmeli ve filtre çıkartılmalıdır.
- Pelvik/iliyak ve inferior vena kava DVT'si olan uygun hastalarda post-trombotik sendromun önlenmesi için BEÇ kullanılabilir.

Pulmoner Embolizm Tedavisi ve Sekonder Profilaksisi

- Kanserli hastalarda PE'nin akut tedavisinde ve sekonder profilaksisinde DMAH uygulanması önerilir (Çok güçlü öneri).
- Akut PE tedavisi en az 3 ay süreyle uygulanmalıdır. İdeal süre 6 aydır (Güçlü öneri).
- Altı aydan uzun süreli tedavi; metastatik hastalığı olan veya kemoterapi alanlar gibi aktif kanserli seçilmiş hastalarda düşünülmelidir.
- Tüm PE hastalarına tanı sırasında transtorasik ekokardiyografi veya BTA ile sağ ventrikül genişlemesi incelemesi ve troponin ile risk değerlendirmesi yapılmalı, bu sıra antikoagülan tedaviye başlanmalıdır. Tetkik sonuçları normale ayakta tedavi düşünülebilir; anormalse antikoagülan tedaviyle birlikte trombolitik tedavi, embolektomi ve vena kava filtresi uygulaması düşünülür.
- Tromboliz olgu bazında değerlendirilir, kanama riski başta olmak üzere kontrendikasyonlara özellikle dikkat edilmelidir.
- Trombolitik tedavi kontrendike olan veya trombolizden sonra anstabil durumda kalan masif PE hastalarında, yeterli deneyime sahip merkezlerde kateterle veya cerrahi olarak embolektomi yapılabilir.
- Yeterli antikoagülan tedaviye rağmen PE nüksü gelişen ve antikoagülasyon kontrendikasyonu olan hastalarda inferior vena kava filtresi uygulanması düşünülmelidir.

Antikoagülan Tedavi Sırasında VTE Nüksü Görülen Hastaların Tedavisi

- DMAH dışı bir ilaçla yapılan antikoagülasyona rağmen VTE nüksü olan hastalarda terapötik dozda DMAH uygulamasına geçilmesi önerilir.
- Uygun dozda DMAH ile yapılan antikoagülasyona rağmen VTE nüksü olan hastalarda DMAH dozunun %25 kadar artırılması önerilir.

Okkült Kansere Yaklaşım

- İdiyopatik VTE hastalarına detaylı anamnez ve fizik muayene, temel laboratuvar testleri (tam kan sayımı, sedimentasyon, temel biyokimya testleri: metabolik profil, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri) yapılmalı ve akciğer grafisi ile sınırlı kanser taraması yapılmalıdır (Güçlü öneri).
- Yakın tarihte yapılmamışsa hastalara cinsiyetlerine göre kabul gören genel kanser taraması yapılması önerilir (serviks, meme, prostat ve kolon).
- Klinik olarak kanser kuşkusu yüksek olan olgularda BT, endoskopi ve tümör belirteçleri gibi geniş kapsamlı kanser taraması yapılması önerilir (Güçlü öneri).

İnsidental VTE Olgularına Yaklaşım

- İnsidental olarak saptanan DVT ve PE olguları, semptomatik VTE olgularıyla aynı şekilde, en az 6 ay süreli DMAH monoterapisi ile tedavi edilmelidir; ancak, izole subsegmental PE olgularında olguya göre karar verilir. Visseral ven trombüslerinde de olguya göre karar verilmesi önerilir.

Kanser Hastalarında Serebral Sinüs Venöz Trombozuna Yaklaşım

- Serebral sinüs venöz trombozunda tanı, klinik bulgular ve radyolojik görüntülemeye dayanır. Beyin tomografisi, MR incelemeleri (MR anjiyografi, MR venografi) gereğinde serebral kateter anjiyografi çekilmesi önerilir (Güçlü öneri).
- Serebral sinüs venöz trombozu antikoagülan tedavisinde doz ayarlı intravenöz heparin veya vücut ağırlığı ayarlı subkutan DMAH uygulanabilir (Güçlü öneri).
- Serebral sinüs venöz trombozuna intrakraniyal hemorajinin eşlik etmesi, heparin tedavisi için kesin bir kontrendikasyon oluşturmamaktadır.
- Alta yatan nedenin veya nedenlerin ortaya konmasına göre, akut dönemden sonra hastaya göre değişen sürelerde oral antikoagülan tedavisine devam etmek gerekebilir.
- Antikoagülan tedaviye rağmen klinik tablosu kötüleşen bazı hastalara tromboliz veya endovasküler girişimler uygulanabilir.
- Metastazlara bağlı serebral sinüs oklüzyonunda radyoterapi veya cerrahi girişime öncelik verilebilir.
- İntrakraniyal basıncı yüksek olan hastaların progresif görme kaybı açısından yakın takibi ve saptandığında acil olarak artmış kafa içi basıncının düşürülmesi gerekir. Hastada parenkimal hasar mevcutsa, tek nöbet olduğunda antiepileptik ilaç erken başlanmalı ve nöbet tekrarını önlemek üzere bir süre devam edilmelidir, ancak epileptik nöbet gözlenmemişse, sinüs trombozu hastalarında rutin antiepileptik kullanımı önerilmez (Güçlü öneri).

XII. Kılavuz Yazımında Yararlanılan Kılavuzlar

- GüVen Platformu. Ulusal Venöz Tromboembolizm Profilaksi ve Tedavi Kılavuzu – 2010. Ed: Demir M, Erdemli B, Kurtoğlu M, Öngen G. cortex iletişim 2010.
- Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, Balaban EP, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2015;31:2189-2204.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease. Version 1.2015. https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vte.pdf Erişim Tarihi: 1.6.2016.
- Mandala M, Falanga A, Roila F, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 2011;22(Supplement 6):vi85-vi92.
- Dupras D, Bluhm J, Felty C, Hansen C, Johnson T, Lim K, Maddali S, Marshall P, Messner P, Skeik N. Institute for Clinical Systems Improvement. Venous Thromboembolism Diagnosis and Treatment. <http://bit.ly/VTE0113>. Updated January 2013.
- Khorana AA, Carrier M, Garcia DA, Lee AYY. Guidance for the prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:81-91.
- NICE. Venous thromboembolism: reducing the risk for patients in hospital Clinical guideline Published: 27 January 2010. Last updated June 2015. nice.org.uk/guidance/cg92.
- Farge D, Debourdeau P, Beckers M, Baglin C, Bauersachs RM, Brenner B, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost*. 2013;11:56-70.
- Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, et al. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e195S-e226S.
- Gould MK, Garcia DA, Wren SM, Karanicolas PC, Arcelus JI, Heit JA, et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e227S-e277S.
- Di Nisio M, Carrier M, Lyman CGH, Khorana AA for the Subcommittee on Haemostasis and Malignancy. Prevention of venous thromboembolism in hospitalized medical cancer patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2014;12:1746-1749.
- International Clinical Practice Guidelines (CPG) under the auspices of the International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH) venous thromboembolism and cancer. 2012. <http://www.thrombose-cancer.com/wp-content/uploads/2012/12/ISTH-guideline-version-du-26.02.13.pdf>. Erişim tarihi: 5.6.2016.
- Khorana AA, Otten HM, Zwicker JI, Connolly GC, Bancel DF, Pabinger I, for the Subcommittee on Haemostasis and Malignancy. Prevention of venous thromboembolism in cancer outpatients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2014; 12:1928-1931.
- Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, Balaban EP, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013;31(17):2189-2204.
- NICE. Venous thromboembolic diseases: the management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing. National Institute For Health And Clinical Excellence. Clinical Guideline. 2012.

- Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e419S-94S.
- Bozkurt AK, Demirkılıç U, Topçuoğlu Ş, Gürbüz A, Yazıcıoğlu L, Küçükler ŞA ve ark. Türk Kalp Damar Cerrahisi Derneği. Periferik Arter ve Ven Hastalıkları Tedavi Kılavuzu - 2008. Öncü Basımevi. 2008, Ankara.
- Arseven O, Sevinç C, Alataş F, Ekim N, Erkan L, Fındık S ve ark. Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. *Türk Toraks Dergisi* 2009;10(Ek 11):1-46.
- Matzdorff A, Riess H, Bergmann F, Bisping G, Koschmieder S, Parmentier S, et al. Cancer Screening in Patients with Idiopathic Venous Thromboembolism--a Position Paper of the German Society of Hematology and Oncology Working Group on Hemostasis. *Oncol Res Treat.* 2015;38(9):454-458.

XIII. Kaynaklar

1. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41:3-14.
2. Demir AM, Ümit EG. Kanserle ilişkili Tromboz. *Türkiye Klinikleri J Hematol-Special Topics*. 2015;8(3):66-74.
3. Falanga A, Russo L, Milesi V. The coagulopathy of cancer. *Curr Opin Hematol*. 2014;21(5):423-429.
4. Douma RA, Kok MG, Verberne LM, Kamphuisen PW, Büller HR. Incidental venous thromboembolism in cancer patients: prevalence and consequence. *Thromb Res*. 2010;125(6):e306-309.
5. Gary T, Belaj K, Steidl K, Pichler M, Eisner F, Stöger H, et al. Asymptomatic deep vein thrombosis and superficial vein thrombosis in ambulatory cancer patients: impact on shortterm survival. *Br J Cancer*. 2012;107(8):1244-1248.
6. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med*. 2000;160(6):809-815.
7. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005;293(6):715-722.
8. 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(10):2339-2346.
9. 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(4):458-464.
10. Sorensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2000;343(25):1846-1850.
11. Bauer KA. Risk and prevention of venous thromboembolism in adults with cancer. (<http://www.uptodate.com>) Mar 2016. Erişim tarihi: 12.4.2016.
12. Elyamany G, Alzahrani AM, Bukhary E. Cancer-associated thrombosis: an overview. *Clinical Medicine Insights: Oncology*. 2014;8:129-137.
13. Prandoni P, Falanga A, Piccioli A. Cancer, thrombosis and heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Res*. 2007;120 Suppl 2:S137-40.
14. Wun T, White RH. Venous thromboembolism (VTE) in patients with cancer: epidemiology and risk factors. *Cancer. Invest* 2009;27 Suppl 1:63-74.
15. Kakkar VV, Corrigan TP, Fossard DP, Sutherland I, Thirwell J. Prevention of Fatal Postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. Reappraisal of result of international multicentre trial. *Lancet*. 1977;1(8011):567-569.
16. Merkow RP, Bilimoria KY, McCarter MD, Cohen ME, Barnett CC, Raval MV, et al. Post-discharge venous thromboembolism after cancer surgery: extending the case for extended prophylaxis. *Ann Surg*. 2011;254:131-137.
17. Okutan O, Ayten Ö. Venöz tromboembolizm ve kanser. *Tuberk Toraks*. 2014;62(4):301-315.
18. Haddad TC, Greeno EW. Chemotherapy-induced thrombosis. *Thrombosis Research*. 2006;118:555-568.
19. Falanga A, Marchetti M, Vignoli A. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects. *J Thromb Haemost*. 2013;11(2):223-233.
20. Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindier MJ, Osanto S, van der Meer FJ, Rosendaal FR. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost*. 2006;4:529-535.

21. NICE. Venous thromboembolism: reducing the risk for patients in hospital Clinical guideline Published: 27 January 2010, Last updated June 2015. nice.org.uk/guidance/cg92.
22. Farge D, Debourdeau P, Beckers M, Baglin C, Bauersachs RM, Brenner B, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost.* 2013;11:56-70.
23. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141:e195S-e226S.
24. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, Karanicolas PC, Arcelus JI, Heit JA, et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141:e227S-e277S.
25. Carrier M, Khorana AA, Moretto P, Le Gal G, Karp R, Zwicker JI. Lack of evidence to support thromboprophylaxis in hospitalized medical patients with cancer. *Am J Med.* 2014;127(1):82-6.e1.
26. Di Nisio M, Carrier M, Lyman CGH, Khorana AA for the Subcommittee on Haemostasis and Malignancy. Prevention of venous thromboembolism in hospitalized medical cancer patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2014;12:1746-1749.
27. Kroger K, Weiland D, Ose C, Neumann N, Weiss S, Hirsch C, et al. Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients. *Ann Oncol.* 2006;17:297-303.
28. Deitcher SR, Gomes MP. The risk of venous thromboembolic disease associated with adjuvant hormone therapy for breast carcinoma: a systematic review. *Cancer.* 2004;101(3):439-449.
29. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, Gerber HP, Miller K, Kabbinavar F, et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:1232-1239.
30. Ranpura V, Hapani S, Chuang J, Wu S. Risk of cardiac ischemia and arterial thromboembolic events with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Oncologica.* 2010;49:287-297.
31. Cavo M, Zamagni E, Cellini C, Tosi P, Cangini D, Cini M, et al. Deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving first-line thalidomide-dexamethasone therapy. *Blood.* 2002;100:2272-2273.
32. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, Fonseca R, Greipp PR; Eastern Cooperative Oncology Group. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2006;24:431-436.
33. Osman K, Comenzo R, Rajkumar SV. Deep venous thrombosis and thalidomide therapy for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2001;344:1951-1952.
34. Zonder JA, Barlogie B, Durie BG, McCoy J, Crowley J, Hussein MA. Thrombotic complications in patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide and dexamethasone: benefit of aspirin prophylaxis. *Blood.* 2006;108:403.
35. Knight R, DeLap RJ, Zeldis JB. Lenalidomide and venous thrombosis in multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2006;354:2079-2080.
36. Morgan GJ, Schey SA, Wu P, Srikanth M, Phekoo KJ, Jenner M, et al. Lenalidomide (Revlimid), in combination with cyclophosphamide and dexamethasone (RCD), is an effective and tolerated regimen for myeloma patients. *Br J Haematol.* 2007;137:268-269.
37. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, Piper M, Schwarzer G, Sandercock J, et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:708-714.

38. Khalil J, Bensaid B, Elkacemi H, Afif M, Bensaid Y, Kebdani T, Benjaafar N. Venous thromboembolism in cancer patients: an underestimated major health problem. *World Journal of Surgical Oncology*. 2015;13:204.
39. Casiato DA. Hematologic complications. In Casiato DA, Territo MA (eds). *Manual of Clinical Oncology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins. 2004:651-653.
40. Khorana AA, Francis CW, Blumberg N, Culakova E, Refaai MA, Lyman GH. Blood transfusion, thrombosis, and mortality in hospitalized patients with cancer. *Arch Intern Med*. 2008;168:2377-2381.
41. Ay C, Vormittag R, Dunkler D, Simanek R, Chiriac AL, Drach J, et al. D-dimer and prothrombin fragment 1 + 2 predict venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol*. 2009;27(25):4124-4129.
42. Rickles FR, Falanga A. Activation of clotting factors in cancer. *Cancer Treat Res* 2009;148:31-41.
43. Kansu E. Thrombosis in stem cell transplantation. *Hematology*. 2012;17(Suppl. 1): S159-S162.
44. Coppell JA, Richardson PG, Soiffer R, Martin PL, Kernan NA, Chen A, et al. Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: incidence, clinical course, and outcome. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16:157-168.
45. Bauer KA. Pathogenesis of the hypercoagulable state associated with malignancy (<http://www.uptodate.com>) Apr 2016. Erişim tarihi: 11.5.2016.
46. Thaler J, Ay C, Mackman N, Bertina RM, Kaider A, Marosi C, et al. Microparticle-associated tissue factor activity, venous thromboembolism and mortality in pancreatic, gastric, colorectal and brain cancer patients. *J Thromb Haemost*. 2012;10(7):1363-1370.
47. Zwicker JJ, Liebman HA, Bauer KA, Caughey T, Campigotto F, Rosovsky R, et al. Tumor-derived tissue factor-bearing microparticles are associated with venous thromboembolic events in malignancy. *Clin Cancer Res*. 2009;15(22):6830-6840.
48. Falanga A, Panova-Noeva M, Russo L. Procoagulant mechanisms in tumour cells. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2009;22:49-60.
49. Nadir Y, Brenner B, Gingis-Velitski S, Levy-Adam F, Ilan N, Zcharia E, et al. Heparanase induces tissue factor pathway inhibitor expression and extracellular accumulation in endothelial and tumor cells. *Thromb Haemost*. 2008;99(1):133-141.
50. Garnier D, Magnus N, D'Asti E, Hashemi M, Meehan B, Milsom C, et al. Genetic pathways linking hemostasis and cancer. *Thromb Res*. 2012;129 Suppl 1:S22-S29.
51. Regina S, Valentin JB, Lachot S, Lemarié E, Rollin J, Gruel Y. Increased tissue factor expression is associated with reduced survival in non-small cell lung cancer and with mutations of TP53 and PTEN. *Clin Chem*. 2009;55(10):1834-1842.
52. Demers M, Wagner DD. Neutrophil extracellular traps: A new link to cancer-associated thrombosis and potential implications for tumor progression. *Oncoimmunology*. 2013;2(2):e22946.
53. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease. Version 1.2015. https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vte.pdf Erişim Tarihi: 1.6.2016.
54. Sohne M, Kruij MJ, Nijkeuter M, Tick L, Kwakkel H, Halkes SJ, et al. Accuracy of clinical decision rule, D-dimer and spiral computed tomography in patients with malignancy, previous venous thromboembolism, COPD or heart failure and in older patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2006 May;4(5):1042-1046.
55. Kanne JP, Lalani TA. Role of computed tomography and magnetic resonance imaging for deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Circulation*. 2004;109[suppl I]:I-15-I-21.

56. Zierler BK. Ultrasonography and diagnosis of venous thromboembolism. *Circulation* 2004;109(12 Suppl 1):19-14.
57. Lim KE, Hsu WC, Hsu YY, Chu PH, Ng CJ. Deep venous thrombosis: comparison of indirect multidetector CT venography and sonography of lower extremities in 26 patients. *Clin Imaging*. 2004 Nov-Dec;28(6):439-444.
58. Male C, Chait P, Ginsberg JS, Hanna K, Andrew M, Halton J, et al. Comparison of venography and ultrasound for the diagnosis of asymptomatic deep vein thrombosis in the upper body in children: results of the PARKAA study. *Prophylactic Antithrombin Replacement in Kids with ALL treated with Asparaginase*. *Thromb Haemost*. 2002;87(4):593-598.
59. Gaitini D. Current approaches and controversial issues in the diagnosis of deep vein thrombosis via duplex Doppler ultrasound. *J Clin Ultrasound*. 2006;34(6):289-297.
60. Costantini M, Bossone E, Renna R, Sticchi G, Licci E, De Fabrizio G, et al. Electrocardiographic features in critical pulmonary embolism. Results from baseline and continuous electrocardiographic monitoring. *Ital Heart J*. 2004;5(3):214-216.
61. Khorana AA. Cancer and thrombosis: implications of published guidelines for clinical practice. *Annals of Oncology*. 2009;20:1619-1630.
62. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008;111:4902-4907.
63. Verso M, Agnelli G, Barni S, Gasparini G, LaBianca R. A modified Khorana risk assessment score for venous thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy: the Protecht score. *Intern Emerg Med*. 2012;7(3):291-292.
64. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG, San Miguel J, Barlogie B, et al. Prevention of thalidomide and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia*. 2008;22(2):414-423.
65. Louzada ML, Carrier M, Lazo-Langner A, Dao V, Kovacs MJ, Ramsay TO, et al. Development of a clinical prediction rule for risk stratification of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer-associated venous thromboembolism. *Circulation*. 2012;126(4):448-454.
66. den Exter PL, Kooiman J, Huisman MV. Validation of the Ottawa prognostic score for the prediction of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer-associated thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2013;11(5):998-1000.
67. Di Castelnuovo A, de Curtis A, Costanzo S, et al. Association of D-dimer levels with all-cause mortality in a healthy adult population: findings from the MOLI-SANI study. *Haematologica*. 2013; 98:1476-1480.
68. Altiay G, Ciftci A, Demir M, Kocak Z, Sut N, Tabakoglu E, et al. High plasma D-dimer level is associated with decreased survival in patients with lung cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2007;19(7):494-498.
69. GüVen Platformu. Ulusal Venöz Tromboembolizm Profilaksi ve Tedavi Kılavuzu – 2010. Ed: Demir M, Erdemli B, Kurtoğlu M, Öngen G. cortex iletişim 2010.
70. Cohen AT, Alikhan R, Arcelus JI, Bergmann JF, Haas S, Merli GJ, et al. Assessment of venous thromboembolism risk and the benefits of thromboprophylaxis in medical patients. *Thromb Haemost*. 2005;94:750-759.
71. Caprini JA. Venous thromboembolism risk factor assessment. www.med.umich.edu/clinical/images/VTERRiskAssessment.pdf. 1.5.2007.
72. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı. DVT Profilaksisi Risk Değerlendirme Formu, 2009.
73. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann J-F, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet*. 2008; 371: 387-394.

- 74.** Ongen G, Yilmaz A, Cirak AK, Ersoy CY, Erden F, Altintas F, et al. Venous thromboembolism risk and thromboprophylaxis among hospitalized patients: data from the Turkish Arm of the ENDORSE Study. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2011;17(5):539-545.
- 75.** Dahan R, Houlbert D, Caulin C, Cuzin E, Viltart C, Woler M, et al. Prevention of deep vein thrombosis in elderly medical in-patients by a low molecular weight heparin: a randomized double blind trial. *Haemostasis*. 1986;16:159-164.
- 76.** Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med*. 1999;341:793-800.
- 77.** McGarry LJ, Stokes ME, Thompson D. Outcomes of thromboprophylaxis with enoxaparin vs. unfractionated heparin in medical inpatients. *Thrombosis Journal*. 2006;4(17):1-9.
- 78.** Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, Vaitkus PT, Goldhaber SZ, et al. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation*. 2004;110:874-879.
- 79.** Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, Lassen MR, Prins MH, Tomkowski W, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomized placebo controlled trial. *BMJ*. 2006;332:325-329.
- 80.** Perry SL, Bohlin C, Reardon DA, Desjardins A, Friedman AH, Friedman HS, Vredenburg JJ. Tinzaparin prophylaxis against venous thromboembolic complications in brain tumor patients. *J Neurooncol*. 2009; 95(1): 129-134.
- 81.** International Clinical Practice Guidelines (CPG) under the auspices of the International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH) venous thromboembolism and cancer. 2012. <http://www.thrombose-cancer.com/wp-content/uploads/2012/12/ISTH-guideline-version-du-26.02.13.pdf>. Erişim tarihi: 5.6.2016.
- 82.** Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, Califf RM, Hillis LD, Hiratzka LF, et al. 1999 Update: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction. *JACC*. 1999;34(3):890-911.
- 83.** RxMediaPharma® 2016.
- 84.** Johansen KB, Balchen T. Tinzaparin and other low-molecular-weight heparins: What is the evidence for differential dependence on renal clearance? *Exp Hematol Oncol*. 2013;2:21.
- 85.** Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, Haskell L, Hu D, Hull R, et al; MAGELLAN Investigators. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med*. 2013;368(6):513-523.
- 86.** Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, Haas SK, Merli G, Knabb RM, et al; ADOPT Trial Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2167-2177.
- 87.** Cohen AT, Hamilton M, Mitchell SA, Phatak H, Liu X, Bird A, et al. Comparison of the novel oral anticoagulants apixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban in the initial and long-term treatment and prevention of venous thromboembolism: systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(12):e0144856.
- 88.** Akin M, Schäfer A, Akin I, Widder J, Brehm M. Use of new oral anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism and thrombotic prophylaxis. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2015;15(2):92-96.
- 89.** FDA. Medication Guides. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm085729.htm>. Erişim tarihi: 2.9.2016.
- 90.** Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, Balaban EP, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2015;31:2189-2204.

91. Mandala M, Falanga A, Roila F. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 2011;22(Supplement 6):vi85-vi92.
92. Khorana AA, Carrier M, Garcia DA, Lee AYY. Guidance for the prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41:81-91.
93. Nagler M, Haslauer M, Wuillemin WA. Fondaparinux - data on efficacy and safety in special situations. *Thromb Res*. 2012;129(4):407-417.
94. Ramirez JI, Vassiliu P, Gonzalez-Ruiz C, Vukasin P, Ortega A, Kaiser AM, et al. Sequential compression devices as prophylaxis for venous thromboembolism in high-risk colorectal surgery patients: reconsidering American Society of Colorectal Surgeons parameters. *Am Surg*. 2003;69(11):941-945.
95. Martino MA, Borges E, Williamson E, Siegfried S, Cantor AB, Lancaster J, et al. Pulmonary embolism after major abdominal surgery in gynecologic oncology. *Obstet Gynecol*. 2006;107(3):666-671.
96. Khorana AA, Otten HM, Zwicker JI, Connolly GC, Bancel DF, Pabinger I, for the Subcommittee on Haemostasis and Malignancy. Prevention of venous thromboembolism in cancer outpatients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014; 12:1928-1931.
97. Di Nisio M, Porreca E, Otten HM, Rutjes AW. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Aug 29;(8):CD008500.
98. Haas SK, Freund M, Heigener D, Heilmann L, Kemkes-Matthes B, von Tempelhoff GF, et al. Low-molecular-weight heparin versus placebo for the prevention of venous thromboembolism in metastatic breast cancer or stage III/IV lung cancer. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2012;18:159-165.
99. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, Verso M, Mandala M, Cavanna L, et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol*. 2009; 10: 943-949.
100. Perry JR, Julian JA, Laperriere NJ, Geerts W, Agnelli G, Rogers LR, et al. PRODIGE: a randomized placebo-controlled trial of dalteparin low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis in patients with newly diagnosed malignant glioma. *J Thromb Haemost*. 2010; 8: 1959-1965.
101. Maraveyas A, Waters J, Roy R, Fyfe D, Propper D, Lofts F, et al. Gemcitabine versus gemcitabine plus dalteparin thromboprophylaxis in pancreatic cancer. *Eur J Cancer*. 2012; 48: 1283-1292.
102. Pelzer U, Opitz B, Deuschinoff G, Stauch M, Reitzig P, Hahnfeld S, et al. Efficacy of prophylactic low-molecular weight heparin for ambulatory patients with advanced pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-004 Trial. *J Clin Oncol*. 2015;20:33(18):2028-2034.
103. Larocca A, Cavallo F, Bringhen S, Di Raimondo F, Falanga A, Evangelista A, et al. Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood*. 2012; 119: 933-939.
104. Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, Zamagni E, Romano A, Patriarca F, et al. Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 986-993.
105. Zwicker JI, Liebman HA, Bauer KA, Caughey T, Campigotto F, Rosovsky R, et al. Prediction and prevention of thromboembolic events with enoxaparin in cancer patients with elevated tissue factor-bearing microparticles: a randomized-controlled phase II trial (the Microtec study). *Br J Haematol*. 2013; 160: 530-537.
106. Warkentin TE, Pai M, Sheppard JI, Schulman S, Spyropoulos AC, Eikelboom JW. Fondaparinux treatment of acute heparin-induced thrombocytopenia confirmed by the serotonin-release assay: a 30-month, 16-patient case series. *J Thromb Haemost*. 2011;9(12):2389-2396.
107. Akl EA, Kahale L, Neumann I, Barba M, Sperati F, Terrenato I, et al. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (6):CD006649.

- 108.** Bozkurt AK, Demirkılıç U, Topçuoğlu Ş, Gürbüz A, Yazıcıoğlu L, Küçüker ŞA ve ark. Türk Kalp Damar Cerrahisi Derneği. Periferik Arter ve Ven Hastalıkları Tedavi Kılavuzu - 2008. Öncü Basımevi. 2008, Ankara.
- 109.** Bauer KA. Treatment of venous thromboembolism in patients with malignancy. (<http://www.uptodate.com>) Apr 2016. Erişim tarihi: 9.6.2016.
- 110.** Yıldırım Y, Zayıllan O, Akçalı Z, Basturk B. Drug interaction between capecitabine and warfarin: A case report and review of the literature. *Int J Clin Oncol.* 2006;44:80-82.
- 111.** Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J; ONCENOX Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2006;12(4):389-396.
- 112.** Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med.* 2002;162(15):1729-1735.
- 113.** Falanga A, Zacharski L. Deep vein thrombosis in cancer: the scale of the problem and approaches to management. *Annals of Oncology.* 2005;16:696-701.
- 114.** Lee AYY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med.* 2003;349:146-153.
- 115.** Lee AYY, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MF, Kamphuisen PW, MeyerG, et al. CATCH: a randomised clinical trial comparing long-term tinzaparin versus warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in cancer patients. *BMC Cancer.* 2013;13:284.
- 116.** Akl EA, Kahale L, Barba M, Neumann I, Labedi N, Terrenato I, et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(7):CD006650.
- 117.** Raskob GE, van Es N, Segers A, Angchaisuksiri P, Oh D, Boda Z, et al. Edoxaban for venous thromboembolism in patients with cancer: results from a non-inferiority subgroup analysis of the Hokusai-VTE randomised, double-blind, double-dummy trial. *Lancet Haematol.* 2016;3(8):e379-87.
- 118.** Lee AYY, Peterson EA. Treatment of cancer-associated thrombosis. *Blood.* 2013;122(14):2310-2317.
- 119.** Agnelli G. Venous thromboembolism and cancer: two-way clinical association. *Thrombosis & Haemostasis.* 1997;78:117-120.
- 120.** Lee AY, Rickles FR, Julian JA, Gent M, Baker RI, Bowden C, et al. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *J Clin Oncol.* 2005;23:2123-2129.
- 121.** Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z, Lemoine NR, Low V, Patel HK, et al. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS). *J Clin Oncol.* 2004; 22:1944-1948.
- 122.** Klerk CP, Smorenburg SM, Otten HM, Lensing AW, Prins MH, Piovella F, et al. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. *J Clin Oncol.* 2005; 23:2130-2135.
- 123.** Sideras K, Schaefer PL, Okuno SH, Sloan JA, Kutteh L, Fitch TR, et al. Low-molecular-weight heparin in patients with advanced cancer: a phase 3 clinical trial. *Mayo Clin Proc.* 2006; 81:758-767.
- 124.** van Doormaal FF, Di Nisio M, Otten HM, , Richel DJ, Prins M, Buller HR. Randomized trial of the effect of the low molecular weight heparin nadroparin on survival in patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2011; 29:2071-2076.
- 125.** Altınbaş M, Coskun HS, Er O, Ozkan M, Eser B, Unal A, et al. A randomized clinical trial of combination chemotherapy with and without low-molecular-weight heparin in small cell lung cancer. *J Thromb Haemost.* 2004;2:1266-1271.

126. Akl EA, van Doormaal FF, Barba M, Kamath G, Kim SY, Kuipers S, et al. Parenteral anticoagulation may prolong the survival of patients with limited small cell lung cancer: a Cochrane systematic review. *J Exp Clin Cancer Res.* 2008;27:4.
127. NICE. Venous thromboembolic diseases: the management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing. National Institute For Health And Clinical Excellence. Clinical Guideline. 2012.
128. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e419S-494S.
129. Arseven O, Sevinç C, Alataş F, Ekim N, Erkan L, Findık S ve ark. Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. *Türk Toraks Dergisi.* 2009;10(Ek 11):1-46.
130. Jiménez D, Aujesky D, Yusen RD. Risk stratification of normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Br J Haematol.* 2010;151(5):415-424.
131. Streiff MB, Agnelli G, Connors JM, Crowther M, Eichinger S, Lopes R, et al. Guidance for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41(1):32-67.
132. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W; Management Strategies and Prognosis of Pulmonary Embolism-3 Trial Investigators. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2002;347:1143-1150.
133. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2014 10;370(15):1402-1411.
134. Hao Q, Dong BR, Yue J, Wu T, Liu GJ. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(9):CD004437.
135. Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S, Tagalakis V, Zarychanski R, Solymoss S, et al. Screening for occult cancer in unprovoked venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2015;373(8):697-704.
136. Matzdorff A, Riess H, Bergmann F, Bisping G, Koschmieder S, Parmentier S, et al. Cancer Screening in Patients with Idiopathic Venous Thromboembolism--a Position Paper of the German Society of Hematology and Oncology Working Group on Hemostasis. *Oncol Res Treat.* 2015;38(9):454-458.
137. Gheshmy A, Carrier M. Venous thromboembolism and occult cancer: impact on clinical practice. *Thrombosis Research.* 2016;140S1:S8-S11.
138. Carrier M, Le Gal G, Wells PS, Fergusson D, Ramsay T, Rodger MA. Systematic review: the Trousseau syndrome revisited: should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism? *Ann Intern Med.* 2008;149(5):323-333.
139. Bauer KA. Evaluating patients with established venous thromboembolism for acquired and inherited risk factors (<http://www.uptodate.com>) May 2016. Erişim tarihi: 9.6.2016.
140. White RH, Chew HK, Zhou H, Parikh-Patel A, Harris D, Harvey D, Wun T. Incidence of venous thromboembolism in the year before the diagnosis of cancer in 528,693 adults. *Arch Intern Med.* 2005;165(15):1782-1787.
141. Marks MA, Engels EA. Venous thromboembolism and cancer risk among elderly adults in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(5):774-783.
142. Van Doormaal FF, Terpstra W, Van Der Griend R, Prins MH, Nijziel MR, Van De Ree MA, et al. Is extensive screening for cancer in idiopathic venous thromboembolism warranted? *J Thromb Haemost.* 2011;9(1):79-84.
143. Monreal M, Lensing AWA, Prins MH, Bonet M, Fernandez-Llamazares J, Muchart J, et al. Screening for occult cancer in patients with acute deep vein thrombosis or pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2004;2:876-881.

144. Piccioli A, Lensing AWA, Prins MH, Falanga A, Scannapieco GL, Ieran M, et al. Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *J Thromb Haemost.* 2004;2:884-889.
145. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med.* 2011;365(5):395-409.
146. Di Nisio M, Otten HM, Piccioli A, Lensing AWA, Prandoni P, Büller HR, Prins MH. Decision analysis for cancer screening in idiopathic venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2005;3:2391-2396.
147. Dupras D, Bluhm J, Felty C, Hansen C, Johnson T, Lim K, Maddali S, Marshall P, Messner P, Skeik N. Institute for Clinical Systems Improvement. Venous Thromboembolism Diagnosis and Treatment. <http://bit.ly/VTE0113>. Updated January 2013.
148. Cetinoglu ED. Pulmoner tromboemboli yönetiminde sorunlar ve özel durumlar. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi.* 2015;3(1):45-53.
149. Di Nisio M, Ferrante N, De Tursi M, Iacobelli S, Cuccurullo F, Büller HR, et al. Incidental venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Thromb Haemost.* 2010;104(5):1049-1054.
150. Menapace LA, Peterson DR, Berry A, Sousou T, Khorana AA. Symptomatic and incidental thromboembolism are both associated with mortality in pancreatic cancer. *Thromb Haemost.* 2011;106(2):371-378.
151. Dentali F, Ageno W, Becattini C, Galli L, Gianni M, Riva N, et al. Prevalence and clinical history of incidental, asymptomatic pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thromb Res.* 2010;125:518-522.
152. Connolly GC, Menapace L, Safadjou S, Francis CW, Khorana AA. Prevalence and clinical significance of incidental and clinically suspected venous thromboembolism in lung cancer patients. *Clin Lung Cancer.* 2013;14(6):713-718.
153. Chaturvedi S, Sidana S, Elson P, Khorana AA, McCrae KR. Symptomatic and incidental venous thromboembolic disease are both associated with mortality in patients with prostate cancer. *PLoS One.* 2014;9(8):e94048
154. den Exter PL, Hooijer J, Dekkers OM, Huisman MV. Risk of recurrent venous thromboembolism and mortality in patients with cancer incidentally diagnosed with pulmonary embolism: a comparison with symptomatic patients. *J Clin Oncol.* 2014;29(17):2405-2409.
155. Shinagare AB, Guo M, Hatabu H, Krajewski KM, Andriole K, Van den Abbeele AD, et al. Incidence of pulmonary embolism in oncologic outpatients at a tertiary cancer center. *Cancer.* 2011;117:3860-3866.
156. Trujillo-Santos J, Monreal M. Management of unsuspected pulmonary embolism in cancer patients. *Expert Rev Hematol.* 2013;6:83-88.
157. Khorana AA, O'Connell C, Agnelli G, Liebman HA, Lee AY; Subcommittee on Hemostasis and Malignancy of the SSC of the ISTH. Incidental venous thromboembolism in oncology patients. *J Thromb Haemost.* 2012; 10(12):2602-2604.
158. Piazza G. Cerebral venous thrombosis. *Circulation.* 2012;125(13):1704-9.
159. Aschermann M. Prevention of arterial and venous thrombosis in cancer patients. *Thrombosis.* 2013; 55(2):e196-e200.
160. Raizer JJ, DeAngelis LM. Cerebral sinus thrombosis diagnosed by MRI and MR venography in cancer patients. *Neurology.* 2000;54:1222-1226.
161. Schiff D, Kesari S, Wen PY (Eds.) *Cancer Neurology in Clinical Practice.* Chapter 14. Cerebrovascular complications of cancer. (eBook) Springer. 2003: 217-234.
162. Ferro JM, Canhao P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F; ISCVT Investigators. Prognosis of

cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke*. 2004;35(3):664-670.

163. Saposnik G, Barinagarrementaria F, Brown RD Jr, Bushnell CD, Cucchiara B, Cushman M, deVeber G, Ferro JM, Tsai FY; American Heart Association Stroke Council and the Council on Epidemiology and Prevention.. Diagnosis and Management of Cerebral Venous Thrombosis. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42:1158-1192.

164. Iqbal N, Sharma A. Cerebral venous thrombosis: A mimic of brain metastases in colorectal cancer associated with better prognosis. *Case Reports in Oncological Medicine*. 2013;2013:1-3.

165. Einhaupl K, Stam J, Bousser MG, et al. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis in adult patients. *Eur J Neurol*. 2010;17:1229-1235.

166. Fam D, Saposnik G. Critical care management of cerebral venous thrombosis. *Curr Opin Crit Care*. 2016;22(2):113-119.

167. Weimar C. Diagnosis and treatment of cerebral venous and sinus thrombosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014; 14: 417.

168. Patel SI, Obeid H, Matti L, Ramakrishna H, Shamoun FE. Cerebral venous thrombosis. Current and newer anticoagulant treatment options. *Neurologist*. 2015;20(5):80-88.

169. Geisbüsch C, Richter D, Herweh C, Ringleb PA, Nagel S. Novel factor Xa inhibitor for the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis. First experience in 7 patients. *Stroke*. 2014;45:2469-2471.

170. Kakkar AK, Cimminiello C, Goldhaber SZ, Parakh R, Wang C, Bergmann JF; LIFENOX Investigators. Low-molecular-weight heparin and mortality in acutely ill medical patients. *N Engl J Med*. 2011;365(26):2463-2472.

171. Nilsson PE, Le Moigne-Amrani A, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med*. 2002;346(13):975-980.

172. Rasmussen MS, Jorgensen LN, Wille-Jorgensen P. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):Cd004318. doi:10.1002/14651858.CD004318.pub2

173. Haas SK. Venous Thromboembolic Risk and Its Prevention in Hospitalized Medical Patients. *Semin Thromb Hemost*. 2002;28(6):577-584.

174. Platek CI, Tagawa ST, Wei-Tsai D, Hanna D, Weitz IC, O'Connell C, et al. Baseline D-dimer levels are predictive of recurrent venous thromboembolism (VTE) at 6 months in cancer patients with VTE treated with tinzaparin. *Thromb Res*. 2016;140 Suppl 1:S174.

175. Noel-Savina E, Sanchez O, Descourt R, André M, Leroyer C, Meyer G, Couturaud F. Tinzaparin and VKA use in patients with cancer associated venous thromboembolism: a retrospective cohort study. *Thromb Res*. 2015;135(1):78-83.

176. Lee AY, Kamphuisen PW, Meyer G, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MF, et al; CATCH Investigators. Tinzaparin vs Warfarin for Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients With Active Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;314(7):677-686.

177. Laporte S, Bertolotti L, Romera A, Mismetti P, Pérez de Llano LA, Meyer G. Long-term treatment of venous thromboembolism with tinzaparin compared to vitamin K antagonists: a meta-analysis of 5 randomized trials in non-cancer and cancer patients. *Thromb Res*. 2012;130(6):853-858.

178. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, Balaban EP, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer, American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2013; 31:2189-204.

179. Demirağ MK, Türkmen Y. Meme kanserli hastalarda kemoterapiye bağlı venöz tromboemboli. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi*. 2013;21(3):654-658.
180. Yetkin U, Karabay Ö, Önal H. Gizli Kanseler ve Venöz Tromboembolizm. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst*. 2003;13(6):431-435.
181. Königsbrügge O, Lötsch F, Zielinski C, Pabinger I, Ay C. Chronic kidney disease in patients with cancer and its association with occurrence of venous thromboembolism and mortality. *Thromb Res*. 2014;134(1):44-49.
182. Scotté F, Rey JB, Launay-Vacher V. Thrombosis, cancer and renal insufficiency: low molecular weight heparin at the crossroads. *Support Care Cancer*. 2012;20(12):3033-42.
183. Kooiman J, den Exter PL, Cannegieter SC, le Cessie S, del Toro J, Sahuquillo JC, et al. Impact of chronic kidney disease on the risk of clinical outcomes in patients with cancer-associated venous thromboembolism during anticoagulant treatment. *J Thromb Haemost*. 2013;11(11):1968-1976.
184. Bauersachs RM. LMWH in cancer patients with renal impairment - better than warfarin? *Thromb Res*. 2016;140 Suppl 1:S160-S164.
185. Escobar LG, Rebollo MA, Adrian SG, Rodriguez-Garzetto A, Martin AM. Cancer and Thrombosis Working Group of SEOM. Safety and efficacy of primary thromboprophylaxis in cancer patients. *Clin Transl Oncol*. 2016: DOI 10.1007/s12094-016-1500-6.
186. Dhakal P, Gundabolu K, Bhatt VR. An Algorithmic Approach to Management of Venous Thromboembolism. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2016:1-7.
187. Bertolotti L, Ollier E, Duvillard C, Delavenne X, Beyens MN, et al. Direct oral anticoagulants: Current indications and unmet needs in the treatment of venous thromboembolism. *Pharmacol Res*. 2016. pii: S1043-6618(16)30607-7. doi: 10.1016/j.phrs.2016.06.023.
188. Qureshi W, Ali Z, Amjad W, Alirhayim Z, Farooq H, Qadir S, et al. Venous Thromboembolism in Cancer: An Update of Treatment and Prevention in the era of Newer Anticoagulants. *Front Cardiovasc Med*. 2016;3:24.
189. Konstantinides S, Marder VJ. Thrombolysis in venous thromboembolism. In: Colman RW, Marder VJ, Clowes AW, George JN, Goldhaber SZ, eds. *Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2006: 1317-29.
190. El-Dhuwaib Y, Selvasekar C, Corless DJ, Deakin M, Slavin JP. Venous thromboembolism following colorectal resection. *Colorectal Dis*. 2016. doi: 10.1111/codi.13529.
191. Raskob GE, van Es N, Segers A, Angchaisuksiri P, Oh D, Boda Z, et al. Edoxaban for venous thromboembolism in patients with cancer: results from a non-inferiority subgroup analysis of the Hokusai-VTE randomised, double-blind, double-dummy trial. *Lancet Haematol*. 2016;3(8):e379-387.
192. Wells PS, Theberge IA, Bowdridge JC, Forgie MA, Carrier M. Rivaroxaban is effective therapy for high risk cancer patients with venous thromboembolic disease. *Thromb Res*. 2016;140 Suppl 1:S191-S192.
193. Jean GW, Kelly K, Mathew J, Larumbe E, Hughes R. Venous thromboembolism treatment outcomes in cancer patients and effect of third-party payers on anticoagulant choice. *Support Care Cancer*. 2016 Aug 20. [Epub].
194. Adriance SM, Murphy CV. Prophylaxis and treatment of venous thromboembolism in the critically ill. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2013;3(2):143-151.
195. Levi M, Eerenberg E, Kamphuisen PW. Bleeding risk and reversal strategies for old and new anticoagulants and antiplatelet agents. *J Thromb Haemost*. 2011;9:1705-1712.
196. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet*. 1997;27:350(9094):1795-1798.

- 197.** Kooiman J, van Hagen N, Iglesias Del Sol A, Planken EV, Lip GY, van der Meer FJ, et al. The HAS-BLED Score Identifies Patients with Acute Venous Thromboembolism at High Risk of Major Bleeding Complications during the First Six Months of Anticoagulant Treatment. *PLoS One*. 2015;10(4):e0122520.
- 198.** Kamphuisen PW, Beyer-Westendorf J. Bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer. *Thromb Res*. 2014;133 Suppl 2:S49-S55.
- 199.** Kayaalp SO. Antitrombotik ilaçlar. In: Kayaalp SO ed. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Dokuzuncu baskı. Ankara, Hacettepe Taş Kitapçılık Ltd Şti.. 2000: 584-617
- 200.** Ahmet I, Majdet A, Powell R. Heparin induced thrombocytopenia. Diagnosis and management uptade. *Postgrad Med*. 2007;83:575-582.
- 201.** Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and Management of the vitamin K antagonists. American College of Chest Physicians Evidence- Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:160-198.
- 202.** Kim HS, Preece SR, Black JH, Pham LD, Streiff MB. Safety of catheter-directed thrombolysis for deep venous thrombosis in cancer patients. *J Vasc Surg*. 2008;47(2):388-394.
- 203.** Konstantinides SV, Barco S, Rosenkranz S, Lankeit M, Held M, Gerhardt F, et al. Late outcomes after acute pulmonary embolism: rationale and design of FOCUS, a prospective observational multicenter cohort study. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;42(4):600-609.
- 204.** Delcroix M, Kerr K, Fedullo P. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Epidemiology and Risk Factors*. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13 Suppl 3:S201-S206.
- 205.** Yang S, Yang Y, Zhai Z, Kuang T, Gong J, Zhang S, et al. Incidence and risk factors of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *J Thorac Dis*. 2015;7(11):1927-1938.
- 206.** Vavera Z, Vojacek J, Pudil R, Maly J, Elias P. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension after the first episode of pulmonary embolism? How often? *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2016;160(1):125-129.
- 207.** Kayaalp I, Varol Y, Çimen P, Demirci Üçsular F, Katgı N, Unlü M, et al. The incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension secondary to acute pulmonary thromboembolism. *Tuberk Toraks*. 2014;62(3):199-206.
- 208.** Pesavento R, Prandoni P. Prevention and treatment of the post-thrombotic syndrome and of the chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2015;13(2):193-207.
- 209.** Fernandes T, Planquette B, Sanchez O, Morris T. From Acute to Chronic Thromboembolic Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13 Suppl 3:S207-S214.
- 210.** Tapson VF, Platt DM, Xia F, Teal SA, de la Orden M, Divers CH, et al. Monitoring for Pulmonary Hypertension Following Pulmonary Embolism: The INFORM Study. *Am J Med*. 2016;129(9):978-985.e2.
- 211.** Gopalan D, Blanchard D, Auger WR. Diagnostic Evaluation of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13 Suppl 3:S222-S239.
- 212.** Stricker H. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension--a diagnostic and therapeutic update. *Vasa*. 2016;45(3):195-199.
- 213.** O'Connell C, Montani D, Savale L, Sitbon O, Parent F, Seferian A, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Presse Med*. 2015;44(12 Pt 2):e409-e416.
- 214.** Hoeper MM. Pharmacological therapy for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2015;24(136):272-282.

*Bu materyal **Abdi İbrahim İlaç** tarafından verilen sınırsız eğitim desteği çerçevesinde bastırılmıştır. Burada yer alan bütün beyanat ve fikirler editörlere ve yazarlara aittir; sponsor için bağlayıcı değildir.*



Türk Hematoloji Derneği

49.yıl

www.thd.org.tr



Kanserle İlişkili Venöz Tromboembolizm Profilaksi, Tanı ve Tedavi Kılavuzu - 2016, Güven Platformu çatısı altında multidisipliner bakış açısı ile yukarıda alfabetik sırayla yer alan derneklerin temsilcileri tarafından oluşturulmuştur.