

Gizli Kanserler ve Venöz Tromboembolizm

OCCULT MALIGNANCIES AND VENOUS THROMBOEMBOLISM

Ufuk YETKİN*, Özalp KARABAY**, Hakan ÖNOL***

* Uz.Dr., İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği,

** Yrd.Doç.Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi AD,

*** Uz.Dr., Alsancak Devlet Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, İZMİR

Özet

Amaç: İdiyopatik venöz tromboemboli (VTE) tanısı almış olgularda yüksek sıklıkta gizli kanser de saptanmıştır. Gizli kanser, VTE riskini bütün yaşlar için 2-7 kat, fakat 45 yaş üstü hastalar için 19 kat arttırmaktadır. Bu çalışmada VTE ile gizli jinekolojik kanserler arasındaki ilişkinin boyutlarını ve tanı esaslarını literatür bilgileri ışığında irdeledik.

Materyal ve Metod: Ocak 1997 – Ocak 2003 tarihleri arasındaki 6 yıllık dönemde Alsancak Devlet Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Polikliniğine alt ekstremitelerinde ilk kez oluşan venöz tromboembolizm yakınması nedeniyle toplam 198 kadın hasta başvurdu. Yaş ortalaması 49.3±5.8 idi. Hastalarımızın tamamında venöz tromboembolizm tanısı venöz Doppler ultrasonografik inceleme ile doğrulandı. Hiçbir olguda primer etyolojik faktörün habisi bir hastalık olduğu ilk başvuru anında bilinmiyordu. Tüm hastalarda akciğer radyografileri, laboratuvar incelemeleri ve abdomino-pelvik USG'den yararlanıldı.

Bulgular: İleri incelemeleri sonucu 198 kadın olgunun 9'unda (%4.54) gizli kalmış ve ilk olarak tanıladığımız genitouriner sistemlerine ait kanserleri saptadık. Bu 9 olgudan 6'sında (%66.6) over Ca tanılandı. Tüm olgular yaşamlarında ilk kez VTE tanısı almıştı. Tüm olgulara acil başlangıç tedavisi olarak düşük moleküler ağırlıklı heparin (LMWH) başlanarak bir büyük merkezin Jinekolojik Onkoloji Kliniği'ne ileri inceleme ve tedavileri açısından yönlendirildiler.

Sonuç: İdiyopatik kökenli ve ilk olarak VTE tanısı almış kadın hastalarda, jinekolojik gizli kanserden kuşulanılması gerekmektedir. Primer patolojinin klinik belirtilerinden önce gelişebilen VTE'de dikkatli klinik muayene ve temel araştırmaların gerçekleştirilmesini öneriyoruz.

Anahtar Kelimeler: Gizli jinekolojik kanser,
Venöz tromboembolizm, Over kanseri

T Klin Jinekoloj Obst 2003, 13:431-435

Summary

Aim: Occult malignancy is frequent in cases with idiopathic venous thromboembolism (VTE). Occult malignancy increases VTE risk 2 to 7 fold in all elderly people but this risk is 19 fold for the patients over 45 years. In this study we evaluated the relation of VTE and occult gynecologic malignancies and their diagnosis principles under the light of literature.

Material and Method: Totally, 198 (women) patients with lower extremity venous thromboembolism for the first time, admitted to Alsancak State Hospital Cardiovascular Surgery Outpatient Clinic between January 1997 and January 2003. Average age was 49.3±5.8 years. In all cases venous thromboembolism diagnosis was confirmed with venous Doppler ultrasonography. At first admission we didn't know that primary etiologic factor was a malignant disease. Chest X-rays, laboratory tests and abdominopelvic USG were held in all patients.

Results: Further investigations showed that 9 of (4.54%) 198 women had occult genitourinary system carcinomas. In 6 of them malignancy was ovarian carcinoma (66.6%). For all cases VTE diagnosis was established for the first time. We gave low molecular weight heparin for initial therapy and for further investigation and treatment they were referred to a Gynecologic Oncology Clinic of another center.

Conclusion: It is necessary to suspect from gynecologic occult malignancy in the women with idiopathic VTE diagnosis. We proposed a careful clinical examination and basic tests in VTE to determine the primary pathology.

Key Words: Occult gynecologic cancer,
Venous thromboembolism, Ovarian carcinoma

T Klin J Gynecol Obst 2003, 13:431-435

Venöz tromboembolizm (VTE), venlerde gelişen trombüslerle onun dallarında yarattığı tıkanıklık ve kan akımındaki kesintileri ifade

etmektedir. Hastalığın sadece doğal seyri değil, tedavisi de ciddi mortalite ve morbiditelere neden olabilmektedir. Etyolojisi ve bu faktörlere bağlı

insidans oranları tam olarak bilinmemesine karşın sık rastlanan bir tablodur (1). Neoplastik sendromlarda da sıklıkla pelvis ve bacak derin venlerinde, seyrek olarak da üst ekstremitelerde derin venöz yapılarında tromboembolik olaylar, primer kanserin teşhisinden önce kendini ilk klinik bulgu olarak takdim ettirebilirler (2). Bu komplikasyon tümör hastaları açısından son yıllarda bilimsel açıklık kazanmasına karşın korkulan bir gelişme olmayı sürdürmektedir. İlk olarak 1865’de Trousseau gastrik karsinomlu bir hastada tromboflebit gelişimini bildirmişti (3). Illyd James ve Matheson da ilk olarak 1935 yılında Anglosakson literatüründe, gizli kanserle eş zamanlı alt ekstremitelerde venöz tromboz olan hastayı ve dolayısıyla kanserin VTE için risk faktörü olduğunu saptayarak yayınlamışlardır (4). Kanama pıhtılaşma problemleri tümörlü hastaların, hastane ölümlerindeki en sık ikinci nedeni oluşturmaktadır (5). Bu klinik çalışmada genito-üriner sistemlerine ait kanserli kadın olgulardaki primer hastalığa ait belirtilerden önce ilk bulgu olarak saptanabilen derin venöz tromboz komplikasyonu esansiyel patolojiyi gizlilikten gün ışığına çıkararak erken tanılandırılmı literatür bilgileri ışığında araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod

Ocak 1997 – Ocak 2003 tarihleri arasındaki altı yıllık dönemde Alsancak Devlet Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Polikliniğine alt ekstremitelerinde ilk kez oluşan venöz tromboembolizm yakınması nedeniyle toplam 386 hasta başvurmuştu. Hastaların 198’i (%51.2) kadın, 188’i (%48.8) erkekti. Çalışma kapsamındaki 198 kadın hastanın yaş ortalaması 49.3 (en küçük 25 yaş ve en büyük 71 yaş) idi. Hastalarımızın tamamında venöz tromboembolizm tanısı, venöz Doppler ultrasonografik (USG) inceleme ile doğrulanmıştır. Hiçbir olguda primer etyolojik faktörün malign bir hastalık olduğu ilk başvuru anında bilinmiyordu. Yüzeysel venlerinde tromboflebit ve tromboz belirlenen olgular çalışma kapsamı dışında tutuldular. Hastaların tanısız incelemeleri ve tümöral olayın doğrulanması açısından tümünden akciğer radyografileri, laboratuvar incelemeleri (eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein,

hemogram, üre, kreatinin, SGOT, SGPT, gamma GT, ALP, bilirubin, elektroforez bakırları, total protein, α -FP, fibrinojen, CA 19-9 vs) ile abdominal ultrasonografiden yararlandı.

Bulgular

Bu ileri incelemeleri sonucunda 198 kadın olgumuzun 9’unda (%4.54) tanısı konuluncaya dek gizli kalmış olduğunu bulguladığımız genito-üriner sistemlerine ait neoplastik oluşumlar saptandı. Dokuz olgunun da alt ekstremitelerinde venöz tromboembolizm tespit edildi. Genito-üriner sistemlerine ait gizliliği gün ışığına incelemelerimiz sonucunda kavuşturulmuş kanser tipleri ve olgularımızın demografik özellikleri Tablo 1’de detaylıca verilmiştir. Genito-üriner sisteme ait tümör saptanan 9 olgudan 6’sında (%66.6) over Ca tanıldı. Bu 9 olgunun 5’i (%55.5) 50 yaş altındaydı. Olgularımızın hepsinde de etyolojik faktör ilk başvuru anamnezinde idiyopatik gelişim olarak bulgulanmış ve yaşamlarında ilk olarak venöz tromboembolizm tanısı almışlardır. Olgularımızın tümü malignansi tipleri göz önüne alınarak bir başka büyük merkezdeki Jinekolojik Onkoloji Kliniği’ne acil başlangıç tedavileri düzenlenerek sevk edildiler. Tüm olgularda acil başlangıç tedavisi düşük moleküler ağırlıklı heparinle (LMWH) optimal pozolojisi ayarlanarak verildi. Tedavilerinin başlangıç sonrası ve uzun

Tablo 1. Alt ekstremitelerinde venöz tromboembolizm ön tanısıyla başvuran ve genito-üriner sistemlerine ait gizli maligniteleri bulgularanan hastalarımızın demografik özellikleri

Hasta No	Yaşı	Başvuru yakınması ve Doppler USG tanısı	Gizli malignite bulgularanan doku
1	49	Popliteal düzeyde VTE	Over Ca
2	53	Popliteal ve pelvik düzeyde VTE	Over Ca
3	62	İliak düzeyde VTE	Over Ca
4	58	Femoral düzeyde VTE	Over Ca
5	25	Femoral düzeyde VTE	Over Ca
6		Femoral düzeyde VTE	Over Ca
7	45	İliak düzeyde VTE	Mesane Ca
8	71	Femoral düzeyde VTE	Mesane Ca
9	39	İliofemoral düzeyde VTE	Yaygın genital Ca ⊕ peritonitis karsinomatoza

VTE: Venöz tromboembolizm, USG: Ultrasonografi

dönem takibi ilgili Jinekolojik Onkoloji Kliniği ile aynı hastanenin Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniğince düzenlenmesi de gerekli iletişimlerle sağlandı.

Tartışma

Okkült kanser VTE riskini bütün yaşlar için 2-7 kat, ancak 50 yaş üstü hastalar için 19 kat arttırmaktadır (1,6). Özellikle maligniteye yönelik pelvik cerrahi girişimlerinde proksimal ven trombozu riskinin %10-20 olduğu ve fatal akciğer embolisi olasılığının da %1-5 arasında gözlemlendiği bildirilmiştir (4,7,8).

Biland ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada VTE'li hastalarının yaklaşık %6'sında gizli kanser saptamışlardı (9). Otten ve arkadaşlarının son yıllarda gerçekleştirdikleri bir başka çalışmada ise idyopatik etyolojili VTE tanısı almış hastalarda eşlik eden gizli kanser prevalansı 3-19 kat artmış olarak bulunmuştu. Ayrıca benzer bir yaklaşım sekonder ve idyopatik VTE'li hastalardaki gizli kanserler için de belirlenmiştir. Yine Otten'in bu çalışmasında idyopatik VTE'li hastalardaki gizli kanser prevalansının %4-10 arasında olduğu bildirilmiştir (4). Bu çalışmanın sonucunda idyopatik VTE'nin bulgulanmasıyla eşlik edebilecek olası gizli kanseri olan olguların önemli bir bölümünün belirlenebileceğinin mümkün olduğu da belirtilmiştir. Serimizdeki 198 olgunun 9'unda bulgulan genito-üriner tümör insidansı %4.5 olarak saptandı.

Naschitz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da VTE'nin, altta yatan gizli kanserden en az birkaç ay önce ortaya çıkabileceği, ancak bu sürenin genellikle iki yılın altında olduğu bildirilmiştir (10).

Monreal ve arkadaşlarının yaptığı 674 olguluk klinik çalışmada da serimizde olduğu gibi gizli malignitenin %95 oranında idyopatik VTE'lerde bulgulanmış bildirilmiştir (11). Yine bu çalışmada VTE'nin prostatik ve pankreatik gizli karsinomlu birçok hastada ilk semptom olarak ortaya çıktığı saptanmıştır. Ayrıca bu geniş kapsamlı seride meme, akciğer, uterus ve beyin karsinomlu olguların çoğunda VTE'nin kanser tanılandırımı sonrası terminal evrede geliştiği de bildirilmiştir. VTE ile saptanan gizli malignitenin pekçok hastada erken

evrede yakalanmış olma şansına da sahip olduğu vurgulanmıştır.

Zurborn ve Bruhn'a göre malignite varlığında tromboz gelişimine yol açan patofizyolojik olayların ana nedeni monositler, makrofajlar ve akut faz reaktanları veya tümör hücrelerinin kendilerinden açığa çıkan prokoagülanlar yoluyla koagülasyon kaskadının aktif hale gelmesidir (5). Genellikle koagülasyon kaskadının orta derecede aktive olmasıyla tümör dokusunda vasküler sistem dışında fibrin oluşumu başlar. Ayrıca akut faz reaktanları da hiperfibrinojenemi ile trombositozise yol açmaktadırlar.

Prandoni ve arkadaşlarının çalışmasında ise neoplastik hücrelerin direkt olarak trombin üzerinden pıhtılaşma sistemini aktive edebildikleri ya da indirekt mononükleer hücreleri stimüle ederken çeşitli prokoagülanların sentezlenmesini sağladığı bildirilmiştir (6).

Falanga ve arkadaşları da kanser olgularında invivo koagülasyonun arttığını belirterek plazmalarında protrombin segment 1+2 (F1+2)'nin sağlıklı plazmayla karşılaştırıldığında anlamlı ($p<0.001$) olarak arttığı bildirilmiştir (12). Bu çalışmada trombin – ATIII (TAT), trombin – ATIII – vitronectin (TAT-V) ve trombin HCIII – vitronectin (HTCIIIIV) düzeyleri de araştırılmış ancak anlamlı tanısal farklılık bulgulanmamıştır.

Henüz bir tromboembolizm atağından sonra gizli malignite varlığını saptamak için hangi klinik araştırmaların rutin olarak yapılması gerektiği konusunda bir görüş birliğine varılmamıştır (13,14). Yine bu çalışmalarda VTE olgularında gizli malignitenin özellikle 50 yaş üzerindeki hastalarda araştırılması gerektiği sonucu benimsenmiştir. Klinik fizik muayene, akciğer radyogramı, çeşitli laboratuvar incelemelerinin bu araştırmalar için yeterli olduğu bildirilirken sistemik abdominopelvik USG'nin bu endikasyon için değerli görülmediği belirtilmiştir. Yine Cailleux ve arkadaşlarının çalışmasında da abdominopelvik USG'nin VTE hastalarında sistematik olarak kullanılmasının gerektiği bildirilmiştir (15). İlave incelemeleri yapmak için başlangıç klinik muayene bulgularının göz önüne alınmasının gerektiği belirtilmiştir.

Cronan ise ABD’de VTE saptanmasında Doppler USG’nin başlıca yöntem olduğunu, %90’ların üzerinde kesin doğruluk ve sensitivite içerdiğini bildirmiştir (16).

Literatürle uyumlu olarak deneyimlerimiz ve araştırmalarımızın sonucunda özellikle 45 yaş ve üstü VTE tanılanmış olgularda yapılması gerekli olan incelemelerin diagramını şu şekilde belirtebiliriz:

1) Gizli maligniteye ait olabilecek semptomatik öykünün ve detaylı fizik bakının gerçekleştirilerek; batının genel inspeksiyonu – palpasyonu ve oskültasyonu, lenf nodlarının lokalizasyonlarına göre palpasyonu, kalp ve akciğerin oskültasyonunun yanısıra nörolojik muayenenin kapsamlı olarak tamamlanması.

2) Laboratuvar incelemelerinin (eritrosit sedimentasyon hızı, CRP, hemogram, üre-kreatinin – SGOT – SGPT – GGT – ALP ve bilirubin gibi biyokimyasal değerlerinin, protein elektroforezi ile total protein, fibrinojen, α -FP, CA 19-9 gibi spesifik markerlerin ve gaitada kan incelemesinin) kullanılan sistem patolojisine yönelik gerçekleştirilmesi,

3) Akciğer radyografisi

4) VTE tanılardırımına yönelik Doppler USG ve abdominopelvik USG incelemelerinin yapılarak gizli malignite saptanması durumunda daha ileri incelemeleri ve erken terapi başlangıcının sağlanması açısından ilgili kliniklerle ortak çalışarak kombine tedavinin sağlanması gerekliliğini savunuyoruz.

Dupleks ven ultrasonografisi (renkli akım doppleri= RAD=CFD=color-flow Doppler) zahmetsiz olması, hasta için bir risk taşımaması ve gereğinde tekrarlanabilmesi nedeniyle uygun bir görüntüleme tekniği olarak ortaya çıkmıştır (16,17). RAD sadece pıhtıları görüntülemekle kalmayan, aynı zamanda venin tıkanmasından kaynaklanan akım değişikliklerinin de saptanmasına yarayan gerçek zamanlı B modu görüntüleme ile vuruşlu (pulsed) doppler ultrasonografinin bir kombinasyonudur (17). Serimizdeki tüm olgularda RAD ile görüntüleme %100 doğru tanı başarısına ulaşmıştır.

Venöz tromboembolik hastalığın tedavisinde, düşük moleküler ağırlıklı heparinlerin (LMWH) etkin olduğunu gösteren yeterli sayıda yayın olduğu için, heparinin bu formu, günümüzde bir tedavi seçeneği olarak ciddi şekilde ele alınmalıdır. LMWH, intravenöz fraksiyone olmayan heparin kullanımı ile ilgili birçok sorunu ortadan kaldırmıştır (1,18). LMWH’ler çok daha yüksek biyoyararlanıma sahiptir ve yarı ömürleri uzun olduğu için günde bir kez subkutan enjeksiyon yeterli olmaktadır (19). LMWH’lerin kullanımı ile majör kanama komplikasyonları heparine bağlı trombositopeni, hemorajik yan etki veya osteoporoz insidansları da azaltılabilir (20). Antikoagülan monitörizasyonuna gerek göstermeyen günde tek doz LMWH enjeksiyonu çok çekici bir tedavi yöntemidir (21). DVT tanısı almış bir hastanın, hastaneye yatırılmadan tedavi edilmesi, erken dönemde mobilizasyonu, fiziksel aktivitelerine ve işine erken dönerek hastanın kendini iyi hissetmesi de sağlanmış olur (22,23). Biz de olgularımızın tümünde başlangıç acil tedavisinde LMWH uygulamasını gerçekleştirdik.

Sonuç olarak; idiyopatik etyolojili ve ilk kez VTE tanılanan hastalarda gizli malignansinin daima göz önüne alınmasını öneriyoruz. Tüm VTE’li olgularda maliyeti yüksek diagnostik incelemelerin rutinden ziyade endikasyona göre yapılmasının ve herşeyden önce dikkatli klinik muayene ve temel araştırmaların gerçekleştirilmesinin yanısıra gizli malignite lehine kuşkulu bulgular mevcutsa detaylı veya maliyeti yüksek incelemelere yönelinmesini savunuyoruz. Primer tip VTE tanılanmış olgularda gizli malignite insidansının anlamlı olarak yükselmiş olduğu düşüncesiyle bu hastalarda daha dikkatli ve kuşkucu davranılmasının gerektiği düşüncesine de vardık.

KAYNAKLAR

1. Oger E, EPI-GETBO Study Group. Incidence of venous thromboembolism. A community-based study in western France. *Thromb Haemost* 2000; 83:657-60.
2. Wegmann D. Paraneoplastische Thrombose. Eine mortalitätsstatische Untersuchung. *Vasa* 1981; 10:111-4.
3. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. *Clinique Medicale de l’Hotel-dieu de Paris* 1865; 3:654-5.
4. Otten HM, Prins MH. Venous thromboembolism and occult malignancy. *Thromb Res.* 2001; 102:187-94.

5. Zurborn KH, Bruhn HD. Spontane und therapieinduzierte Gerinnungsstörungen beim Tumorpatienten. *Lab Med* 1991; 15:551-4.
6. Prandoni P, Piccioli A, Girolami A. Cancer and venous thromboembolism: an overview. *Haematologica* 1999; 84: 437-45.
7. Federman DG, Kirsner RS. An update on hypercoagulable disorders. *Arch Intern Med* 2001; 161:1051-6.
8. Clarke-Pearson DL, Dodge RK, Synan I, McClelland RC, Maxwell GL. Venous thromboembolism prophylaxis: patients at high risk to fail intermittent pneumatic compression. *Obstet Gynecol* 2003; 101(1):157-63.
9. Biland L, Zemp E, Widmer LK. Zur Epidemiologie der venösen Thromboembolie. *Internist* 1987; 28: 285-8.
10. Naschitz JE, Yeshurun D, Lev LM. Thromboembolism in cancer: Changing trends. *Cancer* 1993; 71:1384-90.
11. Monreal M, Fernandez – Llamazares J, Perandreu J, Urrutia A, Sahuquillo JC, Contel E. Occult cancer in patients with venous thromboembolism: which patients, which cancers. *Thromb Haemost* 1997; 78:1316-8.
12. Falanga A, Ofosu FA, Delaini F, Oldani E, Dewar L, Lui L, Barbu T. The hypercoagulable state in cancer patients: evidence for impaired thrombin inhibitions. *Blood-Coagul-Fibrinolysis* 1994; 5:19-23.
13. Rance A, Emmerich J, Oger E, Fiessinger JN. Venous thromboembolic disease and occult cancers. What investigations should be done? Apropos of 204 patients. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1997; 90:209-14.
14. Morgan MA, Iyengar TD, Napiorkowski BE, Rubin SC, Mikuta JJ. The clinical course of deep vein thrombosis in patients with gynecologic cancer. *Gynecol Oncol* 2002; 84(1):67-71.
15. Cailleux N, Marie I, Primard E, Lecomte F, Levesque H, Courtois H. Thrombophlebitis and cancer: evaluation of the diagnostic value of abdominal ultrasonography in the acute phase of a deep venous thrombosis. *J Mal Vasc* 1997; 22: 322-5.
16. Cronan JJ. Controversies in venous ultrasound. *Semin-Ultrasound – CT – MR*. 1997; 18:33-8.
17. Weinmann EE, Salzman EW. Deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1994; 331:1630-41.
18. Özyazıcıoğlu A, Dağ Ö, Yekeler İ, ve ark. Derin venöz trombozlarda tedavi uygulamalarımız. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 2000; 8:715-8.
19. Hoşgör İ, Sarı H. Derin ven trombozu semptomlarını taklit eden Baker Kisti. *TGKD CD* 2000; 8(1):550-2.
20. Von Tempelhoff GF, Heilmann L. Antithrombotic therapy in gynecologic surgery and gynecologic oncology. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000; 14(5):1151-69.
21. Yılman M, Keçeligil HT, Kolbakır F, ve ark. İleofemoral Venöz Tromboz (190 Olgunun Sunumu). *Damar Cerrahisi Dergisi* 1994; 3:70-3.
22. Mannucci PM, Poller L. Venous thrombosis and anticoagulant therapy. *Br J Haematol* 2001; 114 (2):258-70.
23. Ailawadi M, Del Priore G. A comparison of thrombotic prophylaxis in gynecologic oncology patients. *Gynecol Oncol* 2002; 84 (1):67-71.

Geliş Tarihi: 12.05.2003

Yazışma Adresi: Dr.Ufuk YETKİN
İzmir Atatürk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi
Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, İZMİR
ufuk.yetkin@yahoo.fr