

AKCİĞER KANSERİNDE TROMBOZ: ÜÇ OLGU SUNUMU

Ayşe BİLGE ÖZTÜRK, Züleyha KAYA, Gülfer OKUMUŞ, Esen KIYAN, Orhan ARSEVEN, Turhan ECE

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

ÖZET

Malignite, derin ven trombozu için önemli bir risk faktörüdür. Prostat, pankreas ve akciğer kanserleri sıklıkla trombozlarla birlikte görülmektedir. Venöz tromboembolizm kanserli hastalarda en sık ölüm nedenleri arasındadır. Bu hastalarda trombozun tedavisi de oldukça güçtür. Bu yazıda kanserli hastalarda tromboz tedavisinin zorluklarını ve profilaktik tedavinin önemini vurgulamak amacıyla çok sayıda trombozlarla seyreden akciğer kanserli üç olgu sunulmuştur. Antikoagulan tedaviye bağlı komplikasyonlar nedeniyle olguların tedavileri tamamlanamamış ve bu nedenle kaybedilmişlerdir.

Anahtar kelimeler: Akciğer kanseri, derin ven trombozu, antikoagulan tedavi

SUMMARY

Thrombosis in Lung Cancer: Three Case Reports

Malignancy is the most important risk factor for venous thromboembolism. Prostate, pancreas and lung cancers are frequently seen with thrombosis. One of the most common causes of the mortality in patients with malignancy is thromboembolism. Moreover, the treatment for thrombosis is also very difficult for these patients. Here, three lung cancer patients with multiple thrombosis are reported to emphasize the difficulties of thrombosis therapy and the importance of prophylaxis in cancer patients. The treatment has been stopped in three cases because of complications related to thrombosis therapy and the cases were lost.

Key words: Deep venous thrombosis, lung cancer, prophylactic therapy

GİRİŞ

Malignite, derin ven trombozu için önemli bir risk faktörüdür. İmmobilizasyon, cerrahi veya enfeksiyonlara bağlı stazın, tümör hücrelerinden salgılanan prokoagulan maddelerin, kemoteropetik ajanlara bağlı endotel hasarının ve kan akışkanlığındaki bozuklukların tromboz gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir⁽¹⁾. Kanser dokusunda fibrinojen ve fibrin yıkım ürünleri-

nin, trombositozun ve fibrinopeptid A, D-Dimer, trombin-antitrombin kompleksleri gibi koagülasyon belirteçlerinin de arttığı bilinmektedir⁽¹⁾. Bütün bu olaylar trombozla birlikte hemoraji ve dissemine intravasküler koagülasyon(DIC) gelişimine sebep olmaktadır⁽²⁾.

Prostat, mide, pankreas, kolorektal ve akciğer kanserleri sıklıkla trombozla birlikte seyretmektedir ve bu kanserlerde DIC görülme oranı da yüksektir⁽³⁻⁴⁾.

Yazışma adresi: Dr. Ayşe BİLGE ÖZTÜRK, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, 34290 İSTANBUL
Tel:(0212) 4142000-1707 / Fax:(0212) 6352708
e-mail:aysebilge@mynet.com

Alındığı tarih: 19.08.2003, kabul tarihi: 25.02.2004

Bu yazıda birçok bölgede ciddi trombozlarla seyreden ve bir olgu da da ek olarak DIC saptanan, akciğer kanserli üç olgu sunulmuştur.

OLGU 1

Elli iki yaşındaki erkek hasta, nefes darlığı, kilo kaybı ve sağ bacağına şişlik yakınmalarıyla yatırıldı. Olgunun, bir ay önce sağ bacağına şişlik ve kızarıklık meydana geldiği, ancak bu şikayetlerinin tedavissiz gerilediği ve bu süre içinde 2 kg/ay kilo kaybettiği öğrenildi.

Yakınmalarının tekrarlaması ve nefes darlığının artması nedeniyle servismize yatırıldı.

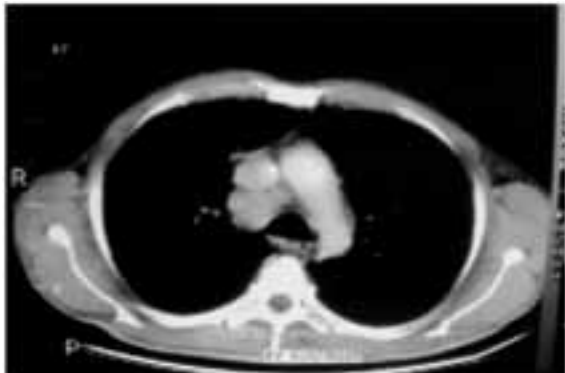
Olgu aktif sigara içicisiydi(50 paket/yıl). Soygeçmişinde kız kardeşinde akciğer kanseri mevcuttu.

Fizik muayenede, yüzde ve boyunda ödem, boyun venlerinde dolgunluk mevcuttu. Sağ supraklavikuler, sağ inguinal bölgede sert ve ağrısız lenfadenopatiler vardı. Sağ ayak bileğinden inguinal bölgeye kadar uzanan şişlik ve kızarıklık mevcuttu.

Laboratuvar bulgularından patolojik olanlar; sedimentasyon:70 mm/saat, ALP:234 IU/L, LDH:534 IU/L, albumin: 3.3 gr/dL, lökosit:10300/mm³, Hb:10g/dl, Hct:%31 idi. Oda havasında PaO₂:60 mm Hg, PaCO₂:35 mm Hg ve SaO₂:%91 idi.

Akciğer grafisinde, sağ akciğer üst lop apikal segmentte 6x7 cm boyutlarında kitle izlendi. Derin ven trombozu düşünülerek yapılan Doppler ultrasonografisinde(USG), sağ femoral, popliteal ve tibial vende akut trombüs saptandı. Akciğer kanseri ön tanısıyla istenen spiral toraks bilgisayarlı tomografide(BT) sağ apikal kitle dışında her iki internal juguler venler, subklavian venlerde ve vena kava superiorde trombüs izlendi (Resim I). Batın BT'de inferior vena kavada trombüs saptandı (Resim II).

Resim I: Superior vena kavada trombüs



Resim II: Inferior vena kavada trombüs



Patolojik tanı için sağ inguinal lenf nodundan alınan biyopsi berrak hücreli akciğer kanseri metastazı olarak değerlendirildi. Tromboz tedavisine düşük moleküler ağırlıklı heparin(DMAH) ile başlanarak oral antikoagülan ile devam edildi. Ciddi nefes darlığı ve tromboza bağlı vena kava superior sendromu bulgularında ani artış gelişen olguda trombolitik tedavi planlandı. Fakat kontrol trombosit değerinin 50000/mm³ olması üzerine uygulanamadı. Fibrinojenin düşük; fibrin yıkım ürünlerinin, PT ve aPTT'nin yüksek bulunması, periferik yaymada eritrositlerde fragmentasyon görülmesi üzerine tümöre bağlı DIC tanısı konuldu. Hastanın oral antikoagulan tedavisi kesilerek taze donmuş plazma verildi. Akciğer kanseri tanısı almasından iki hafta sonra olgu solunum arresti ile kaybedildi.

OLGU II

Elli iki yaşındaki erkek hasta, öksürük, balgam çıkarma, ateş, kilo kaybı ve sol ayağında şişlik yakınmalarıyla başvurdu. Kırk paket/yıl sigara alışkanlığı olan olgunun yakınmaları altı ay önce ortaya çıkmış. Bir sağlık merkezinde çekilen akciğer grafisinde sol hiler genişleme ve sağ apikal infiltrasyon saptanması üzerine nonspesifik antibiyotik tedavisi başlanmış.

Antibiyoterapiye rağmen ateşinin gerilememesi nedeniyle çekilen toraks BT'de sağ akciğer üst lob apikoposterior segmentte 6x7 cm, sağ hiler 5x3 cm boyutunda kitleler saptanarak kliniğimize sevk edilmiş (Resim III).

Resim III: Sağ akciğer üst lob apikoposterior segmentte 6x7 cm boyutunda kitle lezyon



Fizik muayenede; sol ayak bileğinde lokalize ödem, sağ aksiller ve her iki inguinal bölgede zincir yapmış, bir cm boyutlarında multipl lenfadenomegaliler saptandı. Çomak parmak saptanan olguda, oskültasyonda sol akciğer üst zonda lokalize wheeze mevcuttu. Kot kavsini bir cm aşan, ağrılı ve künt kenarlı hepatomegalisi vardı. Laboratuvar bulgularında; sedimantasyon:120 mm/saat, ALP:507 IU/L, AST:46 U/L, ALT:50 IU/L, LDH:858 IU/L, Albumin:2.7gr/dL, lökosit:11800/mm³, Hb:9.2 g/dL ve Hct:%29 olması dışında anormallik saptanmadı. Oda havasında PaO₂:75 mm Hg, PaCO₂:34 mm Hg ve SaO₂:%98 olarak bulundu. Transbronşiyal iğne aspirasyon biyopsisi sonucunda epidermoid akciğer kanseri tanısı kondu. Bacak bulguları için yapılan alt ekstremitte Doppler USG'sinde sol eksternal iliak venin distalinde kalan tüm venöz sistemde akut trombus saptandı. DMAH ile tedavi başlandı. Takiplerde tedaviye rağmen sol bacak şişliğinin inguinal bölgeye kadar yayıldığı gözlemlendi. DMAH ile başlanan tedaviye oral antikoagulan ile devam edildi. Warfarin 5 mg/gün ile INR değerinin 6.1 olması üzerine bu tedavi kesilerek DMAH'e geçildi. INR değeri düşmeyen hastada vena kava filtresi takılması planlandı. Fakat olgu tanı almasından bir hafta sonra masif hemoptizi nedeniyle kaybedildi.

OLGU III

Elli dört yaşındaki erkek hasta, nefes darlığı şikayetiyle başvurdu. Akciğer adenokarsinom tanısı ile altı aydır

Onkoloji kliniği tarafından takip edilen olgu, sağ akciğerde masif plevra sıvısı saptanması üzerine plöredez yapılması amacıyla yatırıldı.

Fizik muayenede, sağ akciğerde kardiyofrenik sinüs kapalıydı ve alt zonda solunum sesleri azalmıştı. Laboratuvar bulgularında herhangi bir anormallik saptanmadı. Oda havasında PaO₂:59 mm Hg, PaCO₂:29 mm Hg ve SaO₂:%92 olarak bulundu.

Olguya plevra sıvısı drenajı için göğüs tüpü takıldı. İki günlük drenaj sonrasında plevra sıvısı drenajı azaldı. Yatışının üçüncü gününde ani nefes darlığı, ciddi hipoksi (PO₂: 45 mmHg) ve hemoptizi gelişti. Pulmoner emboli düşünülerek istenen spiral toraks BT'de sağ pulmoner arterde trombus saptandı. Trombolitik tedavi (doku plazminojen aktivatörü) uygulandı ve ardından heparine geçildi. Trombolitik tedavi öncesi mayi drenajında azalma olduğu için toraks tüpü çekildi. Tedaviye oral antikoagulan ile devam edildi. Kontrol akciğer grafisinde sıvının arttığı ve beraberinde hemotokrit değerinin düştüğü gözlemlendi. Warfarin 5mg/gün tedavisi altında INR:2.36 bulundu.

Torasentezle hemotoraks saptanarak antikoagulan tedavi kesildi. Çekilen kontrol toraks BT'de sağ hemitoraksta, sağ akciğerde total atelektaziye yol açan, mediasten ile kalbi sola deplese eden yoğun içerikli sıvı izlendi(Resim IV). Dört L/dak oksijen tedavisi ile hastanın saturasyonu %93-94 dolayında seyretti. Genel durumu nedeniyle toraks tüpü takılmadı ve olgu servise yatırılışından bir ay sonra nozokomiyal pnömoni ile kaybedildi.

Resim IV: Sağ akciğerde total atelektaziye yol açan, mediasten ile kalbi sola deplese eden yoğun içerikli sıvı



TARTIŞMA

Kanserli hastalarda venöz tromboz en önemli ölüm nedenlerinden biridir. Yapılan çalışmalarda venöz trombozla ilişkili tümörlerde prognoz daha kötü ve bir yıllık yaşam oranının daha düşük olduğu gösterilmiştir⁽⁵⁾. Venöz trombozla birlikte görülen kanserlerde uzak metastaz saptama oranının da yüksek olduğu belirtilmiştir⁽⁶⁾.

Kanserli hastalarda sıklıkla derin ven trombozu ve pulmoner emboli görülür. Venöz tromboz özellikle alt ekstremitelerde derin venlerinde görülmekle birlikte inferior ve superior vena kava, bu damarların ana kolları ve sağ kalp başluklarında da saptanabilir⁽⁷⁾. Vena kava içi tromboza bağlı vena kava superior sendromu gelişebilir.

Venöz trombozun tedavisinde çeşitli zorluklar mevcuttur. Kanserli hastalar tromboembolizm ve hemorajik komplikasyonlar açısından risklidir. Tedavi altında da yine kanama ve rekürren tromboz riskinin kanserli olmayan gruplara göre daha yüksek olduğu bilinmektedir⁽⁸⁾. Tedavide en etkin ve kanama riski en düşük ilaç kullanılmalıdır. Bu amaçla da heparin ve oral antikoagulan tedavi kullanılmaktadır.

Oral antikoagulan tedavi, ilaç etkileşimleri, malnütrisyon, kusma ve karaciğer fonksiyon bozukluğu nedeniyle bu hastalarda sorunlara neden olabilir⁽⁹⁻¹⁰⁾. İnvazif uygulamalar ve kemoterapiye bağlı trombositopeni de tedaviyi güçleştirebilir. DMAH'ler uzun dönem tedavide oral antikoagulanlara biraz daha üstün kabul edilmektedir⁽¹⁰⁾. Yapılan çalışmalarda DMAH'lerin hastanın kilosuna göre kullanım kolaylığı, laboratuvar monitorizasyonu gerektirmemesi, günde bir-iki kez kullanımı ile pratik ve oral antikoagulanlarla kıyaslandığında rekürren tromboz riskini daha belirgin azaltarak sürviyi ve hayat kalitesini arttırdığından da etkili bir tedavi olduğu gösterilmiştir. DMAH'lerin kanama komplikasyonlarının oral antikoagulanlara göre daha az görüldüğü ve antineoplastik etkilerinin de olduğu bu çalışmalarda söylenmektedir⁽¹⁰⁾. DMAH'lerin rekürrenleri azaltarak medikal bakımı azaltması, renal yetmezlik dışında monitorizasyon gerektirmemesi ve hayat kalitesini artırması dolayısı ile abartıldığı ölçüde pahalı bir tedavi yöntemi olmadığı, profilaksiste ve tedavide bu açıdan da uygun bir tedavi olduğu

belirtilmektedir⁽⁹⁻¹¹⁾.

Kanser hastalarında primer profilaksi bu nedenle çok önemlidir. Özellikle tromboz riskini arttıran kemoterapi, santral venöz katater kullanımı, cerrahi, hospitalizasyon veya genel durum bozukluğu nedeniyle immobilizasyon durumlarında profilaktik tedavi mutlaka yapılmalıdır⁽¹²⁾. Profilaktik tedavi immobilizasyon ve kemoterapi dönemi süresince, ayrıca cerrahi tedavi sonrası 7-14 gün sürdürülmelidir⁽¹²⁻¹³⁾. Tromboz tedavisinin zor olduğu ve venöz trombozun kanserli hastalarda en önemli ölüm nedenlerinden biri olduğu hatırlanmalıdır. Bu yazıda sunulan ve profilaktik tedavi almayan her üç olgunun tedavisinde bu güçlükler yaşanmıştır. İlk olguda trombositopeni ve DIC nedeniyle, ikinci olguda INR yüksekliği ve üçüncü olguda da hemotoraks gelişmesi nedeniyle tedavi kesilmiştir. Etkin tedavi verilemeyen hastalar primer hastalığa, hastane enfeksiyonlarına ve tromboza bağlı nedenlerle kısa süre içinde kaybedilmişlerdir. Sonuç olarak; kanser hastalarının tedavilerinin bir basamağını da tromboz önleyici tedavinin oluşturduğu bilinmeli ve trombozu arttırdığı bilinen durumlarda profilaktik tedavi uygun sürede mutlaka yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Gouin-Thibault I, Achkar A, Samama MM. The thrombophilic state in cancer patients. *Acta Haematol* 2001;106:33-42.
2. Gouin-Thibault I, Samama MM. Venous thrombosis and cancer. *Ann Biol Clin (Paris)* 2000;58:675-82.
3. Schillaci F, Staagnitti F, Iurato C, ve ark. Deep venous thrombosis and neoplastic pathology: our experience in emergencies. *Ghir* 1998;19:293-300.
4. Tanaka K, Imamura. Incidence and clinicopathological significance of DIC in autopsy cases. *Bibl Haematol* 1983; 49:79-83.
5. Sorensen H.T, Mellekjaer L, Oslen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *NEJM*. 2000;343:1846-1850.
6. Naschitz J.E, Yeshuran D, Brahmson J. Thromboembolism. Clues for presence of occult neoplasia. *Int Angiol* 1989;8: 2000-2005.
7. Vertun-Branwska B, Fijalkowska A, Tomkowski W, Filpeccki S, Szymanska D. Pulmonary embolism in malignancy of lung:

A. Bilge Öztürk ve ark.

- a retrospective clinical evaluation and pathomorphologic personal material. *Pneumonol Allergol Pol.*1996;64:392-402.
8. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, ve ark. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002;100: 3484-3488.
 9. Agnes Y.Y. Lee, Mark N. Levine, Ross I. Baker, ve ark. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous Thromboembolism in patients with cancer. *NEJM* 2003;349:146-153.
 10. Levine MN, Lee AY. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients. *Acta Haematol* 2001;106:81-87.
 11. Roger I. Bick. Cancer Associated Thrombosis. *NEJM* 2003; 349:109-111.
 12. Piccioli A, Prandoni P, Ewnstein BM, Goldhaber SZ. Cancer and venous thromboembolism. *Am Heart J.*1996;132:850-855.
 13. Bergqvist D. Prolonged prophylaxis against postoperative venous thromboembolism. *Hemostasis* 1996;26 (Suppl 4):379-387.