

Derin ven trombozu ile tanı konulmamış malign hastalık arasındaki ilişki

The relationship between deep venous thrombosis and undiagnosed malignant disease

Oral Hastaoğlu, Onur Sokullu,¹ Soner Sanioglu,¹ Şahin Şenay,² Koray Akkan, Recep Er, Fuat Bilgen¹

Gümüşhane Devlet Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Gümüşhane;¹Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, İstanbul;

²Acıbadem Kadıköy Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Bölümü, İstanbul

Amaç: Derin ven trombozu ile tanı konulmamış malignite arasındaki ilişki araştırıldı.

Çalışma planı: Çalışmada, kliniğimizde bir yıl içinde derin ven trombozu tanısı konan 45 hasta (22 erkek, 23 kadın; ort. yaş 59±18; dağılım 19-83) ileriye dönük olarak, eşlik eden tanı konulmamış malign hastalık açısından araştırıldı. Bütün olgular sistemik fizik muayene, basit laboratuvar testleri ve abdominopelvik ultrasonografi ile değerlendirildi.

Bulgular: Üç hastada (%6.6) tanı konulmamış malignite saptandı. Bunlar mide, mesane ve akciğer kanserleri idi. On sekiz hasta idiyopatik, 27 hasta sekonder derin ven trombozu grubunda yer aldı. Malignite saptanan hastaların ikisi (%11.1) idiyopatik, biri (%3.7) sekonder derin ven trombozu grubunda idi.

Sonuç: Derin ven trombozlarının zemininde, özellikle idiyopatik olgularda tanı konulmamış bir kanser hastalığının rolü olabilir. Bu hastalarda erken malign hastalık tanısı hasta ve sağlık kurumlarının yararınadır.

Anahtar sözcükler: Neoplazi, bilinmeyen primer/tanı; venöz tromboz/komplikasyon.

Background: We investigated the relationship between deep venous thrombosis and undiagnosed malignant disease.

Methods: Forty-five consecutive patients (22 males, 23 females; mean age 59±18 years; range 19 to 83 years) in whom a diagnosis of deep venous thrombosis was made within a year were prospectively evaluated with respect to undiagnosed malignant disease. Evaluations included physical examination, routine laboratory tests, and abdominopelvic ultrasonography.

Results: Undiagnosed malignancy was detected in three patients (6.6%), namely, stomach, bladder, and lung cancers. Eighteen patients and 27 patients had idiopathic and secondary deep venous thrombosis, respectively. Malignant disease was found in two patients (11.1%) in the idiopathic group, and in one patient (3.7%) in the secondary group.

Conclusion: An undiagnosed malignancy may be the underlying cause of deep venous thrombosis, particularly in idiopathic cases. Early diagnosis of a malignant disease would be beneficial to the patients and the healthcare centers.

Key words: Neoplasms, unknown primary/diagnosis; venous thrombosis/complications.

Malign hastalıklarda trombojenik faktörlerin salınımına bağlı olarak tromboembolik olay görülme riski artmıştır. Bilinen bir risk faktörünün olmadığı durumlarda karşılaşılan derin ven trombozu (DVT) altta yatan malign hastalığın ilk bulgusu olabilmektedir.^[1-4] Bu nedenle, DVT tanı ve tedavisindeki basamaklar altta yatabilecek bir malign hastalık olasılığı da göz önünde tutularak planlanmalıdır. Bu çalışmada DVT ile tanı konulmamış malign hastalık arasındaki ilişki ve bu ilişkinin tanı ve tedavi protokollerimizi nasıl yönlendirebileceği araştırıldı.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Çalışmada, Aralık 2005-2006 tarihleri arasında Gümüşhane Devlet Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi

polikliniğine başvuran akut DVT'li 45 hasta (22 erkek, 23 kadın; ort. yaş 59±18; dağılım 19-83) incelendi. Daha önceden bilinen malign hastalığı olan ve klinik olarak DVT düşünülen, ancak Doppler ultrasonografiyle tanıları kesinleştirilemeyen hastalar çalışmaya alınmadı.

Akut DVT şüphesi ile başvuran hastalara, ayrıntılı öykü alındıktan sonra dikkatli fizik muayene yapıldı. Sonrasında ilgili ekstremiteler venöz renkli Doppler ultrasonografi ile incelenerek tanı kesinleştirildi. Tanısı kesinleştirilen hastalar posteroanterior akciğer grafisi, abdominopelvik ultrasonografi ile değerlendirildi; hemogram, biyokimya (üre, kreatinin, elektrolitler ve karaciğer fonksiyon testleri), eritrosit sedimentasyon hızı, laktik dehidrojenaz, karsinoembriyjenik anti-

Geliş tarihi: 12 Aralık 2007 Kabul tarihi: 14 Nisan 2008

Yazışma adresi: Dr. Oral Hastaoğlu, Özel Erdem Hastanesi, Alemdağ Cad., Sezer Sok., No: 3/5, 34794 Ümraniye, İstanbul.
Tel: 0216 - 634 01 02 e-posta: oralhastaoğlu@gmail.com

Tablo 1. Derin ven trombozlu hastaların klinik verileri

	Sayı	Yüzde
Fizik muayenede variköz ven	4	8.8
Oral kontraseptif kullanımı	2	4.4
İmmobilizasyon	16	35.5
Lenfödem	1	2.2
Travma öyküsü	3	6.6
Behçet hastalığı	1	2.2

jen çalışıldı. Doppler ultrasonografi (Esaote, Technos MPX, İtalya) incelemesinde, hasta sırtüstü pozisyonda yatırılıp başa 15 derece açı verildi. İnguinal ligaman bulunarak proksimalindeki eksternal iliyak venden başlayarak distale doğru 5-12 MHz lineer prob ile inceleme yapıldı. Hasta bu pozisyonda iken ana, derin, yüzeysel femoral venler ve vena safena magna değerlendirildi. Popliteal ven, vena safena parva ve kalf venlerinin değerlendirilmesi için hasta yüzüstü pozisyona alındı. Alt ekstremitedeki tüm venler hem transvers hem de longitudinal planda gri skala ve renk modunda değerlendirildi.

Fizik muayene ve rutin testlerde anormallik saptanan hastalarda klinik duruma göre CA 125, prostat spesifik antijen, CA 19-9, gaitada gizli kan, toraks ve/veya batin bilgisayarlı tomografisi, alt ve/veya üst gastrointestinal sistem endoskopisi, tiroid ultrasonografisi (USG), tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi, mamografi ya da meme USG incelemeleri yapıldı.

Kalf venlerinde trombüsü olan hastalar ayakta, femoropopliteal ve iliofemoral seviyede trombüsü olanlar ise hastanede takip edildi. Bütün hastalara tedavinin birinci günü düşük molekül ağırlıklı heparin (tinzaparin sodyum) ve oral warfarine başlandı. Bütün hastalara tedavi başlangıcında 30-40 mmHg basınç sağlayan varis çorabı verildi. Hastalar mobilizasyon konusunda teşvik edildi. INR düzeyi 2-2.5 arası olacak şekilde ayarlandığında düşük molekül ağırlıklı heparin kesildi. Kırk yaşın altında olan ve predispozan faktör veya gizli malignensi bulunmayan veya tekrarlayan DVT olan hastalar ileri araştırma amacıyla hematoloji polikliniklerine yönlendirildi. Kırk yaş üzerinde idiyopatik DVT tanısı konan ve gizli malignite tespit edilemeyen hastalara ise altı ay sonrasında genel kontrol amaçlı tekrar hastaneye başvurmaları önerildi. Malignite bulunan hastalar ise ilgili kliniklere yönlendirildi.

BULGULAR

Hastaların klinik verileri Tablo 1'de özetlendi. Üç hastada (%6.6) tanı konulmamış malignite saptandı. Bunlar mide, mesane ve akciğer kanserleri idi. On sekiz hastada altta yatan bir risk faktörü saptanmadı (idiyopatik DVT). Maligniteler idiyopatik DVT grubunda iki (%11.1), sekonder DVT grubunda bir hastada (%3.7)

Tablo 2. Malignite dışında saptanan ek patolojiler

	Sayı
Multinodüler guatr	2
Nefrolitiazis	2
Mesane duvarında kalınlaşma	1
Kolelitiazis	1
Renal üreteropelvik bileşkede derece 1 darlık	1
Miyoma uteri	1

görüldü. Takip sırasında klinik olarak iki hastada (%4.4) pulmoner emboli, iki hastada (%4.4) üst gastrointestinal sistemde hemoraji saptandı; bu tanılar toraks BT ile doğrulandı.

Hiçbir olguda mortalite gözlenmedi. Sekiz hastada (%17.7) malignite ile ilişkisi olmayan ek patolojiler saptandı (Tablo 2). Sedimentasyon hızı, malignite tespit edilen üç, tespit edilemeyen dört hastada yüksek bulundu. Karsinoembriyjenik antijen sadece malignite görülen bir hastada yüksek bulundu. Laktik dehidrogenaz ise malignite olan gruptan bir, olmayan gruptan ise üç hastada yüksek bulundu.

TARTIŞMA

Literatürde DVT'lere eşlik eden gizli malignensi varlığı çeşitli yayınlarda sıkça bildirilmekle beraber, bu birlikteliğin araştırılması, araştırmanın boyutları ve rutin olarak yapılıp yapılmaması konusunun yeterince aydınlatılmamış olduğunu düşünüyoruz.^[1,2,5] Baron ve ark.nın^[5] yaptıkları 61 998 hastayı kapsayan bir çalışmada, tromboembolik olay tanısı ile hastaneye yatış ve ilk takip yılında tüm kanserlerin tanısında %4 oranında artış bulunmuştur. Ronsdorf ve ark.nın^[11] yaptıkları çalışmada, idiyopatik DVT grubunda %4.6, sekonder DVT grubunda ise %2 oranında kanser görülmüştür. Ortalama beş yıllık takiplerde birinci grupta %7.8, ikinci grupta ise %4.3 kanser gelişmiştir. Özellikle idiyopatik DVT'nin gizli kalmış kanser hastalığı ile ilişkili olduğu, bu durumun araştırılmasında öykü, fizik muayene, basit laboratuvar testleri ve akciğer grafisinin yeterli olduğu, rutin abdominal USG'nin ise gerekli olmadığı bildirilmiştir.^[11] Monreal ve ark.nın^[6] çalışmasında ise idiyopatik DVT tanısı konan hastalarda %22.5, sekonder DVT grubunda ise %6 oranında gizli kanser görülmüştür. Abdominal USG veya abdominal BT'nin, yukarıda adı geçen incelemeler yanında özellikle idiyopatik DVT'de rutin olarak istenmesi gerektiği belirtilmiştir. Doğan ve ark.nın^[7] yaptıkları bir çalışmada ise akciğer kanserli 50 hastada DVT açısından tarama amaçlı alt ekstremitelerde Doppler USG yapılmış, sonuçta rutin taramanın gerekli olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Halıcı ve ark.nın^[8] çalışmasında ise DVT'li hasta grubunda rutin abdominal USG yapılmış ve bunun yararları belirtilmiştir. Bastounis ve ark.nın^[9] iki yıl süren prospektif çalışmasında rutin ince-

lemelerin yanında abdominopelvik BT kullanılmış, idiyopatik DVT'de %25, sekonder DVT'de ise %4 oranında kanser görülmüştür. Çalışmamızda bulgularımızın literatür verileri ile uyumlu olduğunu düşünmekle beraber, hasta sayısının nispeten düşük olması, hastanemizin teknik alt yapısı ve hekim kadrosunun sınırlı olması nedeniyle bazı erken dönemdeki olgulara tanı konulamamış olabileceğini düşünüyoruz. Kanser tanısı konan hastalardan, akciğer kanserli olguda rutin PA akciğer grafisi sonrası, mide ve mesane kanserli olgularda ise klinik durum ve abdominopelvik USG sonrası yapılan konsültasyon ve ileri incelemelerle tanı kesinleştirildi. Olgu sayısı az olduğu için yapılan laboratuvar testlerinin sonuçları istatistiksel olarak değerlendirmeye alınmadı. Sekonder DVT'li olgularda risk faktörü olarak %4.4 oranında gözlediğimiz oral kontraseptif kullanımı Ronsdorf ve ark.nın^[1] çalışmasında %13 oranında bildirilmiştir. Bunun nedenini de doğum kontrol yöntemlerinin çalışmanın yapıldığı bölgemizde fazla tercih edilmemesine bağlamaktayız. Ayrıca, idiyopatik DVT'li olgularda rutin olarak abdominopelvik USG ya da BT kullanılan ve kullanımı tavsiye edilen çalışmalarda belirlenen gizli kanser olgularının yüzdesinin, kullanılmayan çalışmalara göre daha yüksek bulunduğu dikkat çekmektedir.^[1,6,9]

Çalışmamız ve literatür verileri ışığında, idiyopatik DVT grubunda artmış malignite sıklığı ve diğer patolojiler göz önüne alındığında, ayrıntılı muayene ve basit laboratuvar incelemelerinin (hemogram, sedimentasyon, PA akciğer grafisi, gaitada gizli kan gibi) yanı sıra abdominopelvik USG ya da tomografisine rutin olarak başvurulmasının yararlı olabileceğini düşünüyoruz. Sekonder DVT grubunda ise, malignite sıklığı düşük olmakla beraber, en azından rutin uygulamamızdan ayrıntılı fizik muayene ve basit laboratuvar incelemelerini dışlamamanın büyük yarar getirebileceğine inanıyoruz. Bu konuda bünyesinde onkoloji kliniği bulduran, hasta sayısı daha yüksek merkezlerde yapılacak çalışmaların konuya katkıda bulunacağını düşünüyoruz. Özellikle yoğun merkezlerde dahiliye kli-

nikleri ile ortak bir protokol oluşturulması ve özellikle idiyopatik DVT'li olguların takip ve araştırılmasında aktif rol almalarının sağlanması da akılcı ve pratik bir yöntem olabilir. Şüphesiz oluşturulacak bir protokol ya da istenecek ek incelemeler maliyet artışı getirecektir; ancak, gizli bir kanserin erken dönemde konan tanısı ile sağlık güvenlik kurumlarının tedavi giderlerinin azaltılabileceği, daha da önemlisi hastanın sağkalımı ve konforunun artırılabilmesi unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Ronsdorf A, Perruchoud AP, Schoenenberger RA. Search for occult malignancy in patients with deep venous thrombosis. Results of a retrospective cohort study. *Swiss Med Wkly* 2003;133:567-74.
2. Prins MH, Lensing AW, Hirsh J. Idiopathic deep venous thrombosis. Is a search for malignant disease justified? *Arch Intern Med* 1994;154:1310-2.
3. Aderka D, Brown A, Zelikovski A, Pinkhas J. Idiopathic deep vein thrombosis in an apparently healthy patient as a premonitory sign of occult cancer. *Cancer* 1986;57:1846-9.
4. Goldberg RJ, Seneff M, Gore JM, Anderson FA Jr, Greene HL, Wheeler HB, et al. Occult malignant neoplasm in patients with deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 1987; 147:251-3.
5. Baron JA, Gridley G, Weiderpass E, Nyren O, Linet M. Venous thromboembolism and cancer. *Lancet* 1998;351:1077-80.
6. Monreal M, Lafoz E, Casals A, Inaraja L, Montserrat E, Callejas JM, et al. Occult cancer in patients with deep venous thrombosis. A systematic approach. *Cancer* 1991;67:541-5.
7. Doğan H, Aksel N, Öksüzler M, Çakan A, Özsöz A, Seçil M. Akciğer kanserlerinde alt ekstremiteler derin ven trombozu insidansının renkli Doppler ultrasonografi ile araştırılması. *İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi* 2004;18:55-63.
8. Halıcı Ü, Çıkrıkçıoğlu M, Canbaz S, Ketenciler S, Duran E. Alt ekstremiteler derin ven trombozlarında abdominopelvik ultrasonografinin bilinmeyen maligniteleri saptamadaki yeri. *Trakya Univ Tıp Fak Derg* 2006;23:9-13.
9. Bastounis EA, Karayiannakis AJ, Makri GG, Alexiou D, Papalambros EL. The incidence of occult cancer in patients with deep venous thrombosis: a prospective study. *J Intern Med* 1996;239:153-6.