

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
TIBBİ ONKOLOJİ BİLİM DALI

**İLERİ EVRE KOLOREKTAL KANSER  
HASTALARINDA HASTALIK  
ÖZELLİKLERİ ve TAFI (*thrombin  
activatable fibrinolysis inhibitor*), TFPI  
(*tissue factor pathway inhibitor*),  
PROTHROMBİN FRAGMENT 1+2**

UZM. DR. TARIK SALMAN

**TIBBİ ONKOLOJİ UZMANLIK TEZİ**

**İZMİR - 2011**

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
TIBBİ ONKOLOJİ BİLİM DALI

**İLERİ EVRE KOLOREKTAL KANSER  
HASTALARINDA HASTALIK  
ÖZELLİKLERİ ve TAFI (*thrombin  
activatable fibrinolysis inhibitor*), TFPI  
(*tissue factor pathway inhibitor*),  
PROTHROMBİN FRAGMENT 1+2**

**TIBBİ ONKOLOJİ UZMANLIK TEZİ**

UZM. DR. TARIK SALMAN

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

PROF. DR. UĞUR YILMAZ

## İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	I
TABLO DİZİNİ.....	III
ŞEKİL DİZİNİ.....	IV
KISALTMALAR .....	V
TEŞEKKÜR .....	VI
ÖZET .....	1
ABSTRACT .....	3
<b>1.GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>5</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>6</b>
2.1. Kolorektal Kanser .....	6
2.2. Epidemiyoloji .....	6
2.3. Etiyolojik Faktörler.....	7
2.4. Patoloji.....	7
2.5. Prognoz .....	8
2.6. Klinik Bulgular .....	8
2.7. Tanısal Görüntüleme Yöntemleri .....	9
2.8. Evreleme .....	9
2.9. Kanser ve trombozis .....	10
2.10.Tedavi .....	11
2.11. Kanser hastalarında tromboemboli epidemiyolojisi. ....	11
2.12. Kanserde trombozis patolojisi .....	14
2.13. Doku faktörü ve kanser prokoagülan.....	15
2.14. Tümör hücre kaynaklı sitokinler.....	18
2.15. Fibrinolitik proteinler.....	19
2.16. Tümör hücresi-hücre etkileşimi .....	20
2.17. Trombositler ve diğer pıhtılaşma faktörleri .....	21
2.18.Anjiyojenezis ve vasküler disfonksiyon .....	22

2.19. Kanser ve anormal kan akımı .....	23
2.20. Herediter trombofili .....	23
2.21 .Aktive protein C direnci .....	23
2.22. Hiperhomosisteyinemi .....	24
2.23. Antifosfolipid antikorlar .....	24
2.24. Kolorektal kanser hastalarında hemostatik değişim .....	24
2.25. Hemostaz .....	26
2.26. TAFI .....	27
2.27. TFPI .....	32
2.28. Protrombin fragmant 1+2 .....	33
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>35</b>
3.1. Olgu Seçimi .....	35
3.2. Araç ve yöntem.....	35
3.3. İstatiksel yöntem.....	35
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>36</b>
<b>5.TARTIŞMA.....</b>	<b>54</b>
<b>6.SONUÇ VE ÖNERİLER .....</b>	<b>59</b>
<b>7.KAYNAKLAR .....</b>	<b>60</b>

## TABLO DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> Evrelere göre 5 yıllık sağkalım oranları .....	8
<b>Tablo 2.</b> : Kolon kanser TNM evrelemesi .....	9
<b>Tablo 3.</b> Güncel Wirchow Triadı .....	14
<b>Tablo 4.</b> Demografik özelliklerin dağılımı .....	36
<b>Tablo 5.</b> Hastaların PKGS, performans durumu, tümör boyutu, metastaz durumu, lokalizasyon, metastaz sayısı ve histolojik derecelerinin değerlendirilmesi .....	37
<b>Tablo 6.</b> CEA, Hemoglobin, trombosit, TAFI, TFPI, F 1+2 değerlendirilmesi .....	40
<b>Tablo 7.</b> Tedavilerin dağılımı .....	43
<b>Tablo 8.</b> Yaş ile tromboz faktörlerin ilişkisi .....	44
<b>Tablo 9.</b> Cinsiyet ile tromboz faktörlerin ilişkisi .....	44
<b>Tablo 10.</b> Performans skoru ile tromboz faktörlerin ilişkisi .....	45
<b>Tablo 11.</b> VKİ ile tromboz faktörlerin ilişkisi .....	46
<b>Tablo 12.</b> PKGS ile tromboz faktörlerin ilişkisi .....	47
<b>Tablo 13.</b> Tromboz faktörlerin lokalizasyonlara göre değerlendirilmesi .....	47
<b>Tablo 14.</b> Tromboz faktörlerin metastaz sayılarına göre değerlendirilmesi .....	48
<b>Tablo 15.</b> Tromboz faktörlerin metastaz sayılarına göre değerlendirilmesi .....	49
<b>Tablo 16.</b> Tromboz faktörlerin derecelere göre değerlendirilmesi .....	50
<b>Tablo 17.</b> Tromboz faktörlerin vasküler invazyona göre değerlendirilmesi .....	51
<b>Tablo 18.</b> Tromboz faktörlerin perinöral invazyona göre değerlendirilmesi .....	51
<b>Tablo 19.</b> CEA, hemoglobin ve hematokrit düzeylerinin tromboz faktörler ile ilişkisi .....	52
<b>Tablo 20.</b> Tromboz faktörlerin tedaviye göre değerlendirilmesi .....	53

## ŞEKİL DİZİNİ

Şeki l 1. Trousse Sendromu Mekanizmalar .....	15
Şekil 2. Doku faktörü ve koagülasyon .....	17
Şekil 3. Kanser hücre, prokoagülan ve sitokinler .....	29
Şekil 4. Plazminojen-plazmin sistemi... ..	21
Şekil 5. Tümör hücresi ile hücre etkileşimi .....	21
Şekil 6. Hemostazis .....	27
Şekil 7. TAFI ve etki mekanizması .....	28
Şekil 8. TFPI ve koagülasyon .....	33
Şekil 9. PKGS sınıflamasına göre dağılımlar .....	37
Şekil 10. Metastaz durumuna göre dağılımlar .....	38
Şekil 11. Lokalizasyona göre dağılımlar .....	38
Şekil 12. Metastaz sayısına göre dağılımlar .....	38
Şekil 13. Histolojik dereceye göre dağılımlar .....	39
Şekil 14. Tromboz faktörlerinin dağılımı .....	41
Şekil 15. Vasküler invazyon düzeylerinin dağılımı .....	41
Şekil 16. Perinöral invazyon düzeylerinin dağılımı .....	42
Şekil 17. Tedavi tiplerini dağılımı .....	43
Şekil 18. Performans skoruna göre F1+2 düzeylerinin dağılımı .....	46
Şekil 19. Lokalizasyon bölgelerine göre TAFI düzeylerinin dağılımı .....	48

## **KISALTMALAR**

**TAFI:** Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor

**TFPI:** Tissue factor pathway inhibitor

**F 1+2:** Prothrombin fragment 1+2

**TE:** Tromboembolizm

**KRK:** Kolorektal kanser

**CEA:** Karsinoembriyogenik antikor

**DİK:** Dissemine intravasküler koagülasyon

**TNF:** Tümör nekrotizan faktör

**IL:** İnterlökin

**DF:**Doku kaktörü

**VEGF:** Vasküler endotelyal büyüme faktörü

**PAI:** Plasminojen aktivatör inhibitör

**DVT:** Derin ven trombozu

**APC:** Aktive protein C

**TAT:** Trombin antitrombin kompleks

**uPA:** Urokinaz plazminojen aktivatör

**uPAR:** uPA reseptör

**MMP:** Matriks metalloproteinaz

**PKGS:** Progresyona kadar geçen süre

**VKİ:** Vücut kitlr endeksi

**DMAH:** Düşük molekül ağırlıklı heparin

**VKA:** Vitamin K antagonisti

**ASCO:** American Society of Clinical Oncology

**ESMO:** European Society of Medical Oncology

**NCCN:** National Comprehensive Cancer Network

**AIOM:** Associazione Italiana di Oncologica Medica

**FNCLCC:** Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim sürecinde ve tezimin hazırlanmasında her zaman bilgisi ve deneyimiyle yardımcı olan değerli hocam Prof.Dr.Uğur Yılmaz'a, eğitimim boyunca katkılarından dolayı Prof.Dr.İlhan Öztop, Prof.Dr.Aziz Karaoğlu, Doç.Dr.Binnaz Demirkan, Doç.Dr.Tuğba Yavuzşen, Dr.Rüksan Çehrelı ve İç Hastalıkları A.D. Başkanı Prof.Dr.İlkay Şimşek'e, değerli çalışma arkadaşlarım Uz.Dr.Tuğba Unek, Uz.Dr.Doğan Koca, Uz.Dr.Olçun Ünal ve Uz.Dr.Tülay Akman'a, desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'ndeki güzel bir çalışma dönemi geçirdiğim klinik şeflerim Prof.Dr.Mustafa Yaylacı, Doç.Dr.Mahmut Gümüş ile Uz.Dr.Ahmet Bilici, Uz.Dr.Başak Ustaalıoğlu, Uz.Dr.Burçak Erkol, Uz.Dr.Mesut Şeker'e teşekkür ederim.

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde öğrencilik ve asistanlık dönemimdeki emeklerinden dolayı değerli hocam Prof.Dr.Semra Paydaş ve Doç.Dr.Sinan Yavuz'a teşekkür ederim.

Beraber çalıştığım tüm hemşire, yardımcı sağlık ve idari personele teşekkür ederim.

Yaşamım boyunca her zaman verdikleri destekten dolayı aileme teşekkür ederim.



## ÖZET

**Amaç:** Kanser hastaları arasında tromboembolizm sıklıkla görülmektedir. Tromboemboli profilaksi ve tedavisi ile sağkalımda uzama sağlanmaktadır. Kolorektal kanser gelişimi ve progresyonu sırasında koagülasyon ve fibrinolitik sistemde yer alan pek çok molekül aktive olmaktadır. TAFI, TFPI, protrombin fragman 1+2 koagülasyon ve fibrinoliziste yeni tanımlanan molekülüdür. Çalışmamızda ileri evre kolorektal kanser hastalarında hastalık özellikleri ile TAFI, TFPI ve protrombin fragman 1+2 (F 1+2) düzeyleri arasındaki ilişkilerin araştırılması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Tıbbi onkoloji kliniğinde takip tedavi edilen ileri evre kolorektal kanserli hastalar çalışmaya alınmıştır. TAFI, TFPI, protrombin fragmant 1+2 düzeyleri ELISA yöntemi ile değerlendirilmiştir. Hasta özellikleri olarak yaş, cins, vücut kitle indeksi, performans skoru (ECOG), progresyona kadar geçen süre, metastaz sayısı, tümörün boyutu, derecesi, lokalizasyonu, vasküler invazyon, perinöral invazyon varlığı, CEA, hemogloblin ve trombosit sayısı, uygulanan kemoterapi protokolü hasta kayıtlarından retrospektif olarak incelenmiştir. Hasta özellikleri ve TAFI, TFPI ve F 1+2 düzeyleri NCSS 2007&PASS 2008 istatistik yazılımı kullanılarak değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya 28 kadın (%34) ve 54 erkek hasta (%66) alındı. Hastaların yaş ortalaması 56 idi. TAFI, TFPI ve protrombin fragmant 1+2 düzeyleri hastalarda sırasıyla %69.5, %71 ve %96.3 oranında yüksek saptandı. Hasta özellikleri ile karşılaştırıldığında yaş ile TFPI arasında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber negatif bir ilişki vardı. Kadın hastalarda TAFI düzeyleri erkek hastalara göre daha yüksekti fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. Performans skoru ECOG 2 olan hastalarda F 1+2 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. PKGS 10 ay üzerinde olan hastalarda TFPI düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber yüksekti. Rektum kanseri olgularında TAFI düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksekti. Tümör derecesi 2, 3 olan hastalarda TFPI düzeyleri anlamlı olarak yüksekti. CEA ve hemogloblin değerleri ile TFPI arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan pozitif yönde zayıf bir ilişki vardı. Trombosit sayısı ile TAFI düzeyleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı olmasada pozitif bir ilişki saptandı. Çalışmamızda metastaz sayısı,

tümör boyutu, vasküler invazyon, perinörel invazyon ve tedavi protokolleri ile TAFİ, TFPI, F 1+2 düzeyleri arasında bir ilişki saptanmadı.

**Sonuç:** Kanser hastalarında hemostatik sistemde değişiklikler ve aktivasyon olmaktadır. TE kanser hastalarında önemli bir mortalite nedenidir. Fizyopatolojisinde pek çok faktörün eşlik ettiği kompleks bir hiperkoagülabl durum önemlidir. Kanser hastalarının TE yönünden risk gruplarına ayrılması yüksek riskli hastalarda uygulanacak tromboproflaksi ile klinik başarının artması yönünden önemlidir. Fakat günümüzde herhangi bir risk skorlama sistemi yoktur. Güncel çalışmalarda pek çok biyobelirteç kanser hastalarında TE riski saptanması için araştırılmıştır fakat hiçbiri bir biyobelirteç olarak onaylanmamıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Kanser, trombozis, TAFİ, TFPI, protrombin fragmant 1+2.

## ABSTRACT

**Objectives:** Thromboembolism is common in cancer patients. Prophylaxis and treatment of thromboembolism in patients with cancer increase survival. Several molecules of the coagulation and fibrinolysis are activated during development and progression of colorectal cancer. TAFI, TFPI, prothrombin fragment 1+2 define novel molecular connections between blood coagulation and fibrinolysis. The aim of the present study is to identify the relationship between patient characteristics and levels of blood TAFI, TFPI, F1+2 in advanced colorectal cancer patients.

**Method:** Patients with advanced colorectal cancer were enrolled and TAFI, TFPI, F 1+2 were assessed by enzyme linked immunosorbent assay. Patients with history of thromboembolic event, use of drug that affects coagulation and those with central intravenous device were excluded. Patients characteristics such as age, sex, performance status, body mass index, time to progression, number of metastasis, tumor size, localisation, vascular invasion, perineural invasion, CEA, hemoglobin, hematocrit and chemotherapeutics received were retrospectively reviewed. The relationship of patient characteristics and TAFI, TFPI, F 1+2 levels were assessed by NCSS 2007&PASS 2008 statistical software.

**Findings:** Twenty eight women (thirty four percent) and fifty four male patients (sixty six percent) participated in the study. The mean age of the patients was 56. TAFI, TFPI and prothrombin fragment 1+2 levels of the patients were observed as high respectively %69.5, %71 and %96.3. When patients' characteristics were compared it was seen that there was a negative relation between age and TFPI though it wasn't significant statistically. TAFI levels were higher in female patients compared to men yet it wasn't meaningful statistically. In patients with performance score ECOG 2 F 1+2 levels were statistically significantly high. Patients with PKGS over 10 months had high TFPI levels though they weren't significant statistically. In rectum cancer diagnosed patients TAFI levels were statistically significantly high. In patients with grade 2,3 tumor TFPI levels were significantly high. There was a statistically insignificant weak correlation in a positive direction between CEA and

hemoglobine values and TFPI. A positive relation was observed among platelet and TAFI levels yet it wasn't statistically significant in a positive way. No connection was found between number of metastasis, size of the tumor , vascular invasion, perineural invasion and treatment protocols with TAFI, TFPI, F 1+2 levels in our study.

**Conclusion:** Changes in hemostatic system and chronic activation are frequently observed in cancer patients. TE is a leading cause of death among patients among patients cancer and contributed to long term mortality in patients with early and advanced stage cancer. The pathophysiology of the association between thrombosis and cancer is complex; malignancy is associated with a baseline hypercoagulable state due to many factors. TE in a cancer is a multifactorial disease. Stratification of cancer patients according to their TE risk is of the utmost clinical importance, since patients at the high risk TE may benefit from thromboprophylaxis. A risk scor system has not yet been discovered. Several recent studies have reported that stratification of cancer patients according to their TE risk can be accomplished by measuring biomarkers. Any molecule has not been yet validated as a biomarker.

**Key Words:** Cancer, thrombosis, TAFI, TFPI, prothrombin fragment 1+2.

## **1. GİRİŞ VE AMAC**

Trombozis kanser hastalarında sık görülen bir komplikasyon olup malignite ve trombozis arasındaki ilişki pek çok araştırma ile kanıtlanmıştır. Patojenezi hala tam olarak anlaşılmasına rağmen özellikle kanser hücreleri, endotel, prokoagülanlar, trombositler, herediter faktörler, kemoterapi, radyoterapi ve invaziv girişimler başta olmak üzere bir çok etmenin rol oynadığı hiperkoagülapatik-protrombotik durum, malign hastalık sürecinde tromboz gelişiminden sorumlu tutulmaktadır. Hemostazdaki bu aktivasyon malign hastalıklarda hücre içi sinyal iletim sistemlerini etkilemek yoluyla tümör gelişimi ve progresyona katkıda bulunmaktadır. Kanser hastalarındaki morbidite ve mortaliteyi arttırmasının yanında sık hospitalizasyonun getirdiği mali yük nedeniyle son yıllarda trombozisin etyopatogenez, profilaksi ve tedavi konusunda çalışmalar yoğunlaşmıştır. Profilakside kullanılan ilaçların antitümöral etkilerinin de saptanması bu çalışmalara hız verilmesine neden olmuştur.

Kolorektal kanser (KRK) özellikle gelişmiş ülkelerde olmak üzere büyük bir halk sağlığı problemidir. Her iki cinstede 3. sıklıkta rastlanan kanser olan KRK, ABD’de kansere bağlı ölümlerde 2. sırada yer almaktadır. KRK gelişimi ve progresyonu sırasında koagülasyon ve fibrinolitik sistemde pek çok molekülün aktive olması nedeniyle hemostazda değişimler olmaktadır. Tromboz gelişimi KRK hastalarında önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. Bu çalışmamızda daha önceki çalışmalarda kansere bağlı hiperkoagülopati ve trombojeneziste önemi gösterilen TAFI, TFPI ve F 1+2 molekülleri ile KRK hastalarında gelişim ve prognozda önemli olan parametreler arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2. 1. Kolorektal Kanser**

Kolorektal kanser, gastrointesinal sistemin en çok rastlanan kanseridir. Bütün dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olup, dünya genelinde yıllık bir milyondan fazla kişide hastalığın geliştiği tahmin edilmektedir. Kolon kanseri erken evrede yakalanıldığı zaman, minimal morbidite ve mortalitesi olan uygun cerrahi girişim ile yüksek oranda küratif tedavi edilebilen bir malignitedir (1,2). Ancak olguların bir kısmı tanı anında ileri evrededir ve bunlarda 5 yıllık sağ kalım ancak %8 civarındadır. Her geçen yıl kolon kanserinde genel sağ kalım süresinde uzama olmaktadır. Bu durum, tanıda kullanılan yöntemlerin gelişmesi, tarama programlarının uygulanmasının yaygınlaşması, yeni cerrahi tekniklerin geliştirilmesi, radyoterapi ve sistemik tedavide yeni yöntemlerin kullanıma girmesi ile ilişkilidir.

### **2. 2. Epidemiyoloji**

Kanserden ölüm nedenleri sıralamasında erkeklerde akciğer kanserinden sonra, kadınlarda meme kanserinden sonra ikinci sırayı almaktadır (1). Kolorektal kanser, Kuzey Amerika, Batı Avrupa, İskandinavya, Yeni Zelanda ve Avustralya gibi gelişmiş ülkeler başta olmak üzere tüm dünyada yaygın olarak rastlanan ve kanser ile ilişkili ölümlerin yaklaşık %10'undan sorumludur (3). En yüksek görülme oranları Avustralya, ABD ve Yeni Zelanda'da, en düşük oranlar ise Hindistan, Güney Amerika ve Ortadoğu ülkelerinde görülmektedir (4). 1999 yılı Sağlık Bakanlığı verilerimize göre ülkemizde kolorektal kanserler tüm kanserler arasında insidans açısından erkeklerde dördüncü, kadınlarda ise ikinci sırada gelmektedir. İnsidans, erkeklerde yüzbinde 1,68, kadınlarda yüzbinde 1,28 olarak bildirilmektedir (5). ABD'de yılda yaklaşık 150.000 kişi KRK tanısı almakta ve yaklaşık 50.000 kişi bu hastalıktan ölmektedir. Kolon kanser sıklığı aynı ülkede yörelere ve topluluklara göre farklılıklar göstermektedir. Bu farklılığın diyet ve çevresel faktörlerin farklılık göstermesinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Düşük riskli bölgelerden yüksek riskli bölgelere göç edenlerde risk artmaktadır (12, 15). Kolon kanserinin üçte ikisi sol kolonda, üçte biri sağ kolonda görülmekte, %3'ünde aynı anda birden fazla odakta birden belirmektedir (12). Kolorektal kanserin erkek/kadın oranı 1, 34'tür. Hayat boyu kolorektal kanser görülme oranı erkeklerde % 6,14, kadınlarda % 5,92'dir (12). Yaşın ilerlemesi ile kolon kanseri gelişme riski arasında doğru orantı vardır. Genel popülasyonda 40 yaşından

sonra kolon kanser gelişme riski artmaya başlar ve her dekatta katlanarak artar. Kolon kanserinin %90'dan fazlası 50 yaşından sonra geliştiğinden, tarama programlarını başlatma yaşı buna göre belirlenmiştir. En sık hastalık görülme yaşı 60-65'tir ve ortalama tanı yaşı 62'dir (12, 15).

### 2. 3. Etiyolojik Faktörler

KRK gelişiminde spesifik bir etyolojik neden yoktur. Seçilmiş risk faktörlerine incelenecek olursa:

**1. Çevresel:** Gelişmiş batı ülkelerinde Asya, Afrika, Güney Amerika ülkelerine göre daha sık görülmektedir. Düşük riskli bölgelerden yüksek riskli bölgelere göç edenlerde risk artmaktadır.

**2. Beslenme ve yaşam tarzı:** Yağ ve kolesterolden zengin beslenme, fazla kırmızı et tüketimi, sigara ve alkol kullanımı, obezite, azalmış fiziksel aktivite, azalmış sebze-meyve tüketimi.

**3. Aile ve tıbbi öyküsü:** Özellikle birinci derece akrabalarda KRK öyküsü, inflamatuvar barsak hastalıkları, adenomatöz polipler (herediter poliposis sendromlar), kanser öyküsü, geçirilmiş kolorektal cerrahi (8).

### 2. 4. Patoloji

Kolon kanserlerinin büyük çoğunluğu (%95) adenokarsinomdur. Ayrıca skuamöz hücreli karsinom, karsinoid tümörler, adenoskuamöz ve indifferansiye karsinomun yanı sıra nadiren sarkom ve lenfomalar gibi nonepitelyal tümörler de görülmektedir (9,10). Derecelendirme, tümör dokusunda tübül oluşumunun derecesi ve hücre dizilime göre yapılır. Hastaların %15-20'si derece I ya da iyi differansiye, %60-70 derece II ya da orta differansiye, %15-20'si ise derece III ya da az differansiye (50). Derece I karsinomlar; mikroskopik olarak adenoma epiteline benzer, hücreler uniform görünümündedir ve polarite kaybı yoktur veya minimaldir. Derece II tümörlerde, tübül yapılar basit olabileceği gibi kompleks ve hafif düzensiz şekilli olabilir. Nükleer polaritede hafif veya orta seviyede kayıp vardır. Derece III tümörlerde, tübül yapı tamamen ortadan kalkmıştır. Müsinöz karsinomlar ve taşlı yüzük hücreli karsinomlar derece III olarak kabul edilirler (11). Histolojik derecenin sağkalıma etkili olduğu belirlenmiştir (12).

## 2. 5. Prognoz

Kolorektal karsinomlu hastalarda küratif rezeksiyondan sonra 5 yıllık sağ kalım oranı %40-60 arasındadır. Rekürrenslerin %70'i ilk 2 yılda, %90'ı ise ilk 5 yılda meydana gelir (13). Uzak metastaz saptandıktan sonra ortalama sağkalım süresi tedavi almayan hastalarda 6-9 ay arasındadır. Günümüzde yeni kullanıma giren kemoterapötik ve hedefe yönelik tedavi uygulamaları ile ortalama sağkalım süreleri 2 yılı geçmiştir (14). Kolon kanserinde klinikopatolojik prognostik faktörler ise yaş, cinsiyet, serum CEA düzeyi, serum CA 19-9 düzeyi, tümör lokalizasyonu, tümörde inflamatuvar reaksiyon, lokal yayılım, obstrüksiyon, perforasyon, vasküler invazyon, perinöral invazyon, mikroskopik patoloji, nöroendokrin hücre varlığı, lenf nodu tutulumu, evre, anjiyojenezis, DNA ploipidi olarak kabul edilmektedir (15) .(Tablo I).

### Evrelere göre beklenen ortalama 5 yıllık sağkalım oranları

Evre	5 yıllık sağkalım
I	% 99
II	% 85
III	% 67
IV	% 14

**Tablo 1:**Evrelere göre 5 yıllık sağkalım oranları

## 2. 6. Klinik Bulgular

Erken evre KRK hastaları asemptomatik olabilir. Bu evrede barsak alışkanlıklarında minör değişim, müphem karın ağrısı, hazımsızlık yakınmaları ile hastalar kliniğe başvurabilir. Sol kolon tümörleri genelde değişimli konstipasyon ve diyare ataklarına, karın ağrısı ve obstrüktif semptomlara neden olmaktadır. Sağ kolon tümörleri muğlak karın ağrısı, kronik kan kaybına bağlı anemi ve buna bağlı semptomlar ile kilo kaybı bulgu vermektedir. Rektum tümörlerinde ise kanama, tenezmus, rektal doluluk hissi ve defekasyon ihtiyacı hissi genel yakınmalardır.



## 2. 7. Tanısal Yöntemler

Klinik şüphe durumunda rektal tuşe, gaitada gizli kan tespiti, kolonoskopi ve saptanan lezyonlardan biyopsi alınması başlangıç çalışmalarıdır. KKK tanısından sonra evreleme ve cerrahi girişime uygunluk için torakoabdominal bilgisayarlı tomografi, tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, idrar analizi ve takibinde kullanılmak üzere CEA düzeyleri değerlendirilir. FDG-PET/CT incelemesi mevcut yöntemlerle net olarak değerlendirilemeyen nüks, yeniden evreleme durumunda kullanılmalıdır (16).

## 2. 8. Evreleme

### Primer Tümör (T)

Tx:	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0:	Primer tümöre ait kanıt yok
Tis:	Karsinoma <i>in situ</i>
T1:	Tümör submukozaya invaze
T2:	Tümör muskularis propria tabakasına invaze
T3:	Tümör, muskularis propiayı aşmış perikolorektal dokulara invaze
T4:	T4a:Tümör viseral periton yüzeyine penetre T4b:Tümör direkt olarak komşu organ ve yapılara yayılmış

### Bölgesel Lenf Nodları (N)

NX:	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0:	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1:	1-3 lenf nodu tutulumu var N1a:1 lenf noduna metastaz var N1b:2-3 lenf nodu metastazı var N1c:Bölgesel lenf nodu metastazı olmaksızın subseroza, mezenter, nonperitoneal Perirektal. perikolik dokularda tümör depositleri.
N2:	4 veya daha fazla bölgesel lenf noduna metastaz N2a:4-6 bölgesel lenf noduna metastaz N2b:7 ve fazla bölgesel lenf noduna metastaz

### Uzak Metastaz (M)

MX:	Uzak metastaz değerlendirilemiyor
M0:	Uzak metastaz yok
M1:	M1a: Bir bölgeye sınırlı metastaz M1b: Birden fazla bölgeye veya peritona metastaz

### Evre Grupları

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre I	T1, T2	N0	M0
Evre IIA	T3	N0	M0
Evre IIB	T4a	N0	M0
Evre IIC	T4b	N0	M0
Evre IIIA	T1, T2	N1, N1c	M0
	T1,	N2a	M0
Evre IIIB	T3, T4a	N1, N1c	M0
	T2, T3a	N2a	M0
	T1, T2	N2b	M0
Evre IIIC	T4a	N2a	M0
	T3, T4a	N2b	M0
	T4b	N1, N2	M0
Evre IVA	Herhangi T	Herhangi N	M1a
Evre IVb	Herhangi T	Herhangi N	M1b

**Tablo 2:** Kolon kanser TNM evrelemesi

### 2.9. Tedavi

Kolon kanserinin birincil tedavisi cerrahidir. Tümörün olduğu bölgenin, drene olduğu uygun sayıda lenf nodu ile birlikte rezeksiyonu temeldir. Adjuvant sistemik veya lokal tedavi gereksinimi tümörün rektumda lokalize olması ve evresine göre olmaktadır (17). Rektum kanserlerinde total mesorektal eksizyon prosedürü lokal nüksü azaltmaktadır. Seçilmiş olgularda radyoterapinin ilavesi, sonuçları daha da iyileştirmektedir (18). Sfinkter koruyucu operasyonlar, gelişmiş teknikler ile daha sık uygulanmaktadır. Anüs veya sfinkter invazyonu

varsa abdominoperienal rezeksiyon gereklidir. Sadece rezeksiyon, T1, <3 cm, iyi diferansiye, lenfovasküler invazyon olmayan, tam negatif cerrahi sınırlar elde edilen tümörlerde yeterli olabilir. KRK hastalarının >%75'inde tam cerrahi rezeksiyon sağlansa bile adjuvant tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır (19). KRK hastalarının yarısı başlangıçta kalıntı hastalık olmamasına rağmen ilerleyen zamanda metastatik hastalıktan ölmektedir. Sistemik kemoterapi adjuvant tedavide esastır. 5-fluorourasil temelli ve oksaliplatin, irinotekan içeren rejimler ön plandadır. Kapesitabin ve S-1, 5-fluorourasille benzer etkinlik gösteren oral kullanıma uygun ajanlardır. Moleküler hedefe yönelik ilaçlardan bevasizumab, setuksimab ve panitumumabın kullanıma girmesi ile KRK hastalarında tedavi seçenekleri genişlemiş ve tedaviye alınan yanıt oranları artmıştır. Radyoterapi rektal kanser hastalarında pozitif marjin, lenf nodu tutulumu varlığında adjuvant tedavi olarak uygulanır. Kemoterapi ile eş zamanlı uygulaması hem adjuvant hemde neoadjuvant tedavide lokal nüks oranlarını azaltmaktadır. Uygun hastalarda metastazektomi metastatik KRK hastalarında 5 yıllık sağkalımı arttırmaktadır (20).

## **2. 10 Kanser ve Trombozis**

Tromboz ve kanser arasındaki ilişkinin bulunması, 18.yy ortalarına kadar uzanmaktadır. İlk kez 1852 yılında Armand Trousseau tarafından kanser hastalarında alt ve üst ekstremitelerde ağrılı ödemler olarak gelişen klinik tablonun sıklığı belirtilmiştir (21). Kanser ve tromboz arasında ki bu bağlantı kanser hastalarında venöz tromboz olaylarının yüksek oranda görülmesi ile beraber idiopatik venöz tromboz olayların %3-25'inde tanıdan sonraki ilk 2 yıl içinde malignite saptanması nedeniyle iki yönden de kanıtlanmıştır (22,23). Kanser hastalarının %50'den fazlasında ve bu popülasyonda ki metastatik olgularda da %80'e varan oranda koagülasyon testlerinde bozukluk mevcuttur (24,25). Aynı popülasyonda trombositopeni ile trombosit aktivasyon bozukluğu yaklaşık %30 olguda saptanmıştır (26,27).

## **2. 11 Kanser olgularında tromboemboli epidemiyolojisi**

TE yıllık insidansı genel popülasyonda 100. 000 kişide 117 iken aynı çalışmada kanser hastaları için bu oran yaklaşık 4-6 kat fazla bulunmuştur. (28). Hospitalizasyon sırasında ölen her yedi kanser hastasının birinde ölüm nedeni pulmoner emboli olarak saptanmıştır. Bu hastaların %60'ı lokalize veya sınırlı evrede hastalar olup pulmoner emboli gelişmemesi halinde uzun sağkalım beklentisi olan hastalar olarak belirtilmiştir (29). ABD'de Medicare

kayıtlarına göre malignite nedeniyle gelişen primer veya nüks tromboemboli vakaları, malignite olmayan hastalarda ki venöz tromboemboli vaka kayıtlarını aşan sıklıkta olmaya başlamıştır (30). Gene aynı veri tabanına göre rekürren TE ve buna bağlı hospitalizasyon, kanser hastaları arasında üç kat daha fazladır (31). Medicare analizinde TE gelişen kanser olgularında TE gelişmeyen hastalara göre sağkalımda ortalama 6 ay azalma görülmüştür. (32). Benzer şekilde Danimarka kanser kayıtlarında 1 yıllık sağkalım oranı TE gelişen olgularda %12, gelişmeyen olgularda %36 olarak belirtilmiştir (33). Bir çalışmada da her beş semptomatik derin ven trombozu hastasının birinde malignite saptanmıştır (34). Otopsi serilerinde kanser hastalarında tromboz prevalansı %10-20 oranında saptanmıştır (35,36). Kanser hastalarında tromboembolizmin sıklığını doğru olarak gösteren prospektif yeterli bir çalışma yoktur. Değerlendirmelerin çoğu otopsi çalışmaları, epidemiyolojik takipler ve prospektif kemoteröpatik çalışmalarından elde edilmiştir. Pek çok hastada trombozis spontan olarak kanser olmayan hastalardakinin aksine tetikleyici nedenlere fazla rastlanılmadan olmaktadır (37,38). Tanıdan sonraki ve metastaz saptanmasını takiben geçen ilk birkaç ay venöz tromboembolik olayların gelişimi için en yüksek riskli dönemler olarak saptanmıştır (39). Kanser hastalarında tromboemboli riskini arttıran durumların başında embolizasyon, cerrahi, hormonal tedavi, kemoterapi, radyoterapi, santral venöz kateter kullanımı gelmektedir. Hospitalize edilen olgularda pulmoner emboli vakalarının yanında benzer klinik tablolarda sıklıkla görülmektedir. Postoperatif dönemde derin ven trombozu insidansı tromboproflaksi yapılmazsa kanser hastalarında diğer popülasyona göre iki kat oranda yüksek bulunmuştur (40). Cerrahi işleme maruz kalan kanser hastalarında bir çalışmada tromboproflaksi olamazsa postop %25 venöz trombozis görülmüştür (41). Proflaksin özellikle uzun hospitalizasyon, genel durum kötülüğü, geç mobilizasyon, ileri yaş durumlarında hastanede kalış süresinin bitiminden sonrada devam etmesinin geç tromboembolik olay gelişimin engellendiği gösterilmiştir (42). Trombozis antiöstrojenik ve antianjiojenik tedaviler sırasında (43,44) iyi tanımlanmış bir komplikasyondur. Kemoterapi alan olgularda özellikle ilk 3 ayda daha fazla olmak üzere yıllık %11 oranında tromboembolik olay olduğu belirtilmiştir (45). Yüksek-gradeli glioma vakalarında kemoterapi sırasında tromboembolizm oranı %25 olarak belirtilmiştir (46). Kemoterapi sırasında tromboembolik olay görülme sıklığına ilişkin en güvenilir bulgular meme kanseri olgu serisinden elde edilmiştir. Kemoterapi alan evre 2 meme kanseri olgularında tromboembolik olay beklentisi %7'dir. Evre 4 olgularda bu oran daha da artmaktadır (47). Endokrin tedavi, özellikle

tamoksifen kullanımı ile risk artmaktadır (48). Tamoksifenin tek başına kullanımında bile artmış risk devam etmekte olup aromataz inhibitörleri kullanımı ile bu risk azalmaktadır (49,50). Multiple myeloma tedavisinde talidomid kullanımı ile %25 oranında tromboembolik olay gelişmesinin saptanmasından sonra bu hasta grubunda profilaksi rutin düşünülmektedir (51,52). Khorana ve ark. 3003 kemoterapi alan hastaları içeren çalışmalarında TE için risk faktörlerini trombosit sayısının  $350.000/mm^3$ , hemogloblin düzeyinin 10 mg/dl altında olması, eritropoetin ve granulosit koloni stimulan faktör kullanımı ile özellikle akciğer, gastrointestinal kanser ve lenfoma öyküsü olarak belirtmişlerdir (53). Meme kanseri tedavisi sırasında CMF protokolü uygulanan hastalarda protein C ve S düzeylerinde anlamlı düşüklükle beraber artmış TE oranı saptanmıştır (54). Antianjiyotik ajan olan bevasizumab kullanan olgularda tromboembolik olaylarda artış görülmüştür (55,56). L-asparajinaz ve radyoterapinin venöz tromboembolizm yönünden bir risk faktörü olduğuna inanılmasına rağmen bunu kanıtlayacak uygun bir çalışma henüz yoktur. Santral venöz kateter kullanımı kanser tedavisinin yönetiminde önemli unsurlardan biri olmakla beraber venöz tromboembolik olay sıklığını oldukça arttırmaktadır. Özellikle kemoterapi sırasında üst ekstermitede derin ven trombozu riski artmaktadır. Gerçek sıklığını saptamak zor olmakla beraber Bern ve arkadaşları, tromboflaksi yapılmazsa üst ekstermite derin ven trombozunu flebografi ile %37 olarak saptamışlardır (57). Ultrason veya benzeri invaziv olmayan yöntemlerle yapılan çalışmalarda bulunan vaka sayısı daha düşüktür (58). Fakat günümüzde çağdaş kateterlerde bu oranın düşmesini etkilemektedir.

Tromboz riski maligniteye atfedilebilir, ama tüm kanser hastalarında bu aynı değildir. 6.197 kanser hastasını içeren bir otopsi serisinde over kanseri olgularında %30'a varan tromboemboli sıklığı, baş boyun kanseri olgularında saptanmamıştır (60). Levitan ve ark. 1988-1990 tarihleri arasında hospitalize edilen 1.211.944 kanser hastasının kayıtlarını incelemişler ve benzer sonuçlara varmışlardır. Otopsi serisindeki benzer şekilde over, pankreas, kolon ve meme kanseri olgularında baş boyun kanseri olgularına göre 10 kat fazla venöz tromboembolizm olayı saptamışlardır (61). Profilaktik antikoagülasyonun araştırıldığı bir çalışmada meme ve akciğer kanseri hastalarında dupleks USG ile derin ven trombozu %4 olarak bildirilmiştir.

Kanserdeki protrombotik durumun klinik bulguları anormal koagülasyon testlerinden masif tromboembolizm ve dissemine intravasküler koagülasyon tablosuna kadar geniş bir yelpazede gelişebilir. Kanser olgularında ki DVT klinik olarak diğer hasta gruplarından farklı

değildir. En sık olarak alt ekstermitede görülmekle beraber klinik idyopatik venöz tromboz, migratuvar tromboflebitis (Trousseau sendromu), non-bakteriyel trombotik endokarditis (marantik endokarditis), DİK, trombotik mikroanjiopati ve arteriel trombozis şeklinde ortaya çıkabilir.

## 2. 12 Kanser Olgularında Trombozisin Patojenezi

Hiperkoagülapatik durumun kanser hastalarındaki öneminin bilinmesi ve kanser etyopatogenezi üzerine giderek artan araştırma sayılarına rağmen kanser ve tromboz üzerine yapılan araştırmalar yetersiz miktardadır. 150 yıl önce Virchow trombüs oluşumunu predispoze eden 3 özelliği kan akımındaki değişim, damar duvarı, kan içeriğindeki anormal maddeler olarak belirtmiştir. Günümüzde kanser hastalarında Virchow Triadı güncellenebilir (Tablo 3).

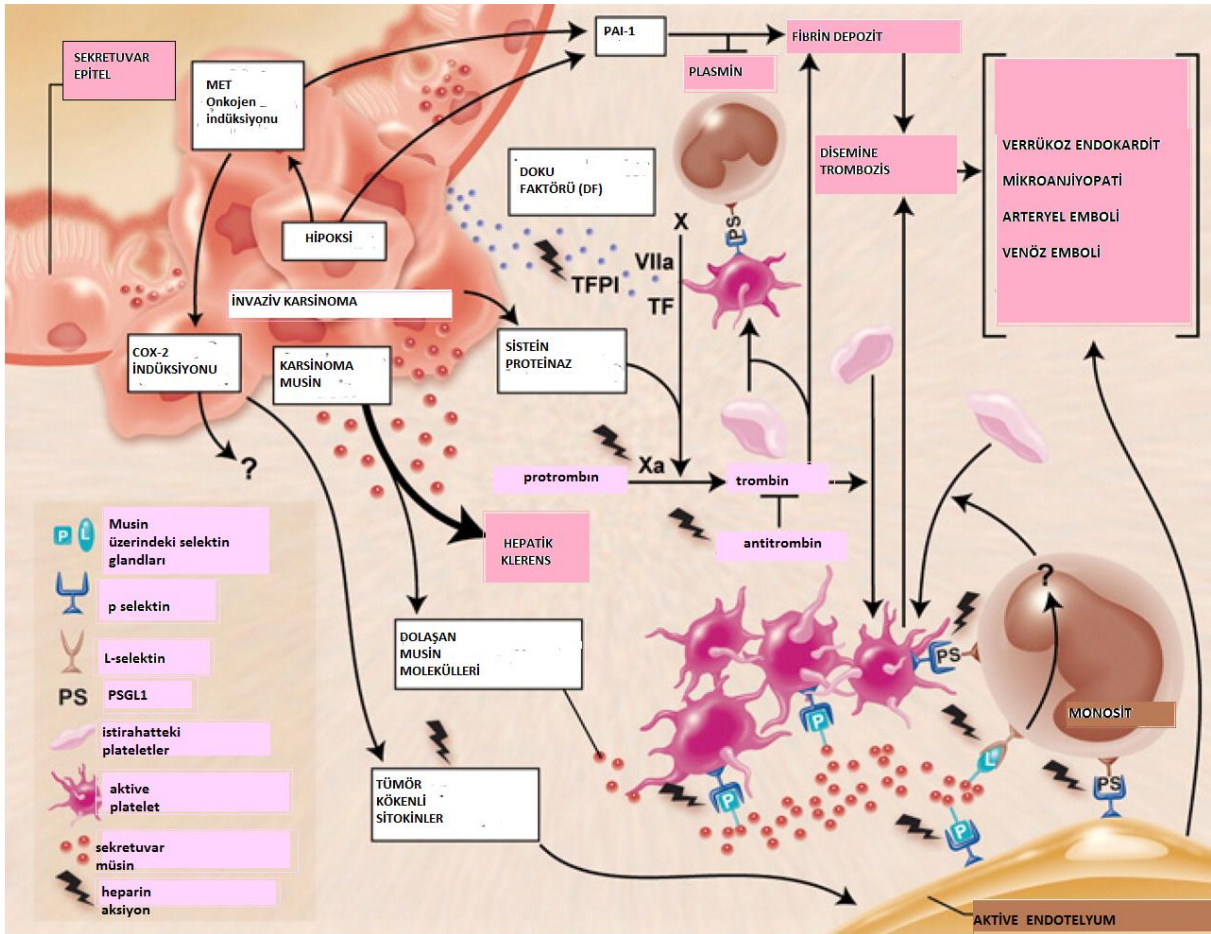
Artmış vizkozite İmmobiliteye bağlı staz	Artmış platelet aktivasyon ve agregasyonu Artmış prokoagülan faktörler Azalmış antikoagülan ve fibrinolitik faktörler	Hasarlanmış disfonksiyone endotel Antikoagülan özellik kaybı Anjiojenezis
---	--	--

**Tablo 3:** Güncel Virchow Triadı

Kanser gelişimi hiperkoagülabl durum gelişimiyle beraber olup malign hastalıkların seyri sırasında gelişen trombozis durumunda laboratuvar testleri tamamen normal olarak bulunabilir (62). Fibrin ve diğer pıhtılaşma faktörleri trombojenezisin yanında tümör adhezyon, gelişimi ve metastazda da önemlidir (63).

Kanser olgularındaki pıhtılaşma aktivasyon artışı, kompleks ve multifaktöriyeldir (64). Genel protrombotik mekanizma, konakçının malignite durumunda verdiği yanıtla ilişkili olup bunlardan özellikle akut faz reaksiyonu, paraprotein oluşumu, enflamasyon, nekroz ve hemodinamik bozulmalar sayılabilir(65). Bu durum kemoterapi ve radyoterapi ile daha da artmaktadır. En önemli mekanizmalar malignite durumuna spesifiktir. Kanser hücreleri koagülasyonu sentez ettikleri proinflatuvar, proanjiojenik sitokinler aracılığıyla ve direk

olarak damar duvarı, endotel hücreleri, lökositler, trombositler ve adezyon molekülleri ile etkileşerek aktive etmektedirler (66) (Şekil 1).



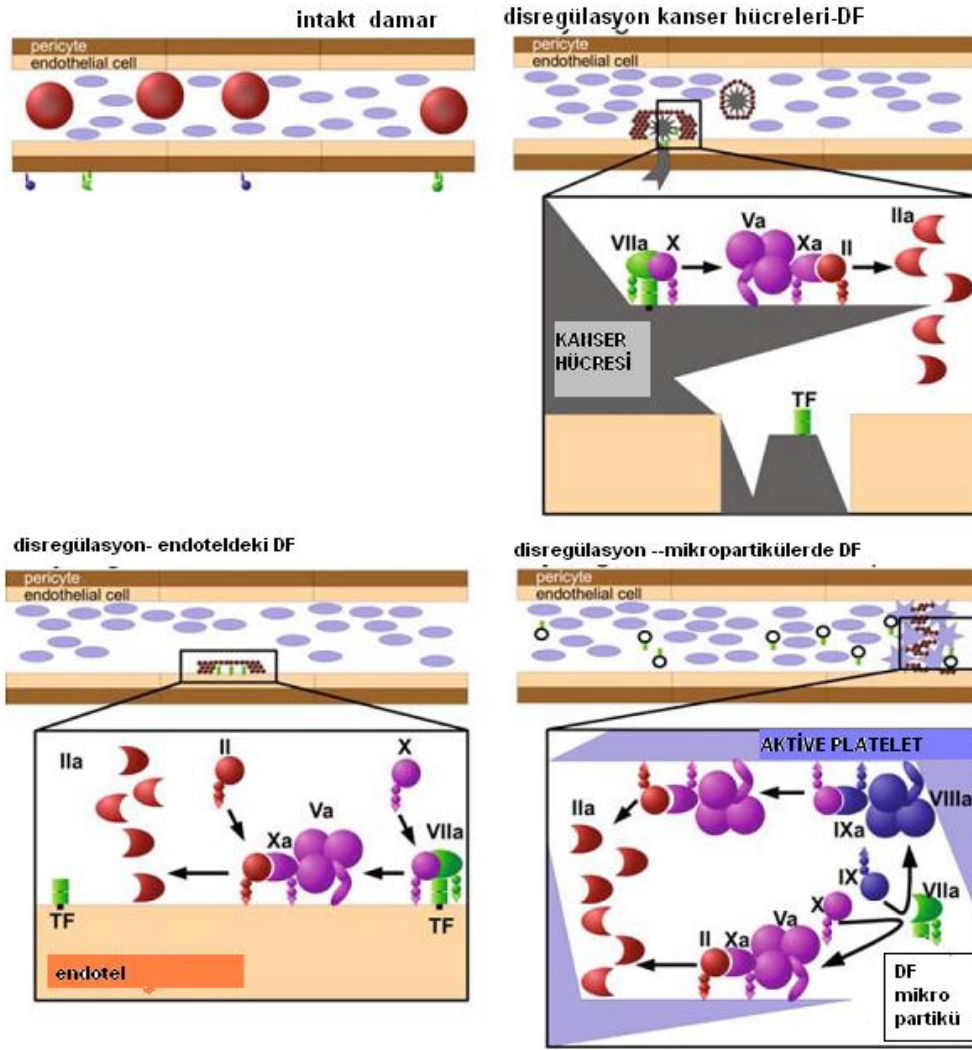
Şekil 1: Trousseau Sendromu Mekanizmaları

## 2. 13 Doku Faktörü ve Kanser Prokoagülan

Kanser hücrelerinin salgıladıkları prokoagülan maddeler arasında en çok incelenenler doku faktörü ve kanser prokoagülandır (67) (Şekil 2). Doku faktörü pıhtılaşma mekanizmasının primer aktivatörü olup monosit ve makrofajlar tarafından uyarım sonucu salınan sitokin reseptör ailesine ait bir hücre yüzey glikoproteinidir. Faktör VII ile kompleks oluşturarak Faktör X ve faktör IX'u proteolizis yoluyla aktive eder. Sağlıklı hücrelerde doku faktörü salınımı sıkı kontrol altındadır. Normalde salgılanmaz ama enflamatuvar sitokin uyarımı ile özellikle IL-1 $\beta$  ve tümör nekrozis faktör (TNF ) aracılığıyla malign hücrelerde doku faktörü sürekli olarak salgılanmaktadır. DF salınımı tümör progresyonu ve ilerlemiş hastalık ile bağlantılıdır ve lokalize evreden metastatik evreye geçerken serum düzeyleri

yükselmektedir. Kolorektal kanserlerde DF düzeyleri, evreyle orantılı olarak yüksek bulunmuştur (68). Küçük hücre dışı akciğer kanseri ve kolorektal kanser olgularında yüksek DF düzeyleri metastatik potansiyel ile uyumludur (69,70). Meme kanseri seyrinde invaziv faktör ile bağlantısı olduğu ve tüm sağkalım üzerinde bağımsız bir prognostik belirteç olduğu gösterilmiştir (71,72). Tümör hücreleri içinde depolanan doku faktörü tümör hücreleri apoptozise giderken fosfodietilesteraz salınımını takiben salınırlar (73). Bu enzim doku faktörü ve faktör VII aktivasyonu için gereken kofaktördür. Doku faktörünün neoplastik hücreler tarafından salınımı ilk kez Eiseman ve ark. tarafından 1954'de lösemik hücreler üzerinde yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (74). 1973 yılında Gralnik ve ark. promiyelositik lösemi artmış doku faktörü salınımını belirtmişlerdir (75). Bu bulgular daha sonra yapılan çalışmalarda, kolon, mide, akciğer ve meme kanseri olgularında da doğrulanmıştır (76). Hepatosellüler kanserde kötü prognozda bağımsız prognostik belirteç olarak saptanmıştır (77). Fare deneylerinde hızlandırılmış DF sentezi ile pankreas kanseri hücrelerinde büyüme ve invazyonda artma olmuştur (78). Tümör hücreleri tarafından salınan IL-1 ve TNF alfa ile monositlerden doku faktörü salınımında arttırmaktadır. İlave olarak doku faktörü ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) hücre büyümesi ve koagülasyon üzerinde karşılıklı birbirlerini etkilemektedir. Tümör hücrelerinden salınan doku faktörü VEGF sekresyonunu arttırırken, yükselen VEGF düzeyleri monositer hücrelerden doku faktörü salınımını arttırır (79). Bazı onkojenik olaylarda doku faktör salınımını etkilemektedir. Örneğin PTEN tümör süpresyon gen kaybı artmış doku faktörü salınımı ve hiperkoagülopati ile beraberlik göstermektedir (80). Kolorektal kanser olgularında p53 gen süpresyonu ve K-ras aktivasyonunu takiben doku faktörü salınımı önemli oranda artmaktadır (81). Pekçok çalışmada doku faktör salınımı ile dolaşan doku faktörü antijen düzeyleri arasında ilişki gösterilmiştir (82). Fakat bazı kanser tipleri ile doku faktör salınımı arasında ters orantı vardır. Örneğin renal hücreli kanserde doku faktör düzeyi düşük olmasına rağmen tromboemboli sık olarak izlenmekte iken baş boyun kanserlerinde doku faktör düzeylerinin yüksekliğine rağmen tromboembolizm düşük oranda görülmektedir (83,84).





**Şekil 2:** Doku faktörü ve koagülasyon

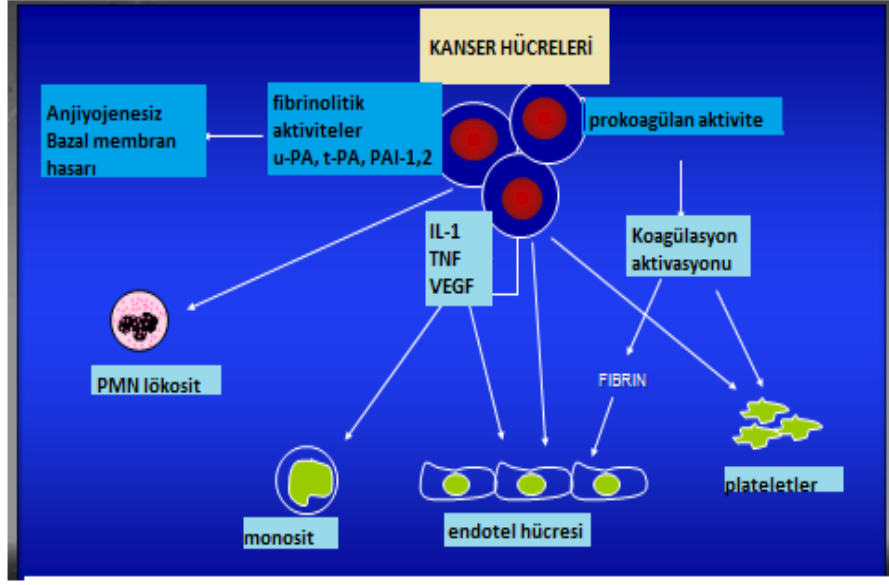
1999 yılında Giesen ve ark.'nın trombüs incelemelerinde trombüs içinde anlamlı oranda artmış doku faktörü bulunmuştur (85). Trombüs gelişimi sırasında doku faktörü mikropartiküller tarafından bağlanmakta ve trombüs içinde tutulmaktadır. Bu mikropartiküller ilk kez 1967'de Wolt ve ark. tarafından keşfedilmiştir (86). Bu mikropartiküller gene birer mikropartikül olan P-selektin ve ligand 1 varlığında fonksiyon görmektedirler (87). Başlangıçta mikroskopik membran elementleri olarak adlandırılan bu mikropartiküllerin trombüsün yayılması ve prokoagülatif aktivasyonun artmasındaki önemi pek çok çalışmada gösterilmiştir. Trombosit kaynaklı mikropartiküllerin FVa, FVIII, FIXa, protrombinaz veya doku faktör aktivitesi gibi hemostatik özellikler taşıdığı saptanmıştır (88,89,90,91).Çeşitli hasta populasyonlarından elde edilen mikropartiküllerin *in vitro* olarak koagülasyonu aktive

ettiği ve tromboembolik olaylarda düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir (92,93). İnsan mikropartikülleri enjekte edilen farelerde trombojenik aktivitede artma görülmüştür. Dvorak ve ark. tümör hücre dizilerinde prokoagülan aktivite gösteren süpernatantları bulmuşlardır (94). Bu maddelerin incelenmesi sonucunda bu prokoagülan aktivite gösteren mikropartiküllerin endotelial vesikül kaynaklı olduğu ve doku faktöründen oluştuğu bulunmuştur (95).

Kanser prokoagülan ilk kez 1975 yılında Gordon ve ark. tarafından keşfedilmiştir. Tümör hücreleri tarafından sentezlenen bu protein faktör X'u faktör Xa'ya Faktör VII'e gerek duymadan çevirebilmektedir (96). Kalsiyum bağımlı, magnezyum tarafından aktive edilen bir sistein proteaz karakterinde olan kanser prokoagülan sadece embriyonik hücreler ve kanser hücreleri tarafından sentezlenir. Normal hücrelerde sentezi yoktur (97). Faktör V varlığında kanser prokoagülan trombin oluşumunu 3 kat arttırmaktadır. Kanser prokoagülan artışı akut promiyelositik lösemi malign melanoma, meme, kolon, akciğer ve böbrek gibi pek çok kanser olgusunda yüksek düzeylerde bulunmuştur (98). Meme kanserli hastalarda evre I ve II hasta grubunda kanser prokoagülan düzeyi evre III ve IV hasta grubuna göre daha yüksek saptanmış olup bu hastalığın ilerlemesiyle gelişen antikorların kanser prokoagülan aktivitesini bloke ettiğini düşünmüşlerdir. (99). Kanser prokoagülanına karşı geliştirilen antikorlar akciğer kanser olgularında metastazı bloke etmişler ve tümör canlılığını azaltmışlardır (100).

## **2. 14 Tümör Hücre Kaynaklı Sitokinler**

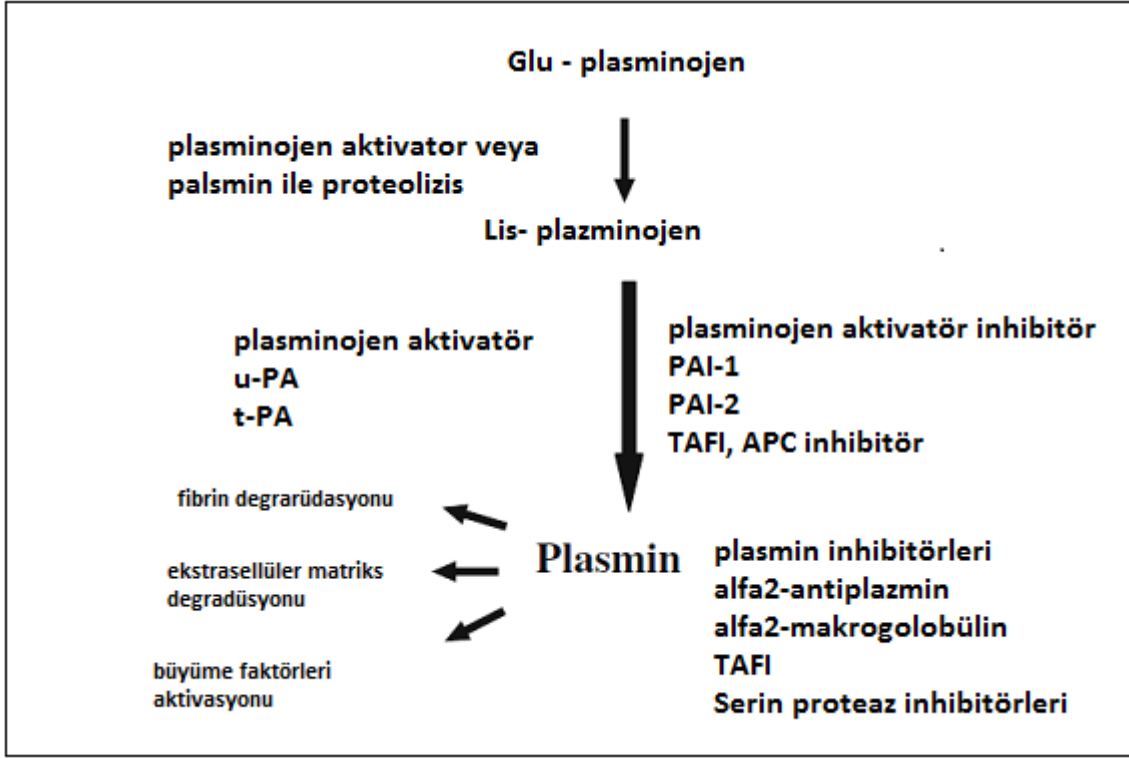
Tümör hücreleri başta TNFalfa, interlökin-1, interferon gama ve VEGF olmak üzere pek çok kanser olgularında trombotik bozukluklarına sebep olan sitokinleri sentezlemektedir (101). Bu tümör kaynaklı sitokinlerin majör hedefi endotel ve lökositlerdir. TNFalfa ve IL-1 endotelden doku faktörü salınımını artırırken aynı zamanda trombomodulin düzeyini ve trombinin endotel reseptör sayısını azaltarak potent antikoagülant özellik taşıyan trombin-aktif protein C kompleks oluşumunu engeller ve hiperkoagülabl duruma katkıda bulunurlar. (102,103) (Şekil 3). Malignitesi olmayan olgularda da sitokin düzeylerinde artış vardır ama kanser olgularında ki karşılaştırmalı araştırmalar henüz yetersizdir (104).



Şekil 3: Kanser hücre, prokoagülan ve sitokinler.

## 2. 15 Fibrinolitik Proteinler

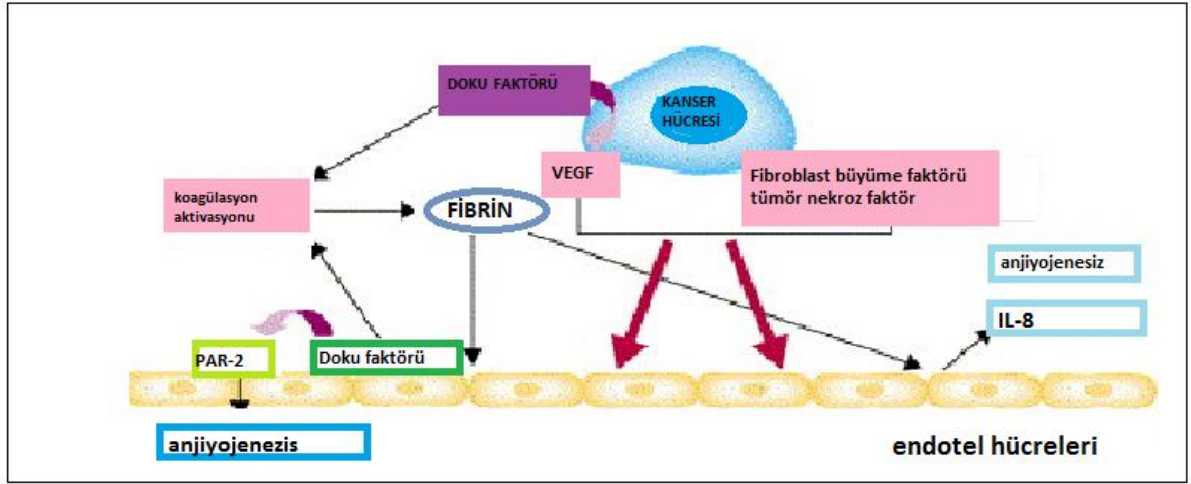
Tümör hücreleri fibrinolitik sistemi düzenleyen proteinleride sentezleme yeteneğine sahiptir. Bunlar arasında özellikle ürokinaz ve doku tip plazminojen aktivatörleri, plasminojen aktivatör inhibitör 1,2 ve plazminojen aktivatör reseptörü sayılabilir (105) (Şekil 4). Plazminojen aktivatör inhibitör düzeyindeki yükselme solid tümörlü olgularda fibrinolitik sistemde bozulma yaparak hiperkoagülopatik duruma katkıda bulunmaktadır. Plazminojen aktivatör inhibitörleri (PAİ) doku tipi plazminojen aktivatörünü inhibe ederek fibrinolizisi durdurur. (106). PAİ'nin normal hücrelere oranla kanser hücrelerinde aşırı salgılanmakta olup PAİ ve COX-2'ye yönelik inhibitör ajanların kullanımında plazma d-dimer düzeylerinde anlamlı azalma görülmüştür (107) Plazma PAİ düzeyleri TE gelişen pankreas kanseri olgularında yüksek saptanmıştır (108).



**Şekil 4:** Plasminojen-plazmin sistemi

## 2. 16 Tümör hücresi-hücre etkileşimi

Tümör hücrelerin yüzeylerindeki adhezyon molekülleri sağlıklı hücrelerle doğrudan etkileşime olanak tanımaktadır. Hematojen yayılım sırasında bu etkileşim, endotel hücreleri, plateletler ve lökositler arasında da olmaktadır. Sitokinler tarafından uyarılmış endotele tümör hücrelerinin adhezyonu daha kolay olmakta ve metastaz sürecinde önemli yer almaktadır (Şekil 5). Adhezyon molekül yolları pek çok değişik kanser tiplerinde tariflenmiştir. Malign hücreler damar duvarına tutunduktan sonra pıhtılaşma aktivasyonu ile trombüs oluşumunu başlatırlar. Oluşan trombüste doğrudan trombosit ve lökositlerle etkileşime girerek hiperkoagülopatinin artmasına neden olur.



**Şekil 5:** Tümör hücresi ile hücre etkileşimi

## 2. 17 Trombositler ve Diğer pıhtılaşma faktörleri

Tümör hücreleri direk hücre hücre etkileşimi yoluyla veya ADP, trombin ve proteazlar gibi salınan proteinler aracılığıyla trombosit aktivasyonu ve aggregasyonunu arttırabilmektedirler (109). Laboratuvar çalışmalarında mitojenik hücre ekstratları ve, kanser hücre membran fragmantlarının doğrudan trombosit aggregasyonuna neden olduğu görülmüştür(110). Dolaşan aktive trombosit yüzeylerindeki artmış P-selektin ve CD63 depolanan aggregasyon granüllerinin salınmasına sebep olurlar. Trombositler aktive oldukça adhesiv kapasiteleri dahada artmakta ve endotele olan affiniteleri yükselmektedir. Kanser hastalığının seyrinde trombosit sayısı ve dönüşümünün artması ile sağkalımda azalma vardır. Scillia ve ark. çalışmalarında tümör hücre yüzeylerindeki siyalizasyonun trombositlerin aggregasyonuna neden olduğunu ve bunun tromboemboli sıklığı ile paralellğini vurgulamışlardır (111). Kanser hücreleri trombositleri *in vitro* olarak 5'-difosfat (ADP) ve trombaksan A<sub>2</sub> üzerinden direk kontakt ile etkilemekte ve trombin oluşumunu arttırmaktadır. Artmış Von Willebrand faktör, risosetin faktör ile ADP tarafından indüklenen platelet aggregasyonu *in vivo* olarak ta prostasikline karşı azalmış platelet sensitivitesiyle birlikte gösterilmiştir (112,113).

Faktör VIII düzeyleride malign hastalıkların seyri sırasında gelişen tromboemboli olaylarında akut faz reaktanlarında artma olmaksızın yüksek düzeylerde saptanmıştır (114). Faktör VIII düzeyleri tromboz için anlamlı risk faktörü olarak bulunmasa da Von Willbrand kompleksi ile beraber kanser hastalarında TE için potansiyel risk olarak kabul edilmiştir (115). Minema ve ark. talidomid tedavisi alan olgularda faktör VIII düzeyleri normal iken

Von Willebrand Faktör düzeylerini yüksek bulmuşlardır (116). Kateter ilişkili tromboemboli olgularında Faktör VIII düzeyleri yüksek saptanmıştır (117).

Kemoterapi başlandığı andaki trombositozisin akciğer kanseri olgularında trombotik komplikasyonları tetikleyen bir faktör olduğu düşünülmektedir (118).

## **2. 18 Anjiojenezis ve vasküler disfonksiyon**

Yeni damarlanma tümör büyümesinin temel gereksinimidir. Damarlanma oluşumu proanjiojenik (interlökin-1, fibroblast growth faktör ve vasküler endotelial growth faktör) ve antianjiojenik (örn: trombospodin-1 ve 2) etkileşmesi ile olmaktadır. Yeni oluşan damarlar ekstravasküler koagülasyon ve fibrin birikimine uygun yapıdadırlar (119,120). Doku faktörü VEGF üzerinden tümör anjiojenezisini etkilemektedir (121). Kolorektal, akciğer, meme, ve hepatosellüler kanser olgularında DF düzeyleri ile VEGF düzeyleri ve tümör kapiller dansitesindeki artış arasında yakın ilişki gösterilmiştir (122,123,124,125). Embriyo deneylerinde DF ile VEGF'in benzer rol oynadıkları görüşü öne sürülmüştür (126). Doku faktörü bu etkisini PARs (protease activated reseptör) üzerinden sentezlenen G proteini ile yapmaktadır (127). Faktör VII/VIIa'nın doku faktörüne bağlanmasıyla PAR2 üzerinden intarsellüler sinyal iletimi başlar ve PAR2 üzerinden gelişen bu sinyal iletimi DF/FVII/FVIIa üçlü kompleksini oluşturur. Sinyal yollarından en önemlileri p44/42 MAPkinaz ve PI3-kinaz yollarıdır (128). DF/PAR2 sinyal iletiminin anjiojeneziste anahtar düzenleyici rol oynadığı tanımlanmıştır. DF serin içeren kısmının fosforilasyonu ile PAR2 iletim sistemi ve PAR2 bağlantılı anjiojenezis inhibe edilmiştir (129). Aynı sinyal iletimi ile DF intrastoplazmik kısmı için ABP-280 proteini üzerinden MAP-kinaz aktivasyonu ve fibrin flamanların artmış sentezi gerçekleşmekte olup anjiojenezis, hücre adezyon ve migrasyonu olmaktadır (130). Aynı şekilde kaspaz-3 inhibisyonu ve apoptozisin kaybıda görülmektedir (131). PAR1 temel trombin reseptörü olup platelet aktivasyonu ayrıca PAR3 ve PAR4 üzerinden de olmaktadır. PAR reseptör sentez ve salınımı hem tümör hücreleri hem de endotelde artmaktadır ve bu başta VEGF ve VEGF reseptörleri olmak üzere olmak üzere, fibroblast büyüme faktörü ile matriks metalloproteaz sentezini hızlandırarak anjiojenezis ve metastaz gelişimine katkıda bulundurmaktadır (132).

Protrombotik durumda vasküler endotelin rolü iyi bilinmektedir. Kanser hastalarında endotel yüzeyinde Von Willebrand Faktör düzeylerinde artma, endotel kaynaklı önemli bir antikoagülan olan trombomodulin düzeylerinde azalma ile E-selektin düzeylerinde artma

gösterilmiştir (133). Sitokinlerden özellikle TNF alfa ve IL-1 endotel hasarı yapmakta ve protrombotik durumun yanında malign hücrelerin damar duvarına penetrasyonuna da katkıda bulunmaktadırlar (134)

## **2. 19 Kanser ve anormal kan akımı**

Hayvan deneyleri sırasında tümör vasküler yapısında trombotik olaylara neden olabilen anormal kan akımı saptanmıştır. Bu deneylerde ters akım gelişimi, akımda gelişen çok sayıda durağanlaşma noktaları, damar dallanmalarında ki anomaliler, kapiller çaplardaki dağılımın dengesizliği ve damar duvarına invaze tümör hücreleri belirtilmiştir. İnsan tümör dokusunda da benzer değişimler olduğuna inanılmaktadır (135). Kanser ve tromboz ilişkisinde anormal kan akımına bağlı veriler yetersizdir ama kardiovasküler hastalıklardaki durumun neoplazi durumu içinde geçerli olduğu kanısı yaygındır. Kanser olgularında kan viskozitesi preoperatif dönemle, DVT gelişimi sırasında karşılaştırılmış ve viskozite yüksekliği DVT gelişiminde anlamlı bulunmuştur (136).

## **2. 20 Herediter Trombofilii**

Herditer risk faktörleri TE ile ilişkilidir. Faktör V Leiden mutant faktör V olup koagülasyon sistemin kilit noktalarından olan aktif protein C'ye karşı direnç gelişimi söz konusudur. FV Leiden, TE olgularında en sık rastlanan herediter risk faktörü olup spontan DVT olgularında %12-30 oranında görülmektedir. G20210A protrombin gen mutasyonu yüksek faktör II düzeyleri ile birlikte olup DVT olgularında %7-18 sıklığında görülmektedir (137). Pek çok çalışmada FV Leiden ve G20210A protrombin gen mutasyonlarının kanser hücrelerinde ki rolü değerlendirilmiştir (138,139,140). FV Leiden ile birliktelik olan kanser hastalarında TE riski 8-12 kat fazla olmaktadır. Gen mutasyonları ile bu oran daha da artmaktadır. Santral kateter uygulamalarında eğer antikoagülan profilaksi uygulanmazsa üst ekstermitelerde DVT %20'e varan oranda gelişebilmektedir (141). Özellikle tamoksifen, raloksifen ve L-asparajinaz kullanımında bu olgularda TE riski ek olarak 2-3 kat fazla görülmektedir (142,143).

## **2. 21 Aktive protein C rezistansı (APC)**

Protein C, FV ve FVIII tarafından aktive edilen ve koagülasyon sistemin önemli bir ögesidir. Normal seruma ilavesiyle pıhtılaşma zamanında uzama görülür. FV Leiden

varlığında da görülmekle beraber gebelik, oral kontraseptif ilaç kullanımı ve antifosfolipid sendrom varlığında da gelişebilir. Kazanılmış APC rezistansına kanser hastaları arasında kanser tipi veya metastaz gözetilmeksizin %30'a varan oranlarda rastlanılabilmektedir. Günümüzde APC rezistansı kanser olgularında VTE için bağımsız risk faktörü olarak kabul edilebilmektedir (144). 1178 kanser hastasının takibinde APC rezistansı %7 oranında görülmüş ve bunların %31'nde VTE gelişmiştir (145). 50 multiple myelom vakasının incelenmesinde %12 vakada APC rezistansı görülmüş ve bunların %66'nda VTE gelişmiştir (146).

## **2. 22 Hiperhomosisteinemi**

Kardiovasküler hastalıklarda risk faktörü olarak kabul edilen hiperhomosisteinemide DVT için 3 kat artmış bir risk sözkonusudur (147). Kanser hastalarında bu molekül artmış düzeylerde olup bu hastalardaki artmış VTE riski ile bağıntılıdır (148). Özellikle santral kateter kullanımında VTE riski daha da artmaktadır (149). MTHFR gen homozigotisinde kan homosistein düzeyleri yüksek olup malignite durumunda bunun VTE için riski belirsizdir (150).

## **2. 23 Antifosfolipid antikorlar**

Özellikle sistemik lupus eritamatozus ile birliktelik gösterse de, membran negatif yüklü fosfolipidleriyle etkileşmek yoluyla trombozis kanser hastalarında da yüksek prevalansa sahiptir (151). Antifosfolipid antikorlar kanser hastalarında trombozis için risk faktörü olarak saptanmıştır. 216 kanser hastasında yapılan incelemede %22 oranda pozitif bulunmuştur. (152).

Antitrombin, protein C, protein S koagülasyon mekanizmasının 3 ana inhibitörü olup özellikle konjenital defektlerde artmış TE riski vardır ve bu TE nedeniyle incelenen olgularda %1 oranındadır. Bu moleküllerin kanser hastalarında ki TE ölçümündeki rolü açık olarak gösterilmemiştir. Kemoterapi alan olgularda bu üç doğal inhibitörün kan düzeylerinde düşme olmakta ve kazanılmış trombofili durumu gelişmektedir (153).

## **2. 24 Kolorektal Kanser Hastalarında Hemostatik Değişiklikler**

Son yıllarda hemostaz alanında yapılan çalışmaların artması sonucunda kolorektal kanserlerde dahil olmak üzere koagülasyon ve fibrinoliz kanser olgularında incelenmiştir



(154). Klinik çalışmalarda kolorektal kanserin gelişimi ve progresyonu sırasında koagülasyon ve fibrinoliziste aktive olan moleküller tanımlanmıştır (155). Kolorektal kanser olgularında cerrahi primer tedavi yöntemi olup cerrahi travmanın hemostatik ve anjiyojenik sistemde sebep olduğu değişiklikler bilinmektedir (156).

Altta yatan mekanizma tam olarak aydınlatılmamakla beraber KRK olgularında koagülasyon sisteminde yer alan bazı moleküllerin aktive olması sonucunda tromboza eğilim artmaktadır. Iverson ve ark. KRK olgularında önemli ölçüde yüksek düzeylerde protrombin fragman 1+2 (F1+2) ve trombin-antitrombin kompleks (TAT) saptamışlardır. Metastatik olgularda metastatik olmayan ve benign barsak hastalığı olan olgulara oranla yüksek düzeylerde F1+2, TAT ve soluble fibrinojen bulunmuştur (157,158). KRK olgularının hiperkoagülabilitesindeki artmanın nedeni net olmasa bile bu olgularda koagülasyon sisteminin primer aktivatörü olan doku faktörünün ve onun inhibitörü olan doku faktör plazminojen inhibitörünün özellikle progresyonda düzeylerinde değişiklikler olmaktadır (159). Nakasaki ve ark. KRK hastalarında DF ve VEGF ekspresyonunu ile küçük damar dansitesini (MVD) incelemişlerdir. Bu çalışmada DF ekspresyonun evre ile ilişkili olduğu ve bunun VEGF ve MVD ile de korele olduğu gösterilmiştir (160). DF aktivitesinin yüksek olduğu tümörlerde artmış VEGF ekspresyonu ve yüksek MVD, Seto ve ark. çalışmasında da gösterilmiştir (161). Faktör Xa-TFPI kompleksi hematolojik maligniteler ve sağlam populasyona oranla KRK olgularında daha yüksek düzeydedir ve mikro tromboz ile kanser hücrelerinin organ yayılımında bu kompleksin önemli olduğuna inanılmaktadır (162).

Tümör hücre ilişkili proteazlar extrasellüler matriksin yıkımı ve kanser hücrelerinin stromal dokulara invazyonu ile dolaşıma katılmasında önemli rol oynamaktadır. Bu proteazların önemli bir parçasını da serin proteazlar oluşturmaktadır. Bu aileden urokinaz plazminojen aktivatör (uPA), onun hücre yüzey reseptörü olan urokinaz plazminojen aktivatör reseptörü (uPAR) ve doğal inhibitörleri olan plazminojen aktivatör inhibitör-1 ve 2 (PAI-1 ve PAI-2) KRK olgularında önemlidir (163,164). Herszenyi ve ark. yüksek uPA düzeylerinin önemli bir prognostik önemi olduğunu göstermişlerdir. uPa düzeyleri  $>2.77$  ng/dl olan olgularda 5 yıllık sağkalım %25 iken bu değer altındaki kalan KRK olgularında 5 yıllık sağkalım %62'dir (165). Bu çalışmada aynı zamanda uPA ile anjiyogenesiz ilişkisinde gösterilmiştir. Skelly ve ark. kanser-normal hücre uPA oranları ile sağkalım ilişkisini ve bunun cerrahiye giden olgularda evreden bağımsız olarak prognozu etkilediğini tanımlamışlardır (166). Plasma soluble uPAR düzeyleri KRK olgularında yüksek

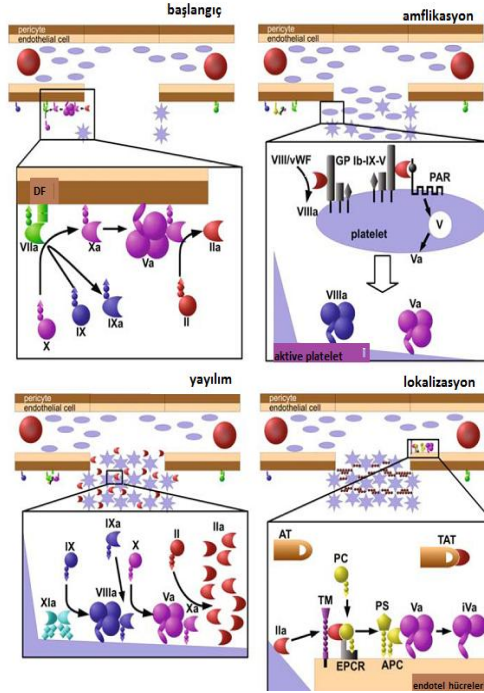
düzeylede (167). Preoperatif uPAR düzeylerinin KKK hastalarında evreden bağımsız olarak sağkalımda prediktif önemi olduğu gösterilmiş olup yüksek düzeyler kısa sağkalım için prediktiftir (168). uPa ve uPAR düzeylerinin karaciğer metastazı olan ve cerrahiye yöneltilen hastalarda sağkalımda bağımsız prediktif faktör olduğuna dair önemli bulgular vardır (169). PAI-1 düzeylerindeki azalma KKK olgularında kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (170). Bajou ve ark. konak tarafından üretilen PAI-1'in tümör invazyon ve anjiojenez için temel olduğunu göstermişlerdir (171).

Majör abdominal cerrahiye giden KKK olgularında tromboembolizm riski, benign nedenlere bağlı olarak opere edilen olgulara oranla daha yüksek görülmektedir (172). Postoperatif F1+2, TAT düzeyleri KKK olgularında, benign nedenlere bağlı olarak opere edilen olgulara oranla daha yüksek saptanmıştır (173). Carson ve ark. cerrahi işlem sonrasında DF düzeylerinde postoperatif özellikle ilk beş günde artma belirlenmiştir (174). Preoperatif olarak zaten aktive olan koagülasyon sisteminin KKK hastalarında cerrahi travma sonucunda tromboza eğilim yönünde daha çok aktive olduğu saptanmıştır. Fakat cerrahinin moleküler düzeyde olan etkileri henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

KKK nedeniyle opere edilen olgularda postoperatif dönemde enfeksiyon gelişenlerde TE daha yüksek oranda görülmüştür (175). Deneysel çalışmalar göstermiştir ki DF düzeyleri özellikle postoperatif dönemde gelişen enfeksiyonlar sırasında, bakteriyel lipopolisakkarit infüzyonu yapılan KKK olgularında artmakta ve hiperkoaguabiliteyle sonuçlanmaktadır (176).

## 2. 25 Hemostazis

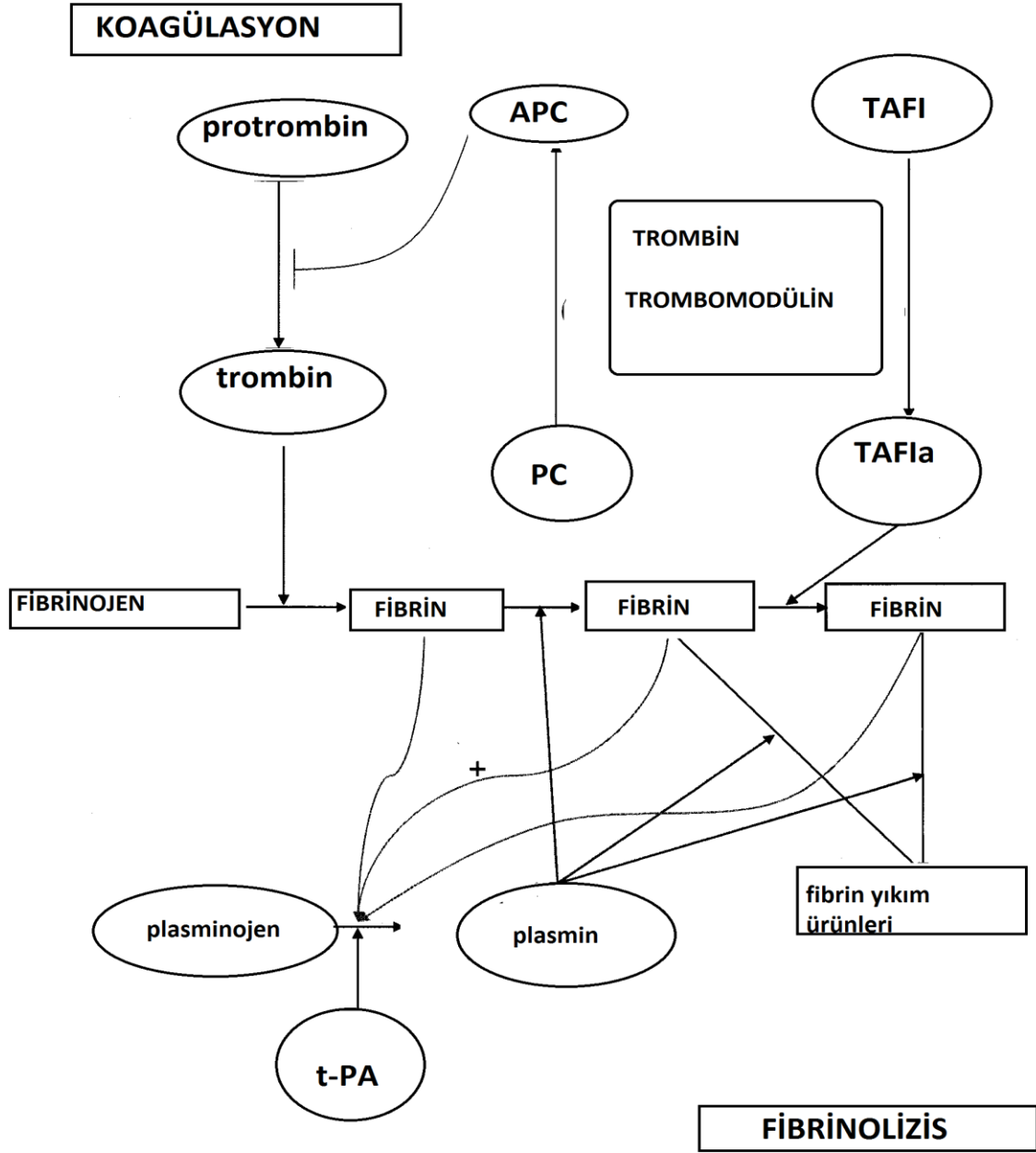
Damar duvar bütünlüğü bozulduktan sonra organizmanın kan akımını sürdürülmesi yaşamsal önemdedir. Kanın pıhtılaşabilmesi, oluşan pıhtının tekrar erimesi ve zedelenen dokunun onarılması sürecine hemostaz denir. Hemostaz üç aşamada izlenmektedir (Şekil 6).



Şekil 6: Hemostazis.

## 2. 26 TAFİ (Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor)

TAFİ, koagülasyon, fibrinolizis, enflamasyon yolları arasında yeni tanımlanmış bir moleküldür (Şekil 7). TAFİ, trombin, trombin-trombomodülin kompleks ve plasmin tarafından aktive edilebilen bir zimojendir. Hemostatik yanıtta koagülasyon ve fibrinolizis arasında ki dengede bu iki yolağı bağlayan önemli bir moleküldür (177,178). Aktive edilen TAFİ, fibrinolitik sistemi degradasyona giden fibrinde karboksil terminal lizin üzerinden etkilemek yoluyla yavaşlatır. TAFİ'nin inflamatuvar sistemde bradikinin ve C3a-C5a üzerinden düzenleyici etkisi de bulunmaktadır. TAFİ yolağının farmakolojik olarak inhibisyonunu trombozisin engellenmesinde veya trombolitik tedaviye katkıda bulunması yönünden yeni bir strateji olarak değerlendirilmektedir. Bunun tersi olarak TAFİ yolağı uyarımı ile hemofilide kanama kontrolü de sağlanmaktadır.



Şekil 7: TAFI ve etki mekanizması.

Fibrinoliziste rol oynayan temel bir zimojen olan TAFİ ilk kez 1995'te Bajzar ve Nesheim tarafından keşfedilmiştir (179). Bu daha önce başka gruplar tarafından tanımlanmıştır, fakat değişik olarak adlandırılmıştır. 1989'da Hendriks ve ark. plazmadan hazırlanan serumda temel karboksipeptidaz aktivitesi (CPN) yanında başka bir karboksipeptidaz aktivitesi varlığını göstermişler ve karboksipeptidaz U (CPU) olarak adlandırmışlardır (180). Campbell ve Okada bu labil karboksipeptidazda arjinin uçlarının lizin içeren uçların yerini aldığını göstermişlerdir (181). Eaton ve ark. 1991 yılında plasminojene bağımlı olarak görev alan bir karboksipeptidazı tespit etmişlerdir (182). TAFİ pıhtı lizisi sırasında *in vitro* olarak serumda purifiye edilmiştir ve bu proteinin daha önce belirtilen moleküllerle aynı olduğu saptanmıştır (183). TAFİ, 401 aminoasitten oluşan moleküler ağırlığı 45.999 dalton olan bir proteindir.

TAFİ aktivasyonu trombin ve plazmin tarafından yapılmaktadır (183). Fakat trombin kofaktörü trombomodulinin etkisi ile TAFİ aktivasyonu 1000 kat hızlanmaktadır (184). Bu şekilde trombin-trombomodulin kompleksinin sadece protein C üzerinden değil TAFİ üzerinden de fibrinolizisi inhibe ettiği gösterilmiştir (184). Günümüzde trombin-trombomodulin kompleksinin TAFİ'nin fizyolojik aktivatörü olduğuna inanılmaktadır. TAFİ'nin plazma konsantrasyonunun %2'si bile pıhtı lizis zamanını %50 oranda inhibe etmektedir. Faktör IXa'ya geliştirilen antikolar ile TAFİ'a bağlı pıhtı lizis zamanındaki uzama azalmaktadır (185). Trombomodulin yokluğunda damar duvar hasarı ve kan akımı etkisiyle gelişen faktör IXa yolağıyla TAFİ aktivasyonu gerçekleştiği gösterilmiştir (186). Aynı şekilde endotel hasarı sonucu ortama çıkan glikozaminoglikanlar TAFİ aktivasyonunu 20 kat hızlandırmaktadır. TAFİ fibrinolitik sistemdeki etkisini parçalanan fibrin karboksil uçlardaki önemli bir pozitif feedback etkeni olan lizinin yerini alarak gösterir. TAFİ aktivasyonu serbest arjinin ve lizin varlığında gelişmekte ve eşzamanlı olarak doku plazminojen aktivatör (t-PA) etkisi azalmaktadır (187).

TAFİ kodlayan gen HUGO (human genom organisation) tarafından fluorescence *in situ* hybridizasyon tekniği ile 13q14.11 lokalizasyonunda keşfedilmiştir ve CPB2 olarak adlandırılmıştır (188). CPB2'de pek çok tek nokta mutasyon saptanmış olup bunların kan TAFİ düzeyleri ile korelasyonu gösterilmiştir (189). Bu mutasyonların klinik etkileri üzerinde henüz yeterli çalışmalar olmamakla beraber devam eden çalışmalar mevcuttur.

Genetik haricinde TAFİ plazma konsantrasyonu başka nedenlerle de etkilenmektedir ve yaklaşık olarak %75 olguda CPB2 geninde mutasyon saptanmamıştır (190). *In vitro* olarak

glukokortikoidler CPB2 genomunu mRNA transkripsiyonunu arttırmak yoluyla TAFİ düzeylerinde yükselmeye neden olurken, IL-1 ve IL-6 ise CPB2 mRNA diziliminde destabilizasyon ile TAFİ konsantrasyonunu azaltmaktadır (191). Enflamatuvar hastalıklar ve sepsis durumunda TAFİ konsantrasyonu etkilenmektedir. Bakterial lipopolisakkarid enjekte edilen farelerde enflamatuvar sitokinlerin artışı ile beraber TAFİ düzeylerinde artma görülmüştür (192). İnsanlarda henüz net olarak araştırılmamış olmakla beraber TAFİ hayvan deneyleri sonucunda pozitif akut faz reaktanı olarak değerlendirilmiştir (193). İnsan deneylerinden elde edilen sonuçlarda günümüze kadar enflamatuvar belirteçlerden özellikle fibrinojen ve C-reaktif protein düzeyleri ile TAFİ konsantrasyonlarının paralellik gösterdiği bulunmuştur (194). Enflamatuvar hastalıklarda (Behçet hastalığı, çölyak hastalığı ve Reiter sendromu) TAFİ konsantrasyonlarında yükselme olmaktadır (195). Fakat iyi kontrollü ve geniş hasta popülasyonu içeren çalışmalara ihtiyaç vardır. Bradikinin de TAFİ için uygun substrat olarak kabul edilmektedir (196). TAFİ, bradikininin inaktive etmekte ve bu yolla lokal vasküler tonus ve kan basıncı kontrolü sağlanmaktadır (197).

Plazma TAFİ konsantrasyonu seks steroidleri tarafından etkilenmektedir. Pek çok çalışmada TAFİ değerlerinin kadınlarda yaş ile artarken erkeklerde değişmediği gösterilmiştir (198,199).TAFİ konsantrasyonları tamoksifen, raloksifen, transdermal östrojen, estradiol+progesterone içeren preparatların kullanımı ile düşmektedir (200,201). Fakat bunun aksi sonuçları alınan çalışmalar da mevcut olup yeni ve geniş katımlı çalışmalar gerekmektedir. Fakat kesinlikle gösterilmiştir ki hamilelik döneminde kan TAFİ düzeyi yükselmekte ve doğum ile normal düzeylere inmektedir (202,203).

Pek çok hastalıkta TAFİ ile pozitif birliktelik saptanmıştır. Bunlar arasında diabetes mellitus, hipertansiyon, renal transplant olguları, peritoneal diyaliz, hemodiyaliz hastaları, Behçet hastalığı, insülin dirençli glukoz intoleransı ve obezite durumu, enflamatuvar barsak hastalıkları sayılabilir (204,205,206,207,208,209,210,211). TAFİ adipositler tarafından da sentez edilebilmekte olup, metabolik bozukluklarla ilişkilendirilmiştir (212). TAFİ ile düşük dansiteli lipoprotein arasında birliktelik mevcut olup simvastatin tedavisi ile bu düzeyler düşmektedir (213). Karaciğer hastalıklarının seyrinde TAFİ sentezinde azalma olmaktadır (214). Stable anjina pectoris, akut miyokard infarktüsü ve girişimsel tedavi uygulanan olgularda TAFİ düzeyleri yüksek bulunmuştur (215,216). Fakat bu araştırmaların hiçbirinde TAFİ gen incelenmesi yapılmamıştır. TAFİ'nin bu hastalarda fizyopatolojinin bir parçası mı,

yoksa hastalığın durumunu gösteren bir belirteç mi? olduğu henüz etkin olarak çalışılmamıştır.

*In vitro* veriler kesinlikle göstermektedir ki TAFİ yolağı fibrinoliziste düzenleyici bir rol oynamaktadır. Hayvan deneylerinden elde edilen verilerde trombotik olaylarda TAFİ'nin aktive olduğu ve aktif TAFİ'nin inhibisyonu ile trombolitik tedavinin etkinleştiği gösterilmiştir (218). Ayrıca epidemiyolojik değerlendirmeler sonucunda yükselmiş TAFİ düzeylerinin trombotik olaylar için pıhtı lizis zamanına olan uzatıcı etkisinden dolayı bir risk faktörü olduğuna inanılmaktadır.

CBP2 geni üzerinden TAFİ düzeyleri negatifleştirilen farelerde normal büyüme, gelişme ve üreme görülmektedir (219). Bu farelerde bir fibrinolizis inhibitörü varlığı mevcutmuş gibi bir hemostatik bozukluk gelişmemiştir (220). TAFİ (-) farelerde oluşan pıhtının lizisi TAFİ (+) farelere oranla daha hızlı olmaktadır fakat kanama testlerinde bir bozukluk yoktur. Gene bu çalışmada TAFİ (-), TAFİ (+) fare grupları ve trombotik olay yaratılan yaban fare grubu arasında sağkalım açısından farklılık saptanmamıştır (221). Batroksobin ile indüklenecek pulmoner embolizm geliştirilen TAFİ (-) farelerde fibrinoliziste hızlanma gözlenmiştir (222). TAFİ (-) farelerde bleomisine bağlı pulmoner fibrozis daha az gözlenmiştir. Bu akciğerlerde lokal plazminojen aktivitesindeki azalmaya bağlanmıştır (223). TAFİ enflamatuvar hücre göçünü azaltmaktadır. Örneğin TAFİ (-) farelerde geliştirilen *E. coli* peritonitinde TAFİ (-) farelerde peritoneal bölgeye nötrofil göçü daha fazla olmuştur (224). Yara iyileşmesinde TAFİ (-) farelerde daha geç olmaktadır. Yara iyileşmesindeki enflamatuvar yanıtta önemli olan extravasküler fibrinin lizisinin hızlanması bu bölgeye olan enflamatuvar hücre göçünün azalmasına katkıda bulunmaktadır. Kolonik anastomazlarda da benzer durum olmakta ve anjiyojenesis ile ekstravasküler matriks yeniden yapılanmasındaki azalma yara iyileşmesini geciktirmektedir (225).

Pek çok çalışmada yüksek TAFİ konsantrasyonlarının çeşitli trombotik bozukluklar için risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bu konuda üç çalışma öne çıkmaktadır. Van Tillburg ve ark. 474 ilk kez DVT tanısı alan olguda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek TAFİ düzeyleri saptanmış olup TAFİ konsantrasyonu %90'nın üzerinde olan olgularda TE riskinin 2 kat fazla olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada genetik inceleme yapılmamış olmakla beraber sonuçlar anlamlıydı (226). Eichenger ve ark. 600 ilk atak TE olgusunu takip etmiş ve %75 üzeri TAFİ konsantrasyonu durumunda rekürren hastalık riskini iki kat fazla saptamışlardır. Faktör VIII, faktör IX, faktör X düzeylerinde yükseklik olması halinde risk iki kat daha fazla

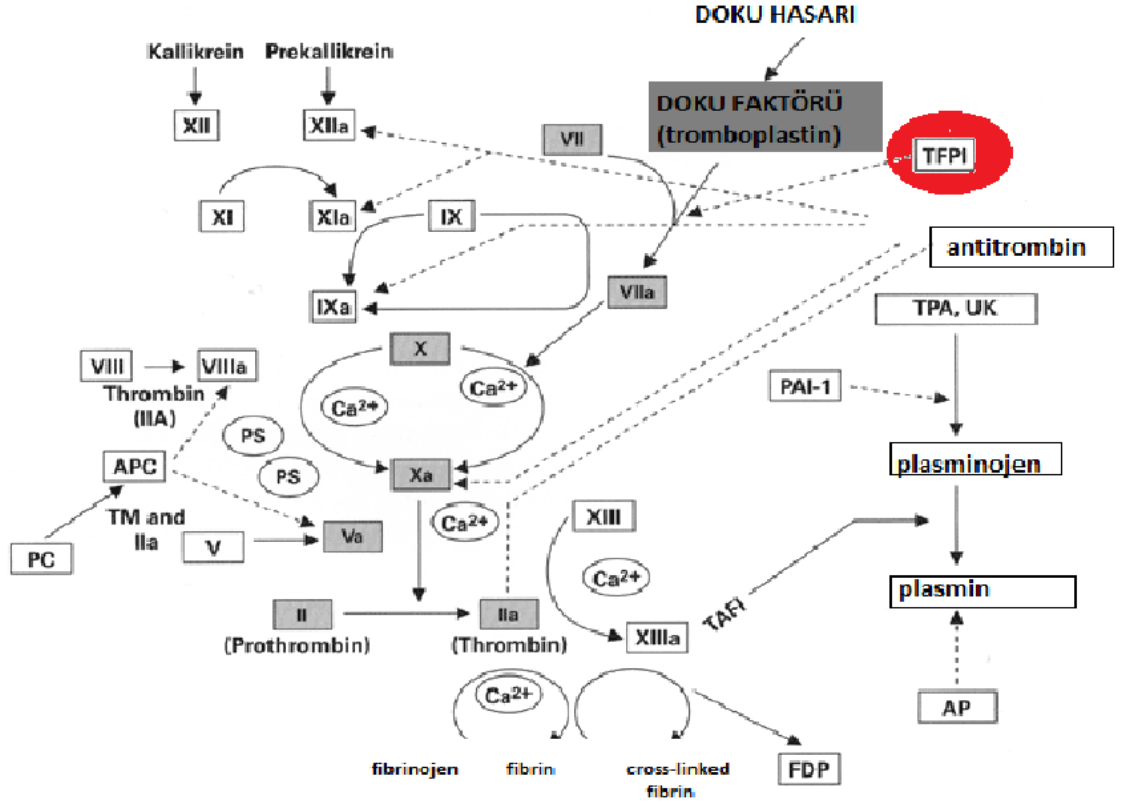
olmaktadır (227). Libourel ve ark. faktör VIII yüksekliği ile beraber, yüksek TAFİ düzeylerinin faktör V Leiden taşıyıcılarında tromboemboli için risk faktörü olduğunu göstermişlerdir (228).

## **2. 27. TFPI (Doku faktörü yolak inhibitörü)**

Doku faktörünün malign hastalıkların biyolojisinde ve prognozunda ki önemi bellidir. TFPI primer olarak mikrovasküler endotelden ve %10 kadarda trombositlerden salınan bir serin proteaz inhibitörüdür (Şekil 8). İkinci kromozom uzun kolu tarafından sentez edilen 276 aminoasitten oluşan ve 32 kDa ağırlığında bir moleküldür. Endotelden heparin ile temas halinde bol miktarda TFPI salınmaktadır (229,230,231). TFPI, 3 bölgesi olan bir glikoproteindir. Bölgelerden biri DF/FVIIa kompleksine, ikincisi FXa'a bağlanır. TFPI, FXa'yı bire bir bağlanarak inhibe eder, fakat DF/FVIIa kompleksinin inhibisyonu için DF/FVIIa/FXa/TFPI dördlüsü oluşmalıdır. TFPI ya önce FXa ile bağlanıp ardından DF/FVII'a bağlanarak ya da DF/FVIIa/FXa üçlüsüne bağlanarak bu kompleksi oluşturur. TFPI'nin etkisini göstermesi için FX gerekmektedir FXa yoksa etkinlik için 100 kat fazla TFPI gerekmektedir. Hipotetik olarak TFPI eksikliğinde artmış tromboz beklenir, ama şimdiye kadar TFPI eksikliği abetalipoproteinemili hastalardaki taşıyıcısı olan lipoproteinlerin eksikliğinden dolayı görülmesi dışında saptanamamıştır. Deneysel olarak TFPI düzeyleri düşürülen tavşanlarda DF infüzyonu ile tromboziste artma gösterilmiştir (232). TFPI-2 adı verilen bir homologuda ilk kez melanoma kanser hücrelerinde gösterilmiştir (233). Tümör invazyonunda majör rol oynayan matriks metalloproteinazlardan plazmine bağımlı olarak etkinlik gösteren MMP-2 ve MMP-9 enzimlerinin düzenlenmesinde TFPI-2'nin önemi saptanmıştır. Küçük hücre dışı akciğer kanseri hastalarında artmış metalloproteinaz aktivitesi yanında anlamlı oranda TFPI-2 gen ekspresyonunda azalma saptanmıştır (234). TFPI serbest formu yaklaşık olarak %20 olup malignite durumunda kan düzeylerindeki yükseklik kanıtlanmıştır. Kataoka ve ark. kolon kanser hücre dizisinde, Kakker ve ark. pankreas kanser hücre dizisinde, Lindehall AK ve ark. kolon, pankreas ve meme kanser hücre dizilerinde artmış TFPI gen ekspresyonunu göstermişlerdir (235,236,237). TFPI gen ekspresyonunda artma ile pek çok kanser ilacına direnç gelişimi arasında ilişki saptanmıştır (238). Malignite seyrinde TFPI artması neoplastik hücreler tarafından sentezine, endotel hasarına, hiperkoagülabl duruma artmış yanıtla bağlanmıştır. TFPI bir akut faz reaktanı olmamasına rağmen DİK vakalarında yüksek saptanmıştır (239,240). Kanser hücreleri tarafından



sentezlenen antikoagulan moleküllerin tümör vasküler yapısındaki otoagülasyonda etkili olduğu ve tümör proresyon ve invazyonuna katkıda bulunduğu varsayımı mevcuttur, ama daha geniş ve ileri çalışmalar gerekmektedir.



Şekil 8: TFPI ve koagülasyon

## 2. 28 Protrombin Fragman 1+2

F1+2 FXa tarafından protrombinin trombin oluşturmak üzere aktive edilmesini takiben aminoterminal ucundan ayrılmak yoluyla olur. Günümüzde tromboz tanısında kullanılabilir bir parametre olarak kabul edilmektedir (241). 1991 yılında insan serumunda sentetik bir antikora karşı gelişen bir molekül olarak keşfedilmiştir (242). İlk başlarda DİK ve oral kontraseptif kullanan olgularda yüksek plazma düzeyleri gösterilmiştir (243,244). Trombin-antitrombin kompleks (TAT) ve F1+2 trombin oluşumunu gösteren, eşit değerde yeni parametrelerdir (245).

D-dimer, fibrin-fibrinojen parçalanma ürünleri, soluble fibrin trombozis konusunda kullanılan parametreler olarak DVT/PE, DİK, AMI, trombotik trombositopenik purpura

linik tanı ve takibinde rutinde yaygın olarak kullanılmaktadır (246,247,248,249,250) D-dimer günümüzde DVT tanısında negatif belirteç olarak kullanılmakta ve batı ülkelerinde 0.5 mg/dl altında ki değerlerde DVT tanısı dışlanmaktadır (251). Fakat D-dimer ölçüm kitlerinin ticari olarak fazlalığı nedeniyle tam bir standizasyon zor olmaktadır (252). F1+2 ile ilgili en geniş kapsamlı güncel çalışmada kanser hastalarınında içeren geniş bir hasta grubunda Ay Ci ve ark. F1+2'nin TAT, FDP, ve D-dimer ile korele olduğu ve trombozis gelişimi sırasında kullanışlı bir parametre olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada F1+2 değerleri 300 pgr/dl üzerinde değerlere sahip hastaların %50'inde hiperkoaguabl durum ve trombozis gelişmiştir (253).

### **3. GERIC VE YÖNTEM**

#### **3. 1. Olgu Seçimi**

Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde takip ve tedavi edilen ileri evre kolorektal kanser hastaları çalışmaya alındı. Tromboemboli öyküsü veya şüphesi olan hastalar, antikoagülan tedavi alanlar, intravenöz port kateteri olan hastalar, kontrolsüz hipertansiyon ve diyabetes mellitusu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

#### **3. 2. Araç ve Yöntem**

TAFI, TFPI ve protrombin fragman 1+2 ELISA yöntemi ile uygun kit kullanılarak değerlendirildi. (Human TAFI ELISA kit-America Diagnostica Co. , Human TFPI Kit Duoset R&D System Co. ve protrombin fragment 1+2 ELISA kit USCN Life Science inc. )

#### **3. 3. İstatistiksel Yöntem**

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin üç ve üzeri gruplara göre karşılaştırmalarında Oneway Anova testi; iki gruba göre değerlendirmelerinde Student t testi kullanıldı. Parametreler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde ise Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

## **BULGULAR**

Araştırmada toplam 82 hasta değerlendirildi. Hastaların yaşları 24 ile 76 arasında değişmekte olup ortalama yaş 56, 47±13, 60 olarak bulundu. VKİ değerleri 17,2 ile 38,0 arasında değişmekte olup erkek hastaların sayısı, kadın hastalarınınkinin iki katına yakındı (Tablo4).

**Tablo 4:** Demografik özelliklerin dağılımı

		<b>Min –Maks</b>	<b>Ort±SD</b>
<b>VKİ (kg/boy<sup>2</sup>)</b>		17, 2 – 38, 0	26, 0 ± 4,65
<b>Yaş (yıl)</b>		24 – 76	56, 5 ± 13, 6
		<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Cinsiyet</b>	<b>Kadın</b>	28	34, 1
	<b>Erkek</b>	54	65, 9

VKİ:Vücut kitle indeksi

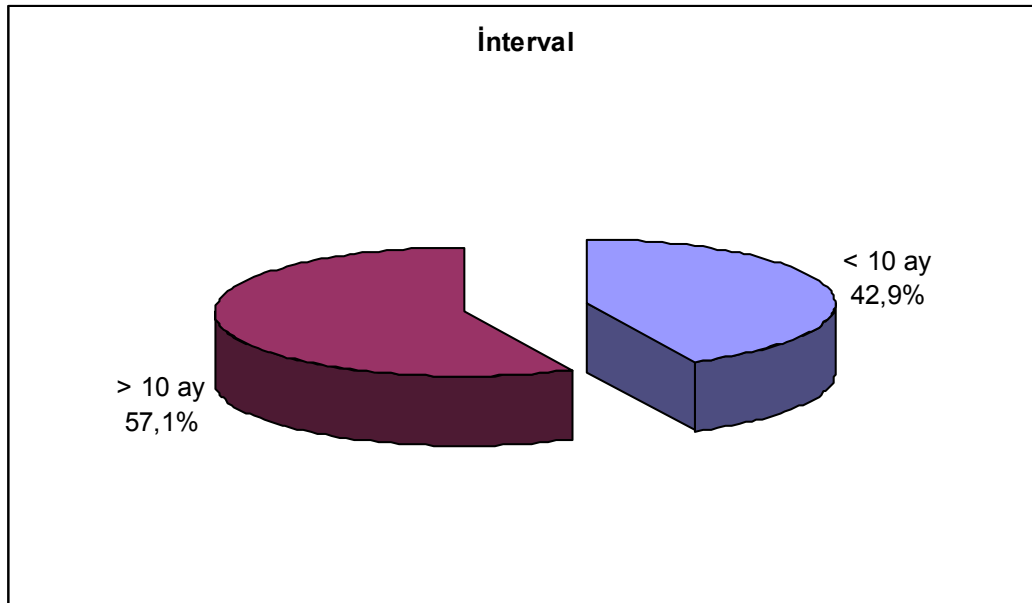
Progresyona kadar geçen süre (PKGS) 6 ile 92 ay arasında değişmekte olup ortalama 16, 3 ± 16, 7 aydı (Şekil 9). Tümör boyutu 2, 5 ile 10 cm arasında değişti.

Performans skoru 1 ve 2 olan hastaların sayısı birbirinr yakındı. Metastatik hastalığı ilk tanıda saptanan hastaların sayısı, takipte metastaz saptananlardan fazlaydı (Şekil 10. Hastaların yaklaşık üçte birinde primer tümör rektumda lokalize idi (Şekil 11). Hastaların çoğunluğunda birden fazla metastaz mevcuttu (Şekil 12). Orta dereceli hastalar, çoğunluğu oluşturdu (Şekil 13) (Tablo 5).

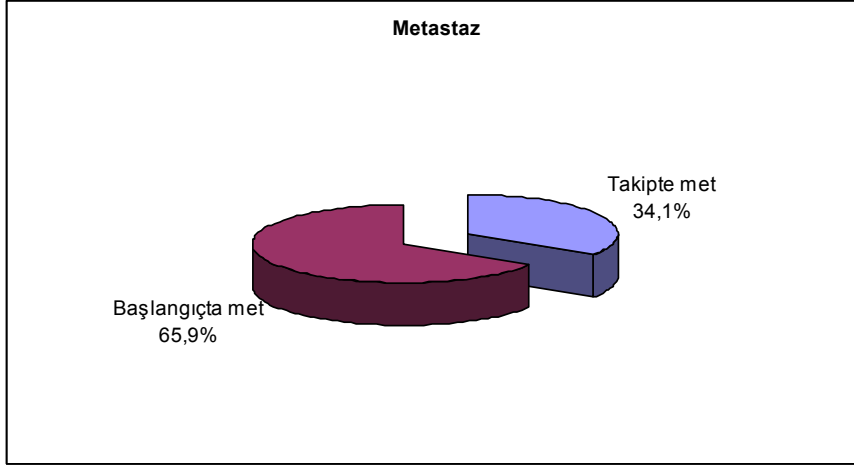
**Tablo 5:** Hastaların PKGS, performans durumu, tümör boyutu, metastaz durumu, lokalizasyon, metastaz sayısı ve histolojik derecelerinin değerlendirilmesi

		Min –Maks	Ort±SD
<b>PKGS</b>		6 – 92	16, 17±16, 74
<b>Tümör boyutu</b>		2, 50 – 10	4, 92±1, 68
		<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Performans skor</b>	<b>1</b>	40	48, 8
	<b>2</b>	42	51, 2
<b>PKGS</b>	<b>&lt; 10 ay</b>	12	42, 9
	<b>&gt; 10 ay</b>	16	57, 1
<b>Metastaz</b>	<b>Takipte met</b>	28	34, 1
	<b>Başta met</b>	54	65, 9
<b>Lokalizasyon</b>	<b>Kolon</b>	55	67, 1
	<b>Rektum</b>	27	32, 9
<b>Metastaz sayısı</b>	<b>tek</b>	11	13, 4
	<b>Birden çok</b>	71	86, 6
<b>Derece</b>	<b>1</b>	6	7, 3
	<b>2</b>	46	56, 1
	<b>3</b>	16	19, 5
	<b>Bilinmiyor</b>	14	17, 1

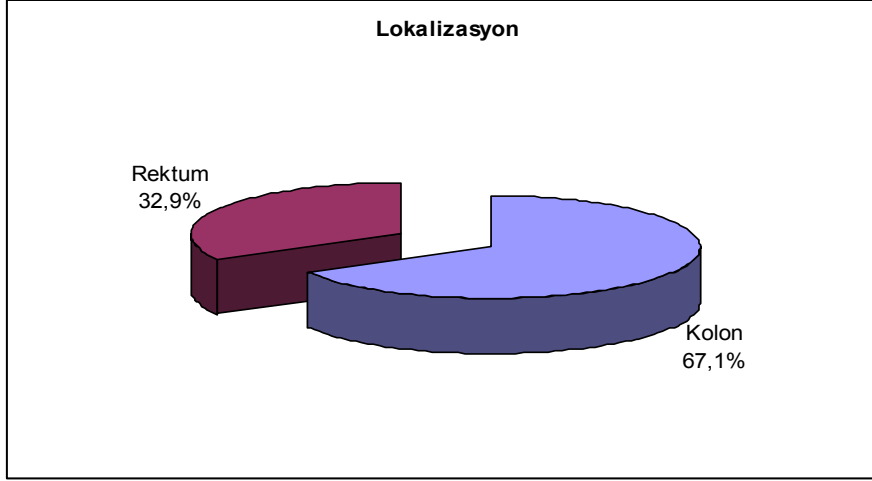
PKGS:Progresyona kadar geçen süre.



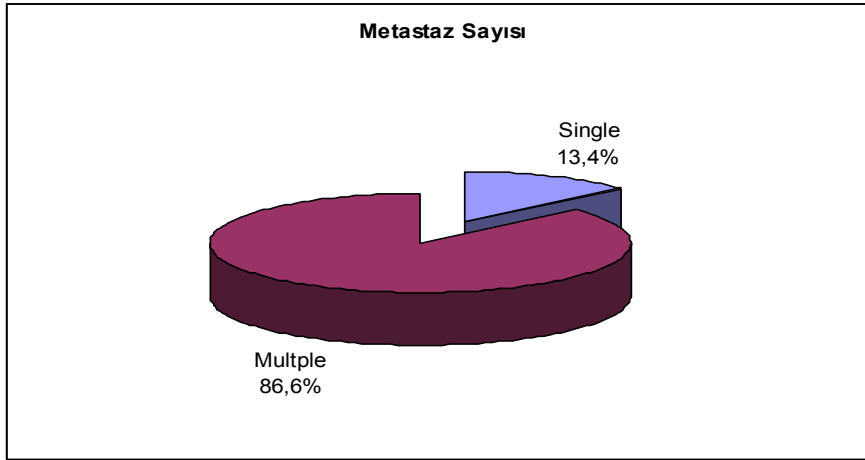
**Şekil 9:** PKGS sınıflamasına göre dağılımlar



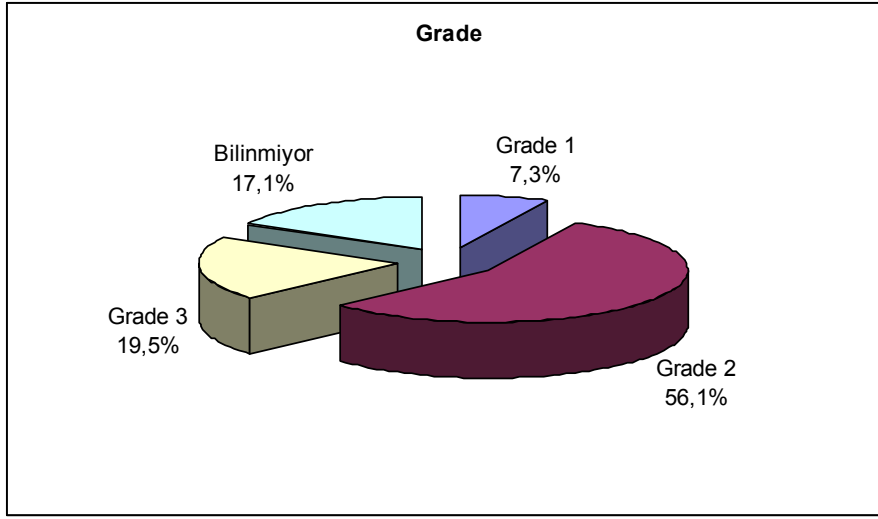
**Şekil 10:** Metastaz durumuna göre dağılımlar



**Şekil 11:** Lokalizasyona göre dağılımlar



**Şekil 12:** Metastaz sayısına göre dağılımlar



**Şekil 13 :**Histolojik dereceye göre dağılımlar

CEA düzeyleri 3, 25 ile 184 u/l arasında değişmekte olup ortalama CEA 30, 73±37, 31 dir. Hemogloblin düzeyleri 9, 70 ile 128 mg/dl arasında değişmekte olup ortalama 14, 43±12, 74 mg/dl olarak saptanmıştır. Trombositler 189.000 ile 411.100/micl arasında değişti.

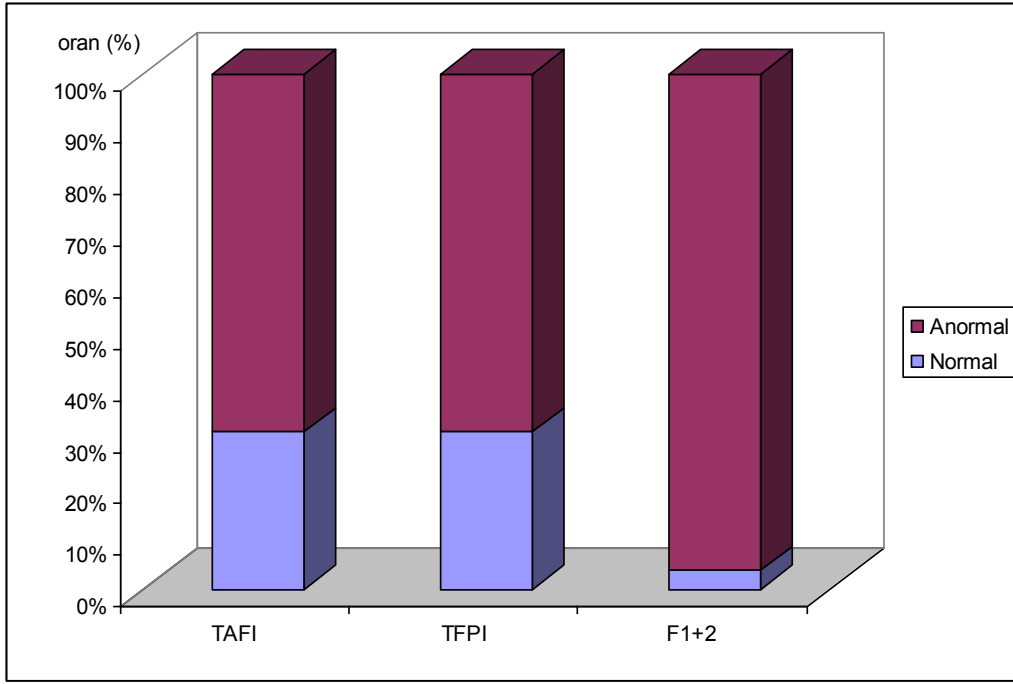
Tromboz faktörleri olan; TAFI ölçümleri 58, 72 ile 338, 88 ng/dl arasında değişmekte olup ortalama 198, 36±70, 01 ng/dl olarak saptanmıştır; 40-150 ng/dl normal değer sınıflaması baz alındığıdaysa olguların %69, 5'nin anormal olarak saptandığı görülmektedir. TFPI ölçümleri 8, 96 ile 164, 56 ng/dl arasında değişmekte olup ortalama 45, 72±24, 58 ng/dl olarak saptanmıştır; 50-100 ng/dl normal değer sınıflaması baz alındığıdaysa olguların %71'nin anormal olarak saptandığı görülmektedir. F1+2 ölçümleri ise 172, 32 ile 859, 93 nmol/dl arasında değişmekte olup ortalama 450, 82±156, 14nmol/dl olarak saptanmıştır; 60-230 nmol/dl normal değer sınırları baz alındığıdaysa olguların %96, 3'ünün anormal olarak saptandığı görülmektedir (Şekil 14).

Vasküler invazyona göre dağılımlara bakıldığında ise 54 hasta (%66, 7) vasküler invazyon görülmekte, 11 hastada (%13, 6) vasküler invazyon yok; 16 hastada (%19, 8) ise bilinmemektedir (Şekil 15). Perinöral invazyona göre dağılımlara bakıldığında ise 43 hasta (%53, 1) perinöral invazyon görülmekte, 21 (%25, 9) perinöral invazyon yok; 17 hastada (%21) ise bilinmemektedir (Şekil 16) (Tablo 6).

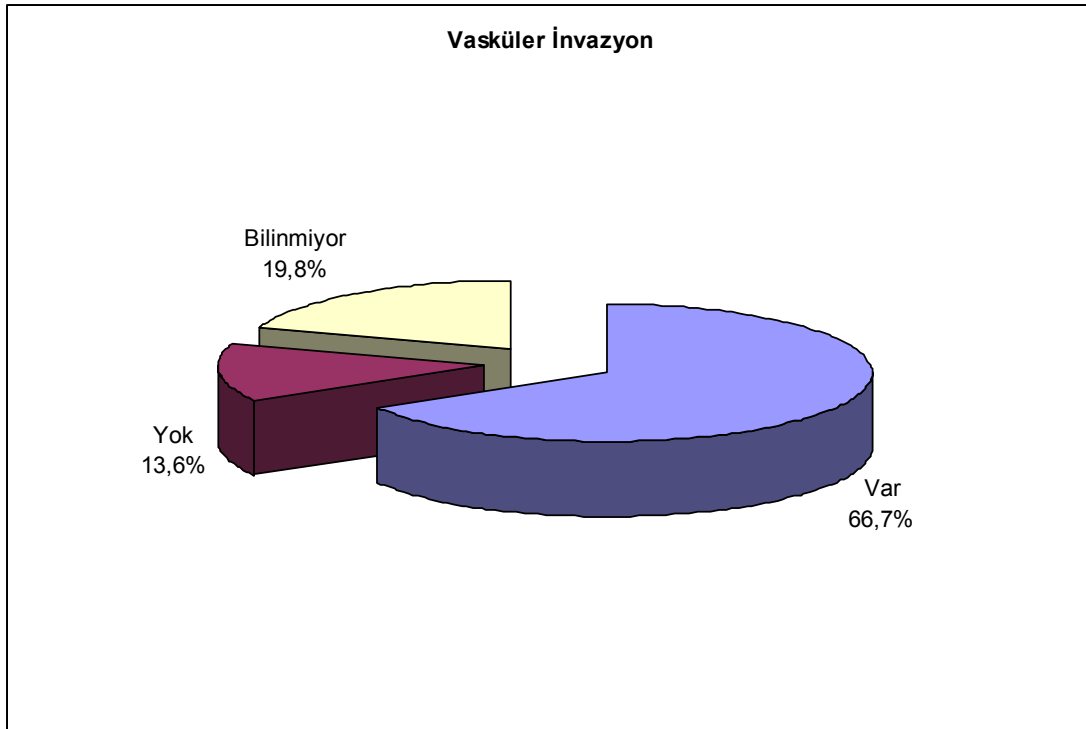
**Tablo 6:** CEA, Hemoglobin, trombosit, TAFI, TFPI, F 1+2 değerlendirmesi

		<b>Min –Maks</b>	<b>Ort±SD</b>
<b>CEA</b>		3, 25 – 184	30, 73 ± 37, 31
<b>Hemoglobin</b>		9, 70 – 128	14, 43 ± 12, 74
<b>Trombosit</b>		189000 - 411000	313.365 ± 54.295
<b>TAFI</b>		58, 72 – 338, 88	198, 36 ± 70, 01
<b>TFPI</b>		8, 96 - 164, 56	45, 72 ± 24, 58
<b>F1+2</b>		172, 32 – 859, 93	450, 82 ± 156, 14
		<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Vasküler invazyon</b>	<b>Var</b>	54	66, 7
	<b>Yok</b>	11	13, 6
	<b>Bilinmiyor</b>	16	19, 8
<b>Perinöral invazyon</b>	<b>Var</b>	43	53, 1
	<b>Yok</b>	21	25, 9
	<b>Bilinmiyor</b>	17	21, 0

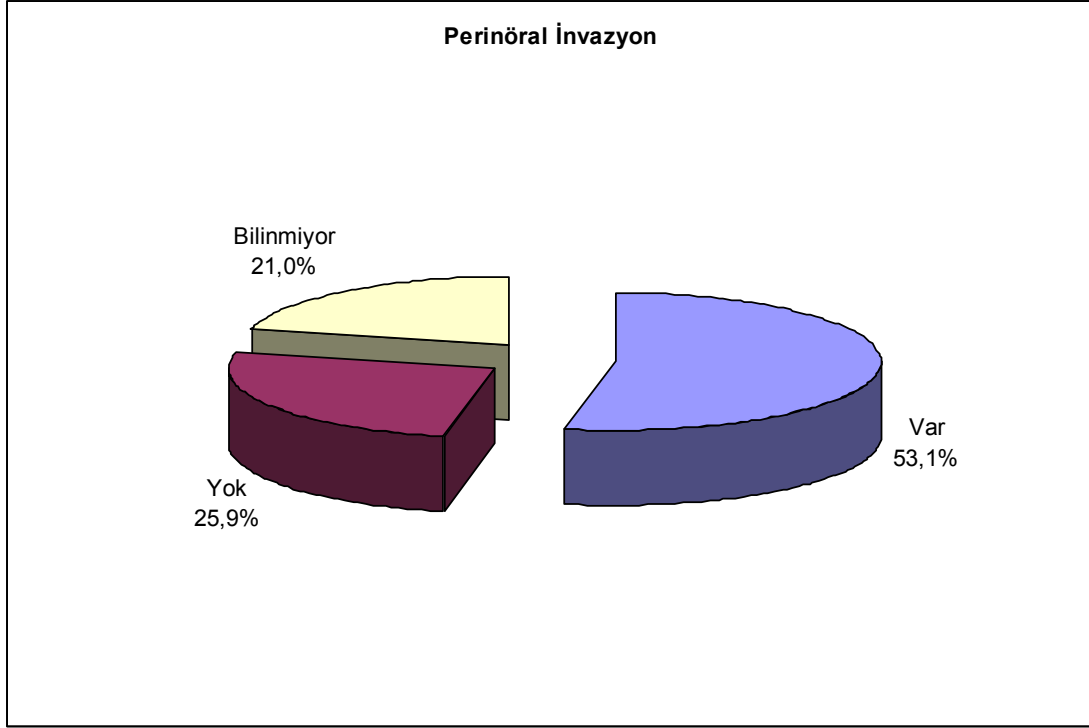




**Şekil 14:** Tromboz faktörlerinin dağılımı



**Şekil 15:** Vasküler invazyon düzeylerinin dağılımı



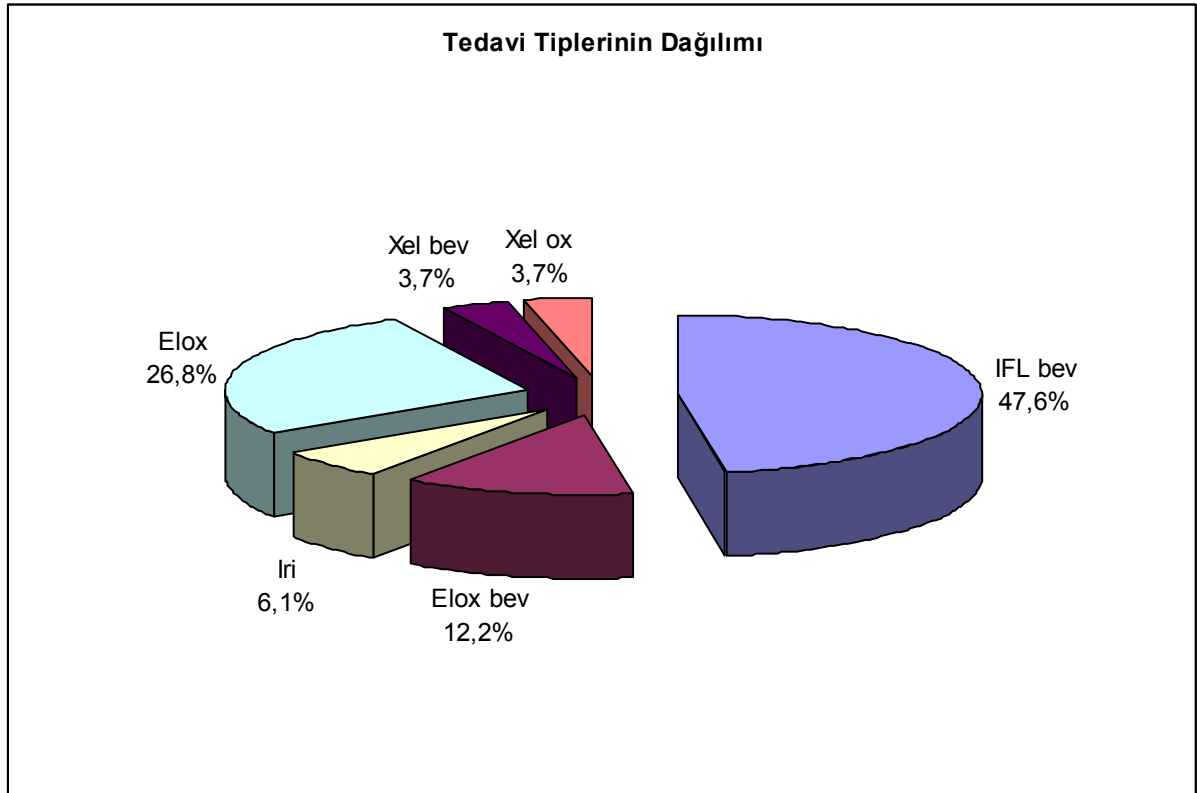
**Şekil 16:** Perinöral invazyon düzeylerinin dağılımı

Çalışmaya alınan hastaların %47, 6'sı (39) IFL bev; %12, 2 (10) Elox bev; %6, 1 (5) Iri; %26, 8 (22) Elox; %3, 7 (3) Xel bev ve %3, 7 (3) Xel ox tedavisi almıştır (Şekil 17). Bevasizumab tedavisi gören %63, 4 (52) olgu; bevasizumab tedavisi görmeyen ise %36, 6 (30) olgu vardır (Tablo 7)

**Tablo 7:** Tedavilerin dağılımı

	n	%	
<b>Tedavi</b>	<b>IFL+bev</b>	39	47,6
	<b>Folfox+ bev</b>	10	12,2
	<b>Iri</b>	5	6,1
	<b>Folfox</b>	22	26,8
	<b>Kap+bev</b>	3	3,7
	<b>Kap+ ox</b>	3	3,7
	<b>Tedavi grup</b>	<b>Bev +</b>	52
	<b>Bev -</b>	30	36,6

IFL:5-florourasil lökoverin infüzyonu, bev:bevasizumab, kap:kapesitabin, Folfox: 5-florourasil, lökoverin, okzaliptin, ox:okzaliptin, iri:irinotekan



**Şekil 17:** Tedavi tiplerinin dağılımı

**Tablo 8:** Yaş ile tromboz faktörlerin ilişkisi

	Yaş	
	r	p
<b>TAFI</b>	0, 014	<b>0, 901</b>
<b>TFPI</b>	-0, 190	<b>0, 087</b>
<b>F1+2</b>	0, 057	<b>0, 609</b>

r: Pearson korelasyon analizi

Yaş ile TAFİ ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmemektedir (r:0, 014; p>0, 05).

Yaş ile TFPI arasında ise negatif yönde (yaş arttıkça TFPI düşüyor) bir ilişki görülmesine rağmen bu istatistiksel olarak anlamlı değildir (r:-0, 190; p:0, 087).

Yaş ile F1+2 arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmemektedir (r:0, 057; p>0, 05). (Tablo 8)

**Tablo 9:** Cinsiyet ile tromboz faktörlerin ilişkisi

	Cinsiyet		p
	Kadın	Erkek	
	Ort±SD	Ort±SD	
<b>TAFI</b>	212, 21±61, 26	191, 18±73, 66	<b>0, 175</b>
<b>TFPI</b>	41, 08±15, 86	48, 12±27, 90	<b>0, 221</b>
<b>F1+2</b>	457, 67±181, 37	447, 28±143, 05	<b>0, 777</b>

• : student t test

Kadın olguların TAFI düzeyleri erkeklere göre daha yüksek bulunmasına rağmen bu istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0, 05).

Cinsiyetlere göre TFPI düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ( $p>0,05$ ).

Cinsiyetlere göre F1+2 düzeyleri arasında yine istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ( $p>0,05$ ). (Tablo 9)

**Tablo 10:** Performans skoru ile tromboz faktörlerin ilişkisi

	Performans skoru		<i>p</i>
	1	2	
	Ort±SD	Ort±SD	
<b>TAFI</b>	206, 52±70, 72	190, 96±69, 35	<b>0, 318</b>
<b>TFPI</b>	48, 95±27, 90	42, 78±21, 04	<b>0, 259</b>
<b>F1+2</b>	410, 20±123, 28	487, 67±174, 19	<b>0, 024*</b>

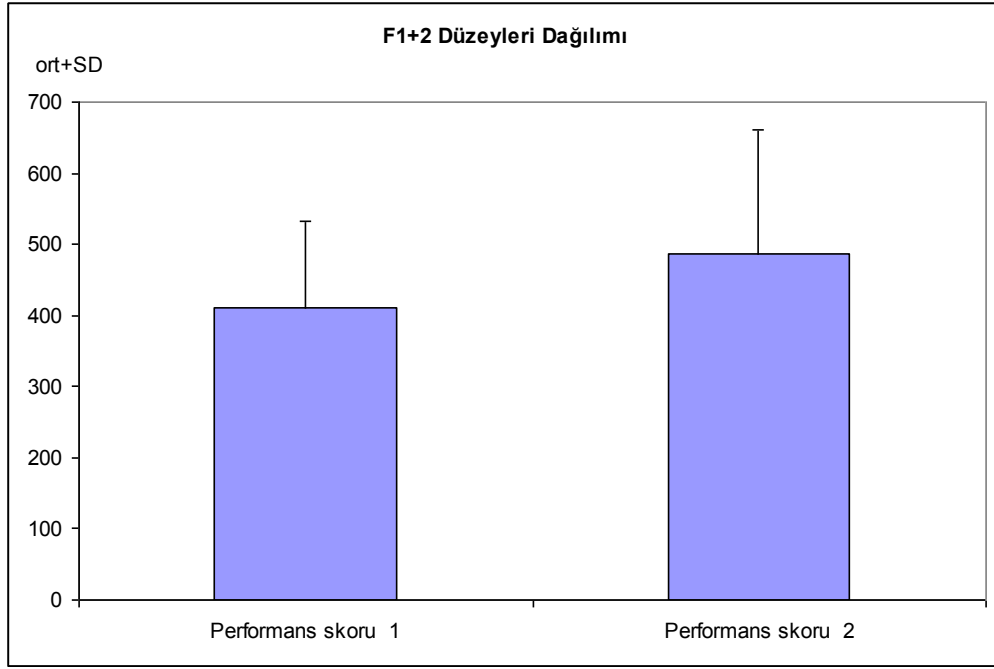
• : student t test

\* $p<0,05$

Performans skoruna göre TAFI ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ( $p>0,05$ ).

Performans skorlarına göre TFPI düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ( $p>0,05$ ).

Performans skoru 2 olan olguların F1+2 düzeyleri performans skoru 1 olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır ( $p>0,05$ ) (Şekil 18) (Tablo 10).



**Şekil 18:** Performans skoruna göre F1+2 düzeylerinin dağılımı

**Tablo 11:** VKİ ile tromboz faktörlerin ilişkisi

	VKİ	
	R	p
<b>TAFİ</b>	-0, 011	<b>0, 925</b>
<b>TFPI</b>	-0, 131	<b>0, 239</b>
<b>F1+2</b>	-0, 100	<b>0, 373</b>

*r: Pearson korelasyon analizi*

VKİ düzeyi ile TAFİ ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmemektedir ( $r:-0, 011$ ;  $p>0, 05$ ).

VKİ ile TFPI arasında ise negatif yönde (BMI arttıkça TFPI düşüyor) zayıf bir ilişki görülmesine rağmen bu istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $r:-0, 131$ ;  $p:0, 087$ ).

VKİ ile F1+2 arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmemektedir ( $r:-0, 100$ ;  $p>0, 05$ ). (Tablo 11)

**Tablo 12:** PKGS ile tromboz faktörlerin ilişkisi

	PKGS süre		<i>p</i>
	< 10 ay	> 10 ay	
	Ort±SD	Ort±SD	
<b>TAFI</b>	197, 56±72, 50	203, 70±74, 82	<b>0, 829</b>
<b>TFPI</b>	33, 40±17, 27	53, 00±34, 11	<b>0, 081</b>
<b>F1+2</b>	396, 58±105, 08	467, 66±183, 23	<b>0, 241</b>

• : student t test

PKGS sınıflamasına göre TAFI ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ( $p>0, 05$ ).

PKGS süresi 10 ay üzeri olan olguların TFPI düzeyleri daha yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0, 05$ ).

PKGS sürelerine göre F1+2 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ( $p>0, 05$ ) (Tablo 12).

**Tablo 13:** Tromboz faktörlerin lokalizasyonlara göre değerlendirmesi

	Lokalizasyon		<i>p</i>
	Kolon	Rektum	
	Ort±SD	Ort±SD	
<b>TAFI</b>	185, 45±65, 73	224, 66±72, 28	<b>0, 016*</b>
<b>TFPI</b>	46, 64±28, 05	43, 84±15, 60	<b>0, 632</b>
<b>F1+2</b>	450, 21±136, 80	452, 058±192, 56	<b>0, 964</b>

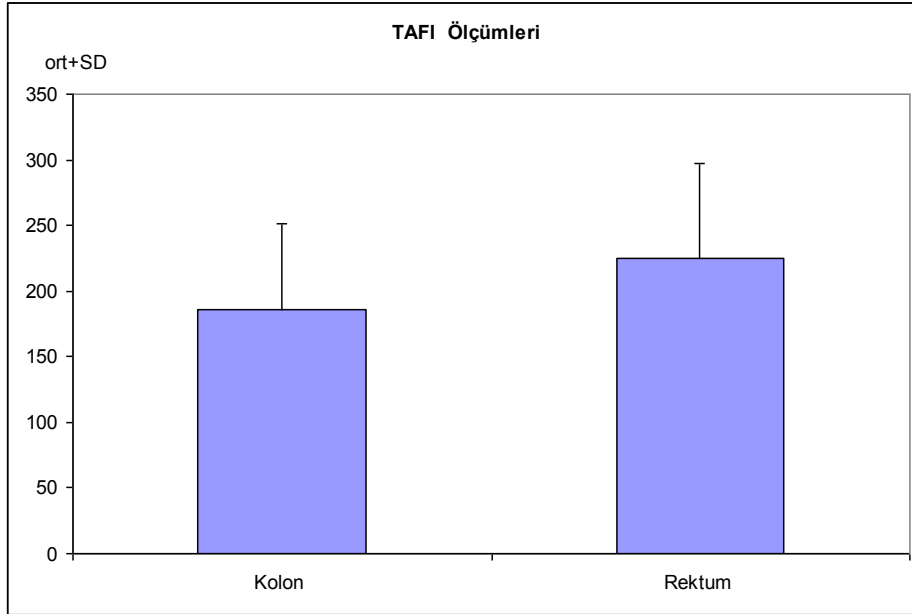
• : student t test

\* $p<0, 05$

Lokalizasyon bölgesi rektum olan olguların TAFI düzeyleri kolon olarak saptanan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p < 0,05$ ).

Lokalizasyon bölgesine göre TFPI düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ( $p > 0,05$ ) (Şekil 19).

Lokalizasyon bölgesine göre F1+2 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ( $p > 0,05$ ) (Tablo 13).



**Şekil 19:** Lokalizasyon bölgelerine göre TAFI düzeylerinin dağılımı

**Tablo 14:** Tromboz faktörlerin metastaz sayılarına göre değerlendirilmesi

	Metastaz sayısı		<i>p</i>
	tek	>1	
	Ort±SD	Ort±SD	
<b>TAFI</b>	195, 62±61, 48	198, 79±71, 63	<b>0, 890</b>
<b>TFPI</b>	44, 96±16, 04	45, 83±25, 74	<b>0, 913</b>
<b>F1+2</b>	486, 86±187, 44	445, 24±151, 51	<b>0, 414</b>

• : student t test



Metastaz sayılarına göre TAFİ ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ( $p>0,05$ ).

Metastaz sayılarına göre TFPI ölçümleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ( $p>0,05$ ).

Metastaz sayılarına göre F 1+2 ölçümleri arasında yine istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ( $p>0,05$ ) (Tablo 14).

**Tablo 15:** Tümör boyutu ile tromboz faktörlerin ilişkisi

	Tümör boyutu	
	<i>r</i>	<i>p</i>
<b>TAFİ</b>	-0,069	<b>0,578</b>
<b>TFPI</b>	0,048	<b>0,695</b>
<b>F1+2</b>	0,061	<b>0,624</b>

*r*: Pearson korelasyon analizi

Tümör boyutu ile TAFİ ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmemektedir ( $r:-0,069$ ;  $p>0,05$ ).

Tümör boyutu ile TFPI ölçümleri ve F1+2 ölçümleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmemektedir ( $r:0,048$ ;  $r:0,061$ ;  $p>0,05$ ) (Tablo 15).

**Tablo 16:** Tromboz faktörlerin histolojik derecelere göre değerlendirilmesi

	Grade				<i>p</i>
	Derece 1	Derece 2	Derece 3	Bilinmiyor	
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	
<b>TAFI</b>	177, 60±72, 96	204, 01±73, 43	189, 61±48, 94	198, 71±81, 60	<b>0, 822</b>
<b>TFPI</b>	29, 57±5, 69	46, 64±25, 89	45, 20±18, 69	50, 18±29, 75	<b>0, 143</b>
<b>F1+2</b>	528, 34±273, 04	431, 54±147, 70	460, 04±176, 15	470, 45±85, 40	<b>0, 520</b>

• : *Oneway Anova test*

Derecelere göre TAFI düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ( $p>0, 05$ ).

Derecelere göre TFPI düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ( $p>0, 05$ ); ancak Grade 2 ve 3 deki TFPI ölçümlerinde görülen yükseklik dikkat çekici düzeydedir.

Derecelere göre F1+2 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ( $p>0, 05$ ) (Tablo 16).

**Tablo 17:** Tromboz faktörlerin vasküler invazyona göre değerlendirilmesi

	Vasküler invazyon			p
	Var	Yok	Bilinmiyor	
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	
<b>TAFI</b>	199, 36±70, 30	200, 10±62, 38	195, 31±79, 75	<b>0, 974</b>
<b>TFPI</b>	45, 18±24, 54	41, 19±20, 41	49, 59±28, 42	<b>0, 616</b>
<b>F1+2</b>	435, 77±156, 46	497, 29±220, 10	473, 52±98, 27	<b>0, 273</b>

• : student t test

Bilinmeyenler değerlendirme dışı bırakılmıştır, sadece tabloda

gösterilmiştir.

Vasküler invazyona göre TAFI düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir (p>0, 05).

Vasküler invazyona göre TFPI düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir (p>0, 05).

Vasküler invazyon görülen ve görülmeyen olguların F1+2 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir (p>0, 05) (Tablo 17)

**Tablo 18:** Tromboz faktörlerin perinöral invazyona göre değerlendirilmesi

	Perinöral invazyon			p
	Var	Yok	Bilinmiyor	
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	
<b>TAFI</b>	199, 85±63, 87	198, 49±80, 45	195, 86±77, 25	<b>0, 942</b>
<b>TFPI</b>	45, 82±26, 34	41, 47±18, 40	49, 72±27, 52	<b>0, 499</b>
<b>F1+2</b>	422, 17±123, 52	503, 01±229, 92	462, 47±105, 49	<b>0, 144</b>

• : student t test

Bilinmeyenler değerlendirme dışı bırakılmıştır, sadece tabloda

gösterilmiştir.

Perinöral invazyona göre TAFI düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ( $p>0,05$ ).

Perinöral invazyona göre TFPI düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ( $p>0,05$ ).

Perinöral invazyon görülen ve görülmeyen olguların F1+2 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ( $p>0,05$ ) (Tablo 18).

**Tablo 19:** CEA, hemoglobin ve hematokrit düzeylerinin tromboz faktörleri ile ilişkisi

	CEA		Hemoglobin		Trombosit	
	r	p	r	p	r	p
<b>TAFI</b>	0,033	<b>0,768</b>	-0,020	<b>0,681</b>	-0,200	<b>0,072</b>
<b>TFPI</b>	0,115	<b>0,303</b>	0,180	<b>0,105</b>	-0,126	<b>0,261</b>
<b>F1+2</b>	-0,070	<b>0,530</b>	0,084	<b>0,455</b>	-0,017	<b>0,882</b>

r: Pearson korelasyon analizi

CEA ile TAFI ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmemektedir ( $r:0,033$ ;  $p>0,05$ ). CEA ile TFPI arasında ise pozitif yönde (CEA arttıkça TFPI artıyor) zayıf bir ilişki görülmesine rağmen bu istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $r:0,115$ ;  $p>0,05$ ). CEA ölçümleri ile F1+2 arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmemektedir ( $r:-0,070$ ;  $p>0,05$ ).

Hemoglobin ile TAFI ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmemektedir ( $r:-0,020$ ;  $p>0,05$ ). Hemoglobin ile TFPI arasında ise pozitif yönde (Hemoglobin arttıkça TFPI artıyor) zayıf bir ilişki görülmesine rağmen bu istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $r:0,180$ ;  $p>0,05$ ). Hemoglobin ölçümleri ile F1+2 arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmemektedir ( $r:0,084$ ;  $p>0,05$ ).

Trombosit ile TAFI arasında negatif yönde ilişki görülmesine rağmen bu istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $r:-0,200$ ;  $p>0,05$ ). Trombosit ile TFPI ve F1+2 arasında ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmemektedir ( $r:-0,126$ ;  $r:-0,017$ ;  $p>0,05$ ) (Tablo 19).

**Tablo 20:** Tromboz faktörlerin tedaviye göre değerlendirilmesi

	Tedavi		<i>p</i>
	Bev +	Bev -	
	Ort±SD	Ort±SD	
<b>TAFI</b>	202, 13±66, 65	191, 83±76, 21	<b>0, 524</b>
<b>TFPI</b>	48, 45±27, 12	40, 99±18, 92	<b>0, 188</b>
<b>F1+2</b>	447, 32±137, 32	456, 90±186, 74	<b>0, 791</b>

• : *student t test*

Tedavi şekline göre TAFI düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ( $p>0, 05$ ).

Tedavi şekline göre TFPI düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ( $p>0, 05$ ).

Tedavi şekline göre F1+2 ölçümleri arasında yine istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ( $p>0, 05$ ) (Tablo 20).

#### **4. TARTIŞMA**

Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde takip edilen 28 kadın, 54 erkek toplam 82 ileri evre kolorektal kanser hastası çalışmamıza dahil edildi. Hastaların yaş aralığı 24-76 yaş olup yaş ortalaması 56 idi. ELISA yöntemi ile değerlendirilen TAFI, TFPI VE F 1+2 düzeyleri hasta grubunda sırasıyla %69, %71 ve %96 oranlarında normalin üzerinde bulundu.

Hemostazda fibrinolizis ve koagülasyon arasındaki dengede önemli bir molekül olan olan TAFI hastaların %69'unda yüksek bulunmaktadır (184). Başlangıçta inflamatuvar hatalıklar ve sepsiste yüksek düzeyleri saptanan TAFI ilerleyen çalışmalarla beraber diyabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalıkları, sürekli diyaliz tedavisi gören pek çok hasta grubunda ve kanser hastalarında sağlıklı popülasyona göre yüksek oranlardadır (190). Günümüzde TAFI'nin pıhtı lizis zamanını uzatarak trombotik olaylar için bir risk faktörü olduğu ve fibrinolizisin düzenleyici molekülü olduğu kabul edilmektedir (197).

Çalışmamızdaki hastaların ileri evre kolorektal kanser hastaları ve maligniteler sırasında gelişen hiperkoagülabl durum ile beraber değerlendirildiğinde bulgumuz literatür ile uyumlu idi. TAFI düzeyleri ile seks hormonları arasında ilişki mevcuttur. Fertil dönemdeki kadınlarda, östrojen replasman tedavisi alanlarda ve gebelikte TAFI düzeyleri yüksektir (199,202). Çalışmamızda kadın hastalarda erkek hastalara oranla TAFI daha yüksek saptandı ve bu literatür ile uyumlu olarak değerlendirildi. Kadın kanser hastalarında özellikle gebelik durumu mevcutsa artmış trombojenezis ve tromboemboli riskini göstermesi açısından TAFI ilerleyen zamanda bir belirteç olarak kullanılabilir.

Rektum kanseri genetik, biyoloji ve davranış farklılığı nedeniyle kolon kanserlerinden ayrı olarak değerlendirilmekte ve tedavi modaliteleri değişmektedir. Çalışmamızda rektum kanseri hastalarında TAFI düzeyleri kolonun diğer bölgelerine göre yüksek bulundu. Aynı evre, benzer histopatolojik bulgulara sahip hastalarda rektum bölge tümörlerinde kolonun diğer bölgelerinde gelişen tümörlere oranla sağkalım oranları daha düşüktür.

Trombojenezisin prognoz, sağkalım ve metastaz sürecindeki önemi bilinmektedir (254). Rektum kanser hastalarında TAFI düzeyleri yapılacak prospektif çalışmalar ile prognostik bir belirteç olarak literatürde yer alabilir. Trombosit sayısında artma ile tromboemboli riski artmakta olup günümüzde artmış trombosit sayısı tromboemboli riski için prediktiftir. Bu yönden değerlendirilecek olursa artmış TAFI düzeyleri KRK hastalarının tromboemboli riski yönünden değerlendirilmesinde kullanılabilir.

Doku faktörü kanser gelişimi ve prognozunda önemlidir (68). TFPI DF'nün başlattığı yolakta inhibitör etkisi olan bir moleküldür. KRK dahil olmak üzere malign hastalıklarda TFPI artmış DF sonucunda yüksek oranda saptanmıştır. Çalışmamızda hastaların %71'nde TFPI düzeyleri normalin üstünde idi ve bu bulgumuz literatürle uyumluydu. Yaş ile TFPI düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olmasada zayıf bir negatif ilişki vardı. İleri yaş tromboemboli için bir risk faktörü olduğu için bu literatürle uyumlu değildi. KRK hastalarında tümörün histopatolojik derecesinin prognostik önemi vardır (12). Çalışmamızda histolojik derecesi 2, 3 olan KRK hastalarında TFPI düzeyleri yüksekti. Histolojik yüksek derece nedeni ile kötüleşmeye eğilimli olan prognoza DF ile tetiklenen trombotik süreçinde katkısı olmaktadır.

CEA düzeylerinin preoperatif dönemde yüksek olması, tedavi sonrası istenilen düzeylere düşme olmaması KRK hastalarında kötü prognostik faktördür (255). Çalışmamızda CEA düzeyleri ile TFPI düzeyleri arasında zayıf olmakla beraber pozitif bir ilişki bulundu. Bu bulgu TFPI'nin CEA gibi sensitivite ve spesifitesi üzerine yapılacak çalışmalarla günlük pratiğe uygulanabilir bir parametre olabileceğini düşündürmektedir.

Yüksek hemoglobin düzeyleri artmış tromboemboli riski ile beraberdir. TFPI büyük oranda endotelden salınmaktadır (230). Yüksek hemoglobin düzeyleri, polisitemiye bağlı endotel hasarına, malign hücreler tarafından yapılan endotel hasarında ilave olması sonucunda kanser hastalarında TFPI düzeyleri daha yüksek olmaktadır. Bu durum hiperkoagulabl durumu göstermektedir.

F 1+2 yapılan çalışmalarda tromboz tanısında en sık kullanılan parametreler olan D-dimer ve fibrin yıkım ürünlerine göre daha güvenilir bulunmuş ve günümüzde güvenilir bir parametre olarak kabul edilmektedir (241). Maligniteye bağlı nedenlerle opere edilen kolorektal hasta grubunda benign hastalıklara bağlı olarak opere edilen hastalara oranla daha yüksek orandadır (253). Metastatik KRK hastalarında metastatik olmayan hastalara oranla daha yüksektir. Çalışmamızda F 1+2 düzeyleri hastaların %96'nda yüksek bulundu. Bu bulgumuz hastalarımızın ileri evre KRK hastaları olduğu düşünülecek olursa bu literatür ile uyumlu idi.

Günümüzde kanser hastalarında prognostik faktör olarak hastalığın evresi ve hastanın performans durumu ilk sıralardadır (15). Çalışmamızda performans durumu ECOG 2 olan hastalarda F 1+2 düzeyleri performans durumu ECOG 0, 1 olan hastalara oranla daha yüksek bulundu. Genel durumun kötüleşmesi ile hastaların mobilizasyonu azalmaktadır. Bu

tromboemboli için önemli bir risk faktörü olup maligniteye özellikle ileri evre hastalıklara bağlı artmış trombojenize katkıda bulunmaktadır. Hastaların tamamına yakınında (%96) F 1+2 yüksek bulunması trombotik sürecin önemli bir göstergesi olarak düşünülmüştür.

Tromboembolizm kanser hastalarında yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkileri olan ciddi ve ölümcül bir durumdur. Patofizyolojisi net aydınlatılmamakla beraber malignite ile beraber pek çok faktöre bağlı olarak gelişen hiperkoagulabl durum, temeli oluşturmaktadır. Bu durum başka risk faktörlerinde ilavesi ile daha kompleks olmaktadır. TE kanser hastalarında ciddi mortalite ve morbidite sebebi olup tedavide gecikmelere veya tedavinin kesilmesine sebep olmaktadır (256).

Tüm kontrollü geniş çalışmalarda DMAH veya fondaparinux ile yapılan tromboproflaksi TE önlenmesinde sadece minimal kanama riskinde az artış ile beraber etkin bulunmuştur (257,258). Fakat kemoterapi, radyoterapi, hormonoterapi alan, santral venöz kateteri olan hastalarda uzun süreli tromboproflaksi konusunda henüz yeterli kanıt yoktur (259). Kanser hastalarında tromboproflaksi kararında hasta özellikleri ön plana çıkmaktadır. Özellikle TE öyküsü, kalıtsal trombofili, ileri yaş, obezite, immobilitate, cerrahi, hipervizkosite sendromu, talidomide-lenolidomid kullanımı yüksek risk grubunu oluşturmaktadır. Plasebo kontrollü geniş çalışmada DMAH veya fondaparinux ile yapılan tromboproflaksi sonucunda TE riskinde anlamlı azalma bulunmuştur (260,261).

Kanser hastalarında TE önlenmesi ve tedavisi konusunda güncelde en sık kullanılan rehberler ASCO, NCCN, ESMO, AIOM ve FNCLCC'dir. Bu rehberlerde çoğu konuda uzlaşa sağlanmıştır. Hastaneye yatırılan tüm kanser hastalarına ASCO ve NCCN tromboproflaksi önerirken AIOM ve ESMO risk değerlendirilmesini, birinci sırada ise immobilitenin değerlendirilmesini önermektedir. Büyük cerrahi girişim yapılacak kanser hastalarında tüm rehberler rutin tromboproflaksi önermektedir. Cerrahi işlemden en az 30 dakika önce proflaksinin yapılması gerekmektedir. Cerrahi sonrası dönemde tromboproflaksinin 4 haftaya uzatılması güvenli ve daha etkin bulunmuştur (262). Bu verilerin ışığı altında ASCO kalıntı kanser dokusu, TE öyküsü ve obezite varlığında tromboproflaksinin 4 haftaya kadar uzatılmasını önermektedir. NCCN ilave olarak 60 yaş üzeri ise, ileri evre kanser varsa, iki saatten uzun süren operasyonlarda ve üç günü aşan yatak istirahati olursa tromboproflaksiyi 4 haftaya kadar uzatılması gerektiğini belirtmiştir. Risk faktörleri yoksa hasta mobilize olana kadar proflaksi yeterli görülmektedir. Tüm rehberler bu durumda sırasıyla DMAH, fondaparinux ve UFH önermektedirler. Tüm rehberler hareketli



kanser hastalarında tromboproflksi yapılmasının bu konuda yapılan çalışmalardaki çelişkili sonuçlardan dolayı önermemektedir. Fakat bu konuda yakın gelecekte TE riski belirlemedeki yeni yöntemler nedeni ile değişiklikler olacaktır. Santral venöz kateteri olan hastalarda %4 oranında tromboz gelişmektedir. Fakat bu hastalarda rutin proflaksi önerilmemektedir.

ASCO'nun bu konuda bir önerisi yok iken diğer rehberler risk değerlendirilmesi yapılmasının gerektiğini belirtmişlerdir. Başlangıç tedavisi ve idame tedavide rehberler arasında büyük farklar yoktur. ASCO başlangıçta 5-10 gün DMAH, NCCN hasta özelliklerine göre DMAH, fondaparinux veya UFH, ESMO vücut ağırlığına göre DMAH ve eğer kreatin klerensi 30 ml/dk altında ise kan faktör Xa takibi, FNLLCC 10 gün DMAH, fondaparinux, UFH, eğer böbrek yetmezliği varsa erken dönemde K vitamini antagonistleri (VKA) önermektedir. İdame tedavide ise DMAH VKA göre daha etkin ve güvenli bulunmuştur (263,264).Tüm rehberlerde uzun dönem tedavide DMAH kullanılması gerektiğini belirtmişlerdir. ASCO ve FNCLCC uzun dönem tedavide DMAH kullanılmıyorsa VKA kullanımında sakınca görmemişlerdir. NCCN ileri öneri olarak uzun dönem tedavide VKA kullanılacaksa INR 2 olana kadar en az 5-7 gün olmak üzere DMAH ile beraber VKA kullanılması gerektiğini önermiştir. Tedavinin süresi konusunda da uzlaşma vardır. ASCO en az 6 ay, ESMO en az 3 ay olmak üzere ideal olarak 6 ay, NCCN eğer DVT gelişmişse 3 ay pulmoner emboli gelişmiş ise 6 ay süreli tedavi önermektedir. Fakat metastatik hastalık varlığında ve kemoterapi alıyorsa sürenin uzatılabilir. Trombolitik tedavi oluşan trombüsü hızlı bir şekilde beraberinde artmış kanama riski ile birlikte çözmektedir (265). Bundan dolayı tüm rehberlerde sadece hayatı veya ekstremitayı tehdit eden durumlarda trombolitik tedaviye başvurulması gerektiği belirtilmiştir. Tedavi altında iken bile kanser hastalarında TE gelişme riski yüksektir. Tekrarlayan TE durumunda eğer hasta VKA alıyorsa INR 2 olana kadar DMAH ile beraber tedavi INR normal ise DMAH, fondaparinux veya UFH'e geçilmelidir. DMAH tedavisi altında ise hastada yüksek doz DMAH veya VKA tedavisine geçilebilir. TE tanısı için tüm rehberlerin ortak görüşü uygun radyolojik işlemdir. İdiyopatik TE ise rutin kanser taraması önerilmemektedir fakat bu klinisyenin görüşüne bırakılmalıdır.

Son 10 yılda kanser hastalarında gelişen trombozis ile ilgili gideek artan sıklıkta yapılan çalışmalar sonucunda proflaksi ve tedavide önemli yol alınmıştır. Çoğu konuda genel bir uzlaşma var olmasına rağmen hala cevap bekleyen sorular vardır. Bunlardan birinci sırada yer alan ayaktan tedavi alan, hareketli kanser hastalarında proflaksi uygulanacak grubun

tespitidir. Bu alanda risk modeli veya biyobelirteç temelli bir yaklaşım gereklidir. Özellikle çalışmamızda da değerlendirilen moleküllerinde arasında olduğu belirteçlerle ilgili çalışmalar gelecekte risk belirlemede önemli yer alacaktır. Hastaneye yatırılan kanser hastalarında TE profilaksisi ile ilgili genel uzlaşma vardır fakat bu konudaki veriler TE profilaksisi ile ilgili yapılan çalışmalardaki kanser hastalarından oluşan subgrup analizleri ile olmuştur. Kanser hastalarından oluşan geniş katılımlı çalışmalar ile hangi kanser tipinde hangi antikoagülan tedavi? Sorusunun cevabında bulunabilir. Tedavi süresi genelde 6 ay olarak kabul edilmesine rağmen bazı durumlarda bu uzatılmaktadır. Uzatılmış tedavinin uygulanacağı hastaların tespiti klinisyenin deneyimi ve bilgisi ile değil belli bir risk saptaması ile yapılmalıdır. Tedavi altında iken bile gelişen TE sıklığının fazla olması nedeniyle yeni geliştirilecek ajanlara ihtiyaç vardır. Radyolojik tetkiklerin gelişmesi ve yaygınlaşması ile asemptomatik TE tanısı artmıştır. Bu hastalarda günümüzde nasıl bir yaklaşım olması gerektiği açık değildir.

## **5. SONUÇ VE ÖNERİLER**

TE gelişen hastalarda sağkalımın azalması ve yaşam kalitesinin kötüleşmesinin kesin verilerle gösterilmesinin ardından kanser ve trombozis konusunda çalışmalar hızlanmıştır. Kanserin ve beraberindeki kansere bağlı olan veya olmayan risk faktörlerinin artmış TE riski nedeni ile tüm kanser hastaları tedavi ve takip süresince TE yönünden detaylı sorgulanmalıdır. Sadece klinisyenlerin değil tedavi ve takipte görev alan herkesin, hasta ve hasta yakınlarında bu konuda bilgilendirilmesi önemlidir. Radyolojik tanı günümüzde en geçerli olanıdır ve bu konuda bir şüphe halinde deneyimli bir ekiple değerlendirme yapılmalıdır. Laboratuvar TE tanısında klinik ve radyolojiden sonra gelmektedir fakat ilerleyen dönemde uygun belirteçlerin bulunması ile risk tespitinde, tanıda ve tedaviye yanıt değerlendirilmesinde yer alacaktır. Günümüzde herhangi bir risk skorlama sistemi yoktur. Güncel çalışmalarda pek çok biyobelirteç kanser hastalarında TE riski saptanması için araştırılmıştır, fakat hiçbiri bir biyobelirteç olarak onaylanmamıştır Bu konuda güncel gelişmeler takip edilmeli ve uygulamaya geçilmelidir.

## **KAYNAKLAR:**

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Smigal C, Thun MJ, et al. Cancer statistic, 2007. CA Cancer J Clin 2007;57(1):43-66.
2. Compton CC. Colorectal carcinoma: diagnostic, prognostic, and molecular features. Mod Pathol 2008;16(4):376-88.
3. Kuşakçioğlu Ö. Kolorektal Kanser Hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2003:1-27.
4. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistic, 2009. CA Cancer J Clin 2009;49(1):33-64.
5. <http://www.saglik.gov.tr/TR/BelgeGoster.aspx>, Sağlık Bakanlığı Web Sitesi.
6. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007. CA Cancer J Clin 2007;57(1):43.
7. Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, et al. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. N Engl J Med 2000;343(3):162.
8. Nelson RL, Dollear T, Freels S, Persky V. The relation of age, race, and gender to the subsite location of colorectal carcinoma. Cancer 1997;80(2):193
9. Cusack JC, Giacco GG, Cleary K, et al. Survival factors in 186 patients younger than 40 years old with colorectal adenocarcinoma. J Am Coll Surg 1996;183(2):105.
10. Messerini L, Palomba A, Zampi G. Primary signet-ring cell carcinoma of the colon and rectum. Dis Colon Rectum 1995;38(11):1189.
11. Compton CC. Surgical Pathology of Colorectal Cancer. Totowa, NJ: Humana Press, 2002
12. Greene F, Stewart A, Norton H. A new TNM staging strategy for node-positive (stage III) colon cancer: an analysis of 50,042 patients. Ann Surg. 2002;236(4):416.
13. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med 2000;124(7):979.
14. Cusack JC, Giacco GG, Cleary K, et al. Survival factors in 186 patients younger than 40 years old with colorectal adenocarcinoma. J Am Coll Surg 1996;183(2):105.
15. Jeffers MD, O'Dowd GM, Mulcahy H, et al. The prognostic significance of immunohistochemically detected lymph node micrometastases in colorectal carcinoma. J Pathol 1994;172(2):183.

- 16.** Ahlquist DA, Hara AK, Johnson CD. Computed tomographic colography and virtual colonoscopy. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 1997;7(3):439.
- 17.** Benson AB, 3rd, Choti MA, Cohen AM, et al. NCCN Practice Guidelines for Colorectal Cancer. *Oncology (Huntingt)* 2000;14(11A):203.
- 18.** Benson AB, 3rd, Schrag D, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(16):3408.
- 19.** Taylor WE, Donohue JH, Gunderson LL, et al. The Mayo Clinic experience with multimodality treatment of locally advanced or recurrent colon cancer. *Ann Surg Oncol* 2002;9(2):177.
- 20.** Temple LK, Hsieh L, Wong WD, et al. Use of surgery among elderly patients with stage IV colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(17):3475.
- 21.** Khorana AA. Malignancy, thrombosis and Trousseau: the case for an eponym. *J Thromb Haemost* 2003;1:2463–5.
- 22.** Monreal M, Lensing AW, Prins MH, et al. Screening for occult cancer in patients with acute deep vein thrombosis or pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2004;2:876–81.
- 23.** Hettiarachchi RJ, Lok J, Prins MH, Buller HR, Prandoni P. Undiagnosed malignancy in patients with deep vein thrombosis: incidence, risk indicators, and diagnosis. *Cancer* 1998;83:180–5.
- 24.** Sack GH Jr, Levin J, Bell WR. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiologic, and therapeutic features. *Medicine (Baltimore)* 1977; 56: 1–37.
- 25.** Nand S, Fisher SG, Salgia R, Fisher RI. Hemostatic abnormalities in untreated cancer incidence and correlation with thrombotic and hemorrhagic complications. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1998–2003.
- 26.** Rickles FR, Edwards RL. Activation of blood coagulation in cancer: Trousseau's syndrome revisited. *Blood* 1983; 62: 14–31.
- 27.** Bick RL. Disseminated intravascular coagulation: pathophysiological mechanisms and manifestations. *Semin Thromb Hemost* 1998; 24: 3–18.
- 28.** Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 585–593.
- 29.** Shen VS, Pollak EW. Fatal pulmonary embolism in cancer patients: is heparin prophylaxis justified? *South Med J* 1980; **73**: 841–43.

- 30.** Levitan N, Dowlati A, Remick SC, et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy: risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)* 1999; **78**: 285–91.
- 31.** Monreal M, Lensing AW, Prins MH, et al. Screening for occult cancer in patients with acute deep vein thrombosis or pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2004;2:876–81.
- 32.** Levitan N, Dowlati A, Remick SC, et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)* 1999; **78**:285
- 33.** Sorensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; **343**: 1846–1850.
- 34.** Ambrus JL, Ambrus CM, Mink IB, Pickren JW. Causes of death in cancer patients. *J Med* 1975;6:61–4.[9] Mao C, Domenico DR, Kim K, Hanson DJ, Howard JM. Observations
- 35.** Svendsen E, Karwinski B. Prevalence of pulmonary embolism at necropsy in patients with cancer. *J Clin Pathol* 1989;42:805–9.
- 36.** Mao C, Domenico DR, Kim K, Hanson DJ, Howard JM. Observations on the developmental patterns and the consequences of pancreatic exocrine adenocarcinoma. Findings of 154 autopsies. *Arch Surg*.1995;130:125–34.
- 37.** Otten HM, Prins MH. Venous thromboembolism and occult malignancy. *Thromb Res* 2001; **102**: V187–94.
- 38.** Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005; **293**: 715–22.
- 39.** Agnelli G, Bergqvist D, Cohen A, et al. A randomized doubleblind study to compare the efficacy and safety of fondaparinux with dalteparin in the prevention of venous thromboembolism after high-risk abdominal surgery: the Pegasus study. In: Programs and abstracts of the XIX Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Birmingham, UK; July 12–18, 2003. Malden: Blackwell Publishing, 2003 (abstr).
- 40.** Prandoni P, Piccioli A, Girolami A. Cancer and venous thromboembolism: an overview. *Haematologica* 1999; **84**: 437–45.
- 41.** Di Carlo V, Agnelli G, Prandoni P, et al. Dermatan sulphate for the prevention of postoperative venous thromboembolism in patients with cancer. DOS (Dermatan sulphate in Oncologic Surgery) Study Group. *Thromb Haemost* 1999;82:30–4.
- 42.** Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002; **346**: 975–80.

- 43.** Cuzick J, Powles T, Veronesi U, et al. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. *Lancet* 2003;361:296–300.
- 44.** Pritchard KI, Paterson AH, Paul NA, Zee B, Fine S, Pater J. Increased thromboembolic complications with concurrent tamoxifen and chemotherapy in a randomized trial of adjuvant therapy for women with breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Breast Cancer Site Group. *J Clin Oncol* 1996;14:2731–7.
- 45.** Otten HMMB, Mathijssen J, ten Cate H, et al. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy: an underestimated phenomenon. *Arch Intern Med* 2004; **164**: 190–94.
- 46.** Cheruku R, Tapazoglou E, Ensley J, et al. The incidence and significance of thromboembolic complications in patients with high-grade gliomas. *Cancer* 1991;**68**:2621–24.
- 47.** Goodnough LT, Saito A, Manni A, et al. Increased incidence of thromboembolism in stage IV breast cancer patients treated with a five-drug chemotherapy regimen: a study of 159 patients. *Cancer* 1984.54 1281-85
- 48.** Prichard KI, Paterson AHG, Paul NA, et al. Increased thromboembolic complication with concurrent tamoxifen and chemotherapy in a randomized trial of adjuvant therapy for women with breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; **14**: 2731–37.
- 49.** Deitcher SR, Gomes MPV. The risk of venous thromboembolic disease associated with adjuvant hormone therapy for breast carcinoma. *Cancer* 2004; **101**: 439–49.
- 50.** Goldhaber SZ. Tamoxifen: preventing breast cancer and placing the risk of deep vein thrombosis in perspective. *Circulation* 2005; **111**: 539–41.
- 51.** Cavo M, Zamagni E, Cellini C, et al. Deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving first-line thalidomide-dexamethasone therapy. *Blood* 2002;100:2272–3.
- 52.** Zangari M, Anaissie E, Barlogie B, et al. Increased risk of deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving thalidomide as chemotherapy. *Blood* 2001;98:1614.
- 53.** Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Lyman GH. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer* 2005 104:2822–9.
- 54.** Rogers 2nd JS, Murgu AJ, Fontana JA, Raich PC. Chemotherapy for breast cancer decreases plasma protein C and protein S. *J Clin Oncol* 1988;6:276–81.
- 55.** Kindler HL, Friberg G, Singh DA, et al. Phase II trial of bevacizumab plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8033–40.

- 56.** Shah MA, Ilson D, Kelsen DP. Thromboembolic events in gastric cancer: high incidence in patients receiving irinotecan-and bevacizumab-based therapy 10.1200/JCO. 2005. 81. 908. *J Clin Oncol* 2005;23:2574–6.
- 57.** Bern MM, Lokich JJ, Wallach SR, et al. Very low dose of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters: a prospective trial. *Ann Intern Med* 1990;112 423–28.
- 58.** Verso M, Agnelli G. Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3665–75.
- 59.** Monreal M, Alastrue A, Rull M, et al. Upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients with venous access devices prophylaxis with a low molecular weight heparin *Thromb Haemost* 1996; 75: 251–53.
- 60.** Svendsen E, Karwinski B. Prevalence of pulmonary embolism at necropsy in patients with cancer. *J Clin Pathol* 1989;42:805–9.
- 61.** Levitan N, Dowlati A, Remick SC, et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:285–91.
- 62.** Falanga A, Barbui T, Rickles FR, Levine MN. Guidelines for clotting studies in cancer patients. *Thromb Haemost* 1993; 70: 343–50.
- 63.** Rickles FR, Falanga A. Molecular basis for the relationship between thrombosis and cancer. *Thromb Res* 2001; 102: V215–24.
- 64.** Falanga A, Donati MB. Pathogenesis of thrombosis in patients with malignancy. *Int J Hematol* 2001; 73: 137–44.
- 65.** Falanga A. Tumor cells prothrombotic properties. *Haemostasis* 2001;31:1–4.
- 66.** Falanga A, Rickles F. Pathophysiology of the thrombophilic state in cancer patients. *Semin Thromb Haemost* 1999;25:173–182.
- 67.** Gale AJ, Gordon SG. Update on tumor cell procoagulant factors. *Acta Haematol* 2001; 106: 25–32.
- 68.** Nakasaki T, Wada H, Shigemori C, et al. Expression of tissue factor and vascular endothelial growth factor is associated with angiogenesis in colorectal cancer. *Am J Hematol* 2002; 69: 247–254.
- 69.** Seto S, Onodera H, Kaido, et al. Tissue factor expression in human colorectal carcinoma: correlation with hepatic metastasis and impact on prognosis. *Cancer* 2000; 88: 295–3
- 70.** Shigemori C, Wada H, Matsumoto K, Shiku H, Nakamura S, Suzuki H. Tissue factor expression and metastatic potential of colorectal cancer. *Thromb Haemost* 1998; 80: 894–898.



- 71.** Contrino J, Hair G, Kreutzer DL, Rickles FR. In situ detection of tissue factor in vascular endothelial cells: correlation with the malignant phenotype of human breast disease. *Nat Med* 1996; 2:209–215.
- 72.** Ueno T, Toi M, Koike M, Nakamura S, Tominaga T. Tissue factor expression in breast cancer tissues: its correlation with prognosis and plasma concentration. *Br J Cancer* 2000; 83: 164–170.
- 73.** Yu J, Rak J. Shedding of tissue factor (TF)-containing microparticles rather than alternatively spliced TF is the main source of TF activity released from human cancer cells. *J Thromb Haemost* 2004;2:2065–2067.
- 74.** Eiseman G, Stefanini M. Thromboplastic activity of leukemic white cells. *Proc Soc Exp Biol Med* 1954;86:763–5.
- 75.** Gralnick HR, Abrell E. Studies of the procoagulant and fibrinolytic activity of promyelocytes in acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol* 1973;24:89–99.
- 76.** Shoji M, Hancock WW, Abe K, et al. Activation of coagulation and angiogenesis in cancer: immunohistochemical localization in situ of clotting proteins and vascular endothelial growth factor in human cancer. *Am J Pathol* 1998;152:399–41.
- 77.** Poon RT, Lau CP, Ho JW, Yu WC, Fan ST, Wong J. Tissue factor expression correlates with tumor angiogenesis and invasiveness in human hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2003; 9:5339–5345.
- 78.** Kakkar AK, Chinswangwatanakul V, Lemoine NR, Tebbutt S, Williamson RC. Role of tissue factor expression on tumour cell invasion and growth of experimental pancreatic adenocarcinoma. *Br J Surg* 1999; 86: 890–894.
- 79.** Bugge TH, Xiao Q, Kombrinck KW, et al. Fatal embryonic bleeding events in mice lacking tissue factor, the cell-associated initiator of blood coagulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93: 6258–6263.
- 80.** Rong Y, Post DE, Pieper RO, Durden DL, Van Meir EG, Brat DJ. PTEN and hypoxia regulate tissue factor expression and plasma coagulation by glioblastoma. *Cancer Res* 2005;65:1406–13.
- 81.** Yu JL, May L, Lhotak V, et al. Oncogenic events regulate tissue factor expression in colorectal cancer cells: implications for tumor progression and angiogenesis 10.1182/blood-2004-05-2042. *Blood* 2005;105:1734–41.
- 82.** Rauch U, Antoniak S, Boots M, et al. Association of tissue-factor upregulation in squamous-cell carcinoma of the lung with increased tissue factor in circulating blood. *Lancet Oncol* 2005;6:254.

- 83.** 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;4:529–35.
- 84.** Levitan N, Dowlati A, Remick SC, et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:285–91.
- 85.** Giesen PL, Rauch U, Bohrmann B, et al. Blood-borne tissue factor: another view of thrombosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:2311–5.
- 86.** Wolf P. The nature and significance of platelet products in human plasma. *Br J Haematol* 1967;13:269–88.
- 87.** Falati S, Liu Q, Gross P, et al. Accumulation of tissue factor into developing thrombi in vivo is dependent upon microparticle P-selectin glycoprotein ligand 1 and platelet P-selectin. *J Exp Med* 2003;197:1585–98.
- 88.** Sims PJ, Faioni EM, Wiedmer T, Shattil SJ. Complement proteins C5b-9 cause release of membrane vesicles from the platelet surface that are enriched in the membrane receptor for coagulation factor Va and express prothrombinase activity. *J Biol Chem* 1988;263:18205–12.
- 89.** Gilbert GE, Sims PJ, Wiedmer T, Furie B, Furie BC, Shattil SJ. Platelet-derived microparticles express high affinity receptors for factor VIII. *J Biol Chem* 1991;266:17261–8.
- 90.** Hoffman M, Monroe DM, Roberts HR. Coagulation factor IXa binding to activated platelets and platelet-derived microparticles: a flow cytometric study. *Thromb Haemost* 1992;68:74–8.
- 91.** Sims PJ, Wiedmer T, Esmon CT, Weiss HJ, Shattil SJ. Assembly of the platelet prothrombinase complex is linked to vesiculation of the platelet plasma membrane. Studies in Scott syndrome: an isolated defect in platelet procoagulant activity. *J Biol Chem* 1989;264:17049–57.
- 92.** Jimenez JJ, Jy W, Mauro LM, Horstman LL, Ahn YS. Elevated endothelial microparticles in thrombotic thrombocytopenic purpura: findings from brain and renal microvascular cell culture and patients with active disease. *Br J Haematol* 2001;112:81–90.
- 93.** Mallat Z, Benamer H, Hugel B, et al. Elevated levels of shed membrane microparticles with procoagulant potential in the peripheral circulating blood of patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2000;101:841–3.
- 94.** Dvorak HF, Quay SC, Orenstein NS, et al. Tumor shedding and coagulation. *Science* 1981;212:923–4.
- 95.** Dvorak HF, Van DeWater L, Bitzer AM, et al. Procoagulant activity associated with plasma membrane vesicles shed by cultured tumor cells. *Cancer Res* 1983;43:4434–42.

- 96.** Gordon SG, Franks JJ, Lewis B. Cancer procoagulant A: a factor X activating procoagulant from malignant tissue. *Thromb Res*.1975;6:127–37.
- 97.** Gordon SG, Mielicki WP. Cancer procoagulant: a factor X activator, tumor marker and growth factor from malignant tissue.*Blood Coagul Fibrinolysis* 1997; **8**: 73–86.
- 98** Donati MB, Gambacorti-Passerini C, Casali B, *et al.* Cancer procoagulant in human tumour cells: evidence from melanoma patients. *Cancer Res* 1986; **46**: 6471–74.
- 99.** Tallman MS, Kwaan HC. Reassessing the hemostatic disorder associated with acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1992; **79**:543–53.
- 100.** Nand S, Fisher SG, Salgia R, Fisher RI. Hemostatic abnormalities in untreated cancer: incidence and correlation with thrombotic and hemorrhagic complications. *J Clin Oncol* 1987; **5**: 1998–2003.
- 101.** Bastounis EA, Karayiannakis AJ, Makri GG, *et al.* The incidence of occult cancer in patients with deep venous thrombosis: a prospective study. *J Intern Med* 1996; **239**: 153–56.
- 102.** Del Prete G, De Carli M, Lammel RM, *et al.* Th1 and Th2 T-helper cells exert opposite regulatory effects on procoagulant activity and tissue factor production by human monocytes. *Blood* 1995;86:250–7.
- 103.** Faust SN, Levin M, Harrison OB, *et al.* Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis. *N Engl J Med* 2001;345:408–16.
- 104.** Fox EA, Kahn SR. The relationship between inflammation and venous thrombosis. A systematic review of clinical studies. *Thromb Haemost* 2005;94:362–5.
- 105.** Kwaan HC, Keer HN. Fibrinolysis and cancer. *Semin Thromb Haemost* 1990; **16**:230-35.
- 106.** Erickson LA, Fici GJ, Lund JE, Boyle TP, Polites HG, Marotti KR. Development of venous occlusions in mice transgenic for the plasminogen activator inhibitor-1 gene. *Nature* 1990;346:74–6.
- 107.** Sciacca FL, Ciusani E, Silvani A, *et al.* Genetic and plasma markers of venous thromboembolism in patients with high grade glioma 10.1158/1078-0432. CCR-03-0198. *Clin Cancer Res* 2004;10:1312–7.
- 108.** Goldenberg N, Kahn SR, Solymoss S. Markers of coagulation and angiogenesis in cancer-associated venous thromboembolism. *J Clin Oncol* 2003;21:4194–9.
- 109.** De Vita F, Orditura M, Auriemma A, Infusino S, Catalano G. Serum concentrations of proinflammatory cytokines in advanced non small cell lung cancer patients. *J Exp Clin Cancer Res* 1998;17:413–7.
- 110.** Nand S, Fisher SG, Salgia R, Fisher RI. Hemostatic abnormalities in untreated cancer: incidence and correlation with thrombotic and hemorrhagic complications. *J Clin Oncol* 1987;5:1998–2003.

- 111.** Scialla SJ, Speckart SF, Haut MJ, Kimball DB. Alterations in platelet surface sialyltransferase activity and platelet aggregation in a group of cancer patients with a high incidence of thrombosis. *Cancer Res* 1979; **39**: 2031–35.
- 112.** Kohli M, Fink LM, Spencer HJ, Zent CS. Advanced prostate cancer activates coagulation: a controlled study of activation markers of coagulation in ambulatory patients with localized and advanced prostate cancer. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002;13:1–5.
- 113.** Sun NC, McAfee WM, Hum GJ, Weiner JM. Hemostatic abnormalities in malignancy, a prospective study of one hundred eight patients. Part I. Coagulation studies. *Am J Clin Pathol* 1979;71:10–6.
- 114.** Kamphuisen PW, Eikenboom JC, Rosendaal FR, et al. High factor VIII antigen levels increase the risk of venous thrombosis but are not associated with polymorphisms in the von Willebrand factor and factor VIII gene. *Br J Haematol* 2001;115:156–8.
- 115.** Blann AD, Gurney D, Wadley M, Bareford D, Stonelake P, Lip GY. Increased soluble P-selectin in patients with haematological and breast cancer: a comparison with fibrinogen, plasminogen activator inhibitor and von Willebrand factor. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001;12:43–50.
- 116.** Minnema MC, Fijnheer R, De Groot PG, Lokhorst HM. Extremely high levels of von Willebrand factor antigen and of procoagulant factor VIII found in multiple myeloma patients are associated with activity status but not with thalidomide treatment. *J Thromb Haemost* 2003;1: 445–9
- 117.** Kraaijenhagen RA, in't Anker PS, Koopman MM, Reitsma PH, Prin MH, van den Ende A, et al. High plasma concentration of factors VIIIc is a major risk factor for venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2000;83:5–9.
- 118.** Zecchina G, Ghio P, Bosio S, Cravino M, Camaschella C, Scagliotti GV. Reactive thrombocytosis might contribute to chemotherapy-related thrombophilia in patients with lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2007;8:264–7.
- 119.** Rak J, Milsom C, May L, Klement P, Yu J. Tissue factor in cancer and angiogenesis: the molecular link between genetic tumor progression, tumor neovascularization, and cancer coagulopathy. *Semin Thromb Hemost* 2006;32:54–70.
- 120.** Contrino J, Hair G, Kreuzer DL, Rickles FR. In situ detection of tissue factor in vascular endothelial cells: correlation with the malignant phenotype of human breast disease. *Nat Med* 1996;2:209–15.

- 121.** Abe K, Shoji M, Chen J, et al. Regulation of vascular endothelial growth factor production and angiogenesis by the cytoplasmic tail of tissue factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:8663–8.
- 122.** Nakasaki T, Wada H, Shigemori C, et al. Expression of tissue factor and vascular endothelial growth factor is associated with angiogenesis in colorectal cancer. *Am J Hematol* 2002; 69: 247–254.
- 123.** Koomagi R, Volm M. Tissue-factor expression in human nonsmall-cell lung carcinoma measured by immunohistochemistry: correlation between tissue factor and angiogenesis. *Int J Cancer* 1998; 79: 19–22.
- 124.** Contrino J, Hair G, Kreutzer DL, Rickles FR. In situ detection of tissue factor in vascular endothelial cells: correlation with the malignant phenotype of human breast disease. *Nat Med* 1996; 2: 209–215.
- 125.** Poon RT, Lau CP, Ho JW, Yu WC, Fan ST, Wong J. Tissue factor expression correlates with tumor angiogenesis and invasiveness in human hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 5339–5345.
- 126.** Ferrara N, Carver-Moore K, Chen H, et al. Heterozygous embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene. *Nature* 1996; 380: 439–442.
- 127.** Griffin CT, Srinivasan Y, Zheng YW, Huang W, Coughlin SR. A role for thrombin receptor signaling in endothelial cells during embryonic development. *Science* 2001;293:1666–70.
- 128.** Rao LV, Pendurthi UR. Tissue factor-factor VIIa signaling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 47–56.
- 129.** Ahamed J, Ruf W. Protease-activated receptor 2-dependent phosphorylation of the tissue factor cytoplasmic domain. *J Biol Chem* 2004; 279: 23038–23044.
- 130.** Ott I, Fischer EG, Miyagi Y, Mueller BM, Ruf W. A role for tissue factor in cell adhesion and migration mediated by interaction with actin-binding protein 280. *J Cell Biol* 1998; 140: 1241–1253.
- 131.** Versteeg HH, Spek CA, Richel DJ, Peppelenbosch MP. Coagulation factors VIIa and Xa inhibit apoptosis and anoikis. *Oncogene* 2004; 23: 410–417.
- 132.** Rickles FR. Tissue factor, thrombin and cancer. *Chest* 2003;124: 58S–68S.
- 133.** Blann AD, Lip GYH. The endothelium in atherothrombotic disease: assessment of function, mechanisms and clinical implications. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; **9**: 297–306.
- 134.** Schwager I, Jungi TW. Effect of human recombinant cytokines on the induction of macrophage procoagulant activity. *Blood* 1994;83:152–60.

- 135.** Hori K, Suzuki M, Tanda S, Saito S. Characterisation of heterogeneous distribution of tumor blood flow in the rat. *Jpn J Cancer Res* 1991; **82**: 109–17.
- 136.** Kyrle PA, Minar E, Hirschl M, et al. High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000;343:457–62.
- 137.** Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996;88:3698 703.
- 138.** Kennedy M, Andreescu AC, Greenblatt MS, Jiang H, Thomas CA, Chassereau L, et al. Factor V Leiden, prothrombin 20210A and the risk of venous thrombosis among cancer patients. *Br J Haematol* 2005;128:386 8.
- 139.** Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005;293:715 22.
- 140.** Eroglu A, Ulu A, Cam R, Kurtman C, Akar N. Prevalence of Factor V 1691 G A (Leiden) and prothrombin G20210A polymorphisms and the risk of venous thrombosis among cancer patients. *J Thromb Thrombolysis* 2007;23:31 4.
- 141.** Klerk CP, Smorenburg SM, Buller HR. Thrombosis prophylaxis in patient populations with a central venous catheter: a systematic review. *Arch Intern Med* 2003;163:1913 21
- 142.** Mitchell LG, Andrew M, Hanna K, Abshire T, Halton J, Anderson R, et al. A prospective cohort study determining the prevalence of thrombotic events in children with acute lymphoblastic leukemia and a central venous line who are treated with L-asparaginase: results of the Prophylactic Antithrombin Replacement in Kids with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Asparaginase (PARKAA) Study. *Cancer* 2003;97:508 16.
- 143.** Deitcher SR, Gomes MP. The risk of venous thromboembolic disease associated with adjuvant hormone therapy for breast carcinoma: a systematic review. *Cancer* 2004;101:439-49.
- 144.** Haim N, Lanr N, Hoffman R, Haim A, Tsalik M, Brenner B. Acquired activated protein C resistance is common in cancer patients and is associated with venous thromboembolism. *Am J Med* 2001;110:91 6.
- 145.** Elice F, Fink L, Tricot G, Barlogie B, Zangari M. Acquired resistance to activated protein C (aAPCR) in multiple myeloma is a transitory abnormality associated with an increased risk of venous thromboembolism. *Br J Haematol* 2006;134:399 405.
- 146.** Hugo JZ, Jeanet DM. Acquired activated protein C resistance and thrombosis in multiple myeloma patients. *Thromb J* 2006;4:11.
- 147.** Sciacca FL, Ciusani E, Silvani A, Corsini E, Frigerio S, Parati E, et al. Genetic and plasma markers of venous thromboembolism in patients with high grade glioma. *Clin Cancer Res* 2004;10:1312 7.

- 148.** Ruud E, Holmstrom H, Brosstad F, Wesenberg F. Children with acute lymphoblastic leukaemia have high plasma levels of total homocysteine at time of diagnosis. *Scand J Clin Lab Invest* 2006;66:67-78.
- 149.** Tesselaar ME, Ouwerkerk J, Nooy MA, Rosendaal FR, Osanto S. Risk factors for catheter-related thrombosis in cancer patients. *Eur J Cancer* 2004;40:2253-9.
- 150.** Nicolaidis AN, Breddin HK, Carpenter P, Coccheri S, Conard J, De Stefano V, et al., for The European Genetics Foundation, The Cardiovascular Disease Educational and Research Trust, The International Union of Angiology and The Mediterranean League on Thromboembolism. Thrombophilia and venous thromboembolism. International consensus statement. Guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol* 2005;24:1-26.
- 151.** G'omez-Puerta JA, Cervera R, Espinosa G, Aguil'o S, Bucciarelli S, Ramos-Casals M, et al. Antiphospholipid antibodies associated with malignancies: clinical and pathological characteristics of 120 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2006;35:322-32.
- 152.** Zuckerman E, Toubi E, Golan TD, Rosensvald-Zuckerman T, Sabo E, Shmuel Z, et al. Increased thromboembolic incidence in anti-cardiolipin-positive patients with malignancy. *Br J Cancer* 1995;72:447-51.
- 153.** Cushman M, Costantino JP, Bovill EG, Wickerham DL, Buckley L, Roberts JD, et al. Effect of tamoxifen on venous thrombosis risk factors in women without cancer: the Breast Cancer Prevention Trial. *Br J Haematol* 2003;120:109-16.
- 154.** Donati MB, Falanga A: Pathogenetic mechanisms of thrombosis in malignancy. *Acta Haematol* 2001;106:18-24.
- 155.** Iversen LH: Coagulation and fibrinolysis in patients undergoing surgery for colorectal cancer—As assessed by sensitive markers. Faculty of Health Sciences University of Aarhus, Department of Surgical Gastroenterology A, Aalborg Hospital, Denmark. 1997. 1-116. Ref Type: Thesis/Dissertation.
- 156.** Iversen LH, Okholm M, Thorlacius-Ussing O: Pre- and postoperative state of coagulation and fibrinolysis in plasma of patients with benign and malignant colorectal disease—A preliminary study. *Thromb Haemost* 1996;76:523-528.
- 157.** Iversen LH, Thorlacius-Ussing O: Relationship of coagulation test abnormalities to tumour burden and postoperative DVT in resected colorectal cancer. *Thromb Haemost* 2002;87:402-408.
- 158.** Iversen LH, Thorlacius-Ussing O, Okholm M: Soluble fibrin in plasma before and after surgery for benign and malignant colorectal disease. *Thromb Res* 1995;79:471-481.
- 159.** Lykke J, Nielsen HJ: The role of tissue factor in colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2003;29:417-422.

- 160.** Nakasaki T, Wada H, Shigemori C, et al.: Expression of tissue factor and vascular endothelial growth factor is associated with angiogenesis in colorectal cancer. *Am J Hematol* 2002;69: 247–254.
- 161.** Seto S, Onodera H, Kaido T, et al.: Tissue factor expression in human colorectal carcinoma: Correlation with hepatic metastasis and impact on prognosis. *Cancer* 2000;88:295–301.
- 162.** Iversen N, Lindahl AK, Abildgaard U: Elevated plasma levels of the factor Xa–TFPI complex in cancer patients. *Thromb Res.* 2002;105:33–36.
- 163.** Berger DH: Plasmin/plasminogen system in colorectal cancer. *J. Surg* 2002;26:767–771.
- 164.** Stephens RW, Nielsen HJ, Christensen IJ, et al.: Plasma urokinase receptor levels in patients with colorectal cancer *J Natl Cancer Inst* 1999;91:869–874.
- 165.** Herszenyi L, Plebani M, Carraro P, et al.: The role of cysteine and serine proteases in colorectal carcinoma. *Cancer* 1999;86:1135–1142.
- 166.** Skelly MM, Troy A, Duffy MJ, et al.: Urokinase-type plasminogen activator in colorectal cancer: Relationship with clinicopathological features and patient outcome. *Clin Cancer Res* 1997;3:1837–1840.
- 167.** Brunner N, Nielsen HJ, Hamers M, et al.: The urokinase plasminogen activator receptor in blood from healthy individuals and patients with cancer. *APMIS* 1999;107:160–167.
- 168.** Stephens RW, Nielsen HJ, Christensen IJ, et al.: Plasma urokinase receptor levels in patients with colorectal cancer: *J Natl Cancer Inst* 1999;91:869–874.
- 171.** Bajou K, Noel A, Gerard RD, et al.: Absence of host plasminogen activator inhibitor 1 prevents cancer invasion and vascularization. *Nat Med* 1998;4:923–928.
- 172.** Rasmussen MS: Preventing thromboembolic complications in cancer patients after surgery: A role for prolonged thromboprophylaxis. *Cancer Treat Rev* 2002;28:141–144.
- 173.** Iversen LH, Thorlacius-Ussing O: Relationship of coagulation test abnormalities to tumour burden and postoperative DVT in resected colorectal cancer. *Thromb Haemost* 2002;87:402–408.
- 174.** Carson SD, Haire WD, Broze GJ, Jr., et al.: Lipoprotein associated coagulation inhibitor, factor VII, antithrombin III, and monocyte tissue factor following surgery. *Thromb Haemost* 1991;66:534–539.
- 175.** Torngren S, Hagglund G, Molin K, et al.: Postoperative deep venous thrombosis and infectious complications. A clinical study of patients undergoing colo-rectal surgery. *Scand J Infect Dis* 1980;12:123–127.



- 176.** Versteeg HH, Peppelenbosch MP,: The pleiotropic effects of tissue factor: A possible role for factor VIIa-induced intracellular signalling? *Thromb Haemost*2001;86:1353–1359.
- 177.** Willemse JL, Hendriks DF. Measurement of procarboxypeptidase U (TAFI) in human plasma: a laboratory challenge. *Clin Chem* 2006;52:30–6.
- 178.** Boffa MB, Nesheim ME, Koschinsky ML. Thrombin activable fibrinolysis inhibitor (TAFI): molecular genetics of an emerging potential risk factor for thrombotic disorders. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord* 2001;1:59–74.
- 179.** Bajzar L, Manuel R, Nesheim ME. Purification and characterization of TAFI, a thrombin-activable fibrinolysis inhibitor. *J Biol Chem* 1995;270:14477–84.
- 180.** Hendriks D, Scharpe S, van Sande M, Lommaert MP. Characterisation of a carboxypeptidase in human serum distinct from carboxypeptidase. *N J Clin Chem Clin Biochem* 1989;27:277–85.
- 181.** Campbell W, Okada H. An arginine specific carboxypeptidase generated in blood during coagulation or inflammation which is unrelated to carboxypeptidase N or its subunits. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;162:933–9.
- 182.** Eaton DL, Malloy BE, Tsai SP, HenzelW, Drayna D. Isolation, molecular cloning, and partial characterization of a novel carboxypeptidase B from human plasma. *J Biol Chem* 1991;266:21833–8.
- 183.** Bajzar L, Nesheim M. The effect of activated protein C on fibrinolysis in cell-free plasma can be attributed specifically to attenuation of prothrombin activation. *J Biol Chem* 1993;268:8608–16.
- 184.** Bajzar L, Morser J, Nesheim M. TAFI, or plasma procarboxypeptidase B, couples the coagulation and fibrinolytic cascades through the thrombin–thrombomodulin complex. *J Biol Chem* 1996;271:16603–8.
- 185.** Minnema MC, Friederich PW, Levi M, et al. Enhancement of rabbit jugular vein thrombolysis by neutralization of factor XI. In vivo evidence for a role of factor XI as an anti-fibrinolytic factor. *J Clin Invest* 1998;101:10–4.
- 186.** Broze Jr GJ, Higuchi DA. Coagulation-dependent inhibition of fibrinolysis:role of carboxypeptidase-U and the premature lysis of clots from hemophilic plasma. *Blood* 1996;88:3815–23.
- 187.** Wang W, Boffa MB, Bajzar L, Walker JB, Nesheim ME. A study of the mechanism of inhibition of fibrinolysis by activated thrombin-activable fibrinolysis inhibitor. *J Biol Chem* 1998;273:27176–81.
- 188.** Vanhoof G, Wauters J, Schatteman K, et al. The gene for human carboxypeptidase U (CPU)—A proposed novel regulator of plasminogen activation-maps to 13q14.11. *Genomics* 1996;38:454–5.

- 189.** Frere C, Tregouet DA, Morange PE, et al. Fine mapping of quantitative trait nucleotides underlying thrombin activatable fibrinolysis inhibitor antigen levels by a trans-ethnic study. *Blood* 2006;108:1562–8.
- 190.** Juhan-Vague I, Renucci JF, Grimaux M, et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor antigen levels and cardiovascular risk factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2156–61.
- 191.** Maret D, Boffa MB, Brien DF, Nesheim ME, Koschinsky ML. Role of mRNA transcript stability in modulation of expression of the gene encoding thrombin activatable fibrinolysis inhibitor. *J Thromb Haemost* 2004;2:1969–79.
- 192.** Verbon A, Meijers JC, Spek CA, et al. Effects of IC14, an anti-CD14 antibody, on coagulation and fibrinolysis during low-grade endotoxemia in humans. *J Infect Dis* 2003;187:55–61.
- 193.** Sato T, Miwa T, Akatsu H, et al. Pro-carboxypeptidase R is an acute phase protein in the mouse, whereas carboxypeptidase N is not. *J Immunol* 2000;165:1053–8.
- 194.** Aubert H, Frere C, Aillaud MF, Morange PE, Juhan-Vague I, Alessi MC. Weak and non-independent association between plasma TAFI antigen levels and the insulin resistance syndrome. *J Thromb Haemost* 2003;1:791–7.
- 195.** Saibeni S, Bottasso B, Spina L, et al. Assessment of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) plasma levels in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1966–70.
- 196.** Myles T, Nishimura T, Yun TH, et al. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor, a potential regulator of vascular inflammation. *J Biol Chem* 2003;278:51059–67.
- 197.** Swaisgood CM, Schmitt D, Eaton D, Plow EF. In vivo regulation of plasminogen function by plasma carboxypeptidase B. *J Clin Invest* 2002;110:1275–82.
- 198.** Van Tilburg NH, Rosendaal FR, Bertina RM. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and the risk for deep vein thrombosis. *Blood* 2000;95:2855–9.
- 199.** Silveira A, Schatteman K, Goossens F, et al. Plasma procarboxypeptidase U in men with symptomatic coronary artery disease. *Thromb Haemost* 2000;84:364–8.
- 200.** Vogelvang TE, Leurs JR, Mijatovic V, Willemse J, van der Mooren MJ. *HMR* 2005;3:1090–2.
- 201.** Post MS, Leurs JR, van der Mooren MJ, et al. Different effects of lowdose transdermal and oral oestrogen therapy on procarboxy-peptidase U, an inhibitor of fibrinolysis, in healthy postmenopausal women: a randomised, placebo-controlled study. *Thromb Haemost* 2005;93:620–2.

- 202.** Watanabe T, Minakami H, Sakata Y, Matsubara S, Sato I, Suzuki M. Changes in activity of plasma thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 2004;58:19–21.
- 203.** Mousa HA, Downey C, Alfirovic Z, Toh CH. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and its fibrinolytic effect in normal pregnancy. *Thromb Haemost* 2004;92:1025–31.
- 204.** Hori Y, Gabazza EC, Yano Y, et al. Insulin resistance is associated with increased circulating level of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:660–5.
- 205.** Yano Y, Kitagawa N, Gabazza EC, et al. Increased plasma thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor levels in normotensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:736–41.
- 206.** Hryszko T, Malyszko J, Malyszko JS, Brzosko S, Pawlak K, Mysliwiec M. A possible role of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor in disturbances of fibrinolytic system in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1692–6.
- 207.** Malyszko J, Malyszko JS, Hryszko T, Mysliwiec M. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in hypertensive kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2006;38:105–7.
- 208.** Donmez A, Aksu K, Celik HA, et al. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in Behcet's disease. *Thromb Res* 2005;115:287–92.
- 209.** Hori Y, Gabazza EC, Yano Y, et al. Insulin resistance is associated with increased circulating level of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:660–5.
- 210.** Saibeni S, Bottasso B, Spina L, et al. Assessment of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) plasma levels in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1966–70.
- 211.** Hataji O, Taguchi O, Gabazza EC, et al. Increased circulating levels of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor in lung cancer patients. *Am J Hematol* 2004;76:214–9.
- 212.** Hori Y, Nakatani K, Morioka K, et al. Insulin enhanced thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor expression through PI3 kinase/Akt pathway. *Int J Mol Med* 2005;15:265–8.
- 213.** Malyszko J, Malyszko JS, Mysliwiec M. Fluvastatin therapy affects TAFI concentration in kidney transplant recipients. *Transpl Int* 2003;16:53–7.
- 214.** Van Thiel DH, George M, Fareed J. Low levels of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) in patients with chronic liver disease. *Thromb Haemost* 2001;85:667–70.

- 215.** Juhan-Vague I, Morange PE, Aubert H, et al. Plasma thrombinactivatable fibrinolysis inhibitor antigen concentration and genotype in relation to myocardial infarction in the north and south of Europe. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:867–73.
- 216.** Santamaria A, Martinez-Rubio A, Borrell M, Mateo J, Ortin R, Fontcuberta J. Risk of acute coronary artery disease associated with functional thrombin activatable fibrinolysis inhibitor plasma level. *Haematologica* 2004;89:880–1.
- 217.** Boffa MB, Nesheim ME, Koschinsky ML. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI): molecular genetics of an emerging potential risk factor for thrombotic disorders. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord* 2001;1:59–74.
- 218.** Klement P, Liao P, Bajzar L. A novel approach to arterial thrombolysis. *Blood* 1999;94:2735–43.
- 219.** Nagashima M, Yin ZF, Zhao L, et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) deficiency is compatible with murine life. *J Clin Invest* 2002;109:101–10.
- 220.** te Velde EA, Wagenaar GT, Reijkerkerk A, et al. Impaired healing of cutaneous wounds and colonic anastomoses in mice lacking thrombinactivatable fibrinolysis inhibitor. *J Thromb Haemost* 2003;1:2087–96.
- 221.** Asai S, Sato T, et al. Absence of procarboxypeptidase R induces complement-mediated lethal inflammation in lipopolysaccharide-primed mice. *J Immunol* 2004;173:4669–74.
- 222.** Mao SS, Holahan MA, Bailey C, et al. Demonstration of enhanced endogenous fibrinolysis in thrombin activatable fibrinolysis inhibitor-deficient mice. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005;16:407–15.
- 223.** Fujimoto H, Gabazza EC, Taguchi O, et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor deficiency attenuates bleomycin-induced lung fibrosis. *Am J Pathol* 2006;168:1086–96.
- 224.** Renckens R, Roelofs JJ, terHorst SA, et al. Absence of thrombinactivatable fibrinolysis inhibitor protects against sepsis-induced liver injury in mice. *J Immunol* 2005;175:6764–71.
- 225.** te Velde EA, Wagenaar GT, Reijkerkerk A, et al. Impaired healing of cutaneous wounds and colonic anastomoses in mice lacking thrombinactivatable fibrinolysis inhibitor. *J Thromb Haemost* 2003;1:2087–96.
- 226.** van Tilburg NH, Rosendaal FR, Bertina RM. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and the risk for deep vein thrombosis. *Blood* 2000;95:2855–9.
- 227.** Eichinger S, Schonauer V, Weltermann A, et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor and the risk for recurrent venous thromboembolism. *Blood* 2004;103:3773–6.
- 228.** Libourel EJ, Bank I, Meinardi JR, et al. Co-segregation of thrombophilic disorders in factor V Leiden carriers; the contributions of factor VIII, factor XI, thrombin activatable

fibrinolysis inhibitor and lipoprotein(a) to the absolute risk of venous thromboembolism. *Haematologica* 2002;87:1068–73.

- 229.** Bajaj MS, Kuppuswamy MN, Saito H, Spitzer SG, Bajaj SP (1990) Cultured normal human hepatocytes do not synthesise lipoprotein-associated coagulation inhibitor: evidence that endothelium is the principal site of its synthesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 87:8869–8873
- 230.** Osterud B, Bajaj MS, Bajaj SP Sites of tissue factor pathway inhibitor and tissue factor expression under physiologic and pathological conditions. *Thromb Haemost* 73:873–875
- 231.** Wun TC, Kretzmer KK, Girard TJ, Miletich JP, Broze GJ Jr (1988) Cloning and characterisation of a cDNA coding for the lipoprotein-associated coagulation inhibitor shows that it consists of three tandem Kunitz-type inhibitory domains. *J Biol Chem* 263:6001–6004
- 232.** Girard TJ, Warren LA, Novotny WF, Likert KM, Brown SG, Miletich JP, Broze GJ Jr (1989) Functional significance of Kunitz-type inhibitory domains of lipoprotein-associated coagulation inhibitor. *Nature* 338:518–52
- 233.** Hoek K, Rimm DL, Williams KR, Zhao H, Ariyan S, Lin A, Kluger HM et al (2004) Expression profiling reveals novel pathways in the transformation of melanocytes to melanomas. *Cancer Res* 64(15):5270–5282
- 234.** Ishikawa S, Takenaka K, Yanagihara K, Miyahara R, Kawano, Y, Otake Y, et al. Matrix metalloproteinase-2 status in stromal fibroblasts, not in tumor cells, is a significant prognostic factor in non-small-cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10:6579–85.
- 235.** Kataoka H, Uchida H, Asada Y, Hatakeyama K, Nabeshima, K, Sumiyoshi A, Kono M (1997) Analysis of TF and TFPI expression in human colorectal carcinoma cell lines and metastatic sublines to the liver. *Int J Cancer* 72:878–884
- 236.** Kakkar AK, Chinswangwatanakul V, Tebbutt S, Lemoine, NR, Williamson RC (1998) A characterisation of the coagulant and fibrinolytic profile of human pancreatic carcinoma cells. *Haemostasis* 28:1–6
- 237.** Lindahl AK, Jacobsen PB, Sandset PM, Abildgaard U. Tissue factor pathway inhibitor with high anticoagulant activity is increased in postheparin plasma and in plasma from cancer patients. *Blood Coagulation Fibrinolysis* 1991;2:713–21.
- 238.** Györfy B, Surowiak P, Kiesslich O, Denkert C, Schafer R, Dietel M, Lage H (2006) Gene expression profiling of 30 cancer cell lines predicts resistance towards 11 anticancer drugs at clinically achieved concentrations. *Int J Cancer* 118(7):1699–1712
- 239.** Sandset PM, Andersson TR. Coagulation inhibitor levels in pneumonia and stroke: changes due to consumption and acute phase reaction. *J Int Med* 1989;225:311 – 6.
- 240.** Brandtzaeg P, Sandset PM, Joø GB, Øvstebø R, Kierulf P. The quantitative association of plasma endotoxin, antithrombin, protein C, extrinsic pathway inhibitor and fibrinopeptide A in systemic meningococcal disease. *Thromb Res* 1989;55:459– 70.

- 241.** Aronson DL, Stevan L, Ball AL, Franza BR Jr, Finlayson JS. Generation of the combined prothrombin activation peptide (F1+2) during the clotting of blood and plasma. *J Clin Invest.* 1977;60:1410-1418.
- 242.** Pelzer H, Schwarz A. Determination of human prothrombin activation fragment 1+2 in plasma with an antibody against a synthetic peptide. *ThrombHaemost.* 1991;65:153-159
- 243.** Mannucci PM, Bottasso B, Tripodi A, Bonomi AB. Prothrombin fragment 1+2 and intensity of treatment with oral anticoagulants. *Thromb Haemost.* 1991;66:741
- 244.** Asakura H, Shiratori Y, Jokaji H, et al. Changes in plasma levels of prothrombin fragment F1+2 in cases of disseminated intravascular coagulation. *Acta Haematol.* 1993;89:22-25
- 245.** Asakura H, Wada H, Okamoto K, et al. Evaluation of hemostatic molecular markers for diagnosis of disseminated intravascular coagulation in patients with infections. *Thromb Haemost.* 2006;95:282-287.
- 246.** Linkins LA, Bates SM, Ginsberg JS, Kearon C. Use of different D-dimer levels to exclude venous thromboembolism depending on clinical pretest probability. *J.Thromb Haemost.* 2004;2:1256-1260.
- 247.** Kline JA, Mitchell AM, Kabrhel C, Richman PB, Courtney DM. Clinical criteria to prevent unnecessary diagnostic testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2004;2:1247-1255.
- 248.** Wada H, Sase T, Matsumoto T, et al. Increased soluble fibrin in plasma from disseminated intravascular coagulation. *Clin Appl Thromb Haemost.* 2003;9:233-240
- 249.** Saito Y, Wada H, Yamamuro M, et al. Changes of plasma hemostatic markers during percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with chronic coronary artery disease. *Am J Hematol.* 1999;61:238-242.
- 250.** Wada H, Kaneko T, Ohiwa M, et al. Increased levels of vascular endothelial cell markers in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol.* 1993;44:101-105.
- 251.** Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 2003;349:1227-1235
- 252.** Nieuwenhuizen W. A reference material for harmonization of D-dimer assays. *Thromb Haemost.* 1997;77:1031-1033
- 253.** Ay C, Vormittag R, Dunkler D, Simanek R, Chiriac AL, Drach J, Quehenberger P, Wagner O, Zielinski C, Pabinger R. 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 Sep 1;27(25):4124-9. Epub 2009 Jul 27.

- 254.** Brenner H, Bouvier AM, Foschi R, Hackl M, Larsen IK, Lemmens V, Mangone L, Francisci S; Progress in colorectal cancer survival in Europe, from the late 1980s to the early 21st century: The EURO CARE study. *Int J Cancer*. 2011 May 23. doi: 10.1002/ijc.26192.
- 255.** Svobodova S, Topolcan O, Holubec L Jr, Levy M, Pecen L, Svacina S.. Parameters of biological activity in colorectal cancer. *Anticancer Res*. 2011 Jan;31(1):373-8.
- 256.** Falanga A: The incidence and risk of venous thromboembolism associated with cancer and nonsurgical cancer treatment. *Cancer Invest* 27:105-115, 2009
- 257.** Haas S, Kakkar AK, Kemkis-Matthe B, et al:Prevention of venous thromboembolism with low molecular weight heparin in patients with metastatic breast or lung cancer: Results of the TOPIC study.
- 258.** Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, et al:Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: Randomised placebo controlled trial. *BMJ* 332:325-329, 2006
- 259.** Lin J, Wakefield TW, Henke PK: Risk factors associated with venous thromboembolic events in patients with malignancy. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 17:265-270, 2006.
- 260.** Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, et al:Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): A multinational cross-sectional study. *Lancet* 371:387-394, 2008
- 261.** Nakamura M, Okano Y, Minamiguchi H, Munemasa M, Sonoda M, Yamada N, Hanzawa K, Aoyagi N, Tsujimoto H, Sarai N, Nakajima H.. Multidetector-row computed tomography-based clinical assessment of fondaparinux for treatment of acute pulmonary embolism and acute deep vein thrombosis in Japanese patients. *Circ J*. 2011 May 25;75(6):1424-32. Epub 2011 Apr 22.
- 262.** Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, et al: Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 346:975-980, 2002
- 263.** Schulman S, Lindmarker P: Incidence of cancer after prophylaxis with warfarin against recurrent venous thromboembolism: Duration of anticoagulation trial. *N Engl J Med* 342:1953-1958, 2000
- 264.** Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, et al: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* 12:389-396, 2006
- 265.** Mewissen MW, Seabrook GR, Meissner MH, et al: Catheter-directed thrombolysis for lower extremity deep venous thrombosis: Report of a National Multicenter Registry. *Radiology* 211:39-49, 1999