

Lepiej zapobiegać niż leczyć, czyli co wiemy o żylnych chorobach zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową

Część I. Czynniki ryzyka i epidemiologia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową

*Prevention is better than cure, or what we know about venous thromboembolism in patients with advanced cancer
Part I. Risk factors and epidemiology of venous thromboembolism in patients with advanced cancer*

Katarzyna Ewa Serejko-Banaś^{1,2}, Aleksandra Ciałkowska-Rysz^{1,2}

¹Klinika Medycyny Paliatywnej, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź, Polska

²Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej, Centralny Szpital Weteranów, Łódź, Polska

Streszczenie

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ) występująca pod postacią zakrzepicy lub zatorowości płucnej jest problemem interdyscyplinarnym współczesnej medycyny. Jest trzecią po względem częstości występowania, po zawale serca i udarze mózgu, ostrą chorobą układu sercowo-naczyniowego. Jej częstość i ryzyko występowania wzrasta z wiekiem oraz występowaniem wielochorobowości i ograniczeniem sprawności pacjenta. Wobec powyższego pacjent objęty opieką paliatywną wydaje się szczególnie narażony na wystąpienie ŻChZZ, a lekarz sprawujący nad nim opiekę powinien posiadać jasne wytyczne dotyczące profilaktyki. W pierwszej części opracowania przedstawiono analizę dostępnej literatury poświęconej ocenie czynników ryzyka oraz częstości występowania ŻChZZ.

Słowa kluczowe: żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, profilaktyka pierwotna, opieka paliatywna.

Abstract

Venous thromboembolism occurring in the form of thrombosis or pulmonary embolism is an interdisciplinary problem of modern medicine. It is the third most common acute cardiovascular disease after myocardial infarction and stroke. Its incidence and risk of occurrence increase with age and the presence of multimorbidity and reduction in the patient's functional capacity. Given the above, the patient receiving palliative care appears to be at particular risk of developing venous thromboembolism, and the physician caring for them should have clear guidelines for prevention. The first part of this paper presents an analysis of the available literature on assessing risk factors and the incidence of venous thromboembolism.

Key words: venous thromboembolism, primary prophylaxis, palliative care.

Adres do korespondencji

Aleksandra Ciałkowska-Rysz, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej, Centralny Szpital Weteranów, Pl. Hallera 1, Łódź, Polska, e-mail: olarysz@rmed.pl

WSTĘP

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ) jest trzecią, po zawale mięśnia sercowego i zdarzeniach mózgowych, najczęstszą chorobą naczyniową [1]. Jest także drugą przyczyną śmierci wśród pacjentów z rozpoznaną chorobą nowotworową [2].

Klinicznie ŻChZZ może manifestować się jako zakrzepica żył głębokich (DVT) lub zatorowość płucna (PE). Za czynniki predysponujące do powstania ŻChZZ uznaje się tak zwaną Triadę Virchowa, czyli współistnienie uszkodzenia ścian naczyń, zwolnienie przepływu krwi przez te naczynia oraz zmiany w składzie krwi [3]. Zakrzepica żył głębokich najczęściej do-

tyczy żył głębokich kończyn dolnych (żyły podudzia z tendencją do szerzenia się proksymalnie) lub miednicy małej. Rzadziej, w 10–20%, lokalizuje się w żyłach głębokich górnej połowy ciała lub mniej typowo w żyłach trzewnych, nerkowych lub wątrobowych. Klinicznie DVT może przebiegać bezobjawowo lub przyjmuje charakterystyczny obraz bolesnego, najczęściej asymetrycznego obrzęku kończyny z towarzyszącym czerwonym lub sinym zabarwieniem skóry.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa może przebiegać także pod postacią zatorowości płucnej będącej efektem gwałtownego upośledzenia przepływu krwi przez tętnice płucne lub ich odgałęzienia w wyniku pojawienia się materiału zatorowego. W 50–70% materiałem zatorowym jest skrzeplina pochodząca z występującej wcześniej DVT, rzadziej zator może być spowodowany materiałem bakteryjnym, płynem owodniowym, tkanką tłuszczową, komórkami nowotworowymi lub ciałem obcym.

Objawy kliniczne zatorowości płucnej mogą być różne: od bezobjawowego przebiegu przez silną, nagłą duszność, ból w klatce piersiowej, przyśpieszoną czynność serca, suchy kaszel, krwioplucie. W około 10% przyjmują ciężki przebieg w postaci hipotonii, pełnoobjawowego wstrząsu lub nagłego zatrzymania krążenia [4].

CZYNNIKI RYZYKA ŻYLNEJ CHOROBY ZAKRZEPOWO-ZATOROWEJ

Wśród czynników ryzyka wyróżniamy czynniki nabyte [5, 6] i genetyczne [5, 7], ponadto każdą z nich w zależności od nasilenia ryzyka można podzielić na trzy kategorie: słabe, średnie i silne (tab. 1, 2).

Nowotwór złośliwy wiąże się ze zwiększonym ryzykiem powikłań zarówno zakrzepowo-zatorowych, jak i krwotocznych. Szacuje się, że około 4–20% chorych na nowotwory doświadcza ŻChZZ. Rocznie problem ten dotyczy 0,5% pacjentów z rakiem,

w populacji ogólnej częstość występowania zakrzepicy wynosi około 0,1%. Sama obecność nowotworu jest związana z około 4-krotnym zwiększeniem ryzyka zakrzepicy, natomiast chemioterapia zwiększa to ryzyko 6-krotnie [8, 9].

Pomimo dobrze znanego związku między rakiem a chorobą zakrzepowo-zatorową, mechanizmy sprzyjające incydentom zakrzepowo-zatorowym u pacjentów z rakiem nie są jasne i wydają się wielopłaszczyznowe. Komórki nowotworowe są zdolne do aktywowania kaskady krzepnięcia i innych właściwości prozakrzepowych komórek gospodarza. Nie bez znaczenia są też terapie przeciwnowotworowe, niektóre z nich same w sobie aktywują dodatkowe mechanizmy sprzyjające ŻChZZ.

U chorych na nowotwory czynniki ryzyka rozwoju zakrzepicy należy podzielić na czynniki indywidualne (wiek, płeć, pochodzenie etniczne, unieruchomienie) oraz czynniki wynikające z nowotworu i jego leczenia.

Analizując czynniki ryzyka związane osobniczo z pacjentem, można zauważyć, że częstość występowania ŻChZZ wzrasta z wiekiem. W retrospektywnych badaniach kohortowych prawdopodobieństwo wystąpienia ŻChZZ u chorych na nowotwory w wieku ≥ 65 lat jest większe niż u młodszych pacjentów [10]. W innym retrospektywnym badaniu dotyczącym pacjentów z chorobą nowotworową poddawanych chemioterapii wykazano wzrost częstości występowania ŻChZZ u starszych chorych na raka (> 70 . roku życia) leczonych chemioterapią w porównaniu z młodszą grupą [11].

W zakresie zależności częstości występowania choroby zakrzepowej od płci publikowane wyniki są zróżnicowane. Dostępne są publikacje, z których wynika, że powikłanie to występuje częściej u kobiet, jednak w innym badaniu nie udało się ustalić takich zależności [8, 10]. Dostępne są także publikacje donoszące, że powikłanie to częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet. W badaniu tym oceniano

Tabela 1. Nabyte czynniki ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych [6]

Słabe	Średnie	Silne
Konieczność pobytu w łóżku > 3 dni	Artroskopowa operacja kolana	Złamanie biodra lub kończyny dolnej
Przedłużające się unieruchomienia	Centralne dostępy żyłne	Wymiana stawu biodrowego lub kolanowego
Podróż > 8 godz.		
Wiek > 40 lat	Chemioterapia	Duży zabieg chirurgiczny
Chirurgia laparoskopowa	Zastoinowa niewydolność serca lub niewydolność układu oddechowego	Poważny uraz
Otyłość	Hormonalna terapia zastępcza/ doustna antykoncepcja	Uraz rdzenia kręgowego
Ciąża/przed porodem	Nowotwory złośliwe	
Żylaki	Przebyta ŻChZZ	

ŻChZZ – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Tabela 2. Dziedziczne czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej [6]

Słabe	Średnie	Silne
Hyperhomocysteinemia	Mutacja w czynniku V Leiden	Niedobór inhibitorów krzepnięcia, w tym antytrombiny (AT), białka C (PC) i jego kofaktora białka S
	Mutacja w nieulegającej translacji części 3' genu protrombiny (czynnik II) (protrombina 20210A, rs 1799963)	Niewydolność inhibitora szlaku antykoagulacyjnego (TFPI), trombomoduliny i receptora białka C śródbłonna (EPCR)
	Grupa krwi (grupa krwi inna niż 0) zmiana C na T w pozycji 10034 w łańcuchu gamma fibrynogenu (rs2066865)	Podwyższony poziom czynnika VIII

nawrót ŻChZZ po pierwszym niesprowokowanym incydencie, wyniósł on 25,7% u mężczyzn i 11,7% u kobiet w ciągu 2 lat obserwacji [12].

Według Heita i wsp. ogólny współczynnik zachorowalności na ŻChZZ uwzględniający wiek jest wyższy dla mężczyzn (130 na 100 000) niż dla kobiet (110 na 100 000) – stosunek płci męskiej do żeńskiej wynosi 1,2 : 1. Wskaźniki zachorowalności są nieco wyższe u kobiet w wieku rozrodczym, podczas gdy wskaźniki zachorowalności po 45. roku życia są na ogół wyższe u mężczyzn [13].

Badania dotyczące częstości występowania ŻChZZ wśród różnych grup etnicznych wykazały częstszą obecność tego powikłania u osób rasy czarnej niż rasy białej, żółtej czy Latynosów. Nie wszystkie jednak badania potwierdzają taką zależność, np. w analizie przeprowadzonej przez Steina i wsp. nie potwierdzono zależności ŻChZZ od przynależności etnicznej [14].

Kolejnym zidentyfikowanym czynnikiem ryzyka jest otyłość – BMI > 30. Według opracowania Cushmana otyłość 2- lub 3-krotnie zwiększa ryzyko ŻChZZ zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn [15].

Spośród najważniejszych czynników ryzyka ŻChZZ wielu autorów wymienia zabiegi chirurgiczne, urazy, unieruchomienie. Ryzyko wystąpienia zakrzepicy podczas operacji zależy od rodzaju operacji i charakterystyki pacjenta. Wydłużony czas operacji i unieruchomienia po operacji zwiększa to ryzyko. Unieruchomienie obejmuje leżenie w łóżku, opatrunki gipsowe na kończynach dolnych i niedowład nóg. Długotrwała podróż – > 4 godziny, zwiększa około 2-krotnie ryzyko wystąpienia ŻChZZ nawet kilka tygodni po podróży [8, 15].

Częstość występowania zakrzepicy u pacjentów z rakiem jest uzależniona od wielu czynników. Do najważniejszych należą: umiejscowienie nowotworu, stopień zaawansowania, podtyp histologiczny, czas od rozpoznania oraz rodzaj stosowanej terapii. Biorąc pod uwagę lokalizację nowotworu, najczęściej zakrzepicę obserwowano u pacjentów z nowotworami trzustki, żołądka, mózgu, płuc, jajnika oraz z chłoniakami [16].

Typ histopatologiczny nowotworu wydaje się mieć także związek z ryzykiem powikłań zatorowych. Wykazano zwiększone ryzyko powikłań gruczolakoraka w porównaniu z rakiem płaskonabłonkowym u pacjentów z rakiem płuca. Istnieją także doniesienia sugerujące, że gruczolakoraki produkujące mucynę, raki trzustki, płuc i przewodu pokarmowego charakteryzują się największą częstością powikłań zakrzepowo-zatorowych [9].

Większy stopień zaawansowania nowotworu oraz przerzuty odległe zwiększają znacznie ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych. Blom i wsp. wykazali początkowe 4-krotne zwiększenie ryzyka ŻChZZ u pacjentów z rakiem bez przerzutów w porównaniu z pacjentami bez raka, ryzyko to wzrastało do 58 razy u pacjentów z guzami litymi z odległymi przerzutami [17].

Leczenie raka może sprzyjać wystąpieniu ŻChZZ. Wykazano, że stosowanie pochodnych platyny, talidomidu, lenalidomidu oraz terapii hormonalnej wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zakrzepicy żyłnej i tętniczej [13, 18].

Wybrane czynniki ryzyka i biomarkery zakrzepicy towarzyszącej nowotworom przedstawiono w tabeli 3.

W sytuacji starzejącego się społeczeństwa, rosnącego problemu otyłości, zwiększającej się częstości zachorowań na nowotwory i wdrażania coraz to nowych metod ich leczenia oczywistym wydaje się fakt, że tendencja do występowania ŻChZZ w populacji ogólnej będzie miała charakter rosnący. Efektem tego będzie nie tylko wzrost śmiertelności, ale także wzrost kosztów leczenia. Jedynym rozsądnym postępowaniem, znajdującym zastosowanie kliniczne zdaje się profilaktyka, której korzyści zdecydowanie przewyższają ryzyko powikłań krwotocznych [19].

NARZĘDZIA OCENY RYZYKA CHOROBY ZAKRZEPOWO-ZATOROWEJ

Do oceny ryzyka wystąpienia ŻChZZ w populacji ogólnej stosuje się model Caprinego oraz *Padua*

Tabela 3. Wybrane czynniki ryzyka i biomarkery zakrzepicy towarzyszącej nowotworom [8]

Czynnik	Ryzyko
Demograficzny	
	Podszły wiek
	Płeć
	Rasa (większe ryzyko u Afroamerykanów)
Związane z nowotworem	
Lokalizacja guza	Guz pierwotny mózgu, trzustka, nerki, żołądek, płuca, pęcherz moczowy oraz nowotwory ginekologiczne i hematologiczne
Stopień zaawansowania	Wyższy stopień zaawansowania
Typ histopatologiczny	Gruczolakorak produkujący mucynę
Klasyfikacja guza	Wysoki stopień złośliwości (G3 i 4)
Związane z leczeniem	
	Chirurgia, chemioterapia i hormonoterapia, terapia molekularna, np. antyangiogenna
	Środki stymulujące erytropoezę, transfuzje krwi
	Centralne cewniki żyłne
Biomarkery	
	Podwyższona liczba płytek krwi przed chemioterapią
	Podwyższona liczba leukocytów przed chemioterapią
	D-dimery
	Ekspresja czynnika tkankowego przez komórki nowotworowe
	Krążący czynnik tkankowy
	Rozpuszczalna selektyna P
	Białko C-reaktywne

Prediction Score. Pozwalają one wyselekcjonować pacjentów, którzy powinni być poddani profilaktycznemu leczeniu przeciwkrzepliwemu. Niestety oba powyższe narzędzia oparte są na ogólnej ocenie stanu pacjenta, bez uwzględnienia indywidualnych obciążeń, przeciwwskazań do stosowania antykoagulantów z ryzykiem krwawienia włącznie.

Szczególną grupę pacjentów wydają się stanowić pacjenci z chorobą nowotworową. Najbardziej znanym narzędziem oceny ryzyka u tych chorych jest skala Khorana stworzona do oceny populacji chorych leczonych chemioterapią w trybie ambulatoryjnym. Skala ocenia pięć parametrów: lokalizację guza pierwotnego (+1 lub 2 pkt), liczbę płytek krwi – $350 \times 10^9/l$ lub więcej (+1 pkt), stężenie hemoglobiny – $100 g/l$ lub niższe lub stosowanie środków stymulujących erytropoezę (+1 pkt), liczbę leukocytów – $11 \times 10^9/l$ lub więcej (+1 pkt) oraz wskaźnik masy ciała – $35 kg/m^2$ lub więcej (+1 pkt). Łączny wynik równy 0 pkt klasyfikuje pacjentów do niskiego ryzyka ŻChZZ, 1 lub 2 pkt do średniego ryzyka, a 3 lub więcej do wysokiego [20].

Jest to kolejna skala, którą jednak trudno w sposób rzetelny wykorzystać w ocenie ryzyka ŻChZZ u pacjenta z zaawansowaną chorobą nowotworową leczonego objawowo w ramach opieki paliatywnej. Uwagę zwraca brak uwzględnienia przeciwwskazań do terapii przeciwkrzepliwiej, takich jak trombo-

cytopenia, ciężka niewydolność nerek lub wątroby, lokalizacja i zaawansowanie nowotworu mogącego naciekać i atakować duże naczynia krwionośne. Kolejną trudnością istotną z punktu widzenia medycyny paliatywnej jest określenie momentu, w którym długotrwała profilaktyka przeciwkrzepliwą staje się terapią daremną oraz ustalenie, jak długo pacjent terminalnie chory odnosi korzyści z takiej terapii i odczuwa poprawę jakości życia.

CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA ŻYLNEJ CHOROBY ZAKRZEPOWO-ZATOROWEJ U PACJENTÓW Z ZAAWANSOWANĄ CHOROBAŁĄ NOWOTWOROWĄ

U pacjentów z czynną chorobą nowotworową istnieje 2–9 razy wyższe ryzyko zachorowania na ŻChZZ niż u pacjentów bez nowotworu [21]. Jednej z pierwszych analiz uwzględniających częstość pojawiania się choroby zakrzepowej u pacjentów z chorobą nowotworową dokonali w 1975 r. Ambros i wsp. [22]. W badaniu uczestniczyło 506 pacjentów z rozpoznaniem nowotworu, których oceniono pod kątem przyczyny zgonu. W badaniu tym wykazano, że aż u 50% pacjentów w badaniu autopsyjnym potwierdzono PE, a u 15% wykaza-

no objawową DVT. Badania przesiewowego podjęli się Johnson i wsp. [23]. Za pomocą reografii odbicia światła podjęto próbę oceny częstości występowania DVT u 298 pacjentów hospicjów. Spośród nich u 258 (86,6%) badanie było technicznie możliwe do przeprowadzenia. W zbadanej grupie u 135 chorych (52%; 95% przedział ufności 46–58) badanie potwierdziło DVT, przy czym jedynie 9% badanych wykazywała objawy tej choroby. Wysoka rozpoznawalność w wykonanym badaniu wynikała najprawdopodobniej z ograniczeń reografii odbicia światła, która nie rozróżnia zaburzeń przepływu w zależności od ucisku zewnętrznego lub wewnętrznego. Analizę retrospektywną 712 objawowych chorych z rozpoznąną ŻChZZ przeprowadzili Soto-Cárdenas i wsp. [24]. Obserwację prowadzono 3 lata, wszyscy badani byli zdyskwalifikowani z leczenia przyczynowego choroby nowotworowej, a ich szacowany czas przeżycia wynosił poniżej 6 miesięcy. U 71 pacjentów (8,89%) rozpoznano ŻChZZ, spośród nich 88,7% stanowili pacjenci hospitalizowani z powodu objawów choroby. U 43 badanych (56,3%) rozpoznano izolowaną postać DVT, u 31 pacjentów (43,5%) PE. Kolejne badanie obserwacyjne, tym razem prospektywne, prowadzili White i wsp. [25]. Zbadano 273 chorych przebywających w czterech hospicjach i na jednym oddziale medycyny paliatywnej. Pacjentów przy przyjęciu poddano przesiewowym badaniom ultrasonograficznym żył głębokich, badanie powtarzano co tydzień, maksymalnie do 3 tygodni. Zakrzepicę żył głębokich rozpoznano u 92 (34%, 95% CI 28–40) zakwalifikowanych do badania. Dodatkowo w przeprowadzonym badaniu poddano ocenie częstość występowania oraz nasilenie objawów u pacjentów poddanych profilaktyce przeciwzakrzepowej przebywających w hospicjum/na oddziale medycyny paliatywnej. Nie wykazano związku między rozpoznaniem DVT a stosowaniem profilaktyki przeciwzakrzepowej, nie potwierdzono także różnicy w czasie przeżycia w obu grupach badanych. Z kolei Johnson i wsp. przeprowadzili wśród 174 brytyjskich lekarzy medycyny paliatywnej badanie ankietowe, które miało na celu ocenę czujności lekarzy w wysuwaniu podejrzenia ŻChZZ i stosowaniu profilaktyki przeciwzakrzepowej u pacjentów z zaawansowanym nowotworem. Kwestionariusz zwróciło 131 (74%) ankietowanych lekarzy, a szacowana rozpoznawalność ŻChZZ wynosiła 1–5%. Autorzy badania postawili wniosek, że ŻChZZ nie jest uznawana za powszechny problem pacjentów przebywających w hospicjum [26].

PODSUMOWANIE

Na podstawie powyżej przeanalizowanych wyników badań możemy wnioskować, iż dysponując

niewielką liczbą badań dużych grup pacjentów, nie jesteśmy w stanie jednoznacznie oszacować częstości występowania ŻChZZ u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową. W związku z tym nie możemy określić skali problemu. Konieczność kontynuacji badań nad oceną częstości występowania ŻChZZ wydaje się potęgować fakt częstego występowania jej postaci bezobjawowej, co potwierdzają badania screeningowe [23, 25]. Jedyne badanie oceniające czujność diagnostyczną lekarzy ujawniło bagatelizowanie problemu, a jego wyniki należy z dużym prawdopodobieństwem uznać za mocno niedoszacowane [26].

Rozpoznanie ŻChZZ jest poważnym powikłaniem choroby nowotworowej, które niekorzystnie wpływa na jakość życia pacjenta i zmniejsza całkowite przeżycie [24, 25].

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Wolberg AS, Rosendaal FR, Weitz JI i wsp. Venous thrombosis. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1: 15006.
2. Pruemer J. Prevalence, causes, and impact of cancer-associated thrombosis. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62: S4-6.
3. Stone J, Hangge P, Albadawi H i wsp. Deep vein thrombosis: pathogenesis, diagnosis, and medical management. *Cardiovasc Diagn Ther* 2017; 7: S276-S284.
4. Agnelli G, Becattini C. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 266-274.
5. Moheimani F, Jackson DE. Venous thromboembolism: classification, risk factors, diagnosis, and management. *ISRN Hematol* 2011; 2011: 124610.
6. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107: 19-16.
7. Rosendaal FR, Reitsma PH. Genetics of venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 301-304.
8. Sud R, Khorana AA. Cancer-associated thrombosis: risk factors, candidate biomarkers and a risk model. *Thromb Res* 2009; 123: S18-21.
9. Abdol Razak NB, Jones G, Bhandari M, Berndt MC, Metharom P. Cancer-associated thrombosis: an overview of mechanisms, risk factors, and treatment. *Cancers (Basel)* 2018; 10: 380.
10. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer* 2007; 110: 2339-2346.
11. Vergati M, Della-Morte D, Ferroni P i wsp. Increased risk of chemotherapy-associated venous thromboembolism in elderly patients with cancer. *Rejuvenation Res* 2013; 16: 224-231.
12. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. High risk of recurrent venous thromboembolism in men. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 2152-2155.
13. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 41: 3-14.
14. Stein PD, Beemath A, Meyers FA, Skaf E, Sanchez J, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am J Med* 2006; 119: 60-68.
15. Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol* 2007; 44: 62-69.
16. Freesia H, West J, Grainge MJ. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2012; 9: e1001275.

17. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005; 293: 715-722.
18. Haddad TC, Greeno EW. Chemotherapy-induced thrombosis. *Thromb Res* 2006; 118: 555-568.
19. Wojtukiewicz M, Tokajuk P, Rzdziwon P. Powikłania zakrzepowo-zatorowe. W: *Medycyna paliatywna*. Ciałkowska-Rysz A, Dzierżanowski T (red.). Wydawnictwo Medyczne Termedia, Poznań 2019, 298-304.
20. Overvad TE, Ording AG, Nielsen PB i wsp. Validation of the Khorana score for predicting venous thromboembolism in 40 218 patients with cancer initiating chemotherapy. *Blood Adv* 2022; 6: 2967-2976.
21. Áinle FN, Kevane B. Which patients are at high risk of recurrent venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism)? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2020; 2020: 201-212.
22. Ambrus JL, Ambrus CM, Mink IB, Pickren JW. Causes of death in cancer patients. *J Med* 1975; 6: 61-64.
23. Johnson MJ, Sproule MW, Paul J. The prevalence and associated variables of deep venous thrombosis in patients with advanced cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1999; 11: 105-110.
24. Soto-Cárdenas MJ, Pelayo-García G, Rodríguez-Camacho A, Segura-Fernández E, Mogollo-Galván A, Giron-Gonzalez JA. Venous thromboembolism in patients with advanced cancer under palliative care: additional risk factors, primary/secondary prophylaxis and complications observed under normal clinical practice. *Palliat Med* 2008; 22: 965-968.
25. White C, Noble SIR, Watson M i wsp. Prevalence, symptom burden, and natural history of deep vein thrombosis in people with advanced cancer in specialist palliative care units (HIDDEN): a prospective longitudinal observational study. *Lancet Haematol* 2019; 6: e79-e88.
26. Johnson MJ, Sherry K. How do palliative physicians manage venous thromboembolism? *Palliat Med* 1997; 11: 462-468..