

## MANAGEMENTUL RISCULUI COMPLICAȚIILOR TROMBOEMBOLICE ÎN ONCOLOGIE

Sanda BURUIANĂ

IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
Nicolae Testemițanu

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2021.1\(88\).07](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2021.1(88).07)

### Rezumat

Maladia oncologică prezintă un risc sporit pentru dezvoltarea evenimentelor trombotice, fiind asociat cu rate înalte de recurență și mortalitate. Din aceste motive, prevenirea trombozei asociate cancerului reprezintă o problemă majoră în conduita pacientului oncologic. Cunoașterea factorilor de risc tromboembolici în oncologie este absolut necesară pentru evaluarea raportului risc-beneficiu individual al profilaxiei. Scopul acestei lucrări este elucidarea factorilor de risc al complicațiilor tromboembolice în oncologie. În acest sens, au fost studiate publicațiile științifice medicale din baza de date GoogleSearch, PubMed, Z-library, NCIB, Medscape, Hinari, au fost căutate după cuvintele-cheie: „tromboză asociată cancerului”, „cancer”, „factor de risc”. Informațiile au fost sistematizate, evidențiind factorii de risc al complicațiilor tromboembolice la pacienții oncologici.

**Cuvinte-cheie:** cancer, tromboembolii asociate cancerului, factori de risc, algoritm

### Summary

#### **Risk factors of thromboembolic complications in oncology**

Oncological disease is a hypercoagulable state with an associated increased risk of venous thromboembolism and is associated with high rates of recurrence and mortality. For those reasons, the prevention of cancer-associated thrombosis is of paramount importance. Knowledge of thromboembolic risk factors in oncology is absolutely necessary for the evaluation of the individual risk-benefit ratio of prophylaxis. The aim of this paper is to elucidate the risk factors of thromboembolic complications in cancer patients. In order to achieve the set aim, the medical scientific publications from the GoogleSearch database, PubMed, Z-library, NCIB, Medscape, Hinari, were searched for the keywords: „cancer-associated thrombosis”, „cancer”, „risk factor”. The information was systematized, highlighting the risk factors for thromboembolic complications in patients with cancer.

**Keywords:** cancer, cancer-associated thrombosis, risk factors, algoritm

### Резюме

#### **Факторы риска тромбоза эмболических осложнений в онкологии**

Тромботические осложнения у пациентов с злокачественными заболеваниями являются частыми явлениями и связаны с высокими показателями рецидивов

и смертности. Следовательно, профилактика и оптимальное лечение ВТЭ являются важными компонентами в ведении онкологических больных. Для оценки индивидуального соотношения риска и пользы профилактики тромбообразования необходимо определить возможные факторы риска. Целью данной статьи является определение факторов риска тромбоза эмболических осложнений у онкологических больных. Для достижения поставленной цели был проведен поиск медицинских научных работ из базы данных GoogleSearch, PubMed, Z-library, NCIB, Medscape, Hinari, по ключевым словам: «тромбоз», «тромбоз ассоциированный с раком», «фактор риска». Полученная информация была систематизирована, были выделены факторы риска тромбоза эмболических осложнений у онкологических больных.

**Ключевые слова:** рак, тромбоз ассоциированный с раком, факторы риска, алгоритм

### Introducere

Numărul pacienților oncologici este în continuă creștere și, respectiv, asocierea complicațiilor trombotice la fel este în creștere [1]. Tumoarea malignă prezintă un factor de risc independent pentru tromboembolia venoasă (TEV) care agravează evoluția clinică a procesului tumoral prin creșterea morbidității și mortalității. TEV este a doua cauză de deces la pacienții oncologici [1], iar la o persoană aparent sănătoasă ar putea fi considerat unul dintre primele simptome ale unui proces malign în curs de dezvoltare [2, 3] și este o complicație constatată în 20-30% din cazuri la pacienții oncologici nou diagnosticați [4, 5, 6, 7]. Evenimentele tromboembolice au fost constatate la peste 20% dintre pacienții cărora li s-a stabilit diagnostic oncologic [8, 9, 10]. Cercetările post-mortem ale pacienților oncologici au demonstrat că în 50% din cazuri, tromboembolismul (TE) a fost cauza nemijlocită de deces [7, 11]. Pacienții oncologici au un risc de 4-7 ori mai mare de tromboembolism comparativ cu populația generală [12, 13]. Incidența evenimentelor tromboembolice în diferite tipuri de maladii oncologice este în funcție de gradul de răspândire, rata de creștere, iar la pacienții cu proces activ este frecvent asociat cu rate mari de recurență și mortalitate. Acțiunea factorilor de risc trombofili este dificil de monitorizat și dirijat, inclusiv pe fundalul terapiei anticoagulante [13].

Tipurile de tumori maligne asociate cu o incidență majoră a evenimentelor tromboembolice reflectă frecvența lor în populația generală. La femei, cele mai frecvente tumori sunt mamare, pulmonare, ginecologice, precum și gastrointestinale, iar la bărbați sunt tumorile de prostată, pulmonare. Cancerul tractului gastrointestinal și al encefalului sunt tipurile de tumori maligne cărora frecvent li se asociază complicațiile tromboembolice.

Studiile au arătat că rata trombozei la pacienții cu cancer solid variază de la 0,1% la 60% în funcție de tipul tumorii, gradul de diseminare al procesului tumoral și strategia de tratament [8, 15]. Hemopatiile maligne precum: mielomul multiplu, limfomul malign, leucemiile prezintă, de asemenea, rate semnificative de TEV [16]. Conform datelor din literatura de specialitate, la pacienții cu leucemie mieloidă acută TEV constituie aproximativ 12,1% cazuri, iar la pacienții cu limfoame maligne frecvența evenimentelor trombotice variază între 1,5%-59,5% [16, 17]. Incidența trombozelor la pacienții adulți cu limfom non-Hodgkin constituie în mediu 6,5% și este mai mare decât la cei cu limfom Hodgkin, incidența cărora constituie 4,7% [18, 19]. În procesele limfoproliferative mai frecvent au fost constatate tromboze în sistemul venos, iar în procesele cronice mieloproliferative o frecvență mai înaltă a fost înregistrată la tromboembolia sistemului arterial [20]. Relevanța problemei complicațiilor trombotice la pacienții oncologici contribuie la implementarea noilor metode de diagnostic eficient al stărilor de trombofilie și aplicarea profilaxiei adecvate [21].

**Scopul** studiului efectuat este evaluarea factorilor de risc al complicațiilor tromboembolice în oncologie pentru facilitarea elaborării profilaxiei individuale.

### Materiale și metode

În acest scop, au fost selectate publicațiile științifice medicale din baza de date GoogleSearch, Hinari, PubMed, Z-library, NCIB, Medscape. Pentru navigarea prin aceste baze de date au fost stabilite următoarele criterii:

1. Acces la articole cu text integral, rapoarte, cărți și capitole de carte în limba română, engleză, rusă.
2. Includerea cuvintelor-cheie „cancer”, „tromboembolii asociate cancerului”, „factor de risc”.
3. Articole publicate în perioada anilor 2010-2020.

Bibliografia fiecărei publicații a fost revizuită pentru a identifica sursele relevante, apelând la strategiile de căutare primare indicate. Inițial au fost selectate aproximativ 350 de articole, dar ulterior au fost identificate 50 de surse relevante ce au inclus

aceste criterii de căutare, 72% constituind articolele științifice din domeniu publicate în ultimii 5 ani.

### Rezultate și discuții

Alterări ale sistemului hemostatic și activarea coagulării drept răspuns la eliberarea efectorilor proinflamatori și a oncogenelor din celulele tumorale creează condiții protrombotice favorabile. Această stare protrombotică reprezintă, de asemenea, un precursor al progresiei procesului tumoral, deoarece activarea sistemului de coagulare are efecte pleotrope incluzând angiogeneza. Tromboembolia prezintă o maladie multifactorială complexă [22].

Factorii de risc protrombotici ar putea fi divizați în:

1. factori de risc majori;
2. factori de risc contributory (care cresc riscul evenimentelor tromboembolice de o manieră mai puțin semnificativă);
3. factori de risc modificabili (care pot fi controlați prin tratament și regim alimentar: obezitatea, dislipidemiile, tabagismul);
4. factori de risc nemodificabili (vârsta, genderul, patologiiile genetice);
5. factori de risc specifici tumorii maligne.

Riscul tromboemboliei venoase crește în funcție de totalitatea factorilor de risc individuali [23].

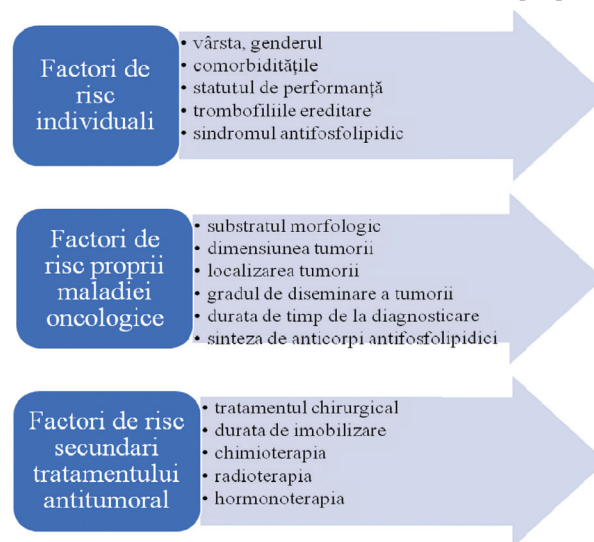


Figura 1. Factorii de risc protrombogeni

Deosebim trei categorii de factori de risc potențiali în dezvoltarea complicațiilor trombotice la pacienții oncologici:

1. factorii de risc individuali ai pacientului;
2. factorii de risc ce țin de însăși patologia oncologică;
3. factorii de risc secundari tratamentului chimioterapeutic și radioterapeutic [24].

#### Factorii de risc individuali ai pacientului

Odată cu înaintarea în vârstă, indiferent de tipul tumorii maligne, crește tendința de dezvoltare

tare a complicațiilor trombotice [25]. Studiile internaționale retrospective din Asia și Italia au constatat un risc major de dezvoltare a TEV la pacienții cu limfom ne Hodgkinian (LNH) cu vârsta mai mare de 60 de ani [17, 18, 19]. Majoritatea pacienților incluși în studiu au prezentat limfoame maligne agresive. Rezultatele obținute de către Mahajan și colaboratorii, din cadrul studiului bazat pe populația din California, SUA, care a analizat datele a 16755 de pacienți cu LNH agresive și LNH indolente, a identificat vârsta de 45 de ani și peste ca factor de risc pentru TEV [21]. Funcționabilitatea sistemului hemostatic se modifică, la fel, odată cu vârsta.

Sexul feminin ca factor de risc potențial a fost apreciat în cadrul studiului efectuat de Santi și colaboratorii [26]. Analiza comună a 12 studii clinice din Italia a identificat sexul feminin ca factor de risc pentru gradul 3 de TEV sever [17]. Cu toate acestea, datele sunt departe de a fi concludente. Studiile retrospective demonstrează că femeile prezintă un risc mai mare de TEV, în timp ce bărbații sunt mai susceptibili să dezvolte tromboembolism arterial. Genderul pacientului nu prezice tromboembolismul în oncologie [27].

Comorbiditățile frecvent constatate la vârstnici, precum insuficiența cardiacă congestivă, boala pulmonară obstructivă cronică, diabetul zaharat, boala varicoasă induc riscul de tromboză venoasă și arterială [28]. Cele mai frecvente patologii concomitente asociate cu un risc crescut de dezvoltare a complicațiilor trombotice la pacienții cu maladii oncologice sunt:

- insuficiență renală;
- bolile respiratorii;
- bolile cardiovasculare;
- obezitatea;
- infecțiile acute.

Mahajan și colaboratorii au constatat că pacienții cu una sau două comorbidități au avut de două ori, iar pacienții cu trei sau mai multe comorbidități au avut de patru ori mai mare riscul să dezvolte complicații trombotice [29].

Obezitatea este binecunoscută ca fiind un factor de risc protrombotic în populația generală și este o variabilă în multiple scoruri de evaluare Khorana, CAT [12, 30]. Datele despre asocierea dintre indicele de masă corporală (IMC) și riscul de TEV la pacienții cu limfom malign au fost evaluate în cadrul studiilor Sanfilippo – LNH din celula mare B, Caragio – LNH agresive și Gangaraju – LNH indolente [15, 30]. În același timp, multiple alte studii, precum ale lui Rupa-Matysek, Mohren, Zhou, Caruso, Lin ș.a., efectuate în intervalul anilor 2000-2019, nu au evidențiat corelarea strictă a valorilor IMC cu riscul de dezvoltare a complicațiilor trombotice [8, 12,

30]. Antic și colab. au demonstrat că un IMC >30 kg/m<sup>2</sup> poate fi considerat factor de risc valoros, atât în analiza univariată, cât și în cea multivariată, în cazul a 1820 de pacienți cu procese maligne (OR 10,7; IC 95%, 3,3-34,6) [8].

Infecția este unul dintre cei mai puternici factori de risc asociați pentru TEV [2]. Reducerea statutului de performanță (ECOG 2, 3 și 4) constituie nu doar un factor de risc pentru TEV, ci și un indicator inclus în aprecierea prognosticului nefavorabil care influențează supraviețuirea pacientului oncologic [30]. Acest fapt a fost constatat cu certitudine în cadrul studiului efectuat de Hohaus, care a demonstrat asocierea tromboemboliilor în sistemul venos al membrelor inferioare cu starea de performanță ECOG joasă [31].

#### Factorii de risc ce țin de însăși patologia oncologică

Localizarea și dimensiunile componentului tumoral augmentează riscul evenimentelor trombotice prin compresia externă a vaselor sanguine mari. De exemplu, în adenopatiile de dimensiuni mari din regiunea axilară, ilioinghinală, mediastin pot comprima sistemul venos profund, condiționând stază și turbulență locală, producând tromboze la acest nivel [9]. Antic și colab. au constatat că localizarea mediastinală și extranodală prezintă factori de risc majori pentru dezvoltarea evenimentelor trombotice [8, 30]. Dezvoltarea tumorii maligne în mediastin a fost asociată cu un risc de 8 ori mai mare de complicații trombotice, în timp ce localizarea extranodală, în particular în sistemul nervos central, testicul, tractul gastrointestinal a majorat riscul pentru TEV de 2,3 ori [8, 30]. Un factor de risc valoros pentru inducerea fenomenului de stază și turbulență în sistemul venos este considerată dimensiunea mai mare de 10 cm a formațiunii tumorale [31].

Gradul de răspândire al maladiei oncologice, de asemenea, este un factor important de risc pentru TEV: cu cât boala este mai generalizată, cu atât prezintă un risc mai mare de TEV comparativ cu stadiile localizate.

Complicațiile trombotice la pacienții cu cancer se dezvoltă preponderent în primele 12 luni de la stabilirea diagnosticului [32]. Riscul major al complicațiilor trombotice a fost evaluat în perioada inițială de la stabilirea diagnosticului de cancer, maximum fiind constatat în primele 3-6 luni [33]. Incidența evenimentelor trombotice la un pacient cu tumoare malignă este mai mare în primele 90 de zile de la stabilirea diagnosticului [34, 35]. Aceste evenimente ar putea fi explicate prin faptul că inițial se constată o activitate crescută a tumorii maligne, iar apoi se asociază chimioterapia, care amplifică șansele dezvoltării evenimentelor tromboembolice

[33, 34, 35]. Diagnosticul de TEV în primul an al cancerului constituie un predictor major de deces.

Pentru prevenirea TEV și reducerea recurenței, sunt necesare eforturi, în special în primul an după diagnosticul TEV [7]. TEV la pacienții cu cancer activ este frecvent și este asociat cu rate mari de recurență și mortalitate. Pe lângă factorii de risc clasici, riscul trombotic este determinat, de asemenea, și de tratamentul specific al cancerului și multiplii biomarkeri oncologici (valorile trombocitelor, leucocitelor, viteza de sedimentare a hematiilor, lactatdehidrogenaza ș.a.) [22].

#### Factorii de risc secundari tratamentului chimioterapeutic și radioterapeutic

Factorii de risc asociați tratamentului specific antitumoral sunt:

1. tratamentul chirurgical;
2. durata imobilizării la pat;
3. chimioterapia;
4. inhibitorii angiogenezei;
5. cateterele venoase centrale [5, 26, 36].

Managementul TEV la pacienții oncologici include nu doar identificarea bolnavilor care vor beneficia de tratament farmacologic profilactic, dar și aplicarea unui tratament eficient pentru a reduce la maximum riscul recăderii și al mortalității cauzate de TEV [37, 38]. Pentru aprecierea riscurilor trombozei este necesar să răspundem la întrebările: de ce? când? ce?

De ce? – explicarea cauzelor tromboemboliilor, aprecierea riscului recăderii, selectarea tratamentului antitrombotic individualizat.

Când? – tromboembolie idiopatică la adulții tineri, localizarea atipică a trombozei.

Ce? – antitrombina, proteina C, proteina S, marcherii trombofililor ereditare, ai anticorpilor anticardiolipinici, neoplasme.

Managementul riscului complicațiilor trombotice reprezintă un proces complex de elaborare și implementare a multiplelor strategii, pentru a micșora posibilitatea asocierii complicațiilor secundare nefavorabile [32].

Etapele principale ale managementului riscului de dezvoltare a trombozelor sunt:

1. evidențierea factorului de risc și aprecierea posibilității acțiunii lui, precum și a volumului complicațiilor induse de el;
2. selectarea metodelor și instrumentelor de influență și control al acțiunii factorului de risc;
3. elaborarea strategiilor pentru reducerea posibilității acțiunii factorului de risc și reducerea la minimum a complicațiilor secundare;
4. implementarea strategiilor anterior elaborate.
5. evaluarea rezultatelor obținute și ajustarea permanentă a strategiilor elaborate în funcție de evoluția maladiei.

Selectarea metodelor, instrumentelor de influență și control al acțiunii factorului de risc este considerată etapa-cheie în managementul riscului complicațiilor trombotice, inclusiv la un pacient oncologic [39, 40].

Astfel, putem concluziona că pentru asigurarea unui management satisfăcător al profilaxiei complicațiilor trombotice la un pacient oncologic este necesar să fie respectată consecutivitatea următorilor pași.

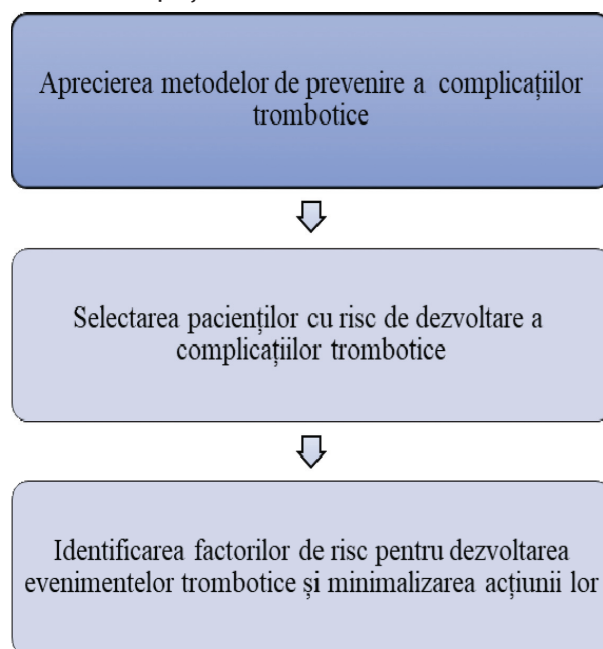


Figura 2. Etapele managementului profilaxiei complicațiilor tromboembolice la pacienții oncologici

Lipsa datelor clinice depline limitează de obicei aprecierea justă a tuturor factorilor de risc [13]. Prevenirea și tratamentul cancerului asociat cu tromboze pot fi realizate printr-o varietate de strategii de stratificare a riscurilor [10].

În funcție de totalitatea factorilor de risc, se propune stratificarea pacienților în trei categorii:

- I. Risc crescut
- II. Risc intermediar sau moderat
- III. Risc scăzut.

Pentru a facilita activitatea cotidiană a medicului clinician sunt propuse o multitudine de ghiduri, scoruri, instrumente ce cuantifică probabilitatea pre-test a trombozei venoase profunde [41, 42, 43, 44]. Combinarea probabilității de testare prealabilă cu rezultatele testării obiective simplifică foarte mult antrenamentul clinic al pacienților cu suspiciune de tromboembolie.

Identificarea factorilor de risc TEV în oncologie contează la evaluarea raportului individual de risc-beneficiu al profilaxiei și contribuie la efectuarea diferitor studii prospective privind profilaxia primară a trombozei la pacienții cu tumori maligne [45, 46,



47, 48]. În ciuda creșterii constante a interesului pentru studiul sistemului de hemostază, în condiții fiziologice și patologice, datorită frecvenței înalte a complicațiilor trombohemoragice, rămân incomplet studiate particularitățile hemostazei în diverse neoplasme [21, 49, 50].

Reieșind din cele expuse anterior, în activitatea clinică a medicului oncolog este recomandabilă aprecierea conduitei terapeutice optime în funcție de tipul tumorii maligne și evaluarea factorilor de risc protrombotici individuali la pacienții oncologici, prin multitudinea investigațiilor clinice, paraclinice și de laborator. Acest fapt impune o evaluare complexă, prin teste de laborator care necesită atât investiții în aparate de performanță, instruirea personalului, cât și elaborarea protocoalelor standardizate.

### Concluzii:

1. Tromboembolia în oncologie prezintă o maladie complexă și multifactorială.
2. Riscul evenimentelor trombotice în oncologie crește în funcție de totalitatea factorilor de risc individuali.
3. Evidențierea factorilor de risc protrombotici individuali la un pacient cu maladie oncologică contează la evaluarea raportului individual de risc-beneficiu al profilaxiei și la asigurarea calității vieții lui.
4. Managementul riscului complicațiilor trombotice reprezintă un proces complex de elaborare și implementare a multiplelor strategii etapizate.
5. Selectarea și implementarea metodelor și instrumentelor individuale de control al acțiunii factorilor de risc protrombogeni vor reduce la minimum evenimentele tromboembolice.

### Bibliografie

1. Ikeda S., Koga S., Yamagata Y. et al. Comparison of the effects of endoxaban an oral direct factor Xa inhibitor on venous thromboembolism between patients with and without cancer. In: *Journal Cardiology*. 2018, nr. 72, pp. 120-127.
2. Falanga A., Russo L., Milesi V. et al. Mechanisms and risk factors of thrombosis in cancer. In: *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2017, nr. 118, pp. 79-83.
3. Jara-Palomares L., Otero R., Jimenez D. et al. Validation of a prognostic score for hidden cancer in unprovoked venous thromboembolism. In: *PLoS One*. 2018, nr. 13, vol. 3, e0194673.
4. Falanga A., Schieppati F., Russo D. Cancer tissue procoagulable state of patients with cancer. In: *Semin. Thromb. Hemost.* 2015, nr. 41, vol. 7, pp. 756-764.
5. Falanga A., Schieppati F., Russo D. Pathophysiology 1. Mechanisms of thrombosis in cancer patients. In: *Cancer Treat. Res.* 2019, nr. 179, pp. 11-36.
6. Liebman H., O'Connell C. Incidental venous thromboembolic events in cancer patients: what we know in 2016. In: *Thrombosis Research*. 2016, nr. 140, vol. 1, pp. 12-17.
7. Kravtsov P., Kotorkin S., Melnicov M. Clinical experience with the use of rivaroxaban in the treatment of cancer patients with venous thrombosis. In: *Khirurgiia*. 2018, nr. 1, pp. 57-63.
8. Antic D., Milic N., Srdjan N. et al. Development and validation of multivariable predictive model for thromboembolic events in lymphoma patients. In: *American Journal of Hematology*. 2016, nr. 91, vol. 10, pp. 1014-1019.
9. Siliște N., Sămlescu-Fiedler I., Gurghean A. Boala tromboembolică venoasă la pacienții cu cancer. În: *Revista Societății de Medicină Internă*. 2016, pp. 1-11.
10. Hiraide M., Shiga T., Minowas Y. et al. Identification of risk factors for venous thromboembolism in Thai hospitalized lymphoma patients. In: *Journal of Cardiology*. 2020, nr. 75, vol. 1, pp. 110-114.
11. Font C, Farrús B., Vidal L. et al. Incidental versus symptomatic venous thrombosis in cancer: a prospective observational study of 340 consecutive patients. In: *Ann. Oncol.* 2011; 22:2101.
12. Hisada Y., Geddings J., Boulaftali Y. et al. OC-4-Tissue factor positive microvesicles activate platelets in vitro and in vivo and enhance thrombosis in mice. In: *Thrombosis Research*. 2016, nr. 140, vol. 1, pp. 169-170.
13. Peippo M., Kurki S., Lassibo R. Real-world features associated with cancer-related venous thromboembolic events. În: *BMJ*. 2020, nr. 3, pp. 1-10.
14. Timp J., Braekkan S., Cannegieter S. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. In: *Blood*. 2013, nr. 122, vol. 10, pp. 1712-1723.
15. Colombo R., Gallipoli P., Castelli R. Thrombosis and hemostatic abnormalities in hematological malignancies. In: *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2014, nr. 14, pp. 441-450.
16. Caruso V., Castelnuovo A., Meschegieser S. et al. Thrombotic complications in adult patients with lymphoma: A metaanalysis of 29 independent cohorts including 18018 patients and 1149 events. In: *Blood*. 2010, nr. 115, pp. 5322-5328.
17. Falanga A., Marchetti M., Russo L. Venous thromboembolism in the hematologic malignancies. In: *Curr. Opin. Oncol.* 2011, nr. 24, pp. 702-710.
18. Фёдоров А., Дмитриев В., Липай Н. Венозные тромбозы у детей, подростков и молодых взрослых больных лимфомами: частота развития, характеристика, факторы риска и влияние на прогноз. В: *Онкогематология*. 2018, № 2, том 13, с. 9-21.
19. Липай Н., Фёдоров А., Дмитриев В. Тромботические осложнения у детей с неходжкенинскими лимфомами. В: *Онкогематология*. 2013, № 2, с. 41-46.
20. Visweshwar N., Jaglal M., Sokol L. et al. Hematological Malignancies and Arterial Thromboembolism. In: *Indian J. Hematol. Blood Transfus.* 2019, 35(4), pp. 611-624.
21. Воробьев А., Макацария А. Тромбофилия, тромбозы и антиромботическая терапия у онкологических больных. В: *Акушерство. Гинекология. Репродукция*. 2014, том 2, № 8, с. 139-148.
22. Eichinger S. Cancer associated thrombosis: risk factors and outcomes. In: *Thrombosis Research*. 2016, nr. 140, vol. 1, pp. 12-17.
23. Kunawuttinankorn W., Tanyasalnsook K., Rojnuckarin P. Incidence and risk factors for venous thromboembolism Thai hospitalized lymphoma patients. In: *Pharm. Sci. Asia*. 2018, nr. 45, vol. 2, pp. 114-122.

24. Roopkumar J., Khorana A. Risk of Thrombosis in Cancer: Clinical Factors and Role of Primary Prophylaxis. In: *Cancer Treat Res.* 2019;179:55-68. doi: 10.1007/978-3-030-20315-3\_4.
25. Scotté F., Leroy P., Chastenot M. et al. Tratamenteul și prevenirea trombozei asociate cancerului la pacienții fragili: management adaptat. 2019; *Rac.* 11 (1): 48. DOI: 10.3390 / cancere11010048.
26. Josephs S., Ichim T., Prince S. et al. Unleashing endogenous TNF-alpha as a cancer immunotherapeutic. In: *Journal of Translational Medicine.* 2018; 16: 242.
27. Young A., Chapman O., Connor C. et al. Thrombosis and cancer. In: *Nature Reviews Clinical Oncology.* 2012; 9:437-449.
28. Riondino S., Ferroni P., Zanzotto F. Predicting VTE in cancer patients: candidate biomarkers and risk assessment models. In: *Cancers (Basel).* 2019; 11(1): 95.
29. Mahajan A., Wun T., Chew H. et al. Lymphoma and venous thromboembolism: influence on mortality. In: *Thromboembolism.* 2014, nr. 133, pp. 23-28.
30. Hohaus S., Bartolomei F., Cuccaro A. et al. Venous thromboembolism in Lymphoma: risk stratification and antithrombotic prophylaxis. In: *Cancer.* 2020; 12(5): 1291.
31. Hohaus S., Tisi M., Bartolomei F. et al. Risk factors for venous thromboembolism in patients with lymphoma requiring hospitalization. In: *Blood Cancer Journal.* 2018; 8(6): 54.
32. Franchini M. Thrombotic risk in hematological malignancies. In: *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.* 2014; 53(8): 1139-1147.
33. Easaw J., McCall S., Azim A. Clot Assist: A program to treat cancer-associated thrombosis in an outpatient pharmacy setting. In: *J. Oncol. Pharm. Pract.* 2019, nr. 25, vol. 4, pp. 818-823.
34. Abufara A., Ma'koseh M., Mavisour A. et al. High incidence of venous thromboembolic events in patients with diffuse large B cell lymphoma. In: *Annals of Oncology.* 2019, nr. 30, vol. 5, doi:10.1093/annonc/mdz265.
35. Cohen A., Katholing A., Rietbrock S. et al. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism in patients with active cancer. A population based cohort study. In: *Thromb. Haemost.* 2016, nr. 117, pp. 57-65.
36. Razak A., Jones G., Bhandari M. et al. Cancer-associated thrombosis: an overview of mechanisms, risk factors, and treatment. In: *Cancers.* 2018; 10(10): piiE380.
37. Key N., Khorana A., Kuderer N. et al. Venous Thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical Practice Guideline Update. In: *Journal of Clinical Oncology.* 2019; <http://ascopubs.org/journal/ico>.
38. Patel H., Khorana A. Anticoagulation in cancer patients: a summary of Pitfalls to avoid. In: *Curr. Oncol. Rep.* 2019; 21(2): 18.
39. Sanfilippo K. et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with non-Hodgkin lymphoma. In: *Thrombosis Research.* 2016, nr. 143, pp. 86-90.
40. Farge D., Frere C., Connors J.M. et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. In: *Lancet Oncol.* 2019; 20:e566.
41. Gulrayz A., Gulrayz N., Kathrin H. et al. Validation of the Khorana Score to Assess Venous Thromboembolism and Its Association with Mortality in Cancer Patients: A Retrospective Community-based Observational Experience. In: *Cureus.* 2020; 12(4): e7883.
42. Ahmed G., Hall K.T., Weissmann L.B. Validation of the Khorana Score to assess venous thromboembolism and its association with mortality. In: *Blood.* 2019; 134: 2119.
43. Kuderer N.M., Culakova E., Lyman G.H. et al. A validated risk score for venous thromboembolism is predictive of cancer progression and mortality. In: *Oncologist.* 2016; 21: 861-867.
44. Dutia M., White R.H., Wun T. Risk assessment models for cancer-associated venous thromboembolism. In: *Cancer.* 2012; 118: 3468.
45. Lund J., Ostgard L. et al. Incidence, determinants and the transient impact of cancer treatments on venous thromboembolism risk among lymphoma patients in Denmark. In: *Thrombosis Research.* 2015, nr. 136, vol. 5, pp. 917-23.
46. Gangaraju R., Chen Y., Hageman L. et al. Risk of venous thromboembolism in patients with non-Hodgkin lymphoma surviving blood or marrow transplantation. In: *AGS. Journals Cancer.* 2019, nr. 125, vol. 24, pp. 4498-4508.
47. Мадера А. Риски и шансы: неопределённость, прогнозирование и оценка. Краснодар. 2013, с. 448.
48. Hoham S., Bartolomei F., Cuccaro A. et al. Venous thromboembolism in Lymphoma: Risk stratification and antithrombotic prophylaxis. In: *Cancer.* 2020, nr. 121, vol. 5, pp. 1291: <https://doi.org/10.3390/cancers/2051291>.
49. Connors J.M. Prophylaxis against venous thromboembolism in ambulatory patients with cancer. In: *N Engl. J. Med.* 2014; 370:2515.
50. Muñoz Martín A.J., Ortega I., Font C. et al. Multivariable clinical-genetic risk model for predicting venous thromboembolic events in patients with cancer. In: *Br. J. Cancer.* 2018; 118: 1056.

**Buruiană Sanda,**

IP USMF „Nicolae Testemițanu”,

tel.: 069384040,

e-mail: [sandaburuiana69@gmail.com](mailto:sandaburuiana69@gmail.com)