

# Akciğer kanserli hastalarda venöz tromboembolizm riski

## Venous thromboembolism risk in patients with lung cancer

Sulhattin Arslan,<sup>1</sup> Şule Karadağ,<sup>2</sup> Sefa Levent Özşahin,<sup>1</sup> Ekber Şahin,<sup>3</sup> İbrahim Akkurt<sup>1</sup>

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, <sup>1</sup>Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, <sup>2</sup>İlk ve Acil Yardım Anabilim Dalı, <sup>3</sup>Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Sivas

**Amaç:** Akciğer kanseri olan hastalarda venöz tromboemboli insidansı tespit edildi, venöz tromboemboli ile kanserin histopatolojik tiplendirilmesi, evresi, tedavisi ve eşlik eden kronik hastalıklar arasındaki ilişkiler değerlendirildi.

**Çalışma planı:** Ocak 2006 - Mayıs 2009 tarihleri arasında kliniğimizde tanı ve tedavisi yapılan ve dosya verilerine ulaşılabilen 137 akciğer kanserli hasta (126 erkek, 11 kadın; ort. yaş 58±28 yıl; dağılım 24-78 yıl) geriye dönük olarak planlanan bu çalışmaya alındı. Venöz tromboembolinin tanısı için klinik bulgular, toraks bilgisayarlı tomografi-anjiyografi, ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi ve Doppler ultrasonografi bulguları esas alındı. Tromboze ven adı kaydedildi.

**Bulgular:** Hastaların %8.8'inde venöz tromboemboli tespit edildi. Sigara içen 121 hastanın %9.1'inde venöz tromboemboli vardı. Hastaların %44.6'sında başka hastalıklar var idi. Bazı hastalarda birden fazla eşlik eden hastalık (kronik obstrüktif akciğer hastalığı, arteriyel hipertansiyon, koroner arter hastalığı, diyabetes mellitus, konjestif kalp yetmezliği) var idi. Venöz tromboembolili hastalarda eşlik eden hastalık görülme oranı yaklaşık %58.3 idi. Hastaların %22.6'sı küçük hücreli akciğer kanseri, %77.4'ü küçük hücreli dışı akciğer kanseri idi. Venöz tromboemboli, küçük hücreli akciğer kanserli hastaların %6.4'ünde, küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların ise %9.4'ünde tespit edildi. Histopatolojik olarak tromboembolili hastaların %50'sinde adenokanser tespit edildi. Kanser olan hastaların %58.3'ü ileri evre idi ve yine kanserli hastaların %58.3'ünde birinci basamak tedavi sırasında venöz tromboemboli gelişti. Hastaların %53.8'inde metastaz bulunmakta idi.

**Sonuç:** Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da venöz tromboemboli görülme oranı, adenokarsinomlu, ileri evre kanserli, metastaz yapmış ve kronik komorbiditesi olan grupta daha yüksek idi. Bu oran kemoterapi uygulanan hastalarda da hafif bir şekilde yüksek idi.

**Anahtar sözcükler:** Akciğer kanseri; metastaz; venöz tromboembolizm.

**Background:** The incidence of venous thromboembolism in lung cancer patients was investigated and the relationships between venous thromboembolism and histopathological types, stage, and treatment of the cancer, as well as accompanying chronic diseases were evaluated.

**Methods:** This retrospective study was based on the evaluation of the files of 137 lung cancer patients (126 males, 11 females; mean age 58±28 years; range 24 to 78 years), who were diagnosed and treated in our clinic between January 2006 and May 2009. The diagnosis of venous thromboembolism was based on the clinical findings and the findings of the thorax computed tomography-angiography, ventilation-perfusion scintigraphy, and Doppler ultrasound. The name of the thrombosed vein was recorded.

**Results:** Venous thromboembolism was determined in 8.8% patients. Of 121 smokers, 9.1% had venous thromboembolism. Other diseases were present in 44.6% of patients. Some patients had more than one accompanying disease (chronic obstructive lung disease, arterial hypertension, coronary artery disease, diabetes mellitus, congestive heart failure). The incidence rate of accompanying diseases in the patients with venous thromboembolism was 58.3%. Of the patients, 22.6% had small cell lung cancer, while 77.4% had non-small cell lung cancer. Venous thromboembolism was present in 6.4% of the patients with small cell lung cancer, and in 9.4% of the patients with non-small cell lung cancer. Histopathologically, adenocarcinoma was detected in 50% of the patients with venous thromboembolism. The cancer in 58.3% of the patients with venous thromboembolism was in its advanced stage, and the cancer in 58.3% of the patients developed venous thromboembolism during first step treatment. Metastasis was noted in 53.8% of patients.

**Conclusion:** Although the differences were not statistically significant, the incidence rate of venous thromboemboli was higher in the group of patients with adenocarcinoma, advanced stage cancer, metastasis, and chronic comorbidity. It is also slightly higher in patients who were administered chemotherapy.

**Key words:** Lung cancer; metastasis; venous thromboembolism.

Geliş tarihi: 11 Kasım 2009 Kabul tarihi: 30 Aralık 2009

Yazışma adresi: Dr. Şule Karadağ, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, İlk ve Acil Yardım Anabilim Dalı, 58140 Sivas.  
Tel: 0346 - 258 05 28 e-posta: sulekaradayi73@yahoo.com

Venöz tromboemboli (VTE), kanser hastalarında morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Venöz tromboemboli oluşumunda yaş, cinsiyet, immobilizasyon, cerrahi, oral kontraseptif kullanımı, hamilelik ve kanser önemli risk faktörleri arasında kabul edilmektedir.<sup>[1]</sup> Venöz tromboemboli insidansı normal nüfusta yaklaşık %0.1 olarak kabul edilirken, kanserli hastalarda bu oran %15 civarındadır.<sup>[2-4]</sup>

Kan pıhtılaşma sistemi ile ilgili bilgiler (Virchow triadı) 19. yy ortalarına dayanmaktadır.<sup>[1]</sup> Daha sonra kanser hastalarında komplikasyon olarak venöz tromboz ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır.<sup>[5-7]</sup> Bununla birlikte batı ülkelerinde erkek ve kadınlarda yüksek oranda ölüme neden olan kanserler arasında ikinci sıklıkta görülen akciğer kanseri ile ilgili çalışmalar sınırlıdır.<sup>[8]</sup>

Bu çalışmada amacımız, akciğer kanseri olan hastalarda VTE oranını tespit etmek, VTE ile akciğer kanserinin histolojik tiplendirmesi, evresi, kanser tedavisi ve kronik komorbidite arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

## HASTALAR VE YÖNTEMLER

Bu geriye dönük çalışmada Ocak 2006 - Mayıs 2009 tarihleri arasında kliniğimizde yatan 137 akciğer kanserli hasta (126 erkek, 11 kadın; ort. yaş 58±28 yıl; dağılım 24-78 yıl) irdelendi. Hastaların yaşları, cinsiyetleri, laboratuvar bulgularından kan trombosit ve hematokrit düzeyleri kaydedildi. Hastaların sigara içme alışkanlıkları ve maligniteye eşlik eden kronik hastalıkları, tümörün tipi ve evresi kaydedildi. Venöz tromboembolinin tanısı için klinik bulgular, toraks bilgisayarlı tomografi-anjiyografi, ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi ve ayrıca Doppler ultrasonografiden yararlanıldı. Trombozun olduğu venin adı kaydedildi. Toplanan veriler istatistiksel analiz için Windows 14.0 versiyon SPSS (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) programına yüklendi. Chi square testi uygulandı. Odds ratio (OR) %95 güven aralığı (GA) ile hesaplandı. P<0.05 değeri anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Yüz otuz yedi hastanın 12'sinde (%8.8) VTE (12 erkek, ort. yaş 60±12 yıl; dağılım 36-76 yıl) tespit edildi. Çalışmaya alınan hastaların %88.3'ü (n=121) sigara içiyor idi. Venöz tromboemboli görülen olgularda sigara içme oranı yaklaşık %91.7 (n=11) idi. Sigara içenlerin %9.1'inde VTE tespit edilir iken içmeyenlerde bu oran 6.3 idi (OR, 0.67; GA, 0.03-5.67). Olguların sigara içme alışkanlıkları tablo 1'de gösterilmiştir.

Hastaların %44.6'sında eşlik eden başka hastalıklar var idi. En sık eşlik eden hastalıklar kalp hastalıkları ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) idi. Bazı hastalarda birden fazla eşlik eden hastalık (KOA, arteriyel hipertansiyon, koroner arter hastalığı, diyabetes mellitus, konjestif kalp yetersizliği) var idi. Venöz tromboemboli görülen olgularda ek hastalık oranı yaklaşık %58.3 idi. Ek hastalığı olanların %11.5'inde VTE belirlenirken ek hastalığı olmayanlarda bu oran %6.5 idi (OR, 1.84; GA, 0.49-7.14; Tablo 1).

Sekiz hastada (%5.8) trombosit düzeyleri normalin üzerinde idi. Hematokrit değeri beş hastada (%3.6) normalden yüksek bulundu. Trombositozu ve hematokrit değeri yüksek olan hiçbir hastada VTE tespit edilmedi.

Çalışmaya alınan 137 olgudan 31'i (%22.6) küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK), 49'u (%37.2) yassı hücreli karsinom, 39'u (%28.3) adenokarsinom, 15'i (%10.2) ise tiplendirilemeyen küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) idi. Küçük hücreli akciğer kanserli hastaların %82.4'ü yaygın evre idi. Küçük hücreli akciğer kanseri olan hastaların %6.4'ünde VTE tespit edildi. Venöz tromboemboli tespit edilen hastaların ise %16.7'si KHAK idi. Küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların %65.1'i ileri evrede idi. Küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların %9.4'ünde VTE tespit edildi. Venöz tromboembolili hastaların %83.3'ü KHDAK idi (Tablo 2).

Venöz tromboembolinin görülme zamanı genellikle kemoterapötik ajanların birinci (%8.1) ve ikinci (%7.7) basamak tedavi dönemine denk gelmekte idi. Hastalara

**Tablo 1. Sigara içme ve komorbidite durumunun venöz tromboemboli ile ilişkisi**

	Venöz tromboemboli				Oran (%8.8)	OR (%95GA)	p*
	Olan (n=12; %100)		Olmayan (n=125; %100)				
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde			
<b>Sigara içme durumu</b>							
Sigara içen (n=121; %88.3)	11	91.7	110	88.0	9.1	0.67 (0.03-5.67)	p=0.926
Sigara içmeyen (n=16; %11.7)	1	8.3	15	12.0	6.3		
<b>Medikal komorbidite</b>							
Komorbidite var (n=61; %44.5)	7	58.3	54	88.0	11.5	1.84 (0.49-7.14)	p=0.313
Komorbidite yok (n=76; %55.5)	5	41.7	71	12.0	6.5		

\*p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi; OR: Odds ratio; GA: Güven aralığı.

**Tablo 2. Akciğer kanserlerinde patoloji ve evrenin venöz tromboemboli ile ilişkisi**

	Venöz tromboemboli				Oran (%8.8)	p Ki-kare
	Olan (n=12; %100)		Olmayan (n=125; %100)			
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde		
<b>Patoloji</b>						
Küçük hücreli (n=31; %22.6)	2	16.7	29	23.2	6.5	p=0.468 Ki-kare: 2.54
Yassı hücreli (n=50; %36.5)	3	25.0	47	36.6	6.0	
Adenokarsinom (n=41; %29.9)	6	50.0	35	28.0	14.6	
Tiplendirilemeyen (n=15; %10.9)	1	8.3	14	11.2	6.7	
<b>Klinik evre (KHDAK)</b>						
Erken evre (1-3A) (n=39; %36.8)	3	25.0	36	28.8	7.7	p=0.863
İleri evre (3B- 4) (n=67; %63.2)	7	58.3	60	48.0	10.4	
<b>Klinik evre (KHAK)</b>						
Yaygın evre (n=27; %87.0)	2	16.7	25	20.0	7.4	Ki-kare: 0.74
Sınırlı evre (n=4; %12.9)	0	0	4	0.3	0	
<b>Metastaz</b>						
Var (n=60; %43.8)	7	58.3	53	42.4	11.7	p=0.287
Yok (n=77; %56.2)	5	41.7	72	57.6	6.5	Ki-kare: 1.13

KHDAK: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri; KHAK: Küçük hücreli akciğer kanseri.

uygulanan tedavi ile VTE arasındaki ilişki tablo 3'de gösterilmiştir.

Venöz tromboembolili hastaların (n=12) tümünde toraks bilgisayarlı tomografi-anjiyografi ile sadece pulmoner arterde trombus görülür iken, Doppler ultrasonografi ile alt ekstremitelerde sıklık sırasına göre femoral venlerde %37.5 (n=3), iliyak venlerde %25.0 (n=2), iliyak-femoral venlerde %25.0 (n=2) ve popliteal venlerde %12.5 (n=1) trombus tespit edildi.

### TARTIŞMA

Biz bu çalışmada 137 akciğer kanserli hastanın 12'sinde (%8.8) VTE tespit ettik. Malign hastalarda VTE'nin gelişmesi, birden çok mekanizmayı kapsayan bir olay gibi görünmektedir. Nekroza veya akut faz reaktanlarının salınımına bağlı gelişen inflamasyon ve staz gibi hemodinamik bozukluklar bunlar arasında sayılabilir. Tümöre özgü mekanizmalar, antikoagülanların daha az ve prokoagülan proteinlerin daha fazla yapımına neden olabilir; bu durum, kanser hastalarındaki aşırı pıhtılaşma eğilimine katkıda bulunabilir.<sup>[9]</sup> Son yıllarda

akciğer kanseri insidansının artmasına karşın, tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %80'ini oluşturan KHDAK ile beşte birinden sorumlu olan KHAK'de VTE insidansına ilişkin yayınların sayısı azdır. Venöz tromboemboli ile akciğer kanseri arasındaki ilişki bildirildiğinden bu yana 20 yılı aşkın bir süre geçmiştir.<sup>[10,11]</sup> Blom ve ark.<sup>[12]</sup> 537 KHDAK'li hastada VTE riskinin, genel toplumdaki riske göre 20 kat daha yüksek (standardize edilmiş morbidite oranı: 20.0; dağılım 14.6-27.4) olduğunu bildirmişlerdir. Khorana ve ark.<sup>[13]</sup> çalışmalarında hastaneye yatan kanserli hastaların %4.1'inde VTE tespit etmişlerdir. Mehiç ve ark.<sup>[14]</sup> KHDAK'li hastalarda VTE oranını yaklaşık %5.9 bulmuşlardır. Chew ve ark.<sup>[15]</sup> 91933 yeni tanıli akciğer kanserli hastada yaptıkları çalışmada kanser tanısının birinci yılında %3.0 oranında VTE tespit etmişlerdir. Levi ve ark.<sup>[16]</sup> Amerikan Toraks Derneği 2006 Uluslararası Konferansı'nda verilerini sundukları çalışmada ardışık 598 hastada VTE oranını %12.2 (n=73) olarak bildirmişlerdir.

Yapılan çalışmalarda KHDAK'li hastalarda VTE görülme oranının KHAK'li hastalardan daha yüksek

**Tablo 3. Akciğer kanserlerinde tedavi şeklinin venöz tromboemboli ile ilişkisi**

	Hasta sayısı (n=137; %100)		VTE görülme oranı (%8.8)	VTE'li hasta sayısı (n=12; %100)	
	Sayı	Yüzde	Yüzde	Sayı	Yüzde
<b>VTE'nin görülme zamanı</b>					
Tedaviden önce	137	100.0	0.01	1	8.3
Birinci basamak tedavi sırasında	86	62.8	8.1	7	58.3
İkinci basamak tedavi sırasında	26	19.0	7.7	2	16.7
Destek-palyasyon sırasında	22	16.1	4.5	1	8.3
Ameliyat sonrası erken dönem	21	15.3	4.8	1	8.3

VTE: Venöz tromboemboli.

olduğu tespit edilmiştir.<sup>[15,16]</sup> Küçük hücreli dışı akciğer kanserleri arasında adenokarsinomlu hastalarda derin ven trombozu (DVT) oranının daha fazla olduğu bildirilmiştir.<sup>[12,14,15]</sup> Müsin üreten adenokarsinomların prokoagülatör sekresyonları artırabileceği, müsinin plateletleri aktive ettiği ve mikrovasküler sistemde mikro trombüsler oluşturmaya nedeniyile VTE'nin daha yüksek oranda görüldüğü belirtilmektedir.<sup>[12-17]</sup> Bizim çalışmamızda da VTE oranı, KHAK'li (VTE görülme oranı %6.4) hastalarda, KHDAK'li hastalarda (VTE görülme oranı %9.4) göre daha düşük bulundu. Çalışmamızda %22.6'sı KHAK olan hastaların %6.4'ünde VTE tespit edildi. Venöz tromboemboli tespit edilen hastaların ise %16.7'si KHAK idi. Küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların %9.4'ünde VTE tespit edildi. Venöz tromboembolili hastaların %83.3'ü KHDAK idi. Venöz tromboemboli, histopatolojik tip olarak en sık (%50) adenokarsinomlu hastalarda (diğer histolojik tiplerden yakalaşık 2 kat daha fazla) tespit edildi. Mehiç ve ark.<sup>[14]</sup> VTE'li hastaların %65.2'sinde adenokarsinom tespit etmişlerdir.

Kanserli dokunun büyümesi ve kanserin yayılması sonucu daha fazla trombin oluşturulduğundan VTE riski de artmaktadır.<sup>[18-21]</sup> Son çıkan yayınlarda da yaygın veya ileri evre akciğer kanserli hastalarda VTE'nin erken evre akciğer kanserli hastalardan daha fazla görüldüğü belirtilmiştir.<sup>[14,15]</sup> Bizim çalışmamızda da yaygın veya ileri evre ve metastatik akciğer kanserli hastalarda DVT oranı daha yüksek idi. Derin ven trombozu tespit edilen hastaların %58.3'ü ileri evre KHDAK'li hastalar idi. Mehiç ve ark.<sup>[14]</sup> çalışmasında bu oran %84.8 olarak tespit edilmiştir.

Çalışmamızda VTE'nin görülme zamanı genellikle kemoterapötik ajanların tedavi dönemine denk gelmekte idi. Kemoterapinin kanserli hastalarda tromboz riskini artırdığı pek çok çalışmada bildirilmiştir.<sup>[22-25]</sup> Numico ve ark.<sup>[25]</sup> kemoterapi gören evre II-IV 108 KHDAK'li hastanın 19'unda, 22 VTE atağı gözlemişlerdir. Venöz tromboembolik atağın iyileşmesinin ardından kemoterapisine devam edilen hastalarda ikinci bir trombotik atak gözlenmiştir; bu bulgu, kemoterapinin, trombotik atağa katkıda bulunduğu ya da neden olduğu düşüncesini desteklemektedir.

Kanser hastalarında ameliyat sonrası dönemde VTE gelişme riskinin, benzer cerrahi işlem uygulanacak kanserli olmayan hastalarla kıyaslandığında, iki kat daha yüksek olduğu bilinmektedir.<sup>[26]</sup> Hem pnömonektomi, hem de lobektomiden sonra pulmoner ven trombozu geliştiği gösterilmiştir.<sup>[27]</sup> Çalışmamızda ilginç şekilde ameliyat sonrası VTE oranı düşüktü. Bu durum ameliyata alınan malignitelerin erken evrede olması ve eşlik eden hastalıkların az olmasına bağlanabilir.

Çalışmamızda VTE tespit edilen hastaların %58.3'ünde kronik komorbidite var idi. Kronik komorbidite olan kanserli hastalarda, olmayanlara göre yaklaşık iki kat daha fazla VTE tespit edildi. Daha önce yapılan çalışmalarda da VTE oranı, kronik komorbidite olanlarda, olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur.<sup>[14,15,28,29]</sup>

Akciğer kanserinin en önemli nedeni olan sigara içimi aynı zamanda VTE için de kişiye ait risk faktörlerindedir.<sup>[30]</sup> Çalışmamızda VTE görülen olgularda sigara içme oranı yaklaşık %91.7 idi. Venöz tromboemboli oranı sigara içenlerde (%9.1), içmeyenlerden (%6.3) daha fazla idi.

Çalışmamızda erkeklerin %9.5'inde VTE görülürken bayanlarda VTE yok idi. Khorana ve ark.<sup>[13]</sup> 65 yaş üstünde olmayı ve kadın cinsiyeti VTE ile ilişkili risk faktörü olarak tespit eder iken, Mehiç ve ark.<sup>[14]</sup> çalışmalarında (ort. yaş 62.8±8.6 yıl; dağılım 36-86) VTE görülme oranını erkeklerde kadınlardan üç kat daha fazla tespit etmişlerdir. Levi ve ark.<sup>[16]</sup> çalışmalarında her iki cinsiyet arasında VTE yönünden fark gösterememişlerdir. Bu çalışmada venöz tromboembolinin sadece erkeklerde görülmesinin nedeni kadın sayısının erkeklerle göre oldukça az olması da olabilir.

Venöz tromboembolide trombüs, en sık alt ekstremitte venlerinden özellikle femoral, iliak ve popliteal venlerden kaynak alır.<sup>[1,14,31,32]</sup> Mehiç ve ark.<sup>[14]</sup> alt ekstremitte venlerinde DVT'yi yaklaşık %54 oranında saptanır iken, Sandoval ve ark.<sup>[31]</sup> çalışmalarında bu oranı %90, bununda yaklaşık %50'sini femoral ven olarak tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda DVT tespit edilen sekiz olgudaki (%66.7) trombozların, en fazlası femoral vende (n=3; %37.5) olmak üzere hepsi alt ekstremitte idi.

Sonuç olarak, bu çalışmada akciğer kanserli hastalarda VTE riskinin arttığı belirlendi. Küçük hücreli dışı akciğer kanserli, adenokarsinomlu, ileri evre, metastaz yapmış, kemoterapi almış ve kronik komorbiditesi olan grupta VTE oranının daha yüksek olduğu tespit edildi. Bu gruptaki hastalarda trombüse karşı özenli bir profilaksinin düşünülmesi gerekmektedir.

#### Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

#### Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

#### KAYNAKLAR

1. Young GL, Fedulla PF. Pulmonary thromboembolic disease. In: Fishman AP, Elias JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM,

- editors. Fishman's pulmonary diseases and disorders. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 1423-47.
2. 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; 11:105-10.
  3. Maxwell GL, Myers ER, Clarke-Pearson DL. Cost-effectiveness of deep venous thrombosis prophylaxis in gynecologic oncology surgery. *Obstet Gynecol* 2000;95:206-14.
  4. Ravin AJ, Edwards RP, Krohn M, Kelley JR, Christopherson WA, Roberts JM. The factor V Leiden mutation and the risk of venous thromboembolism in gynecologic oncology patients. *Obstet Gynecol* 2002;100:1285-9.
  5. 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.
  6. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics. *Thromb Haemost* 2002;87:575-9.
  7. Hastaoğlu O, Sokullu O, Sanioglu S, Şenay Ş, Akkan K, Er R, et al. The relationship between deep venous thrombosis and undiagnosed malignant disease. *Turkish J Thoracic Cardiovasc Surg* 2008;16:241-3.
  8. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005;55:10-30.
  9. Falanga A, Rickles FR. Pathophysiology of the thrombophilic state in the cancer patient. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25:173-82.
  10. Rickles FR. Thrombosis and lung cancer. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:573-5.
  11. Gabazza EC, Taguchi O, Yamakami T, Machishi M, Ibata H, Suzuki S. Evaluating prethrombotic state in lung cancer using molecular markers. *Chest* 1993;103:196-200.
  12. Blom JW, Osanto S, Rosendaal FR. The risk of a venous thrombotic event in lung cancer patients: higher risk for adenocarcinoma than squamous cell carcinoma. *J Thromb Haemost* 2004;2:1760-5.
  13. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer* 2007;110:2339-46.
  14. Mehic B, Zutic H, Mehic A. Profile of venous thromboembolism at the patients with non-small cell lung carcinoma. *HealthMED* 2009;3:3-7.
  15. Chew HK, Davies AM, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. The incidence of venous thromboembolism among patients with primary lung cancer. *J Thromb Haemost* 2008; 6:601-8.
  16. Levi D, Tagalakis V, Cohen V, Kasymjanova G, Small D. The risk of deep vein thrombosis in lung cancer patients. Proceedings of the American Thoracic Society Annual Meeting, May 17-22, 2006, Atlanta. New York: American Thoracic Society; 2006. p. 7159.
  17. Loreto MF, De Martinis M, Corsi MP, Modesti M, Ginaldi L. Coagulation and cancer: implications for diagnosis and management. *Pathol Oncol Res* 2000;6:301-12.
  18. Wojtukiewicz MZ, Rucinska M, Zimnoch L, Jaromin J, Piotrowski Z, Rózanska-Kudelska M, et al. Expression of prothrombin fragment 1+2 in cancer tissue as an indicator of local activation of blood coagulation. *Thromb Res* 2000; 97:335-42.
  19. Biyani CS, Basu S, Bottomley DM, Shah TK. Prostatic adenocarcinoma masquerading as lymphoma and presentation with axillary-subclavian vein thrombosis. *Urol Oncol* 2003;21:3-6.
  20. Lykke J, Nielsen HJ. The role of tissue factor in colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2003;29:417-22.
  21. von Tempelhoff GF, Niemann F, Schneider DM, Kirkpatrick CJ, Hommel G, Heilmann L. Blood rheology during chemotherapy in patients with ovarian cancer. *Thromb Res* 1998; 90:73-82.
  22. Paesmans M. Benefits of chemotherapy for quality of life in patients with advanced nonsmall-cell lung cancer. *Curr Opin Oncol* 2002;14:389-93.
  23. Crivellari G, Monfardini S, Stragliotto S, Marino D, Aversa SM. Increasing chemotherapy in small-cell lung cancer: from dose intensity and density to megadoses. *Oncologist* 2007; 12:79-89.
  24. 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.
  25. Numico G, Garrone O, Dongiovanni V, Silvestris N, Colantonio I, Di Costanzo G, et al. Prospective evaluation of major vascular events in patients with nonsmall cell lung carcinoma treated with cisplatin and gemcitabine. *Cancer* 2005;103:994-9.
  26. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost* 2003;90:446-55.
  27. Burri E, Duwe J, Kull C, Glaser C, Maurer CA. Pulmonary vein thrombosis after lower lobectomy of the left lung. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2006;47:609-12.
  28. Haas S. Venous thromboembolism in medical patients—the scope of the problem. *Semin Thromb Hemost* 2003;29 Suppl 1:17-21.
  29. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, Samama MM, Desjardins L, Eldor A, et al. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDENOX Study. *Arch Intern Med* 2004;164:963-8.
  30. Boscainos PJ, McLardy-Smith P, Jinnah RH. Deep vein thrombosis prophylaxis after total-knee arthroplasty. *Current Opinion in Orthopedics* 2006;17:60-7.
  31. Sandoval JA, Sheehan MP, Stonerock CE, Shafique S, Rescorla FJ, Dalsing MC. Incidence, risk factors, and treatment patterns for deep venous thrombosis in hospitalized children: an increasing population at risk. *J Vasc Surg* 2008; 47:837-43.
  32. Kolomansky A, Hoffman R, Sarig G, Brenner B, Haim N. Prospective evaluation of patients hospitalized with venous thromboembolism: comparison between cancer and non-cancer patients. *Isr Med Assoc J* 2006;8:848-52.