
Cancer-associeret trombose. Baggrund, risikofaktorer og behandling

PETER KAMPMANN

Cancerassocieret trombose (CAT) er en hyppig klinisk problemstilling med høj symptombyrde for patienterne og forøget mortalitet sammenlignet med kræftpatienter uden trombose.

Med de forbedrede antineoplastiske behandlingsmuligheder udviklet over de seneste dekader, oplever flere cancerpatienter forlænget levetid, men også flere leveår med kroniske cancerassocierede komplikationer, heriblandt tromboser. Samtidigt er de medicinske behandlingsmuligheder for venøse tromboser blevet flere, hvilket stiller den medicinske specialist i en kompleks situation, når man ved systematisk patientinddragelse i fælles beslutningstagning med den enkelte patient skal tilpasse behandlingen individuelle behov og praktiske forhold. I artiklen opsummeres risikofaktorer for CAT, komplicerende tilstande der influerer på behandlingsvalg, samt anbefalinger for medicinsk behandling.

Målet er at skrive en oversigtsartikel for læger i almen medicin samt læger på medicinske og kirurgiske afdelinger, der ikke er specialiseret i cancerkirurgi, onkologi, hæmatologi eller kardiologi.

Baggrund, patofysiologi og risikofaktorer

Trombemboliske komplikationer er – sammen med infektioner – den næsthøypigste dødsårsag hos kræftpatienter efter død af selve kræftsygdommen samt infektioner. (1)

Prognosen for kræftpatienter forringes ved venøs trombembolisme (VTE), hvis man sammenligner med matchede patienter med tilsvarende kræftsygdom uden trombembolisme. (2)

Cancerassocieret VTE opstår fordi kræftsygdommen på både cellulært og makroanatomisk plan giver forstyrrelser i blodets hæmostatiske balance. Desuden giver nogle af de lægefaglige behandlingstiltag imod kræfts-

sygdommen et midlertidigt øget bidrag til den protrombotiske tilstand (se tabel 1).

Forståelsen af CAT passer godt ind i den forståelsesmodel, der er beskrevet ved Virchow's Triade, hvorved en tromboses opståen afgøres af følgende overordnede faktorer (3,4).

- 1) Blodets størkningsegenskaber
- 2) Blodkarrets overflade
- 3) Strømningforholdene lokalt i blodkarret

Molekylærbiologiske undersøgelser og billeddannende teknikker har været anvendt til at undersøge strukturen af størknede clots i forskellige lokaliseringer og kliniske tilstande.

Det har vist sig at kræftpatienter danner tættere clots end andre patienttyper, og man har endda kunnet påvise forskelligheder i clot-strukturen hos forskellige kræftformer.

Dette peger i retning af, at CAT er en selvstændig sygdomsmekanisme, der kan kræve længerevarende antikoagulant behandling og overvejelser om efterfølgende sekundær profylakse, når den vanlige behandlingstid er overstået og en trombose er helt eller delvist resorberet. (9)

SKRIBENTEN

Peter Kampmann Speciallæge i intern medicin & Hæmatologi Overlæge, Afdeling for Blodsygdomme, Rigshospitalet København.

Tabel 1. Virchow's triade set i relation til kræftsygdom (3,4,5,6,7,8)

Blodets egenskaber	Blodkarrets overflade	Strømningsforhold
Frisættelse af Tissue Factor fra kræftceller aktiverer Extrinsic Coagulation Pathway systemisk, men også andre mekanismer spiller en rolle (3,5,6)	Anlæggelse af centrale venekatetre beskadiger endothel lokalt	Lokalt tumortryk imod vener giver nedsat strømning med øget tendens til lokal spontan koagulation
Inflammation provokeret af kræftcellerne giver øget signalering til trombocytter, der aktiveres i protrombotisk retning og kan give tumor-platelet-aggregation samt medvirke til metastasering (7)	Direkte indvækst i venøse blodkar giver lokal trombedannelse (tumortrombe)	CVK beliggende i blodstrømmen
Øget vævshenfald efter kemoterapi (8)	Operation ved fjernelse af tumor efterlader lokal vævsinflammation og endothelskade	Immobilisering ved cancerrelateret almen svækkelse
Visse typer anti-hormonel og anti-angiogenetisk cancerterapi påvirker den hæmostatiske balance. (23,24,25,26)		
Infektion / Sepsis gør patienten systemisk prokoagulabel		

Tabel 2. Risikofaktorer for at udvikle venøs trombembolisme ved kræftsygdom (10)

Generelle risikofaktorer	Cancerspecifikke risikofaktorer	Behandlingsspecifikke risikofaktorer
Høj alder	Fremskredent cancerstadium	Centralt venekateter
Immobilisering	Tumortryk / indvækst	Kirurgi
Infektion	Varighed siden diagnose	Kemoterapi (3,8)
Tidligere venøs trombembolisme	Visse specifikke cancerformer bærer særlig høj risiko for CAT: Primær hjernetumor, pancreas, ovarium, gastrointestinale, nyre, visse hæmatologiske. (8)	Hormonbehandling (11,12) Rekombinant erythropoietin (13) Angiogenesehæmmende lægemidler (14,15,16,17)

Forståelsen for den patofysiologiske mekanisme ved CAT underbygges af de statistiske risikofaktorer man har identificeret for udvikling af venøse tromboser hos kræftpatienter.

Risikofaktorerne er multiple, og optræder på forskellige tidspunkter i patienternes forløb. Nogle af risikofaktorerne er konstitutive for patienten, andre er relateret til kræftsygdommen, og nogle er midlertidige og behandlingsrelaterede.

Det påhviler den behandlende kliniker gentagne gange at vurdere tromboserisiko for den enkelte patient, men særligt i relation til kræftkirurgi, antineoplastisk medicinsk behandling og ved akutte indlæggelser får vurderingen af aktuel tromboserisiko en vigtig klinisk betydning.

Risikofaktorer for cancerassocieret venøs trombembolisme er opsummeret i Tabel 2.

Komplicerende tilstande med betydning for behandlingsvalg

Kræftpatienter udvikler i løbet af deres kroniske sygdomsforløb ofte komplikationer relateret til enten kræftsygdommen i sig selv, eller komplikationer til den anvendte antineoplastiske behandling – om denne måtte være kirurgisk eller medicinsk.

Særligt betydende for behandling af venøse trombemboliske tilstande er de samtidige konkurrerende sygdomme og komplikationer, der enten giver anledning til blødning, til ændret farmakokinetik af antitrombotisk medicin, eller til vanskeligheder med biokemisk tolkning af hæmostatiske analyser.

En oversigt over vigtige komplicerende tilstande og deres implikationer for antikoagulant behandling findes i Tabel 3.

Tabel 3

Komplicerende tilstand	Udfordring ved dosering af antikoagulant medicin
Nedsat nyrefunktion	Nedsat clearance af LMH og DOACs. Dosisreduktion og måling af plasmakonzentration ved blødning kan være nødvendig
Nedsat leverfunktion	Nedsat syntese af både prokoagulante og antikoagulante faktorer. En ny og ustabil fysiologisk balance opstår, men risikoen for både blødning og trombose er øget. (18) Biokemisk vurdering af balancen ved måling af INR, APTT, antitrombin, arotein S/C, d-dimer, fibrinogen, trombocytter er vanskelig at gennemskue. Forhøjet INR og forlænget APTT er ikke i sig selv absolutte kontraindikationer imod tromboseprofylakse
Nedsat knoglemarvsfunktion	CAT kan opstå trods dyb trombocytopeni, men dosering af antikoagulant medicin giver blødningsudfordringer hos trombocytopen patienter
Tumorstørrelse ind i slimhinde	Tumor bløder i luftveje eller gastrointestinal-kanal. Tumors blodkar er skrøbelige og har et uforudsigeligt blødningsmønster
Medicinsk interaktion	DOAC har interaktioner med en lang række medikamina, der anvendes antineoplastisk, eller som del af den supportive terapi i kræftbehandlingen. For uddybende og opdateret liste henvises til http://noacforaf.eu/ (19) Vitamin-K-Antagonister (VKA) har talrige interaktioner, og effekten er desuden påvirkelig af varierende kostindtag.
Autoimmune eller paraneoplastiske fænomener	Kræftpatienter har højere risiko for at udvikle Lupus Antikoagulans og/eller cardiolipin-antistoffer. Tilstedeværelse af Lupus AK vil give biokemisk forlænget APTT og give illusion af forøget blødningsrisiko, men <i>in vivo</i> vil patienten have markant forøget tromboseisiko.

Ganske ofte ser man patienter der har et tromboseproblem i ét vaskulært område, men samtidigt bløder i et andet. Ved medicinsk justering af den systemiske hæmostase står man da med afvejningen imellem at gøre gavn uden at påføre unødvendig risiko – *Primum non nocere*.

Antikoagulant profylakse og behandling ved CAT

Til den kliniske beslutningstagning angående medicinsk tromboseprofylakse hos kræftpatienter der starter kemoterapi eller gennemgår cancerkirurgi er der udviklet risikovurderingsalgoritmer og scoringssystemer.

Medicinsk profylakse ved cancerkirurgi

Generelt er risikoen for postoperativ VTE dobbelt så høj for kræftpatienter, end for personer der gennemgår lignende operationer for non-maligne tilstande. (20)

Der er i flere studier påvist signifikant reduktion i tromboseprocent hos kræftpatienter ved anvendelse af forhøjet postoperativ profylaksedosis samt sikring af at profylaksen startes i tidsintervallet fra 2 timer før kirurgi til senest 6 timer efter. Herudover vil varigheden af den postoperative tromboseprofylakse være bestemt af en række verificerede risikofaktorer, som udpeger de patientgrupper der bør

tilbydes forlænget postoperativ profylakse. (21, 22, 23, 24, 25, 26)

Medicinsk profylakse ved kemoterapi

Et hyppigt anvendt redskab til dette er *Khorana risikoscore for cancerassocieret venøs trombemboli ved initiering af kemoterapi*, der er valideret til at identificere højrisikopatienter, som bør tilbydes antitrombotisk profylakse når de behandles ambulant. Der er ikke indikation for at alle kræftpacienter uselekteret skal tilbydes profylakse. (27)

Der er tillige anbefalinger angående kræftpacienter og profylakse udenfor perioder hvor de modtager kemoterapi: ASCO og NCCN guidelines anbefaler at patienter med aktiv kræftsygdom, der er akut syge og har behov for hospitalsindlæggelse, tilbydes medicinsk tromboseprofylakse under indlæggelsen, med mindre der er specifikke kontraindikationer hos den enkelte patient. (28, 29)

Medicinsk behandling ved manifest cancerassocieret trombose.

De terapeutiske doseringer ved VTE hos kræftpacienter er som udgangspunkt de samme som hos patienter uden kræftsygdom. Udfordringen ligger i valget af det medicinske præparat i forhold til evidens, konkurrerende komplikationer samt praktiske forhold for patienten, når behandlingen skal gives igennem lang tid.

De internationale anbefalinger er at behandle CAT i 6 måneder med enten vægtbaseret lavmolekylært heparin, eller ét af de tre DOAKs der har videnskabelig evidens; apixaban, edoxaban eller rivaroxaban.

Behandling med Vitamin K antagonist bør undgås. Det er overordentligt vanskeligt at styre patienters INR til at være i *Terapeutisk Interval*, og kræftpacienter i VKA-behandling er i risiko for både blødninger og re-tromboser. (28, 30, 31, 32, 33, 34, 35).

Lavmolekylære hepariner er i mange kliniske situationer det umiddelbare valg i den akutte fase af CAT. Til gengæld er det en ulempe for de fleste patienter at skulle have daglige injektioner, og der er mange praktiske fordele ved at forsøge at skifte behandlingen i hjemmet til DOAK.

De nævnte DOAKs betragtes ligeværdige med LMH i forhold til effekt på trombosen, men der er en række forsigtighedsregler som må observeres.

DOAKs har hver især specifikke interaktioner med andre lægemidler, som finder

anvendelse hos kræftpacienter. For opdateret og uddybende liste henvises til (19) <http://noacforaf.eu/>

Desuden anbefaler nogle selskaber, at man undlades behandling med DOAKs til patienter med potentielt eller nyligt blødende tumor i gastrointestinalkanalen, ved nylig kirurgi, og ved nedsat nyrefunktion med glomerulær filtrationsrate under 30 mL/min. (36)

Det endelige valg af behandling baserer sig på den lægefaglige vurdering af komplikationsrisici i form af blødning, samt afvejning af patientens behov og ønsker i den individuelle beslutningstagning.

Kræftpacienter har en høj risiko for recidiv af VTE (37). Der er således et stærk incitament til at fortsætte antikoagulant behandling som sekundær profylakse imod recidiv efter endt behandling af primær trombose. Længerevarende behandling bør overvejes hos patienter med fortsat aktiv kræftsygdom under hensyntagen til blødningsrisiko og individuelle hensyn. (36)

Særlige problemstillinger

Trombocytopeni

Kræftpacienter i kemoterapeutisk behandling, samt patienter med metastasering i knoglemarven, oplever perioder med moderat til dyb trombocytopeni.

Denne trombocytopeni giver sjældent anledning til blødning i sig selv, men den beskytter heller ikke imod dannelse af venøse tromboser. Desuden er trombocytopenien en udfordring for de patienter der får antikoagulant behandling for en manifest trombose.

I denne situation vil det antikoagulante behandlingsvalg være lavmolekylære hepariner i stedet for DOACs.

Dosering kan fortsætte ned til et trombocytaltal på 50 mia/L, men ved lavere værdier må der ske dosisreduktion. Ved trombocytaltal under 30 mia/L anbefales pausering af antikoagulant behandling, og kun i særlige tilfælde vælges trombocyttransfusion for at kunne gennemføre antikoagulations af friske, livstruende tromboser hos patient med en i øvrigt god livsprognose for sin kræftsygdom isoleret set. (36)

Progression af trombose trods terapeutisk dosering af antikoagulant behandling.

En særlig problemstilling opleves, når en kræftpacient med en manifest trombose i aktiv

antikoagulant behandling i fuld terapeutisk dosering oplever progression i trombosens udbredning. Sådanne tilfælde er ikke sjældne, og kan oftest forklares ved høj tumorbyrde, der giver en betydende hyperkoagulabel profil. At øge dosis af antikoagulant medicin er fristende, men man bevæger sig ad en smal vej imellem fortsat trombose og risiko for blødning relateret til den antikoagulante behandling. Der er ikke randomiserede studier at støtte sig til, og en pragmatisk klinisk håndtering er ofte at undlade behandling med DOAK, skifte til LMH, og øge terapeutisk døgndosis af LMH med 20-25% samt fraktionere doserne i 2, så der behandles med 12 timers intervaller. Dette vil teoretisk give en mere gunstig farmakokinetisk profil med lavere risiko for en høj peak-koncentration med blødning til følge, men det er ikke videnskabeligt dokumenteret at opdelingen af dosis giver færre blødninger. Valget at øge dosis kræver hyppigere klinisk opfølgning og eventuelt måling af plasmaheparin-koncentrationen ved eventuel blødning for at sikre sig imod overdosering. (36)

Samtidig trombose og blødning

Trombose og blødning samtidigt er ikke udsædvanligt hos en patient med fremskreden kræftsygdom. Oftest drejer det sig om progression af trombose i et større venegebet imens der er blødning fra tumor eller fra slimhinder i et kargebet, der ikke er direkte forbundet med trombosen.

Doseringsvalget bliver en dynamisk balance over tid, hvor man hyppigt vurderer, om det er trombosen eller blødningen der er mest livstruende. Dette vel vidende at det er det fremskredne stadium af patientens kræftsygdom, der til sidst bringer patienten i en sejlads imellem Schylla og Charybdis, og at der sjældent findes den "bedste løsning" på det kliniske problem.

Den terminalt syge patient

Skal den terminalt syge kræftpatient have antikoagulant behandling? På dette sygdomsstadium er patientens symptombyrde ganske kompleks. Da forventet restlevetid er kort - og forløbet quo ad vitam er uafvendeligt - anbefales det kun at give antikoagulant behandling hvis det har en specifikt symptomlindrende gavnlige effekt. Blødningsrisikoen i terminalfasen er høj, og et arbejde har vist at 7% af terminale kræftpatienter i pågående antikoagulant behandling oplever større blødninger i den

sidste uge af deres liv. Dette taler for, at man anbefaler generelt at standse antikoagulant behandling, når det uafvendeligt terminale forløb erkendes. (38,39,40)

Trombektomi / Stents / Trombolyse

Disse behandlingsmodaliteter er teknisk set mulige ved venøs trombembolisme.

Der er ikke gennemført randomiserede studier på kræftpatienter som kohorte, og i mange tilfælde vil aktiv kræftsygdom blive opfattet som en relativ kontraindikation for disse terapeutiske tilbud. Cases med vellykket gennemførelse af disse behandlinger ved CAT er dog publiceret, men en gennemgang af dette vurderes at være udenfor målsætningen med denne artikel.

Venøs trombose som klinisk markør for okkult cancer

Venøs trombose som det primære kliniske tegn på en endnu udiagnosticeret kræftsygdom blev første gang beskrevet af Trousseau (41).

Det er også kendt at incidensen af kræftdiagnoser er højere i de første år efter en idiopatisk venøs trombose, end for baggrundsbefolkningen uden trombose. (42)

Der er dog internationale rekommandationer om, at der ikke er indikation for uselekteteret, udvidet cancerudredning hos alle med en førstegangs VTE uden klart identificerede udløsende faktorer. (43,44, 45, 46, 47)

Derimod er der et rationale i at personer med uforklaret, idiopatisk førstegangs-VTE tilbydes et basalt klinisk udredningsprogram:

- Anamnese med fokus på cancerrelaterede symptomer
- Dispositioner i familien
- Exposition for tobak, alkohol og relevante miljøfaktorer
- Komorbiditet
- Objektiv undersøgelse
- Blodprøver med hæmatologi, levertal, nyretal, infektionstal, albumin
- Røntgen af thorax, hvis der ikke er lavet CT af thorax som del af diagnostik for lungeemboli.

Mere ekstensiv udredning bør forbeholdes de patienter hos hvem den basale udredning giver bestyrket mistanke om okkult cancer. (36,47)

Hos en patient med tidligere kræftsygdom, som ellers er erklæret rask, og som oplever en førstegangs-VTE efter afsluttet kræftbehand-

ling, bør der foretages udredning for recidiv af patientens oprindelige kræftsygdom. (47)

Peter Kampmann

peter.kampmann@regionh.dk

Ingen bindinger til lægemiddelindustri for antitrombotiske lægemidler.

Litteraturliste

1. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving out-patient chemotherapy. *J Thromb Haemost.* 2007 Mar;5(3):632-634.
2. Sorensen HT, Mellekjær L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2000 Dec 21;343(25):1846-50.
3. Otten HM, Mathijssen J, ten Cate H, Soesan M, Inghels M, Richel DJ, et al. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy: an underestimated phenomenon. *Arch Intern Med.* 2004 Jan 26;164(2):190-194.
4. Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. *Br J Haematol* 2008;143:180-190.
5. Rak J, Yu JL, Luyendyk J. Oncogenes, ---trosseau syndrome, and cancer-related changes in the coagulum of mice and humans. *Cancer Res* 2006;66 (22):10643-10646.
6. Rickles FR, Patriano S, Fernandez PK. Tissue Factor, Thrombin, and Cancer. *Chest* 2003;124(suppl):58S-68S.
7. Palumbo JS, Talmage KE, Massari JV et al. Platelets and fibrinogen increase metastatic potential by impeding natural killer cell mediated elimination of tumor cells. *Blood* 2005;105(1):178-185.
8. (16) Haddad TC, Greeno EW. Chemotherapy-induced thrombosis. *Thromb Res.* 2006;118(5):555-568.
9. Mechanisms of fibrin polymerization and clinical implications John W. Weisel, Rustem I. Litvinov *Blood* (2013) 121 (10): 1712-19.
10. Marder VJ, Aird WC, Bennett JS, Schulman S, White II, GC. Hemostasis and Thrombosis, Basic Principles and Clinical Practice, 6th edition, 2013:p1472.
11. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, Wolff AC, et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. *J Clin Oncol.* 2005 Jan 20;23(3):619-629.
12. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in post-menopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA.* 1999 Jun 16;281(23):2189-97.
13. Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, Samaras AT, Blau CA, Gleason KJ, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA.* 2008 Feb 27;299(8):914-924.
14. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, Fonseca R, Greipp PR, Eastern Cooperative Oncology Group. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2006 Jan 20;24(3):431-436.
15. Carrier M, Le Gal G, Tay J, Wu C, Lee AY. Rates of venous thromboembolism in multiple myeloma patients undergoing immunomodulatory therapy with thalidomide or lenalidomide: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2011 Apr;9(4): 653-663.
16. I-Ani F, Bermejo JM, Mateos MV, Louzada M. Thromboprophylaxis in multiple myeloma patients treated with lenalidomide - A systematic review. *Thromb Res.* 2016 May;141:84-90.
17. Mandal M, Falanga A, Roila F, ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2011 Sep;22 Suppl 6:vi85-92.
18. Marder VJ, Aird WC, Bennett JS, Schulman S, White II, GC. Hemostasis and Thrombosis, Basic Principles and Clinical Practice, 6th edition, 2013; Chapter 126: "Hemostatic Challenges in Liver Disease".

19. <http://noacforaf.eu/>
20. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost.* 2003 Sep;90(3):446-455.
21. Agnelli G, Bergqvist D, Cohen AT, Gallus AS, Gent M, PEGASUS investigators. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. *Br J Surg.* 2005 Oct;92(10):1212-20.
22. Bergqvist D, Burmark US, Flordal PA, Frisell J, Hallbook T, Hedberg M, et al. Low molecular weight heparin started before surgery as prophylaxis against deep vein thrombosis: 2500 versus 5000 XaI units in 2070 patients. *Br J Surg.* 1995 Apr;82(4):496-501.
23. Wiig JN, Solhaug JH, Bilberg T, Bjerkeset T, Edwin B, Gruner OP, et al. Prophylaxis of venographically diagnosed deep vein thrombosis in gastrointestinal surgery. Multicentre trials 20 mg and 40 mg enoxaparin versus dextran. *Eur J Surg.* 1995 Sep;161(9):663-668.
24. Hull RD, Pineo GF, Stein PD, Mah AF, MacIsaac SM, Dahl OE, et al. Timing of initial administration of low-molecular-weight heparin prophylaxis against deep vein thrombosis in patients following elective hip arthroplasty: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2001 Sep 10;161(16): 1952-60.
25. Rasmussen MS, Jorgensen LN, Wille-Jorgensen P. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jan 21;(1):CD004318. doi(1):CD004318.
26. Agarasanu A, Alotaibi GS, Hrimiuc R, Lee AY, Wu C. Role of Extended Thromboprophylaxis After Abdominal and Pelvic Surgery in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol.* 2016 May;23(5):1422-30.
27. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood.* 2008 May 15;111(10):4902-7.
28. Wyman GH, Bohlke K, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JL, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline update 2014. *J Clin Oncol.* 2015 Feb 20;33(6):654-656.
29. [Internet]. []. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vte.pdf.
30. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016 Feb;149(2):315-352.
31. Khorana AA, Noble S, Lee AYY, Soff G, Meyer G, O'Connell C, et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2018 Sep;16(9):1891-4.
32. Askob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2018 Feb 15;378(7):615-624.
33. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). *J Clin Oncol.* 2018 Jul 10;36(20):2017-23.
34. McBane R, 2nd, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, Zemla T, Ashrani A, Tafur A, et al. Apixaban and Dalteparin in Active Malignancy Associated Venous Thromboembolism: The ADAM VTE Trial. *J Thromb Haemost.* 2019 Oct 20.
35. Fuentes HE, McBane RD, 2nd, Wysokinski WE, Tafur AJ, Loprinzi CL, Murad MH, et al. Direct Oral Factor Xa Inhibitors for the Treatment of Acute Cancer-Associated Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2019 Nov 1.
36. DSTH Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase. Retningslinje for Cancer og Venøs Tromboembolisme. 2009, Rev 2016, Rev 2020.
37. Prandoni P, Piccioli A, Pagnan A. Recurrent thromboembolism in cancer patients: incidence and risk factors. *Semin Thromb Hemost.* 2003 Dec;29 Suppl 1:3-8.
38. Noble SI, Finlay IG. Is long-term low-molecular-weight heparin acceptable to palliative care patients in the treatment of cancer related venous thromboembolism? A qualitative study. *Palliat Med.* 2005 Apr;19(3): 197-201.

-
39. Seaman S, Nelson A, Noble S. Cancer-associated thrombosis, low-molecular-weight heparin, and the patient experience: a qualitative study. *Patient Prefer Adherence*. 2014 Apr 8;8:453-461.
40. Noble S, Prout H, Nelson A. Patients' Experiences of Living with CANcer-associated thrombosis: the PELICAN study. *Patient Prefer Adherence*. 2015 Feb 24;9:337-345.
41. Trousseau A. Clinique Medicale de l'Hotel-Dieu Paris. London: The New Sydenham Society. Phlegmaisa alba dolens. 1865:654-712.
42. Sorensen HT, Svaerke C, Farkas DK, Christiansen CF, Pedersen L, Lash TL, et al. Superficial and deep venous thrombosis, pulmonary embolism and subsequent risk of cancer. *Eur J Cancer*. 2012 Mar;48(4):586-593.
43. Piccoli A, Lensing AW, Prins MH, Falanga A, Scannapieco GL, Ieran M, et al. Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *J Thromb Haemost*. 2004 Jun;2(6):884-889.
44. Van Doormaal FF, Terpstra W, Van Der Griend R, Prins MH, Nijziel MR, Van De Ree MA, et al. Is extensive screening for cancer in idiopathic venous thromboembolism warranted? *J Thromb Haemost*. 2011 Jan;9(1):79-84.
45. Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S, Tagalakakis V, Zarychanski R, Solymoss S, et al. Screening for Occult Cancer in Unprovoked Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2015 Aug 20;373(8):697-704.
46. Robin P, Le Roux PY, Planquette B, Accassat S, Roy PM, Couturaud F, et al. Limited screening with versus without (18) F-fluorodeoxyglucose PET/CT for occult malignancy in unprovoked venous thromboembolism: an open-label randomized controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016 Feb;17(2):193-199.
47. Holt MI, Knudsen ST, Andersen BS, Grove EL. Detection of occult cancer in patients with idiopathic venous thromboembolism. *Ugeskr Laeger*. 2015 Jul 13;177(29):V12140760.

Summary

Cancer associated Thrombosis (CAT) is a common clinical challenge with a high burden of symptoms and elevated mortality.

With improved antineoplastic treatment modalities, more cancer patients experience a longer life expectancy but also more time spent as a patient with complications, amongst these thromboses. Alongside this development the spectrum of antithrombotic treatments has also broadened. This poses further challenge for the medical expert in handling the individual patient in an era of systematic patient involvement and shared decision making where treatment decisions must be made taking into account a number of individual needs and the mere practicalities of everyday life. In the article the pathophysiological background for CAT is summarised along with the complicating conditions influencing treatment decisions and the recommendations for medical antithrombotic treatment.