

Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch ở bệnh nhân ung thư: cơ chế và các yếu tố nguy cơ

Vũ Thị Mai*, Văn Đức Hạnh**, Trần Ngọc Cẩm*

Bùi Anh Thông*, Phan Đình Phong ***, Phạm Mạnh Hùng **,**

Trường Đại học Y Hà Nội*

Viện Tim mạch Việt Nam, Bệnh viện Bạch Mai**

MỞ ĐẦU VỀ THUYỀN TẮC HUYẾT KHỐI TĨNH MẠCH Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ

Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (viết tắt là thuyên tắc HKTМ, venous thrombolism – VTE) bao gồm huyết khối tĩnh mạch sâu chi dưới (deep vein thrombosis – DVT) và thuyên tắc động mạch phổi (pulmonary embolism – PE). Sự hình thành thuyên tắc HKTМ là do sự phối hợp của 3 yếu tố (còn gọi là tam giác Virchow) bao gồm: sự ứ trệ tuần hoàn tĩnh mạch, quá trình rối loạn đông máu gây tăng đông và tổn thương thành mạch. Ung thư có nhiều cơ chế dẫn đến tình trạng tăng đông vì vậy ung thư là yếu tố nguy cơ hình thành huyết khối, mối liên quan chặt chẽ này đã được mô tả bởi Armand Trousseau từ những năm 1865 [1,2]. Các cơ chế tăng đông trong ung thư bao gồm hoạt hóa tiểu cầu, hoạt hóa các yếu tố đông máu, rối loạn các quá trình tiêu sợi huyết bởi nhiều con đường và quá trình di căn [3]. Nghiên cứu chỉ ra khoảng 20 – 30% bệnh nhân ung thư bị huyết khối tĩnh mạch sâu chi dưới [4]. Bệnh nhân ung thư có nguy cơ huyết khối cao hơn khoảng từ 4 cho đến 7 lần so với bệnh nhân không ung thư, mặt khác các bệnh nhân ung thư cũng đối diện nguy cơ chảy máu nguy hiểm gấp đôi khi dùng chống đông so với bệnh nhân không bị bệnh này [3]. Theo Shen và Pollak [5] cứ 7 bệnh nhân ung thư nhập viện thì có 1 bệnh nhân có biểu

hiện tắc mạch phổi và 60% bệnh nhân nhập viện và tử vong do tắc mạch phổi có ung thư. Các yếu tố nguy cơ của thuyên tắc HKTМ tồn tại ở bệnh nhân ung thư như: hóa trị, xạ trị, bất động... Các tế bào ung thư có khả năng hoạt hóa chuỗi phản ứng đông máu và các yếu tố tăng đông khác, hơn nữa nhiều liệu pháp điều trị ung thư tạo cơ chế bổ sung hình thành huyết khối. Thuyên tắc HKTМ là nguyên nhân gây tử vong thứ hai ở bệnh nhân ung thư, sau tử vong do chính ung thư [6]. Trong bài này, chúng tôi sẽ đề cập sâu về cơ chế gây huyết khối do ung thư cũng như bàn luận về các yếu tố nguy cơ hình thành các huyết khối này.

CƠ CHẾ CỦA HUYẾT KHỐI DO UNG THƯ (CANCER-ASSOCIATED THROMBOSIS - CAT) [7]

Huyết khối ở bệnh nhân ung thư bao gồm thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE), huyết khối động mạch (arterial thrombosis) và đông máu nội mạc rải rác mạn tính (chronic disseminated intravascular coagulation). Nhiều cơ chế bệnh sinh trong huyết khối do ung thư đã được sáng tỏ dựa vào các nghiên cứu trên các tíп bệnh lý ác tính. Trước đây huyết khối do ung thư được cho là sự tương tác của bộ ba Virchow bao gồm rối loạn các yếu tố gây đông máu nội mạc rải rác mạn tính, ứ trệ máu tĩnh mạch, tổn thương thành mạch do đặt catheter tĩnh mạch

trung tâm hoặc tổn thương nội mạc bởi hóa trị liệu. Nhưng những nghiên cứu gần đây chỉ ra rằng vì môi trường mạch máu, bao gồm yếu tố mô, tiểu cầu, bạch cầu giải thích phần lớn cho các cơ chế phân tử có khuynh hướng tăng đông trong bệnh lý ung thư.

Cơ chế phân tử làm cho bệnh nhân ung thư có xu hướng xảy ra biến cố thuyên tắc huyết khối chưa thực sự rõ ràng. Tuy nhiên, một vài cơ chế ở bệnh nhân ung thư có thể kích thích quá trình tăng đông làm tăng biến cố thuyên tắc huyết khối. Có hai cơ chế trực tiếp và gián tiếp đã được nghiên cứu trên ung thư dạ dày và ung thư tụy.

Cơ chế trực tiếp huyết khối do Ung thư :

Yếu tố mô (TF)

Yếu tố mô là protein tiền đông máu liên quan đặc trưng nhất tới khối u. Nó là protein xuyên màng 47kDa có nhiệm vụ kích hoạt quá trình đông máu ngoại sinh từ đó dẫn tới hình thành thrombin, hoạt hóa tiểu cầu và hình thành cục máu đông [8]. TF biểu hiện nhiều ở các tế bào dưới nội mạc như nguyên bào sợi, tế bào cơ trơn mạch máu và hoạt hóa quá trình đông máu dựa trên tổn thương thành mạch. TF không biểu hiện trên các tế bào bình thường. Ở các khối u, TF xuất hiện trên bề mặt các vi hạt giải phóng bởi u tụy và được phát hiện có liên quan đến tăng thuyên tắc HKTM ở bệnh nhân ung thư tuyến tụy [9,10].

Microparticles (MP)

MP tiểu thể/vi hạt được giải phóng từ tế bào ung thư góp phần trực tiếp/gián tiếp vào cơ chế tiền đông máu ở bệnh nhân ung thư. Nghiên cứu ban đầu cho thấy ở các bệnh nhân ung thư vú và ung thư biểu mô tế bào gan cho thấy có sự hoạt động tiền đông máu trên cả invitro và invivo [11]. Gần đây, MP lưu hành ở một số loại ung thư đã làm tăng tốc sự hình thành huyết khối trong cơ thể. Hoạt động tiền đông máu của MP được cho là biểu hiện bề mặt của TF hoạt động, cũng như sự hiện diện của phosphatidylserine, cung cấp bề mặt tích

điện âm hỗ trợ lắp ráp các phức hợp đông máu.

Podoplanin (PDPN)

Nguyên bào xơ liên quan tới ung thư bài tiết PDPN, một protein gây hoạt hóa và kết tập tiểu cầu, hoạt hóa tiểu cầu thông qua thụ thể lecithin tip C [12]. PDPN đã được báo cáo trong bệnh ung thư tuyến tụy ở các dòng tế bào HPAF-II, HPAC và PL45.

Chất ức chế hoạt hóa Plasminogen-1 (PAI-1)

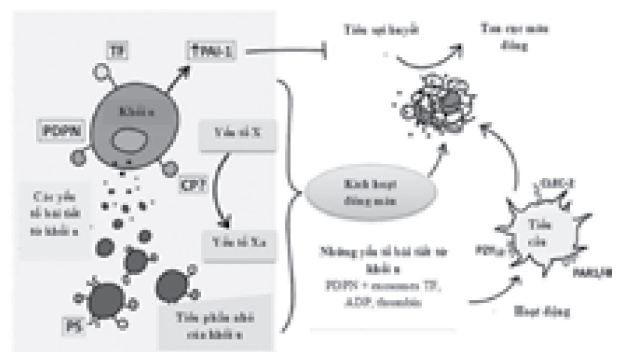
PAI-1 là yếu tố chính ức chế quá trình tiêu sợi huyết, bộc lộ nhiều ở tế bào ung thư tụy [13]. Tăng PAI-1 dẫn tới giảm quá trình tiêu sợi huyết, làm tăng nguy cơ huyết khối [14]. Một nghiên cứu cho thấy tăng PAI-1 trong ung thư tụy tương quan với sự phát triển huyết khối.

Cancer Procoagulant (CP)

CP là cystein protease, được tách chiết đầu tiên từ mô ung thư của thỏ và được báo cáo là trực tiếp hoạt hóa quá trình đông máu do hoạt hóa trực tiếp yếu tố X, không cần yếu tố VII. Sau này, nó được tách chiết từ ung thư biểu mô của người [15].

Chất đông vận tiểu cầu có nguồn gốc khối u

Adenosine diphosphate (ADP) và thrombin là những chất đông vận tiểu cầu được biết đến rõ ràng. Tế bào ung thư tiết ra ADP gây hoạt hóa và kết tập tiểu cầu thông qua thụ thể P2Y1 và P2Y12 [16]. Thrombin cũng được tạo ra ở các khối u tụy và đã được tìm thấy tăng trong huyết tương ở bệnh nhân ung thư tuyến tụy.



Hình 1. Cơ chế trực tiếp hình thành huyết khối do Ung thư

Cơ chế gián tiếp huyết khối do Ung thư :

Các yếu tố từ tế bào ung thư và những cơ chế liên quan có thể hoạt hóa thúc đẩy tương tác với tế bào vật chủ gây ra các biến cố thuyên tắc huyết khối. Tế bào chủ có vai trò chính trong quá trình đông máu ở bệnh nhân ung thư bao gồm: tiểu cầu, bạch cầu, tế bào nội mạc.

Microparticles (MP)

Như đã mô tả ở trên tiểu thể/vi hạt có nguồn gốc từ tế bào ung thư. Ngoài ra chúng có thể được tiết ra từ tế bào nội mạc hoặc bạch cầu mono. Sự giải phóng cytokine gây viêm từ tế bào ung thư có thể kích hoạt các tế bào nội mô bạch cầu mono kích thích giải phóng MP.

Các cytokine viêm

Tế bào ung thư tổng hợp và bài tiết nhiều cytokine viêm, thông thường là những yếu tố đông máu, có thể là các hình thái tiền đông máu ở tế bào nội mạc [17]. Sự có mặt của khối u gây ra đáp ứng phản ứng của mô viêm vật chủ dẫn đến tăng tiết cytokin viêm. Các cytokine viêm đã được xác định tác dụng tiền đông máu rõ nhất là yếu tố hoại tử u α (TNF- α) và IL-1 β [18,19]. Yếu tố tiền mạch máu và yếu tố phát triển như yếu tố phát triển nội mạc mạch máu (VEGF), yếu tố phát triển nguyên bào xơ, yếu tố kích thích dòng bạch cầu hạt (G-CSF) cũng có vai trò quan trọng trong điều hòa các hình thái tiền đông máu trong tế bào vật chủ [20].

Các phân tử kết dính

Tế bào ung thư có khả năng bộc lộ các phân tử kết dính đặc hiệu cho phép gắn với thành mạch máu và tương tác với các tế bào máu, cũng như hoạt hóa các hoạt tính tiền đông máu của tế bào vật chủ, chủ yếu là tế bào nội mạc mạch máu, bạch cầu và tiểu cầu.

Một số phân tử kết dính đã được mô tả là có sự kết dính của các loại tế bào khối u khác nhau với các tế bào nội mô. Ví dụ, các tế bào ung thư biểu mô đại tràng HT-29M đã sử dụng E-selectin để cuộn và kết dính vào tế bào nội mô được kích hoạt.

Thiếu oxy

Khối u tạo ra một vi môi trường thiếu oxy, tình trạng này làm tăng rối loạn chức năng nội mạc. Đáp ứng với sự thiếu oxy, tế bào nội mạc bài tiết phospholipase A2 nồng độ cao, dẫn tới tạo nhiều Prostaglandine và tổng hợp yếu tố hoạt hóa tiểu cầu (PAF) [21]. PAF không chỉ là chất kết tập tiểu cầu mạnh mà còn kích hoạt bạch cầu trung tính, thúc đẩy chúng bám dính vào tế bào nội mạc trong điều kiện thiếu oxy.

Các tiểu phân tử do phá hủy u (DAMPs)

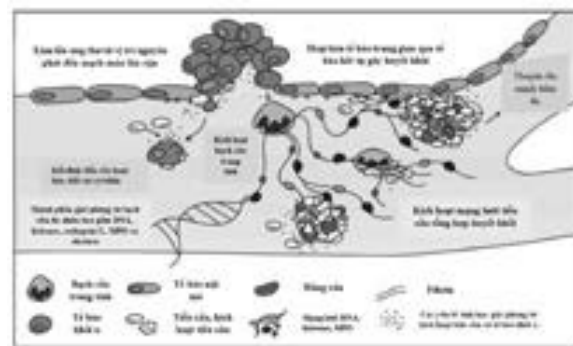
DAMPs được giải phóng bởi các tế bào ung thư chết hoặc qua con đường stress tế bào mà không cần dẫn tới chết tế bào [22]. Các DAMPs cho đến nay được công nhận có hoạt tính tiền đông máu mạnh là histonins và HMGB1 thông qua tăng kích hoạt, kết tập tiểu cầu và kích hoạt bạch cầu trung tính.

Hóa trị liệu ung thư

Mặc dù bằng chứng gợi ý hóa trị liệu bằng cisplatin dẫn đến biến cố thuyên tắc huyết khối ở bệnh nhân ung thư, tuy nhiên cơ chế huyết khối liên quan đến ciplatin chưa được hiểu biết đầy đủ [23].

Giảm ức chế đông máu

Một nghiên cứu gần đây về cân bằng dòng cầm máu ở bệnh nhân ung thư tụy chỉ ra rằng các chất ức chế đông cầm máu như Antithrombin III (AT3), heparin cofactor II, protein S, free protein C ... giảm đáng kể trong tiến triển của ung thư tụy sau khi chẩn đoán [24].



Hình 2. Cơ chế gián tiếp hình thành huyết khối do Ung thư

YẾU TỐ NGUY CƠ CỦA HUYẾT KHỐI DO UNG THƯ

Các yếu tố nguy cơ thuộc về cá thể bệnh nhân

Tuổi

Trong cộng đồng, tỉ lệ thuyên tắc HKTМ tăng cấp số nhân theo tuổi [25]. Nghiên cứu trên bệnh nhân ung thư cho thấy tỉ lệ thuyên tắc HKTМ ở bệnh nhân trên 65 tuổi cao hơn rõ rệt so với bệnh nhân trẻ hơn [26]. Tương tự, ở những bệnh nhân được tiến hành phẫu thuật ung thư, tỉ lệ thuyên tắc HKTМ tăng ở độ tuổi trên 60 so với bệnh nhân trẻ tuổi hơn với (OR 2,6; 95% CI 1,2–5,7). Nghiên cứu hồi cứu của Vergati và cộng sự trên các bệnh nhân ung thư điều trị hóa chất, bệnh nhân trên 70 tuổi có nguy cơ thuyên tắc HKTМ cao gấp 2 lần so với bệnh nhân dưới 70 tuổi (11% so với 6%) [27]. Khi bệnh nhân tuổi cao, không phân biệt các loại ung thư thì nguy cơ hình thành huyết khối tăng lên bao gồm giảm hoạt động thể lực, tăng bất động, và tình trạng tăng đông hệ thống.

Giới tính

Có ít nghiên cứu phân tích mối liên quan giữa giới tính và nguy cơ thuyên tắc HKTМ. Một số nghiên cứu cho thấy bệnh nhân ung thư là nữ có nguy cơ thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch cao hơn [26], trong khi đó bệnh nhân nam có nguy cơ huyết khối động mạch cao hơn. Ngược lại, trong nghiên cứu của tác giả Chew và cộng sự không tìm thấy sự liên quan giữa giới tính và nguy cơ huyết khối [28].

Chủng tộc

Nghiên cứu hồi cứu tiến hành bởi Khorana và cộng sự [26], có sự liên quan giữa dân tộc và nguy cơ huyết khối: nguy cơ cao nhất được tìm thấy ở người da đen (5,1%), sau đó là người da trắng và người Tây Ban Nha (4%), tỉ lệ thấp nhất ở người Châu Á Thái Bình Dương (3,3%) tương tự với nghiên cứu của Chew và cộng sự [28]. Tuy nhiên, cũng có những nghiên cứu không ghi nhận sự khác biệt về chủng tộc da đen và da trắng trong tỉ lệ thuyên tắc động mạch phổi và huyết khối tĩnh mạch sâu chi dưới [29].

Bệnh phối hợp

Nhiều nghiên cứu đã xác định được mối liên quan giữa các bệnh lý đi kèm với sự gia tăng nguy cơ thuyên tắc mạch. Các bệnh phối hợp như suy thận, bệnh lý hô hấp, tim mạch, béo phì, nhiễm trùng cấp làm tăng nguy cơ thuyên tắc HKTМ ở bệnh nhân ung thư, trong đó nhiễm trùng là yếu tố liên quan chặt chẽ nhất với nguy cơ thuyên tắc HKTМ [26].

Bất động

Bất động làm tăng nguy cơ thuyên tắc HKTМ thông qua cơ chế gây ứ trệ dòng máu tĩnh mạch [30]. Nghiên cứu chỉ ra rằng bất động trên 3 ngày làm tăng đáng kể tỉ lệ thuyên tắc HKTМ [31].

Tiền sử thuyên tắc HKTМ

Bệnh nhân có tiền sử thuyên tắc HKTМ là một nguy cơ chính của việc tái phát thuyên tắc HKTМ. Bệnh nhân ung thư có tiền sử thuyên tắc HKTМ có nguy cơ tăng gấp 6 đến 7 lần tái phát thuyên tắc HKTМ so với bệnh nhân ung thư không có tiền sử thuyên tắc HKTМ trước đây [31].

Các yếu tố nguy cơ liên quan đến ung thư

Tỷ lệ huyết khối liên quan đến ung thư (CAT) có thể bị ảnh hưởng bởi một số bệnh liên quan đến ung thư, các yếu tố nguy cơ bao gồm vị trí ung thư, giai đoạn, phân loại mô học và thời gian kể từ khi chẩn đoán. Điều quan trọng là khi so sánh tỷ lệ thuyên tắc HKTМ giữa các bệnh nhân khác nhau trong y văn thường khó khăn do sự khác biệt về thiết kế nghiên cứu, dân số bệnh nhân, phương pháp thu thập dữ liệu và thời gian theo dõi.

Vị trí ung thư

Vị trí ung thư là một yếu tố nguy cơ của thuyên tắc HKTМ. Tuy nhiên nguy cơ thuyên tắc HKTМ không giống nhau ở các loại ung thư khác nhau gợi ý có thể có các cơ chế đặc hiệu của từng loại ung thư đóng vai trò trong huyết khối do ung thư. Trong các thử nghiệm lâm sàng hiện tại, ung thư phổ biến nhất liên quan đến thuyên tắc HKTМ là ung thư tuyến tiền liệt, đại tràng, phổi và não ở nam giới trong

khi ung thư vú, phổi và buồng trứng hay gặp ở nữ giới. Những phát hiện này là phù hợp với báo cáo của Levitan và cộng sự cho thấy ung thư phổi chiếm 21% các trường hợp, ung thư đại tràng chiếm 18% và ung thư tuyến tiền liệt cho 17% [32]. Đường như, các bệnh nhân mắc ung thư biểu mô tuyến sản xuất chất nhầy thì khả năng hình thành huyết khối cao hơn và hầu hết các loại ung thư thường gặp ở bệnh nhân có thuyên tắc HKTМ là những loại phổ biến nhất trong dân số.

Giai đoạn ung thư.

Bệnh nhân ở giai đoạn ung thư tiến triển có nguy cơ hình thành huyết khối cao hơn [1]. Theo nghiên cứu dựa trên dân số Đan Mạch [33], nguy cơ thuyên tắc HKTМ tăng theo giai đoạn ung thư là 2,9%; 2,9%; 7,5% và 17,1% tương ứng với giai đoạn I, II, III, IV. Tương tự, một nghiên cứu quan sát bệnh nhân ung thư đã trải qua phẫu thuật chỉ ra rằng bệnh nhân ung thư giai đoạn tiến triển có nguy cơ mắc thuyên tắc HKTМ cao hơn [26]. Một nghiên cứu khác cũng cho thấy những bệnh nhân bị di căn xa có nguy cơ mắc thuyên tắc HKTМ cao hơn so với bệnh nhân không có di căn xa. Nghiên cứu này cho thấy nguy cơ tăng gấp 4 lần ở bệnh nhân ung thư không có di căn so với bệnh nhân không ung thư, tăng gấp 58 lần ở những bệnh nhân có khối u di căn xa [34]. Gần đây, dữ liệu từ Nghiên cứu Vienna về Ung thư và Huyết khối so sánh ảnh hưởng của các giai đoạn ung thư tại chỗ, xâm lấn xung quanh và di căn xa đến việc hình thành thuyên tắc HKTМ cho thấy nguy cơ thuyên tắc HKTМ cao hơn đáng kể ở những bệnh nhân ung thư xâm lấn xung quanh và di căn xa so với bệnh nhân mắc ung thư tại chỗ [35].

Mô bệnh học ung thư.

Các phân nhóm mô học của một số loại ung thư có liên quan đến việc tăng nguy cơ thuyên tắc HKTМ. Ví dụ, các phân nhóm mô học của ung thư phổi và buồng trứng cho thấy mức độ khác nhau của tăng nguy cơ mắc bệnh thuyên tắc HKTМ,

trong khi các phân nhóm mô bệnh học của ung thư đại tràng và ung thư vú thì không dự đoán cho tỷ lệ mắc thuyên tắc HKTМ liên quan đến ung thư [36]. Các nghiên cứu đã cho thấy ở bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ thì nguy cơ gia tăng khi là biểu mô tuyến so với biểu mô tế bào vảy [34,37]. Một số nghiên cứu đã báo cáo rằng ung thư biểu mô tuyến sản xuất nhầy như là tuyến tụy, phổi và đường tiêu hóa có tỷ lệ mắc thuyên tắc HKTМ liên quan đến ung thư cao nhất [31]. Mặt khác, không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ mắc thuyên tắc HKTМ trong các phân nhóm mô học của ung thư vú và đại tràng [35,38]. Theo Ahlbrecht và cộng sự theo nghiên cứu Vienna chỉ ra sự liên quan của phân độ mô bệnh học của tế bào ung thư liên quan với nguy cơ thuyên tắc HKTМ [35]. Bệnh nhân có phân độ ung thư G3, G4 tăng 2 lần nguy cơ hình thành thuyên tắc HKTМ so với bệnh nhân có phân độ mô bệnh học G1, G2.

Thời gian sau khi được chẩn đoán

Giai đoạn ngay sau khi ung thư được chẩn đoán là giai đoạn có nguy cơ thuyên tắc HKTМ cao nhất [39]. Nguyên nhân có thể do có nhiều can thiệp được thực hiện tại thời điểm này như hóa trị làm tăng nguy cơ thuyên tắc HKTМ [39]. Nhiều nghiên cứu cho thấy giai đoạn ngay sau khi chẩn đoán ung thư có nguy cơ thuyên tắc HKTМ cao hơn giai đoạn 3 đến 6 tháng đầu sau khi được chẩn đoán, trong khi các nghiên cứu khác chỉ ra nguy cơ thuyên tắc HKTМ cao nhất trong vòng 1 năm đầu tiên sau chẩn đoán xác định [40,41].

Yếu tố nguy cơ liên quan đến điều trị.

Phẫu thuật và nhập viện.

Các bằng chứng ghi nhận được cho thấy nguy cơ thuyên tắc HKTМ cao nhất đối với các bệnh nhân được nhập viện cho phẫu thuật hoặc do các bệnh lý cấp tính [29]. Phẫu thuật ung thư có nguy cơ thuyên tắc HKTМ tăng gấp 2 lần và nguy cơ tử vong do tắc mạch phổi tăng 3 lần khi so sánh với bệnh nhân

không bị ung thư trải qua thủ thuật tương tự [31]. Nhờ các tiến bộ về kỹ thuật phẫu thuật, tăng phục hồi chức năng vận động sau phẫu thuật, cải thiện các biện pháp dự phòng cũng như chăm sóc bệnh nhân sau phẫu thuật, nguy cơ thuyên tắc HKTM đã giảm theo thời gian [31]. Các phẫu thuật tại tầng chậu, bụng và các phẫu thuật chấn thương chỉnh hình chi dưới là các phẫu thuật có nguy cơ thuyên tắc HKTM cao hơn [42].

Hóa trị

Nghiên cứu của Khorana và cộng sự chỉ ra sự tăng đáng kể nguy cơ thuyên tắc HKTM ở bệnh nhân ung thư sau 12 tháng điều trị hóa chất so với bệnh nhân không bị ung thư [43]. Nhiều loại hóa chất điều trị ung thư liên quan đến nguy cơ hình thành huyết khối. Bằng chứng chỉ ra cisplatin tăng nguy cơ huyết khối được ghi nhận vào năm 1986 [44], không lâu sau khi được FDA chấp thuận năm 1976. Các ca bệnh liên quan đến huyết khối động mạch và thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch liên quan đến điều trị cisplatin đều đã được báo cáo. Hóa trị sử dụng cisplatin làm tăng 2 lần biến chứng huyết khối so với hóa trị sử dụng oxaliplatin – phân nhóm hóa chất khác chứa platinum [45]. Các thuốc ức chế miễn dịch và hóa chất gây độc tế bào như L-asparaginase, thalidomide, lenalidomide, tamoxifen cũng được báo cáo làm tăng nguy cơ thuyên tắc HKTM [4].

Yếu tố ức chế tăng sinh mạch

Tầm quan trọng của sự hình thành mạch trong sự phát triển, xâm lấn và di căn của khối u đã dẫn đến việc sử dụng của các chất ức chế hình thành mạch máu. Bevacizumab là kháng thể đơn dòng kết hợp với VEGF ngăn cản hình thành phức hợp VEGF-VEGFR1 và VEGF-VEGFR2. Tín hiệu cần thiết để hoạt hóa các quá trình tạo mạch máu mới, tăng sinh, di căn và tồn tại của tế bào ung thư không được sinh ra và do đó các quá trình trên đều ngừng lại. Trong khi không có bằng chứng rõ ràng về tác

động của Bevacizumab đối với thuyên tắc HKTM [46], một vài thử nghiệm cho thấy mối liên quan làm tăng nguy cơ huyết khối động mạch so với hóa trị đơn độc.

Catheter tĩnh mạch trung tâm.

Huyết khối liên quan đến catheter - CRT là biến chứng gặp ở khoảng 5 đến 30% bệnh nhân, gây hậu quả nghiêm trọng có thể cản trở điều trị truyền hóa chất, truyền chế phẩm máu, và các thuốc đường tĩnh mạch khác, cũng như là nguyên nhân gây tử vong do thuyên tắc động mạch phổi và hội chứng hậu huyết khối [47].

Chỉ điểm sinh học của trạng thái tăng đông ở bệnh nhân ung thư.

Trong nghiên cứu CATS, nhóm tác giả đã đo nhiều chỉ điểm sinh học của trạng thái tăng đông như là đoạn prothrombin 1+2 (F1+2) và yếu tố 8, D-dimer, yếu tố mô, P-selectin, hemoglobin, bạch cầu, tiểu cầu... ở các bệnh nhân mắc các phân nhóm ung thư khác nhau để xác định các biomarkers có thể sử dụng trong việc tiên lượng hình thành thuyên tắc HKTM [48].

Bảng 1. Chỉ điểm sinh học [4].

Số lượng tiểu cầu (350.000/mm ³)
Số lượng bạch cầu (11.000/mm ³)
Hemoglobin (10 g/dL)
D-dimer
Yếu tố mô TF (antigen expression, circulating microparticles, antigen, or activity)*
P-selectin hòa tan (53,1 ng/mL)*
Yếu tố VIII*
Đoạn Prothrombin F1+2 (358 pmol/L)*

D- dimer

D-dimer là thước đo mạnh nhất của trạng thái tăng đông và được sử dụng trong thực hành lâm sàng khi nghi ngờ thuyên tắc HKTM. Tuy nhiên độ đặc hiệu của D-dimer giảm ở bệnh nhân lớn

tuổi. Theo nghiên cứu CATS phân tích các loại ung thư khác nhau, nồng độ D-dimer trên 1,44 $\mu\text{g}/\text{ml}$ liên quan đến khả năng cao hình thành thuyên tắc HKTМ [49].

Đoạn Prothrombin F1+2, Yếu tố VIII

Theo nghiên cứu Vienna CATS, tăng nồng độ F1+2 là yếu tố nguy cơ độc lập mắc thuyên tắc HKTМ ở bệnh nhân ung thư (> 358 pmol/L) [50]. Yếu tố VIII hoạt hóa cũng được xác định là yếu tố nguy cơ độc lập mắc thuyên tắc HKTМ bệnh nhân ung thư [51]. Trong 6 tháng theo dõi có 14% bệnh nhân tăng nồng độ yếu tố VIII hoạt hóa mắc thuyên tắc HKTМ so với 4% bệnh nhân có nồng độ yếu tố VIII hoạt hóa bình thường ($p=0,001$).

Yếu tố mô của tế bào ung thư và các tiểu phân dương tính có nguồn gốc mô (MPs).

TF+MP gây tăng đông theo cả con đường trực tiếp và gián tiếp: gắn để hoạt hóa tế bào nội mô, hoạt hóa tiểu cầu. Nhiều khối u biểu hiện TF và giải phóng các tiểu phân TF+ vào tuần hoàn [52]. Nồng độ cao của biểu hiện TF trên mẫu sinh thiết từ ung thư buồng trứng, tụy, não liên quan đến tăng tỉ lệ thuyên tắc HKTМ [53]. Tiến hành thí nghiệm tiêm TF+MP tiết ra từ tế bào ung thư tụy người làm tăng nguy cơ thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch ở chuột [54], và sự hình thành huyết khối này dừng lại khi sử dụng chất ức chế TF.

Vai trò của tiểu cầu

Bệnh nhân ung thư có số lượng tiểu cầu cao hơn thì có nguy cơ thuyên tắc HKTМ cao hơn. Theo nghiên cứu Vienna CATS, PLT > 443.000/ μL có tỉ lệ thuyên tắc HKTМ sau 1 năm là 34,3% so với 5,9% ở các đối tượng còn lại.

Chỉ điểm sinh học của sự hoạt hóa tiểu cầu.

Các chỉ điểm sinh học này bao gồm: P-selectin, CD40 hòa tan, yếu tố tiểu cầu 4, thrombospondin-1, và β -thromboglobulin. Hầu hết các biomarker này tăng ở bệnh nhân ung thư. Tuy nhiên có ít nghiên cứu chỉ ra tăng nồng độ của những biomarker này

tiền lượng thuyên tắc HKTМ bệnh nhân ung thư. Theo nghiên cứu Vienna CATS, nồng độ P selectin hòa tan > 53,1 ng/ml tăng 2,6 lần nguy cơ thuyên tắc HKTМ so với bệnh nhân ung thư có nồng độ P-selectin hòa tan < 53,1 ng/ml ($p=0,003$) [55].

Vai trò của bạch cầu

Số lượng bạch cầu của bệnh nhân ung thư thường cao hơn bình thường. Theo Khorana và cộng sự, WBC cao (> 11G/L) tăng nguy cơ thuyên tắc HKTМ gấp 2,2 lần so với bệnh nhân có WBC thấp [56]. Theo Vienna CATS, số lượng bạch cầu là yếu tố nguy cơ độc lập của huyết khối do ung thư.

Bã bạch cầu trung tính ngoại bào (NETs) [57,58,59].

NETs đóng vai trò trong hệ miễn dịch giúp tiêu hủy protein và giết vi khuẩn, ngoài ra đóng vai trò quan trọng trong hình thành cục máu đông. NETs hỗ trợ hình thành huyết khối giàu hồng cầu và kết dính tiểu cầu trong ống nghiệm. Ngoài ra, NETs tham gia vào hình thành thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch. Thiếu hụt PAD4 làm giảm khả năng sản xuất NETs tạo ra các huyết khối nhỏ hơn so với nhóm đối chứng. Tuy nhiên cần nhiều nghiên cứu để khẳng định vai trò của NETs đối với huyết khối do ung thư.

Cell-free DNA [60]

Tế bào ung thư giải phóng nhiều DNA, mRNA vào máu. DNA và RNA được báo cáo đóng vai trò hoạt hóa yếu tố VII. Gợi ý vai trò của cell-free DNA trong kích thích tăng đông gây ra thuyên tắc HKTМ ở bệnh nhân ung thư.

Mô hình đánh giá nguy cơ

Nhiều mô hình đánh giá nguy cơ được phát triển nhằm xác định bệnh nhân có nguy cơ cao của huyết khối do ung thư để đưa ra chiến lược điều trị tối ưu. Thang điểm nguy cơ Khorana là phương tiện phổ biến giúp đánh giá nguy cơ huyết khối tĩnh mạch sâu chi dưới (HKTМSCD) ở bệnh nhân ung thư điều trị hóa chất. Nhiều nghiên cứu chỉ ra khả năng tiên lượng nguy cơ của thang điểm này được

cải thiện bằng kết hợp với các chỉ điểm sinh học như D-dimer và P-selectin hòa tan. Một nghiên cứu tiến cứu chỉ ra rằng P-selectin hòa tan liên quan đến tăng nguy cơ tái phát huyết khối do ung thư [61]. Vai trò của dấu ấn sinh học rất khó thiết lập ở bệnh nhân ung thư, do sự phức tạp của nhiều yếu tố nguy cơ

liên quan, bao gồm nhân khẩu học, liên quan đến ung thư và các yếu tố liên quan đến điều trị được biết là làm tăng nguy cơ huyết khối ở những bệnh nhân này. Thang điểm nguy cơ này không được áp dụng cho bệnh lý huyết học ác tính như đa u tủy xương, leukemia.

Bảng 2. Thang điểm Khorana [56]

Đặc điểm bệnh nhân	Điểm
Vị trí ung thư:	
Nguy cơ rất cao (dạ dày, tụy, u não nguyên phát)	2
Nguy cơ cao (ung thư phổi, lymphome, sản khoa, tinh hoàn, thận)	1
Số lượng tiểu cầu trước hóa trị	1
Hemoglobin < 100 g/L hoặc đang dùng thuốc kích tạo hồng cầu	1
Số lượng bạch cầu trước can thiệp > 11.000/mm ³	1
BMI ≥ 35 kg/m ²	1
Nguy cơ cao	≥ 3
Nguy cơ trung bình	1-2
Nguy cơ thấp	0

Thang điểm Vienna phát triển từ thang điểm Khorana, thêm vào ung thư não là vị trí ung thư nguy cơ rất cao cho thuyên tắc HKTM và chỉ điểm sinh học D-dimer và sP-selectin.

Bảng 3. Thang điểm Vienna [55,62]

Đặc điểm bệnh nhân	Điểm
Vị trí ung thư:	
Nguy cơ rất cao (dạ dày, tụy, u não nguyên phát)	2
Nguy cơ cao (ung thư phổi, lymphome, sản khoa, tinh hoàn, thận)	1
Nguy cơ thấp (ung thư vú, đại trực tràng, đầu và cổ)	0
Số lượng tiểu cầu trước hóa trị ≥ 35.000/mm ³	1
Hemoglobin < 100 g/L hoặc đang dùng thuốc kích tạo hồng cầu	1
Số lượng bạch cầu trước can thiệp > 11.000/mm ³	1
BMI ≥ 35 kg/m ²	1
sP-selectin ≥ 53,1 ng/ml	1
D-dimer ≥ 1,44 mcg/ml	1
Nguy cơ cao	≥ 3
Nguy cơ trung bình	1-2
Nguy cơ thấp	0

Đối với HKTMSCD tái phát, thang điểm Ottawa được áp dụng đánh giá nguy cơ [63] primary tumor site, stage, and prior VTE. Nghiên cứu xác định 4 yếu tố liên quan đến nguy cơ: giới, tít ung thư, giai đoạn ung thư, tiền sử HKTMSCD. Nguy cơ tái phát HKTMSCD trong vòng 6 tháng thấp ($\leq 4,5\%$) khi thang điểm < 0 và nguy cơ cao ($\geq 19\%$) khi ≥ 1 .

Bảng 4. Thang điểm Ottawa [64] primary tumor site, stage, and prior VTE

Biến số	Hệ số hồi quy	Điểm
Giới nữ	0,59	1
Ung thu phổi	0,94	1
Ung thu vú	-0,76	-1
TNM giai đoạn I	-1,74	-2
Tiền sử thuyên tắc HKTM	0,4	1
Khả năng lâm sàng		-3 đến 0
Thấp: ≤ 0		1 đến 3
Cao: ≥ 1		

KẾT LUẬN

Những hiểu biết mới nhất về các cơ chế phân tử trong những năm gần đây cho chúng ta một cái nhìn mới về thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch ở bệnh nhân ung thư – một nguyên nhân gây ra tử vong đứng thứ hai cũng như ảnh hưởng trên quá trình theo dõi lâu dài cho người bệnh. Nhận biết các yếu tố nguy cơ của thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch ở người bệnh đóng vai trò quan trọng trong dự phòng và điều trị. Có rất nhiều yếu tố nguy

cơ khác nhau đã được đề cập cũng như có nhiều thang điểm để đánh giá bệnh nhân đã được phát triển để giúp ích cho các thầy thuốc có chiến lược xử trí nhanh, hiệu quả và giảm khả năng tái phát. Những vấn đề chưa sáng tỏ trong cơ chế bệnh sinh cũng như việc sử dụng các thang điểm để cân bằng giữa lợi ích và nguy cơ khi dùng chống đông để dự phòng và điều trị sẽ cần nhiều nghiên cứu trong tương lai để mục đích cuối cùng là mang lại lợi ích tốt nhất cho bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Zwicker J.I., Furie B.C., và Furie B. (2007). Cancer-associated thrombosis. *Crit Rev Oncol Hematol*, 62(2), 126–136.
2. Trousseau A. (Armand) (1865), *Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris*, Paris ; New York : Baillière.
3. Blom J.W., Doggen C.J.M., Osanto S. và cộng sự. (2005). Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*, 293(6), 715–722.
4. Timp J.F., Braekkan S.K., Versteeg H.H. và cộng sự. (2013). Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*, 122(10), 1712–1723.

5. **Shen V.S. và Pollak E.W. (1980).** Fatal pulmonary embolism in cancer patients: is heparin prophylaxis justified?. *South Med J*, 73(7), 841–843.
6. **Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E. và cộng sự. (2007).** Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost*, 5(3), 632–634.
7. **Heit J.A., Mohr D.N., Silverstein M.D. và cộng sự. (2000).** Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med*, 160(6), 761–768.
8. **Ruf, W.; Edgington, T.S.** Structural biology of tissue factor, the initiator of thrombogenesis in vivo. *FASEB J*.1994, 8, 385–390.
9. **Khorana, A.A.; Ahrendt, S.A.; Ryan, C.K.; Francis, C.W.; Hruban, R.H.; Hu, Y.C.; Hostetter, G.;Harvey, J.; Taubman, M.B.** Tissue Factor Expression, Angiogenesis, and Thrombosis in Pancreatic Cancer. *Clin. Cancer Res.* 2007, 13, 2870–2875.
10. **Uno, K.; Homma, S.; Satoh, T.; Nakanishi, K.; Abe, D.; Matsumoto, K.; Oki, A.; Tsunoda, H.; Yamaguchi, I.;Nagasawa, T.; et al.** Tissue factor expression as a possible determinant of thromboembolism in ovariancancer. *Br. J. Cancer* 2007, 96, 290–295.
11. **Dvorak, H.; Quay, S.; Orenstein, N.; Dvorak, A.; Hahn, P.; Bitzer, A.; Carvalho, A.** Tumor shedding and coagulation. *Science* 1981, 212, 923–924.
12. **Suzuki-Inoue, K.; Kato, Y.; Inoue, O.; Kaneko, M.K.; Mishima, K.; Yatomi, Y.; Yamazaki, Y.; Narimatsu, H.;Ozaki, Y.** Involvement of the Snake Toxin Receptor CLEC-2, in Podoplanin-mediated Platelet Activation, by Cancer Cells. *J. Biol. Chem.* 2007, 282, 25993–26001.
13. **Lupu-Meiri, M.; Geras-Raaka, E.; Lupu, R.; Shapira, H.; Sandbank, J.; Segal, L.; Gershengorn, M.C.; Oron, Y.**Knock-down of plasminogen-activator inhibitor-1 enhances expression of E-cadherin and promotes epithelial differentiation of human pancreatic adenocarcinoma cells. *J. Cell. Physiol.* 2012, 227, 3621–3628.
14. **Westrick, R.; Eitzman, D.** Plasminogen activator inhibitor-1 in vascular thrombosis. *Curr. Drug Targets* 2007,8, 966–1002.
15. **Gordon, S.S.** A proteolytic procoagulant associated with malignant transformation. *J. Histochem. Cytochem.* 1981, 29, 457–463.
16. **Grignani, G.; Jamieson, G.A.** Platelets in tumor metastasis: Generation of adenosine diphosphate by tumor cells is specific but unrelated to metastatic potential. *Blood* 1988, 71, 844.
17. **Falanga, A.; Panova-Noeva, M.; Russo, L.** Procoagulant mechanisms in tumour cells. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2009, 22, 49–60.
18. **Kanno, K.; Hirata, Y.; Imai, T.; Iwashina, M.; Marumo, F.** Regulation of inducible nitric oxide synthase gene by interleukin-1 beta in rat vascular endothelial cells. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 1994, 267, H2318–H2324.
19. **Johnson, A.; Phelps, D.T.; Ferro, T.J.** Tumor necrosis factor-alpha decreases pulmonary artery endothelial nitrovasodilator via protein kinase C. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 1994, 267, L318–L325.
20. **Clauss, M.** Vascular permeability factor: A tumor-derived polypeptide that induces endothelial cell and monocyte procoagulant activity, and promotes monocyte migration. *J. Exp. Med.* 1990, 172, 1535–1545.

21. **Caplan, M.S.; Adler, L.; Kelly, A.; Hsueh, W.** Hypoxia increases stimulus-induced PAF production and release from human umbilical vein endothelial cells. *Biochim. Biophys. Acta* **1992**, *1128*, 205–210.
22. **Hernandez, C.; Huebener, P.; Schwabe, R.F.** Damage-associated molecular patterns in cancer: A double-edged sword. *Oncogene* **2016**, *35*, 5931–5941.
23. **Lechner, D.; Kollars, M.; Gleiss, A.; Kyrle, P.A.; Weltermann, A.** Chemotherapy - induced thrombin generation via procoagulant endothelial microparticles is independent of tissue factor activity. *J. Thromb. Haemost.* **2007**, *5*, 2445–2452.
24. **Lindahl, A.K.; Odegaard, O.R.; Sandset, P.M.; Harbitz, T.B.** Coagulation inhibition and activation in pancreatic cancer. Changes during progress of disease. *Cancer* **1992**, *70*, 2067–2072.
25. **Silverstein M.D., Heit J.A., Mohr D.N. và cộng sự. (1998).** Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med*, *158*(6), 585–593.
26. **Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E. và cộng sự. (2007).** Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer*, *110*(10), 2339–2346.
27. **Vergati M., Della-Morte D., Ferroni P. và cộng sự. (2013).** Increased risk of chemotherapy-associated venous thromboembolism in elderly patients with cancer. *Rejuvenation Res*, *16*(3), 224–231.
28. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. - PubMed - NCBI. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16505267>>, accessed: 04/07/2019.
29. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. - PubMed - NCBI. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16431186>>, accessed: 04/07/2019.
30. Epidemiology and Risk Factors for Venous Thrombosis. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2020806/>>, accessed: 04/07/2019.
31. **Agnelli G., Bolis G., Capussotti L. và cộng sự. (2006).** A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Ann Surg*, *243*(1), 89–95.
32. **Levi M. (2014).** Cancer-related coagulopathies. *Thrombosis Research*, *133*, S70–S75.
33. **Cronin-Fenton D.P., Søndergaard F., Pedersen L.A. và cộng sự. (2010).** Hospitalisation for venous thromboembolism in cancer patients and the general population: a population-based cohort study in Denmark, 1997-2006. *Br J Cancer*, *103*(7), 947–953.
34. **Blom J.W., Doggen C.J.M., Osanto S. và cộng sự. (2005).** Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*, *293*(6), 715–722.
35. **Ahlbrecht J., Dickmann B., Ay C. và cộng sự. (2012).** Tumor grade is associated with venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol*, *30*(31), 3870–3875.
36. **Naess I.A., Christiansen S.C., Romundstad P. và cộng sự. (2007).** Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost*, *5*(4), 692–699.
37. **Clark S.R., Ma A.C., Tavener S.A. và cộng sự. (2007).** Platelet TLR4 activates neutrophil extracellular traps to ensnare bacteria in septic blood. *Nat Med*, *13*(4), 463–469.
38. The risk of a venous thrombotic event in lung cancer patients: higher risk for adenocarcinoma than squamous cell carcinoma. - PubMed - NCBI. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15456487>>,

accessed: 04/07/2019.

39. **Khorana A.A. và Connolly G.C. (2009)**. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin Oncol*, 27(29), 4839–4847.
40. **Eichinger S. (2016)**. Cancer associated thrombosis: risk factors and outcomes. *Thromb Res*, 140 Suppl 1, S12-17.
41. Coagulation in Cancer | David Green | Springer. <<https://www.springer.com/gp/book/9780387799612>>, accessed: 04/07/2019.
42. **Piovella F., Wang C.-J., Lu H. và cộng sự. (2005)**. Deep-vein thrombosis rates after major orthopedic surgery in Asia. An epidemiological study based on postoperative screening with centrally adjudicated bilateral venography. *J Thromb Haemost*, 3(12), 2664–2670.
43. **Khorana A.A., Dalal M., Lin J. và cộng sự. (2013)**. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer*, 119(3), 648–655.
44. **Doll D.C. (1986)**. Acute Vascular Ischemic Events After Cisplatin-Based Combination Chemotherapy for Germ-Cell Tumors of the Testis. *Ann Intern Med*, 105(1), 48.
45. **Czaykowski P.M., Moore M.J., và Tannock I.F. (1998)**. High risk of vascular events in patients with urothelial transitional cell carcinoma treated with cisplatin based chemotherapy. *J Urol*, 160(6 Pt 1), 2021–2024.
46. **Nalluri S.R., Chu D., Keresztes R. và cộng sự. (2008)**. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA*, 300(19), 2277–2285.
47. **Lee A.Y.Y., Levine M.N., Butler G. và cộng sự. (2006)**. Incidence, risk factors, and outcomes of catheter-related thrombosis in adult patients with cancer. *J Clin Oncol*, 24(9), 1404–1408.
48. Biomarkers for prediction of venous thromboembolism in cancer. - PubMed - NCBI. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23908470>>, accessed: 04/07/2019.
49. **Ay C., Vormittag R., Dunkler D. và cộng sự. (2009)**. D-dimer and prothrombin fragment 1 + 2 predict venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol*, 27(25), 4124–4129.
50. **Lip G.Y.H., Chin B.S.P., và Blann A.D. (2002)**. Cancer and the prothrombotic state. *Lancet Oncol*, 3(1), 27–34.
51. **Vormittag R., Simanek R., Ay C. và cộng sự. (2009)**. High factor VIII levels independently predict venous thromboembolism in cancer patients: the cancer and thrombosis study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 29(12), 2176–2181.
52. **Geddings J.E. và Mackman N. (2013)**. Tumor-derived tissue factor-positive microparticles and venous thrombosis in cancer patients. *Blood*, 122(11), 1873–1880.
53. **Thaler J., Preusser M., Ay C. và cộng sự. (2013)**. Intratumoral tissue factor expression and risk of venous thromboembolism in brain tumor patients. *Thromb Res*, 131(2), 162–165.
54. **Wang J.-G., Geddings J.E., Aleman M.M. và cộng sự. (2012)**. Tumor-derived tissue factor activates coagulation and enhances thrombosis in a mouse xenograft model of human pancreatic cancer. *Blood*, 119(23), 5543–5552.

55. High plasma levels of soluble P-selectin are predictive of venous thromboembolism in cancer patients: results from the Vienna Cancer and Thrombosis- PubMed - NCBI.
56. **Khorana A.A., Kuderer N.M., Culakova E. và cộng sự. (2008).** Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*, 111(10), 4902–4907.
57. Neutrophil extracellular trap (NET) impact on deep vein thrombosis. - PubMed - NCBI. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22652600>>, accessed: 04/07/2019.
58. Neutrophil extracellular traps promote deep vein thrombosis in mice. - PubMed - NCBI. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22044575>>, accessed: 04/07/2019.
59. **Gould T.J., Vu T.T., Swystun L.L. và cộng sự. (2014).** Neutrophil extracellular traps promote thrombin generation through platelet-dependent and platelet-independent mechanisms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 34(9), 1977–1984.
60. **Schwarzenbach H., Hoon D.S.B., và Pantel K. (2011).** Cell-free nucleic acids as biomarkers in cancer patients. *Nat Rev Cancer*, 11(6), 426–437.
61. Predicting the risk of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer: A prospective cohort study. - PubMed - NCBI. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29353682>>, accessed: 03/07/2019.
62. **Khorana A.A. (2009).** Cancer and thrombosis: implications of published guidelines for clinical practice. *Ann Oncol*, 20(10), 1619–1630.
63. **Louzada M.L., Carrier M., Lazo-Langner A. và cộng sự. (2012).** Development of a clinical prediction rule for risk stratification of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer-associated venous thromboembolism. *Circulation*, 126(4), 448–454.
64. **Louzada M.L., Carrier M., Lazo-Langner A. và cộng sự.** Development of a Clinical Prediction Rule for Risk Stratification of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients With Cancer-Associated Venous Thromboembolism. 7.