

Die Lungenarterienembolie bei onkologischen Erkrankungen: Häufigkeit, Ursachen und Wahrnehmung

Andreas Gunter Bach, Johanna Neumann, Bettina-Maria Taute, Alexey Surov

Ein Zusammenhang zwischen akuter Lungenarterienembolie (LAE) und Malignomenerkrankungen ist schon länger bekannt. Die Häufigkeit bei onkologischen Patienten beträgt 1,1–7,3 %. Wie groß das Risiko einer Embolie ist, hängt auch vom Tumor ab. Deshalb sollte man bei Krebserkrankungen mit hoher LAE-Assoziation und bei metastasierten Tumorstadien besonders aufmerksam sein.

Häufigkeit der Lungenarterienembolie

Inzidenz | Die akute Lungenarterienembolie (LAE) ist mit einer jährlichen Inzidenz von 60–70/100 000 eine häufige Erkrankung [1, 2]. Die Sterblichkeit der LAE liegt weltweit [3], aber auch aktuell in Deutschland immer noch bei knapp 11 % [4]. Damit ist die LAE eine der Hauptursachen für Sterblichkeit im Krankenhaus.

LAE bei onkologischen Erkrankungen | Eine Assoziation zwischen venöser Thromboembolie und Malignomen wurde erstmals im Jahr 1865 beschrieben [1] und seitdem in vielen Studien belegt [2, 3, 5, 6]. Die Prognose von LAE ist bei onkologischen Patienten besonders ungünstig [2, 3, 5–7]. Obwohl diese Assoziation lange bekannt ist und eine hohe klinische Relevanz besitzt, existieren widersprüchlich Angaben zur Häufigkeit von LAE bei onkologischen Erkrankungen. Die Ursache dafür ist, dass in verschiedenen Studien sehr unterschiedliche Patientenkollektive betrachtet werden.

Weiterhin tritt ein hoher Anteil von LAE als Zufallsbefund auf. Es hat einen erheblichen Einfluss, ob diese Zufallsbefunde berücksichtigt werden oder nicht.

Vom Patientenkollektiv abhängig | Es lassen sich erhebliche Unterschiede in der Häufigkeit von Lungenembolien beobachten, je nachdem ob man

- ▶ ambulante oder stationäre Patienten,
- ▶ Patienten in der Notaufnahme,
- ▶ operierte oder intensivpflichtige Patienten,
- ▶ ältere oder jüngere Patienten oder
- ▶ verschiedene Erkrankungen und Schweregrade betrachtet.

Diese unterschiedliche Häufigkeit ist auch bei der Wahl der Vergleichsgruppe entscheidend. In einer Vergleichsgruppe älterer, kranker Menschen treten häufiger LAE auf als in einer Vergleichsgruppe junger, gesunder Menschen.

Symptome | Kardinalsymptome einer LAE sind Dyspnoe, Tachykardie und thorakale Schmerzen.

Diese Symptome sind unspezifisch, können plötzlich und massiv auftreten oder auch vollständig fehlen.

Begriffsdefinitionen | Je nachdem treten in der Wahrnehmung der LAE unterschiedliche Szenarien auf. Daher ist es hilfreich, Begriffsdefinitionen für unerwartete, inzidentelle, initial übersehene und unentdeckte LAE festzulegen:

- ▶ unerwartete/asymptomatische LAE: Bei einem Patienten ohne klinischen Verdacht auf eine LAE wird bei einer CT-Untersuchung zufällig eine LAE nachgewiesen (▶ **Abb. 1**).
- ▶ inzidentelle LAE: Untergruppe der unerwarteten LAE. Sie wird vom initial befundenden Radiologen beschrieben.
- ▶ initial übersehene LAE: Unerwartete LAE, die bei der initialen Befundung übersehen werden. Diese übersehenen LAE sind im Rahmen von Studien auffindbar, wenn CT-Bilder erneut betrachtet werden.
- ▶ unentdeckte LAE: LAE, die auch bei erneuter Befundung nicht erfasst werden. Es ist davon auszugehen, dass ein großer Teil von asymptomatischen LAE überhaupt nicht dargestellt wird, weil es nicht zu einer Bildgebung kommt.

Abb. 1 Bei einer 55-jährigen Patientin mit Ovarialkarzinom wurde bei einer Staging-Untersuchung zufällig ein Verschluss der linken Unterlappenarterie nachgewiesen (Pfeil). Der Befund wird als unerwartete, genauer als inzidentelle Lungenembolie, bezeichnet.

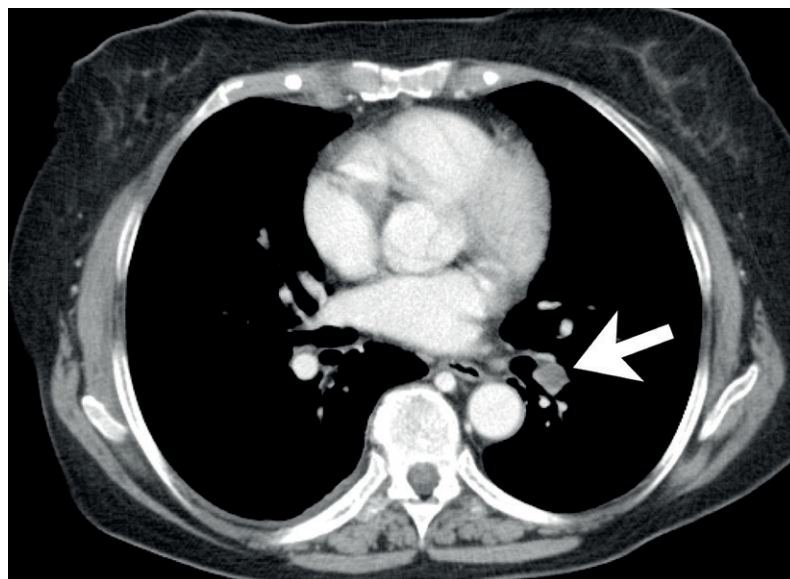
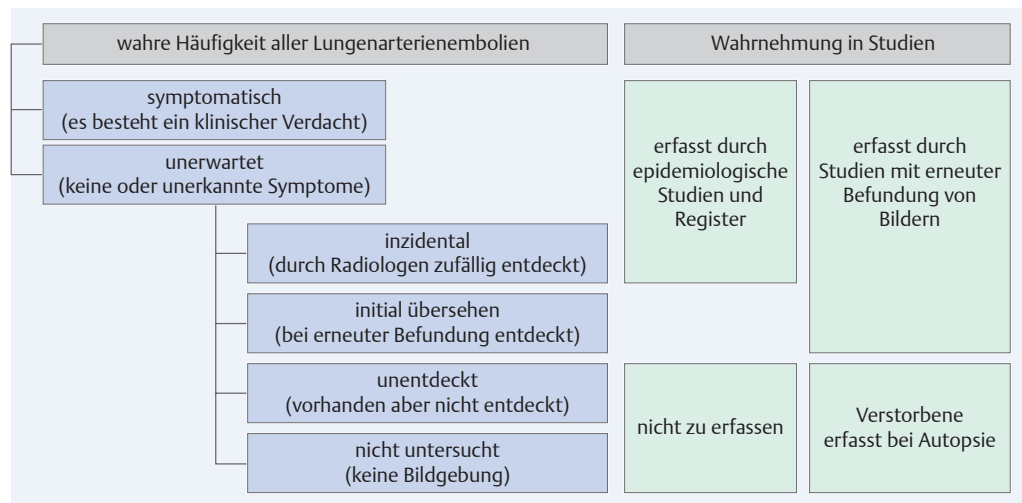


Abb. 2 Wahre Häufigkeit von Lungenarterienembolien und ihre Wahrnehmung in Studien.



Einen Überblick über die beschriebenen Arten der LAE und ihre Erfassbarkeit in Studien gibt ► **Abb. 2**. Die tatsächliche Häufigkeit von LAE ist nicht zu ermitteln.

Häufigkeit der symptomatischen LAE | Studien mit hohen Patientenzahlen bauen auf Registerdaten auf und schließen nur symptomatische LAE ein [2]. Dabei wird bei etwa 1,1% von etwa 1 Millionen onkologischer Patienten eine LAE diagnostiziert. Zwei Meta-Analysen zur Häufigkeit unerwarteter LAE basieren auf den Daten von 10 751 [3] bzw. 35 990 [8] Patienten. Die in den Meta-

Analysen ermittelte Häufigkeit unerwarteter LAE lag bei 1,8% [8] bzw. bei 2,6% [3]. Allerdings wurde nicht zwischen inzidentellen und initial übersehenen LAE differenziert. Vorsicht ist außerdem geboten, da in einer Reihe der eingeschlossenen Studien [9–12] unter dem Begriff der unerwarteten LAE lediglich inzidentelle LAE verstanden wurden.

Übersehenen LAE | Um übersehene LAE zu identifizieren, müssen CT-Datensätze neu befundet werden (Image Review). Da dies aufwendig ist, ist die Patientenzahl derartiger Studien begrenzt

Tab. 1 Onkologische Erkrankungen bei denen häufig eine LAE auftritt. Berücksichtigt sind sowohl symptomatische als auch unerwartete LAE. LAE = Lungenarterienembolie

Malignom*	Patienten	LAE**	LAE [%]	Odds ratio	p-Wert***
Ovar und Plazenta (C56–C58)	55	14	25,5	4,06	<0,001
Pankreas (C25, C26)	39	7	17,9	2,60	0,020
Hirn und Meningen (C70–C72)	34	6	17,6	2,55	0,041
Korpus uteri (C54, C55)	25	4	16,0	2,26	0,142
Multipl. Myelom (C88, C90)	46	6	13,0	1,78	0,190
Lunge, Trachea (C33–C34)	244	27	11,1	1,48	0,071
Zervix uteri (C53)	38	4	10,5	1,4	0,531
Kolorektal, Anus (C18–C21)	126	12	9,5	1,25	0,473
Niere und Harnleiter (C64–C66)	170	16	9,4	1,23	0,432
Mediastinum, Pleura (C37–C39)	11	1	9,1	1,19	0,871
Prostata (C61)	102	9	8,8	1,15	0,692
Dünndarm (C15–C17)	141	11	7,8	1,01	0,990
CUP (C77–C79)	154	12	7,8	1,00	0,991
keine onkologische Erkrankung (Referenzgruppe)****	3968	309	7,8	–	–

* sortiert in absteigender Häufigkeit von gefundenen LAE

** bei jedem Patienten wurden nur die erste gefundene LAE gewertet

*** bezogen auf den Unterschied zur Referenzgruppe

**** Patienten mit allen nicht-onkologischen Krankheitsbildern im identischen Untersuchungszeitraum. Die CT-Indikationen umfassen die Abklärung von Gefäßpathologie, von akuten und chronischen Lungenerkrankungen, prä- und postoperative Bildgebung sowie Kardio-CT.

Malignom*	Patienten	LAE**	LAE [%]	Odds ratio	p-Wert***
keine onkologische Erkrankung (Referenzgruppe)****	3968	309	7,8	–	–
Brust (C50)	196	15	7,7	0,98	0,961
Multiple onkologische Erkrank.	685	51	7,4	0,96	0,771
Knochen, Knorpel (C40, C41)	30	2	6,7	0,85	0,821
Non-Hodgkin-Lymphom (C82–C85)	147	10	6,8	0,87	0,672
Leber und Gallenwege (C22–C24)	68	4	5,9	0,74	0,573
Harnblase (C67, C68)	96	5	5,2	0,65	0,362
Melanom (C43)	173	8	4,6	0,58	0,131
Mesothel (C45–C49)	49	2	4,1	0,51	0,350
unspez. Lokalisation (C76, C80)	55	2	3,6	0,45	0,270
Mittelohr, NNH, Larynx (C30–C32)	67	2	3,0	0,37	0,161
Haut außer Melanom (C44)	74	2	2,7	0,33	0,122
Leukämie (C91–C95)	75	2	2,7	0,33	0,122
Hodgkin-Lymphom (C81)	38	1	2,6	0,32	0,261
Lippe, Mundh., Larynx (C00–C14)	136	3	2,2	0,27	0,032
(Neben)Schilddrüse (C73–C75)	55	1	1,8	0,22	0,132
Hoden (C62)	118	1	0,8	0,10	0,020
Vulva, Vagina (C51, C52)	8	0	0,0	N/A	N/A
Penis (C60, C63)	10	0	0,0	N/A	N/A
Auge (C69)	5	0	0,0	N/A	N/A

*sortiert in absteigender Häufigkeit von gefundenen LAE
** bei jedem Patienten wurden nur die erste gefundene LAE gewertet
*** bezogen auf den Unterschied zur Referenzgruppe
**** Patienten mit allen nicht-onkologischen Krankheitsbildern im identischen Untersuchungszeitraum. Die CT-Indikationen umfassen die Abklärung von Gefäßpathologie und akuten und chronischen Lungenerkrankungen, prä- und postoperative Bildgebung sowie Kardio-CT.

[11, 13–18]. Die größte Einzelstudie, die auch inzidentelle und initial übersehene LAE integriert, umfasst 3270 Patienten [15].

Häufigkeit ist tumorspezifisch | Die Häufigkeit von LAE ist bei verschiedenen Malignomerkkrankungen sehr unterschiedlich [2, 15]. Am häufigsten werden LAE bei Patienten mit Malignomen des Ovars, des Pankreas, des Gehirns und des Uterus sowie beim multiplen Myelom nachgewiesen. ► **Tab. 1** zeigt Detailangaben, angelehnt an eine aktuelle Studie [15], auch unter Berücksichtigung übersehener LAE. Bei Neoplasien der Leber und der Gallenwege, der Harnblase, beim Melanom, bei Leukämien, bei Lymphomen und bei Patienten mit Hodentumoren werden deutlich seltener LAE nachgewiesen als bei nicht-onkologischen Patienten (► **Tab. 2**).

LAE bei onkologischen Erkrankungen nicht pauschal häufiger | In einer aktuellen Studie [15] wurde eine LAE bei 240 von 3270 onkologischen Patienten gefunden, entsprechend einer Häufig-

keit von 7,3%. Bemerkenswert ist, dass in der Gruppe der nicht-onkologischen Patienten bei 309 von 3968 (7,5%) Patienten eine LAE gefunden wurde. Der Unterschied der Häufigkeiten beider Gruppen ist nicht signifikant. Damit ist die eingangs angeführte pauschale Assoziation von LAE und Malignomerkkrankungen [2, 3, 5–7] in Frage gestellt. ► **Abb. 3** zeigt eine grafische Darstellung der Häufigkeiten von LAE bei verschiedenen onkologischen Erkrankungen und zum Vergleich bei nicht-onkologischen Patienten.

Ursachen

Aktueller Stand der Forschung | Von einem gehäuftem Auftreten von LAE bei onkologischen Patienten wird bereits seit dem 19. Jahrhundert bis heute immer wieder berichtet [2, 3, 5–7]. Jüngere Studien liefern ein differenziertes Bild [15, 19, 20]. Im Folgenden werden vier Argumente diskutiert, die für das gehäufte Auftreten von LAE bei onkologischen Patienten angeführt werden:

Tab. 2 Onkologische Erkrankungen bei denen selten eine LAE auftritt. Berücksichtigt sind sowohl symptomatische, als auch unerwartete LAE. LAE = Lungenarterienembolie, NNH = Nasennebenhöhlen, N/A = nicht berechenbar

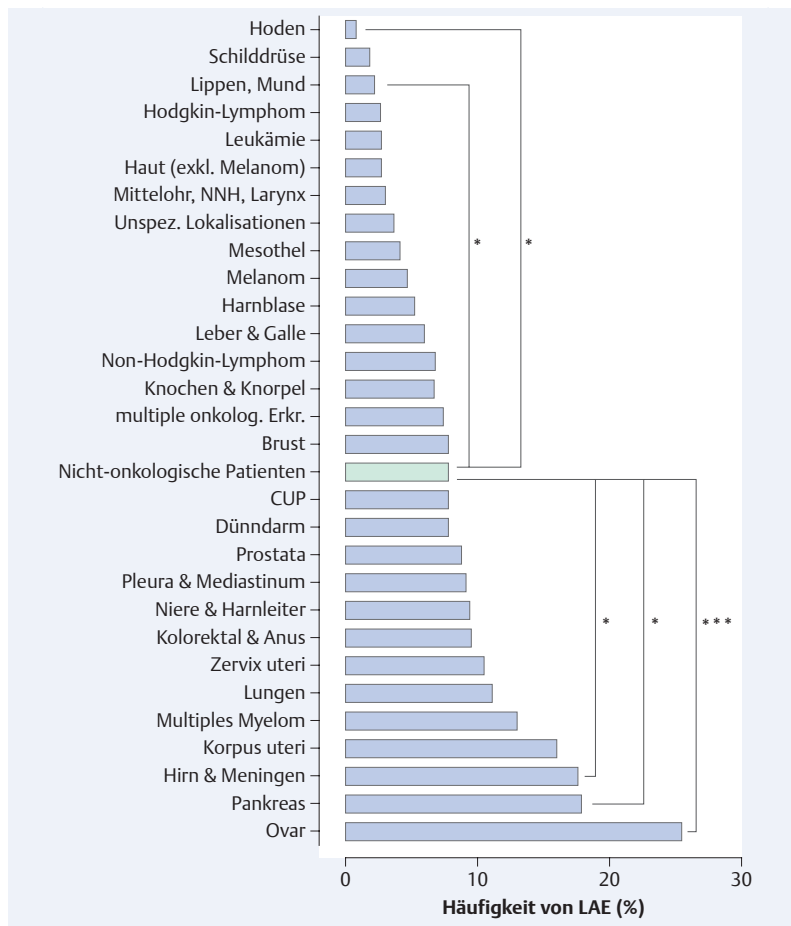


Abb. 3 Häufigkeit von Lungenarterienembolien (LAE) bei onkologischen Erkrankungen. * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$. Berücksichtigt sind sowohl symptomatische als auch unerwartete LAE.

1. Häufige Staging-Untersuchungen decken unerwartete LAE auf | Onkologische Patienten erhalten häufig im Rahmen von Staging-Untersuchungen eine Bildgebung des Thorax, die die Detektion auch unerwarteter LAE ermöglicht [3, 21]. Das Argument wird durch aktuelle Daten in jeder Hinsicht gestützt. Onkologische Patienten erhalten im Mittel 2,1 CT-Untersuchungen des Thorax, nicht onkologische Patienten im Mittel lediglich 1,2 CT-Untersuchungen [22]. Tatsächlich ist der Anteil an inzidentellen, aber auch an initial übersehenen LAE bei onkologischen Patienten signifikant höher als bei nicht onkologischen Patienten [15, 20].

2. Multimorbidität onkologischer Patienten begünstigt LAE | Viele Risikofaktoren einer LAE wie hohes Alter, Immobilität, Herzerkrankungen und Lungenerkrankungen sind bei onkologischen Patienten häufig [23]. Dieses Argument mag man anführen, wenn man onkologische Patienten mit einer Gruppe gesunder junger Menschen vergleicht. Der Vergleich belegt jedoch keine tumorspezifische Kausalität. Schließlich bestehen die genannten Risikofaktoren auch bei älteren, nicht-onkologischen Patienten [15].

3. Therapiemaßnahmen mit thrombogenem Potenzial | Therapeutische Maßnahmen wie die Anlage von ZVK und Ports, örtliche Bestrahlung und Chemotherapie sind Risikofaktoren für eine

LAE [2, 7, 24, 25]. Follow-Up Stagings werden oft nach abgeschlossenen Chemotherapie-Zyklen durchgeführt, so dass die Entdeckung auch klinisch stummer LAE wahrscheinlich ist. Allerdings erhalten auch nicht-onkologische Patienten diese Maßnahmen (ZVK, Operationen).

4. Assoziation zwischen fortschreitendem Tumorstadium und Thrombogenität | Onkologische Erkrankungen befördern thrombophile Gerinnungseigenschaften [23, 26]. Dem hämostatischen System wird eine große Bedeutung bei der Angiogenese und Metastasierung zugesprochen [6, 23]. Tumorzellen interagieren über verschiedene Mediatoren mit dem Gefäßendothel und Plättchen [6]. Eine erhöhte Gerinnung soll das Tumorstadium und Metastasierung begünstigen [23, 26, 27]. Bei etwa 50% aller onkologischen Patienten werden pathologische Gerinnungsparameter beschrieben [23]. In fortgeschrittenem Tumorstadium soll der Anteil von Patienten mit pathologischen Gerinnungsparametern sogar auf 90% steigen [2, 25, 28].

Abhängigkeit vom Tumorstadium | Belege für eine Häufung von LAE mit fortschreitendem Tumorstadium sind durch jüngere Daten gegeben. So werden in Follow-Up-Staging-Untersuchungen häufiger LAE gefunden als in Initial Stagings [15]. Wenn man annimmt, dass in Follow-Up Stagings im Durchschnitt ein fortgeschritteneres Stadium vorliegt als im Initial Staging, so ist dieser Befund als Beleg für die obige These zu sehen. Weiterhin wurde gezeigt, dass bei Patienten mit Metastasen signifikant häufiger eine LAE nachgewiesen wurde als bei Patienten ohne Metastasen [14, 15].

Ob im Umkehrschluss gilt, dass bei Patienten in Remission das Thromboserisiko wieder sinkt, ist nicht eindeutig geklärt. Hierzu sind weitere Studien erforderlich.

Ausnahmen | Die deutlich unterschiedliche Häufigkeit von LAE bei verschiedenen onkologischen Erkrankungen zeigt, dass die oben genannten vier Argumente für das vermeintlich häufigere Auftreten von LAE bei onkologischen Patienten nicht Allgemeingültigkeit für alle onkologischen Erkrankungen besitzen.

Vielmehr existieren eine ganze Reihe von onkologischen Erkrankungen, bei denen LAE signifikant seltener auftreten als bei nicht-onkologischen Patienten.

Es ist anzunehmen, dass dabei andere LAE-Risikofaktoren den Einfluss der onkologischen Erkrankung überlagern. Als Beispiele seien das Hodgkin-Lymphom und Hodentumoren angeführt: Erkrankungen, die häufig jüngere Patienten betreffen. Bei beiden Erkrankungen treten

LAE seltener auf als in der Gruppe der deutlich älteren, nicht-onkologischen Patienten [15].

Wahrnehmung

Aktueller Stand der Forschung | Publikationen aus den letzten Jahren [3, 8–13, 21, 29, 30] dokumentieren eine gestiegene Häufigkeit klinisch nicht erwarteter LAE. Ursächlich wird dies auf eine zunehmende Verbreitung leistungsfähiger CT-Detektoren [3, 9–13] sowie ein wachsendes Bewusstsein für Zufallsbefunde bei Radiologen und Klinikern [3] zurückgeführt.

Einfluss der Bildqualität | Technische Bildparameter wie Schichtdicke und Signal-Rausch-Verhältnis spielen eine entscheidende Rolle bei der Wahrnehmung und Auswertung medizinischer Bilder [31]. Eine schlechte Bildqualität kann die Detektion kleiner Emboli verhindern. Bewegungsartefakte entstehen durch die Atemexkursionen des Patienten oder durch Gefäßpulsationen. Sternalzerklagen oder ein Kunstherz können Bildbereiche überstrahlen. Kleine arteriosklerotische Plaques in kleinen Gefäßen oder Gefäßgabeln können Emboli vortäuschen. Es ist anzunehmen, dass eine Reihe von kleinen LAE auch in der zweiten Befundung im Rahmen einer Studie aufgrund von Artefakten übersehen werden. Hinzu kommt, dass die nicht zur Detektion von LAE optimierten Protokolle den Nachweis von Thromben in sehr kleinen segmentalen und subsegmentalen Ästen deutlich erschweren. Die tatsächliche Anzahl übersehener LAE dürfte daher höher sein, als die in Studien ermittelten Daten zeigen.

Kontrast in den Pulmonalarterien | Die beschriebenen Artefakte sind allerdings schlecht zu objektivieren und einer systematischen Auswertung kaum zugänglich. Ein objektiv messbarer Qualitätsparameter ist der Kontrast in den Pulmonalarterien. Ein ausreichender Kontrast in den Pulmonalarterien wird als Voraussetzung für die Wahrnehmung von Thromben angesehen. Die gegenwärtig routinemäßig eingesetzten CT-Angiographie-Protokolle mit Bolus Timing sind auf eine Optimierung des Kontrastes in den Pulmonalarterien ausgelegt.

Im Gegensatz zu diesem Paradigma wurde gezeigt, dass bereits ein sehr geringer Kontrast zur Detektion von LAE ausreichend ist. Eine Zunahme des Kontrastes in der Pulmonalarterie ist nicht mit einer zunehmenden Detektion von LAE assoziiert [20].

Bildauswertung abhängig von Aufmerksamkeit | Im Rahmen einer Studie werden die CT-Bilder unter der spezifischen Maßgabe untersucht, LAE zu finden. Das darf man nicht außer Acht lassen, wenn man die erneute Bildauswertung bei der

Studie mit der initialen Bildbefundung in der klinischen Routinesituation vergleicht. Weiterhin besteht bei der Studiauswertung kein Zeitdruck.

Falsch negative Befunde | Bei einer übersehenen LAE handelt es sich um einen falsch negativen Befund. Falsch negative Befunde können einer von drei Kategorien zugeordnet werden [31, 32]:

- ▶ Suchfehler: Der Befund wird vom Untersucher nicht wahrgenommen (nicht gesehen).
- ▶ Erkennungsfehler: Der Befund wird gesehen, jedoch ohne längeres Überlegen fälschlicherweise als normal eingestuft (nicht erkannt).
- ▶ Entscheidungsfehler: Der Befund wird gesehen, und nach längerem Überlegen fälschlicherweise als normal eingestuft (falsch eingeschätzt).

Um eine Zuordnung zu diesen Kategorien herzustellen, wurden die Augen des Betrachters während der Bildanalyse mit einer Kamera verfolgt.

Suchfehler bei initial übersehener LAE | Laut jüngeren Untersuchungen [20] gibt es eine Reihe von Argumenten, die dafür sprechen, dass es sich bei initial übersehenen LAE um Suchfehler handelt:

- ▶ Im Studienzeitraum wurden keine symptomatischen LAE übersehen. Initial übersehene LAE existieren nur unter den unerwarteten LAE.
- ▶ Die Häufigkeit initial übersehener LAE korreliert negativ mit der Thrombuslast.
- ▶ Erfahrung der Betrachter war in klinischer Routine und Studie nicht systematisch verschieden.
- ▶ Die Betrachtung der CT in der Studie erfolgte unter der Maßgabe, nach LAE zu suchen.
- ▶ In der klinischen Routine ist der Zeitdruck, unter dem eine Befundung gemacht werden muss, größer als im Rahmen der Studie.
- ▶ Die Kontrastierung des Truncus pulmonalis hatte keinen systematischen Einfluss auf die Häufigkeit initial übersehener LAE.
- ▶ Ein Thrombus bietet einen relativ eindeutigen Bildeindruck, so dass ein Entscheidungsfehler unwahrscheinlich ist.

Konsequenz für Klinik und Praxis

- ▶ Berücksichtigt man inzidentelle und initial übersehene Ereignisse, beträgt die LAE-Häufigkeit bei onkologischen Patienten insgesamt bis zu 7,3%.
- ▶ Die Häufigkeit ist tumorspezifisch. Besonders häufig sind LAE bei Tumoren des Ovars, des Pankreas und des Gehirns. Besonders selten treten sie bei Hodentumoren auf.
- ▶ Die Assoziation von Malignomerkrankung und Tumor ist nicht für alle Malignome gleichermaßen gültig.
- ▶ LAE treten häufiger bei fortgeschrittenen Tumorstadien auf.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Vollständiges Literaturverzeichnis unter <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-100600>



PD Dr. med. habil. Andreas Gunter Bach

ist an der Universitäts- und Poliklinik für Radiologie am Uniklinikum Halle (Saale) wissenschaftlich tätig und niedergelassener Radiologe in der Saale-Klinik. mail@andreas-bach.de



Johanna Neumann

ist Doktorandin am Universitätsklinikum für Radiologie der Uni Halle. johannaneumann@fn.de



Prof. Dr. Bettina-Maria Taute

ist Leiterin des Schwerpunkts Angiologie der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III in Halle (Saale). bettina-maria.taute@uk-halle.de



PD Dr. med. habil. Alexey Surov

ist Leiter des Bereichs Computertomographie der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie am Uniklinikum Leipzig. alexey.surov@medizin.uni-leipzig.de

DOI 10.1055/s-0042-100600
Dtsch Med Wochenschr
2016; 141: 713–717
© Georg Thieme Verlag KG ·
Stuttgart · New York ·
ISSN 0012-0472

Literatur

- 1 Khorana AA. Malignancy, thrombosis and Trousseau: the case for an eponym. *J Thromb Haemost* 2003; 12: 2463–2465
- 2 Khorana AA, Francis CW, Culakova E et al. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer* 2007; 10: 2339–2346
- 3 Dentali F, Ageno W, Becattini C et al. Prevalence and clinical history of incidental, asymptomatic pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thromb Res* 2010; 6: 518–522
- 4 Bach AG, Nansalmaa B, Kranz J et al. CT pulmonary angiography findings that predict 30-day mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Eur J Radiol* 2015; 2: 332–337
- 5 O'Connell C, Razavi P, Ghalichi M et al. Unsuspected pulmonary emboli adversely impact survival in patients with cancer undergoing routine staging multi-row detector computed tomography scanning. *J Thromb Haemost* 2010; 2: 305–311
- 6 Noble S, Pasi J. Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis. *Br J Cancer* 2010; S2–9
- 7 Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000; 6: 809–815
- 8 Donadini MP, Dentali F, Squizzato A et al. Unsuspected pulmonary embolism in cancer patients: a narrative review with pooled data. *Internal and emergency medicine* 2014; 4: 375–384
- 9 Raptopoulos V, Boiselle PM. Multi-detector row spiral CT pulmonary angiography: comparison with single-detector row spiral CT. *Radiology* 2001; 3: 606–613
- 10 Lewis MA. Multislice CT: opportunities and challenges. *Br J Radiol* 2001; 885: 779–781
- 11 Storto ML, Di Credico A, Guido F et al. Incidental detection of pulmonary emboli on routine MDCT of the chest. *Am J Roentgenol* 2005; 1: 264–267
- 12 Desai SR. Unsuspected pulmonary embolism on CT scanning: yet another headache for clinicians? *Thorax* 2007; 6: 470–472
- 13 Gladish GW, Choe DH, Marom EM et al. Incidental pulmonary emboli in oncology patients: prevalence, CT evaluation, and natural history. *Radiology* 2006; 1: 246–255
- 14 Browne AM, Cronin CG, English C et al. Unsuspected pulmonary emboli in oncology patients undergoing routine computed tomography imaging. *J Thorac Oncol* 2010; 6: 798–803
- 15 Bach AG, Schmoll HJ, Beckel C et al. Pulmonary embolism in oncologic patients: frequency and embolus burden of symptomatic and unsuspected events. *Acta Radiol* 2014; 1: 45–53
- 16 Tiseo M, Bersanelli M, Pesenti Barili M et al. Asymptomatic pulmonary embolism in lung cancer: prevalence and analysis of clinical and radiological characteristics in 141 outpatients. *Tumori* 2012; 5: 594–600
- 17 McQueen AS, Scott J. CT staging of colorectal cancer: what do you find in the chest? *Clin Radiol* 2012; 4: 352–358
- 18 Sebastian AJ, Paddon AJ. Clinically unsuspected pulmonary embolism – an important secondary finding in oncology CT. *Clin Radiol* 2006; 1: 81–85
- 19 van Es N, Bleker SM, Di Nisio M. Cancer-associated unsuspected pulmonary embolism. *Thrombosis research* 2014: 172–178
- 20 Bach AG, Beckel C, Schurig N et al. Imaging characteristics and embolus burden of unreported pulmonary embolism in oncologic patients. *Clin Imaging* 2014; 39: 237–242
- 21 Abdel-Razeq HN, Mansour AH, Ismael YM. Incidental pulmonary embolism in cancer patients: clinical characteristics and outcome--a comprehensive cancer center experience. *Vasc Health Risk Manag* 2011: 153–158
- 22 Bach AG, Meyer HJ, Taute BM et al. The frequency of incidental pulmonary embolism in different computed tomography examinations. *Br J Radiol* 2015; 20150737
- 23 Falanga A, Russo L. Epidemiology, risk and outcomes of venous thromboembolism in cancer. *Hamostaseologie* 2012; 2: 115–125
- 24 Lee AY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation* 2003; 23 Suppl 1: 17–21
- 25 Hui GC, Legasto A, Wittram C. The prevalence of symptomatic and coincidental pulmonary embolism on computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 2008; 5: 783–787
- 26 Zwicker JI, Liebman HA, Neuberg D et al. Tumor-derived tissue factor-bearing microparticles are associated with venous thromboembolic events in malignancy. *Clin Cancer Res* 2009; 22: 6830–6840
- 27 Palumbo JS, Talmage KE, Massari JV et al. Tumor cell-associated tissue factor and circulating hemostatic factors cooperate to increase metastatic potential through natural killer cell-dependent and-independent mechanisms. *Blood* 2007; 1: 133–141
- 28 Cronin CG, Lohan DG, Keane M et al. Prevalence and significance of asymptomatic venous thromboembolic disease found on oncologic staging CT. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 1: 162–170
- 29 O'Connell CL, Boswell WD, Duddalwar V et al. Unsuspected pulmonary emboli in cancer patients: clinical correlates and relevance. *J Clin Oncol* 2006; 30: 4928–4932
- 30 den Exter PL, Hooijer J, Dekkers OM et al. Risk of recurrent venous thromboembolism and mortality in patients with cancer incidentally diagnosed with pulmonary embolism: a comparison with symptomatic patients. *J Clin Oncol* 2011; 17: 2405–2409
- 31 Krupinski EA. Current perspectives in medical image perception. *Attention, perception & psychophysics* 2010; 5: 1205–1217
- 32 Kundel HL, Nodine CF, Carmody D. Visual scanning, pattern recognition and decision-making in pulmonary nodule detection. *Invest Radiol* 1978; 3: 175–181