

CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO VENOSO

Por **João Batista Thomaz *** / **Cleusa Ema Quilici Belczak ****

*Profesor de Cirugía Vascul ar de la Universidad Federal Fluminense-Niterói
Miembro Titular de la Sociedad Brasileña de Angiología y Cirugía Vascul ar (SBACV)
Miembro Titular del Colégio Brasileño de Cirujanos – Cirugía Vascul ar
Miembro Titular de la Academia Fluminense de Medicina

**Doctoranda en Cirugía General por la Facultad de Ciencias Médicas de la Santa Casa de São Paulo SP.
Directora Científica de la Sociedad Brasileña de Flebología y Linfología (SBFL)
Docente del Curso de Pós-Grado en Rehabilitación Linfovenosa de la Facultad de Medicina de São José do Rio Preto SP.
Miembro de la Unión Internaci onal de Angiología

INTRODUCCION

La asociación entre tromboembolismo venoso [TEV] y cáncer ha sido reconocida hace más de 100 años, cuando Armand Trousseau notó que pacientes que presentaban trombosis venosa idiopática frecuentemente presentaban cáncer oculto o declarado¹. Este autor reconoció también que el paciente que presentaba alguna forma de malignidad, tenía creciente propensión a presentar TEV y, concluyó que su presentación clínica, determinaba pronóstico sombrío en términos de sobrevivida².

Investigaciones subsecuentes basadas en la concepción de Virchow, demostraron que el canceroso tiende a presentar las siguientes alteraciones: 1) alteración en el fl uir sanguíneo; 2) desregulación en las células endoteliales y 3) estado de hipercoagulabilidad – elaboración exagerada de factores pro-coagulantes. Estudios Posteriores llamaron la atención de una probable vinculación entre condiciones trombofílicas presentes en los tumores oncológicos y la trombina, lo cual relaciona substratos ligados con una variedad de efectos celulares importantes en el desencadenamiento de la trombosis, entre ellos se destaca el factor tisular (FT).

EPIDEMIOLOGÍA DE LA TEV EN LOS PORTADORES DE CANCER

La TEV es una complicación común, encontrándose en las autopsias en alrededor de los 50% de los pacientes que fallecen de alguna forma de cáncer⁴. Algunas objeciones han sido

hechas en cuanto a esa incidencia ya que muchos pacientes llegan al episodio letal habiendo sido sometidos a radio-quimio-hormonoterapia, que predisponen por si mismos a la TEV. Es dificultoso estimar el riesgo de TEV en el paciente canceroso, ya que la incidencia de evaluaciones sujetas a las metodologías invasivas utilizadas en las investigaciones propias de la enfermedad, particularmente cuando es comparada con la tasa de incidencia en los pacientes que no presentan ninguna forma de cáncer.

La estimación es que aproximadamente 100/100.000 individuos no cancerosos suelen sufrir TEV; por otro lado, la presencia tumoral eleva esa posibilidad en 10 veces, esto es 100/10.000, especialmente en los portadores de neoplasias de ovario, pulmón, páncreas, estomago e hígado^{1, 9, 10, 13, 14, 16, 96}.

La prevalencia de pacientes asintomáticos adultos con TEV en el momento de la admisión hospitalaria es alrededor de 5,5% aumentando a 17,8% en pacientes con edad superior a 75 años^{7, 9, 13- 15, 17, 19}. Johnson et al hacen referencia a que la prevalencia de TEV en pacientes con internación hospitalaria y cáncer terminal ha sido superior a 50% de los casos estudiados clínicamente¹⁰.

Rickles et al, estimaron que el riesgo de TEV en pacientes quirúrgicos sintomáticos, determinados por análisis retrospectivo randomizados, son para pacientes con cáncer 2,2 veces superiores que en aquellos que no presentan esa enfermedad^{31, 32, 60}.

Otros estudios han demostrado que alrede-

dor de los 15% de los pacientes que presentan TEV sintomático son portadores de algún tipo de cáncer y que 6% de los pacientes que están siendo sometidos a algún tipo de tratamiento oncológico – quimioterapia y/u hormonoterapia – son portadores de TEV ^{7, 15-17, 23 75}.

Estudios multicéntricos y randomizados han demostrado que el tipo celular y/o ubicación tumoral ejercen un rol importante en cuanto a su potencial en desencadenar el proceso del TEV. Así, los tumores ubicados en el esófago, laringe y los linfomas, presentan un pequeño potencial para TEV: 0,5% - 6%; mientras que aquellos de estomago, cerebro, sistema biliar extra-hepático y ovario se encuentran entre los de mayor propensión – 15,2%, 31,7%, 34,6% y 1,5% respectivamente ^{10, 17, 24, 25, 28, 108}.

La asociación íntima entre la presencia de alguna forma de cáncer y del TEV es significativa en cuanto al pronóstico de supervivencia del portador de esa neoplasia. Falanga et al ¹⁰⁴ llamaron la atención sobre el hecho de que 15 % de los portadores de cáncer fallecen en los primeros seis meses después del diagnóstico y/o tratamiento; pero cuando los mismos manifiestan TEV asociado, la letalidad llega al 80% durante ese

mismo período.

La tendencia hereditaria a la trombosis, conocida como trombofilia, es una condición en la cual el fenómeno de la coagulación es activado por condiciones clínicas adversas, uso de fármacos – reposición hormonal, quimioterapia - o a través de la injuria quirúrgica (Tabla 1). Muchos pacientes con TEV presentan combinación de condiciones trombofílicas con cáncer lo que puede potenciar esas condiciones para promover trombosis venosa en todas sus formas clínicas.

La incidencia de TEV recurrente de condiciones hereditarias –trombofilia – es de pequeña magnitud, debe ser sospechada ante trombosis en pacientes con edad inferior a los 45 años, con historia familiar de trombosis.

En los portadores de neoplasias malignas, habiendo historia familiar de trombosis venosa/arterial – casi siempre de localización atípica – la evaluación en el sentido de la presencia de trombofilia debe ser fuertemente considerada e investigada ya que su presencia modifica el pronóstico y las terapias utilizadas convencionalmente.

Tabla I: Principales condiciones trombofílicas adquiridas que tienen responsabilidad en TEV

CLASIFICACIÓN	PORCENTUAL (%)
ANORMALIDADES CUALITATIVA DE LOS FACTORES LIGADOS A LA TEV	
Resistencia de proteína C activada (Factor V Leiden)	20-60
Deficiencia de proteína C	5 -6
Deficiencia de proteína S	5 -6
Deficiencia de trombomodulina	5
Deficiencia de anti-trombina III	1 -2
Deficiencia del cofactor II de la heparina	< 1
ANORMALIDADES ZIMOGÉNICAS LIGADAS A LA COAGULACIÓN	
Mutación protrombínica	5 -10
Desfibrinogenemia	1 – 2
Deficiencia de plasminogeno	1 – 2
Deficiencia del activador tisular del plasminogeno (t - PA)	?
Exceso del activador tisular del plasminogeno (t-PA-I)?	
DEFICIENCIA METABÓLICA	
Homocisteinemia	25% - en la recurrencia trombótica y 10% en el primer episodio de trombosis.

PATOGENESIS DEL TEV EN EL CÁNCER

Aunque fundamentalmente la formación de la trombosis venosa haya seguido a través de los años la concepción de Virchow, tratándose de portadores de cáncer una gama de otros factores han sido agregados a la concepción básica, estando entre ellos la presencia del factor tisular (FT). El FT presenta acción homóloga a superfamilias de los receptores de membrana para las citocinas, teniendo su expresión química similar a los factores inducidos por los tejidos inflamatorios y por las células malignas^{11,24,26, 29}. La expresión elevada de los FT ha sido detectada en tumores malignos humanos estando entre ellos los de mama, pulmón, colon, páncreas, hígado y las diversas formas de leucemias^{31, 32, 35, 40}. La expresión elevada de los FT ha sido correlacionada como indicador desfavorable o de mal pronóstico hecho probablemente vinculado al aumento de la angiogénesis tumoral, avanzado estado de la malignidad y presencia del fenotipo relacionado con la resistencia a las drogas anticancerosas³¹. Nakasaki et al llamaron la atención que en la presencia de cáncer colorrectal es posible demostrar una correlación directa entre la progresión tumoral – clasificación de Duke – y el aumento de la presencia de TF en el estroma neoplásico³³.

Aunque la trombina es conocida por su acción directa en la activación plaquetaria y deposición de fibrina en tejidos que sufrieron lesiones, su acción en los portadores de cáncer podría relacionarse con promoción de la angiogénesis independientemente de su actividad en el proceso de coagulación^{32, 34, 35, 40, 57- 59, 107}.

En el contexto de los elementos ligados a la carcinogénesis la acción de la trombina está directamente ligada en los mecanismos responsables al desarrollo tumoral y/o de sus metástasis.

La trombina estimula la liberación de varios factores de crecimiento, especialmente los contenidos en los gránulos plaquetario; de la misma manera, actúa directamente maximizando el “turnover” de las células endoteliales, aumentando su permeabilidad; condiciones esas que facilitan la promoción y/o desarrollo de una matriz pro-angiogénica y de la fragmentación de muchas proteínas sanguíneas³⁵. De manera semejante, la trombina facilita el proceso de angiogénesis por la activación de las células en-

doteliales y su invasión en dirección a la membrana basal; de la misma manera, posibilita la movilización de las moléculas de adhesión (p. ej.: P-selectina) hacia la superficie endotelial facilitando la adhesión a la misma de plaquetas y células tumorales^{24,26, 34, 57, 58, 60, 67, 70,75, 80, 83, 86, 106}.

La posibilidad de que el desarrollo tumoral y/o de sus metástasis incluya “cascada de la coagulación” esta siendo estudiada actualmente.

Otras acciones de la trombina además de aquellas convencionalmente conocidas como co-participante de la formación trombótica, son especialmente aquellas ligadas a liberación de mediadores inflamatorios – factor de necrosis tumoral (TNF) e interleucina. Se sabe que esos mediadores activan las células endoteliales y a las del sistema fagocítico de mononucleares, estimulándolos a secretar moléculas pro-coagulantes las cuales tienen el poder de actuar energicamente en la activación plaquetaria⁵⁵.

Tsopanoglou et al, Even-Ram et al, llamaron la atención del posible rol de la trombina en la cáncer neogénesis por el gran potencial que presenta en favorecer el crecimiento de las células tumorales a través de sus efectos pro-angiogénicos^{34,35}.

El receptor predominante de la trombina denominado PAR-1, ha sido correlacionado con el fenotipo conectado a los procesos malignos, especialmente a los viscerales y a los mamaros^{34, 43,46}.

La P-selectina es una molécula de adhesión celular que facilita la mediación y la interacción de las plaquetas con las células endoteliales, con los monocitos y neutrofilos^{58-60, 106}. Constitucionalmente es una membrana proteica encontrada comúnmente en los gránulos alfa plaquetarios y en las células endoteliales, especialmente en los cuerpos de Weibel-Palade^{30, 31, 34, 71, 78,83}. Ha sido demostrado que P-selectina en sus distintas formas es capaz de desregular la expresión del FT lo cual desempeña un rol importante en el desarrollo neoplásico y de sus metástasis.

FACTORES DE RIESGO DE TEV EN EL CÁNCEROSO

La activación del sistema de coagulación de las células cancerosas (tumor) es el elemento de capital importancia en el contexto de riesgo de TEV en estos pacientes. El estado pro-coagu-

lante que acompaña la enfermedad maligna esta especialmente ligado a la asociación entre el tumor y las células endoteliales, inflamatorias y las alteraciones ligadas a la caída de los mecanismos implicados en la defensa orgánica. La hipercoagulabilidad absoluta vigente en los portadores de neoplasias malignas esta combinada con la activación del sistema de coagulación ya que sus células estimulan la producción de proteínas pro-coagulantes, especialmente trombina. De manera semejante esas células suelen activar indirectamente los fenotipos pro-trombóticos especialmente los contenidos en las células endoteliales, plaquetas y monócitos. Aunque otros elementos puedan estar implicados en la producción del estado de hipercoagulabilidad, (p.ej.: factor Von Willebrand), su detección y/o elevación, de manera independiente no asegura por sí sola que determinado paciente pueda desarrollar trombosis. Hay siempre un sinergismo entre ellos.

Frente al reconocimiento de la relación estrecha entre TEV el cáncer, se ha sugerido que un paciente con TEV, sin un claro factor desencadenante se debe sospechar la presencia una neoplasia maligna oculta. Esta visión ha llevado a la conducción de la práctica de que “todo paciente portador de TEV idiopático deba ser sometido a una sumaria investigación clínica en el sentido de detectar la posible presencia de un cáncer oculto”. Baron et al, Sorenson et al. han llamado la atención sobre el hecho de que alrededor del 4-5% de los pacientes con TEV presentan neoplasia maligna aún no diagnosticada ^{48, 44, 49}. Siguiendo el mismo razonamiento, Hettiarachchi et al, demostraron que de cada cuatro pacientes con TEV uno presentaba cáncer⁵⁰. Estas investigaciones han sugerido que la presencia del TEV debe ser siempre considerada como una condición marcadora de la presencia de alguna forma de cáncer – aunque no este clínicamente detectado. Por lo tanto, un paciente con TEV debe sufrir una rigurosa evaluación clínica y de laboratorio en el sentido de detectar una posible presencia de cáncer, especialmente ginecológico, pulmonar, del tracto digestivo o en la sangre.

El desencadenamiento de TEV en paciente con cáncer, clínicamente detectado/tratado, significa un pronóstico desfavorable relacionado con su supervivencia. Hirsh et al, en un estudio prospectivo demostraron que un paciente con cáncer que

presenta TEV tiene 4-8 veces mas posibilidades de muerte durante y/o inmediatamente después del tratamiento de la TEV ⁵³. Estudios desarrollados por Sorensen et al. demostraron que 44% de los pacientes que presentaron TEV ya tenían metástasis en el período del surgimiento de la enfermedad venosa, contra un 35% de los portadores de cáncer, pero sin TEV, en los que se hallaron metástasis^{44,49}. Estas investigaciones demostraron que la supervivencia al año fue de 12% en el grupo que presentaba cáncer y TEV comparado con un 36% en el grupo control ^{74,79}.

PROFILAXIA DE LA TEV: VISIÓN GENERAL

La trombosis venosa comúnmente es clasificada de acuerdo con la distribución anatómica de las venas afectadas. Así es que la trombosis venosa que afecta a las venas proximales – poplíteas femorales y pélvicas es denominada de “proximal” y las distales se denominan infra-patelares, o “distales”. La importancia de esta clasificación está directamente relacionada con su potencial embólico pulmonar y la gravedad subsecuente.

Así, trombos con dimensión inferior a los 5 cm., ubicados distalmente, suelen sufrir regresión espontánea y/o presentar bajo riesgo embólico, por otro lado, trombos con dimensión igual o superior a los 5 cm. comúnmente son acompañados de manifestación clínica y su potencial embólico es significativo. Por lo tanto, la presencia de trombosis venosa profunda en los miembros inferiores es siempre acompañada de morbilidad y/o letalidad, mereciendo medidas profilácticas.

Los factores de riesgos generales que producen TEV están relacionados comúnmente a las siguientes condiciones (Tabla 2).

PACIENTES NO QUIRÚRGICOS

La mayoría de los pacientes que fallecen de TEV bajo internación hospitalaria, alrededor de un 70%, lo hacen como consecuencia de causas clínicas y/o quirúrgicas que requirieron más de tres días de inmovilización. Desde el trabajo de Ziliacus, en el 1946 ⁸, cuando se realizaron por la primera vez estudios randomizados en

Tabla II: Factores de riesgo del TEV ^{15, 16, 65, 71, 77}

EDAD

Hay un aumento de riesgo importante con el aumento de la edad.

< 40 años - Riesgo anual de 1/10.000

60-69 años – Riesgo anual de 1/1.000

> 80 años- Riesgo anual de 1/100

OBESIDAD

Aumento de 3 veces (Índice de masa corporal > 30 kg/m²)

VÁRICES EN LOS MIEMBROS INFERIORES

Aumento de 1,5 después de una cirugía de porte medio/grande (p.ex.: ortopédica)

TROMBOFILIAS

Disminución de los inhibidores de la coagulación: antitrombinas, proteína C o S

Resistencia de la proteína C activada (Factor V Leiden)

Aumento de los factores de la coagulación (I, II, VIII, IX, XI)

Síndrome antifosfolípídico

Aumento de la homocisteína.

OTROS ESTADOS TROMBOFÍLICOS

Malignidad: Riesgo aumenta 7 veces

Insuficiencia cardíaca

Reciente infarto de miocardio

Reciente isquemia cerebral

Sepsis

Enfermedad inflamatoria intestinal

Síndrome nefrótico

Policitemia

Paraproteinemia

Enfermedad de Beçhet

Hemoglobinúria paroxística nocturna.

TERAPIA HORMONAL

Reposición hormonal, contraceptivos, raloxifeno, tamoxifeno: Riesgo > 3 veces

Reposición de progesterona: Riesgo > 6 veces

EMBARAZO Y POST PARTO

Riesgo > 10 veces

INMOVILIZACIÓN

En cama > 3 días: Riesgo > 10 veces – aumentando con la duración

HOSPITALIZACIÓN

Traumas condiciones clínicas agudas, cirugías: Riesgo > 10 veces

ANESTESIA

General: Riesgo > 2 veces en relación de la general con la extra-dural o raquídea

los hospitales de Suecia, la profilaxis del TEV comenzó a desarrollarse y actualmente, su empleo es imperativo como parte de los cuidados médicos.

En los últimos años, distintos grupos de estudios han establecido las líneas generales de los cuidados profilácticos en los enfermos, como el “World Health Organisation Task Force” en 1992¹⁴, o de la “American College of Chest Physicians” en 1992,¹⁴ o American Heart Association”, en 1994¹³, el “Second THRIFT Consensus Group”, en 1998¹⁶, y “Prevention of Venous Thromboembolism: The Seventh ACP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy”, en 2004¹³ y el “Consensus Statement. Prevention of Venous Thromboembolism” en 1997⁹⁹. Por cierto el más importante estudio en ese sentido fue realizado por el MEDENOX, cuando fueron randomizados más de 1000 pacientes¹⁸.

Estos consensos fueron unánimes para recomendar el empleo de medidas profilácticas, especialmente con heparina de bajo peso molecular, en todos pacientes que presentasen “riesgo” de TEV, especialmente en los portadores de cáncer, los inmovilizados, en aquellos con insuficiencia cardiaca de cualquier origen, enfermedades pulmonares infecto-obstructivas, sepsis, TEV previo, enfermedades neurológicas o enfermedades inflamatorias intestinales. En ese último estudio, en el cual fue utilizada como medida profiláctica la heparina de bajo

peso molecular (enoxiparina 40 mg/día) ocurrió una significativa caída en los episodios de TEV cuando fue comparada con placebo -14,9% X 5,5% - ($P < 0,001$).

La recomendación para que haya una separación de los pacientes que deben recibir la profilaxis en “riesgo alto”, “moderado” y “bajo” puede ser una redundancia, ya que el conocimiento clínico de los pacientes, sobre su “riesgo”, ya implica, subjetivamente la necesidad del empleo de medidas profilácticas, especialmente heparina. Por lo tanto, hay “riesgo” y “no riesgo”. Todo paciente clínico inmovilizado en cama por más de 3 días, tiene “riesgo” de TEV; todo paciente quirúrgico presenta “riesgo” de TEV, especialmente aquel que necesitara internación hospitalaria.

Los pacientes portadores de cáncer que necesitan de tratamiento clínico-oncológico – radioquímico-hormonoterapia – presentan un aumento del riesgo de TEV^{43, 45, 55, 56, 60}. Dos estudios clínicos realizados en mujeres portadoras de cáncer de mama con negatividad para metástasis ganglionar, en cinco años de observación, la incidencia de TEV fue 0,2% en aquellas que recibieron placebo, 0,9% en las que utilizan *tamoxifen* y 4,2% en las que recibieron *tamoxifen* agregado a la quimioterapia⁶⁴. En un análisis comparativo de dos grupos de pacientes, un grupo no era portador de cáncer y otro que tenía esa enfermedad y recibía terapia citostática o inmunosupresora, el riesgo de TEV fue 6.5

Tabla III: Recomendaciones generales profilácticas de la TEV ¹⁰⁹

1. Movilización y ejercicios con los miembros
2. Adecuada hidratación
3. Utilización de métodos mecánicos:
 - 3.1. Media elástica “Antitrombo”
 - 3.2. Compresión neumática intermitente
 - 3.3. Bomba mecánica de activación de las articulaciones de los pies
4. Anti-agregación plaquetaria: Aspirina – 150-325 mg/día
5. Heparina regular, no fraccionadas: 5.000 UI 8-12 horas/día.
6. Heparina de bajo peso molecular: 40-80 UI/día
7. Heparinoides
8. Hirudinas
9. Lepirudina
10. Fondaparina
11. Anticoagulante oral
12. Dextrans

veces superior en este último grupo⁶⁵.

Los pacientes cancerosos, recibiendo quimioterapia, presentan una incidencia de TEV del 13% en relación a la población en general⁶⁷.

La hormonoterapia en portadores de cáncer, especialmente mamario presenta incidencia de TEV superior a aquellas que hacen uso de esa terapéutica (p. ej.; reposición hormonal), pero que no son afectadas de esa enfermedad. La tasa de TEV aumenta de 2-5 veces en mujeres que presentan cáncer de mama y que son sometidas a tratamiento con modulador selectivo de los receptores estrogénicos como el *tamoxifen*⁷¹. Este riesgo aumenta en mujeres post-menopausicas. El riesgo de TEV en mujeres que hacen uso de *anastrozol* ha declinado en un 50% en relación a las mujeres que hacen uso de *tamoxifen*⁷⁰.

Por lo tanto, la apropiada profilaxis de la TEV de pacientes con cáncer, sobre cuidados hospitalarios, es una importante y necesaria condición para su empleo ya que de esa manera es posible hacer declinar su incidencia y minimizar su potencial riesgo. Las medidas profilácticas tromboembólicas en ese tipo de enfermo es importante no solamente en relación de su particular riesgo de TEV, si no también por el hecho de que su diagnóstico presenta más dificultades y su tratamiento puede sufrir fluctuaciones en cuanto a su eficiencia y esta asociado con un porcentual superior de complicaciones, especialmente hemorrágicas.

PROFILAXIA EN LOS PACIENTES NO CANCEROSO

La profilaxis de la TEV en nivel hospitalario ha tenido su inicio con Zilliacus, en Suecia en 1946⁸, con sus resultados y divulgaciones, han sido continuados también por una serie de investigadores entre ellos, Kakkar & Jouhar en 1972¹⁹, Pitney, en el mismo año, 1972²⁰, Poller, en 1973²¹, Moser & Stein, en 1973²³ y Ruckley & MacCintyre en 1975²². Durante esos períodos fue divulgada ampliamente la necesidad de profilaxis de la TEV para mejorar los pronósticos de los pacientes, frente a condiciones clínicas adversas y de modo especial aquellos que necesitaran ser sometidos a una cirugía.

El primer estudio "International Multicentre" fue realizado en 1975⁵ demostró que la

trombopprofilaxis con heparina prevenía el surgimiento de la trombosis venosa reduciendo la incidencia de embolia pulmonar fatal y mejoraba los resultados de los pacientes sometidos a la cirugía. Posteriormente un estudio randomizado de 46 instituciones quirúrgicas demostró que la trombopprofilaxis con heparina no fraccionada (convencional) logro una reducción de la TEV de 22% a 9% y la embolia pulmonar fatal se redujo de 0,8% al 0,3% con un impacto en todas las causas de mortalidad que del 4,2% se redujo a 3,2%⁶. Inversamente, la tasa de hemorragia sufrió un aumento del 3,8% paso al 5,9%.

La primera referencia relativa al empleo de la heparina de bajo peso molecular en la trombopprofilaxis ha sido publicada en 1985 por Kakkar & Murray⁷. La profilaxis con anticoagulante ha sido recomendada rutinariamente en todos los pacientes que deben ser sometidos a cirugía en condición hospitalaria por ser significativo el riesgo de desarrollar trombosis en el post-operatorio.

Muchos ensayos clínicos han sido realizados en el sentido de comparar el uso de heparina no fraccionada con la fraccionada y a las evidencias no han sido todavía concluyentes. El primer estudio randomizado que comparo heparina fraccionada con no fraccionada se denominó *Enoxacan* el cual fue realizado en pacientes con cáncer colo-rectal sometidos a cirugía³³.

No hubo diferencias en la eficacia detectada entre enoxaparin 40 mg. subcutánea una vez al día con heparina no fraccionada – 5.000 UI administrada tres veces al día en la prevención de la TVE. De la misma manera no ocurrieron hemorragias y/o mortalidad en ambos grupos estudiados.

Más recientemente, otro estudio⁹⁷ se propuso analizar la eficiencia y seguridad de la profilaxis con heparina fraccionada (bajo neoplasia maligna. En este estudio fueron utilizados 40 mg./día de enoxaparin del primero al 6-10 día del post-operatorio y fueron randomizados para continuar con enoxaparin 40 mg./día o placebo, durante un período de 25-31 días. Durante el período de tratamiento 12,0% de los pacientes que habían utilizado placebo presentaron, confirmado mediante flebogografía, TEV en comparación al grupo tratado con enoxaparin que tuvo 4,8% de eventos trombóticos (P=0,02).

TRATAMIENTO DEL TEV

Los anticoagulantes en base a heparina siguen siendo las sustancias utilizadas por excelencias en el tratamiento de la TVE. Aunque las mismas hayan tenido un alto grado de eficiencia y un perfil de seguridad aceptable en la fase aguda de ese proceso, una cuestión todavía no resuelta, es su utilización en pacientes oncológicos, debido al potencial de los mismos de desarrollar recurrencia de TEV, ya que el portador de una neoplasia es un trombofílico por definición. Esa condición refleja una problemática paralela la cual está subordinada a un concepto aún no totalmente aceptado por las comunidades científicas envueltas con ese estudio: hasta cuando anticoagular a un paciente que está, por naturaleza de su patología básica, -cáncer- en un perpetuo estado de hipercoagulabilidad? ¿Cuál es la modalidad de anticoagulante que ha de ser utilizado?

Entre los anticoagulantes actualmente en uso corriente -anti-vitamina K y heparina- no fraccionada y de bajo peso molecular pueden desencadenar, a largo plazo, complicaciones ya que el canceroso comúnmente es portador de múltiples mórbilidades y las terapias antineoplásicas - quimio - hormono - radioterapia - influencian, ciertamente, la respuesta de los anticoagulantes. Por lo tanto, la cuestión relacionada con anti coagulación en los portadores de neoplasias es compleja y no hay un patrón para su empleo. El estudio CANTHANOX⁹⁷ se orientó su investigación en comparar la heparina fraccionada (enoxaparín 1,5 mg/kg/día) con anti-vitamina k en una cohorte de pacientes con cáncer que presentaban TEV. Todos los pacientes fueron tratados durante cuatro días con enoxaparina y fueron randomizados para continuar con heparina o anti-vitamina k en su posología convencional. Al final de tres meses, 1 de los 75 pacientes presentaba recurrencia de TEV o hemorragia en el grupo que utilizó enoxaparina comparado con 7 de 71 pacientes con anti-vitamina k. La ocurrencia de hemorragia más grande ocurrió en 17 pacientes que utilizaban anti-vitamina K, siendo que a 6 los llevó a la muerte. Ese estudio dio margen para establecer que en los portadores de alguna forma de neoplasia, el uso de anti-vitamina k esta sometido a un alto riesgo de hemorragia; por otro lado, el uso prolongado de heparina fraccionada es tan efectivo como

las anti-vitamina k, y presentan mayor seguridad en términos de ocurrencia de hemorragias. Un estudio multicéntrico, internacional -CLOT- evaluó el uso a plazo de dalteparina⁵². En ese estudio abierto, fueron analizados 676 pacientes cancerosos con trombosis TEV los cuales fueron randomizados para uso de dalteparina inicial y durante 6 meses o asociado con el uso de anti-vitamina k en ese mismo período. En el grupo de dalteparina, los pacientes recibieron dosis terapéuticas de 200 Us/kg/día durante 5 meses. El riesgo acumulativo de recurrencia de TEV fue de un 17% en el grupo que utilizaba anti-vitamina k y de un 9%, en el grupo con dalteparina, resultando una diferencia estadísticamente significativa (P=0,002). De manera general no hubo diferencias entre los dos grupos relativos a cuadros hemorrágicos.

ANTICOAGULANTES COMO SUBSTANCIAS ANTICANCERÍGENAS

La primera mención del posible efecto anticancerígeno de los anticoagulantes tuvo inicio en 1964, cuando Michaels relató que la incidencia y el índice de mortalidad de portadores de cáncer declinó cuando se utilizaron de sustancias anti-trombóticas⁹². Posteriormente, Zacharski et al, en 1981, relataron el primer estudio prospectivo randomizado haciendo referencia al hecho de que los anticoagulantes orales (por ejemplo: warfarín) aumentaban la sobrevivencia de los pacientes cancerosos⁹³. Esos estudios demostraron que la sobrevivencia de los pacientes portadores de carcinoma pulmonar, fue mayor cuando en el contexto terapéutico (quimioterapia + radioterapia) fue agregado el uso de anti-vitamina k. La media de sobrevivencia de los pacientes sin esa terapéutica adicional fue de 24 semanas y de los pacientes con anti vitamina K fue de 50 semanas⁹³.

Uno de los estudios clásicos del uso de anticoagulantes influenciando la sobrevivencia de los pacientes cancerosos fue realizado por Smorenberg et al, cuando fueron por la primera vez estudiados los posibles mecanismos implicados en el crecimiento tumoral y/o sus metástasis, dando especial valor a la "cascada de la coagulación" y sus implicaciones en esos procesos²⁴. Estudios más recientes han llamado la atención para la relación entre anticoagulación y sobre-

vida de los pacientes cancerosos. Así es que en el estudio DURAC, el cual fue realizado en pacientes con TEV y portadores de cáncer clínicamente no aparente, se comparó la utilización del uso de anti vitamina K por 6 semanas versus 6 meses. La primera conclusión de esta investigación fue la demostración de una baja incidencia de nuevos cánceres diagnosticados en los pacientes que recibieron un prolongado tratamiento con anti-vitamina k en los subsecuentes 6 años de evaluación. Ese efecto fue evidente después del segundo año y se tornó significativo en los años subsecuentes. La segunda conclusión fue el descubrimiento de que durante

la evaluación en esos seis años, hubo 50% más cánceres diagnosticados en el grupo de 6 semanas que en el grupo de 6 meses. Esa investigación llevo a concluir que esos descubrimientos no eran “coincidencia”, sino consecuencia del uso de la anticoagulación y su acción en la “cascada de la coagulación”.

Falanga ha llamado la atención sobre el hecho de que los resultados clínicos de los estudios publicados tienden a mostrar que la antivitamina k no posee un efecto claro en la enfermedad neoplásica, en su fase inicial, pero puede tener influencia en sus metamorfosis subsecuentes.

Ya forma parte del arsenal de conocimientos al

Tabla IV: Dificultades inherentes al uso de la Anti-Vitamina K en los pacientes cancerosos (Adap. ⁴³)

Necesidad frecuente de la interrupción de la terapéutica anticoagulante a causa de Trombocitopenia (p.ej.: post-quimioterapia, radioterapia) o procedimientos invasivos.
Tratamiento con antivitamina k presenta dificultades de monitorización: (p.ej.: Necesidad de acceso venoso central, interacción medicamentosa y alimentación);

Resistencia a la antivitamina k en cuanto al riesgo de desarrollar trombosis venosa a pesar de un adecuado nivel de anticoagulación;

Riesgo no despreciable de complicaciones hemorrágicas.

Tabla V: Ventajas de las heparinas fraccionadas sobre la vitamina k (Adap. ⁴³)

Dosis ajustada al peso corporal;

No requieren, comúnmente, monitoreo de laboratorio;

Respuesta anticoagulante previsible, no necesariamente sujeta a la(s) terapéutica(s) coadyuvantes (p.ej.: quimio-radio-hormonoterapia);

Acción inmediata con pequeñas dificultades para ser neutralizados sus efectos.

Tabla VI: Propiedades anticancerígenas de la Heparina ⁷²

1. Inhibición de la formación de la trombina y de la fibrina
2. Modulación del sistema inmunológico
3. Bloquea la adhesión de las células tumorales en el endotélio, plaquetas, leucócitos
4. Inhibición de la neoangiogenesis
5. Inhibición de la proliferación de las células endoteliales
6. Inducción de la apoptosis
7. Inhibición de la actividad de la heparinasa de las células tumorales
8. Interfiere con las glicosaminoglicanos de las células tumorales

respecto de esta cuestión, que los anticoagulantes (antivitamina k y la heparina, especialmente la fraccionada), pueden influenciar el avance tumoral y/o de sus metástasis a través de varios mecanismos, siendo los más conocidos:

- 1) Inhibición de la generación de la trombina;
- 2) Inhibición de los factores de la coagulación;
- 3) Inhibición de la formación de la trombina;
- 4) Inhibición del factor tisular;
- 5) Inhibición del factor VII;
- 6) Reducción de la expresión del complejo de la uroquinazas;
- 7) Liberación de la metaloproteínas II de la matriz subendotelial ³².

Lebeau et al. realizaron un estudio multicéntrico prospectivo y randomizado que demostró que ocurría un significativo aumento de la supervivencia de los pacientes con neoplasia pulmonar, que recibían quimioterapia en combinación con heparina no fraccionada en relación a aquellos que recibían solamente quimioterapia ¹¹⁰.

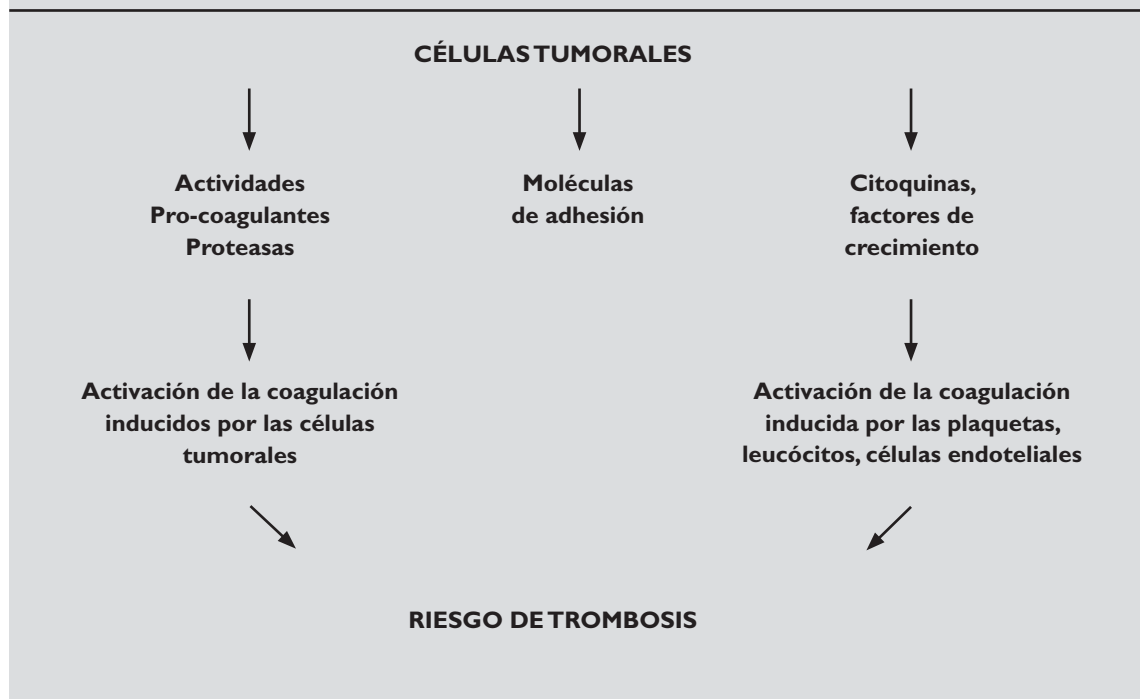
Un estudio denominado FAMOUS en el cual fueron analizados 382 pacientes con cánceres sólidos avanzados, sin señales de TEV, fueron randomizados para recibir dosis profilácticas de heparina fraccionada (dalteparina 5.000 UI/día) por un año o hasta la muerte del los pacientes. Los resultados totales no fueron totalmente

favorables, pero en los pacientes con buenos pronósticos (supervivencia de más de 17 meses después de la randomización), la supervivencia entre 2-3 años fue significativamente mayor en aquellos que utilizaron heparina fraccionada en relación al placebo ¹¹¹.

Aunque continúa abierto el debate, los probables mecanismos que involucra la acción de la heparina en la cancerogénesis y/o sus metástasis, algunas respuestas ya han sido determinadas: I) Interferencia con la producción/liberación de las glicosaminoglicanos por las células tumorales; II) Inhibición de la proliferación de las células endoteliales; III) Inhibición de la actividad de las células tumorales en producir/activar las heparinasas; IV) Inducción del apoptosis; V) Inhibición de la neoangiogenesis; VI) Inhibición de la formación de la trombina y de la fibrina; VII) Poder de bloquear la adhesión de las células tumorales en las plaquetas, leucocitos y células endoteliales ⁷⁵.

Smorenburg et al. enumeran otras propiedades de la heparina en la evolución tumoral y/o de sus metástasis: 1. Poder de inhibir su poder metastático; 2. Inhiben las progresiones; 3. Interfiere con la proliferación de sus células; 4. Interfiere en el sistema inmunológico dificultando la adhesión de las células tumorales en

Tabla VII: Mecanismo hemostático activado por las células tumorales ⁴³



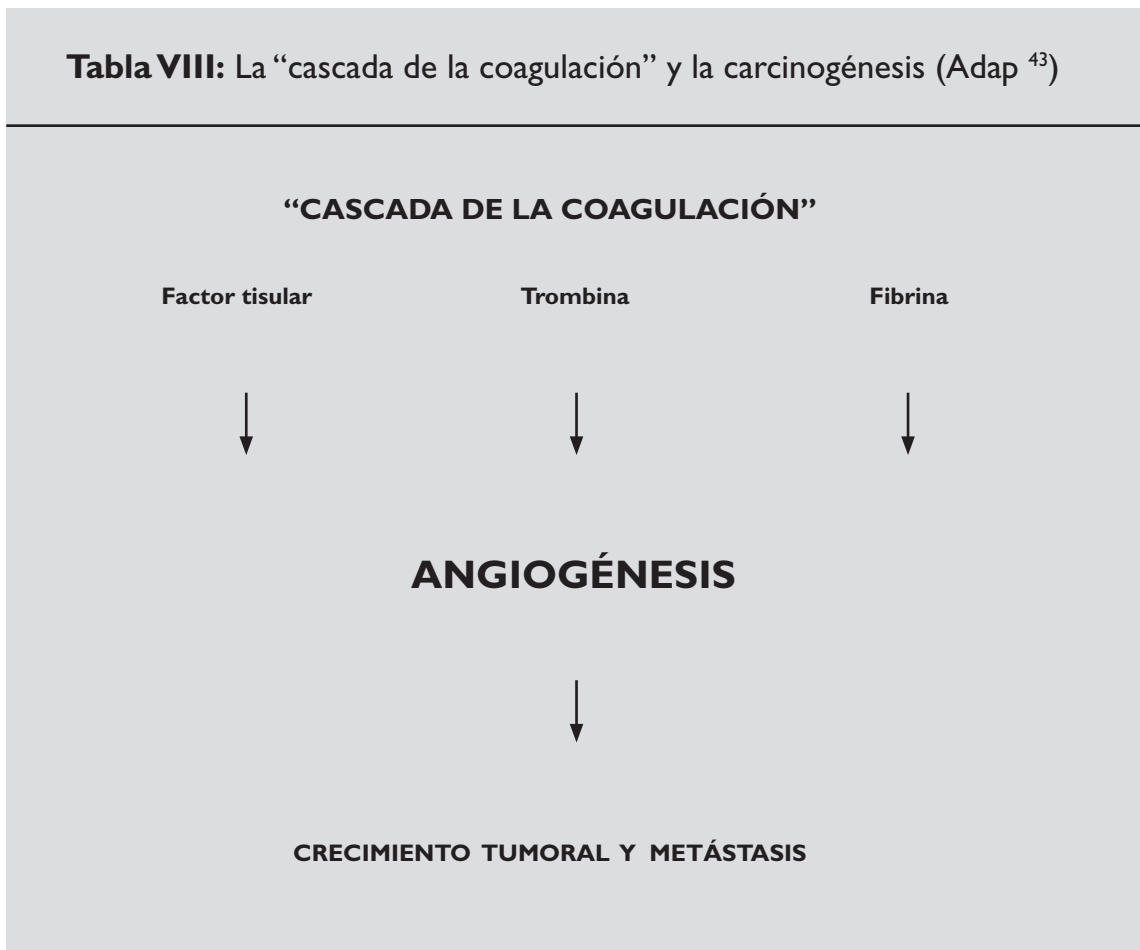
el endotelio, especialmente micro circulatorio; 5. Interfiere en el desarrollo de la angiogenesis; 6. Inhibe la migración de las células cancerosas a través de las células endoteliales; 7. Interfiere en la invasión de las células tumorales en las células endoteliales ²⁴. Estudios actuales han llamado la atención sobre el hecho de que las heparinas pueden influenciar la progresión del cáncer/metástasis de muchas maneras: I) A través de su acción anticoagulante, inhibiendo la formación de la trombina y fibrina; II) De manera similar, inhibe la progresión de las células tumorales a través de la corriente sanguínea; II) Efecto favorable en el desarrollo metastático; III) Bloquea el crecimiento de factores de crecimiento, de modo especial de los constituyentes de la matriz extra celular; IV) Influencia directamente la proliferación y migración de las

células cancerosas; v) Tiene efecto anti-angiogénico - factor este de magna importancia para el desenvolvimiento tumoral ^{24, 26, 29, 31, 32, 34, 35, 40, 42, 43, 47, 54, 57-60, 71, 75, 83, 106, 107}.

CONCLUSIÓN

Así, se concluye que el conocimiento pleno de la relación existente entre cáncer y tromboembolismo pulmonar, su diagnóstico, profilaxis y de manera especial su terapéutica, es fundamental para impedir que se añadan a la enfermedad de base las complicaciones del episodio tromboembólico y para que se pueda mejorar la calidad de vida y sobre todo el tiempo de supervivencia de estos pacientes.

Tabla VIII: La “cascada de la coagulación” y la carcinogénesis (Adap ⁴³)



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nordstrom M, Lindblad B, Anderson H, Bergqvist D, Kjellstrom T. Deep venous thrombosis and occult malignancy: an epidemiological study. *BMJ* 1994; 308: 891-894.
2. Otten MJMB, Smorenburg SM, Meij MA, Van der Schoor. Screening for cancer in patients with idiopathic venous Thromboembolism: The clinical Practice. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002; 32: 76-79.
3. Lemoine NR. Antithrombotic therapy in cancer. *J Clin Oncology* 2005; 23: 2119-2120.
4. Thomas M, Hunt B. Pharmacological methods of thromboprophylaxis. *Phlebology* 2006; 21: (Suppl 1): 11-18.
5. International Muticentre Trial. Prevention of fatal pulmonary embolism by low doses of heparin. *Lancet* 1975; 2: 45-51.
6. Collins R, Scrimmageour A, Yusuf S, Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by preoperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urology surgery. *N Engl J med* 1988; 318: 1162-1173.
7. Kaka VV, Murray WJ. Efficacy and safety of low molecular weight heparin (CY216) in preventing post-operative venous thromboembolism: a cooperative study. *Br J Surg* 1985; 72: 786-791.
8. Liliaceous H. on the specific treatment of thrombosis and pulmonary embolism with anticoagulants, with particular reference to post-thrombotic sequelae. *Acta Med Scand* 1946: 171 (Suppl): 1-221.
9. Gillum RF. Pulmonary embolism and thrombophebitis in the Unites States, 1970-1985. *Am Heart J* 1987; 114: 1262-1264.
10. Johnson MJ, Sproule MW, Paul J. The prevalence and associated variables of DVT in patients with advanced cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1999; 11: 105-110.
11. Florell SR, Rodgers GM. The inherited thrombotic disorders; an update. *Am J Hematol* 1997; 54: 53-60.
12. Nicolaides AN. Prevention of venous thromboembolism. International Consensus Statement, Guidelines Compiled in Accordance with the Scientific Evidence. Breddin HK, Fareed S, Godhaber S, Haas S, Hull R, Kalodiki E, Myers K, Samara M, Sasahara A (Eds). Med-Orion Publ Comp., London, 2002.
13. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: (3 Suppl): 338S-400S.
14. Goldhaber SZ, Morpurgo M. Diagnosis, treatment, and prevention of pulmonary embolism. Report of the WHO/International Society and Federation of Cardiology Task Force. *JAMA* 1992; 268: 1727-1733.
15. Hirsh J, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy. Part 1. heparin. America Heart Association. *Circulation* 1994; 89: 1449-1468.
16. Segundo THRIFT Risk Factors Consensus Group. Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. *Phlebology* 1998; 13: 87-97.
17. Clagett GP, Anderson Jr FA, Heit J, Levine MN, Wheeler HB. Prevention o f venous thromboembolism. *Chest* 1995; 108 (4 Suppl): 312S-334S.
18. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 793-800.
19. Kakkar VV, Jauhar AJ. Thromboembolism: Diagnosis and treatment. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1972. P.2-235.
20. Pitney WR. Clinical Aspect of Thromboembolism. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1972. P.1-174.
21. Poller L. Recent Advances in Thrombosis. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1973. p. 1-221.
22. Ruckley CV, Macintyre EMC. Venous Thromboembolic disease. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1975. p. 1-234.
23. Moser KM, Stein M. Pulmonary Thromboembolism. Years Book Medical Publishers. Chicago, 1973.
24. Smorenburg SM, Cornelis J, Van Noorden F. The complex effects of heparins on cancer progression and metastasis in experimental studies. *Pharmacol Rev* 2001; 53: 93-105.
25. Fisher B, Fisher ER. Experimental studies of factors which influence hepatic metastasis. VIII Effect of anti-coagulants. *Surgery* 1961; 50: 247-255.
26. Nierodzk ML, Plotkin A, Kajumo F, Karpatkin S. Thromb stimulates tumor-platelet adhesion in vitro and metastasis in vivo. *J Clin Invest* 1991; 87: 229-236.
27. Norrby K. Heparin and angiogenesis: A low-molecular-weight fraction inhibits and a high-molecular-weight fraction stimulates angiogenesis systemically. *Haemostasis* 1993; 23 (Suppl 1): 141-149.
28. Smorenburg s/m, Hettiarachchi RJK, Vink R, Büller HR. The effects of unfractionated heparin on survival in patients with malignancy- A systematic review. *Thromb Haemostasis* 1999; 82: 1600-1604.

29. Tyrell DJ, Horne AP, Holme KR, Preuss JM, Page CP. Heparin in inflammation: potential therapeutic applications beyond anticoagulation. *Adv Pharmacol* 1999; 46: 151-208.
30. Weiss L. Cell adhesion molecules: A critical examination of their role in metastasis. *Invasion Metastasis* 1994; 14: 192-197.
31. Rickles FR, Patierno S, Fernandez PM. Tissue factor, thrombin and cancer. *Chest* 2003; 124: 58-68.
32. Rickles FR, Levine M, Edwards RL. Hemostatic alterations in cancer patients. *Cancer Metastasis Rev* 1992; 11: 237-248.
33. Nakasaki T, Wada H, Shigemori C. Expression of tissue factor and vascular endothelial growth factor in associated with angiogenesis in colorectal cancer. *Am J Hematol* 2002; 69: 247-254.
34. Tsopanoglou NE, Maragoudakis ME. On the mechanism of thrombin-induced angiogenesis: potentiation of vascular endothelial growth factor activity on endothelial cells by up-regulation of its receptors. *J Biol Chem* 1999; 274: 23969-23976.
35. Even-Ram S, Uziely B, Cohen P. Thrombin receptor over expression in malignant and physiological invasion processes. *Nat Med* 1998; 4: 909-914.
36. Oya M, Akiyama Y, Yanagida T. Plasma D-dimer level in patients with colorectal cancer: its role as a tumor marker. *Surg Today* 1998; 28: 373-378.
37. Dirix LY, Salgado R, Weytjens R. Plasma fibrin D-dimer levels correlate with tumor volume, progression rate and survival in patients with metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2002; 86: 389-395.
38. Green D, Hull RD, Brant R. Lower mortality in cancer patients treated with low-molecular-weight versus standard heparin [letter]. *Lancet* 1992; 339:1476-1485.
39. Zangari M, Anaissie E, Barlogie B. Increased risk of deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving thalidomide and chemotherapy. *Blood* 2001; 98: 1614-1615.
40. Mousa SA. Anticoagulants in thrombosis and cancer the missing link. *Semin Thromb Haemost* 2002; 28: 45-52.
41. Norrby K, Ostergaard P. Basic-fibroblast-growth-factor mediated de novo angiogenesis in more effectively suppressed by low-molecular-weight than by high-molecular-weight heparin. *Int J Microcirc Clin Exper* 1996; 16: 8-15.
42. Fernandez PM, Chou DS, Aquilina JW. Unfractionated heparin and a low molecular weight heparin exhibit antiangiogenic effects using in vitro, ex vivo, and in vivo angiogenesis models [abstract]. *Proc Am Assoc Cancer Res* 2003; 44: 698-702.
43. Falanga A, Zacharski L. Deep vein thrombosis in cancer: the scale of the problem and approaches to management. *Ann Oncol* 2005; 16: 696-701.
44. Sorensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancer associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 343: 1846-1850.
45. Prandoni P, Sensing AWA, Büller HR. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med* 1992; 327: 1128-1133.
46. Peuscher FW. Thrombosis and bleeding in cancer patients. *Neth J med* 1981; 24: 23-35.
47. Saphner T, Tormey DC, Gray R. Venous and arterial thrombosis in patients who receive adjuvant therapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1991; 9: 286-294.
48. Baron JA, Gridley G, Weiderpass E, Nyrén O, Linet M. Venous thromboembolism and cancer. *Lancet* 1998; 351: 1077-1080.
49. Sorenson HT, Mellekkaer L, Olsen JH, Nielsen GL. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J med* 1998; 338: 1169-1173.
50. Hettiarachchi RJK, Lok J, Prins MH, Büller HR, Prandoni P. Undiagnosed malignancy in patients with deep vein thrombosis. *Cancer* 1998; 83: 180-185.
51. Büller HR, Agnelli G, Hull RD. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2004; 126: 401S-428S.
52. Lee AYY, Levine MN, Baker RI. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J med* 2003; 349: 146-153.
53. Hirsh J, Lee AYY. How we diagnose and treat deep vein thrombosis. *Blood* 2002; 99: 3102-3110.
54. Linhardt RJ. Heparin-induced cancer cell death. *Chem & Biol* 2004; 11: 420-422.
55. Petralia G, Kakkar AK. Antithrombotic therapy with low molecular weight heparin in cancer patients. *Eur J Med Res* 2004; 9: 119-124.
56. Kakkar AK, Williamson RC. Antithrombotic therapy in cancer. *BMJ* 1999; 318: 1571-1572.
57. Gordon SG. Cancer cell procoagulants and their implications. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992; 5: 1359-1374.

58. Letai A, Kuter DJ. Cancer, coagulation and anticoagulation. *Oncologist* 1999; 4: 443-449.
59. Lee AYY. Cancer and thromboembolic disease: pathogenic mechanisms. *Cancer Treat Rev* 2002; 28: 137-140.
60. Rickles FR, Edwards RL. Activation of blood coagulation in cancer: Trousseau's syndrome revisited. *Blood* 1983; 62: 14-31.
61. Svendsen E, Karwinski B. Prevalence of pulmonary embolism at necropsy in patients with cancer. *J Clin Pathol* 1989; 42: 805-809.
62. Bona RD, Sivjee KY, Hickey AD, Wallace DM, Wajcs SB. The efficacy and safety of oral anticoagulation in patients with cancer. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1055-1058.
63. Green D, Hull, Hull RD, Brant R, Pineo GF. Lower mortality in cancer patients treated with low-molecular-weight versus standard heparin. *Lancet* 1992; 339: 1476-1485.
64. Hettiarachchi RJ, Smorenburg SM, Ginsberg J, Levine M, Prins MH, Büller HR. Do heparins do more than just treat thrombosis? The influence of heparins on cancer spread. *Thromb Haemost* 1999; 82: 947-952.
65. Ornstein DL, Zacharski LR. The use of heparin for treating human malignancies. *Haemostasis* 1999; 29 (Suppl S1): 48-60.
66. Zacharski LR, Ornstein DL, Mamorian AC. Low-molecular-weight heparin and cancer. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26 (Suppl 1): 69-77.
67. Prandoni P, Piccioli A, Girolami A. Cancer and venous thromboembolism: an overview. *Haematologica* 1999; 84: 437-445.
68. Collen A, Smorenburg SM, Peters E, Lupu F, Koolwijk P, Van Noorden C, van Hinsberg VW. Unfractionated and low molecular weight heparin affects fibrin structure and angiogenesis in vitro. *Cancer Res* 2000; 60: 6196-6200.
69. Callender N, Rapaport SI. Trousseau's syndrome, *West J med* 1993; 158: 364-371.
70. Heja M, Raderer M, Zielinski CC. Inhibition of metastases by anticoagulants. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 22-36.
71. Orsig L, Wong R, Ferramisco J, Nadeau DR, Varki NM, Varki A. Heparin and cancer revisited: mechanistic connections involving platelets, P-selectin, carcinoma mucins, and tumor metastasis. *PNAS* 2001; 98: 3352-3357.
72. Falanga A. The effect of anticoagulant drugs on cancer. *J Thromb Haemostasis* 2004; 2: 1263-1265.
73. Klerk CPW, Smorenburg SM, Ottem HM, Lesingin AWA, Prins MH, Piovella F, Prandoni P, Bos MEM, Richel DJ. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2130-2135.
74. Sorensen HT, Mellemaer L, Steffensen FH, Olsen JH, Nielsen GL. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J med* 1998; 332: 1169-1173.
75. Falanga A. Biological and clinical aspects of anticancer effects of antithrombotics. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003; 33: 389-392.
76. Lee AYY, Rickles FR, Julian JA, Gent M, Baker RI, Bawder C, Kakkar AK, Prins M, Levine MN. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2123-2129.
77. Lee A, Levine M. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients. *Cancer Control* 2005; 12 (Suppl 1) 17- 21.
78. Loreto MF, De Martinis M, Corsi MP, Modesti M, Ginaldi L. Coagulation and cancer: implications for diagnosis and management. *Pathol Oncol Res.* 2000; 6: 301-321.
79. Sorensen HT, Mellemkjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 343: 1846-1850.
80. Goldenberg N, Kahn SR, Solymoss S. Markers of coagulation and angiogenesis in cancer-associated venous thromboembolism. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4194-4199.
81. Wu X, Chen D. Effects of sulfated polysaccharides on tumor biology. *West Indian Med J.* 2006; 55: 1-7.
82. Lemoine NR. Antithrombotic therapy in cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2119-2120.
83. Denko NC, Giaccia AJ. Tumor hypoxia, the physiological link between Trousseau's syndrome and metastasis. *Carver Res* 2001; 61: 795-798.
84. Levine M. prevention of thrombotic disorders in cancer patients undergoing chemotherapy. *Thromb Haemostat* 1997; 78: 133-136.
85. Gallus A. Prevention of postoperative deep leg vein thrombosis in patients with cancer. *Thromb Haemostat* 1997; 78: 126-132.
86. Ruf W, Mueller BM. Tissue factor in cancer angiogenesis and metastasis. *Curr Opin Hematol* 1996; 3: 379-384.

87. Pinedo HM, Verheul HMW, D'Amato RJ, Folkman J. Involvement of platelets in tumor angiogenesis. *Lancet* 1998; 352: 1775-1777.
88. Siragusa S. Low molecular weight heparin could be important in cancer. *BMJ* 1999; 319: 851-858.
89. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment. ENOXAN Study Group. *Br J Surg* 1997; 84: 1099-1103.
90. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 975-980.
91. Zacharski LR, Omstein DL. Heparin and cancer. *Thromb Haemost* 1998; 80: 10-23.
92. Michaels L. Cancer incidence and mortality in patients having anticoagulant therapy. *Lancet* 1965; 22: 832-835.
93. Zacharski LR, Henderson WG, Rickles FR, Forman WB, Cornell CJ Jr, Forcier RJ, Edwards R, Hweadley E, Kim SH, O'Donnell JR, O'Dell R, Tornoyos K, Kwaan HC. Effect of warfarin on survival in small cell carcinoma of the lung. *JAMA* 1981; 245: 831-835.
94. Maurer LH, Herndon JE, Hollis DR, Aisner J, Carey RW, Skarin AT, Perry MC, Eaton WL, Zacharski LL, Hammond S, Green MR. Randomized trial of chemotherapy and radiation therapy with or without warfarin for limited-stage small-cell lung cancer: a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 3378-3387.
95. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen A, Eldo A, Nilsson PE, Amiram D, Moigne-Amrani AL, Dietric-Neto. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002; 34: 975-980.
96. Lindblad B, Stenby NH, Bergqvist D. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. *BMJ* 1991; 302: 709-711.
97. Meyer G, Marjanovic Z, Valcker J, Larcerie B, Gruel Y, Sola-Celigny P, Le Maignam C, Extra JM, Cattu P, Farge D. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1729-1735.
98. Prandoni P, Piccioli A, Girolami A. Cancer and venous thromboembolism: an overview. *Hematologia* 1999; 84: 437-445.
99. Consensus Statement. Prevention of venous thromboembolism. *Intern Angiol* 1997; 16: 3-38.
100. Rance A, Emercich J, Guedk C, Fiessinger JN. Occult cancer in patients with bilateral deep-vein thrombosis. *Lancet* 1997; 350: 1448-1449.
101. Prins MH, Lasing AWA. Idiopathic deep venous thrombosis: is a search for malignant disease justified? *Arch Intern Med* 1994; 154: 1310-1312.
102. Ahmed Z, Mohuddin Z. Deep vein thrombosis as a predictor of cancer. *Angiology* 1996; 47: 261-265.
103. Goldwin J. Use of low molecular weight heparins in malignancy related thromboembolic disorders: a clinical review. *Clin Appl Thromb Hemostas* 1996; 2: (Suppl 1): 28-34.
104. Falanga A, Barbui T, Rickles FR, Levine MN. Guidelines for clotting studies in cancer patients. *Thromb Haemostas* 1993; 70: 540-542.
105. Fennerty T. Screening for cancer in venous thromboembolic disease. The incidence is higher but intensive screening isn't warranted. *BJM* 2001; 323: 704-705.
106. Letai A, Kuter DJ. Cancer, coagulation, and anticoagulation. *Oncologist* 1999; 4: 443-449.
107. Verteeg HH, Maikel P, Arnol Spek C. Tissue factor signal transduction in angiogenesis. *Carcinogenesis* 2003; 24: 1009-1013.
108. Zacharski LR, Prandoni P, Monreal M. Warfarin versus low-molecular-weight heparin therapy in cancer patients. *Oncologist* 2005; 10: 72-79.
109. Geerst WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Michael R, Clifford WC, Ray JG. Prevention of venous thromboembolism: The Seventh ACP Conference on Antitromboc and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 338-400.
110. Labeau B, Chastang C, Brechot JM, Capron F, Dautzenberg B, Delaisements C, Mornet M, Brun J, Hunderbourcq JP, Lemarie E. Subcutaneous heparin treatment increases survival in small cell lung cancer. *Cancer* 1994; 74: 38-44.
111. Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z, Lemoine NR, Low V, Patel HK, Rustin G, Thomas M, Quigley M, Williamson RC. Low molecular weight heparin therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the Framin Advanced Malignancy Outcome Study (FAMOUS). *J Clin Oncol* 2004; 22: 1944-1948.
112. Schumann S, Lindmarker P. Incidence of cancer after prophylaxis with warfarin against recurrent venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial. *N Engl J Med* 2000; 342: 1953-1958.