



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

## Malaltia tromboembòlica venosa en el pacient oncològic

### Noves formes de presentació clínica i paper dels anticossos antifosfolípids en la seva patogènia

Carme Font i Puig

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) i a través del Dipòsit Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) y a través del Repositorio Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) service and by the UB Digital Repository ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

**MALALTIA TROMBOEMBÒLICA VENOSA EN EL  
PACIENT ONCOLÒGIC**

**Noves formes de presentació clínica i  
paper dels anticossos antifosfolípid en la seva patogènia**

**Tesi presentada per Carme Font i Puig  
per optar al grau de Doctora en Medicina**

**Directors:**

**Dr. Joan Carles Reverter i Calatayud  
Dr. Pere Gascon i Vilaplana**

**FACULTAT DE MEDICINA  
UNIVERSITAT DE BARCELONA  
Barcelona, setembre de 2012**



**Als meus pares Ramon i Teresa,  
la meva primera i principal escola;  
al Musa, al Lamin i al Ramon,  
per donar-me tant de sentit.**



## **Agraïments**

---

A l'equip docent de Patologia Mèdica de l'Hospital General de la Vall d'Hebron en el període 1987-1991, per transmetre'm la vocació per la Medicina Interna durant la meva formació de pregrau. Sobretot al Dr. José Alegre per la seva passió pel diagnòstic diferencial.

A l'staff del servei de Medicina Interna de l'Hospital Clínic per la meva formació pràctica com a metge resident durant el període 1992-1996. En especial al Dr. Josep M<sup>a</sup> Grau, un model en l'equilibri entre l'assistència als pacients i la recerca clínica.

Als companys de residència de l'Hospital Clínic que més m'han ajudat: Dra. Blanca Coll-Vinent, Dr. Oscar Miró i Dr. José Hernández-Rodríguez.

A la Dra. Elisa Garcia del servei de Malalties Infeccioses per introduir-me en el món de la gestió de dades i de l'SPSS.

A la Dra. Begoña Mellado y al Dr. Pere Gascon del servei d'Oncologia Mèdica de l'Hospital Clínic de Barcelona per donar-me la confiança per al tractament de suport del pacient oncològic.

A la Dra Laura Vidal del servei d'Oncologia Mèdica per ajudar-me a sintetitzar i dinamitzar la redacció dels manuscrits publicats en llengua anglesa.

A la Dra. Blanca Farrús del servei d'Oncologia Radioteràpica per la seva col.laboració i docència en l'anàlisi estadística i per fer que allò que haurien d'haver estat hores denses esdevinguessin moments de plenitud i emoció.

A tot el personal d'infermeria i administratiu de l'Hospital de dia d'Oncologia Mèdica per la seva ajuda constant. En especial a la M<sup>a</sup> del Mar Alvarez, al Jaume Güell i a l'Amparo Pinazo per la seva professionalitat, bon humor i bonhomia. Ha estat un plaer anar a treballar amb ells cada dia.

Al Dr. Gerard Espinosa i al Dr. Ricard Cervera del servei de Malalties Autoimmunes pel seu temps i la seva contribució a l'anàlisi d'una part dels resultats que presento.

A tot el personal tècnic del laboratori d'hemostàsia per la seva cura en el processament de les mostres. També al seu staff mèdic responsable: Dra. Dolors Tàssies, Dr. Joan Monteagudo i Dr. Joan Carles Reverter.

Al Dr. Jaume Villalta del servei de Medicina Interna per la seva amistat i els seus bons consells. També per la seva desinteressada i excel·lent revisió ortogràfica i d'estil del text de la tesi en llengua catalana.

A tots els pacients que d'alguna manera han col·laborat en els treballs objecte d'aquesta tesi. De tots ells he admirat la capacitat humana d'adaptació davant l'adversitat de la malaltia i gràcies a ells he après a valorar amb més intensitat les coses petites del present.

A totes les persones que treballen cada dia per defensar el bé comú per sobre dels interessos particulars, han estat i són un estímul per continuar en l'esforç en els moments de desànim.

L'agraïment més especial és per la Dra. Maria Cinta Cid i Xutglà. Li dec el bagatge personal que m'ha permès, anys més tard, poder 'començar i acabar' una tesi doctoral. A part de la seva solidesa científica admiro profundament la seva generositat i el seu humanisme adreçats tant als pacients com als metges joves en formació.





## **Abreviatures**

---



**Abreviatures utilitzades en les Taules i al llarg del text:**

aCL: anticossos anticardiopina

AL: anticoagulant lúpic

aPL: anticossos antifosfolípid

CP: *cancer procoagulant*

ECOG: *Eastern Cooperative Group*

ESA: agents estimulants de l'eritropoesi

GPL: unitats d'anticòs antifosfolípid d'immunoglobulina G

IL: interleuquina

LES: lupus eritematós sistèmic

MPL: unitats d'anticòs antifosfolípid immunoglobulina M

MTV: malaltia tromboembòlica venosa

QT: quimioteràpia

SAF: síndrome antifosfolípida

TAC: tomografia axial computada

TEP: tromboembòlia pulmonar

TF: *tissue factor*

TVP: trombosi venosa profunda



# Índex

---

	Pàg.
<b>Introducció</b>	17
1. Malaltia tromboembòlica venosa (MTV). Concepte	18
2. MTV incidental	22
3. Etiopatogènia de la MTV. Tríada de Virchow. Trombofilia	24
4. Síndrome antifosfolípídica (SAF)	28
5. Hipercoagulabilitat i càncer. Síndrome de Trousseau	35
6. Profilaxi i tractament de la MTV en el pacient amb càncer	42
7. Autoimmunitat i càncer. Anticossos antifosfolípid i càncer	44
<b>Hipòtesis</b>	49
<b>Objectius de la tesi</b>	53
<b>Recerca i resultats</b>	57
- <u>Estudi 1:</u>	
<i>“Incidental versus symptomatic venous thrombosis in cancer patients: a prospective observational study of 340 consecutive patients”.</i>	
Trombosi venosa incidental versus simptomàtica en el pacient amb càncer: estudi prospectiu observacional de 340 pacients consecutius.	
Annals of Oncology 2011; 23 (9): 2101-2106	59
SÍNTESI DELS RESULTATS	67

- <u>Estudi 2:</u>	
<i>“Solid cancer, antiphospholipid antibodies, and venous thromboembolism”.</i>	
Anticossos antifosfolípid, tromboembòlia venosa i tumor sòlid.	
Autoimmunity Reviews 2010; 10: 222-227	71
SÍNTESI DE RESULTATS	80
<b>Discussió conjunta</b>	83
<b>Conclusions</b>	93
<b>Bibliografia</b>	97





# Introducció

---

## **1. Malaltia tromboembòlica venosa. Concepte.**

La malaltia tromboembòlica venosa (MTV) inclou dues entitats clíniques: la trombosi venosa profunda (TVP) i la tromboembòlia pulmonar (TEP)<sup>1</sup>.

La TVP es produeix per la formació patològica d'un coàgul sanguini o trombus en una vena profunda de l'organisme. La localització més freqüent és en les extremitats inferiors encara que pot afectar les venes pèlviques, les venes cava inferior i superior i les venes de les extremitats superiors i troncs braquiocefàlics, entre les més rellevants.

Clínicament, la TVP es caracteritza per la presència de signes inflamatoris locals (dolor, escalfor, imпотència funcional), edema en el territori de drenatge del sistema venós afectat i aparició de circulació col.lateral (Figura 1).

Una forma de presentació freqüent de la MTV en el pacient oncològic és la trombosi associada a un catèter venós<sup>2</sup>. Els catèters venosos centrals són d'ús molt estès en el pacient oncològic per a l'administració de quimioteràpia, altres fàrmacs i transfusions. S'ha de sospitar trombosi del catèter quan hi ha signes d'obstrucció que impedeix el pas de fluids a través de la seva llum i quan el pacient presenta edema, dolor, aparició de circulació col.lateral i dificultat del drenatge venós a coll i extremitats superiors. També cal tenir-la present en pacients que presenten síndrome de vena cava superior (Figura 2). Actualment, la trombosi de catèter és la segona causa de síndrome de vena cava superior després de la compressió de causa maligna<sup>3</sup>.

Figura. 1. Semiologia característica de TVP en l'extremitat inferior esquerra en una pacient amb càncer ginecològic. Fotografia: Jaume Güell.



Figura 2. Síndrome de vena cava superior secundari a trombosi aguda de catèter venós central (port-a-cath) en un pacient afecte de neoplàsia vesical en tractament quimioteràpic. Fotografia: Dr. Oscar Miró.



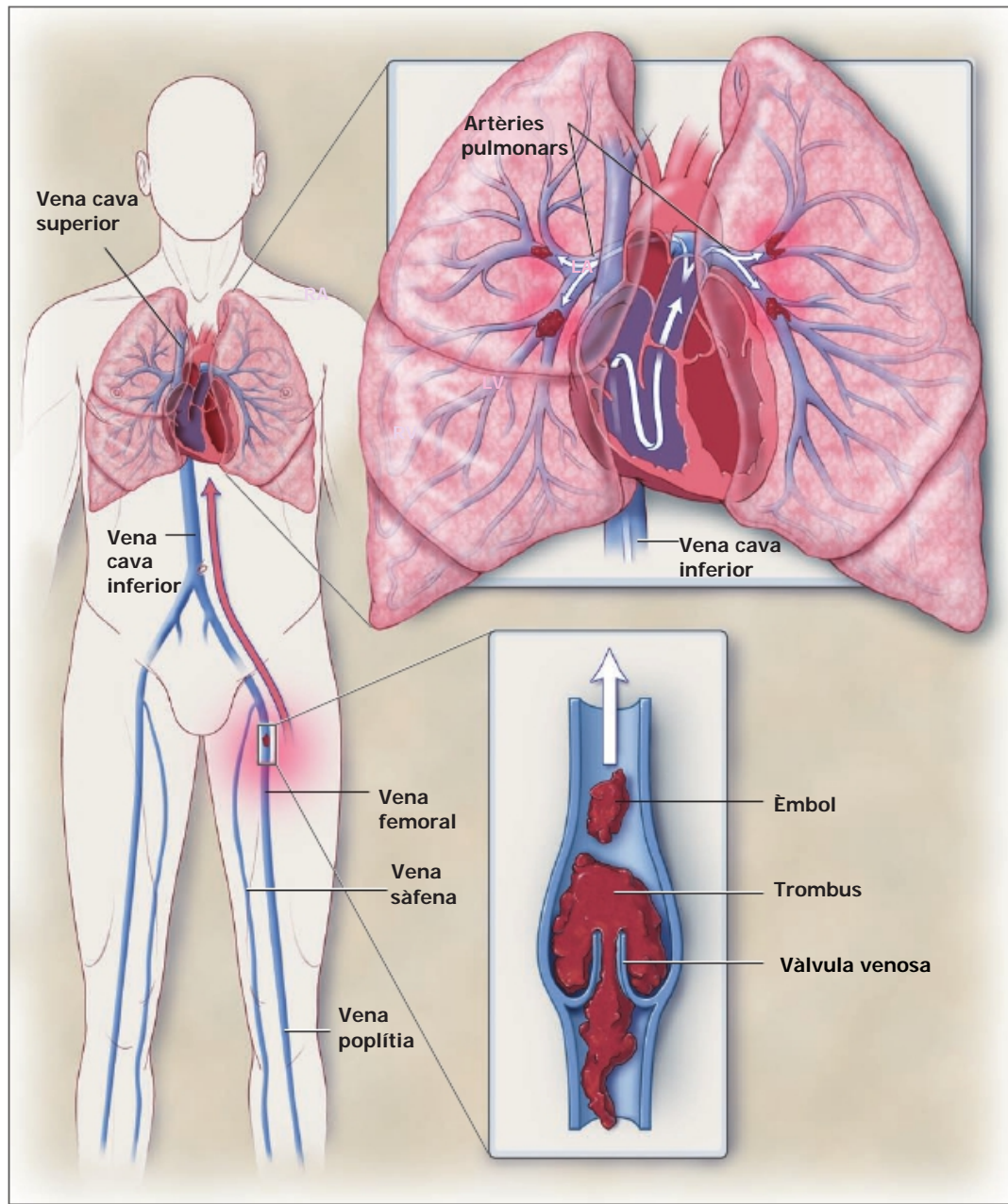
Un cop es forma el trombe en l'extremitat, aquest pot desaparèixer gràcies als mecanismes de fibrinòlisi fisiològica o pot continuar creixent fins obstruir per complet el flux venós. Inicialment, el trombe és friable i es pot fragmentar amb facilitat, aquests fragments són els que es desplaçaran en forma d'èmbol cap a la vena cava, el cor dret i finalment a la circulació pulmonar. L'èmbol pulmonar o TEP consisteix en el desprendiment del trombe venós fins arribar a ocupar una o diverses artèries pulmonars<sup>1,4</sup> (Figura 3).

L'espectre clínic de la TEP és ampli, pot causar simptomatologia derivada de la manca de perfusió distal al vas ocluit, que causa necrosi del teixit o infart pulmonar (dolor toràcic, vessament pleural) i de l'alliberament de substàncies biològiques amb activitat vasoconstrictora i broncoconstrictora (dispnea, insuficiència respiratòria, broncospasme). Les diferències individuals en aquests mediadors biològics així com en la reserva cardiovascular i respiratòria del pacient expliquen que en ocasions èmbols petits puguin cursar amb gran insuficiència respiratòria i, en canvi, TEPs grans amb afectació d'artèries pulmonars principals puguin cursar de forma poc simptomàtica.

En casos d'èmbol massiu, el pacient pot presentar signes de col.lapse circulatori (síncope, insuficiència cardíaca dreta, hipotensió arterial refractària i finalment dissociació electromecànica) que porten a la mort del pacient. En un 25% de casos la manifestació clínic inicial de TEP és en forma de mort sobtada<sup>5,6</sup>.

Figura 3. Patofisiologia de l'èmbol pulmonar: el trombe es forma inicialment a la circulació venosa perifèrica i d'aquí es desprèn i desplaça a través del cor dret fins arribar a la circulació arterial pulmonar.

Esquema: Tapson VF. N Engl J Med 2008; 358: 1037-1052<sup>4</sup>.



## **2. Malaltia tromboembòlica venosa incidental.**

La MTV incidental o silent consisteix en el diagnòstic radiològic de MTV com a troballa inesperada en realitzar l'estudi radiològic per un altre motiu. Aquesta nova entitat ha emergit en els darrers 10 anys, coincidint amb el desenvolupament de les tècniques d'imatge, sobretot de la Tomografia Axial Computada (TAC)<sup>7-10</sup>.

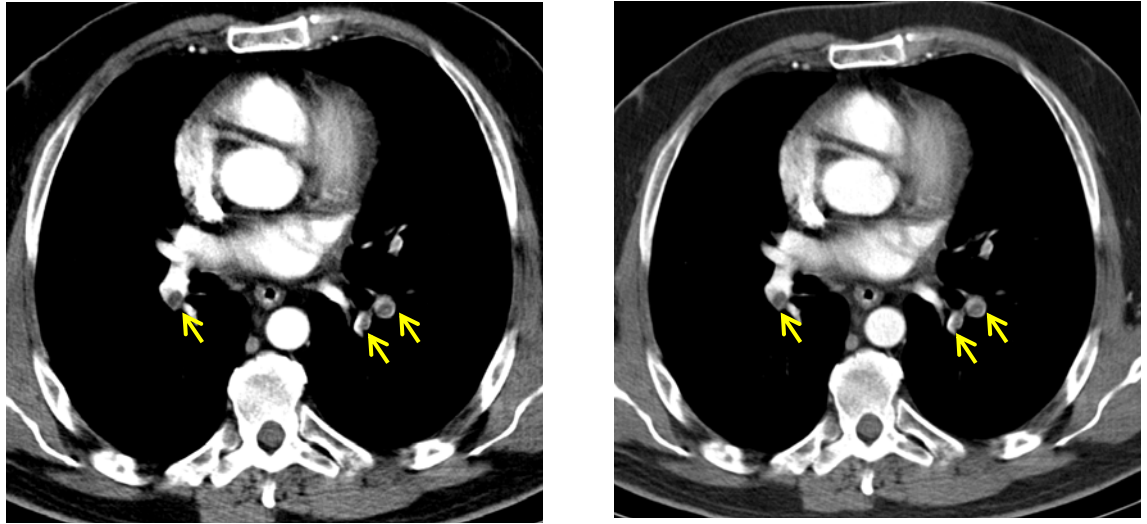
La incidència de MTV incidental és d'entre un 2% i un 8% de tots els TACs que es practiquen en l'actualitat<sup>11</sup>. Per tant, es tracta d'una situació clínica relativament freqüent.

Hi ha un gran desconeixement sobre el significat clínic i la història natural de la MTV incidental ja que els estudis clínics sobre MTV s'han efectuat tradicionalment sobre la MTV simptomàtica<sup>12-16</sup>.

Per al diagnòstic de MTV incidental és necessari que el defecte de repleció vascular estigui clarament marcat i es visualitzi en almenys dos talls consecutius del TAC per diferenciar-ho d'imatges artefactuades degudes al flux vascular (Figura 4).

La majoria de casos de MTV incidental es diagnostiquen durant l'avaluació de TACs en pacients oncològics. El més freqüent és el diagnòstic de TEP encara que pot visualitzar-se trombosi incidental en qualsevol altre territori venós profund.

Figura 4. TEP incidental bilateral (fletxes grogues) en artèries lobars inferiors en dues imatges consecutives en el TAC d'un pacient afecte de seminoma.  
Fotografia: Dra. Teresa M<sup>a</sup> de Caralt.





### 3. Etiopatogènia de la malaltia tromboembòlica venosa. Tríada de Virchow.

#### Trombofília.

La formació de trombes patològics en el territori venós profund ve determinat per tres factors coneguts com a ‘tríada de Virchow’ que són<sup>1</sup>:

- Disminució del flux sanguini en el territori venós.
- Lesió de la pared endotelial per traumatisme mecànic o per dany hipòxic en el context de disminució de flux venós.
- Hipercoagulabilitat sanguínia ja sigui per estats de trombofília congènits o per la presència de factors procoagulants adquirits.

Cadascun d'aquests factors o la combinació de tots tres afavoreix el desenvolupament de TVP<sup>1</sup>. En la Taula 1 es resumeixen les situacions clíniques que més freqüentment s'associen a TVP. La suma dels percentatges és superior al 100% perquè en molts pacients coincideix més d'un factor de risc. El risc de MTV en cadascuna d'aquestes situacions augmenta proporcionalment amb l'edat.

Taula 1. Patologies subjacents més freqüents en pacients amb TVP.

Malaltia subjacent	Freqüència aproximada %
Cirurgia	35%
Immobilització	25%
Càncer	20%
Venes varicoses	18%
Història prèvia de trombosi	15%
Tractament amb estrògens	4%
Accident vascular cerebral	4%
Infart de miocardi	3%
Altres causes	10%
Idiopàtica	18%

Del total de pacients que presenten MTV en la població general, en un 20% es relaciona amb la presència de càncer actiu o en els 6 mesos previs<sup>17,18</sup>.

En aproximadament un 18% de pacients no hi ha causa aparent que justifiqui el desenvolupament de TVP, el que es coneix com a TVP idiopàtica. En aquesta situació, s'aconsella buscar de forma activa compressions vasculars extrínseques, anomalies congènites del sistema venós, neoplàsia oculta (de manera que el càncer sigui la primera manifestació de TVP), la presència d'anticossos antifosfolípid (aPL) i altres patologies que cursin amb estat de trombofília. En aproximadament un 10% de les persones que pateixen 'TVP idiopàtica' es diagnostica càncer en els anys següents<sup>19-23</sup>.

El terme trombofília o diàtesi trombòtica es refereix a la tendència a patir complicacions trombòtiques pel trencament de l'equilibri entre els mecanismes procoagulants de l'hemostàsia i els anticoagulants i profibrinolítics<sup>24-26</sup>. L'eficiència i regulació de cadascun d'aquests mecanismes depèn d'un important nombre de proteïnes (enzims, cofactors i inhibidors), la concentració plasmàtica i activitat de les quals està determinada per diferents factors genètics i ambientals.

El terme trombofília s'havia reservat tradicionalment als trastorns congènits o hereditaris que representen un factor de risc independent per causar trombosi (Taula 2), i que són poc prevalents en la població general. Els estats d'hipercoagulabilitat adquirits (Taula 3) són els que més habitualment s'observen en la pràctica clínica i actualment s'accepta també l'ús del terme 'trombofília adquirida'.

La coexistència de factors hereditaris i adquirits en un mateix pacient té un efecte sinèrgic en el desenvolupament de trombosi clínica.

Taula 2. Causes de trombofilia hereditària.

Dèficit d'antitrombina
Dèficit de proteïna C
Dèficit de proteïna S
Factor V Leiden (variants al·lèliques R506Q del gen del factor V)
Polimorfisme G20210A del gen de la protrombina
Hiperhomocistinèmia
Elevació de factor VIII
Disfibrinogenèmia
Factor XIIC46T
Factor IX elevat
Factor V HongKong
Antitrombina Cambridge II
Factor XIIIVal34Leu

Taula 3. Estats adquirits de trombofilia.

Cirurgia
Immobilitat
Càncer
Obesitat
Catèter venós central
Síndromes mieloproliferatives
Trauma
Embaràs i puerperi
Insuficiència cardíaca
Accident vascular cerebral
Malaltia de Behçet
Síndrome nefròtica
Malaltia inflamatòria intestinal
Síndrome antifosfolípida primària i secundària

#### **4. Síndrome antifosfolipídica.**

La síndrome antifosfolipídica (SAF) es va definir durant la dècada dels anys 80 per descriure una forma única de trombofilia induïda per autoanticossos. Actualment la SAF és la condició protrombòtica adquirida d'etiologia autoimmune més freqüent i s'estima que hi ha una incidència d'aproximadament 5 casos nous de SAF per cada 100.000 habitants i any i una prevalença de 5 casos per cada 100.000 habitants<sup>27</sup>.

Clínicament la SAF es caracteritza pel desenvolupament d'events trombòtics arterials, venosos o de petit vas i/o morbilitat gestacional (pèrdues fetals o parts pretermini) en la presència d'aPL, incloent-hi l'anticoagulant lúpic (AL), els anticossos anticardiolipina (aCL) i/o els anticossos anti $\beta_2$ glicoproteïna I ( $\alpha\beta_2$ GPI)<sup>28-30</sup>. Encara que la trombosi pot ocórrer en qualsevol llit vascular, la complicació trombòtica més freqüent en la SAF és la MTV. Entre les trombosis arterials, la més freqüent és l'afectació d'artèries del sistema nerviós central.

En la Taula 4 s'enumeren altres possibles manifestacions clíniques de SAF entre les que destaca: patologia valvular cardíaca, microangiopatia trombòtica renal, trombocitopènia, anèmia hemolítica i deteriorament cognitiu. La forma de presentació clínica més severa, encara que poc freqüent, és la que es coneix com a SAF catastròfica que es caracteritza per trombosi disseminada de petit vas amb insuficiència multiorgànica i que va associada a una mortalitat superior al 50%<sup>31</sup>.

Aproximadament la meitat dels pacients amb SAF tenen la forma primària i l'altra meitat s'associa a altres malalties autoimmunes, sobretot al lupus eritematós sistèmic (LES)<sup>32,33</sup>. Els aPL també es poden trobar de forma esporàdica en individus sans<sup>27,34</sup> i en pacients amb infeccions cròniques<sup>35</sup>, encara que rarament s'associen a trombosi en aquest context.

Taula 4. Manifestacions clíniques de la SAF.

**Freqüents (>20% casos)**

- Tromboembòlia venosa
- Trombocitopènia
- Avortament o pèrdua fetal
- Accident vascular cerebral isquèmic transitori o establert
- Migranya
- Livedo reticularis

**Menys freqüent (10%-20% casos)**

- Patologia valvular cardíaca
- Pre-eclàmpsia o eclàmpsia
- Part pretermini
- Anèmia hemolítica
- Cardiopatia isquèmica

**Inusuals (< 10% casos)**

- Epilèpsia
- Demència vascular
- Corea
- Vasculopatia retiniana
- Amaurosi fugax
- Hipertensió pulmonar
- Úlceres en extremitats
- Gangrena digital
- Osteonecrosi
- Nefropatia
- Isquèmia mesentèrica

**Rares (<1% casos)**

- Hemorràgia adrenal
- Mielitis transversa
- Síndrome de Budd-Chiari

El 1995 es varen proposar per primera vegada els criteris diagnòstics de SAF pels Drs. Khamashta i Hughes<sup>36</sup>. Els criteris diagnòstics exigien almenys un criteri clínic (trombosi venosa, trombosi arterial, avortaments o pèrdues fetals i/o plaquetopènia) junt a un criteri de laboratori (positivitat per AL, aCL IgG o aCL IgM) en almenys dues determinacions separades 8 setmanes.

Al 1998, uns criteris preliminars de consens internacional per al diagnòstic de SAF es varen proposar a la ciutat japonesa de Sapporo<sup>37</sup>. Es requeria almenys una manifestació clínica (Taula 5) junt a la positivitat d'aPL circulants incloent AL i/o aCL amb nivells mig-alts i en almenys dues ocasions separades 6 setmanes.

Al 2006, els criteris es varen revisar en una reunió internacional a Sidney i són els criteris acceptats per la comunitat científica en l'actualitat<sup>28</sup> (Taula 5). Els criteris essencials de SAF es varen mantenir però amb dues modificacions importants: el temps de separació entre les dues determinacions positives es va allargar a 12 setmanes per assegurar la 'persistència' de la positivitat dels aPL i es varen incloure els anticossos a $\beta$ 2-GPI, tant els IgG com els IgM, en els criteris de laboratori. Títols mitjans d'aCL es varen definir com més de 40 unitats d'aPL IgG (GPL) o d'IgM (MPL) o més alts del percentil 99.

Els isotipus IgA, els anticossos antiprotrombina i els anticossos dirigits contra el complex fosfatidilserina-protrombina no es varen incloure com a criteris diagnòstics de SAF. Aquesta consideració ha estat criticada per alguns autors i el debat sobre les implicacions clíniques dels diferents aPL encara està obert en l'actualitat<sup>38</sup>.

En alguns estudis s'ha observat que la presència de més d'una classe d'aPL incrementa el risc trombòtic en pacients amb SAF<sup>39,40</sup>.

Taula 5. Criteris diagnòstics de SAF segons la classificació actual de Sidney.

**Criteris clínics*****Trombosi vascular:***

- Un o més episodis de trombosi venosa, arterial o de petit vas en qualsevol òrgan o teixit.
- La trombosi ha d'ésser diagnosticada per criteris validats objectius, per exemple per troballes inequívokes en proves d'imatge o per histopatologia. En els estudis histopatològics, la trombosi hauria de ser-hi present sense evidència substancial d'inflamació a la pared vascular.

***Morbilitat obstètrica definida pels criteris següents:***

- Una o més morts inexplicades en fetus de més de 10 setmanes de gestació sense alteració morfològica per criteris ecogràfics o en examen directe del fetus.
- Un o més parts prematurs abans de les 34 setmanes de gestació de nadons morfològicament sans degut a: eclàmpsia o pre-eclàmpsia severa segons definició estàndard o a insuficiència placentària reconeguda.
- Tres o més avortaments espontanis consecutius abans de la setmana 10 de gestació, amb exclusió d'anomalies anatòmiques o hormonals maternes i d'anomalies cromosòmiques maternes i paternes.

**Criteris de laboratori**

- Anticoagulant lúpic present en plasma, en dues o més ocasions separades almenys 12 setmanes, detectats segons les guies de la *International Society on Thrombosis and Hemostasis (Scientific Subcommittee on lupus anticoagulant/phospholipid-dependent antibodies)*.
- Anticossos anticardiolipina de l'isotipus IgG i/o IgM, en sèrum o plasma, presents en títols moderats o alts (>40 unitats GPL o MPL, o superiors al percentil 99) en dues o més ocasions separades almenys 12 setmanes i mesurats amb test d'ELISA estàndard.
- Anticossos anti- $\beta$ 2-glycoprotein 1 isotipus IgG i/o IgM, en sèrum o plasma (en títols majors del percentil 99), presents en dues ocasions o més separades 12 setmanes i mesurats mitjançant tests d'ELISA estàndard.



Els aPL no van dirigits directament contra fosfolípids sino contra una àmplia varietat de proteïnes (també anomenades cofactors) amb afinitat per als fosfolípids.

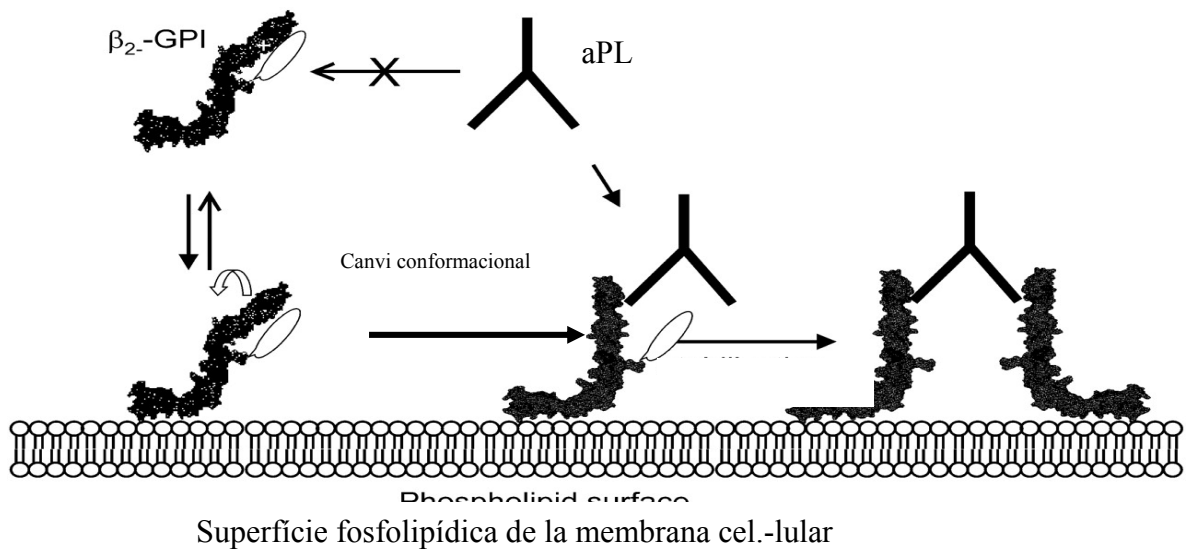
La  $\beta$ 2-GPI es considera la diana antigènica o cofactor més important dels aPL. La  $\beta$ 2-GPI és una proteïna de cadena única, altament glicosilada que es troba present al plasma sense cap funció prou coneguda. Els aPL no poden adherir-se a aquesta proteïna si es troba en solució plasmàtica perquè l'epítot G40-R43 està cobert per una cadena de carbohidrats.

La  $\beta$ 2-GPI té afinitat per fosfolípids carregats negativament com la cardiolipina, fosfatidilserina i fosfatidilinositol presents en la membrana plasmàtica. Un cop la  $\beta$ 2-GPI s'adhereix al fosfolípid, la proteïna canvia de conformació el que determina l'exposició de l'epítot G40-R43, necessari per a la seva unió als autoanticossos aPL junt a una altra cadena de  $\beta$ 2-GPI (dimerització de la  $\beta$ 2-GPI) tal com s'esquematitza en la Figura 6<sup>41</sup>.

El complex format pel fosfolípid aniónic, la  $\beta$ 2-GPI i l'aPL, és capaç d'interferir en múltiples reaccions de la cascada de la coagulació i d'interactuar amb múltiples receptors cel.lulars<sup>30,42</sup>.

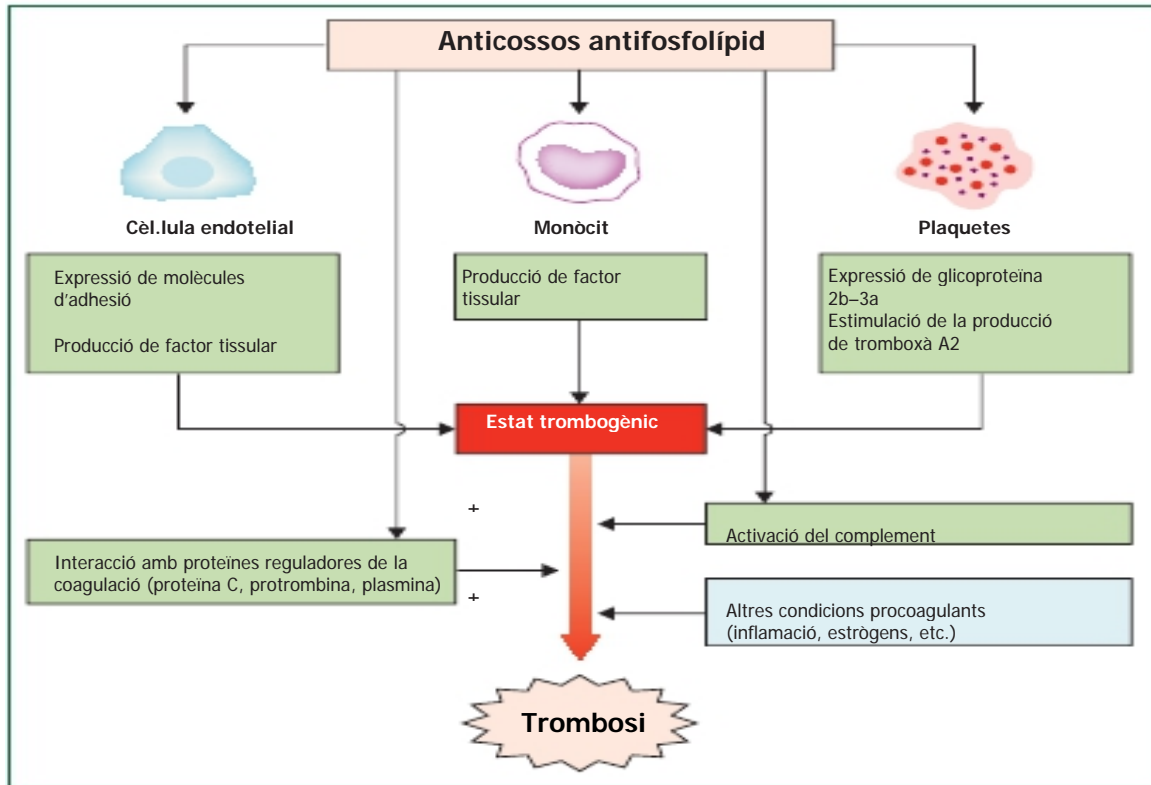
Els aPL promouen l'activació de cèl.lules endotelials, de monòcits i de plaquetes mitjançant diversos processos d'activació cel.lular<sup>30,43-48</sup>. Aquesta activació cel.lular determina un estat d'hipercoagulabilitat en relació a la sobreproducció de factor tissular (TF) per part de les cèl.lules endotelials i dels monòcits i d'expressió de glicoproteïnes IIb-IIIa i producció de tromboxà A2 per part de les plaquetes (Figura 7)<sup>30</sup>.

Figura 6. La unió de la  $\beta_2$ -GPI als fosfolípids de membrana permet el canvi conformacional que facilitarà l'esposició de l'epítoc que permet la unió al'aPL de dues molècules de  $\beta_2$ -GPI ( $\beta_2$ -GPI dimeritzada).  
Esquema: de Laat B et al. Blood 2006;107:1916-1924<sup>41</sup>.



L'activació de la cascada del complement també pot intervenir en la patogènia de la SAF sobretot si hi ha un altre factor predisponent a la trombosi com el tabaquisme, processos inflamatoris intercorrents o l'ús d'estrògens (*second hit*)<sup>49-51</sup>. Per altra banda, els aPL poden interaccionar amb les proteïnes implicades en la regulació de la trombosi com: protrombina, factor X, proteïna C i plasmina<sup>52</sup>.

Figura 7. Patogènia de la trombosi en els pacients amb síndrome antifosfolípida.  
 Esquema: Ruiz-Irastorza et al. Lancet 2010; 376: 1498-1509<sup>30</sup>.



## **5. Hipercoagulabilitat i càncer. Síndrome de Trousseau.**

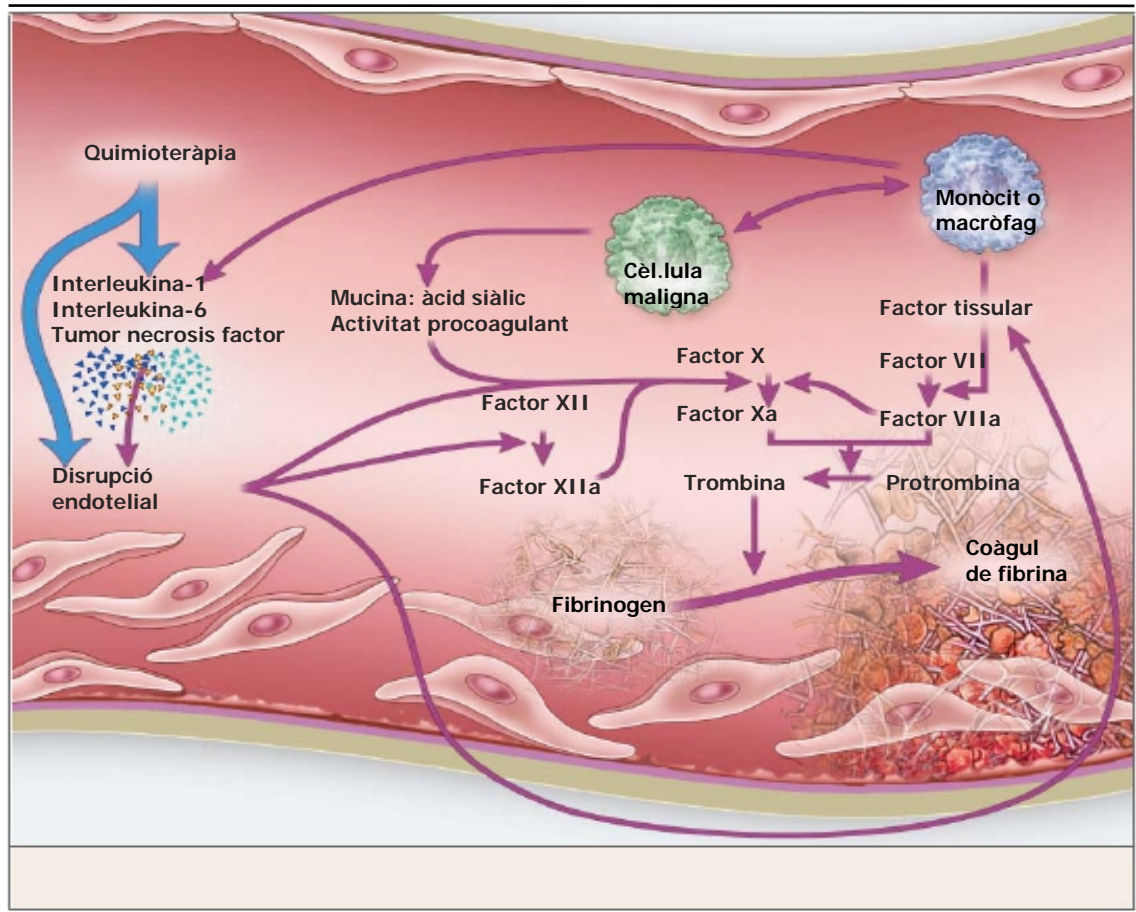
Armand Trousseau va descriure per primera vegada al 1865 l'associació entre tromboflebitis migratòria i l'existència de neoplàsia oculta visceral<sup>53</sup>. En els darrers anys, el concepte de síndrome de Trousseau s'utilitza per incloure les diferents formes de presentació clínica de l'estat protrombòtic associat al càncer com són: la tromboembòlia arterial i/o venosa, l'endocarditis trombòtica no bacteriana i altres síndromes sistèmiques com la microangiopatia trombòtica i la coagulació intravascular disseminada<sup>54,55</sup>. De totes elles, la forma de presentació més freqüent és la MTV.

En estudis histològics s'observa la presència de fibrina i agregats plaquetaris al voltant dels tumors el que demostra l'activació local del sistema hemostàtic<sup>56,57</sup>. Per altra banda, alguns marcadors plasmàtics d'activació de la coagulació com el complex trombina-antitrombina, fragments 1 i 2 de la protrombina i nivells elevats de dímer D, són freqüents en els pacients amb càncer, indicant que hi ha un procés continu de formació i degradació de fibrina associat als processos malignes<sup>58,59</sup>.

La presència de cèl.lules neoplàsiques afavoreix un estat protrombòtic per diversos mecanismes biològics que s'interrelacionen i es sobreposen<sup>60-63</sup>. D'una banda, la cèl.lula tumoral pot activar el sistema de coagulació de forma directa mitjançant la producció de glicoproteïnes mucinoses, de factor tissular (TF), de factor procoagulant del càncer (CP) i d'altres molècules com el receptor de factor V i un factor amb activitat XIII-like<sup>64-69</sup>. D'altra banda, la presència de cèl.lules malignes afavoreix de forma indirecta l'estat protrombòtic mitjançant l'activació de les cèl.lules de l'hoste que participen en el procés hemostàtic (cèl.lules endotelials, monòcits i plaquetes). En aquests processos biològics intervenen mecanismes d'adhesió (interacció cèl.lula-cèl.lula) o de comunicació indirecta mitjançant citoquines inflamatòries<sup>59</sup> (Figura 8).

Figura 8. Múltiples factors biològics intervenen en l'estat d'hipercoagulabilitat associat al càncer.

Figura: Bick RL. N Eng J Med 2003; 349: 109-111<sup>61</sup>.



Taula 6. Molècules que intervenen en la fisiopatologia de la trombosi associada al càncer.

<p><b>Molècules derivades de la cèl.lula tumoral amb propietats procoagulants</b></p> <p><b>Activació directa de la coagulació</b>  Factor tissular  Procoagulant del càncer  Receptor de factor V  Factor XIII-like</p> <p><b>Proteïnes del sistema fibrinolític</b>  u-PA  t-PA  PAI-1  PAI-2  u-PAR</p> <p><b>Citoquines</b>  IL-1<math>\beta</math>  TNF-<math>\alpha</math>  VEGF</p> <p><b>Interacció directa entre cèl.lules tumorals i cèl.lules de l'hoste:  endotelis, plaquetes i monòcits</b></p> <p>Mecanismes d'adhesió cèl.lula-cèl.lula  Citoquines inflamatòries (interacció indirecta cèl.lula-cèl.lula)</p>
--

u-PA: *urokinase-type plasminogen*; t-PA: *tissue-type plasminogen activator*; PAI-1: *plasminogen activator inhibitor-1*; PAI-2: *plasminogen activator inhibitor-2*; u-PAR: *plasminogen activator receptor*; IL-1 $\beta$ : *interleuquina-1 $\beta$* ; TNF- $\alpha$ : *tumor necrosis facto*; VEGF : *vascular endothelial growth factor*.

El TF (glicoproteïna de 47-kDa) és el principal activador de la coagulació<sup>70,71</sup>. L'expressió de TF en endotelis i monòcits/macròfags depèn d'estímuls proinflamatoris com la presència d'endotoxines bacterianes, de proteïnes del sistema de complement i de citoquines com interleuquina-1 $\beta$  (IL-1  $\beta$ ), *tumor necrosis factor  $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ) i *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Les cèl.lules amb transformació maligna expressen TF de forma constitutiva i alhora estimulen la seva expressió en endotelis i monòcits/macròfags de l'hoste mitjançant la producció de citoquines proinflamatòries que afavoreixen canvis endotelials amb efecte protrombòtic i neoangiogènec<sup>72-77</sup>.

El CP és una proteïnasa de la cisteïna de 68-kDa que pot activar directament el factor X de la cascada de la coagulació de forma independent. S'ha trobat CP en extractes de cèl.lules neoplàsiques, en sèrum de pacients amb càncer i en teixit corioamniònic, però no en cèl.lules normals diferenciades<sup>64,78</sup>.

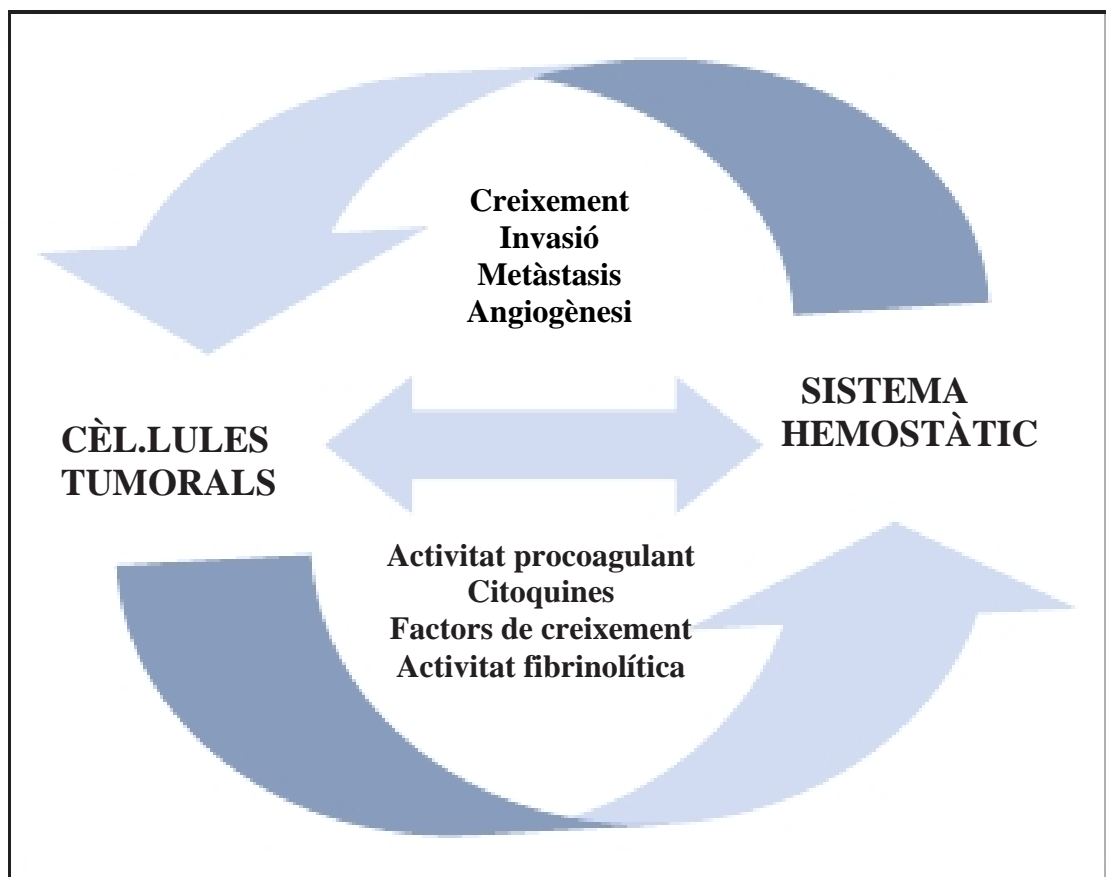
Les cèl.lules tumorals també poden expressar gairebé totes les proteïnes que regulen el procés de fibrinòlisi<sup>79</sup>, entre les que destaca l'*urokinase-type plasminogen activator* (u-PA)<sup>80</sup>, el *tissue-type plasminogen activator* (t-PA), els inhibidors de la fibrinòlisi PAI-1 i PAI-2<sup>81</sup> i el *plasminogen activator receptor* (u-PAR)<sup>82</sup>.

Els canvis produïts durant el procés d'activació cel.lular d'endotelis, leucòcits i d'activació i agregació plaquetària contribueixen no només al desenvolupament de trombosi sino també al creixement i disseminació tumoral. La formació de matriu extracel.lular serveix de suport per a la formació d'estroma tumoral, al procés de neoangiogènesi, a facilitar l'extravasació de cèl.lules tumorals a través dels endotelis, a facilitar la seva migració pel torrent vascular formant microtrombes rics en fibrina i plaquetes de manera que contribueix també a la formació de metàstasis a distància<sup>83-94</sup>.

Per tant, des d'un punt de vista biològic, la relació entre el càncer i el sistema hemostàtic és bidireccional (Figura 9). Fins i tot, alguns estudis han correlacionat l'expressió i nivells plasmàtics de TF i la densitat de neovasos amb el pronòstic de malaltia oncològica en alguns tumors<sup>95-99</sup>.

Figura 9. La presència de cèl.lules tumorals afavoreix el desenvolupament de trombosi i, alhora, l'activació del sistema hemostàtic afavoreix la proliferació cel.lular, el procés de neoangiogènesi i la invasió i disseminació tumoral.

Figura: Kuderer NM, et al. J Clin Oncol 2009; 27: 4902-4911<sup>63</sup>.





A part de l'estat protrombòtic derivat de la presència de cèl.lules tumorals, en el pacient oncològic sovint hi coexisteixen múltiples factors clínics de risc per desenvolupar MTV<sup>100-121</sup>: immobilització, ingressos hospitalaris, compressió mecànica del llit venós per la neoplàsia i/o per adenopaties, cirurgia<sup>101,102</sup>, infeccions, presència de catèters venosos<sup>103-108</sup>, tractament amb hormonoteràpia<sup>109-110</sup>, tractament amb noves teràpies antiangiogèniques<sup>111-114</sup>, ús d'agents estimulants de l'eritropoesi<sup>115</sup> i, sobretot, la quimioteràpia<sup>116-121</sup>.

Des d'un punt de vista epidemiològic, en estudis poblacionals s'ha observat que tenir càncer incrementa 4.1 vegades el risc de patir MTV, mentre que l'ús de quimioteràpia l'incrementa 6.5 vegades<sup>122-123</sup>.

La incidència estimada de MTV en el pacient amb càncer oscil.la entre el 4% i el 20%<sup>124,125</sup> segons les sèries, el tipus de tumor<sup>126-128</sup> i l'estadi de la malaltia<sup>129</sup> (Taula 7). El major risc s'observa en el període inicial després del diagnòstic de càncer i en aquells pacients que presenten malaltia mestastàsica<sup>130-131</sup>. La incidència clínica de MTV en el pacient amb càncer, però, es considera infraestimada ja que la presència de MTV en estudis autòpsics pot arribar al 50%<sup>132-134</sup>.

La MTV associada al càncer tendeix a augmentar els darrers anys<sup>135-136</sup> i actualment es considera la segona causa de mort i un factor molt freqüent de morbiditat en aquesta població<sup>137</sup>.

El diagnòstic de MTV té un impacte negatiu en el pacient amb càncer no només quant a morbiditat. Múltiples estudis han correlacionat el desenvolupament de MTV amb menor supervivència dels pacients amb càncer<sup>138-143</sup>.

Taula 7. Incidència de MTV segons el tumor primari i l'estadi inicial del càncer d'acord amb un registre de diagnòstics a l'alta hospitalària a l'estat de Califòrnia entre 1993 i 1999<sup>129</sup>.

<b>Incidència de MTV durant l'any posterior al diagnòstic del càncer (events/100 pacients)</b>			
<b>Càncer</b>	<b>Localitzat</b>	<b>Regional</b>	<b>Metastàtic</b>
Pàncrees	4.3	5.3	19.7
Estómac	2.7	3.9	12.9
Ronyó	1.2	3.9	8
Bufeta urinària	0.7	2.7	7.6
Úter	0.9	1.6	6.2
Pulmó	1.1	2.3	5.2
Colorectal	0.9	2.3	4.6
Melanoma	0.2	1	4.6
Ovari	0.6	2.1	3.8
Limfoma	2	3.5	2.9
Mama	0.6	1	2.8

## **6. Profilaxi i tractament de la MTV en el pacient amb càncer.**

Les guies de profilaxi i tractament de la malaltia tromboembòlica d'ús més estès entre els clínics són les de l'*American College of Chest Physicians (ACCP)* basades en l'evidència clínica<sup>144</sup>. Aquestes guies es revisen cada 4 anys i les vigents durant els treballs de la present tesi han estat les publicades els anys 2004<sup>145</sup> i 2008<sup>146</sup>. En els darrers anys, però, l'interès creixent dels oncòlegs en la MTV ha portat a l'elaboració de guies de tromboprofilaxi i de tractament per part de les principals societats oncològiques a nivell internacional: *European Society of Medical Oncology (ESMO)*<sup>147</sup>, *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*<sup>148</sup> i l'*American Society of Clinical Oncology (ASCO)*<sup>149</sup>.

El tractament de la MTV en el pacient oncològic és més complex pel major risc de patir events retrombòtics (el triple) i complicacions hemorràgiques majors (el doble) comparat amb pacients que pateixen MTV no associada a càncer<sup>150-152</sup>. Això ha fet que s'exploressin altres estratègies terapèutiques en aquesta població. En els darrers 10 anys s'han publicat 4 estudis aleatoritzats<sup>153-156</sup> que han demostrat el benefici clínic del tractament prolongat (fins a 6 mesos) amb heparina de baix pes molecular comparat amb el tractament habitual amb anticoagulants orals amb una disminució de fins el 50% d'events retrombòtics en pacients amb càncer, sense que s'hagin observat diferències significatives quant al risc de sagnat.

Actualment hi ha moltes línies de recerca obertes per intentar optimitzar la tromboprofilaxi i la intensitat i duració del tractament anticoagulant un cop s'ha establert la MTV en els pacients amb càncer<sup>157-159</sup>. Un dels camps de recerca va dirigit a identificar factors predictius de desenvolupar MTV (clínic<sup>160-162</sup> com biològics<sup>163-169</sup>) en els pacients amb càncer de cara a poder seleccionar quin subgrup de pacients es

podrien beneficiar de tromboprofilaxi primària i/o de prolongar el tractament anticoagulant un cop establerta la trombosi.

Un altre camp d'estudi està orientat a valorar les possibilitats del tractament anticoagulant com a teràpia coadjuvant antineoplàsica tenint en compte el seu potencial efecte antitumoral<sup>170-175</sup> (Taula 8).

Taula 8. Activitats amb potencial efecte antineoplàsic de les heparines.

- Inhibició de la formació de trombina i fibrina.
- Modulació del sistema immune.
- Bloqueig de l'adhesió de la cèl.lula tumoral a les cèl.lules de l'hoste (cèl.lules endotelials, plaquetes, leucòcits).
- Inhibició de la neoangiogènesi.
- Inhibició de la proliferació de cèl.lules endotelials.
- Inducció d'apòptosi.
- Inhibició de l'activitat heparinasa derivada de la cèl.lula tumoral.
- Interferència amb aminoglicosaminoglicans de la cèl.lula tumoral.

## **7. Autoimmunitat i càncer. Anticossos antifosfolípid i SAF en pacients amb càncer.**

Diversos estudis han relacionat el càncer amb malalties autoimmunitàries d'una forma bidireccional<sup>176-178</sup>. D'una banda, els pacients afectes d'algunes malalties autoimmunes com l'artritis reumatoide, el LES, l'esclerosi sistèmica o la dermatomiositis tenen un risc incrementat de patir neoplàsies<sup>179,180</sup>. D'altra banda, els pacients que pateixen càncer poden desenvolupar múltiples manifestacions reumàtiques com a conseqüència de la generació d'autoanticossos, de síndromes paraneoplàsiques, per la invasió directa d'articulacions i músculs per cèl.lules tumorals i, fins i tot, com a efecte secundari dels tractaments oncològics<sup>181-187</sup>.

Els mecanismes que indueixen paraneoplàsia són múltiples, des de la secreció per part del tumor d'hormones, pèptids o citoquines, a la interacció de les cèl.lules neoplàsiques amb els teixits del pacient i/o en relació a la generació d'autoanticossos<sup>188-190</sup>. Els mecanismes de generació d'autoanticossos en pacients amb càncer no són ben coneguts. Podrien ser secundaris a l'expressió anòmla d'autoantígens per part de les cèl.lules tumorals i/o al microambient inflamatori en el teixit neoplàsic que estimula l'apòptosi i l'exposició d'autoantígens<sup>191</sup>.

Les síndromes paraneoplàsiques poden afectar diferents òrgans diana entre els que destaca el sistema endocrí, el sistema nerviós, la pell, la sang i les articulacions (Taula 9).

Taula 9. Principals síndromes paraneoplàsiques segons l'òrgan diana afectat.

**Sistema endocrí**

Secreció inadequada d'hormona antidiurètica (SIADH)  
 Hipercalcèmia  
 Síndrome de Cushing  
 Hipoglucèmia

**Sistema nerviós**

Encefalitis límbica  
 Degeneració cerebel·losa paraneoplàsica  
 Síndrome miastènica d'Eaton-Lambert  
 Miastènia gravis  
 Neuropatia autonòmica  
 Neuropatia sensorial perifèrica subaguda

**Hematològiques**

Tromboembòlia  
 Eosinofília  
 Granulocitosi  
 Aplàsia pura de cèl·lules vermelles  
 Trombocitosi

**Pell i sistema reumàtic**

Acantosi nigricans  
 Dermatomiositis / Polimiositis  
 Eritrodèrmia  
 Eritema nodós  
 Osteoartropatia hipertròfica  
 Vasculitis leucocitoclàstica  
 Altres formes de vasculitis  
 Poliartritis paraneoplàsica  
 Policondritis recidivant  
 Sinovitis simètrica seronegativa recidivant  
 Fascitis i poliartritis palmar  
 Distròfia simpàtica reflexa  
 Fascitis eosinofílica  
 Paniculitis  
 Eritromelàlgia  
 Polimiàlgia reumàtica atípica  
 Artritis reumatoide atípica  
 Síndrome de Sweet  
 Síndrome *Lupus-like*  
 Síndrome *Escleroderma-like*  
 Síndrome de Raynaud d'inici tardà

L'associació entre aPL i càncer ha estat comunicada de manera esporàdica i en algunes sèries de casos<sup>192-195</sup>. No hi ha resultats concluent, però, que relacionin la presència d'aPL amb el desenvolupament de complicacions tromboembòliques en la població oncològica<sup>196-200</sup>. Es desconeix si la positivitat dels aPL podria representar únicament un epifenòmen en alguns pacients amb càncer o, contràriament, podria tenir un paper patogènic en el desenvolupament de trombosis en aquesta població<sup>201-202</sup>. En la literatura hi ha molt poca informació clínica sobre la persistència de la positivitat d'aPL (i per tant l'existència de criteris formals d'APS) i de l'evolució que segueixen aquests pacients.

En el treball realitzat a Israel per Zuckerman et al<sup>196</sup> publicat al 1995, es va observar una major prevalença d'aCL en una sèrie prospectiva de 216 pacients amb càncer (165 amb tumors sòlids) comparat amb 88 controls sans (22% vs. 3%;  $p < 0.0001$ ). Els pacients positius per aCL, sobretot els que presentaven títols alts, varen presentar un major nombre d'events tromboembòlics (28% vs. 14%,  $p < 0.05$ ) durant el seguiment, incloent trombosi arterial perifèrica, malaltia vascular cerebral i MTV. Els autors, però, només varen donar dades de la persistència d'aCL en 4 pacients en els quals els nivells d'aCL disminuïen després del tractament efectiu de la neoplàsia mitjançant cirurgia en 3 pacients i quimioteràpia en el quart.

En el treball d'Ozgüroglu et al<sup>197</sup> publicat el 1999, es va analitzar la prevalença d'aCL en 25 pacients amb càncer i que havien presentat trombosi aguda, en 36 pacients amb càncer sense complicacions trombòtiques i en 20 individus sans. No varen observar diferències en els valors mitjans d'aCL IgG entre els diferents grups. En aquest estudi no es va mesurar la persistència d'aCL.

En l'estudi de de Meis<sup>199</sup> es va determinar la prevalença d'aPL en 105 pacients consecutius afectes de carcinoma pulmonar, la majoria en estadis avançats. La positivitat per aPL va ser la següent: 58% per AL, 10% per IgG aCL IgG, 9% per IgM aCL, 26% per IgM a $\beta_2$ GPI i 5% per IgG a $\beta_2$ GPI. La incidència de trombosi es va associar a la positivitat per AL (RR=7.93, p<0.001) però no per aCL. La presència d'IgM a $\beta_2$ GPI es va correlacionar de forma inversa amb l'aparició de trombosi (RR=0.29, p=0.04). La positivitat per aPL es va mantenir després de 6 mesos de seguiment.

En un estudi portuguès publicat l'any 2000 per Armas et al<sup>198</sup>, es varen observar uns nivells més alts en sèrum d'IgG aCL en una sèrie de 145 pacients consecutius amb càncer comparat amb controls sans encara que aquests autors no varen trobar diferències en el desenvolupament de MTV (16.7% en positius per aCL comparat amb 13% en els pacients negatius per aCL). No es va mesurar la persistència dels aCL malgrat que es va fer un seguiment dels pacients durant tres anys.

En el treball asiàtic de Yoon et al<sup>195</sup> publicat l'any 2003 es va comunicar la presència de positivitat per aPL en un 60% de pacients afectes de càncer i trombosi en una sèrie de només 33 pacients asiàtics que incloïa pacients amb càncer i trombosi arterial i venosa. En aquest estudi l'aPL més prevalent va ser IgA  $\beta_2$ GPI IgA (46.9%), el qual no es determina de forma rutinària en la pràctica clínica, no forma part dels criteris actuals de diagnòstic de SAF i el seu paper patogènic com a factor de risc de trombosi és incert. Els autors només aporten dades de persistència d'aPL durant el seguiment en un pacient en qual els aPL es negativitzaren després de de la ressecció d'una neoplàsia hepàtica.

Per tant, és clar que la presència d'aPL s'observa en alguns pacients amb càncer. Hi ha dades contradictòries, però, sobre l'eventual paper patogènic d'aquests aPL en el



desenvolupament de trombosi en la població oncològica. Per tant, tampoc és clar que pugui ser útil en la pràctica clínica la determinació sistemàtica dels aPL en els pacients amb càncer com a eina que permeti identificar un subgrup de pacients amb major risc de MTV.

## **Hipòtesis**

---



1. La MTV detectada incidentalment mitjançant TAC en els pacients amb càncer té el mateix significat clínic que la MTV simptomàtica.
  2. Els aPL poden tenir un paper patogènic en la MTV associada al càncer i la seva determinació sistemàtica pot ser útil per identificar un subgrup de pacients amb càncer i major susceptibilitat de desenvolupar MTV.
-



## **Objectius**

---



1. Estudiar les característiques epidemiològiques, clíniques i l'evolució dels pacients amb càncer i MTV incidental comparant-ho amb els pacients oncològics que pateixen MTV simptomàtica.

2. Estudiar la prevalença de positivitat d'aPL en pacients afectes de MTV associada al càncer. Avaluar quina proporció d'aquests pacients compleix criteris de SAF i descriure'n l'evolució clínica.

---





## **Recerca i resultats**

---



---

**1. Incidental versus symptomatic venous thrombosis in cancer: a prospective observational study of 340 consecutive patients.**

Trombosi venosa incidental versus simptomàtica en el pacient oncològic: estudi prospectiu observacional de 340 pacients consecutius.

**Font C**, Farrús B, Vidal L, Caralt TM, Visa L, Mellado B, Tàssies D, Monteagudo J, Reverter JC, Gascon P.

Annals of Oncology 2011 Sep; 22 (9): 2101-2106.

Epub 2011 Feb 16

(Pàgines 60-65 de la tesi)

---

## Incidental versus symptomatic venous thrombosis in cancer: a prospective observational study of 340 consecutive patients

C. Font<sup>1\*</sup>, B. Farrús<sup>2,3,4</sup>, L. Vidal<sup>1</sup>, T. M. Caralt<sup>5</sup>, L. Visa<sup>1</sup>, B. Mellado<sup>1,3</sup>, D. Tàssies<sup>3,6</sup>, J. Monteagudo<sup>6</sup>, J. C. Reverter<sup>3,4,6</sup> & P. Gascon<sup>1,3,4</sup>

Departments of <sup>1</sup>Medical Oncology; <sup>2</sup>Radiation Oncology, Hospital Clinic of Barcelona; <sup>3</sup>Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS); <sup>4</sup>University of Barcelona; Departments of <sup>5</sup>Radiodiagnostic; <sup>6</sup>Hemotherapy and Hemostasis, Hospital Clinic of Barcelona, Barcelona, Spain

Received 26 May 2010; revised 25 August 2010; accepted 15 November 2010

**Background:** The clinical significance of incidental venous thrombosis (IVT) is uncertain. The objective of this study was to compare the clinical characteristics and the outcome of cancer patients with IVT with those of patients with symptomatic venous thrombosis (SVT).

**Patients and methods:** Prospective observational study enrolling consecutive cancer patients newly diagnosed with venous thromboembolism (May 2006–April 2009). Diagnosis of IVT was based on vascular filling defects in scheduled computed tomography scans in the absence of clinical symptoms. Anticoagulant therapy was routinely prescribed regardless of SVT or IVT.

**Results:** IVT was diagnosed in 94 out of 340 (28%) patients. Patients with IVT were older ( $63.7 \pm 10.5$  versus  $60.8 \pm 10.5$  years,  $P = 0.035$ ), more frequently had metastatic cancer (82% versus 65%,  $P = 0.01$ ) and were less likely to be receiving chemotherapy at the time of the thrombotic event (53% versus 67%,  $P = 0.018$ ). Mean follow-up was 477 days. A lower risk of venous rethromboses was observed in patients with IVT (log-rank  $P = 0.043$ ), with no differences in major bleeding and overall survival compared with SVT patients.

**Conclusions:** A high proportion of venous thrombotic events in cancer patients are diagnosed incidentally during scheduled imaging. Prospective controlled trials evaluating the optimal therapy in this setting are required.

**Key words:** cancer-related venous thromboembolism, incidental thrombosis, symptomatic thrombosis

### introduction

Venous thrombosis (VT) including deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) is the main manifestation of the hypercoagulable state associated with cancer and a leading cause of death and morbidity in this population [1, 2]. Anticoagulant therapy for VT is more challenging in cancer patients due to a higher incidence of both recurrent thrombotic events and bleeding complications compared with cancer-free patients with VT [3]. Moreover, the gradual increase in life expectancy in cancer patients achieved in recent years implies that patients with a larger number of comorbidities receive active anticancer therapy for longer periods of time. Therefore, there is growing concern among oncologists with respect to primary thromboprophylaxis and anticoagulant therapy once VT is established [4–6].

The widespread use and progressive development of imaging techniques in recent years have led to an increase in diagnoses of unsuspected or incidental venous thrombosis (IVT),

especially silent PE, with most of the available information on the prevalence of IVT being provided by imaging studies [7–9], while most clinical studies of VT in cancer patients have focused on symptomatic venous thrombosis (SVT) [10–13].

The latest American College of Chest Physicians guidelines for the treatment of VT [14] specifically recommend the use of the same initial and long-term anticoagulant treatment for IVT and for comparable patients with SVT, although no randomized studies support this approach (grade 1C evidence) [15]. Similar recommendations have recently been issued for the treatment of IVT in patients with cancer [5], although there are little data on the potential benefits and safety of anticoagulant therapy in these cancer patients.

The objective of this study was to prospectively assess the epidemiology, clinical characteristics and outcomes of cancer patients with newly diagnosed VT according to the presence or absence of VT symptoms at diagnosis.

### patients and methods

#### patients

A prospective observational study consecutively enrolling adult patients with cancer and newly diagnosed VT was carried out in our Medical

\*Correspondence to: Dr C. Font, Medical Oncology Department, Hospital Clinic Provincial, Villarroel 170, 08036, Barcelona, Spain. Tel: +34-93-227-54-00; Fax: +34-93-454-65-20; E-mail: cfont@clinic.ub.es

Oncology Department from May 2006 to April 2009 in the Hospital Clinic of Barcelona, a tertiary teaching hospital with a reference population of >500 000 inhabitants. All patients included in the study had histologically confirmed solid tumors and were eligible if they had either active cancer (locoregional or metastatic) or developed VT while receiving adjuvant chemotherapy.

The new VT event at study recruitment was named VT index event. Patients were recruited in the cancer outpatient clinics (clinically stable patients attended during the daytime from Monday to Friday), in the Emergency Department (clinically unstable patients and/or during nights and weekends) and in the Medical Oncology ward for hospitalized patients. All VT index events were diagnosed as part of routine clinical practice and were assessed directly by the authors at VT diagnosis whenever possible or after a maximum of 72 h.

VT events incidentally found in scheduled computed tomography (CT) (SCT) scans carried out for cancer evaluation as part of usual staging practice (mostly during the daytime from Monday to Friday) were reported to the on-call oncologist who clinically evaluated the patient. Clinical assessment included a medical interview and physical examination including vital signs (blood pressure, heart and respiratory rates) and pulse oximetry. IVT was defined as a thrombus accidentally found in a SCT scan carried out for malignant disease evaluation in patients with no symptoms indicative of VT (new chest pain, syncope, significant difficulty in breathing and/or limb edema). Patients with coexisting SVT and IVT events in different corporal regions were also classified as having SVT.

The clinical assessment was recorded on a standardized data collection sheet that included information on clinical symptoms, demographics, vascular risk factors, performance status using the Eastern Cooperative Oncology Group classification, tumor type and stage [16], specific anticancer therapy received in the 2 months before the diagnosis of VT (surgery, chemoradiotherapy and hormone therapy), catheter insertion and use of erythropoiesis-stimulating agents at the time of the VT index event. The study was approved by the Hospital Ethics Committee. All patients provided written informed consent to participate in the study.

### imaging studies

All VT events were confirmed using objective radiological methods. Patients underwent SCT scans for oncological assessment according to routine clinical practice. SCT scans were carried out using a dual CT scanner (Somatom scanner; Siemens Medical Solutions, Somatom Healthcare, Erlangen, Germany) with an intravenous injection of 100 ml of non-ionic contrast medium (300 mg/ml) injected at a rate of 3 ml/s. SCT of the thorax was carried out with an automatic detection (care bolus) of contrast in the ascending aorta, 1.2 mm collimation and 5 mm reconstruction. SCT of the abdomen and pelvis from the diaphragm to the pubic symphysis was carried out 70–90 s after the injection of contrast medium for chest CT.

When the SCT scan was inconclusive for PE or the patient complained of symptoms indicative of PE, a new multislice CT scan specific for the depiction of PE was carried out with the 64 multidetector CT scan, with 0.6 mm collimation and 1 mm reconstruction including angiography of the pulmonary arteries and lower limb venography (CTPA). A thrombus in either SCT or CTPA was defined as a definite intraluminal filling defect seen on at least two consecutive transverse images and contrasted by two senior radiologists.

Patients with clinical symptoms of PE who had contraindications for a CTPA scan (renal failure and/or allergy to iodine contrast) underwent ventilation/perfusion pulmonary scintigraphy (VPPS) using Tc-99. Only images with a high probability according to the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED) study criteria were considered diagnostic of PE [17].

PE was classified according to three dichotomic variables: central (main and lobar arteries) or peripheral (segmental or subsegmental branches),

single or multiple, and unilateral or bilateral according to whether PE involved either one or both lungs.

In patients with suspected DVT in the upper or lower limbs, a B-mode and color-Doppler ultrasound examination (Duplex US) was carried out. DVT was diagnosed when the lumen of the vessel was not compressible or when a flow defect was present in the Doppler study.

### therapy

Anticoagulant therapy was prescribed by the treating oncologists according to current international recommendations at the time of the study [14,18] including clinical evidence available from the Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators study [19]. The therapeutic approach to VT was the same regardless of whether the patient had SVT or IVT. Low-molecular-weight heparin (LMWH) was the standard anticoagulant therapy during the first 3 months after the VT index event. Subsequently, LMWH was also routinely recommended for 6–12 months or even indefinitely for patients with active neoplastic disease and/or those receiving chemotherapy. Switching to oral anticoagulation (OAC) from LMWH was allowed in patients reluctant to receive daily injections. The decision to avoid or discontinue anticoagulant therapy because of bleeding events was made individually by treating physicians according to the clinical status.

### follow-up

Follow-up was ongoing up to the death of the patient (including death in the first 24 h after the diagnosis of VT) or the last follow-up at the time of data analysis (May 2010). The database was updated monthly by the authors according to the clinical information available on scheduled oncologist visits, hospital admissions, electronic health records and/or telephone calls if necessary. The data recorded included maintenance of anticoagulation, venous rethrombosis, relevant bleeding and date and cause of death.

The duration of anticoagulant treatment was classified into three categories based on clinical practice: (i) indefinite LMWH or alternating LMWH/OAC therapy (when anticoagulation was maintained from the VT index event up to death or the last follow-up), (ii) LMWH for 6 months (most common strategy when VT occurred in the adjuvant chemotherapy setting) and (iii) therapy with LMWH for  $\leq 3$  months (in patients in whom anticoagulant treatment was intentionally discontinued due to adverse events or physician decision based on individual risk–benefit assessment).

Venous rethrombosis during the follow-up was defined as new VT occurring at another site and/or extension of the thrombus found in the previous baseline evaluation.

A bleeding event was classified as major when it was associated with death, occurred at a critical site (intracranial, intraspinal, intraocular, retroperitoneal or pericardial region), required blood transfusions or resulted in a fall in hemoglobin of at least 2 g/dl [19].

Causes of death were classified into five categories: cancer progression, bleeding, intercurrent infection, arterial thrombosis and venous thromboembolism.

### statistical analysis

Baseline characteristics of the patients were reported by means and standard deviation, and absolute numbers and percentage. Categorical variables were compared by the chi-square or Fisher's exact tests as appropriate. Continuous variables were compared using the Student's *t*-test. Mean follow-up times were calculated from the VT index event until the death of the patient or the last follow-up. Cumulative major bleeding events, venous rethrombosis-free survival and overall survival were estimated using the Kaplan–Meier method, and comparisons between the two patient groups were made using

the log-rank test. Overall survival, venous rethrombosis-free survival and major bleeding-free survival were calculated as the time from the VT index event to death, venous rethrombosis or major bleeding events, respectively, or censored data (death or last follow-up).

Multivariate analyzes were carried out with a stepwise Cox proportional hazard ratio model using independent variables identified in the univariate analysis. Exp(beta) and their corresponding 95% confidence intervals (95% CI) were calculated. Statistical significance was established as  $P < 0.05$  (two-tailed). Calculations were carried out using the SPSS v14 package (SPSS Inc., Chicago IL).

## results

### patient characteristics

A total of 340 patients (193 males and 147 females) were included in the study. The VT index event was diagnosed with confirmatory examinations (162 Duplex US, 51 CTPA, 12 VPPS and 2 phlebographies) in 227 (67%) patients with symptoms of VT and by SCT scans in 113 (33%) patients, of whom 19 (17%) presented symptoms of VT at the clinical evaluation and were classified as having SVT. Therefore, the study groups consisted of 246 (72%) patients with SVT and 94 (28%) patients with IVT. Baseline epidemiological data are shown in Table 1. In the univariate analysis, patients with IVT were significantly older (mean age  $63.7 \pm 10.5$  versus  $60.8 \pm 11.7$  years;  $P = 0.035$ ), were more likely to have metastatic disease (82% versus 65%;  $P = 0.01$ ) and were less likely to be receiving chemotherapy at the detection of the thrombotic event by imaging (53% versus 67%;  $P = 0.018$ ) than patients with SVT.

### thrombotic events

IVT and SVT differed significantly ( $P < 0.001$ ) according to the vascular territory involved (Table 2). In patients with IVT, the most frequent clinical presentation was PE (60%), thrombosis of the inferior vena cava (17%) and the iliac veins (10%). In contrast, patients with SVT mainly presented with thrombosis of the femoropopliteal territory (47%) followed by PE (26%), thrombosis of the subclavian and/or jugular veins (18%), proximal upper limb (4%) and the superior vena cava (3%).

The radiological findings in patients with PE are summarized in Table 3. A similar proportion of patients with SVT and IVT had PE involving the central arteries and coexisting with signs of lung infarction and DVT. The proportion of small peripheral PE was low (10% in SVT and 13% in IVT, not significant) in both groups. However, bilateral lung involvement was more frequent in symptomatic PE (65% versus 41%,  $P < 0.009$ ) than incidental PE. Likewise, multiple PE tended to be more frequent in patients with SVT (87% versus 75%,  $P = 0.08$ ) than in those with IVT, although the difference was not significant.

### clinical outcome

Three patients were transferred to another institution during follow-up, but relevant clinical information was obtained from the patients and treating physicians by telephone calls. Table 4 shows the outcome variables, with a mean follow-up of  $477 \pm 435$  days (range 1–1460 days). A higher proportion of patients with IVT had received  $< 3$  months of LMWH compared with patients with SVT (16% versus 4%,  $P < 0.001$ ). There were no

**Table 1.** Baseline characteristics of the study cohort at the time of the VT index event according to the presence of VT symptoms

	SVT (%) N = 246 (72)	IVT (%) N = 94 (28)	P
Mean age $\pm$ SD (years)	60.8 $\pm$ 11.7	63.7 $\pm$ 10.5	0.035
Male	135 (55)	58 (62)	NS
Smoking	131 (53)	46 (49)	NS
Diabetes	24 (10)	13 (14)	NS
Hypertension	70 (28)	27 (29)	NS
Dyslipidemia	37 (15)	14 (15)	NS
Previous VT before cancer	14 (6)	4 (4)	NS
Inpatients	37 (15)	10 (11)	NS
Performance status			NS
ECOG 0	42 (17)	10 (11)	
ECOG 1	91 (37)	41 (44)	
ECOG 2	71 (29)	33 (35)	
ECOG 3	42 (17)	10 (11)	
Tumor type			NS
Lung	59 (24)	26 (28)	
Colorectal	41 (17)	11 (12)	
Breast	39 (16)	10 (11)	
Genitourinary	29 (12)	14 (15)	
Gynecological	23 (9)	11 (12)	
Upper gastrointestinal <sup>a</sup>	21 (8)	11 (12)	
Head and neck	17 (7)	3 (3)	
Other <sup>b</sup>	17 (7)	8 (8)	
Tumor stage			0.01
Clinical remission	38 (15)	6 (6)	
Locoregional	47 (19)	11 (12)	
Metastatic	161 (65)	77 (82)	
Therapies			0.018
Chemotherapy	165 (67)	50 (53)	
Radiotherapy	62 (25)	27 (28)	NS
Hormonotherapy	20 (8)	11 (12)	NS
Major surgery	33 (13)	13 (14)	NS
ESA	58 (24)	24 (25)	NS

<sup>a</sup>Gastroesophageic ( $n = 18$ ), pancreas ( $n = 6$ ), biliary system ( $n = 5$ ), neuroendocrine ( $n = 3$ ).

<sup>b</sup>Melanoma ( $n = 8$ ), cancer of unknown origin ( $n = 8$ ), sarcoma ( $n = 4$ ), central nervous system ( $n = 2$ ), thymoma ( $n = 2$ ), mesothelioma ( $n = 1$ ). VT, venous thrombosis; SVT, symptomatic venous thrombosis; IVT, incidental venous thrombosis; SD, standard deviation; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group classification; ESA, erythropoiesis-stimulating agents; NS, not significant.

statistical differences with respect to major bleeding events and venous rethrombosis in patients with IVT or SVT. Likewise, no differences were observed in the proportion of patients who had died, mean survival after the VT index event and causes of death between IVT and SVT; neither were there differences in major bleeding events and overall survival in the Kaplan–Meier curves for the two groups (Figure 1A and B).

However, patients with SVT had a higher risk of venous rethrombosis compared with patients with IVT (Figure 1C). The rethrombosis-free survival rate at 180 and 365 days was 86.5% and 82% for SVT and 96% and 93% for IVT, respectively (log-rank  $P = 0.043$ ). In the multivariate analysis of venous rethrombosis, the best model included the following variables: SVT (no = 0, yes = 1) [ $P = 0.009$ ; exp(beta) = 2.366,

**Table 2.** Site of the index VT in patients with SVT or IVT

	SVT (%) N = 246	IVT (%) N = 94
Femoropopliteal	116 (47)	6 (6)
Pulmonary embolism	63 (26)	56 (60)
Subclavian and/or jugular	45 (18)	5 (5)
Inferior vena cava	2 (1)	16 (17)
Proximal arm	10 (4)	1 (1)
Iliac veins	0	9 (10)
Superior vena cava	7 (3)	1 (1)
Cerebral veins	3 (1)	0
Indwelling catheter	43 (18)	1 (1)

VT, venous thrombosis; SVT, symptomatic venous thrombosis; IVT, incidental venous thrombosis.

**Table 3.** Radiological findings in patients with PE according to SVT and IVT

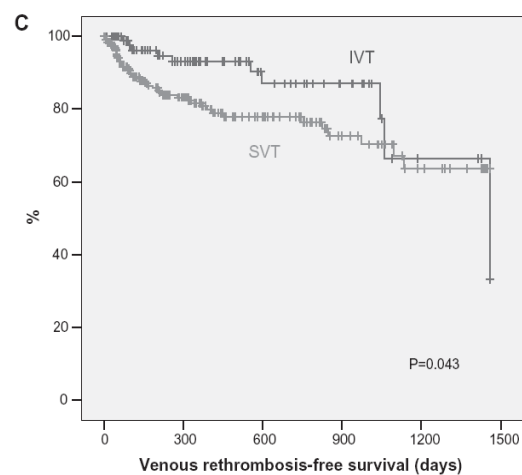
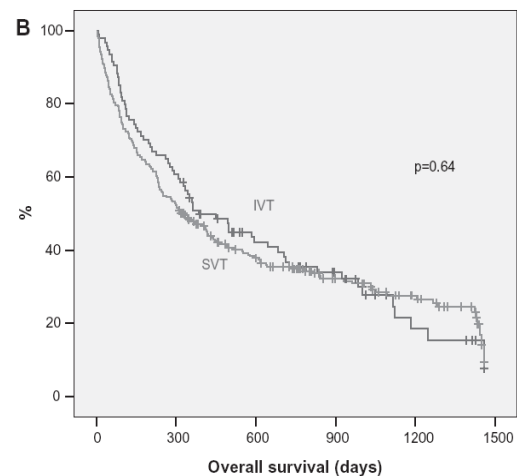
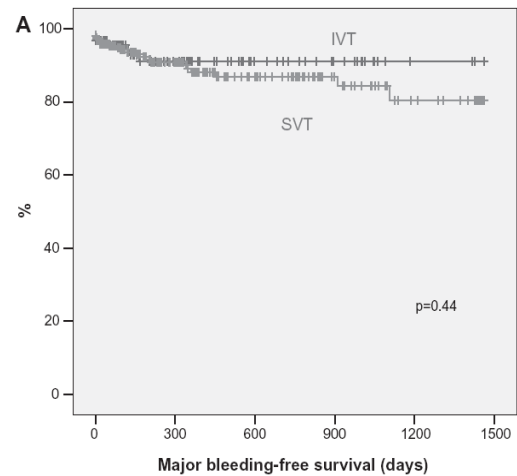
	SVT (%) N = 63	IVT (%) N = 56	P
Central arteries	33 (52)	36 (64)	NS
Bilateral	41 (65)	23 (41)	0.009
Multiple PE	55 (87)	42 (75)	NS
Single peripheral PE	6 (10)	7 (13)	NS
CT signs of lung infarction	3 (5)	2 (4)	NS
Associated DVT in CT scans	8 (13)	4 (7)	NS

PE, pulmonary embolism; SVT, symptomatic venous thrombosis; IVT, incidental venous thrombosis; CT, computed tomography; DVT, deep venous thrombosis.

**Table 4.** Outcomes of patients with SVT and IVT

	SVT (%) N = 246	IVT (%) N = 94	P
Anticoagulant therapy			0.003
Indefinite LMWH	127 (52)	48 (51)	
Indefinite LMWH/OAC	55 (22)	18 (19)	
6 months LMWH	53 (21)	13 (14)	
≤3 months LMWH	11 (4)	15 (16)	
Major bleeding	24 (10)	7 (7)	NS
Venous rethrombosis	44 (18)	10 (11)	NS
Deaths	175 (71)	67 (71)	NS
Cancer progression	133	58	
Infection	12	2	
Venous thromboembolism	13	3	
Arterial thrombosis	3	0	
Bleeding	14	4	
Mean survival after VT index event	469 ± 445	497 ± 405	NS

SVT, symptomatic venous thrombosis; IVT, incidental venous thrombosis; LMWH, low-molecular-weight heparin; OAC, oral anticoagulation; VT, venous thrombosis.

**Figure 1.** Kaplan–Meier curves of major bleeding-free survival (A), overall survival (B) and rethrombosis-free survival (C) in cancer patients according to symptomatic venous thrombosis (SVT) or incidental venous thrombosis (IVT).



95% CI 1.176 to 4.759], cancer extension at the time of the VT index event (adjuvant chemotherapy = 0, locoregional cancer = 1, metastatic disease = 2) [ $P = 0.009$ ;  $\exp(\beta) = 1.275$ , 95% CI 1.050 to 1.549].

## discussion

To our knowledge, this is the first study to prospectively describe and compare the epidemiological characteristics, disease pattern and clinical outcome of a large cohort of cancer patients newly diagnosed with SVT or IVT.

VT is known to display a wide spectrum of clinical presentations including asymptomatic patients [14, 20], although most of the data on IVT in patients with cancer come from imaging studies, which may have underestimated its prevalence in clinical practice. Our results suggest that IVT is common, rather than sporadic, in this group of patients, as 28% of VT events and nearly half the PE were incidentally diagnosed and asymptomatic at clinical evaluation. Although different patterns of oncological practice may influence the detection of IVT according to the frequency of restaging CT scans, our results may be taken as representative of the current standard of oncological practice in a tertiary cancer center. We found that IVT was more frequent in older patients with metastatic disease, possibly due to the larger number of imaging scans carried out during the follow-up, although another reasonable explanation could be that differences in the general clinical status of metastatic cancer patients (usually with more disease-related symptoms) could mask or delay the diagnosis of VT. A retrospective study of 59 cancer patients with unsuspected PE [21] found that up to 75% of patients were symptomatic, although neither the intensity nor the characteristics of the symptoms allowed the diagnosis of VT before the scheduled imaging test. In our series, 19 patients (17% of those diagnosed with SVT) initially classified as IVT were reclassified as SVT after clinical evaluation. It is also plausible that the finding of IVT may indicate a greater underlying prothrombotic activity (as a harbinger of symptomatic events) in patients with advanced cancer.

We also found that most thrombi in the IVT group involved large vessels (central PE, cava and iliac veins) as reported in radiological series of cancer patients, whereas most SVT occurred in the limbs. This is not surprising since SVTs are almost always restricted to the chest, abdomen or pelvis and the objective of our study was not to determine the incidence of asymptomatic distal DVT. Interestingly, comparison of the radiological findings in the chest showed few differences in the burden and distribution of PEs, which were small and peripheral in only a few cases, with a similar proportion in IVT and SVT patients. Although the clinical significance of small peripheral PE remains unclear [22, 23], the substantial burden of IVT observed in this study further supports current recommendations on the treatment of patients with IVT [5, 14].

Despite the lack of evidence on the treatment or not of patients with IVT, we considered that the pros (preventing rethrombosis, possible benefit in survival) of anticoagulation would probably outweigh the cons (risk of bleeding, patient discomfort) for treating these patients. However, our results

show that patients with SVT received anticoagulants for longer periods than patients with IVT.

Even taking into account the inherent limitations of an observational study and the fact that a higher proportion of patients with IVT had received anticoagulant therapy for <3 months, better outcomes were observed in venous rethrombosis in patients with IVT, suggesting that patients with SVT might have more pronounced thrombotic diathesis than patients with IVT. However, other potential confounding factors (such as other medical comorbidities at baseline, subsequent medical events and anticancer therapies during follow-up), apart from the symptomatic or asymptomatic presentation of the thrombotic event could have influenced the differences observed in the occurrence of venous rethrombosis.

In summary, this study provides novel information on the epidemiology and impact of IVT in current clinical practice in cancer patients diagnosed with VT and shows that IVT is common, especially in patients with metastatic disease, and usually involves the large vessels. Although patients with IVT received anticoagulants for a shorter period than those with SVT, better venous rethrombosis-related outcomes were observed in patients with IVT. In light of our results, prospective controlled trials are required to better define optimal anticoagulant strategies in this setting.

## acknowledgements

The preliminary results of this study were reported at the 2008 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (abstract number 20604).

## funding

This study was supported in part by grants FIS PI070387 from the Fondo de Investigaciones Sanitarias, Instituto de Salud Carlos III, Spain.

## disclosure

The authors declare no conflicts of interest.

## references

- Prandoni P, Falanga A, Piccioli P. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol* 2005; 6: 401–410.
- Falanga A, Zacharski L. Deep vein thrombosis in cancer: the scale of the problem and approaches to management. *Ann Oncol* 2006; 16: 696–701.
- Hutten B, Prins M, Gent M et al. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3078–3083.
- Lyman GH, Khorana AA, Falanga A et al. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5490–5505.
- Streiff MB. Diagnosis and initial treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4889–4894.
- Khorana AA. Cancer and thrombosis: implications of published guidelines for clinical practice. *Ann Oncol* 2009; 20: 1619–1630.
- 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; 189: 162–170.

8. Gladish GW, Choe DH, Marom EM et al. Incidental pulmonary emboli in oncology patients: prevalence, CT evaluation, and natural history. *Radiology* 2006; 240: 246–255.
9. Sebastian AJ, Paddon AJ. Clinically unsuspected pulmonary embolism-an important secondary finding in oncology CT. *Clin Radiol* 2006; 61: 81–85.
10. Monreal M, Leizorovicz A, Cohen AT et al. Fatal pulmonary embolism and fatal bleeding in cancer patients with venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1950–1956.
11. Siragusa S, Arcara C, Malato A et al. Home therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism in cancer patients. *Ann Oncol* 2005; 16: 136–139.
12. Khorana AA, Francis CW, Culakova E et al. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer* 2005; 104: 2822–2829.
13. Imberti D, Agnelli G, Ageno W et al. Clinical characteristics and management of cancer-associated acute venous thromboembolism: findings from the MASTER Registry. *Haematologica* 2008; 93: 273–278.
14. Kearon C, Khan SR, Agnelli G et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 454–545.
15. Centre for Evidence-Based Medicine de Oxford. Levels of Evidence and Grades of Recommendation. Oxford: Centre for Evidence-Based Medicine. <http://www.cebm.net>.
16. Klimpfinger M, Green FL, Hutten VP et al. *TNM Atlas: Illustrated Guide to the TNM/pTNM Classification of Malignant Tumors/UICC*, 4th edition (corrected 2nd ed). Berlin, Germany: Springer-Verlag 1999.
17. The PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990; 263: 2753–2759.
18. Büller HR, Agnelli G, Hull RD et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126: 401–428.
19. Lee AY, Levine MN, Baker RI et al. 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.
20. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2008; 358: 1037–1052.
21. O'Connell CL, Boswell WD, Duddalwar V et al. Unsuspected pulmonary emboli in cancer patients: clinical correlates and relevance. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4928–4932.
22. Desai SR. Unsuspected pulmonary embolism on CT scanning: yet another headache for clinicians? *Thorax* 2007; 62: 470–472.
23. Engelke C, Rummeny EJ, Marten K. Pulmonary embolism at multi-detector row CT of chest: one-year survival of treated and untreated patients. *Radiology* 2006; 239: 563–575.

El diagnòstic incidental de MTV en realitzar una prova d'imatge radiològica ha emergit com una nova forma de presentació clínica de la MTV en els darrers anys i ha suposat un repte en la pràctica clínica diària tan per als radiòlegs com per als clínics<sup>203</sup>.

Alguns autors havien pressuposat que els TEPs diagnosticats de manera incidental haurien de ser petits i perifèrics i, per tant, de dubtós significat clínic<sup>204</sup>. Altres autors han defensat que una proporció significativa dels pacients amb MTV incidental en realitat presenten símptomes de MTV que l'equipararia a la MTV simptomàtica clàssica<sup>10</sup>.

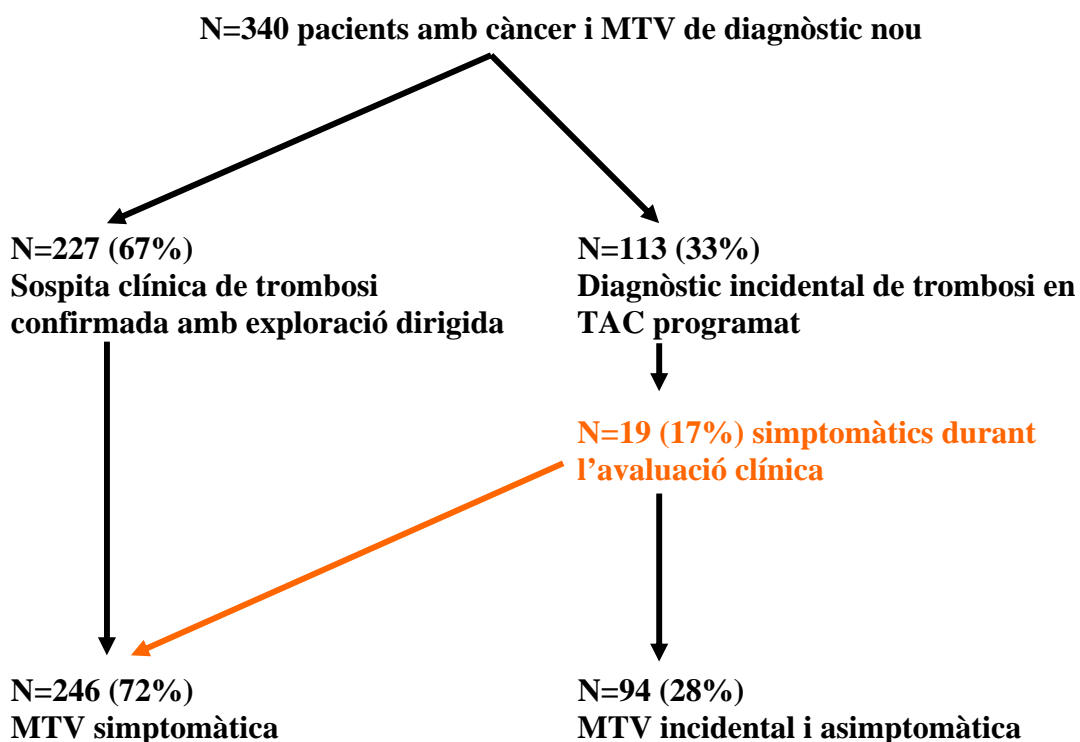
Hi ha molt poca informació sobre les característiques clíniques i l'evolució de la MTV incidental. Es desconeix si pot representar una forma de diagnòstic precoç de la MTV (en fase asimptomàtica o paucisimptomàtica) i si té un impacte negatiu en la supervivència dels pacients de la mateixa manera que la MTV simptomàtica. Tampoc no és clar si els possibles beneficis d'indicar tractament anticoagulant (evitar retrombosi, potencial benefici antineoplàsic dels tractament anticoagulants) podrien superar els inconvenients (risc d'hemorràgia, discomfort per al pacient i increment de la despesa farmacèutica) en la població oncològica.

L'objectiu del nostre primer treball va ser avaluar de manera prospectiva les característiques clínico-radiològiques i l'evolució dels pacients oncològics diagnosticats de MTV incidental i comparar-les amb les dels pacients amb MTV simptomàtica.

## SÍNTESI DE RESULTATS

Es varen incloure en l'estudi 340 pacients consecutius (193 homes i 147 dones). En 227 pacients (67%) el diagnòstic de MTV es va confirmar mitjançant proves d'imatge (162 Ecodoppler, 51 TAC amb angiografia, 12 gammagrafies de ventilació perfusió i 2 flebografies) per presentar sospita clínica de MTV. En els 113 pacients restants (33%) el diagnòstic de MTV va ser incidental. Durant l'avaluació clínica dels pacients amb MTV incidental es va constatar que 19 d'ells (17%) presentaven símptomes de MTV pels quals no havien consultat (dispnea o dolor toràcic de nova aparició i/o edema en extremitats) per la qual cosa aquests pacients es varen incloure en l'anàlisi dels pacients amb MTV simptomàtica.

Per tant, el grup d'estudi de pacients amb MTV 'simptomàtica' va incloure 246 pacients (72%) i el grup de MTV 'incidental i asimptomàtica' va ser de 94 pacients (28%) tal com es representa en el següent esquema:



La població amb MTV incidental tenia una mitjana d'edat superior ( $63.7 \pm 10.5$  versus  $60.8 \pm 11.7$  anys;  $p=0.035$ ), presentava una major proporció de pacients amb malaltia oncològica disseminada (82% versus 65%;  $p = 0.01$ ) i una menor proporció de pacients rebien tractament quimioteràpic (53% versus 67%;  $p=0.018$ ) comparat amb els pacients amb MTV simptomàtica.

La forma de presentació clínica de la MTV en els pacients amb MTV incidental va ser en el següent ordre decreixent: TEP 60%, trombosi de la vena cava inferior 17% i trombosi de venes il·líiques 10% mentre que en els pacients amb MTV simptomàtica la forma de presentació més freqüent va ser en territori fémoro-popliti en un 47% de pacients seguit de TEP en el 26% i trombosi de venes subclàvies i/o jugulars en un 18%.

Des d'un punt de vista radiològic, els TEPs incidentals i els simptomàtics no presentaven diferències quant a la freqüència d'afectació d'artèries centrals (64% els incidentals i 54% els simptomàtics), de TEP múltiple (75% els incidentals i 87% els simptomàtics) i d'associació de signes d'infart pulmonar (4% els incidentals i 5% els simptomàtics). Només es varen observar diferències significatives en què els TEPs simptomàtics afectaven més freqüentment tots dos pulmons (65%) comparat amb els TEP incidentals (41%) ( $p=0.009$ ). Els TEPs eren únics i perifèrics en una proporció molt petita en tots dos grups (10% en els simptomàtics i 13% en els incidentals) sense diferència estadísticament significativa.

El seguiment mitjà dels pacients va ser de  $477 \pm 435$  dies (rang 1-1460 dies). El tractament va ser semblant en tots dos grups, encara que una proporció superior de pacients amb MTV incidental va suspendre el tractament anticoagulant abans de 3 mesos respecte dels pacients amb MTV simptomàtica (16% versus 4%;  $p=0.003$ ).

No es varen observar diferències quant al desenvolupament d'events hemorràgics majors, de mortalitat ni de les causes de mort entre els pacients amb MTV simptomàtica i MTV incidental.

En canvi, l'aparició d'events retrombòtics durant el seguiment va ser superior en els pacients amb MTV simptomàtica. El percentatge de pacients lliures de retrombosi als 180 i 365 dies va ser del 86% i el 82% en els pacients amb MTV simptomàtica i del 96 i del 93% per la MTV incidental (log-rank  $p=0.043$ ). En l'anàlisi multivariada de retrombosi venosa, varen persistir com a factors independents la MTV simptomàtica ( $p=0.009$ ; RR 2.366; 95% CI 1.176-4.759) i l'extensió del càncer ( $p= 0.009$ ; RR 1.275; CI 1.050-1.549).

- En conclusió:

- La MTV incidental és actualment una forma de presentació molt freqüent en el pacient oncològic, aproximadament un de cada 4 events trombòtics venosos i un de cada 2 TEPs es diagnostiquen incidentalment.
- La majoria de pacients amb MTV incidental es troben vertaderament ‘asimptomàtics’.
- La MTV incidental habitualment afecta vasos grans (artèries pulmonars centrals, venes cava i ilíiaques). Hi ha poques diferències radiològiques entre els TEPs incidentals i els simptomàtics.
- L’evolució clínica dels pacients amb MTV simptomàtica i incidental és similar quant a mortalitat, a causes de mort i al desenvolupament d’events hemorràgics majors. Hem observat un menor risc de retrombosi venosa en els pacients afectes de MTV incidental comparat amb els que cursen amb MTV simptomàtica.

---

**2. Solid cancer, antiphospholipid antibodies, and venous thromboembolism.**

Anticossos antifosfolípid i trombosi venosa en la neoplàsia sòlida.

**Font C**, Vidal L, Espinosa G, Tàssies D, Monteagudo J, Farrús B, Visa L, Cervera R, Gascon P, Reverter JC.

Autoimmunity Reviews 2011; 10 : 222-227.

(Pàgines 72-78 de la tesi).

---



Provided for non-commercial research and education use.  
Not for reproduction, distribution or commercial use.



This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/copyright>



Contents lists available at ScienceDirect

## Autoimmunity Reviews

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/autrev](http://www.elsevier.com/locate/autrev)

## Review

Solid cancer, antiphospholipid antibodies, and venous thromboembolism<sup>☆</sup>Carme Font<sup>a</sup>, Laura Vidal<sup>a</sup>, Gerard Espinosa<sup>b</sup>, Dolors Tàssies<sup>c</sup>, Joan Monteagudo<sup>c</sup>, Blanca Farrús<sup>d</sup>,  
Laura Visa<sup>a</sup>, Ricard Cervera<sup>b,\*</sup>, Pere Gascon<sup>a</sup>, Joan C. Reverter<sup>c</sup><sup>a</sup> Department of Medical Oncology, Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), University of Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain<sup>b</sup> Department of Autoimmune Diseases, Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), University of Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain<sup>c</sup> Department of Hemotherapy and Hemostasis, Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), University of Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain<sup>d</sup> Department of Radiation Oncology, Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), University of Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 19 September 2010

Accepted 10 October 2010

Available online 16 October 2010

## Keywords:

Venous thromboembolism  
Antiphospholipid antibodies  
Antiphospholipid syndrome  
Autoimmunity  
Cancer  
Thrombophilia

## ABSTRACT

The pathogenic role of antiphospholipid antibodies (aPL) in the development of venous thromboembolism (VTE) in patients with malignancies has not been established. From May 2006 to April 2008, 258 consecutive patients with solid-organ malignancies who developed VTE (VTE+) were recruited. A group of 142 patients matched for age, sex and tumor type cancer patients without VTE (VTE-) and an age-and-sex matched group of 258 healthy subjects were also included. A second blood sample was taken in positive aPL patients at least 12 weeks later. Twenty-one (8.1%) VTE+ patients, 2 (1.4%) VTE- patients ( $p = 0.006$ ) and 2 (0.8%) healthy subjects ( $p < 0.001$ ) were positive for aPL. Persistent aPL positivity was observed in only 4 out of 15 available VTE+ patients. No differences in demographic characteristics, clinical pattern and outcome were observed in VTE+ patients according to aPL status. The low prevalence and transience of aPL positivity in patients with solid-organ malignancies with VTE argues against a pathogenic role in the development of thrombosis in this setting. The published evidence of the relationship between cancer, aPL, and thrombosis is reviewed.

© 2010 Elsevier B.V. All rights reserved.

## Contents

1. Introduction . . . . .	223
1.1. Cancer and hypercoagulability . . . . .	223
1.2. Cancer and autoimmunity . . . . .	223
1.3. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome . . . . .	223
1.4. Cancer and antiphospholipid antibodies . . . . .	223
2. Patients and methods . . . . .	223
2.1. Study population . . . . .	223
2.2. Antiphospholipid antibodies testing . . . . .	223
2.3. Anticoagulant therapy . . . . .	224
2.4. Follow-up . . . . .	224
2.5. Statistical analysis . . . . .	224
3. Results . . . . .	224
4. Discussion and review of the literature . . . . .	225
5. Conclusions . . . . .	226
Take-home messages . . . . .	226
Funding source . . . . .	226
Conflict of interest . . . . .	226
References . . . . .	226

<sup>☆</sup> The preliminary results of this study were presented at the 2008 Annual European Congress of Rheumatology (EULAR). Ann. Rheum. Dis. 2008; 67 (Suppl. II), (abstract 250).\* Corresponding author. Department of Autoimmune Diseases, Hospital Clínic, Villarroel 170, Barcelona 08036, Catalonia, Spain. Tel.: +34 93 227 57 74; fax: +34 93 227 17 07. E-mail address: [rcervera@clinic.ub.es](mailto:rcervera@clinic.ub.es) (R. Cervera).

## 1. Introduction

### 1.1. Cancer and hypercoagulability

Venous thromboembolism (VTE), including deep vein thrombosis and pulmonary embolism, is the main manifestation of the hypercoagulable state associated with cancer and a leading cause of morbidity and mortality in patients with malignancies [1]. Various predisposing factors for VTE coexist in these patients: surgery, hospital admissions, immobilization, use of central catheters, chemotherapy, use of recombinant erythropoietins and new molecular targeted therapies such as anti-angiogenic agents. In addition, even in the absence of manifest thrombosis, patients with cancer commonly have plasma markers of clotting activation, including thrombin–antithrombin complex, prothrombin fragments 1 and 2 and D-dimer, showing that continuous fibrin formation and removal occurs during malignancy processes [2,3]. The search for biomarkers capable of identifying cancer patients with a specific risk of VTE might help to indicate primary thromboprophylaxis and optimize anticoagulant therapy for established VTE [4,5].

### 1.2. Cancer and autoimmunity

The relationship between cancer and autoimmunity is well known. Some autoimmune diseases, such as Sjögren's syndrome, rheumatoid arthritis and SLE have been associated with the development of lymphoproliferative syndromes [6]. Of note, patients with dermatomyositis have a greater risk of developing solid-organ malignancies than the general population. In these patients, cancer can precede, parallel or follow myositis diagnosis [7]. In addition, a pleade of autoantibodies have been found in patients with non-hematological malignancies [8]. Occasionally, autoantibodies will be responsible for autoimmune manifestations in patients with neoplasms. Paraneoplastic retinopathy is a paraneoplastic syndrome associated with anti-retinal autoantibodies and, therefore, mediated by an autoimmune mechanism. It can occur in patients with lung, breast, colon, prostate cancer, and melanoma [9].

The mechanisms of generation of autoantibodies in patients with cancer are not completely known. They seem to be secondary to the abnormal expression of self-antigens by tumor cells and the inflammatory microenvironment present in the neoplasm tissue [10]. This intratumoral inflammatory context through stimulation apoptosis and leading the exposition of autoantigens may play a key role in the induction of autoimmune disease-associated autoantibodies in cancer patients.

### 1.3. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome

The antiphospholipid syndrome (APS) is the most frequently acquired autoimmune prothrombotic condition, characterized by arterial and/or venous thromboses and pregnancy morbidity in the presence of persistent antiphospholipid antibodies (aPL) including lupus anticoagulant (LAC), anticardiolipin antibodies (aCL) and/or anti $\beta_2$ glycoprotein I (a $\beta_2$ GPI) antibodies [11]. About half of patients with APS have primary APS while the remaining cases are associated with systemic autoimmune diseases, mainly systemic lupus erythematosus. In addition, aPL have occasionally been detected in healthy individuals [12] and patients with chronic diseases and infections [13,14] although they are rarely associated with thrombotic events.

### 1.4. Cancer and antiphospholipid antibodies

There are various reports on the association between aPL and cancer [15–18], although evidence on the relationship between aPL status and the risk of thromboembolic events in cancer patients is contradictory [19–22]. It is unclear whether aPL antibody positivity

has a pathogenic role in the development of thromboses or whether, in contrast, these antibodies are an epiphenomenon in cancer patients [23].

The aim of this study was to determine the prevalence and isotypes of aPL in a cohort of patients with cancer and newly-diagnosed VTE. In addition, we described the clinical characteristics and outcomes of cancer patients with positive aPL. Two age–sex matched groups of cancer patients without thrombotic events and healthy subjects, respectively, were recruited as controls. Furthermore, the literature regarding the relationship between solid cancer, aPL, and thrombosis was reviewed.

## 2. Patients and methods

### 2.1. Study population

From May 2006 to April 2008 a prospective observational study consecutively enrolling adult patients with solid tumors and newly-diagnosed VTE (VTE+) was carried out in the Medical Oncology Department of the Hospital Clinic of Barcelona, a tertiary teaching hospital with a reference population of  $\geq 500,000$ . All patients included in the study had histologically-confirmed solid tumors and were eligible if they had either active cancer (locoregional or metastatic) or developed VTE while receiving adjuvant chemotherapy.

The new VTE event at study recruitment was considered the VTE index event. VTE+ patients were recruited in cancer outpatient clinics, the emergency department and the medical oncology ward for hospitalized patients. All patients were assessed directly by the authors at VTE diagnosis whenever possible or after a maximum of 72 h. All VTE events were confirmed using objective radiological methods: venous ultrasonography for the diagnosis of deep vein thrombosis (DVT) and CT scans and/or ventilation/perfusion pulmonary scintigraphy for the diagnosis of pulmonary embolism. The clinical assessment was recorded on a standardized data collection sheet that included information on clinical symptoms, demographics, vascular risk factors, performance status using the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) classification [24], tumor type and stage [25], specific anticancer therapy received in the two months before the diagnosis of VTE (surgery, chemoradiotherapy and hormonotherapy), catheter insertion and use of erythropoiesis-stimulating agents at the time of the VTE index event.

A control group of cancer outpatients with advanced solid tumors and no history of VTE (VTE-) matched by age, sex and tumor type and an age–sex matched group of healthy controls without previous history of thrombophilia, thrombosis, autoimmune diseases or a history of pregnancy loss were selected.

The study was approved by the hospital Ethics Committee and performed according to the principles of the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from all patients and controls to participate in the study.

### 2.2. Antiphospholipid antibodies testing

Venous blood samples were obtained from all patients and controls. Blood samples from VTE+ patients were collected at study inclusion (usually in the first 72 h after VTE diagnosis). Samples from VTE- patients were collected during routine visits to outpatient clinics and samples from healthy controls were collected during voluntary blood donation.

LAC was determined according to the Subcommittee for the Standardization of Lupus Anticoagulants of the International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH) guidelines [26]. The aCL were measured using standardized enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (Cheshire Diagnostics, Chester, UK). Results were expressed in GPL and MPL units and medium or high titer (i.e.  $>40$  GPL or MPL, or  $>99$ th percentile) were considered positive according to the Sydney criteria [11]. The a $\beta_2$ -GPI were also measured by ELISA using

highly purified human  $\beta_2$ -GPI bound to the solid phase following manufacturers' recommendations (Diesse Monteriggioni, Italy). Results were expressed in IgG and IgM Units, respectively. Medium or high titers (>the 99th percentile of normal population) of  $\alpha\beta_2$ GPI antibodies were considered positive according to the Sydney criteria [11].

During follow-up, a second blood sample was taken at least 12 weeks after the first in aPL positive patients and healthy controls to determine antibody persistence according to the latest definitive classification criteria for APS [11].

### 2.3. Anticoagulant therapy

Anticoagulant therapy was prescribed according to the current international recommendations during the study period [27,28] including clinical evidence from the CLOT study [29]. Low molecular weight heparin (LMWH) was the standard anticoagulant therapy during the first 3 months after the VTE index event and was extended up to 12 months or even indefinitely for patients with active neoplastic disease and/or those receiving chemotherapy. The decision to avoid or discontinue anticoagulant therapy due to bleeding events was made individually by treating physicians according to the clinical status.

### 2.4. Follow-up

The duration of follow-up was considered the time from the VTE index event to death (including death in the first 24 h after the diagnosis of VTE) or the last medical visit before data analysis (December 2009). The database was updated monthly according to the clinical information available on scheduled oncologist visits, hospital admissions, electronic health records and/or telephone calls to the patient if necessary. The data recorded included maintenance of anticoagulation, venous rethrombosis, major bleeding and date and cause of death.

Venous rethrombosis during the follow-up was defined as new VTE occurring at another site and/or extension of the thrombus found in the previous baseline evaluation. A bleeding event was classified as major when it was associated with death or occurred at a critical site (intracranial, intraspinal, intraocular, retroperitoneal, or pericardial region), required blood transfusions or resulted in a fall in hemoglobin of  $\geq 2$  g/dl [29].

Causes of death were classified into 5 categories: cancer progression, bleeding, intercurrent infection, arterial thrombosis and VTE.

### 2.5. Statistical analysis

Baseline demographic and clinical characteristics were generated by descriptive analysis. Categorical variables were compared using the Chi-square or Fisher's exact tests as appropriate. Continuous variables were compared using the Student *t* test. Mean follow-up times were calculated from the VTE index event until the death of the patient or the last follow-up. A two-tailed level of statistical significance of 5% ( $p < 0.05$ ) was established. Calculations were carried out using the SPSS statistical software, version 14.

## 3. Results

A total of 248 VTE+ patients and 156 VTE- patients were initially enrolled. During the follow-up, 10 VTE-patients developed VTE and were included in the VTE+ group. Four VTE- patients were excluded from the analysis due to arterial thrombosis. Therefore, 258 VTE+ patients (144 males and 114 females), 142 VTE- patients (81 males and 61 females) and 258 healthy subjects (144 males and 114 females) were included in the final analysis. Demographic and clinical

characteristics of patients and healthy controls are shown in Table 1. VTE- patients presented more-advanced neoplastic disease, had undergone less surgery, and were less-frequently receiving hormone therapy and erythropoiesis-stimulating factors than VTE+ patients.

The aPL positivity was higher in VTE+ patients (21 out of 258; 8.1%) compared to VTE- patients (2 out of 142; 1.4%) ( $p = 0.006$ ) and healthy subjects (2 out of 258; 0.8%) ( $p < 0.001$ ) (Table 2). LAC and aCL Ig G were the most-frequent aPL, followed by  $\alpha\beta_2$ GPI IgG antibodies. All VTE- patients who developed VTE (included in the VTE+ group for analysis) or arterial thrombosis (excluded from the analysis) during the follow-up were negative for LAC, aCL and  $\alpha\beta_2$ GPI antibodies.

Of the 25 aPL positive patients and healthy subjects in the first blood test, a second blood test was available in 17 patients (Table 2). The aPL were persistently positive in only 4 VTE+ patients. The clinical features of these 4 patients who met the classification criteria for APS are summarized in Table 3. Patient #1 had had a transitory ischemic cerebral accident more than 20 years ago and moderate ( $>50 \times 10^9/l$ ) transient thrombocytopenia. The VTE index event occurred in November 2006 during therapy (chemo and radiotherapy) for a cavum tumor and was treated with LMWH for 6 months. In November 2007, DVT developed in the right leg during clinical cancer remission without anticoagulant treatment. The patient had persistent positivity for LAC and high titers of aCL IgG and  $\alpha\beta_2$ GPI IgG antibodies. Patient #2 died due to cancer progression and only two aPL determinations could be tested. Patient #3 presented with jugular thrombosis due to the compressive effect of a malignant thymoma. Persisting high titers of aCL IgG led to maintenance of anticoagulation therapy until the present day. Patient #4 had two initial positive determinations of moderate titers of aCL IgG followed by persistently negative aPL tests. The aPL persisted in patients #1 and #3 despite cancer remission. Conversely, all but one of the remaining 11 patients in whom the second aPL test was negative had active metastatic cancer.

No differences were found in VTE+ patients according to demographic characteristics, vascular risk factors, performance status, tumor type, anticancer therapies, characteristics of thrombotic events

**Table 1**  
Demographic and clinical characteristics of patients and healthy controls.

	VTE+ group N=258	VTE- group N=142	Healthy controls N=258	p
Mean age $\pm$ SD (years)	62 $\pm$ 11.3	62 $\pm$ 11.7	61 $\pm$ 10.5	NS
Gender (M)	144 (56%)	81 (57%)	144 (56%)	NS
ECOG				
0	43 (17%)	20 (14%)		NS
1–2	178 (69%)	98 (69%)		
3–4	37 (14%)	24 (17%)		
Cancer site				
Lung	63 (24%)	31 (22%)		NS
Colon	44 (17%)	32 (22%)		
Breast	38 (15%)	15 (11%)		
Upper gastrointestinal	24 (9%)	21 (15%)		
Urinary tract	31 (12%)	16 (11%)		
Gynecologic	28 (11%)	12 (8%)		
Head and neck	13 (5%)	3 (2%)		
Melanoma	7 (3%)	7 (5%)		
Other	10 (5%)	5 (3%)		
Cancer stage				
Locoregional	37 (14%)	9 (6%)		0.023
Metastatic	171 (66%)	133 (94%)		<0.001
Anticancer therapies				
Surgery	39 (15%)	4 (3%)		<0.001
Chemotherapy	167 (65%)	104 (73%)		NS
Radiotherapy	21 (8%)	9 (6%)		NS
Hormonotherapy	26 (10%)	5 (3%)		0.02
ESA	64 (25%)	8 (6%)		<0.001

Abbreviations: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group classification; ESA: erythropoietin-stimulating factors; M: male; SD: standard deviation; VTE+ group: patients with cancer and VTE; VTE-group: patients with cancer and without VTE; VTE: venous thromboembolism.

**Table 2**  
Antiphospholipid antibody prevalence and profile in patients and healthy controls.

	VTE+ group N = 258	VTE- group N = 142	Healthy controls N = 258	p
aPL positivity	21 (8%)	2 (1.4%)	2 (0.8%)	<0.001
LAC	11	1	0	
aCL IgG +++/++++	11	2	0	
aCL IgM +++/++++	1	0	1	
a $\beta$ 2GPI IgG +++/++++	7	0	1	
a $\beta$ 2GPI IgM +++/++++	1	0	0	
Persistent aPL positivity	4/14 (2.9%)	0/1 (0%)	0/2 (0%)	NS

Abbreviations: a $\beta$ 2GPI: anti- $\beta$ 2-glycoprotein I antibodies; aCL: anticardiolipin antibodies; aPL: antiphospholipid antibodies; LAC: lupus anticoagulant; VTE+ group: cancer patients with VTE; VTE- group: cancer patients without VTE; VTE: venous thromboembolism.

or outcome variables according to aPL status (Table 4). The main cause of death was cancer progression followed by major bleeding events and thrombosis.

#### 4. Discussion and review of the literature

The present study provides in depth information on the prevalence of aPL in a large cohort of consecutive cancer patients who developed VTE. The results show that the prevalence of aPL was higher in VTE+ patients than in VTE- patients and healthy subjects. However, the overall prevalence of aPL in our series of VTE+ patients was relatively low (less than 10%). In addition, aPL positivity persisted in only 4 VTE+ patients suggesting that aPL may play only an anecdotal pathogenic role in cancer-related thromboses.

The incidence of aPL positivity in cancer varies and its relationship with thrombotic events remains unclear, with few reports on the persistence of aPL positivity in this setting. Zuckerman et al. [19] found a higher prevalence of aCL in a prospective series of 216 patients with solid tumors ( $n=165$ ) and non-solid malignancies ( $n=51$ ) compared with 88 healthy controls (22% vs. 3%,  $p<0.0001$ ). In addition, only those patients with malignancy and high titers of aCL, had a higher rate of thromboembolic events (28% vs. 14%,  $p<0.05$ ) during follow-up, including arterial peripheral thrombosis, cerebrovascular thrombotic events and VTE. However, the authors only provided information on the persistence of aPL of the four patients. In three patients, the levels of aCL decreased after successful surgical treatment and combination chemotherapy in the fourth patient.

**Table 3**  
Clinical features and outcome of the four patients with persistent aPL positivity.

	Patient #1	Patient #2	Patient #3	Patient #4
Gender/age	M/70	F/43	M/51	F/54
Vascular risk factors	Diabetes mellitus	Immobilization Obesity Active smoking	None	Venous insufficiency
Previous vascular events	TIA	None	None	None
VTE index event	Jugular thrombosis	DVT proximal leg + IVC thrombosis	Jugular thrombosis	DVT proximal leg
Precipitating factor	Catheter	Cancer relapse	Mediastinal mass (compressive effect)	None
Tumor type	Cavum	Uterus	Malignant thymoma	Colon
Cancer surgery	No	Hysterectomy Bilateral adnexectomy	Mediastinal mass resection	Sigmoidectomy
Oncologic treatment	Radical CT-RDT	Adjuvant CT-RDT	Neoadjuvant CT Adjuvant RDT	Adjuvant CT
LAC <sup>a</sup>	5/5	0/2	0/4	0/5
aCL IgG <sup>a</sup>	5/5	2/2	4/4	2/5
a $\beta$ 2GPI IgG <sup>a</sup>	1/1	0/1	1/1	1/1
Anticoagulant therapy	Indefinite OAC Since Nov-2007	No Permanent vena cava filter	LMWH 6 months Indefinite OAC	LMWH 6 months OAC 6 months
Venous rethrombosis	Yes (Nov-2007)	No	No	No
Major bleeding events	No	Infiltrative hematuria	No	No
Outcome (Dec-2009)	Cancer remission	Death due to cancer progression	Cancer remission	Cancer remission

Abbreviations: a $\beta$ 2GPI: anti- $\beta$ 2-glycoprotein I antibodies; aCL: anticardiolipin antibodies; CT: chemotherapy, DVT: deep venous thrombosis; F: female; IVC: inferior vena cava thrombosis; LAC: lupus anticoagulant; LMWH: low molecular weight heparin; M: male; OAC: oral anticoagulant; RDT: radiotherapy; TIA: transitory ischemic accident.

<sup>a</sup> Reported as number of positive determinations/total number of determinations.

Ozgurolu et al. [22] analyzed the prevalence of aCL in 25 patients with solid tumors complicated with acute thrombosis, 36 cancer patients with no thrombotic events, and 20 healthy subjects. There were no differences in mean values of aCL IgG ( $13.8 \pm 4.9$  GPL,  $12.8 \pm 5.4$  GPL and  $14.8 \pm 5.5$  GPL, respectively). Although mean aCL IgM values were within normal limits in all groups, cancer patients with thrombotic events had higher levels of aCL IgM (mean =  $10.5 \pm 2.2$  MPL) than cancer patients without thrombosis (mean =  $4.6 \pm 2.4$  MPL) ( $p=0.01$ ). The authors did not analyze the persistence of aPL.

Armas et al. [20] also found significantly higher serum aCL IgG levels in a series of 145 consecutive cancer patients compared with healthy controls, although they found no differences in the incidence of VTE (16.7% in aCL-positive compared to 13% in aCL-negative patients), tumor type and overall survival during a 3-year follow-up. Again, the authors did not test aPL persistence over time. Recently, the same group found a higher prevalence of aCL IgM in a cohort of 104 patients with cancer without thrombosis compared with 25 healthy controls ( $p=0.01$ ) [30].

A recent study found a higher prevalence of low-titers of aPL in a series of 137 cancer patients compared with an age-sex matched group of 137 healthy individuals (24% vs. 4.3%;  $p<0.0001$ ) [21]. However, when the authors considered only medium/high titers of aCL and a $\beta$ 2GPI, aPL prevalence decreased to 9.5% with no significant differences between patients and controls. After a two-year follow-up no statistical differences in thrombosis-free survival and overall survival according to aPL status were found. Once more, aPL persistence was not tested.

Yoon et al. [18] reported 60% aPL positivity in a small series of 33 Asian cancer patients with arterial and venous thromboses, although the most-prevalent antibody was a $\beta$ 2GPI IgA (46.9%). However, this isotype it is not routinely tested in clinical practice and its value as a risk factor for thrombosis is uncertain. Data on aPL persistence was only available in one patient in whom aPL was negative after successful hepatocarcinoma resection.

De Meis et al. [31] performed a prospective study analyzing the prevalence of aPL in 105 patients with lung adenocarcinoma taking into account that those patients had a high frequency of thrombosis [32]. Sixty-one (58%) patients had LAC and the authors found a strong correlation between thrombosis and LAC (RR = 7.93,  $p<0.001$ ) but not with aCL positivity. Of note, the presence of a $\beta$ 2GPI IgM was negatively correlated with thrombosis (RR = 0.29,  $p=0.04$ ). The aPL status was maintained in surviving patients six months after the first evaluation.

**Table 4**  
Clinical characteristics of VTE+ patients according to aPL status.

	VTE+ aPL– N= 237 (%)	VTE+ aPL+ N=21 (%)	p
Mean age ( $\pm$ SD) (years)	62 $\pm$ 11	58 $\pm$ 13	NS
Gender (M)	132 (56%)	12 (57%)	NS
Comorbidities			
Smoking	119 (50%)	12 (57%)	NS
Diabetes mellitus	28 (12%)	2 (9%)	NS
Hypertension	64 (27%)	6 (29%)	NS
Dislipemia	34 (14%)	3 (14%)	NS
Previous VTE	12 (5%)	2 (10%)	NS
Inpatients	28 (12%)	2 (9.5%)	NS
ECOG			
0	39 (16%)	4 (19%)	NS
1–2	165 (70%)	13 (62%)	NS
3–4	33 (14%)	4 (19%)	NS
Site of cancer			
Lung	60 (25%)	3 (14%)	NS
Colorectal	39 (17%)	5 (24%)	NS
Breast	35 (15%)	3 (14%)	NS
Upper gastrointestinal	22 (9%)	2 (10%)	NS
Head and neck	12 (5%)	1 (5%)	NS
Urinary tract	28 (12%)	3 (14%)	NS
Gynecologic	26 (11%)	2 (10%)	NS
Other	15 (6%)	2 (10%)	NS
Cancer stage			
Adjuvant chemotherapy	47 (20%)	3 (14%)	NS
Locoregional	33 (15%)	2 (10%)	NS
Metastatic	155 (65%)	16 (76%)	NS
Anticancer therapies			
Chemotherapy	156 (66%)	11 (52%)	NS
Hormonotherapy	23 (10%)	3 (14%)	NS
Major surgery	36 (15%)	3 (14%)	NS
Radiotherapy	53 (22%)	4 (19%)	NS
ESA	65 (25%)	4 (19%)	NS
Mean follow-up (months)	15.9 $\pm$ 13.9	16.1 $\pm$ 12.4	NS
Venous thrombosis	42 (18%)	4 (19%)	NS
Major bleeding	24 (10%)	2 (9%)	NS
Death (at December-2009)	165 (70%)	15 (71%)	NS
Causes of death			
Cancer progression	140	12	NS
Thrombotic events	10	0	NS
Bleeding	15	1	NS
Infection	6	2	NS

Abbreviations: aPL: antiphospholipid antibodies; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group classification; M: male; SD: standard deviation; VTE+ aPL+: patients with VTE and aPL; VTE+ aPL–: cancer patients with and without aPL; VTE: venous thromboembolism.

Differences in aPL prevalences between these studies could be partially explained by differences in the clinical characteristics of the cancer patients enrolled such as discrepancies between the percentage of hospitalized [19,20] versus ambulatory patients [21] and the inclusion of patients with hematological malignancies [19–21].

However, it seems more plausible that the reported differences in aPL prevalence may be related to the development of ELISA techniques for the detection of aPL. Assays for aPL are poorly standardized and there are no generally accepted cut-off levels to discriminate negative from low-positive and low-positive from clinically relevant aCL levels determined by ELISA meaning there is a range in the frequencies of aPL reported by different studies [33,34]. Despite many efforts at standardization, cut-off levels for negative, low, medium and high titers are not standardized, especially in the lower ranges. The cut-off values used in this study are those recommended by the latest APS classification criteria [11].

Our study has some limitations. We only enrolled patients with VTE, although aPL are also associated with arterial thrombotic events. The study was designed bearing in mind that VTE is the main manifestation of the hypercoagulable state associated with cancer. However, this fact would have hampered systematic patient recruitment. In addition, the study was not designed to perform serial aPL determinations over time in all patients and healthy subjects, and

therefore, it remains unclear whether aPL positivity oscillates over time in cancer patients or appears transiently in some patients, as our results seem to suggest. Moreover, the VTE– patients presented other differences (cancer stage, surgery, treatment with hormone therapy and erythropoietin-stimulating factors) that could influence aPL status apart from the absence of thrombosis compared with VTE+ patients. Conversely, one of the key points of our study was the analysis of aPL persistence in the patients with aPL positivity in the first determination, which has not been extensively studied until now.

The factors causing the production of autoantibodies in general and aPL in particular in patients with solid malignancy remain unknown. As we mentioned previously, the abnormal expression of self-antigens by tumor cells and the inflammatory microenvironment present in the neoplasm tissue may play a role in the generation of autoantibodies. Specifically, in the case of aPL the excessive exposure of phosphatidylserine on the outer layer during apoptosis has been postulated as a potential source of immunogens for aPL production. Under normal conditions, phosphatidylserine, which is the most abundant anionic phospholipid of the plasma membrane, is segregated to the internal leaflet of the plasma membrane. Loss of asymmetry has been described under different pathological and physiological conditions, including apoptosis [35], and malignant transformation [36]. In fact, Ran et al. [37] demonstrated that anionic phospholipids become exposed on the vascular endothelium of blood vessels in mice bearing various types of solid tumors.

## 5. Conclusions

The current study indicates that there are two independent scenarios with regard to aPL in cancer patients. On the one hand, cancer and APS can coexist in sporadic cases while, on the other hand, some cancer patients with or without VTE may show aPL positivity, which is mostly transitory. The results strongly indicate that aPL are not pathogenic for the development of VTE commonly observed in patients with solid malignancies. Consequently, routine aPL screening in cancer patients seems to be of little clinical utility in identifying cancer patients at risk for VTE. Likewise, the probability of identifying patients with APS in the context of VTE associated with cancer is very low when there is no other clinical suspicion of APS. Further studies should address the involvement of other biological pathogenetic mechanisms that could account for the development of thrombotic disorders in cancer patients.

## Take-home messages

- Cancer is a leading cause of venous thromboembolism. Biomarkers that permit to identify cancer patients at particular risk of thrombosis are needed.
- The low prevalence and transience of antiphospholipid antibodies in patients with cancer-related venous thrombosis argues against a pathogenic role in this setting.
- Routine antiphospholipid antibodies screening in cancer patients is of little clinical utility in identifying cancer patients at risk for VTE.

## Funding source

This study was supported in part by Grant FIS PI070387 from the Fondo de Investigaciones Sanitarias, Instituto de Salud Carlos III, Spain. The funds were used to finance laboratory studies.

## Conflict of interest

All the authors state that they have no conflicts of interest to declare.

## References

- [1] Lee AYY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation* 2003;107:17–21.

- [2] Prandoni P, Falanga A, Piccioli P. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol* 2005;6:401–10.
- [3] Sallah S, Husain A, Sigounas V, Wan J, Turturro F, Sigounas G, et al. Plasma coagulation markers in patients with solid tumors and venous thromboembolic disease receiving oral anticoagulation therapy. *Clin Cancer Res* 2004;10:7238–43.
- [4] Streiff MB. Diagnosis and initial treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:4889–94.
- [5] Ay C, Pabinger I. Tests predictive of thrombosis in cancer. *Thromb Res* 2010;125: S12–5.
- [6] Kiss E, Kovacs L, Szodoray P. Malignancies in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2010;9:195–9.
- [7] Zampieri S, Valente M, Adami N, Biral D, Ghirardello A, Rampudda ME, et al. Polymyositis, dermatomyositis and malignancy: a further intriguing link. *Autoimmun Rev* 2010;9:449–53.
- [8] Bei R, Masuelli L, Palumbo C, Modesti M, Modesti A. A common repertoire of autoantibodies is shared by cancer and autoimmune disease patients: inflammation in their induction and impact on tumor growth. *Cancer Lett* 2009;281:8–23.
- [9] Adamus G. Autoantibody targets and their cancer relationship in the pathogenicity of paraneoplastic retinopathy. *Autoimmun Rev* 2009;8:410–4.
- [10] Ileo A, Invernizzi P, Gao B, Podda M, Gershwin ME. Definition of human autoimmunity—autoantibodies versus autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2010;9:A259–66.
- [11] Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295–306.
- [12] Biggoggero M, Meroni PL. The geoeidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Autoimmun Rev* 2010;9:299–304.
- [13] Zinger H, Sherer Y, Goddard G, Berkun Y, Barzilai O, Agmon-Levin N, et al. Common infectious agents prevalence in antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2009;18:1149–53.
- [14] Sène D, Piette JC, Cacoub P. Antiphospholipid antibodies, antiphospholipid syndrome and infections. *Autoimmun Rev* 2008;7:272–7.
- [15] Gómez-Puerta JA, Cervera R, Espinosa G, Aguiló S, Bucciarelli S, Ramos-Casals M, et al. Antiphospholipid antibodies associated with malignancies: clinical and pathological characteristics of 120 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2006;35: 322–32.
- [16] Schved JF, Dupuy-Fons C, Biron C, Quérel I, Janbon C. A prospective epidemiological study on the occurrence of antiphospholipid antibody: the Montpellier Antiphospholipid (MAP) Study. *Haemostasis* 1994;24:175–82.
- [17] Tincani A, Taraborelli M, Cattaneo R. Antiphospholipid antibodies and malignancies. *Autoimmun Rev* 2010;9:200–2.
- [18] Yoon KH, Wong A, Shakespeare T, Sivalingam P. High prevalence of antiphospholipid antibodies in Asian cancer patients with thrombosis. *Lupus* 2003;12: 112–6.
- [19] Zuckerman E, Toubi E, Dov Golan T, Rosenvald-Zuckerman T, Sabo E, Shmuel Z. Increased thromboembolic incidence in anti-cardiolipin-positive patients with malignancy. *Br J Cancer* 1995;72:447–51.
- [20] Armas JB, Dantas J, Mendonça D, Farto R, Ribeiro M, Herrero-Beaumont G, et al. Anticardiolipin and antinuclear antibodies in cancer patients—a case control study. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:227–32.
- [21] Bazzan M, Montaruli B, Vaccarino A, Fornari G, Saitta M, Prandoni P. Presence of low titre of antiphospholipid antibodies in cancer patients: a prospective study. *Intern Emerg Med* 2009;6:491–5.
- [22] Özgüroglu M, Arun B, Erzin Y, Demir G, Demirelli F, Mandel N, et al. Serum cardiolipin antibodies in cancer patients with thromboembolic events. *Clin Appl Thromb Hemost* 1999;5:181–4.
- [23] Reinstein E, Shoenfeld Y. Antiphospholipid syndrome and cancer. *Clin Rev Allerg Immunol* 2007;32:184–7.
- [24] Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649–55.
- [25] TNM Atlas: Illustrated Guide to the TNM/pTNM Classification of Malignant Tumors/UICC 4th ed (corrected 2nd ed). Berlin, Germany: Springer-Verlag; 1999.
- [26] Brandt JT, Triplett DA, Alving B, Scharrer I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. On behalf of the Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH. *Thromb Haemost* 1995;74:1185–90.
- [27] Büller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126:401–28.
- [28] Kearon C, Khan SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133:454–545.
- [29] Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349:146–53.
- [30] Turna H, Özgüroglu M, Bolayirli M, Orhanoglu T, Balci H. Is there any effect of tumor burden on hemostatic parameters in cancer patients? A case-control study of hemostatic abnormalities and anticardiolipin antibodies in solid tumors. *Clin Appl Thromb Hemost* 2009;15:454–7.
- [31] De Meis E, Monteiro RQ, Levy RA. Lung adenocarcinoma and antiphospholipid antibodies. *Autoimmun Rev* 2009;8:529–32.
- [32] Bloom JW, Osanto S, Rosendaal R. The risk of a venous thrombotic event in lung cancer patients: higher risk for adenocarcinoma than squamous cell carcinoma. *J Thromb Haemost* 2004;2:1760–5.
- [33] Galli M. Clinical utility of laboratory test used to identify antiphospholipid antibodies and to diagnose antiphospholipid syndrome. *Semin Thromb Haemost* 2008;34:329–34.
- [34] Favaloro EJ, Wong RC. Laboratory testing and identification of antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome: a potpourri of problems, a compilation of possible solutions. *Semin Thromb Haemost* 2008;34:389–410.
- [35] Bombeli T, Karsan A, Tait JF, Harlan JM. Apoptotic vascular endothelial cells become procoagulant. *Blood* 1997;89:2429–42.
- [36] Sugimura M, Donato R, Kakkar VV, Scully MF. Annexin V as a probe of the contribution of anionic phospholipids to the procoagulant activity of tumour cell surfaces. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1994;5:365–73.
- [37] Ran S, Downes A, Thorpe PE. Increased exposure of anionic phospholipids on the surface of tumor blood vessels. *Cancer Res* 2002;62:6132–40.

#### Systematic screening for nonspecific autoantibodies in idiopathic sensorineural hearing loss: no association with steroid response

An autoimmune pathogenesis has been suggested for idiopathic sensorineural hearing loss (iSHL). Specific tests have been developed to detect inner ear autoantibodies and have been shown to correlate with treatment outcome. However, the disease is rare and specific tests are not available. In this study, **Hervier B. et al. (Otolaryngology 31: 687–90)** aimed to analyze the correlation between positive systemic autoimmune test results and steroid treatment outcome in patients with iSHL. In this prospective, single-center, open trial, all patients younger than 60 years seen in the ENT department from 1999 to 2007 and fulfilled the criteria for iSHL were tested for systemic autoimmunity. Patients were classified into 2 groups, according to the presence or absence of autoimmunity. Forty-nine patients were included; the mean age at iSHL onset was 36.1 years. Hearing loss was often bilateral (89.8%). Tinnitus and vertigo were present in 75.5% and 51%, respectively. On audiograms, disease severity was correlated with disease duration. Nine patients (18.4%) had positive autoimmune tests: anti-neutrophil cytoplasmic antibody (n=1), anti-nuclear antibody (n=3), rheumatoid factor (n=3), and antiphospholipid (n=2). Twenty-five courses of oral steroids were evaluated after 1 month: 52% of cases experienced some improvement. There were no differences in outcome associated with autoimmune status (p=0.85). The results of this study suggest that positive autoimmune tests in patients with iSHL are not predictive of improvement after a 1-month steroid course. Therefore, systematic screening does not seem to be useful, and specific inner ear autoantibody tests need to be developed.

Hi ha interès a trobar marcadors, tan clínics com biològics, que permetin identificar els subgrups de pacients amb càncer que presenten major susceptibilitat de patir MTV, de cara a poder optimitzar la indicació de profilaxi primària i la durada del tractament anticoagulant un cop s'ha establert la trombosi.

La presència de marcadors d'activació de la coagulació plasmàtica com el complex trombina-antitrombina, els fragments 1 i 2 de la protrombina i nivells elevats de D-dímer són freqüents en els pacients amb càncer encara que no sempre es correlacionen amb el desenvolupament de trombosi clínica.

La positivitat dels aPL en pacients amb càncer ha estat descrita en la literatura en casos esporàdics i en algunes sèries de pacients. Les dades limitades i contradictòries d'aquests estudis, però, no permeten concloure si la presència d'aPL representa únicament un epifenòmen o és indicativa d'un paper patogènic en el desenvolupament de trombosis en la població oncològica.

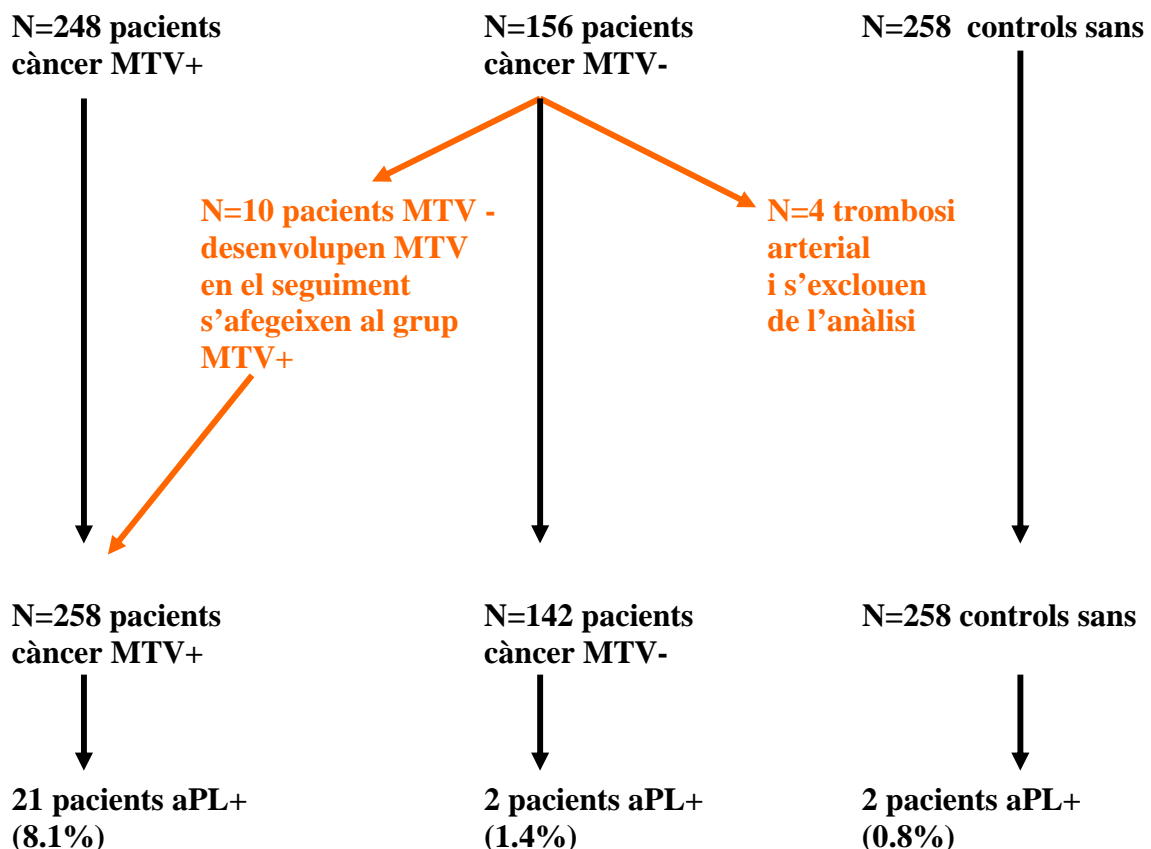
L'objectiu del segon estudi de la tesi va ser determinar la prevalença i els isotipus d'aPL en una cohort de pacients amb càncer i diagnòstic nou de MTV. També, descriure quines són les característiques clíniques i l'evolució dels pacients en els quals coexisteix la presència d'aPL i el càncer. Les dades es varen comparar amb dos grups control aparellats per edat i sexe: un grup control d'individus sans i un altre de pacients amb malaltia oncològica avançada sense evidència d'haver patit patologia tromboembòlica arterial ni venosa. En els pacients amb una primera determinació positiva d'aPL es va determinar una segona mostra per valorar la persistència d'aquests anticossos i, per tant, si complien criteris de SAF.



## SÍNTESI DE RESULTATS

Es varen incloure inicialment 248 pacients amb càncer i MTV (MTV+) i 156 pacients amb càncer sense MTV (MTV-). Durant el seguiment, 10 pacients del grup MTV- va desenvolupar MTV, motiu pel qual es varen incloure en el grup MTV+. Quatre pacients addicionals del grup MTV- varen desenvolupar trombosi arterial i es varen excloure de l'anàlisi.

Per tant, els grups inclosos en l'anàlisi final estaven constituïts per 258 pacients MTV+ (144 homes i 114 dones), 142 pacients MTV- (81 homes i 61 dones) i 258 individus sans (144 homes i 114 dones) tal com es representa en el següent esquema:



La positivitat per aPL va ser superior en els pacients MTV+ (21 de 258; 8.1%) comparat amb els pacients MTV- (2 de 142; 1.4%) ( $p=0.006$ ) i els controls sans (2 de 258; 0.8%) ( $p<0.001$ ).

Entre la població oncològica que va presentar trombosi, no es varen observar diferències significatives en les característiques demogràfiques, el tipus i estadi de tumor, els tractaments antineoplàsics ni les característiques dels events trombòtics en funció de si els pacients tenien positivitat o no per aPL. Tampoc es varen observar diferències en l'evolució (retrombosi, complicacions hemorràgiques, mortalitat i causes de mort) després d'un seguiment mitjà de  $15.9 \pm 13.9$  mesos dels pacients amb trombosi i aPL- i de  $16.1 \pm 12.4$  mesos dels pacients amb trombosi i aPL+. La principal causa de mort va ser el progrés de la malaltia oncològica en tots dos grups.

Dels 25 pacients amb positivitat per aPL en la primera determinació, es va aconseguir una segona mostra separada almenys 12 setmanes de la primera determinació en 17 pacients, dels quals en només 4 pacients els aPL persistien positius. Per tant, del total de 258 pacients amb càncer i trombosi, només 4 pacients complien criteris de SAF.

---

- En conclusió:

- Poden coexistir el càncer, la MTV, la presència d'aPL i els criteris de SAF en alguns pacients esporàdics.
- La baixa prevalença i la transitorietat dels aPL observada en la població de pacients amb càncer i tromboembolia venosa van en contra del paper patogènic dels aPL en aquests pacients.
- La determinació rutinària d'aPL en els pacients amb càncer és de poca utilitat clínica per identificar aquells pacients oncològics amb risc de patir MTV.

## **Discussió conjunta**

---

Els treballs de recerca que conformen aquesta tesi es fonamenten en la inclusió de pacients consecutius afectes de càncer (tumors sòlids no hematològics) i de diagnòstic nou de MTV, en un servei d'oncologia mèdica d'un hospital urbà de tercer nivell (Hospital Clínic i Provincial de Barcelona). L'estudi s'ha portat a terme entre maig de 2006 i maig de 2009. Encara que la majoria de pacients s'han reclutat de dilluns a divendres a l'Hospital de dia d'oncologia mèdica, també s'han inclòs els pacients diagnosticats de MTV a les sales d'hospitalització d'oncologia i al servei d'urgències de l'Hospital Clínic de Barcelona durant el mateix període de temps i en col.laboració amb els metges assistencials d'aquestes unitats.

Totes les dades clíniques i epidemiològiques s'han registrat sistemàticament en un full de recollida de dades. Un cop reclutats, tots els pacients han estat seguits prospectivament amb una sistemàtica d'actualització mensual de dades mitjançant les visites programades a l'hospital de dia i a les consultes externes, els ingressos hospitalaris, la consulta de dades de la història clínica informatitzada i el contacte telefònic amb el pacient o els metges tractants quan s'ha considerat necessari. Les dades recollides prospectivament durant el seguiment inclouen: continuació de tractament anticoagulant, complicacions hemorràgiques, desenvolupament d'events trombòtics venosos o arterials i data i causa de mort.

Paral.lelament, en el període comprès entre maig de 2006 i abril de 2008 es va obtenir una mostra biològica per a estudi complet d'hemostàsia, incloent-hi marcadors de trombofília i aPL, a tots els pacients reclutats per a l'estudi clínic.

En la present tesi hem estudiat quina és la història natural de la MTV associada al càncer tan en els pacients que presenten MTV simptomàtica clàssica com en aquells en què la MTV es diagnostica de manera incidental. També hem explorat quina és la prevalença d'aPL en aquesta població, quants pacients amb MTV associada a càncer

presenten criteris de SAF i quina és l'evolució clínica d'aquests pacients. Aquestes dades són d'utilitat per aprofundir en el coneixement de la MTV associada al càncer i aporten informació útil tan per millorar la pràctica clínica com per orientar cap a on es poden dirigir futurs estudis de recerca clínica i biològica en aquest camp.

En el primer treball de la tesi (**“Incidental versus symptomatic venous thrombosis in cancer: a prospective observational study of 340 consecutive patients”**; *Ann Oncol* 2011 Sep; 22 (9): 2101-2106) es demostra que el diagnòstic de MTV de manera incidental representa actualment una forma molt freqüent de presentació clínica del tromboembòlia venosa en el pacient oncològic. En la nostra sèrie, una quarta part dels pacients amb MTV associada al càncer i aproximadament la meitat dels TEPs varen ser diagnosticats de forma incidental. El nostre treball ha contribuït a posar de relleu, doncs, aquest canvi epidemiològic en la forma de presentació clínica de la MTV en els pacients amb càncer. La nostra població de pacients es pot considerar representativa de la pràctica clínica habitual en un hospital occidental de tercer nivell que tracta pacients oncològics complexos. De tota manera, pot haver-hi variabilitat en la freqüència en que es detecti MTV incidental segons el nombre d'exploracions radiològiques que es realitza al pacient en funció dels protocols de cada centre o de les característiques del pacient i de la neoplàsia. Per exemple, habitualment es realitza un major nombre d'exploracions radiològiques als pacients amb malaltia metastàsica i a aquells a qui s'administra quimioteràpia.

Revisant la literatura recent, en la línia del nostre treball i de manera paral·lela al nostre, s'han publicat altres treballs epidemiològics durant els anys 2010 i 2011 que mostren resultats similars en sèries de malalts en tots els continents<sup>205-207</sup>. En l'estudi italià de Di Nisio<sup>205</sup> es varen revisar les històries de 1921 pacients amb càncer que

havien rebut quimioteràpia s'hi varen registrar 101 (5.3%) events trombòtics, dels quals, 62 (3.2%) foren de diagnòstic incidental i 39 (2%) simptomàtics, durant un seguiment mitjà de 8 mesos. En l'estudi nord-americà de Singh<sup>206</sup>, en una cohort de 220 pacients consecutius amb neoplàsia digestiva varen observar que el 50% de les TVP i el 35% dels TEP es varen diagnosticar de manera incidental. Per últim, en el treball coreà de Sun<sup>207</sup>, sobre una cohort de 8014 pacients amb càncer de pulmó, 113 dels 180 TEPs (63% del total) es varen diagnosticar incidentalment.

La segona conclusió del primer treball ha estat la constatació de que la majoria de pacients amb MTV incidental es troben vertaderament asimptomàtics. Només al 17% dels nostres pacients amb MTV incidental presentaven símptomes atribuïbles a MTV (dispnea, dolor toràcic de nova aparició i/o edema en extremitats) i en tots ells aquests símptomes es podien considerar paucisimptomàtics ja que el pacient no n'havia sol·licitat valoració mèdica. L'escassa repercussió clínica de la MTV en alguns pacients probablement es pugui justificar per diversos factors: diferències individuals en la reserva cardio-respiratòria, en l'expressió de mediadors biològics davant de la hipòxia del teixit pulmonar i en les comorbiditats i símptomes crònics dels pacients oncològics (astènia postquimioteràpia, anèmia crònica, edemes i dispnea secundàries al procés oncològic de base) que poden dificultar el diagnòstic de nous processos intercurrents en aquesta població. En la nostra sèrie, els pacients amb MTV incidental eren d'edat més avançada, cosa que en podria ser un altre factor, ja que les persones d'edat més avançada habitualment tenen menys activitat física i per tant podrien no percebre determinats símptomes com la dispnea d'esforç.

La tercera conclusió del primer treball és que la MTV incidental habitualment s'observa en vasos grans (venes del territori ileocava i artèries pulmonars centrals) i en múltiples localitzacions (TVP associada a TEP, TEPs múltiples i amb afectació

bilateral). En la nostra sèrie, al comparar les característiques radiològiques dels TEPs incidentals i simptomàtics, hem observat diferències significatives només quant a l'afectació d'ambdós pulmons (més freqüent en els pacients simptomàtics). Per tant, quan parlem de TEPs incidentals gairebé mai es tracta d'èmbols petits i perifèrics que es podrien considerar dubtosos sinó que habitualment són múltiples i afecten artèries pulmonars grans. Aquesta clara expressió radiològica de la MTV incidental, amb tan poques diferències amb la simptomàtica, creiem que és un factor que dona suport a la indicació de tractament anticoagulant, malgrat l'escassa expressió clínica i l'absència d'estudis dirigits que avalin el benefici del tractament anticoagulant en aquest context.

La quarta conclusió del primer estudi és que les evolucions clíniques de la MTV incidental i de la simptomàtica són semblants quant a mortalitat, a causes de mort i al risc de desenvolupar hemorràgies greus durant la seva evolució. En la nostra sèrie hem observat que els pacients amb MTV incidental presenten un menor risc de patir events retrombòtics comparat amb els que tenen MTV simptomàtica. Malgrat que no es poden extreure conclusions definitives per les limitacions inherents a un estudi observacional, aquesta dada suggereix que els pacients amb MTV simptomàtica poden tenir major diàtesi trombòtica comparat amb els que tenen MTV incidental. De totes maneres, altres possibles factors de confusió no controlats com els subseqüents tractaments oncològics aplicats als pacients durant el seguiment podrien haver influït en la presentació de nous events trombòtics.

Les nostres dades no difereixen gaire de les d'altres estudis observacionals publicats recentment. En l'estudi retrospectiu d'O'Connell<sup>208</sup> en què es comparen les corbes de supervivència de 70 pacients amb càncer i TEP incidental amb 137 controls amb càncer sense TEP, es varen objectivar diferències significatives a favor dels pacients sense TEP ( $p=0.048$ ). En un altre estudi, també retrospectiu, de Dentali<sup>209</sup> la



mortalitat va ser similar en els 60 pacients amb càncer i MTV asimptomàtica (45%) i els 120 pacients amb càncer i MTV simptomàtica (47.5%) i significativament inferior en els 60 pacients oncològics sense MTV (27%). Per últim, en l'estudi també retrospectiu de den Exter<sup>210</sup> en què es compara l'evolució de 144 pacients amb TEP simptomàtics amb 51 amb TEP incidental no s'observen diferències en les corbes de supervivència ni tampoc en el desenvolupament de retrombosi.

En resum, el nostre primer treball aporta informació epidemiològica quant a l'impacte de la MTV incidental en la pràctica clínica habitual en els pacients amb càncer. L'elevada freqüència de MTV incidental en la pràctica clínica<sup>11,211-214</sup> obliga a plantejar estudis prospectius que permetin respondre sobre quines estratègies de tractament serien òptimes en aquest context. De totes maneres, a la vista dels resultats del nostre i d'altres estudis observacionals, en les guies clíniques de l'ACCP de l'any 2008 els experts varen decidir 'equiparar' el significat clínic de la MTV incidental a la simptomàtica i recomanar el tractament de la MTV incidental de forma equivalent al dels pacients similars amb MTV simptomàtica. Aquesta recomanació s'ha mantingut en les darreres guies de l'ACCP recentment publicades el març del 2012<sup>215</sup>.

En el segon treball que conforma aquesta tesi ("**Solid cancer, antiphospholipid antibodies, and venous thromboembolism**"; **Autoimmunity Reviews 2011; 10: 222-227**) es demostra que en una sèrie de 258 pacients consecutius amb càncer i MTV, la positivitat per aPL es va observar en només 21 pacients (8%) i la persistència d'aPL s'ha comprovat únicament en 4 pacients. Aquestes dades indiquen que l'associació entre aPL, MTV i càncer s'observa només de manera esporàdica i, per tant, va en contra que els aPL puguin tenir un paper patogènic en la gran majoria de pacients amb càncer que desenvolupen MTV. Així, la determinació rutinària d'aPL en aquesta població és de

poca utilitat clínica per cribrar quins pacients amb càncer tenen risc incrementat de trombosi.

El nostre estudi no es va dissenyar per determinar de forma seriada els nivells d'aPL al llarg del temps. Tenim una determinació inicial en el moment del diagnòstic i una segona determinació dels que varen ser positius. Per tant, no sabem si els aPL poden tenir una positivitat oscil.lant al llarg del temps, tan en pacients amb càncer com en individus sans. Un altre factor a tenir en compte és que el grup de pacients de la nostra sèrie amb càncer sense trombosi tenia també altres característiques diferents (Taula 1 del segon treball, pàgina 75 de la tesi) com diferències en l'estadi de la malaltia, cirurgia, hormonoteràpia i tractament amb factors estimulants de l'eritropoesi que poden ser factors de confusió que podrien influir en la positivitat dels aPL a part de la presència o no de trombosi.

En un estudi recent publicat l'any 2009 a Itàlia per Bazzan<sup>200</sup> els autors varen trobar una prevalença alta de títols 'baixos' d'aPL en una sèrie de 137 pacients amb càncer comparat amb un grup control de 137 individus sans aparellats per edat i sexe (24% vs. 4.3%;  $p < 0.0001$ ). Però quan els autors varen analitzar la prevalença de títols mitjans/alts d'aCL i d'a $\beta_2$ GPI, la prevalença d'aPL va baixar al 9.5%, sense diferències significatives entre els pacients i els controls. Després d'un seguiment de dos anys, no es varen observar diferències significatives en la supervivència lliure de trombosi i la supervivència global en funció de la positivitat d'aPL. En aquest estudi no es dona informació sobre la persistència d'aPL durant el seguiment.

Les diferències en la prevalença d'aPL entre els diferents estudis es podrien explicar parcialment per les diferències en les característiques clíniques dels pacients inclosos en cada estudi. Per exemple, alguns estudis inclouen pacients ingressats i altres ambulatoris. En algunes sèries inclouen pacients hematològics i no només amb

neoplàsies sòlides. Per altra banda, el nostre estudi inclou només pacients amb MTV i no amb trombosis arterials o altres formes de presentació clínica de la hipercoagulabilitat associada al càncer.

De tota manera, sembla més plausible que les diferències existents entre estudis més antics i altres de recents com el nostre, puguin estar relacionades amb el desenvolupament progressiu de les tècniques d'ELISA per a la determinació d'aPL. Les tècniques per determinar la positivitat d'aPL estan poc estandarditzades i no hi ha uns nivells de tall acceptats a partir dels quals es pugui discriminar entre un resultat negatiu i un de positiu baix. Per altra banda, donar rellevància clínica o no a uns resultats positius baixos depèn del context del pacient i de l'avaluació clínica. Aquests factors determinen que el rang de freqüències de positivitat en els tests d'ELISA sigui diferent en cada estudi. Malgrat els esforços per estandarditzar els nivells de tall per donar un resultat negatiu o títols baixos, mitjans o alts continua essent variable segons els laboratoris<sup>216,217</sup>. Els nivells de tall en el nostre estudi són els recomanats en la darrera classificació de SAF.

Els factors que causen la producció d'autoanticossos en general i d'aPL en particular en els pacients amb càncer es desconeixen. L'expressió anòmala d'autoantígens per les cèl.lules tumorals o en el microambient inflamatori, present en el teixit tumoral, pot jugar un paper en la formació d'autoanticossos. En el cas concret dels aPL, l'exposició excessiva de fosfatidilserina durant els processos d'apòptosi s'ha postulat com una font potencial d'immunògens que facilitarien la producció d'aPL<sup>218,219</sup>.

A la vista dels resultats d'aquest segon treball, creiem que encara que de manera esporàdica poden coincidir el càncer, la trombosi i la SAF en un mateix pacient, en la majoria de pacients amb càncer i MTV la positivitat d'aPL no hi indica cap paper

patogènic dels aPL, sinó probablement un epifenòmen transitori. Cal continuar buscant, per tant, altres possibles marcadors biològics que puguin ser d'utilitat per identificar el subgrup de pacients amb càncer i major risc de patir MTV.



## **Conclusions**

---



- La MTV incidental és actualment una forma de presentació molt freqüent en el pacient oncològic. Aproximadament un de cada 4 events trombòtics venosos i un de cada 2 TEPs es diagnostiquen incidentalment.
  - La majoria de pacients amb MTV incidental es troben vertaderament ‘asintomàtics’.
  - La MTV incidental habitualment afecta vasos grans (artèries pulmonars centrals, venes cava i ilíiaques).
  - Poden coexistir el càncer, la MTV, la presència d’aPL i els criteris de SAF en alguns pacients esporàdics.
  - La baixa prevalença i la transitorietat dels aPL observada en la població de pacients amb càncer i tromboembòlia venosa van en contra del paper patogènic dels aPL en aquests pacients.
  - La determinació rutinària d’aPL en els pacients amb càncer és de poca utilitat clínica per identificar aquells pacients oncològics amb risc de patir MTV.
-





## **Bibliografia**

---



- <sup>1</sup> Monreal M. Medicina Interna 15<sup>a</sup> edició. Ed. Elsevier. Volum I. Pàg. 687-688.
- <sup>2</sup> Kuter DJ. Thrombotic complications of central venous catheters in cancer patients. *Oncologist* 2004; 9: 207-216.
- <sup>3</sup> Wilson LD, Detterbeck FC, Yahalom J. Superior vena cava syndrome with malignant causes. *N Engl J Med* 2007; 356: 1862-1869.
- <sup>4</sup> Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2008; 358: 1037-1052.
- <sup>5</sup> Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community: implications for prevention and management. *J Thromb Thrombolysis* 2006; 21: 23-29.
- <sup>6</sup> Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism: Part 1: Epidemiology and Diagnosis. *Circulation* 2006; 11: e28-e32.
- <sup>7</sup> Cronin CG, Lohan DG, Keane M, et al. Prevalence and significance of asymptomatic venous thromboembolic disease found on oncologic staging CT. *AJR* 2007; 189: 162-170.
- <sup>8</sup> Gladish GW, Choe DH, Marom EM, et al. Incidental pulmonary emboli in oncology patients: prevalence, CT evaluation, and natural history. *Radiology* 2006; 240: 246-255.
- <sup>9</sup> Sebastian AJ, Padon AJ. Clinically unsuspected pulmonary embolism-an important secondary finding in oncology CT. *Clinical Radiology* 2006; 61: 81-85.
- <sup>10</sup> O'Connell CL, Boswell WD, Duddalwar V et al. Unsuspected pulmonary emboli in cancer patients: clinical correlates and relevance. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4928-4932.
- <sup>11</sup> Dentali F, Ageno W, Becattini C, et al. Prevalence and clinical history of incidental, asymptomatic pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thromb Res* 2010; 125: 518-522.
- <sup>12</sup> Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107: 22-30.
- <sup>13</sup> Siragusa S, Arcara C, Malato A, et al. Home therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism in cancer patients. *Ann Oncol* 2005; 16: 136-139.
- <sup>14</sup> Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer* 2005; 104: 2822-2829.
- <sup>15</sup> Monreal M, Leizorovicz A, Cohen AT, et al. Fatal pulmonary embolism and fatal bleeding in cancer patients with venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1950-1956.
- <sup>16</sup> Imberti D, Agnelli G, Ageno W, et al. Clinical characteristics and management of cancer-associated acute venous thromboembolism: findings from the MASTER Registry. *Haematologica* 2008; 93: 273-278.

- <sup>17</sup> Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A population-based study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1245-1248.
- <sup>18</sup> White RH, Zhou H, Murin S, et al. Effect of ethnicity and gender on the incidence of venous thromboembolism in a diverse population in California in 1996. *Thromb Haemost* 2005; 93: 298-305.
- <sup>19</sup> Goldberg RJ, Seneff M, Gore JM, et al. Occult malignant neoplasm in patients with deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 1987;147:251-3.
- <sup>20</sup> Monreal M, Lafoz E, Casals A, et al. Occult cancer in patients with deep venous thrombosis: a systematic approach. *Cancer* 1991;67:541-5.
- <sup>21</sup> Prandoni P, Lensing AWA, Büller HR, et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med* 1992; 327: 1128-1133.
- <sup>22</sup> Nordstrom M, Lindblad B, Anderson H, Bergqvist D, Kjellstrom T. Deep venous thrombosis and occult malignancy: an epidemiological study. *BMJ* 1994;308:891-4.
- <sup>23</sup> Cornuz J, Pearson SD, Creager MA, Cook EF, Goldman L. Importance of findings on the initial evaluation for cancer in patients with symptomatic idiopathic deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996;125:785-93.
- <sup>24</sup> Hoffman R, Brenner B. *Thrombosis and cancer*. Edited by Lugassy G, Falanga A, Kakkar AK and Rickles FR. Ed. Taylor and Francis 2004. Pàg. 129-136.
- <sup>25</sup> Middeldorp S, Levi M. Thrombophilia: an update. *Semin Thromb Hemost* 2007; 33: 563-572.
- <sup>26</sup> Cohn DM, Vansenne F, de Borgie CA, Middeldorp S. Thrombophilia testing for prevention of recurrent venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2009: CD007069.
- <sup>27</sup> *The Antiphospholipid Syndrome II. Autoimmune Thrombosis*. Asherson R, Cervera R, Piette JC, Shoenfeld Y. Ed Elsevier 2002: 145-154.
- <sup>28</sup> Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295-306.
- <sup>29</sup> Espinosa G, Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Arthritis Res Ther* 2008; 10 (6): 230 Epub 2008 Dec 15. <http://arthritis-research.com/content/10/6/230>.
- <sup>30</sup> Ruiz-Irastorza, Crowther M, Branch W, et al. Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 2010; 376: 1498-1509.
- <sup>31</sup> Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 2003; 12: 530-534.

- <sup>32</sup> Ruiz-Irastorza G, Egurbide M, Ugalde J, et al. High impact of antiphospholipid syndrome on irreversible organ damage and survival of patients with systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 2004; 164: 77–82.
- <sup>33</sup> Tektonidou M, Laskari K, Panagiotakos D, et al. Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 29–36.
- <sup>34</sup> Biggioggero M, Meroni PL. The geoepidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Autoimmun Rev* 2010; 9: 299–304.
- <sup>35</sup> Zinger H, Sherer Y, Goddard G, et al. Common infectious agents prevalence in antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2009; 18: 1149–1153.
- <sup>36</sup> Khamashta MA, Hughes GRV. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 1995; 7:389-394.
- <sup>37</sup> Wilson WA, Ghavari AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1309-1311.
- <sup>38</sup> Lackner KJ, Peetz D, von Landenberg P. Revision of the Sapporo criteria for the antiphospholipid syndrome—coming to grips with evidence and Thomas Bayes?. *Thromb Haemost* 2006; 95: 917–919.
- <sup>39</sup> Pengo V, Biasiolo A, Pegoraro C, et al. Antibody profiles for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 2005; 93: 1147-1152.
- <sup>40</sup> Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 237-242.
- <sup>41</sup> Bas de Laat RH, Derksen RH, van Lummel M, et al. Pathogenic anti-β2-glycoprotein I antibodies recognize domain I of β2-glycoprotein I only after a conformational change. *Blood* 2006; 107: 1916-1924.
- <sup>42</sup> Pennings MT, Derksen RH, Van Lummel M, et al. Platelet adhesion to dimeric β2-glycoprotein I under conditions of flow is mediated by at least two receptors: glycoprotein Ibα and apolipoprotein E receptor 2'. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 369-377.
- <sup>43</sup> Raschi E, Testoni C, Bosisio D, et al. Role of the MyD88 transduction signaling pathway in endothelial activation by antiphospholipid antibodies. *Blood* 2003; 101: 3495-3500.
- <sup>44</sup> Vega-Ostertag M, Casper K, Swerlick R, et al. Involvement of p38 MAPK in the up-regulation of tissue factor on endothelial cells by antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1545-1554.

- <sup>45</sup> Lopez-Pedrerera C, Buendia P, Cuadrado MJ, et al. Antiphospholipid antibodies from patients with the antiphospholipid syndrome induce monocyte tissue factor expression through the simultaneous activation of NF-kappa B/Rel proteins via the p38 mitogen-activated protein kinase pathway, and of the MEK-1/ERK pathway. *Arthritis Rheum* 2006;54:301-311.
- <sup>46</sup> Montiel-Manzano G, Romay-Penabad Z, Papalardo de Martinez E, et al. In vivo effects of an inhibitor of nuclear factor B on thrombogenic properties of antiphospholipid antibodies. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1108: 540-553.
- <sup>47</sup> Lopez-Pedrerera C, Cuadrado MJ, Herández V, et al. Proteomic analysis in monocytes of antiphospholipid syndrome patients: Desregulation of proteins related to the development of thrombosis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2835-2844.
- <sup>48</sup> Pierangeli S, Chen P, Raschi E, et al. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome: pathogenic mechanisms. *Semin Thromb Hemost* 2008; 34: 236–250.
- <sup>49</sup> Fischetti F, Durigutto P, Pellis V, et al. Thrombus formation induced by antibodies to beta 2-glycoprotein I is complement dependent and requires a priming factor. *Blood* 2005;106:2340-2346.
- <sup>50</sup> Pierangeli S, Girardi G, Vega-Osterlag M, et al. Requirement of activation of complement C3 and C5 for antiphospholipid antibody-mediated thrombophilia. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2120-2124.
- <sup>51</sup> Shamonki JM, Salmon JE, Hyjek E, et al. Excessive complement activation is associated with placental injury in patients with antiphospholipid antibody. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 167.e1-5.
- <sup>52</sup> Salmon JE, de Groot PG. Pathogenic role of antiphospholipid antibodies. *Lupus* 2008;17:405-11.
- <sup>53</sup> Trousseau A. Phlegmasia Alba Dolens. *Clinique Médicale de l'Hôtel Dieu de Paris*, 2nd edition. Vol 3. Paris. JB Baillière, 1865: 659-712.
- <sup>54</sup> Sack GH, Levin J, Bell WR. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiologic, and therapeutic features. *Medicine (Baltimore)* 1977; 56: 1-37.
- <sup>55</sup> Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood* 2007; 110: 1723-1729.
- <sup>56</sup> Dvorak HF, Senger DR, Dvorak AM. Fibrin as a component of the tumor stroma: Origins and biological significance. *Cancer Metastasis Rev* 1983; 2: 41-73.
- <sup>57</sup> Dvorak HF. Tumors: Wounds that do not heal: Similarities between tumor stroma generation and wound healing. *N Engl J Med* 1986; 315:1650-1659.

- <sup>58</sup> Prandoni P, Falanga A, Piccioli P: Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol* 2005; 6: 401-410.
- <sup>59</sup> Goldenberg N, Kahn SR, Solymoss S. Markers of coagulation and angiogenesis in cancer-associated venous thromboembolism. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4194-4199.
- <sup>60</sup> Rickles FR, Falanga A. Molecular basis for the relationship between thrombosis and cancer. *Thromb Res* 2001; 102: V215-V224.
- <sup>61</sup> Bick RL. Cancer-associated thrombosis. *N Eng J Med* 2003; 349: 109-111.
- <sup>62</sup> Lyman GH, Khorana AA. Cancer, clots and consensus: New understanding of an old problem. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4821-4826.
- <sup>63</sup> Kuderer NM, Orthel TL, Francis CW. Impact of venous thromboembolism and anticoagulation on cancer and cancer survival. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4902-4911.
- <sup>64</sup> Falanga A, Gordon SG: Isolation and characterization of cancer procoagulant: A cysteine proteinase from malignant tissue. *Biochemistry* 1985; 24: 5558-5567.
- <sup>65</sup> Falanga A, Alessio MG, Donati MB, et al: A new procoagulant in acute leukemia. *Blood* 1988; 71: 870-875.
- <sup>66</sup> Saito T, Koyama T, Nagata K, et al: Anticoagulant effects of retinoic acids on leukemia cells. *Blood* 1996; 87: 657-665.
- <sup>67</sup> Edwards RL, Silver J, Rickles FR. Human tumor procoagulants: Registry of the Subcommittee on Haemostasis and Malignancy of the Scientific and Standardization Committee, International Society of Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 1993; 63: 205-213.
- <sup>68</sup> Barbui T, Finazzi G, Falanga A: The impact of all-trans-retinoic acid on the coagulopathy of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1998; 91: 3093-3102.
- <sup>69</sup> Falanga A, Iacoviello L, Evangelista V, et al: Loss of blast cell procoagulant activity and improvement of hemostatic variables in patients with acute promyelocytic leukemia administered all-transretinoic acid. *Blood* 1995; 86: 1072-1081.
- <sup>70</sup> Semeraro N, Colucci M. Tissue factor in health and disease. *Thromb Haemost* 1997; 78: 759-764.
- <sup>71</sup> Zhang Y, Deng Y, Luther T, et al: Tissue factor controls the balance of angiogenic and antiangiogenic properties of tumor cells in mice. *J Clin Invest* 1994; 94: 1320-1327.
- <sup>72</sup> Lorenzet R, Peri G, Locati D, et al. Generation of procoagulant activity by mononuclear phagocytes: a possible mechanism contributing to blood clotting activation within malignant tissue. *Blood* 1983; 62: 2721-2723.



- <sup>73</sup> Semeraro N, Montemurro P, Conese M, et al. Procoagulant activity of mononuclear phagocytes from different anatomical sites in patients with gynaecological malignancies. *Int J Cancer* 1990; 45: 251-254.
- <sup>74</sup> van Hinsbergh VW, Bauer KA, Kooistra T, et al: Progress of fibrinolysis during tumor necrosis factor infusions in humans. Concomitant increase in tissue-type plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor type-1, and fibrin(ogen) degradation products. *Blood* 1990; 76: 2284-2289.
- <sup>75</sup> Giavazzi R, Foppolo M, Dossi R, et al. Rolling and adhesion of human tumor cells on vascular endothelium under physiological flow conditions. *J Clin Invest* 1993; 92: 3038-3044.
- <sup>76</sup> Contrino J, Hair G, Kreutzer DL, et al. In situ detection of tissue factor in vascular endothelial cells: correlation with the malignant phenotype of human breast disease. *Nat Med* 1996; 2: 209-215.
- <sup>77</sup> Maiolo A, Tua A, Grignani G. Hemostasis and cancer: tumor cells induce the expression of tissue factor-like procoagulant activity on endothelial cells. *Haematologica* 2002; 87: 624-628.
- <sup>78</sup> Gordon SG, Cross BA. An enzyme-linked immunosorbent assay for cancer procoagulant and its potential as new tumor marker. *Cancer Res* 1990; 50: 6229-6234.
- <sup>79</sup> Bell WR. The fibrinolytic system in neoplasia. *Semin Thromb Hemost* 1996; 22: 459-478.
- <sup>80</sup> Stephens R, Alitalo R, Tapiovaara H, et al. Production of an active urokinase by leukemia cells. A novel distinction from cell lines of solid tumors. *Leuk Res* 1988; 12: 419-422.
- <sup>81</sup> Kwaan HC, Keer HN. Fibrinolysis and cancer. *Semin Thromb Hemost* 1999; 16: 230-235.
- <sup>82</sup> Hajar KA. Cellular receptors in the regulation of plasmin generation. *Thromb Haemost* 1995; 74: 294-301.
- <sup>83</sup> Welch DR, Schissel DJ, Howrey RP, et al. Tumor-elicited polymorphonuclear cells, in contrast to 'normal' circulating polymorphonuclear cells, stimulate invasive and metastatic potentials of rat mammary adenocarcinoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 5859-5863.
- <sup>84</sup> Zhang Y, Deng Y, Luther T, et al. Tissue factor controls the balance of angiogenic and antiangiogenic properties of tumor cells in mice. *J Clin Invest* 1994; 94: 1320-1327.
- <sup>85</sup> Wu QD, Wang JH, Condrón C, et al. Human neutrophils facilitate tumor cell transendothelial migration. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001; 280: 814-822.
- <sup>86</sup> Nash GF, Walsh DC, Kakkar AK. The role of the coagulation system in tumour angiogenesis. *Lancet Oncol* 2001; 2: 608-613.

- <sup>87</sup> Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002; 420: 860-867.
- <sup>88</sup> Mohle R, Green D, Moore MA, et al: Constitutive production and thrombin-induced release of vascular endothelial growth factor by human megakaryocytes and platelets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 663-668.
- <sup>89</sup> Borsig L, Wong R, Hynes RO, et al: Synergistic effects of L- and P-selectin in facilitating tumor metastasis can involve non-mucin ligands and implicate leukocytes as enhancers of metastasis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 2193-2198.
- <sup>90</sup> Laubli H, Stevenson JL, Varki A, et al: L-selectin facilitation of metastasis involves temporal induction of Fut7-dependent ligands at sites of tumor cell arrest. *Cancer Res* 2006; 66: 1536-1542.
- <sup>91</sup> Abe K, Shoji M, Chen J, et al. Regulation of vascular endothelial growth factor production and angiogenesis by the cytoplasmic tail of tissue factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 8663-8668.
- <sup>92</sup> Borsig L, Wong R, Feramisco J, et al: Heparin and cancer revisited: Mechanistic connections involving platelets, P-selectin, carcinoma mucins, and tumor metastasis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 3352-3357.
- <sup>93</sup> Shoji M, Hancock WW, Abe K, et al: Activation of coagulation and angiogenesis in cancer: Immunohistochemical localization in situ of clotting proteins and vascular endothelial growth factor in human cancer. *Am J Pathol* 1998; 152: 399-411.
- <sup>94</sup> Bromberg ME, Sundaram R, Homer RJ, et al: Role of tissue factor in metastasis: Functions of the cytoplasmic and extracellular domains of the molecule. *Thromb Haemost* 1999; 82: 88-92.
- <sup>95</sup> Ishigami SI, Arai S, Furutani M, et al. Predictive value of vascular endothelial growth factor (VEGF) in metastasis and prognosis of human colorectal cancer. *Br J Cancer* 1998; 78: 1379-1384.
- <sup>96</sup> Ueno T, Toi M, Koike M, et al: Tissue factor expression in breast cancer tissues: Its correlation with prognosis and plasma concentration. *Br J Cancer* 2000; 83: 164-170.
- <sup>97</sup> Han LY, Landen CN, Aparna AK, et al. Preoperative serum tissue factor levels are an independent prognostic factor in patients with ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 755-761.
- <sup>98</sup> Khorana AA, Ahrendt SA, Ryan CK, et al: Tissue factor expression, angiogenesis, and thrombosis in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13:2870-2875.
- <sup>99</sup> Patry G, Hovington H, Larue H, et al. Tissue factor expresión correlates with disease-specific survival in patients with node-negative muscle-invasive bladder cancer. *Int J Cancer* 2008; 122: 1592-1597.
- <sup>100</sup> Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3415-3420.

- <sup>101</sup> Berqqvist D, Agnelli G, Cohen AT, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Eng J Med* 2002; 346: 975-980.
- <sup>102</sup> Rasmussen MS, Jorgensen LN, Wille-Jorgensen P. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvis surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 21: CD004318.
- <sup>103</sup> Verso M, Agnelli G. Venous thromboembolism associated with longterm use of central venous catheters in cancer patients. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3665-3675.
- <sup>104</sup> Otten TR, Stein PD, Patel KC, et al. Thromboembolic disease involving the superior vena cava and brachiocephalic veins. *Chest* 2003; 123: 809-812.
- <sup>105</sup> Tesselaar ME, Ouwertek J, Nooy MA, et al. Risk factors for catheter-related thrombosis in cancer patients. *Eur J Cancer* 2004; 40: 2253-2259.
- <sup>106</sup> Lee AY, Levine MN, Butler G, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of catheter-related thrombosis in adult patients with cancer. *J Clin Oncol* 2006; 20: 1404-1408.
- <sup>107</sup> Shivakumar S, Anderson D, Couban S. Catheter-associated thrombosis in patients with malignancy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4858-4864.
- <sup>108</sup> Akl EA, Kamath G, Yosucio V, et al. Thromboprophylaxis for patients with cancer and central venous catheters: A systematic review and a meta-analysis. *Cancer* 2008; 112: 2483-2492.
- <sup>109</sup> Deitcher SR, Gemes MP. The risk of venous thromboembolic disease associated with adjuvant hormone therapy for breast carcinoma. *Cancer* 2004; 101: 439-449.
- <sup>110</sup> Goldhaber SZ. Tamoxifen: preventing breast cancer and placing the risk of venous thrombosis in perspective. *Circulation* 2005; 111: 539-541.
- <sup>111</sup> Kabbinarar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 60-65.
- <sup>112</sup> Kuenen BC, Levi M, Meijers JC, et al. Potential role of platelets in endothelial damage observed during treatment with cisplatin, gemcitabine, and the angiogenesis inhibitor SU5416. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2192-2198.
- <sup>113</sup> Shah MA, Ilson D, Kelsen DP, et al. Thromboembolic events in gastric cancer: High incidence in patients receiving irinotecan- and bevacizumab- based therapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2574-2576.
- <sup>114</sup> Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, et al. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients. A metaanalysis. *JAMA* 2008; 300: 2277-2285.

- <sup>115</sup> Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: Updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 708-714.
- <sup>116</sup> Haddad TC, Greeno EW. Chemotherapy-induced thrombosis. *Thromb Res* 2006; 118: 555-568.
- <sup>117</sup> Otten HM, Mathijssen J, ten Cate H, et al. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy. An underestimated phenomenon. *Arch Intern Med* 2004; 164: 190-194.
- <sup>118</sup> Levine MN, Hirsh J, et al. The thrombogenic effect of anticancer drug therapy in women with stage II breast cancer. *N Engl J Med* 1988; 318: 404-407.
- <sup>119</sup> Pritchard KI, Paterson AH, Paul NA, et al. Increased thromboembolic complications with concurrent tamoxifen and chemotherapy in a randomized trial of adjuvant therapy for women with breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2731-2737.
- <sup>120</sup> Starling N, Rao S, Cunningham D, et al. Thromboembolism in patients with advanced gastroesophageal cancer treated with anthracycline, platinum, and fluoropyrimidine combination chemotherapy: a report from the UK National Cancer Research Institute Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3786-3793.
- <sup>121</sup> Moore RA, Adel N, Riedel E, et al. High incidence of thromboembolic events in patients treated with Cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3466-3473.
- <sup>122</sup> 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; 160: 809-815.
- <sup>123</sup> Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 585-593.
- <sup>124</sup> Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline: Recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patents with cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5490-5505.
- <sup>125</sup> Lee AYY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation* 2003; 107: 17-21.
- <sup>126</sup> Levitan N, Dowlati A, Remick SC, et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy: Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78: 285-291.

- <sup>127</sup> Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors: Determination of frequency and characteristics. *Thromb Haemost* 2002; 87: 575-579.
- <sup>128</sup> Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer* 2005; 104: 2822-2829.
- <sup>129</sup> Wun T, White R. Venous thromboembolism (VTE) in patients with cancer: epidemiology and risk factors. *Cancer Invest* 2009; 27: 63-74.
- <sup>130</sup> Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, et al. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005; 293: 715-722.
- <sup>131</sup> Chew HK, Wun T, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006; 166: 458-464.
- <sup>132</sup> Thompson CM, Rodgers RL. Analysis of the autopsy records of 157 cases of carcinoma of the pancreas with particular reference to the incidence of thromboembolism. *Am J Med Sci* 1952; 223: 469-476.
- <sup>133</sup> Svendsen E, Karwinski B. Prevalence of pulmonary embolism at necropsy in patients with cancer. *J Clin Pathol* 1989; 42: 805-809.
- <sup>134</sup> Gomes MP, Deitcher SR. Diagnosis of venous thromboembolic disease in cancer patients. *Oncology (Huntington)* 2003; 17: 126-135.
- <sup>135</sup> Stein PD, Beemath A, Meyers FA, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am J Med* 2006; 119: 60-68.
- <sup>136</sup> Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer* 2007; 110: 2339-2346.
- <sup>137</sup> Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving chemotherapy. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 632-634.
- <sup>138</sup> Sorensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH, et al. Prognosis of cancer associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 343: 1846-1850.
- <sup>139</sup> Alcalay A, Wun T, Khatri V, et al. Venous thromboembolism in patients with colorectal cancer: incidence and effect on survival. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1112-1118.
- <sup>140</sup> Chew HK, Wun T, Harvey DJ, et al. Incidence of venous thromboembolism and the impact on survival in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2007; 25: 70-76.
- <sup>141</sup> Rodriguez AO, Wun T, Chew H, et al. Venous thromboembolism in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 105: 784-790.

- <sup>142</sup> Chew HK, Davies AM, Wun T, et al. The incidence of venous thromboembolism among patients with primary lung cancer. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 601-608.
- <sup>143</sup> Khorana AA. Venous thromboembolism and prognosis in cancer. *Khorana AA. Thromb Res* 2010; 125: 490-493.
- <sup>144</sup> Centre for Evidence-Based Medicine de Oxford. Levels of Evidence and Grades of Recommendation. Oxford: Centre for Evidence-Based Medicine. Available at <http://www.cebm.net>.
- <sup>145</sup> Büller HR, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: The Seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 349: 146-153.
- <sup>146</sup> Kearon C, Khan SR, Agnelli G et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8<sup>th</sup> Edition). *Chest* 2008; 133: 454-545.
- <sup>147</sup> Mandala M, Falanga A, Roila F. Management of venous thromboembolism in cancer patients: ESMO clinical recommendations. *Ann Oncol* 2008; 19: 126-127 (Suppl 2).
- <sup>148</sup> Wagman LD, Baird MF, Bennett CL, et al. Venous thromboembolic disease: clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2006; 4: 838-869.
- <sup>149</sup> Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, et al. American society of clinical oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5490-5505.
- <sup>150</sup> Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002; 100: 3484-3488.
- <sup>151</sup> Prandoni P, Trujillo-Santos J, Surico T, et al. Recurrent thromboembolism and major bleeding during oral anticoagulant therapy in patients with solid cancer: findings from the RIETE registry. *Haematologica* 2008; 93: 1432-1434.
- <sup>152</sup> Hutten B, Prins M, Gent M, et al. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio : a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3078-3083.
- <sup>153</sup> Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: A randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1729-1735.
- <sup>154</sup> Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, et al. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006; 12: 389-396.

- <sup>155</sup> Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. 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.
- <sup>156</sup> Hull RD, Pineo GF, Brant RF, et al. Self-managed long-term low-molecular-weight heparin therapy: The balance of benefits and harms. *Am J Med* 2007; 120: 72-82.
- <sup>157</sup> Streiff MB. Diagnosis and initial treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4889-4894.
- <sup>158</sup> Khorana AA. Cancer and thrombosis: implications of published guidelines for clinical practice. *Ann Oncol* 2009; 20: 1619-1630.
- <sup>159</sup> Rana P, Levine MN. Prevention of thrombosis in ambulatory patients with cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4885-4888.
- <sup>160</sup> Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008; 116: 5377-5382.
- <sup>161</sup> Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: A randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol* 2009; 10: 943-949.
- <sup>162</sup> Connolly GC, Khorana AA. Emerging risk stratification approaches to cancer-associated thrombosis: risk factors, biomarkers and a risk score. *Thromb Res* 2010; 125 Suppl. 2: S1-S7.
- <sup>163</sup> Rickles FR. Mechanisms of cancer-induced thrombosis in cancer. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2006; 35: 103-110.
- <sup>164</sup> Zahra S, Anderson J, Stirling D, et al. Microparticles, malignancy and thrombosis. *Br J Haematol* 2011 doi:10.1111/j.1365-2141.2010.08452.x
- <sup>165</sup> Ay C, Pabinger I. Tests predictive of thrombosis in cancer. *Thrombosis Research* 2010; 125: S12-S15.
- <sup>166</sup> Ay C, Simanek R, Vormittag R, et al. High plasma levels of soluble P-selectin are predictive of venous thromboembolism in cancer patients: Results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Blood* 2008; 112: 2703-2708.
- <sup>167</sup> Ay C, Vormittag R, Dunkler D, et al. 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* 2009; 27: 4124-4129.
- <sup>168</sup> Vormittag R, Simanek R, Ay C, et al. High factor VIII levels independently predict venous thromboembolism in cancer patients: the cancer and thrombosis study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29: 2176-2181.

- <sup>169</sup> Ay C, Dunkler D, Simanek R, et al. Prediction of venous thromboembolism in patients with cancer by measuring thrombin generation: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol* 2011. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.8294
- <sup>170</sup> Goerner A: The influence of anti-clotting agents on transplantation and growth of tumor tissue. *J Lab Clin Med* 1930; 16: 369-372.
- <sup>171</sup> Folkman J, Langer R, Linhardt RJ, et al: Angiogenesis inhibition and tumor regression caused by heparin or a heparin fragment in the presence of cortisone. *Science* 1983; 221: 719-725.
- <sup>172</sup> Folkman J, Weisz PB, Joullie MM, et al: Control of angiogenesis with synthetic heparin substitutes. *Science* 1989; 243: 1490-1493.
- <sup>173</sup> Collen A, Smorenburg SM, Peters E, et al: Unfractionated and low molecular weight heparin affect fibrin structure and angiogenesis in vitro. *Cancer Res* 2000; 60: 6196-6200.
- <sup>174</sup> Khorana AA, Sahni A, Altland OD, et al: Heparin inhibition of endothelial cell proliferation and organization is dependent on molecular weight. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 2110-2115.
- <sup>175</sup> Falanga A, Piccioli A. Effect of anticoagulant drugs in cancer. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11: 403-407.
- <sup>176</sup> Abu-Shakra M, Buskila D, Ehrenfeld M, et al. Cancer and autoimmunity: autoimmune and rheumatic features in patients with malignancies. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 433-440.
- <sup>177</sup> Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 838-854.
- <sup>178</sup> Rugiene R, Dadoniene J, Aleknavicius E, et al. Prevalence of paraneoplastic rheumatic syndromes and their antibody profile among patients with solid tumors. *Clin Rheumatol* 2011; 30: 373-380.
- <sup>179</sup> Kiss E, Kovacs L, Szodoray P. Malignancies in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2010; 9: 195-199.
- <sup>180</sup> Zampieri S, Valente M, Adami N, et al. Polymyositis, dermatomyositis and malignancy: a further intriguing link. *Autoimmun Rev* 2010; 9: 449-453.
- <sup>181</sup> Racanelli V, Prete M, Minoia C, et al. Rheumatic disorders as paraneoplastic syndromes. *Autoimmun Rev* 2008; 7: 352-358.
- <sup>182</sup> Andras C, Csiki Z, Ponyi A, et al. Paraneoplastic rheumatic syndromes. *Rheumatol Int* 2006; 26: 376-382.
- <sup>183</sup> Adamus G. Autoantibody targets and their cancer relationship in the pathogenicity of paraneoplastic retinopathy. *Autoimmun* 2009; 8: 410-414.



- <sup>184</sup> Bei R, Masuelli L, Palumbo C, et al. A common repertoire of autoantibodies is shared by cancer and autoimmune disease patients: inflammation in their induction and impact on tumor growth. *Cancer Lett* 2009; 281: 8-23.
- <sup>185</sup> Marmur R, Kagen L. Cancer-associated neuromusculo-skeletal syndromes. *Postgrad Medicine* 2002; 111: 95-102.
- <sup>186</sup> Naschitz JE, Rosner I. Musculoskeletal syndromes associated with malignancy (excluding hypertrophic osteoarthropathy). *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20: 100-105.
- <sup>187</sup> Naschitz JE, Rosner I, Rozenbaum M, et al. Rheumatic syndromes: clues to occult neoplasia. *Semin Arthritis Rheum* 1999; 29: 43-55.
- <sup>188</sup> Chinoy H, Fertig N, Oddis CV, et al. The diagnostic utility of myositis autoantibody testing for predicting the risk of cancer-associated myositis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1345-1349.
- <sup>189</sup> Mimori T, Imura Y, Nakashima R, et al. Autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathy: an update on clinical and pathophysiological significance. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 523-529.
- <sup>190</sup> Saadoun D, Sellam J, Ghillani-Dalbin P, et al. Increased risks of lymphoma and death among patients with non-hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia. *Arch Intern med* 2006; 166: 2101-2108.
- <sup>191</sup> Lleo A, Invernizzi P, Gao B, et al. Definition of human autoimmunity—autoantibodies versus autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2010; 9: A259-A266.
- <sup>192</sup> Gómez-Puerta JA, Cervera R, Espinosa G, et al. Antiphospholipid antibodies associated with malignancies: Clinical and pathological characteristics of 120 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 35: 322-332.
- <sup>193</sup> Schved JF, Dupuy-Fons C, Biron C, et al. A prospective epidemiological study on the occurrence of antiphospholipid antibody: the Montpellier Antiphospholipid (MAP) Study. *Haemostasis* 1994; 24: 175-182.
- <sup>194</sup> Miesbach W, Scharrer I, Asherson R. Thrombotic manifestations of the antiphospholipid syndrome in patients with malignancies. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 840-844.
- <sup>195</sup> Yoon KH, Wong A, Shakespeare T, et al. High prevalence of antiphospholipid antibodies in Asian cancer patients with thrombosis. *Lupus* 2003; 12: 112-116.
- <sup>196</sup> Zuckerman E, Toubi E, Dov Golan T, et al. Increased thromboembolic incidence in anti-cardiolipin-positive patients with malignancy. *Br J Cancer* 1995; 72: 447-451.
- <sup>197</sup> Ozgüroglu M, Arun B, Erzin Y, et al. Serum cardiolipin antibodies in cancer patients with thromboembolic events. *Clin Appl Thromb Hemost* 1999; 5: 181-184.

- <sup>198</sup> Armas JB, Dantas J, Mendonça D, et al. Anticardiolipin and antinuclear antibodies in cancer patients-a case control study. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18: 227-232.
- <sup>199</sup> De Meis E, Monteiro RQ, Levy RA. Lung adenocarcinoma and antiphospholipid antibodies. *Autoimmunity Reviews* 2009; 8: 529-532.
- <sup>200</sup> Bazzan M, Montaruli B, Vaccarino A, et al. Presence of low titre of antiphospholipid antibodies in cancer patients: a prospective study. *Intern Emerg Med* 2009; 4: 491-495.
- <sup>201</sup> Reinstein E, Shoenfeld Y. Antiphospholipid syndrome and cancer. *Clin Rev Allerg Immunol* 2007; 32: 184-187.
- <sup>202</sup> Tincani A, Taraborelli R, Cattaneo R. Antiphospholipid antibodies and malignancies. *Autoimmunity Reviews* 2010; 9: 2000-2002.
- <sup>203</sup> Desai SR. Unsuspected pulmonary embolism on CT scanning: yet another headache for clinicians? *Thorax* 2007; 62: 470-472.
- <sup>204</sup> Engelke C, Rummeny EJ, Marten K. Pulmonary embolism at multi-detector row CT of chest: one-year survival of treated and untreated patients. *Radiology* 2006; 239: 563-575.
- <sup>205</sup> Di Nisio M, Ferrante N, De Tursi M, et al. Incidental venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Thromb Haemost* 2010; 104: 1049-1054.
- <sup>206</sup> Singh R, Sousou T, Mohile S, et al. High rates of symptomatic and incidental thromboembolic events in gastrointestinal cancer patients. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 1879-1881.
- <sup>207</sup> Sun JM, Kim TS, Lee J, et al. Unsuspected pulmonary emboli in lung cancer patients: the impact on survival and the significance of anticoagulation therapy. *Lung cancer* 2010; 69: 330-336.
- <sup>208</sup> 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. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 305-311.
- <sup>209</sup> Dentali F, Ageno W, Pierfranceschi MG, et al. Prognostic relevance of asymptomatic venous thromboembolism in patients with cancer. *Thromb Haemost* 2011; 9: 1081-1083.
- <sup>210</sup> 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; 29: 2405-2409.
- <sup>211</sup> Douma RA, Kok MG, Verberne LM, et al. Incidental venous thromboembolism in cancer patients: prevalence and consequence. *Thromb Res* 2010; e306-e309.

- <sup>212</sup> Lee EY, Kritsaneepaiboon S, Martinez Rios C, et al. Unsuspected pulmonary emboli in pediatric oncology patients: detection with MDCT. *AJR* 2010; 194: 1216-1222.
- <sup>213</sup> Farrell C, Jones M, Girvin F, et al. Unsuspected pulmonary embolism identified using multidetector computed tomography in hospital outpatients. *Clin radiol* 2010; 65: 1-5.
- <sup>214</sup> Dentali F, Ageno W, Becattini C, et al. Prevalence and clinical history of incidental, asymptomatic pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thromb Res* 2010; 125: 518-522.
- <sup>215</sup> Gould MK, Dentali F, Crowther M, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141;e419S-e494S.
- <sup>216</sup> Galli M. Clinical utility of laboratory test used to identify antiphospholipid antibodies and to diagnose antiphospholipid syndrome. *Semin Thromb Haemost* 2008; 34: 329-334.
- <sup>217</sup> Favaloro EJ, Wong RC. Laboratory testing and identification of antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome: a potpourri of problems, a compilation of possible solutions. *Semin Thromb Haemost* 2008; 34: 389-410.
- <sup>218</sup> Bombeli T, Karsan A, Tait JF, et al. Apoptotic vascular endothelial cells become procoagulant. *Blood* 1997; 89: 2429-2442.
- <sup>219</sup> Sugimura M, Donato R, Kakkar W, et al. Annexin V as a probe of the contribution of anionic phospholipids to the procoagulant activity of tumour cell surfaces. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1994; 5: 365-373.