

El Residente

REVISIÓN - OPINIÓN

Estado protrombótico en pacientes con cáncer

Julio César Abitia-Castro,* Samuel Agredano-Pérez,* Ignacio Mariscal-Ramírez,*
Carlos Ronquillo-Carreón,* Guadalupe Villa-Grajeda,* Arnulfo Hernán Nava-Zavala,^{+,**}
Benjamín Rubio-Jurado,^{**,***}

RESUMEN. Las neoplasias son un grupo de enfermedades generadas por alteraciones en los mecanismos de crecimiento, diferenciación y muerte celular. Tienen importancia clínica y epidemiológica por su incidencia y mortalidad. La diversidad clínica y biológica de los cánceres depende principalmente del origen celular y su diferenciación; estos cambios son la expresión de alteraciones moleculares que generan un panorama complejo de perfiles clínicos, bioquímicos y morfológicos. El cáncer está asociado a un estado hipercoagulable y sólo algunos pacientes desarrollarán un evento trombótico. Existen múltiples factores que influyen sobre la incidencia de trombosis: enfermedad avanzada, presencia de un catéter central, quimioterapia, tipo de neoplasia, cirugía, entre otros. Los elementos biológicos relacionados con este estado hipercoagulable son: anormalidades de la pared vascular, del flujo sanguíneo y componentes sanguíneos (factor tisular, trombina); activación de la hemostasia y factores de crecimiento celular. Las células tumorales perpetúan este estado por la liberación de factor tisular, procoagulante del cáncer, citocinas proinflamatorias, factores de crecimiento, activación celular, que generan mecanismos biológicos como activación de la coagulación, inflamación, trombosis, crecimiento tumoral, migración, angiogénesis y metástasis tumoral; estos mecanismos se encuentran relacionados con la respuesta al tratamiento, progresión y supervivencia de los pacientes. El estudio de la actividad de la coagulación en casos con sospecha de enfermedad trombótica se realiza de manera convencional con la prueba de dímero-D que explora la fase fibrinolítica de la coagulación. Esta prueba es rutinaria para el estudio de trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar. Se debe evaluar en estos pacientes la presencia de factores asociados a trombosis o estado hipercoagulable, la frecuencia de trombosis, determinar el impacto clínico, así como conocer el perfil de biomarcadores relacionados con la activación biológica del sistema de la coagulación, y correlacionar la positividad y negatividad de éstos con el desenlace clínico. En nuestra población, es conveniente profundizar en el estudio de los factores relacionados con trombosis presentes e insistir en la

* Servicio de Oncología, UMAE HE CMNO IMSS. Guadalajara.

* UMAE HE CMNO IMSS. Guadalajara. Programa Internacional Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Guadalajara.

** Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, UMAE HE CMNO IMSS. Guadalajara.

*** Servicio de Hematología, UMAE HE CMNO IMSS. Guadalajara.

Correspondencia

Dr. en C. Benjamín Rubio Jurado

Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica. UMAE Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional de Occidente del IMSS.

E-mail: rubio@oncologia.org.mx

Conflicto de intereses:

Todos los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses con respecto a la publicación de este artículo.

Recibido: 31 de agosto de 2015. Aceptado con modificaciones: 28 de octubre de 2015

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: www.medigraphic.com/elresidente

adecuada estratificación del riesgo de trombosis que permita de manera certera proponer medidas profilácticas en forma primaria y secundaria.

Palabras clave: Cáncer, estado protrombótico, tromboembolia pulmonar, trombosis venosa profunda.

ABSTRACT. *Neoplasms are a group of diseases generated by alterations in the mechanisms of growth, differentiation and cell death. They have clinical and epidemiological importance due to its incidence and mortality. Clinical and biological diversity of cancers depends primarily on the cellular origin and differentiation; these changes are the expression of molecular alterations that create a complex panorama of clinical, biochemical and morphological profiles. Cancer is associated with a hypercoagulable state and only some patients develop a thrombotic event. There are multiple factors that influence the incidence of thrombosis: advanced disease, presence of a central catheter, chemotherapy, type of tumor, surgery, among others. Biological elements related to this hypercoagulable state are: abnormalities of the vascular wall, blood flow and blood components (tissue factor, thrombin); activation of hemostasis and cell growth factors. Tumor cells perpetuate this state by the release of tissue factor, cancer procoagulant, proinflammatory cytokines, growth factors, cell activation, that generate biological mechanisms like: activation of coagulation, inflammation, thrombosis, tumor growth, migration, angiogenesis and tumor metastasis; these mechanisms are related to treatment response, progression and patient survival. The study of coagulation activity in suspected cases of thrombotic disease is performed conventionally with the D-dimer test that explores the fibrinolytic phase of coagulation. This test is routine for the study of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. This should be evaluated in those patients associated with the presence of thrombosis or hypercoagulable state factors, the frequency of thrombosis determine the clinical impact as well as knowing the profile of biomarkers related to biological activation of the coagulation system, and correlate positivity and negativity of these with the clinical outcome. In our population, it is convenient to deepen the study of factors associated with thrombosis present and insist on proper risk stratification of thrombosis that allows an accurate way to propose preventive measures in primary and secondary form.*

Key words: Cancer, prothrombotic state, pulmonary embolism, deep vein thrombosis.

INTRODUCCIÓN

El cáncer es un estado protrombótico adquirido asociado con un riesgo mayor de trombosis. Estos pacientes manifiestan cambios en el mecanismo hemostático e interacciones de la célula tumoral con células sanguíneas y endoteliales.

En los pacientes con cáncer, las complicaciones tromboembólicas son la segunda causa de muerte, uno de cada siete pacientes con cáncer hospitalizados muere de tromboembolia pulmonar. La tromboembolia pulmonar se puede encontrar en 50% de las necropsias. La presencia de trombosis empeora el pronóstico del cáncer; afecta negativamente la supervivencia de los pacientes, es tan baja como 12% al año, comparada con la de pacientes sin trombosis que puede llegar a 36%.

La trombosis venosa profunda es la complicación más frecuente. Se puede presentar durante el diagnóstico y los tres meses iniciales del tratamiento con quimioterapia.

Las neoplasias están asociadas con un estado hipercoagulable y 15% de todos los pacientes

con cáncer desarrollarán un episodio de trombosis.¹ Los factores que influyen son enfermedad avanzada, presencia de un catéter central, tratamiento con quimioterapia y tipo de neoplasia.² En las neoplasias se encuentran anormalidades de la pared vascular, del flujo sanguíneo y de los componentes de la sangre, principios de la tríada de Virchow.^{3,4} El estado procoagulable del cáncer es mantenido por mecanismos celulares como: a) capacidad de producir y activar moléculas procoagulantes y fibrinolíticas, y b) interacciones celulares (monocitos, plaquetas, célula endotelial).⁵ La actividad protrombótica directa más importante de la célula neoplásica es la expresión de factor tisular.³

La coagulación y las neoplasias se encuentran relacionadas mediante la presencia de factor tisular y trombina.⁶

La trombina tiene efecto sobre el crecimiento tumoral y metástasis. Interviene en la formación del coágulo mediante la activación de plaquetas y directamente por generación de fibrina, en la vía final de la coagulación; los efectos de trombina sobre el cáncer son mediados por

angiogénesis; en respuesta al daño tisular promueve proliferación y migración de células endoteliales al sitio de daño, en el microambiente tumoral promueve formación de nuevos vasos, mediante la liberación de VEGF de los gránulos alfa de las plaquetas.⁶

El factor tisular se encuentra normalmente en el endotelio y constituye la principal fuente como agente trombogénico.⁷ Hay factor tisular soluble o en micropartículas derivado de leucocitos (principalmente monocitos).⁸ El factor tisular no es expresado en condiciones de reposo, se expresa bajo condiciones proinflamatorias; es sobreexpresado por influencia del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) e interleucina (IL) 1 β , que se liberan cuando existe daño de la membrana celular³ o durante la apoptosis.⁹ Previo a la fragmentación del ADN, la membrana celular expone fosfatidilserina, la cual actúa como un potente cofactor del factor tisular. La actividad de factor tisular y generación de trombina es directamente proporcional al grado de apoptosis.⁹

Se identifican otros elementos protrombóticos de células tumorales como el procoagulante del cáncer, una cisterna-proteasa, que se une al factor X, independiente a la presencia del factor VII, se ha encontrado en células de trofoblasto y en blastos de leucemia promielocítica,³ y el receptor del factor V en células plasmáticas. Las células tumorales expresan proteínas del sistema fibrinolítico, como los activadores del plasminógeno (u-PA, t-PA) e inhibidores del activador del plasminógeno (PAI-1, PAI-2);⁵ la actividad fibrinolítica se encuentra deteriorada, y favorece un mecanismo protrombótico como en los casos de leucemia mieloides y linfoides tipo T.

Manifestaciones clínicas trombóticas

Éstas pueden presentarse como trombosis arterial o venosa, tromboflebitis migratoria, endocarditis trombótica no bacteriana, microangiopatía trombótica, coagulación intravascular diseminada,¹ trombosis relacionada al catéter,

enfermedad veno-oclusiva hepática.¹⁰

En los pacientes que presentan trombosis considerada idiopática, puede detectarse una neoplasia epitelial o hematológica en los primeros seis a 12 meses después del episodio de trombosis, con una razón de momios de 2.09 cuando se compara con neoplasias en sujetos sin episodio previo de trombosis.³ De los pacientes con trombosis venosa profunda o tromboembolia pulmonar, 20% presentarán una neoplasia.¹⁰ Puede detectarse un estado subclínico hipercoagulable con alteraciones laboratoriales que demuestran un proceso de activación de la coagulación sin manifestaciones clínicas de trombosis.⁵ Las alteraciones más comunes son aumento en los niveles séricos de fibrinógeno, productos de degradación de la fibrina, elevaciones de factores de la coagulación (factores V, VIII, IX, X) y trombocitosis.⁵

La tendencia a trombosis de los pacientes con cáncer puede aumentar por la presencia de factores intercurrentes, adquiridos o hereditarios,¹¹ dado que estos enfermos también se someten a la consideración actual de la patogénesis de trombosis, como un modelo multicausal.^{12,13}

Quimioterapia

Este tratamiento aumenta el riesgo para trombosis. La incidencia de trombosis en sujetos con quimioterapia es de 10.9% anual. El paciente con cáncer tiene cuatro veces más riesgo que la población de presentar trombosis; cuando recibe quimioterapia el riesgo puede aumentar hasta seis veces; y se asocia a mayor incidencia, con edad avanzada y sexo masculino.

La quimioterapia induce un estado protrombótico por distintos mecanismos:¹⁰

- Daño vascular directo.
- Incremento de niveles de moléculas procoagulantes y disminución de moléculas anticoagulantes naturales.
- Inducción de apoptosis en células tumorales y del endotelio, lo que provoca liberación de citoquinas proinflamatorias y sobreexpresión del factor tisular.

- d) Activación plaquetaria.
- e) Expresión de factor tisular en células del sistema monocito-macrófago.¹⁰

Algunos medicamentos se asocian a trombosis, entre ellos L-asparaginasa y tamoxifeno. Éstos favorecen la disminución de proteínas anticoagulantes naturales como antitrombina III y proteína S.¹⁴ Daño endotelial se ha documentado con bleomicina, doxorrubicina¹⁵ y talidomida. La hepatotoxicidad afecta la síntesis de anticoagulantes naturales, proteína C, proteína S y antitrombina III.¹

EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA COAGULACIÓN MEDIANTE LA PRUEBA DE DíMERO-D

El dímero-D (DD) es un marcador de fibrinólisis y se detecta en pacientes que son portadores de trombosis.¹⁶ En una prueba de DD se determinan cuantitativamente productos de degradación de la fibrina en el plasma humano.^{1,17} Cuando se somete a la acción de la trombina, el fibrinógeno genera la red de fibrina. Está formado por una estructura tridimérica: tiene dos dominios laterales (D) y un dominio central (E); el fibrinopéptido A y fibrinopéptido B se encuentran en el dominio E. Los fragmentos E y DD son el resultado final de la degradación de la fibrina.¹⁸

El DD está constituido por dos subunidades idénticas derivadas de dos moléculas de fibrinógeno. Su vida media aproximada es de ocho horas; se depura por vía urinaria por acción del sistema reticuloendotelial.¹⁹ El uso como auxiliar diagnóstico de DD para trombosis venosa profunda (TVP) y trombosis pulmonar (TP) es de manera consistente. Los protocolos diagnósticos para tromboembolia pulmonar incluyen un cuestionario de probabilidad clínica,²⁰ además de ultrasonido Doppler de miembros inferiores, arteriografía pulmonar y tomografía computada espiral. Esta última con sensibilidad reportada desde 53 hasta 100% y especificidad de 81 a 100%. La prueba de ensayo inmunoenzimático (ELISA) para determinar niveles en plasma de DD muestra una sensibilidad y un valor predictivo negativo de 96%, con un umbral de 0.5 µg/mL.²¹

EVALUACIÓN DEL RIESGO TROMBÓTICO EN PACIENTES CON CÁNCER

Se recomienda determinar el riesgo de tromboembolismo venoso e identificar pacientes con riesgo alto mediante un modelo predictivo, el cual se obtuvo del estudio de 2,701 pacientes y después validado en un grupo de 1,365 sujetos de un registro prospectivo. Las nuevas guías de la Sociedad Americana de Oncología Clínica no recomiendan el uso de biomarcadores únicos para la determinación del riesgo como utilidad en la identificación de pacientes con alto riesgo.²²

El modelo predictivo para estimar riesgo (RAM) reúne las características indicadas en el cuadro I.²³

El grupo de Vienna CATS ha propuesto la expansión de esta calificación de riesgo, incorporando dos biomarcadores: DD y P-selectina soluble. En este modelo de riesgo, la probabilidad acumulada de tromboembolismo venoso posterior a seis meses en pacientes con riesgo alto (> 5) fue de 35%, 10.3% de éstos con riesgo intermedio (puntaje de 2) y sólo 1% en casos con puntaje de 0. La validación se encuentra aún en espera. Cabe mencionar que la prueba P-selectina no se encuentra disponible en la mayoría de los centros hospitalarios y su aplicabilidad

Cuadro I. Modelo de riesgo para tromboembolismo.

	Puntaje
Sitio de la neoplasia	2
Muy alto riesgo: estómago, páncreas	
Alto riesgo: pulmón, linfoma, ginecológicos, vejiga, testículo	1
Plaquetas prequimioterapia > 350 mil cel/uL	1
Hemoglobina < 10g/dL	1
Leucocitos prequimioterapia < 11 mil cel/uL	1
IMC > 35 kg/m ²	1
Clasificación del riesgo	
Riesgo alto	> 3
Riesgo intermedio	1 – 2
Bajo riesgo	0

Modificado de: Streiff MB et al. NCCN.²³

clínica está limitada mientras que la prueba de DD está disponible en la mayoría de los laboratorios.²⁴ Otras sustancias como las interleucinas (IL) se han estudiado; sin embargo, no se ha demostrado correlación con los eventos de tromboembolismo, sólo en pacientes con cáncer de colon los niveles elevados de IL-6, IL-8 e IL-11 fueron asociados con peor pronóstico.²⁵

Es importante que los pacientes reciban la educación en salud sobre el riesgo de tromboembolismo venoso, particularmente aquéllos con riesgo elevado. Este enfoque ha sido innovado y adoptado por el Centro Regional de Cáncer de Ottawa, donde han creado un sistema electrónico que calcula el riesgo individual en tiempo real y notifica al personal de salud para la educación pertinente del paciente sobre los factores de riesgo.²⁶

Lo más prometedor de la estratificación de riesgo es la selección de pacientes para tromboprofilaxis. Dos análisis recientes sugieren que el puntaje de riesgo es un factor predictivo del beneficio de la tromboprofilaxis. En este análisis aproximadamente el 12% de la población fue definida como de alto riesgo (puntaje > 3). En este subgrupo, las tasas de tromboembolismo venoso (TEV) fue de 11.1% en el grupo placebo y 4.5% en el grupo que recibió nadroparina y así el número necesario a tratar (NNT) para prevenir un evento fue de 15, una reducción significativa comparada con el estudio de la población total en el cual el NNT fue de 50. En los pacientes con riesgo bajo el beneficio de la profilaxis fue mínima (NNT = 77).²⁷

Estado protrombótico en cáncer de mama

Los pacientes con cáncer de mama son susceptibles a eventos trombóticos; las células tumorales activan directamente la cascada de la coagulación estimulando células mononucleares, síntesis y sobreexpresión de varios procoagulantes, activación de protrombina, activación de fibrinógeno y generación de fibrina. La trombosis confiere mayor riesgo de morbilidad y mortalidad de la enfermedad; el 15% de los pacientes con

cáncer de mama se presentan con trombosis.²⁸ El riesgo varía en enfermedad temprana o avanzada.²⁹ El tratamiento también confiere riesgo de trombosis: quimioterapia y tratamiento hormonal con tamoxifeno; el procedimiento quirúrgico implica reposo, inmovilización, además del tipo de anestesia a utilizar.³⁰ La quimioterapia inflama o activa el endotelio y libera micropartículas, además de las micropartículas de los leucocitos circulantes, éstas proporcionan factor tisular y se genera activación de la coagulación. El tratamiento hormonal con tamoxifeno tiene riesgo de trombosis en mujeres mayores de 40 años.³¹

Estado protrombótico en cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón confiere un incremento en el riesgo de desarrollar un evento trombótico. El adenocarcinoma tiene mayor riesgo de desarrollar estado protrombótico que los pacientes con cáncer de pulmón escamoso y dos veces más en casos con histología de células no pequeñas que en los de células pequeñas.³² Estos pacientes presentan 15 a 20% de trombosis venosa y 1 a 3% de trombosis arterial. Estos eventos se pueden presentar en los primeros tres meses del diagnóstico de la enfermedad aunado a los riesgos que pueden surgir si se realizan procedimientos quirúrgicos e invasivos.³³ Los procedimientos quirúrgicos aumentan el riesgo trombótico, como se ha visto en otras neoplasias e incluso en pacientes sin cáncer.³⁴ El tratamiento con quimioterapia especialmente, con platino, aumenta el riesgo de trombosis ya sea arterial o venosa (10.2 de incidencia acumulada por año en pacientes asiáticos); el uso de este medicamento es un predictor de trombosis,³⁵ y la supervivencia global de los pacientes complicados con trombosis es menor que en los pacientes sin trombosis (cuatro frente a 17 meses, respectivamente).³⁶

Estado protrombótico en cáncer de colon

Pacientes con cáncer colorrectal presentan un riesgo elevado de sufrir tromboembolismo venoso.

so. Recientemente, las guías internacionales han recomendado la profilaxis de los pacientes después de la cirugía y durante la quimioterapia.³⁷ Diversos estudios han determinado el riesgo absoluto y relativo de tasas de tromboembolismo en estos enfermos de acuerdo con el estadio de Dukes, intervención quirúrgica y quimioterapia y han mostrado que la incidencia varía depen-

diendo de los factores previamente mencionados. Se ha demostrado que pacientes clasificados como Dukes A tienen un riesgo bajo de incidencia de tromboembolismo venoso a los seis meses; todos los eventos ocurren dentro de los 28 días posteriores a la cirugía; comparados con aquellos clasificados como Dukes B y Dukes C, en quienes el riesgo a los seis meses fue de 2%.³⁸

BIBLIOGRAFÍA

1. Falanga A. Thrombophilia in cancer. *Semin Thromb Haemost.* 2005; 31: 104-110.
2. Komrokji RS, Uppal NP, Khorana AA, Lyman GH, Kaplan KL, Fisher RI et al. Venous thromboembolism in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2006; 47: 1029-1033.
3. Kwaan HC, Parmar S, Wang J. Pathogenesis of increased risk of thrombosis in cancer. *Semin Thromb Haemost.* 2003; 29 (3): 283-290.
4. Kyrle PA, Eichinger S. Deep vein thrombosis. *Lancet.* 2005; 365: 1163-1174.
5. López-Pedrerá C, Barbarrola N, Velasco F. Patogenia de la trombosis asociada a enfermedades neoplásicas: implicaciones terapéuticas. *Med Clin (Barc).* 2004; 122 (5): 190-196.
6. Rickles FR, Steven PS, Fernandez PM. Tissue factor, thrombin, and cancer. *Chest.* 2003; 124: 58S-68S.
7. Day SM, Reeve JL, Pedersen B et al. Macrovascular thrombosis is driven by tissue factor derived primarily from the blood vessel wall. *Blood.* 2005; 105: 192-198.
8. Butenas S, Bouchard BA, Brummel-Ziedins KE, Parhami-Seren B, Mann KG. Tissue factor activity in whole blood. *Blood.* 2005; 105: 2764-2770.
9. Wang J, Weiss I, Svoboda K, Kwaan HC. Thrombogenic role of cells undergoing apoptosis. *Br J Haematol.* 2001; 115: 382-391.
10. Haddad TC, Greeno EW. Chemotherapy-induced thrombosis. *Thrombosis Res.* 2006; 118 (5): 555-568.
11. Rubio-Jurado B, Salazar-Páramo M, Medrano-Muñoz F, González-Ojeda A, Nava A. Trombophilia, autoinmunidad y tromboprofilaxis perioperatoria. *Cir Ciruj.* 2007; 75 (4): 313-321.
12. Hertzberg MS. Genetic testing for thrombophilia mutations. *Semin Thromb Hemost.* 2005; 31: 33-38.
13. Mannucci PM. Genetic hypercoagulability: prevention suggests testing family members. *Blood.* 2001; 98: 21-22.
14. Cushman M, Costantino JP, Bovill EG, Wickerham DL, Buckley L, Roberts JD et al. Effect of tamoxifen on venous thrombosis risk factors in women without cancer: the breast cancer prevention trial. *Br J Haematol.* 2003; 120: 109-116.
15. Chow AY, Chin C, Dahl G, Rosenthal DN. Anthracyclines cause endothelial injury in pediatric cancer patients: a pilot study. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 925-928.
16. Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood.* 2009; 113 (13): 2878-2887.
17. Wells ADR, Rodger M et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 2003; 349: 1227-1235.
18. Bockenstedt P. D-dimer in venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2003; 349: 1203-1204.
19. Kelly JRA, Roger RL, Hunt BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Arch Inter Med.* 2002; 162: 747-756.
20. Laporte S, Mismetti P. Epidemiology of thrombotic risk factors: the difficulty in using clinical trials to develop a risk assessment model. *Crit Care Med.* 2010; 38 (2 suppl): S10-S17.
21. Friera-Reyes A, Ruiz-Giménez N, Domínguez L, Pérez-Amor E, Suárez C. Usefulness of fast ELISA determination of D-dimer levels for diagnosing pulmonary embolism in an emergency room. *Arch Bronconeumol.* 2005; 41 (9): 499-504.
22. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, Balaban EP et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013; 31: 2189-2204.
23. Streiff MB et al. NCCN Clinical Practice Guidelines on Venous Thromboembolic Disease. 2013. Available in: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vte.pdf
24. Ay C, Dunkler D, Marosi C, Chiriac AL, Vormittag R, Simanek R et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood.* 2010; 116: 5377-5382.
25. Reitter EM, Ay C, Kaider A, Pirker R, Zielinski C, Zlabinger G et al. Interleukin levels and their potential association with venous thromboembolism and survival in cancer patients. *Clin Exp Immunol.* 2014; 177 (1): 253-260.
26. Lustig DB, Wells P, Rodriguez R, Dao I. Implementing a computerized care process management system to determine the feasibility of utilizing, and concomitantly validating, a prediction tool for the risk of venous thromboembolism in cancer patients. American Society of Hematology. New Orleans, LA: Blood; 2013.
27. Verso M, Agnelli G, Barni S, Gasparini G, Labianca R. A modified Khorana risk assessment score for venous

- thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy: the protecht score. *Intern Emerg Med.* 2012; 7: 291-292.
28. Schmitt M, Kuhn W, Harbeck N, Graeff H. Thrombophilic state in breast cancer. *Semin Thromb Hemost.* 1999; 25 (2): 157-166.
29. Caine GJ, Stonelake PS, Rea D, Lip GY. Coagulopathic complications in breast cancer. *Cancer.* 2003; 98 (8): 1578-1586.
30. Iqbal J, Ginsburg OM, Wijeratne TD, Howell A, Evans G, Sestak I et al. Endometrial cancer and venous thromboembolism in women under age 50 who take tamoxifen for prevention of breast cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2012; 38 (4): 318-328.
31. Hussain T, Kneeshaw PJ. Stopping tamoxifen peri-operatively for VTE risk reduction: a proposed management algorithm. *Int J Surg.* 2012; 10 (6): 313-316. Epub 2012 May 16. doi: 10.1016/j.ijsu.2012.05.001.
32. Tesselaar ME, Osanto S. Risk of venous thromboembolism in lung cancer. *Curr Opin Pulm Med.* 2007; 13 (5): 362-367.
33. Kyriazi V, Theodoulou E. Assessing the risk and prognosis of thrombotic complications in cancer patients. *Arch Pathol Lab Med.* 2013; 137 (9): 1286-1295.
34. Hussain T, Kneeshaw PJ. Stopping tamoxifen peri-operatively for VTE risk reduction: a proposed management algorithm. *Int J Surg.* 2012; 10 (6): 313-316.
35. Lee YG, Lee E, Kim I, Lee KW, Kim TM, Lee SH et al. Cisplatin-based chemotherapy is a strong risk factor for thromboembolic events in small-cell lung cancer. *Cancer Res Treat.* 2015; 47: (4): 670-675.
36. Kourelis TV, Wysokinska EM, Wang Y, Yang P, Mansfield AS, Tafur AJ. Early venous thromboembolic events are associated with worse prognosis in patients with lung cancer. *Lung Cancer.* 2014; 86 (3): 358-362.
37. Kawai K, Watanabe T. Colorectal cancer and hypercoagulability. *Surg Today.* 2014; 44 (5): 797-803.
38. Walker AJ, West J, Card TR, Humes DJ, Grainge MJ. Variation in the risk of venous thromboembolism in people with colorectal cancer: a population-based cohort study from England. *J Thromb Haemost.* 2014; 12 (5): 641-649.