

ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

В ГРУППАХ ВЫСОКОГО РИСКА

Венозные тромбозы/тромбоэмболии (ВТЭ) являются частым осложнением и признаются одной из основных причин смертности у пациентов с опухолями. Обычно у онкологических больных имеется несколько факторов риска развития венозного тромбоза, в том числе операция, иммобилизация, наличие центрального катетера, химиотерапия. Эффективная профилактика и лечение ВТЭ снижают уровень заболеваемости и смертности, а также улучшают качество жизни онкологических больных. Низкомолекулярные гепарины (НМГ) являются эффективными и безопасными средствами для профилактики и лечения ВТЭ при раке.

Ключевые слова: онкология, тромбозы, профилактика, низкомолекулярные гепарины, бемипарин.

V.V. PTUSHKIN, MD, Prof.

PREVENTION OF THROMBOTIC COMPLICATIONS IN CANCER PATIENTS IN HIGH-RISK GROUPS

Venous thromboembolism (VTE) is a common complication in patients with malignant disease. Cancer-associated thrombosis is a major cause of morbidity and mortality in patients with cancer. Several risk factors for developing venous thrombosis usually coexist in cancer patients including surgery, hospital admissions and immobilization, the presence of an indwelling central catheter, chemotherapy. Effective prophylaxis and treatment of VTE reduced morbidity and mortality, and improved quality of life. Low-molecular-weight heparin (LMWH) is preferred as an effective and safe means for prophylaxis and treatment of VTE.

Keywords: oncology, thrombosis, prophylaxis, low molecular weight heparins, bemiparin.

Нарушения свертывающей системы крови и их последствия (тромбозы и геморрагии) составляют значимую долю причин смерти больных с онкологическими заболеваниями. Известно, что тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) является причиной смерти до 15% больных, госпитализированных в связи с опухолью [1]. Существенная часть онкологических больных с фатальными ТЭЛА имеют опухоль ограниченного размера или метастатический процесс минимальной распространенности, то есть речь идет о пациентах с высоким шансом на излечение или длительную жизнь. По данным различных исследователей, от 4 до 20% всех онкологических больных сталкиваются с клиническими проявлениями венозного тромбоэмболизма (тромбозы вен и/или ТЭЛА) [2, 3]. В то же время абсолютная частота данного осложнения при раке широко колеблется: она может быть как стандартной для здоровой популяции (ранний рак молочной железы – менее 1%), так и сверхвысокой, составляя 30,7% при метастатическом раке поджелудочной железы [2]. Эти различия отражают наличие большого числа факторов, которые влияют на риск развития ВТЭ в гетерогенной популяции.

Что же определяет наклонность онкологических больных к тромбозам? В целом ряде случаев это сочетание причин. Многие клетки рака продуцируют тканевый тромбопластин и опухолевый прокоагулянт (цистеиновая транспептидаза) [4]. Борьба организма с опухолью сопровождается ростом содержания иммуномодуляторов (фактор некроза опухоли, интерлейкины, интерферон-гамма),

обладающих провоспалительным действием и способных повреждать эндотелий, снижая его противотромботические свойства. В значительной мере увеличивают риск тромбоза оперативные вмешательства. Как сама операция, так и длительный послеоперационный период являются хорошо известными факторами риска развития ВТЭ. Онкологические больные, перенесшие хирургическое вмешательство, несмотря на профилактику, подвержены повышенному риску возникновения ВТЭ, особенно в возрасте старше 60 лет (ОР = 2,6; 95% ДИ 1,2–5,7), при наличии предшествующих эпизодов ВТЭ (ОР = 6; 95% ДИ 2,1–6,8), распространенных стадий рака (ОР = 2,7, 95% ДИ, 1,4–5,2), анестезии более 2 ч (ОР = 4,5, 95% ДИ, 1,1–19) и отсроченной активизации [5]. Кроме того, повышают риск тромбозов цитостатическая и гормональная терапия, повреждающая как эндотелий, так и опухолевые клетки с выходом прокоагулянтных субстанций в кровоток [6]. Рост опухоли может создавать условия для тромбообразования за счет замедления кровотока при сдавлении сосудов и их инфильтрации.

Венозная тромботическая болезнь у больных с распространенными опухолями повышает риск смерти в течение полугода на 60% в сравнении с пациентами сходной распространенности рака, но не имеющими тромботических осложнений [7]. Это статистически значимо снижает медиану общей выживаемости, а также увеличивает затраты, связанные с лечением. В 2002 г. стоимость госпитализации онкологического больного, у которого развился тромбоз глубоких вен, в среднем составила

20 065 долл. США [8], что существенно дороже, чем госпитализация пациента без опухоли (7 712–10 804 долл. США) за аналогичный эпизод) [9].

Все эти наблюдения остро ставят вопрос о разработке эффективных методов предотвращения тромбообразования у онкологических больных. Трудности в реализации наиболее эффективной, фармакологической стратегии профилактики заключены в повышении риска кровотечений. Проводимые исследования показывают, что эффективность применения антикоагулянтов у онкологических больных ниже, а риск кровотечений выше в сравнении с лицами, не имеющими опухоли.

ПРОФИЛАКТИКА В ГРУППАХ МАКСИМАЛЬНОГО РИСКА

Госпитализированные больные. Факт госпитализации у онкологических больных может увеличить риск тромбозов за счет эффекта иммобилизации, катетеризации центральной вены и проведения потенциально тромбогенного лечения (химиотерапия) даже без оперативного вмешательства [10]. Если онкологические больные госпитализируются по общетерапевтическим показаниям, то максимальным дополнительным риском для них являются терминальные стадии застойной сердечной недостаточности, хронические обструктивные заболевания легких и сепсис. Добавление к этой комбинации преклонного возраста и тромботической болезни в анамнезе делает риск тромбозов чрезвычайно высоким.

В нескольких контролируемых исследованиях применение нефракционированных (НГ) или низкомолекулярных гепаринов (НМГ) [11] позволяло снизить частоту тромбозов/тромбоэмболий в сравнении с плацебо в группе общетерапевтических больных. В самом крупном исследовании PREVENT, включавшем 3 706 пациентов, назначение дальтепарина позволило практически вдвое (5,0 против 2,8%) снизить частоту симптоматических тромбозов или смерти в сравнении с плацебо ($p = 0,0015$). Двое больных в контрольной группе (ни одного в группе дальтепарина) к концу исследования погибли от тромбоэмболии легочной артерии. В исследовании по прямому сравнению НГ и НМГ (эноксапарин) у 877 госпитализированных больных применение низкомолекулярного гепарина сопровождалось, по данным венографии, значимо меньшей частотой тромбозов, а также гибели больных (15 против 22% $p = 0,04$) [12]. Использование фондапаринукса (ингибитора фактора Ха) оказалось также успешным у госпитализированных больных с высоким риском тромбозов. Применение данного препарата или плацебо у 849 пациентов сопровождалось снижением частоты симптоматических венозных тромбозов в группе антикоагулянта до 5,6% (10,5% в контрольной группе) [13]. Фатальные тромбоэмболии имели место у 5 больных в группе плацебо и ни у одного пациента в группе фондапаринукса. В то же время во всех этих исследованиях подавляющее большинство больных не имели опухолей, и узконаправленных исследований в группах госпитализированных больных с неоплазиями до настоящего времени не проводилось.

ПРОФИЛАКТИКА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ТРОМБОЗОВ/ЭМБОЛИЙ

Оперативные вмешательства значительно увеличивают вероятность тромботических осложнений. Длительная иммобилизация больных и выброс тканевого тромбопластина в кровоток при иссечении тканей существенно активируют систему свертывания. Данные сравнительного исследования, проведенного в Швейцарии, говорят о том, что риск тромбозов после операции у онкологических больных в сравнении с пациентами без опухоли повышается в 2–3 раза, а ТЭЛА в 6,7 раза [14]. Эти данные были подтверждены во многих других исследованиях. По мнению некоторых авторов, операции среднего или низкого риска тромбозов/эмболий в том случае, если их выполняют больным с опухолями, следует относить к категории высокого риска этих осложнений, сопоставимого с ортопедическими вмешательствами. Эти данные послужили основой для проверки различных методов профилактики тромбообразования. Самым эффективным из них и единственным значимо снижающим летальность от тромбоэмболических осложнений явилось применение гепаринов. Добавление к гепаринам механических средств профилактики (градуированное компрессионное белье, перемежающаяся пневмокомпрессия) увеличивало эффективность последних в группах максимального риска. Многочисленные исследования по применению гепаринов низкой или сверхнизкой молекулярной массы и фондапаринукса (искусственный участок молекулы гепарина) позволили существенно расширить группу препаратов для послеоперационной профилактики.

Венозная тромботическая болезнь у больных с распространенными опухолями повышает риск смерти в течение полугода на 60% в сравнении с пациентами сходной распространенности рака, но не имеющими тромботических осложнений

В дальнейшем было проведено еще несколько исследований, направленных на определение оптимальной длительности проведения профилактики после операций у онкологических больных. Эта проблема стала обсуждаться после получения данных о сохранении активации системы свертывания (повышения уровня D-димера) на протяжении 2–3 недель после хирургического вмешательства [15]. Попытки увеличить длительность терапии были предприняты в рандомизированном контролируемом исследовании FAME. Больным после больших операций на брюшной полости был назначен дальтепарин в дозе 5000 единиц в сутки в течение одной недели или четырех недель. На 28-й день пациентам проводилась билатеральная венография для детекции тромбоза глубоких вен нижних конечностей (ТГВ). Отдельно анализировалась подгруппа больных, включавшая 198 пациентов с опухолевыми заболеваниями. В этой подгруппе увеличение длительности послеоперационной профилактики с

одной до четырех недель снизило частоту подтвержденных тромбозов с 19,6 до 8,8%, а также значимо снизило частоту проксимальных тромбозов глубоких вен голени (с 10,4 до 2,2–80% снижение риска, $p = 0,02$), что является особенно важным в связи с увеличенным риском тромбоэмболии именно при последнем варианте тромбозов [16]. В аналогичном исследовании с использованием эноксапарина (ENOXACAN 2) увеличение длительности профилактики с 6–10 дней до 28 дней после абдоминального оперативного вмешательства у больных с неоплазиями значимо снизило частоту тромбоэмболий. Частота тромбозов глубоких вен голени/тромбоэмболий к 30-му дню после операции составила 12% при кратком назначении НМГ и 4,8% при длительном их назначении ($p = 0,02$). В течение трех месяцев наблюдения это соотношение сохранялось (соответственно, 13,8 против 5,5%, $p = 0,01$) [17]. После публикации этих 2 работ началась дискуссия относительно значимости полученных результатов и их воспроизводимости. Это стало предпосылкой для проведения исследования CANBESURE [18]. Целью этого многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования была оценка эффективности и безопасности продленной тромбопрофилактики низкомолекулярным гепарином II поколения (бемипарином) у онкологических больных, подвергшихся хирургическим вмешательствам на брюшной полости или полости малого таза. Бемипарин относится к группе гепаринов ультранизкой молекулярной массы 2–3 тыс. дальтон, что определяет наибольшую активность в отношении X-фактора свертывания, превышающую таковую у обычных низкомолекулярных гепаринов в 1,5–2 раза, и продленную циркуляцию в крови, делающую достаточным введение препарата 1 раз в день.

Рандомизацию прошли 626 пациентов в возрасте старше 40 лет, которым было проведено открытое радикальное или паллиативное хирургическое вмешательство по поводу ранее диагностированных злокачественных опухолей (первичных или метастатических) желудочно-кишечного тракта, мочевыводящих путей или женской репродуктивной системы. При этом в исследование включались только пациенты с ожидаемой продолжительностью жизни не менее 3 мес., у которых операция проводилась под общим наркозом или спинномозговой анестезией и длилась не менее 30 мин. Основным критерием эффективности служила совокупность всех подтвержденных флебографически ТГВ, нефатальных ТЭЛА, а также случаев смерти от любых причин в конце двойного слепого периода исследования. Вторичными критериями были частота «большого ВТЭ» (симптоматические или бессимптомные проксимальные ТГВ, нефатальные ТЭЛА и случаи смерти, связанные с ТЭЛА). Также в качестве дополнительных критериев эффективности оценивались общая и отдельная частота ТГВ, нефатальной ТЭЛА, случаев смерти от любых причин и случаев смерти, связанных с ТЭЛА, в конце 3-месячного периода наблюдения, а также частота «большого ВТЭ» в конце 3-месячного периода наблюдения.

Критерии безопасности включали частоту больших кровотечений (фатальное кровотечение; клинически

явное кровотечение, связанное со снижением уровня гемоглобина на ≥ 2 г/л; клинически явное кровотечение, потребовавшее переливания >2 единиц эритроцитарной/тромбоцитарной массы или цельной крови; ретроперитонеальное или интракраниальное кровотечение; клинически явное кровотечение, потребовавшее отмены исследуемого препарата) и частоту клинически значимых кровотечений (все остальные значимые кровотечения, не относящиеся к большим).

Средний возраст пациентов составил 64 года. Помимо онкологического заболевания, значительная часть больных имела один или несколько дополнительных факторов риска венозных тромбозов/тромбоэмболий (ВТЭ), среди которых ВТЭ в анамнезе (по 0,6% в группе бемипарина и плацебо), ожирение (18,4 и 18,8% соответственно), варикозная болезнь (11,7 и 12,9%), застойная сердечная недостаточность (3,5 и 3,6%), ишемическая болезнь сердца (19,4 и 20,5%), инсульт и/или гемиплегия в анамнезе (2,5 и 1,0%), хроническая обструктивная болезнь легких (4,8 и 2,9%) и др.

Опухоль локализовалась в желудочно-кишечном тракте у 81% пациентов (при этом колоректальный рак был у 66%, рак желудка – у 12,7%), в мочевыводящих путях – у 4,7%, органах женской репродуктивной системы – у 13,3%, ретроперитонеально – у 1% больных. У 81,9% пациентов вмешательство проводилось с целью излечения, у остальных 18,1% носило паллиативный характер.

У онкологических пациентов, подвергающихся обширным хирургическим вмешательствам на брюшной полости и органах малого таза, продленная тромбопрофилактика бемипарином (3500 МЕ/сут, 28 дней) сопровождалась тенденцией к снижению относительного риска любых тромботических осложнений и смерти от всех причин на 25% ($p > 0,05$) по сравнению с краткосрочной профилактикой (3500 МЕ 1 р/сут, 8 дней). При исключении из анализа случаев смерти, не связанных с тромбоэмболическими осложнениями, снижение относительного риска тромбозов или смерти в группе бемипарина составило 40% ($p = 0,059$). Кроме того, продленная тромбопрофилактика бемипарином в течение 4 недель способствовала достоверному ($p = 0,016$) снижению относительного риска «больших ВТЭ» на 82,4% (вторичный критерий эффективности). В конце 3-месячного периода наблюдения снижение относительного риска частоты «большого ВТЭ» в группе бемипарина было на 74% ($p = 0,025$) ниже в сравнении с пациентами, которым не проводилась длительная тромбопрофилактика [18].

Частота больших и клинически значимых кровотечений была одинаково низкой у пациентов, получавших и продленную, и краткосрочную тромбопрофилактику, без достоверных различий между группами.

Выводом исследователей стало подтверждение позитивных результатов продленной профилактики НМГ, полученных в исследованиях ENOXACAN 2 и FAME, что указывает на целесообразность ее проведения у онкологических больных после абдоминальных или тазовых операций.

В настоящее время Американское общество торакальных хирургов, как и другие организации, занимающиеся разработкой практических рекомендаций по лечению и профилактике тромбозов (NCCN, ASCO, AIOM), рекомендуют рассматривать общие оперативные вмешательства среднего риска у онкологических больных как операции высокого риска тромбозирования и проводить профилактику НГ 5000 МЕ х 3 раза в сутки или НМГ в дозе более 3400 МЕ х 1 р/сут в течение 7–9 дней. Наличие дополнительных факторов риска (анамнестические указания на тромбозы, возраст более 60 лет, ожирение, химиотерапия) должно сопровождаться добавлением к гепаринам механических средств (компрессионные градуированные чулки и/или пневматические компрессионные накладки).

Большие абдоминальные и тазовые операции, особенно при наличии таких факторов риска, как длительная центральная анестезия, тромбозы в анамнезе и постельный режим после операции 4 дня и более, следует рассматривать как основание для продленной 4-недельной профилактики низкомолекулярными гепаринами.

Известно, что тромбин, помимо формирования фибрина и активирования тромбоцитов, способен влиять на функции многих клеток, взаимодействуя с протеазоактивируемыми рецепторами (PAR), расположенными на тромбоцитах, эндотелиальных и опухолевых клетках

Профилактика ВТЭ у амбулаторных больных, получающих химиотерапию. В одном из ранних исследований, посвященных профилактике тромбозов у больных, получающих химиотерапию, Levine с соавт. отмечали, что низкие дозы Варфарина безопасны и эффективны в профилактике тромботических осложнений у пациентов с раком молочной железы IV стадии, получающих химиотерапию. Относительное снижение риска ВТЭ по сравнению с плацебо составило 85% [19]. В более позднем исследовании PROTECT было показано, что применение НМГ (надропарин) у онкологических больных (с РМЖ, раком легких, желудочно-кишечного тракта, головы и шеи, яичника и поджелудочной железы), получающих химиотерапию в амбулаторных условиях, ассоциируется со статистически значимым снижением относительного риска тромбоэмболических осложнений на 50%. Только пятнадцать из 769 пациентов (2,0%), получавших надропарин, имели тромбоэмболическое событие против 15 из 381 пациента (3,9%), получавшего плацебо ($p = 0,02$) [20].

Тромбопрофилактика с помощью НМГ (цертопарин) была оценена в исследованиях TOPIC-1 и TOPIC-2, в которые были включены пациенты с распространенным раком молочной железы (TOPIC-1) и немелкоклеточным раком легкого III–IV стадии (TOPIC-2), получавшие химиотерапию [21]. Частота ВТЭ значимо не различалась между группами в TOPIC-1 (4% из которых получавших НМГ против 4% получавших плацебо, OR = 1,02, 95% ДИ, 0,3–3,48), но в TOPIC-2 отмечена тенденция к большей эффективности в группе рака легких, получавших гепа-

рин вместе с цитостатиками (4,5% против 8,3%, OR = 0,52, 95% ДИ, 0,23–1,12).

Относительно недавно семулопарин, новый НМГ, был протестирован на предмет безопасности и эффективности в предотвращении ВТЭ среди пациентов с продвинутыми стадиями раками, получающих химиотерапию [22]. В двойном слепом многоцентровом исследовании пациенты получали НМГ (семилопарин) 20 мг один раз в день или плацебо. По окончании исследования ВТЭ имел место у 20 из 1608 пациентов (1,2%), получавших семилопарин, в сравнении с 55 из 1604 пациентов (3,4%) в группе плацебо (OR 0,36; 95% ДИ 0,21–0,60). Частота больших кровотечений у пациентов, получавших НМГ и плацебо, была одинаковой: 1,2 и 1,1% соответственно (OR: 1,05; 95% ДИ, 0,55–1,99). Средняя продолжительность жизни у пациентов без метастазов, получали НМГ, была несколько выше. Соотношение рисков для общей выживаемости составило 0,86 (95% ДИ от 0,70 до 1,05) среди пациентов с местнораспространенным раком и 1,00 (95% ДИ от 0,89 до 1,13) среди пациентов с метастатическим раком ($p = 0,20$).

Вопросы взаимосвязи активации свертывающей системы и прогрессии рака обсуждаются достаточно давно. Активированные факторы свертывания оказывают выраженное воздействие на клетки рака. Известно, что тромбин, помимо формирования фибрина и активирования тромбоцитов, способен влиять на функции многих клеток, взаимодействуя с протеазоактивируемыми рецепторами (PAR), расположенными на тромбоцитах, эндотелиальных и опухолевых клетках [23]. Эти рецепторы участвуют в формировании злокачественного фенотипа клеток рака (адгезия, пролиферация, протеолиз). Тромбин также способен влиять на процессы ангиогенеза, стимулируя проникновение эндотелиальных клеток через базальную мембрану и их миграцию с формированием новых сосудистых структур, необходимых для роста опухоли [24]. Исследования *in vitro* свидетельствуют о том, что применение антикоагулянтов, и в частности низкомолекулярных гепаринов, может оказывать многофакторное тормозящее действие на развитие опухоли. Это определяется возможностью антипролиферативного эффекта за счет ингибирования некоторых прото-онкогенов (c-fos, c-myc) и связывания факторов роста (GGF) [25]. Гепарины способны оказывать антиангиогенное действие за счет торможения формирования ангиогенного матрикса (фибриновых структур) и предотвращения активации протеаз коагуляционного каскада (в первую очередь тромбина), способствующего повышению продукции сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) [26]. Кроме того, гепарины, взаимодействуя с молекулами адгезии, способны тормозить метастазирование опухолей [27].

Много исследований, проводимых в настоящее время, посвящено применению гепаринов у пациентов, получающих химиотерапию, с целью улучшить противоопухолевый эффект. Подобные исследования проводятся для рака желудка, рака яичников, рака поджелудочной железы и рака легких. В открытое рандомизированное многоцентровое исследование по оценке эффективности и безопасности добавления бемипарина к стандартной химио-

терапии/радиотерапии было включено 38 больных мелкоклеточным раком легких с ограниченной стадией заболевания [28]. Химиотерапия проводилась по схеме цисплатин/карбоплатин с этопозидом. Количество курсов составило 4–6 параллельно с лучевой терапией в дозе 45–50 Гр на грудную клетку и профилактическим облучением головы в случае достижения полной или частичной ремиссии. Пациенты были случайным образом разделены на группу, ежедневно получавшую НМГ (бемипарин) в дозе 3,500 МЕ 1 раз в сутки подкожно в течение 26 недель, и группу наблюдения, не получавшую НМГ. Основным критерием эффективности была выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП). Вторичными критериями были общая выживаемость (ОВ), противоопухолевый эффект, профиль безопасности, венозный тромбозмблизм (ВТЭ) и частота геморрагических осложнений. В группу ультранизкомолекулярного гепарина было включено 20 больных, и без антикоагулянта получали химиолучевое лечение 18 больных. Дисбаланса в характеристиках пациентов и в прогностических факторах основной и контрольной групп отмечено не было.

Медиана ВБП составила 58,6 недель для группы бемипарина против 38,8 для группы контроля (HR 2,576; Log-rank $p = 0,018$). Частота ответа была 65% для получавших

бемипарин и 55% для контроля (NS), медиана общей выживаемости в группе гепарина составила 161,8 недель против 49,3 недель в группе контроля (HR 2,96; Log-rank $p = 0,012$). 2-летняя выживаемость была существенно выше у получавших бемипарин (68,6 против 29,4% $p = 0,0042$). При этом в группе бемипарина значительно реже встречались осложнения 3–4-й степени тяжести: 50 против 67%; кровотечения: 10 против 27% (NS), тромбоцитопения: 15 против 50% ($p = 0,024$); ВТЭ: 0 против 22% ($p = 0,041$) [29]. Планируется проведение аналогичного исследования при существенном расширении его объема. В то же время в ряде исследований позитивного действия гепаринов на показатели выживаемости при применении его совместно с цитостатиками показано не было.

В руководстве Американского общества торакальных хирургов (ACCP) по лечению и профилактике тромбэмболических заболеваний не рекомендуется рутинное назначение низкомолекулярных гепаринов или других антикоагулянтов онкологическим больным только с целью prolongации жизни [29]. Панель экспертов не считает достаточными доказательства клинической действенности подобной рекомендации. Таким образом, необходимы дополнительные клинические исследования, чтобы можно было четко высказаться в отношении подобного подхода.

ЛИТЕРАТУРА

- Shen VS, Pollak EW. Fatal pulmonary embolism in cancer patients: is heparin prophylaxis justified? *South Med J*, 1980, 73: 841-843.
- Deitcher SR. Cancer-related deep venous thrombosis: clinical importance, treatment challenges, and management strategies. *Semin Thromb Hemost*, 2003, 29: 247-583.
- Peuscher FW. Thrombosis and bleeding in cancer patients. *Neth J Med*, 1981, 24: 23-35.
- Falanga A, Gordon SG. Isolation and characterization of cancer procoagulant: a cysteine proteinase from malignant tissue. *Biochemistry*, 1985, 24: 5558-5567.
- Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, Scarpa RM, Tonelli F, Bonizzoni E, et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Ann Surg*, 2006, 243(1): 89-9545.
- Prandoni P. Antithrombotic strategies in patients with cancer. *Thromb Haemost*, 1997, 78: 141-4.
- Levitani N, Dowlati A, Remick S et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine*, 1999, 78: 285-91.
- Elting LS, Escalante CP, Cooksley C, Avritscher EB, Kurtin D, Hamblin L, et al. Outcomes and cost of deep venous thrombosis among patients with cancer. *Arch Intern Med*, 2004, 164(15): 1653-61.
- Dobesh PP. Economic burden of venous thromboembolism in hospitalized patients. *Pharmacotherapy*, 2009, 29(8): 943-53.
- Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest*, 1995, 108: 978-981.
- Mismetti P, Laporte-Simitsidis S, Tardy B, et al. Prevention of venous thromboembolism in internal medicine with unfractionated or low-molecular-weight heparins: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Thromb Haemost*, 2000, 83: 14-19.
- Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AGG, et al. A randomized placebo controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in 3706 acutely ill medical patients: the PREVENT medical thromboprophylaxis study [abstract]. *J Thromb Haemost*, 2003, 1(suppl): OC396.
- Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ*, 2006, 332(7537): 325-9.
- Huber O, Bounameaux H, Borst F, et al. Postoperative pulmonary embolism after hospital discharge: an underestimated risk. *Arch Surg*, 1992, 127: 310-313.
- Arnesen H, Dahl OE, Aspelin T, Seljeflot I, Kierulf P, Lyberg T. Sustained prothrombotic profile after hip replacement surgery: the influence of prolonged prophylaxis with dalteparin. *J Thromb Haemost*, 2003 May, 1(5): 971-5.
- Rasmussen MS. Preventing thromboembolic complications in cancer patients after surgery: a role for prolonged thromboprophylaxis. *Cancer Treat Rev*, 2002, 28: 141-4.
- Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med*, 2002, 346: 975-980.
- Kakkar VV, Balibrea J, Martinez-Gonzalez LJ et al. Extended prophylaxis with bemiparin for the prevention of venous thromboembolism after abdominal or pelvic surgery for cancer: the CANBESURE randomized study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2010, 8: 1223-1229.
- Levine M, Hirsh J, Gent M, Arnold A, Warr D, Falanga A, et al. Double-blind randomized trial of a very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet*, 1994, 343(8902): 886-9.
- Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, Verso M, Mandalà M, Cavanna L, et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol*, 2009, 10(10): 943-9.
- Haas SK, Freund M, Heigener D, Heilmann L, Kemkes-Matthes B, von Tempelhoff GF, et al. Low-molecular-weight heparin versus placebo for the prevention of venous thromboembolism in metastatic breast cancer or stage III/IV lung cancer. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2012, 18(2): 159-65.
- Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, Fisher W, Lassen MR, Mismetti P, et al. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N Engl J Med*, 2012, 366(7): 601-9.
- Coughlin RS. Thrombin signaling and protease-activated receptors. *Nature*, 2000, 407: 258-264.
- Maragoudakis ME, Tsopanoglou NE, Andriopoulos P. Mechanism of thrombin-induced angiogenesis. *Biochem Soc Trans*, 2002, 30: 173-177.
- Wang A, Templeton DM. Inhibition of mitogenesis and c-fos induction in mesangial cells by heparin and heparan sulfates. *Kidney Int*, 1996, 49(2): 437-48.
- Collen A, Koolwijk P, Kroon ME, van Hinsbergh VWM. The influence of fibrin structure on the formation and maintenance of capillary-like tubules. *Angiogenesis*, 1998, 2: 153-165.
- Lee AE, Rogers LA, Jeffery RE and Longcroft JM. Comparison of metastatic cell lines derived from a murine mammary tumour, and reduction of metastasis by heparin. *Clin Exp Metastasis*, 1988, 6: 463-471.
- Massuti B, Lecumberri R, Lopez GM et al. ABEL trial: A phase II randomized trial adding bemiparin (B) to chemo-radiotherapy (CT-RT) in limited-stage small cell lung cancer (SCLC) – Final results. *J Clin Oncol*, 2012, 30(suppl): abstr 7095.
- Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012, 141(2_suppl).