

Trombosi venosa e cancro

P. Prandoni

Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari, Università di Padova

Riassunto

La malattia tromboembolica venosa complica frequentemente il decorso delle neoplasie maligne. Tra i fattori di rischio maggiormente responsabili di questa complicanza figurano l'immobilizzazione prolungata, specialmente durante il ricovero ospedaliero, gli interventi chirurgici e la chemioterapia sia da sola che associata con terapia ormonale. Sebbene la profilassi ed il trattamento del tromboembolismo venoso in pazienti con cancro preveda l'impiego degli stessi agenti che sono di comune utilizzazione in pazienti esenti da neoplasie, ci sono alcune peculiarità distintive dei pazienti neoplastici che possono rendere il loro impiego più problematico. Le eparine a basso peso molecolare rappresentano il cardine della prevenzione e della terapia del tromboembolismo venoso nei pazienti neoplastici. Circa il 10% dei pazienti con tromboembolismo idiopatico ospita una neoplasia occulta che può essere svelata da indagini precocemente eseguite. Tuttavia rimane da dimostrare il vantaggio di tale riconoscimento in termini prognostici

Summary

Venous thromboembolism and cancer

Venous thromboembolism is a common occurrence in patients with cancer. Among risk factors for thromboembolism are prolonged immobilization, especially during hospital stay, surgery, and chemotherapy with or without adjuvant hormone therapy. Although prophylaxis and treatment of thromboembolism in cancer patients encompass those agents that are commonly utilised in patients free from malignancy, there are many unique issues in cancer patients that often make their use more problematic. Low-molecular-weight heparins are the cornerstone of prophylaxis and treatment of venous thromboembolism in cancer patients. Furthermore, they have the potential to prolong patients survival, at least in those with more favourable prognosis. Approximately 10% of patients with idiopathic venous thromboembolism harbour an underlying malignancy that can be detected by an extensive diagnostic work-up. However, whether screening for occult malignancies ultimately improves prognosis and prolongs survival remains to be demonstrated.

Key-words: cancer, venous thromboembolism, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, anticoagulation, heparin, warfarin.

Epidemiologia e fattori di rischio

Il tromboembolismo venoso rappresenta una complicanza ben nota delle malattie neoplastiche¹. Sulla base delle informazioni fornite dal "Medicare Provider Analysis and Review Record", un data base che registra la principale diagnosi di dimissione e 4 diagnosi di dimissione aggiuntive negli Stati Uniti, la frequenza di tromboembolismo venoso iniziale o recidivante in pazienti con cancro supera largamente quella osservabile in pazienti esenti da neoplasia; ne scaturisce inoltre che ne sono interessati con frequenza sovrapponibile praticamente

tutti i sistemi e gli apparati corporei². Dati ricavati dal "National Hospital Discharge Survey", che si riferiscono alla popolazione dimessa dagli ospedali statunitensi nel ventennio tra il 1979 ed il 1999, ribadiscono che i pazienti neoplastici hanno una frequenza di sviluppo di tromboembolismo venoso che è all'incirca il doppio di quella segnalata in pazienti non neoplastici³.

Il rischio di complicanze tromboemboliche venose predilige i primi mesi dopo la diagnosi di neoplasia, i pazienti con metastasi a distanza, e coloro che sono portatori di stati trombofilici⁴. Tali rilievi sono stati con-

Tabella I. Modello per la predizione del rischio di tromboembolismo associate a chemioterapia¹³.

Caratteristiche del paziente	Punteggio (Score)
Sede del cancro: stomaco, pancreas	2
Sede del cancro: polmone, linfoma, vescica, testicolo, vie ginecologiche	1
Conta piastrinica ³ 350,000/mm ³	1
Emoglobina < 10 g/dL o uso di eritropoietina	1
Conta leucocitaria > 11,000/ mm ³	1
Body mass index ³ 35	1

Score: 0 = basso rischio; 1-2 = rischio intermedio; > 2 = rischio elevato

fermati dalle informazioni provenienti dal "California Cancer Registry" e dal "California Patient Discharge Data Set", e si riferiscono ai casi di cancro diagnosticati negli Ospedali della California tra il 1993 ed il 1999, con particolare riferimento alle neoplasie mammarie ed ovariche^{5,6}.

Le situazioni che più comunemente espongono i pazienti con cancro al rischio di tromboembolismo venoso sono l'immobilizzazione, gli interventi chirurgici, la chemioterapia con o senza terapia ormonale adiuvante, e l'inserimento di cateteri venosi centrali¹.

Immobilizzazione prolungata

Rappresenta indubbiamente uno dei più importanti fattori di rischio. In una ricerca del passato che è ancora di grande attualità, in una serie consecutiva di autopsie effettuata in pazienti deceduti consecutivamente in un servizio ospedaliero la diagnosi di embolia polmonare (EP) come causa di morte venne effettuata nel 14% dei pazienti affetti da cancro contro l'8% di coloro che ne erano assenti⁷.

Interventi chirurgici

In assenza di profilassi adeguata, I pazienti con cancro hanno un rischio di tromboembolismo venoso postoperatorio che è all'incirca il doppio di quello presentato da soggetti esenti da neoplasie⁸. E' di recente acquisizione il concetto che il rischio di tromboembolismo venoso postoperatorio nei pazienti neoplastici si spinge ben al di là del periodo di ricovero ospedaliero, e che una significativa percentuale di pazienti rimane a rischio di tali complicanze fino ad un mese di distanza dall'intervento^{8,9}.

Chemioterapia, radioterapia e terapia adiuvante ormonale

I pazienti con cancro hanno un rischio particolarmente elevato di complicanze tromboemboliche sia venose che arteriose quando sono candidati a chemioterapia¹⁰. In un recente studio retrospettivo, condotto indagando un'ampia serie di pazienti con neoplasie candidati a chemioterapia, la frequenza di complicanze tromboemboliche registrata nei primi tre mesi risultò pari all'11%¹¹. Il tromboembolismo è stato recente-

mente identificato come una delle principali cause di morte in pazienti neoplastici durante il trattamento chemioterapico¹².

Recentemente Khorana e collaboratori hanno sviluppato un semplice modello per la predizione del rischio di tromboembolismo associato alla chemioterapia usando variabili cliniche e di laboratorio disponibili prima dell'inizio della stessa (Tab. I)¹³. Questo modello può essere utilizzato per individuare quei pazienti neoplastici candidati a chemioterapia ambulatoriale che potrebbero giovare di misure di tromboprofilassi.

La terapia ormonale accresce il rischio trombotico della chemioterapia¹⁴. E' interessante il rilievo che, anche quando somministrato da solo sia come terapia adiuvante che per la prevenzione del cancro mammario in donne ad alto rischio il tamoxifene aumenta, sia pure lievemente, il rischio di complicanze trombotiche¹⁵. Sebbene la radioterapia sia frequentemente indicata come un fattore di rischio tromboembolico in pazienti con cancro, non esistono a tutt'oggi studi che abbiano indagato appropriatamente il suo ruolo.

Cateteri venosi centrali

L'impiego di cateteri venosi centrali ha notevolmente migliorato la gestione di molti pazienti con neoplasia. Tuttavia il loro impiego aumenta il rischio di trombosi venosa profonda (TVP) dell'arto superiore, soprattutto in coloro che richiedono l'infusione e la chemioterapia¹⁶. La reale incidenza di TVP dell'arto superiore è difficile da stimare, in quanto varia considerevolmente nei lavori riportati in letteratura. In assenza di tromboprofilassi, sono state riportate in passato frequenze oscillanti tra il 30 ed il 60% dei pazienti^{17,18}. In studi più recenti la frequenza di complicazioni trombotiche, in modo particolare di quelle clinicamente significative, è risultata decisamente inferiore¹⁹. Se da un lato ciò può dipendere dall'impiego di metodiche ecografiche per la diagnosi di TVP, certamente meno sensibili rispetto alla flebografia utilizzata in passato, dall'altro la crescente riduzione della frequenza di TVP dell'arto superiore connessa con l'uso di cateteri riflette probabilmente l'impiego di materiali meno trombogeni per la realizzazione dei cateteri e l'adozione di procedure meno invasive per il loro inserimento.

Prevenzione primaria

Sebbene i neoplastici sviluppino spesso complicanze tromboemboliche spontanee, il razionale per l'adozione sistematica di misure di tromboprofilassi al di fuori di contesti di rischio identificabili è scarso. Un'eccezione può essere fatta per pazienti con storia di pregresso tromboembolismo. In tutti gli altri l'adozione di misure di tromboprofilassi va considerata solo nelle circostanze sotto elencate.

Immobilizzazione prolungata e interventi chirurgici

La prevenzione del tromboembolismo in pazienti neoplastici ricoverati in reparti medici va effettuata in tutti i casi in cui sussista una ridotta mobilità con dosaggi adeguati di eparina a basso peso molecolare (p.m.) o di eparina non frazionata, riservando le misure fisiche ai pazienti con controindicazione alla tromboprofilassi farmacologica^{20,21}.

La somministrazione di una dose giornaliera di eparina a basso p.m. è risultata almeno efficace e sicura quanto l'eparina standard per la prevenzione della TVP postoperatoria in pazienti con cancro^{22,23}.

Osservazioni recenti hanno concordemente dimostrato il vantaggio della prosecuzione della profilassi farmacologica fino ad un mese dall'intervento chirurgico^{24,25}.

In pazienti con controindicazione ai farmaci devono essere adottate misure fisiche, quali le calze elastiche a compressione graduata e/o la compressione pneumatica intermittente^{20,21}.

Chemioterapia, radioterapia e terapia adiuvante ormonale

Allo stato attuale delle ricerche appare prematuro raccomandare la sistematica tromboprofilassi del tromboembolismo in tutti i soggetti candidati alla chemioterapia^{21,22}.

Una ragionevole eccezione potrà essere fatta per individui con storia personale o familiare di trombosi e, in base alle recenti raccomandazioni diramate dall'ASCO, per pazienti con mieloma candidati a terapia con talidomide in associazione con desametasone o chemioterapia²⁶.

Non ci sono studi destinati a valutare l'efficacia della prevenzione del tromboembolismo associata con la radioterapia.

Cateteri venosi centrali

Tre grandi trials controllati e randomizzati hanno recentemente negato valore sia alle minidosi di warfarina che all'eparina a basso p.m. per la prevenzione di tale complicanza²⁷⁻²⁹. Pertanto, le raccomandazioni attuali sono contro l'impiego sistematico di misure di prevenzione farmacologica della TVP dell'arto superiore da catetere in pazienti neoplastici^{20,21}. Una ragionevole eccezione potrà essere fatta per individui con storia personale o familiare di trombosi.

Terapia

La strategia antitrombotica iniziale in pazienti neoplastici che sviluppano una TVP e/o una EP non prevede differenze apprezzabili nei confronti di quella destinata ai pazienti non neoplastici^{21,30}.

Filtri cavali

A parità di condizioni i pazienti neoplastici presentano con maggiore frequenza rispetto ai pazienti esenti da neoplasia controindicazioni assolute alla terapia antitrombotica. In questi casi la sola opzione terapeutica è rappresentata dal posizionamento di un filtro in vena cava inferiore, privilegiando ovviamente i filtri definitivi.

Terapia trombolitica

I pazienti che presentano severa ipotensione od altre manifestazioni suggestive di EP critica e che non hanno controindicazioni alla terapia trombolitica dovrebbero ricevere prontamente la somministrazione di farmaci capaci di ottenere la rapida ricanalizzazione del circolo arterioso polmonare^{21,30}.

Terapia anticoagulante

La grande maggioranza dei soggetti con neoplasia che sviluppano un episodio tromboembolico (sia esso una TVP dell'arto inferiore, una TVP dell'arto superiore, od una EP) richiede la terapia anticoagulante, da condurre inizialmente con eparina standard, eparina a basso p.m. o fondaparinux secondo le modalità convenzionali^{21,30}.

Un aspetto che caratterizza la conduzione antitrombotica del paziente neoplastico è rappresentato dalla modalità di prosecuzione del trattamento antitrombotico iniziale. Difatti, per tutta una serie di ragioni facilmente intuibili la terapia anticoagulante orale può essere di difficile gestione nel paziente neoplastico. Da una parte il sempre più comune ricorso a chemioterapia, procedure invasive e posizionamento di cateteri venosi centrali la rende problematica e talvolta la controindica. Dall'altra situazioni come lo stato nutritivo, la difficoltà di alimentazione, infezioni concomitanti, lo scadimento della funzione epatica possono pregiudicare un monitoraggio ottimale o produrre considerevoli variazioni nell'effetto biologico atteso. A ciò si aggiunge che recenti studi hanno dimostrato che la frequenza di complicanze emorragiche e quella di recidive tromboemboliche durante la terapia anticoagulante orale, anche se ben condotta, supera ampiamente quella attesa nella popolazione non neoplastica³¹.

Studi recenti hanno dimostrato che il proseguimento della terapia con dosi subterapeutiche di eparina a basso p.m., una volta che che siano state usate dosi convenzionali della stessa per il primo mese di trattamento, si accompagna ad una netta riduzione degli eventi tromboembolici nei confronti della terapia anticoagulante orale senza accrescere il rischio di emorragia^{32,33}.

Pertanto l'approccio terapeutico oggi più comunemente raccomandato, per lo meno nei pazienti in stadio avanzato di malattia, è l'adozione continuativa di eparina a basso p.m. in alternativa alla terapia anticoagulante orale, nei cui confronti appare anche ragionevolmente conveniente sul piano dei costi^{21,30}.

La durata della terapia non è rigidamente codificata. L'opinione prevalente prevede la prosecuzione a tempo indefinito, che per la maggior parte dei casi si identifica con l'intera durata della vita, per tutti i pazienti con neoplasia attiva che non presentano controindicazioni alla terapia anticoagulante, utilizzando il farmaco (eparina a basso p.m. od anticoagulante orale) inizialmente prescelto per la prevenzione secondaria. Va da sé che tale decisione dovrà essere periodicamente rivalutata.

Rischio di cancro in pazienti con tromboembolismo

L'importante associazione tra malattia tromboembolica e cancro è confermata dall'elevata frequenza con cui una trombosi può affacciarsi sulla scena clinica in anticipo rispetto ad una malattia neoplastica ancora clinicamente latente¹. Talvolta una neoplasia è rapidamente identificata dagli accertamenti routinari effettuati durante la degenza³⁴; talaltra emerge nei mesi successivi, del tutto inattesa³⁵. Il cancro occulto predilige i pazienti con tromboembolismo apparentemente spontaneo, coloro che hanno una malattia trombotica recidivante o coinvolgente entrambi gli arti inferiori, i pazienti anemici e coloro che hanno un D-dimero inusualmente elevato al tempo della presentazione trombotica¹.

Questi rilievi sono stati confermati da quelli di tre grandi studi di popolazione, condotti in Danimarca, Svezia, Scozia e negli Stati Uniti³⁶⁻³⁸. In tutti e tre gli studi gli Autori hanno rilevato un rischio significativo di sviluppo di patologie neoplastiche successivamente alla diagnosi di TVP od EP nei confronti di popolazioni di controllo. E' interessante il rilievo che in due di questi studi il rischio persisteva per più di 10 anni, suggerendo una volta di più la possibilità che cancro e trombosi condividano meccanismi patogenetici comuni^{36,37}.

L'utilità di indagare in modo approfondito i pazienti con tromboembolismo venoso idiopatico allo scopo di cogliere tempestivamente la presenza di una neoplasia occulta è controversa. Dal momento che le procedure di screening hanno un costo ed una invasività non trascurabili, occorre che ne sia dimostrato un rapporto costo-beneficio favorevole. Due studi recenti hanno fornito la persuasiva dimostrazione che la ricerca strumentale o laboratoristica di neoplasie occulte in pazienti con tromboembolismo idiopatico ha elevate *chances* di successo diagnostico ed è associata ad un favorevole rapporto beneficio-rischio^{39,40}. La Tabella II riporta le indagini eseguite con successo in uno dei due studi, lo studio SOMIT⁴⁰. Tuttavia la mortalità non ne

è stata influenzata in modo apprezzabile. E' presto, pertanto, per concludere pro o contro l'effettuazione di uno screening sistematico per neoplasia in tutti i soggetti con tromboembolismo idiopatico. Occorre di volta in volta lasciarsi guidare dal buon senso, ed effettuare comunque un certo numero di indagini, approfondendo soprattutto in quelle direzioni che la sintomatologia del paziente, la sua storia personale o familiare, il suo sesso, la sua età suggeriscono.

Tabella II. Indagini per la dimostrazione di neoplasia occulta in pazienti con tromboembolismo idiopatico⁴¹.

Ecografia addominale/pelvica
TAC addominale/pelvica
Gastrosopia o Rx prime vie digestive
Rettoconoscopia o clisma opaco
Sangue occulto fecale, citologia dell'escreato, markers tumorali (CEA, aFP, CA125)
Mammografia e pap-test nella donna
Ecografia prostatica e PSA nell'uomo

Bibliografia

1. Prandoni P, Falanga A, Piccoli A. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncology* 2005; 6:401-10.
2. Levitan N, Dowlati A, Remick SC, Tahsildar HI, Sivinski LD, Beyth R, 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; 78:285-91.
3. Stein PD, Beemath A, Meyers FA, Skaf E, Sanchez J, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am J Med* 2006; 119:60-8.
4. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005; 293:715-22.
5. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006; 166:458-64.
6. Chew HK, Wun T, Harvey DJ, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and the impact on survival in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2007; 25:70-6.
7. Shen VS, Pollak EW. Fatal pulmonary embolism in cancer patients: is heparin prophylaxis justified? *South Med J* 1980; 73:841-43.
8. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent procedures. *Thromb Haemost* 2003; 90:446-55.
9. 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; 243:89-95.
10. Levine MN. Prevention of thrombotic disorders in cancer patients undergoing chemotherapy. *Thromb Haemost* 1997; 78:133-6.
11. Otten HMMB, Mathijssen J, ten Cate H, Soesan M, In-

- ghels M, Richel DJ, et al. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy. An underestimated phenomenon. *Arch Intern Med* 2004; 164:190-4.
12. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost* 2007; 5:632-4.
 13. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008; 111:4902-7.
 14. Prichard KI, Paterson AHG, Paul NA, Zee B, Fine S, Pater J. Increased thromboembolic complication with concurrent tamoxifen and chemotherapy in a randomized trial of adjuvant therapy for women with breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14:2731-7.
 15. Deitcher SR, Gomes MPV. The risk of venous thromboembolic disease associated with adjuvant hormone therapy for breast carcinoma. *Cancer* 2004; 101:439-49.
 16. Verso M, Agnelli G. Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients. *J Clin Oncol* 2003; 21:3665-75.
 17. Bern MM, Lokich JJ, Wallach SR, Bothe A Jr, Benotti PN, Arkin CF, et al. Very low dose of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters. A prospective trial. *Ann Intern Med* 1990; 112:423-8.
 18. Monreal M, Alastrue A, Rull M, Mira X, Muxart J, Rosell R, et al. Upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients with venous access devices- prophylaxis with a low molecular weight heparin (fragmin). *Thromb Haemost* 1996; 75:251-3.
 19. Monreal M, Munoz FJ, Romero C, Roman P, Di Micco P, Prandoni P, et al. Upper extremity DVT in oncological patients: analysis of risk factors. Data from the RIETE Registry. *Exp Oncol* 2006; 28:245-7.
 20. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133 (6 Suppl):381S-453S.
 21. Nicolaides AN, Fareed J, Kakkar AK, Breddin HK, Goldhaber SZ, Hull R, et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement. Guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol* 2006; 25:101-61.
 22. Bergqvist D, Burmark US, Flordal PA, Frisell J, Hallböök T, Hedberg M, et al. Low molecular weight heparin started before surgery as prophylaxis against deep vein thrombosis: 2500 versus 5000 XaI units in 2070 patients. *Br J Surg* 1995; 82:496-501.
 23. Enoxacan Study group. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment. *Br J Surg* 1997; 84:1099-103.
 24. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, Le Moigne-Amrani A, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:975-80.
 25. Rasmussen MS, Jørgensen LN, Wille-Jørgensen P, Nielsen JD, Horn A, Mohn AC, et al. Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal surgery: a multi-center randomised open label study. *J Thromb Haemost* 2006; 4:2384-90.
 26. Somerfield MR, Einhaus K, Hagerty KL, Brouwers MC, Seidenfeld J, Lyman GH. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: opportunities and challenges. *J Clin Oncol* 2008; 26:4022-6.
 27. Couban S, Goodyear M, Burnell M, Dolan S, Wasi P, Barnes D, Macleod D, et al. Randomized placebo-controlled study of low-dose warfarin for the prevention of central venous catheter-associated thrombosis in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:4063-9.
 28. Karthaus M, Kretzschmar A, Kroning H, Biakhov M, Irwin D, Marschner N, et al. Dalteparin for prevention of catheter-related complications in cancer patients with central venous catheters: final results of a double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann Oncol* 2005; 17:289-96.
 29. Verso M, Agnelli G, Bertoglio S, Di Somma FC, Paoletti F, Ageno W, et al. Enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism associated with central vein catheter: a double-blind, placebo-controlled, randomized study in cancer patients. *J Clin Oncol* 2005; 23:4057-62.
 30. Kearon C, Kahn 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 (6 Suppl): 454S-545S.
 31. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002; 100:3484-8.
 32. 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.
 33. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer. *Arch Intern Med* 2002; 162:1729-35.
 34. Hettiarachchi RJK, Lok J, Prins MH, Büller HR, Prandoni P. Undiagnosed malignancy in patients with deep vein thrombosis. *Cancer* 1998; 83:180-5.
 35. Prandoni P, Lensing AW, Büller HR, Cogo A, Prins MH, Cattelan AM, et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med* 1992; 327:1128-33.
 36. Sorensen HT, Mellemkjaer L, Steffensen H, Olsen JH, Nielsen GL. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep-venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998; 338:1169-73.
 37. Baron JA, Gridley G, Weiderpass E, Nyren G, Linet M. Venous thromboembolism and cancer. *Lancet* 1998; 351:1077-80.
 38. Murchison JT, Wylie L, Stockton DL. Excess risk of cancer in patients with primary venous thromboembolism: a national, population-based cohort study. *Br J Cancer* 2004; 91:92-5.

39. Monreal M, Lensing AW, Prins MH, Bonet M, Fernandez-Llamazares J, Prandoni P, et al. Screening for occult cancer in patients with acute deep vein thrombosis or pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2004; 2:876-81.
40. Piccioli A, Lensing AW, Prins MH, Falanga A, Scannapieco GL, Ieran M, et al. Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2004; 2:884-9.
41. Piccioli A, Lensing AW, Prandoni P. Screening for occult malignancy in patients with idiopathic venous thromboembolism (SOMIT). Study Design. *Thromb Haemost* 1997; (Suppl):PS489.