

SPORADİK DERİN VEN TROMBOZU İLE BAŞVURAN HASTADA
PROSTAT KANSERİ OLABİLİR Mİ?

Could Prostat Cancer Be The Cause In A Patient Who Applied With Sporadic Deep Vein Thrombosis?

*İhsan Alur, **Yusuf İzzettin Alihanoglu,*** Ayça Tan, ****Aydın Karabacakoglu

* Denizli Devlet Hastanesi, Kalp Damar Cerrahi Kliniği

** Denizli Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği

*** Denizli Devlet Hastanesi, Patoloji Kliniği

**** Denizli Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği

Özet

Venöz Tromboemboli (VTE) ile kanser arasındaki ilişkiyi 1865 yılında ilk kez Trousseau tanımlamıştır. Aslında o açıklanamayan ve gezici tromboflebit için tanımlamıştır, fakat daha sonra bu tanımlama Trousseau's sendromu olarak kanser ve diğer tüm hiperkoagülabilité durumları için kullanılmıştır.[1]

VTE, Derin Ven Trombozu (DVT) ve Pulmoner Embolizm (PE) [2] kanser hastalarında sık görülen, morbidite ve mortaliteye (kanser hastalarında en yaygın ikinci ölüm nedeni) [3,4,5] neden olan önemli bir komplikasyondur.[6] Kanser hastaları kanser tanısı konduktan sonraki birkaç ay içinde ve metastaz varlığında artmış venöz tromboemboli riskine sahiptirler.[7] Kanser hastalığına bağlı hiperkoagülabilité, immobilizasyon, cerrahi işlem, kemoterapi ve/veya adjuvan hormon terapisi uygulamaları ve santral venöz kateter takılması en yaygın presipitan faktörlerdir.[8] Bu vaka sunumunda, hikayesi sporadik derin ven trombozu kliniği ile başlayan ve prostat kanseri ile sonuçlanan bir hastayı sunmak istedik.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, derin ven trombozu

Summary

The relationship between Venous Thromboembolism and cancer has been explained by Trousseau in 1865 for the first time. He determined this diagnosis as an unknown and wandering thrombophlebitis once, but afterwards this determination has been used as Trousseau's syndrome to define all other hypercoagulable situations associated with cancers.[1]

Pulmonary embolism due to deep vein thrombosis is an important complication which frequently causes morbidity and mortality in patients with cancer.[3,4,5] It was secondly most detected mortality cause in these patients.[6] Patients with cancer have an increased risk of venous thromboembolism especially within a few months after the diagnosis and in case of having metastasis.[7] Immobilization, surgical procedures, chemotherapy and/or adjuvant hormonal therapy and also central venous catheterization because of the cancer disease were the most common precipitant factors.[8] In this case report, we would like to present a patient, whose history was started as sporadic deep vein thrombosis and resulted in prostat cancer.

Key Words: Prostatic carcinoma, deep venous thrombosis

Yazışma Adresi:

İhsan Alur Denizli Devlet Hastanesi
Kalp Damar Cerrahi Kliniği, Türkiye.
e-mail:alur_i@hotmail.com

GİRİŞ

Bu makalede derin ven trombozu nedeni ile başvuran hastanın etyolojiye yönelik araştırması sonucu saptanan prostat kanserli olgumuzu bildiriyoruz.

OLGU SUNUMU

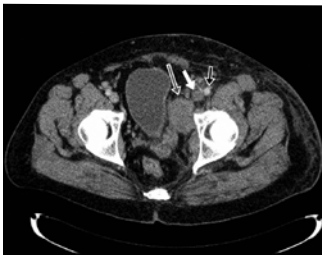
52 yaşında erkek hasta, 3 gün süren sol bacak ağrısı ile başvurdu. Hastanın fizik muayenesinde sol alt extremitede yaygın ödem, hassasiyet, ağırlı bacak hareketleri gözlemlendi (Resim 1).



Resim 1: Sol alt extremitede yaygın ödem, kalibrasyonda artış görülmekte

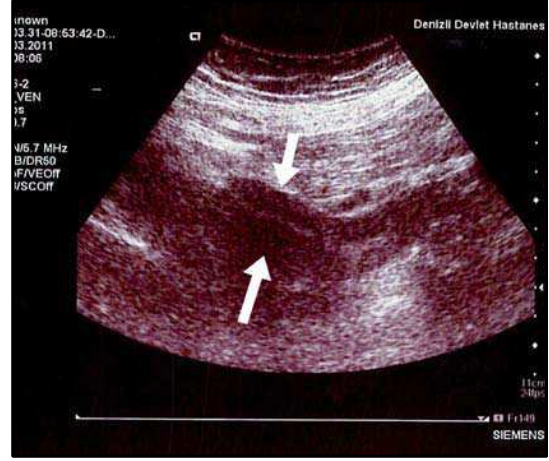
Periferik nabızlar palpabl idi. Hastaya Derin Ven Trombozu (DVT) ötanısıyla düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), asetil salisilik asit (ASA), analjezik tedavi başlandı ve extremite elevasyonu uygulandı. Renkli venöz Doppler Ultrasonografi (RDUS) yapıldı.

Doppler sonucuna göre sol alt extremitede tüm venöz sistem patent olarak değerlendirilmekte beraber, extremitede lenfödem görünümü tespit edildi. Suprainguinal venöz tromboz olabileceği düşünülerek abdomen BT yapıldı. BT'de sol external iliak venin tromboze olduğu, 7x7 cm boyutlarında bir kitlenin mesaneyi ittiği gözlemlendi (Resim 2).

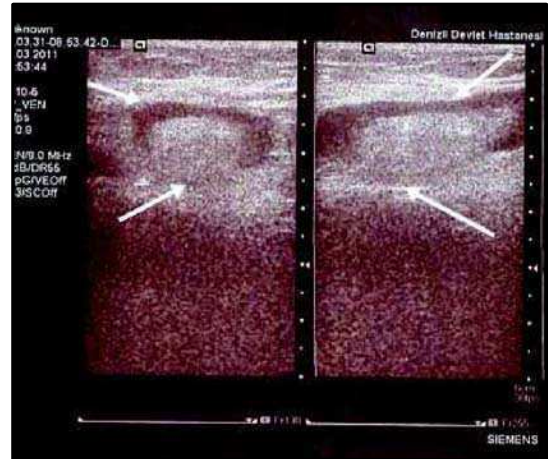


Resim 2: Sol external iliak venin tromboze görünümü (ortadaki beyaz ok), kitlenin mesaneye basması (gri ok), iliak arter (küçük siyah ok).

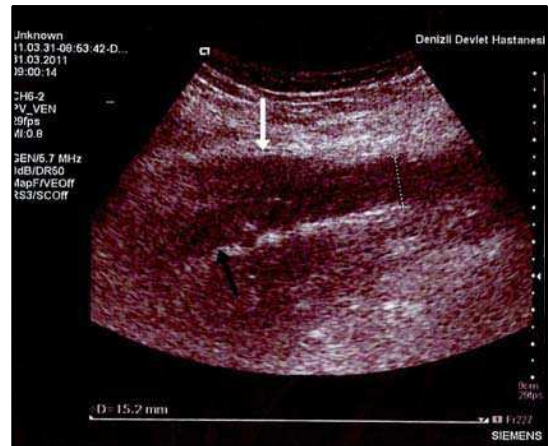
Üç ay sonra sol alt extremite ve abdomen venöz Doppler Ultrasonografi tekrarlandı. Sol common iliak ve derin femoral ven trombozu, inguinal lenfadenopatiler görüldü (Resim 3,4,5).



Resim 3: Sol iliak venede tromboz (büyük ok) ve akım olmadığı görülüyor. Yanında iliak arter görülüyor (küçük ok).

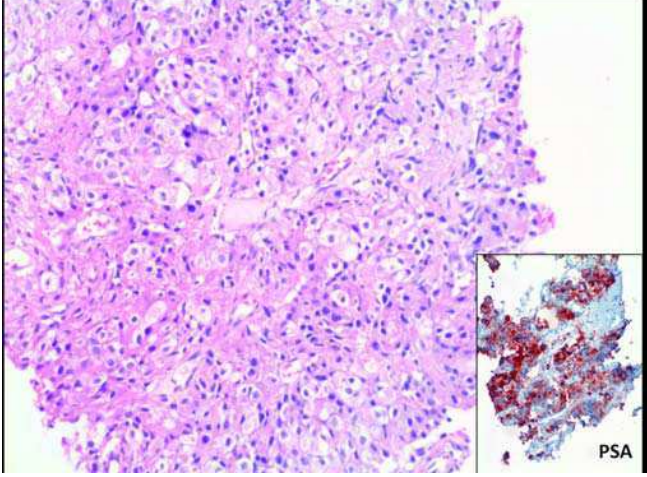


Resim 4: İnguinal Lenfadenopatiler (oklar)

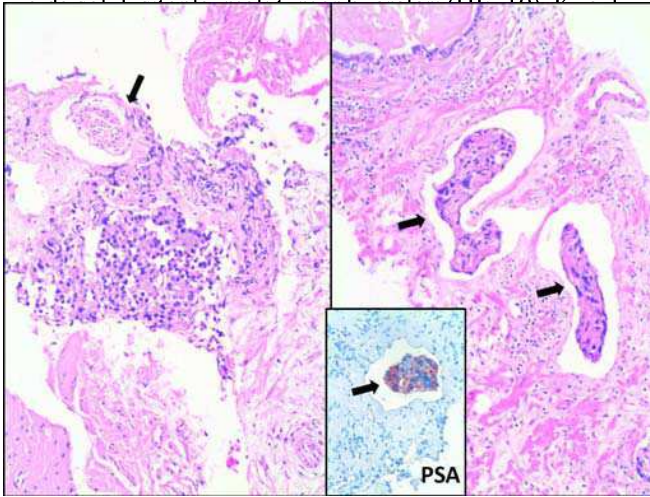


Resim 5: Sol derin femoral venede (siyah ok) tromboz ve akım yokluğu görülüyor. Yanında yüzeysel femoral ven (beyaz ok) görülmekte

Prostat spesifik belirteçler bakıldı ve yüksek olduğu görüldü (t PSA: 42,96 f PSA : 9,28 f/t PSA:21,6). Hasta üroloji uzmanına yönlendirildi. Ayrıntılı fizik muayene ve radyolojik tetkiklerden sonra prostat



Resim 6: Birbirleriyle birleşme eğilimi gösteren şeffaf



Resim 7: Tümörde perinöral ve lenfovasküler invazyon (HEX10). Küçük resim: Lenfovasküler tümör trombusünde PSA (+)'liği (PSAX10)

TARTIŞMA

Kanser hastalarında Derin Ven Trombozu (DVT) ve tromboembolik komplikasyonlar mortalite (en yaygın ikinci ölüm nedeni) [3,4,5] ve morbiditenin önemli nedenlerindedir.[6] DVT oluşumu için önemli risk faktörleri; immobilizasyon, cerrahi, yaş, cinsiyet, oral kontraseptif kullanımı, gebelik, malignite ve trombofili olarak sayılabilir.[9,10,11,12] Kanser hastalarında hiperkoagülabilité, immobilizasyon, cerrahi işlem, kemoterapi ve/veya adjuvan hormon terapisi [13] ve santral venöz kateter takılması en yaygın presipitan faktörlerdir.[8]

Malignitesi olan hastalar olmayanlarla karşılaştırıldığında yeni veya tekrarlayan VTE riski oldukça yüksektir.[14,15,16,17] Bu risk cerrahi uygulananlarda 3-5 kat[4] , kemoterapi alanlarda 6.5 kat [16], genetik mutasyona sahip olanlar [18] ve daha önce DVT geçirenlerde [19] fazladır.

Kanser hastalarında artmış VTE riski ilk kanser tanısı konduktan sonraki birkaç ay içinde bir hayli yüksektir[18] ve bu artmış risk başlangıç DVT episodundan sonra yıllarca devam edebilir.[19]

Kanser hastalarında Venöz Tromboemboli (VTE) insidansı yaklaşık %15 olup, bildirimlerde %3.8-%30.7 arasındadır.[20] Ancak bu oran büyük olasılıkla daha fazladır çünkü, VTE sıklıkla minimal semptomatik veya asemptomatiktir. Semptomlar olsa bile genellikle nonspesifiktir ya da altta yatan malignensiye yorumlanır. VTE kendisi gizli bir malignensinin belirtisi olabilir.[21,22]

VTE birçok tümör (pankreas, meme, prostat ve diğer genitouriner tümörler, kolon, akciğer) [12,23,24], bazı antitümör tedavi[13] ve hasta-ilişkili risk faktörleri (ileri yaş, kadın cinsiyet, siyah ırk, yandaş hastalıklar ve protrombotik mutasyona sahip olma) [25] ile ilişkilendirilmiştir.[26,27,28,29]

Artmış VTE eğilimi kanser hücreleri ile koagülasyon sistemi arasında özel bir etkileşimle türetilir. İlginç bir şekilde kanserli hastalarda sistematik bir pıhtılaşma aktivasyonu gözlenir.[30,31] Bu aktivasyon artmış trombin üretimine öncülük eder, bunu 'fibrin' oluşumu izler. Fibrinin tümör büyümesine belki de katkıda bulunduğu, invazyon ve metastazına öncülük eden koruyucu kalkan işlevi gördüğü ki bunun endojen tümör hücre savunmasını oluşturduğu ileri sürülmüştür.[32,33]

Solid tümörlerin büyümesinde kritik rol oynayan hemostatik sistemin tümörü etkilediği biliniyor.[34] Bu etki özellikle stromal tümör hücrelerinin prokoagülan mikroçevresinde Doku Faktörü (DF) ekspresyonu ile sonuçlanır.[35] Bu şekilde eksprese edilen DF prokoagülandır ve Faktör 10'u direkt aktive edebilir; monositler veya makrofajlar tarafından salınan Doku Faktörü (DF) Faktör 7'nin aktivasyonunu uyarabilir.[36]

DF ayrıca direkt sitoplazmik uzantılar aracılığıyla veya indirekt olarak aktive edilmiş proteaz reseptörleri ile artmış trombin etkileşimi yoluyla anjiyogenezisi

uyarabilir.Yeni bir retrospektif analizde, DF'nün hipoproteinemi, malnutrisyon, dolaşan immün kompleksler ve kanser hücrelerinden salınan doku faktörlerine sekonder olarak trombositopeni görülebileceği gibi [40,41,42], Alt ve ark.'nın çalışmasında dolaşımdaki trombositlerin tüketilmesine bağlı olarak da trombositlerin azaldığı gösterilmiştir.[42]

Mailgnensili hastalara cerrahi uygulanması [23] ve santral venöz kateter yerleştirilmesi[38,39] gibi mekanik faktörler de DVT sıklığını artırır.[25]

Hipoproteinemi, malnutrisyon, dolaşan immün kompleksler ve kanser hücrelerinden salınan doku faktörlerine sekonder olarak trombositopeni görülebileceği gibi [40,41,42], Alt ve ark.'nın çalışmasında dolaşımdaki trombositlerin tüketilmesine bağlı olarak da trombositlerin azaldığı gösterilmiştir.[42]

Ege ve ark.'nın 212 hastayı kapsayan çalışmasında DVT geçiren ve malignitesi olan hasta grubunda hemoglobin, albümin ve trombosit sayısında azalmanın diğer gruba (malignitesi olmayan) göre daha belirgin olduğu gözlenmiştir.[43]

DVT veya Pulmoner Emboli (PE) geçiren bir hastada tanı koymak her zaman kolay olmayabilir. Akut DVT ve PE tanısında kullanılan farklı testlerin lehinde ve aleyhinde sonuçlanan çok sayıda çalışma yapılmıştır. İdeal özelliklerde tek bir test (%100 duyarlı, spesifik, düşük maliyetli ve riskli olmayan) yoktur. Sıklıkla önerilen bir veya daha fazlasının kombinasyonudur.[44] Fizik muayene bulguları (extremite ödemi, hassasiyet, ayağın dorsofleksiyonunda baldırda ağrı oluşması gibi.) tanıyı destekleyicidir fakat yeterli değildir.

Doppler ultrasonografi, venografi, fibrin yıkım ürünleri, D-dimer, flebografi, sintigrafi, ve manyetik rezonans gibi tetkikler kullanılır.[9,11] Ancak rutin uygulamada fizik muayeneye ek olarak en sık kullanılan test venöz doppler ultrasonografidir(USG).

Semptomatik hastalarda en iyi non-invaziv test kompresyon USG'dir. Bazı çalışmalarda venografiyle karşılaştırılmış, proksimal DVT tanısında kompresyon USG'nin duyarlılığının % 97, venografinin %83-100 olduğu gösterilmiştir.[45,46] Ancak bu test baldır ven trombozunda duyarsızdır. Bu nedenle ultrasonografik olarak negatif sonuçlanan hastada bir hafta sonra en az iki kez doppler USG tekrarlanmalıdır.[44]

Extremitede ödem ve ağrının ayırıcı tanısını yapılması gerekir.Travma, renal veya kardiyak

yetersizlik, kas içi kanama veya hematoma, tromboflebit gibi tıbbi durumlara eşlik edebilir. Bu nedenle doppler USG ayırıcı tanı için önemlidir.

50 yıldan fazladır VTE tedavisinde ve profilaksisinde warfarin altın standart olmuştur. VTE'nin başlangıç tedavisinde ise tipik olarak fraksiyone edilmemiş heparin (UFH) veya son zamanlarda düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) dir.[47] Etkinliğine rağmen warfarinin bazı önemli sınırlamalarının olması kullanımını kısıtlamaktadır. Bunların ilki, doz ayarlamasının zor olması, özellikle etkisinin yavaş başlaması (antikoagülan etkisi 72-96 saate kadar zirve yapmıyor), ve vücuttan atılımının (2-5 gün boyunca etkisinin devam etmesi) yavaş olmasıdır.[48] Warfarin kullanımı ayrıca hasta için zahmetli olabilir. Ulusal kapsamlı kanser ağının (NCCN) yayınladığı son kılavuzların çoğu VTE yönetiminin ve warfarin tedavisinin başarılı olması için hedef Uluslararası oranın (INR) 2-3.0 olması gerektiğini tavsiye etmektedir.[49] Bundan dolayı hastalar sık kan tahlili vermek zorundadır. Hedef INR seviyesini yakalamak ve sürdürmek oral warfarin kullanan kanserli hastalarda kanserli olmayanlara göre (özellikle anoreksia ve kusmalardan dolayı)[50,51] daha zordur.[53]

UFH, 40 yıldan fazladır VTE tedavisinde ve profilaksisinde kullanılan bir ilaçtır. UFH sc. veya i.v. yoldan verilebilir ve etkisi protamin sülfat ile nötralize edilebilir. Heparinin yol açtığı trombositopeni (HIT) UFH'nin potansiyel bir komplikasyonudur.[53]

UFH'nin bazı kısıtlamalarının (örneğin, değişken antikoagülan etki, düşük biyodeğerlilik, monitörizasyon gereksinimi, uzun etki başlangıcının olması ve değişebilir farmakokinetiği) üstesinden gelmek üzere geliştirilen Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler (DMAH) son zamanlarda tedavideki yerini almıştır.[54]

UFH ile karşılaştırıldığında DMAH'lerin daha fazla öngörülebilir farmakokinetiği ve daha büyük biyodeğerliliği vardır. Böylece laboratuvar takibine gerek olmaksızın kilo-ayarlı günde 1 veya 2 kez ciltaltından injekte edilerek uygulanabilir.[54]

Biz kliniğimizde DVT tanısı koyduğumuz hastalara başlangıçta DMAH başlayıp daha sonra warfarine geçiyoruz. INR: 2-3.0 olacak şekilde ayarlıyoruz.

Sunduğumuz olguda venöz trombozun desendan yolla (kitle basısına bağlı) oluşup daha sonra distale ilerlemiş olması dikkat çekiciydi. Ayrıca alt extremite venlerinde tromboz olmaması ancak klinik şüphayle

çekilen abdomen BT’de iliak venin tromboze olduğunun görülmesi ve pelvik kitlenin görüntülenerek prostat adenokarsinomunun gün ışığına çıkarılmasının vurgulanması gereken bir antite olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Varki A. Trousseau’s syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood* 2007; 110:1723-29.
2. van Weert HCPM, Pinggen F. Recurrent thromboflebitis as a warning sign for cancer: A case. *Cases Journal*. 2009; 2:153.
3. Ambrus JL, Ambrus CM, Mink IB, Pickren JW. Causes of death in cancer patients. *J Med*. 1975; 6:61-64.
4. Donati MB. Cancer and thrombosis. *Haemostasis*. 1994; 24:128-31.
5. Khorana AA, Francis CW, Culakova E et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 632-34.
6. Shen VS, Pollak EW. Fatal pulmonary embolism in cancer patients: is heparin prophylaxis justified? *South Med J*. 1980;73: 841-43.
7. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005; 293: 715-22.
8. Prandoni P, Falanga A, Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol*. 2005; 6: 401-10.
9. Atamer, T. Protrombotik hastalıklar: Tanımlama, çeşitleri, tanıya yaklaşım. *Fleboloji Dergisi* 2002; 4: 7 -15.
10. Genç F.A. Venöz tromboembolizm: profilaksi. *Fleboloji Dergisi* 2002; 4:7-15.
11. Ünlü Y, Becit N, Velioglu Y, Ceviz M, Koçak H. Derin ven trombozu: 485 olgunun değerlendirilmesi. *Fleboloji Dergisi* 2002; 4: 7 -15.
12. Johnson M.J., Spoule M.W., Paul J. The prevalence and associated variables of deep venous thrombosis in patients with advanced cancer. *Clin Oncol* 1999; 11: 105-10.
13. Mieke Van Hemelrijck et al. Risk of thromboembolic disease in men with prostate cancer: results from the population-based PCBASE Sweden. *Lancet Oncol*. 2010 May 11; 11(5): 450-58.
14. 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: 3484-88.
15. Lee AY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation* 2003; 107: 117-21.
16. 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: 809-15.
17. Alikhan R, Cohen AT, Combe S et al. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDENOX study. *Arch Intern Med* 2004; 164: 963-68.
18. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005; 293: 715-22.
19. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 1-7.
20. Deitcher SR. Cancer-related deep venous thrombosis: clinical importance, treatment challenges, and management strategies. *Semin Thromb Hemost*. 2003; 29: 247-58.
21. Bura A, Cailleux N, Bienvenu B et al. Incidence and prognosis of cancer associated with bilateral venous thrombosis: a prospective study of 103 patients. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 441-44.
22. Dotsenko O, Kakkar AK. Thrombosis and cancer. *Ann Oncol* 2006; 17: 81-84.
23. Maxwell, G.L., Myers, E.R., Clarke-Pearson, D.L. Cost-effectiveness of deep venous thrombosis

- propylaxias in gynecologic oncology surgery. *Obstet Gynecol* 2000;95: 206-14.
24. Ravin A.J, Edwards R.P, Krohn M.A, Kelley J.R, Christopherson W.A, Roberts J.M. The factor V leiden mutation and risk of venous thromboembolism in gynecologic oncology patients. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 1285-89.
25. Khorana AA, Liebman HA, White RH et al. The risk of venous thromboembolism in patients with cancer. *ASCO Educational Book*. Alexandria, VA: American Society of Clinical Oncology 2008.
26. Khorana AA, Liebman HA, White RH, et al: The Risk of Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *Am Soc Clin Oncol Ed Book* 2008; 240 - 48.
27. Prandoni P, Falanga A, Piccioli A: Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol* 2005; 6: 401-10.
28. Buller HR, van Doormaal FF, van Sluis GL, et al: Cancer and thrombosis: From molecular mechanisms to clinical presentations. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 246-254.
29. Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindier MJ, et al: Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 patients with cancer: Results of a record linkage study. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 529-35.
30. Rickles FR, Edwards RL: Activation of blood coagulation in cancer: Trousseau's syndrome revisited. *Blood* 1983; 62: 14-31.
31. Falanga A: Thrombophilia in cancer. *Semin Thromb Hemost* 2005; 31: 104-10.
32. Südhoff T, Schneider W: Fibrinolytic mechanisms in tumor growth and spreading. *Clin Investig* 1992; 70: 631-36.
33. Palumbo JS, Kombrinck KW, Drew AF, et al: Fibrinogen is an important determinant of the metastatic potential of circulating tumor cells. *Blood* 2000; 96: 3302-9.
34. Ruf W. Hemostasis and angiogenesis. In Khorana AA, Francis CW (eds): *Cancer-Associated Thrombosis: New Findings in Translational Science, Prevention, and Treatment*. New York: Informa Healthcare 2007; 17-34.
35. Belting M, Ahamed J, Ruf W. Signaling of the tissue factor coagulation pathway in angiogenesis and cancer. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1545-50.
36. Taubman MB. Tissue factor in cancer angiogenesis and coagulopathy. In Khorana AA, Francis CW (eds): *Cancer-Associated Thrombosis: New Findings in Translational Science, Prevention, and Treatment*. New York: Informa Healthcare 2007; 35-49.
37. Khorana AA, Ahrendt SA, Ryan CK et al. Tissue factor expression, angiogenesis, and thrombosis in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 2870-75.
38. Luciani A, Clement O, Halimi P et al. Catheter-related upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients: a prospective study based on Doppler US. *Radiology* 2001; 220: 655-60.
39. De Cicco M, Matovic M, Balestreri L et al. Central venous thrombosis: an early and frequent complication in cancer patients bearing long-term silastic catheter: a prospective study. *Thromb Res* 1997; 86: 101-13.
40. Wojtukiewicz, M.Z., Rucinska, M., Zimnoch, L., Jaromin, J., Piotrowski, Z., Rozanska-Kudeska, M., Kisiel, W., Kudryk, B.J. Expression of prothrombin fragment 1+2 in cancer tissue as an indicator of local activation of blood coagulation. *Thromb Res* 2000; 97: 335-42.
41. Von Tempelhoff G.F, Niemann F, Schneider D.M, Kirkpatrick C.J, Hommel G, Heilmann L. Blood rheology during chemotherapy in patients with ovarian cancer. *Thromb Res* 1998; 90: 73-82.
42. Alt E, Banyai S, Banyai M, Koppensteiner R. Blood rheology in deep venous thrombosis-relation to persistent and transient risk factors. *Thromb Res* 2002; 107: 101-7.
43. Turan Ege, Enver Duran, Volkan Yüksel. Derin ven trombozu etiyolojisinde önemli bir etken: Malignite. *Gülhane Tıp Dergisi* 2003; 45 (4): 326 -30.
44. Mario Pini, Lorenzo Marchini, Antonio Giordano. Diagnostic strategies in venous thromboembolism. *Haematologica* 1999; 84: 535-40.
45. Lensing AWA, Prandoni P, Brandjes D, et al.

- Detection of deep vein thrombosis by real-time B-mode ultrasonography. *N Engl J Med* 1989; 320: 342-5.
46. Habscheild W, Hochman M, Wilhelm T, et al. Realtime ultrasound in the diagnosis of acute DVT of the lower extremities. *Angiology* 1990; 41 : 599.
47. Lee AY. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients. *Thromb Res* 2001; 102: 195-208.
48. Coumadin (Warfarin Sodium Tablets, USP) Prescribing Information. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company 2007. http://packageinserts.bms.com/pi/pi_coumadin.pdf. (19 January 2008, date last accessed).
49. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Venous Thromboembolic Disease. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/vte.pdf. (1 November 2008, date last accessed).
50. Levine MN. Managing thromboembolic disease in the cancer patient: efficacy and safety of antithrombotic treatment options in patients with cancer. *Cancer Treat Rev* 2002; 28: 145-49.
51. Falanga A, Zacharski L. Deep vein thrombosis in cancer: the scale of the problem and approaches to management. *Ann Oncol* 2005; 16: 696-701.
52. Bona RD, Sivjee KY, Hickey AD et al. The efficacy and safety of oral anticoagulation in patients with cancer. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1055-58.
53. Hirsh J, Warkentin TE, Raschke R et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 1998; 114: 489-510.
54. 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: 401-28.

