

Eparine a basso peso molecolare e sopravvivenza in pazienti con cancro. Selezione di casi e revisione della letteratura

Low molecular weight heparins and survival in cancer patients. Case collection and review of the literature

Giovanni Brandi, Stefania Di Girolamo, Valentina Agostini, Roberto Di Cicilia, Guido Biasco
Dipartimento di Ematologia, Oncologia Medica e Microbiologia, Policlinico Sant'Orsola, Università di Bologna, Bologna, Italia

Riassunto

La tromboembolia venosa costituisce un problema rilevante nel paziente neoplastico in quanto ne complica la gestione clinica e ne peggiora la prognosi. Alcuni studi recenti hanno ipotizzato un'azione favorevole delle eparine a basso peso molecolare (EBPM) sulla sopravvivenza di questi pazienti. Più volte nell'esperienza clinica del nostro istituto abbiamo riscontrato un miglioramento della prognosi ed un rallentamento della crescita tumorale in soggetti affetti da neoplasie non resecabili in maniera radicale in trattamento profilattico con le EBPM. Riportiamo i casi di tre pazienti affetti da colangiocarcinoma, carcinoma del pancreas e carcinoma non a piccole cellule del polmone. Questi pazienti erano accomunati dal fatto di avere una malattia inoperabile alla diagnosi e dall'aver effettuato, in aggiunta alla terapia specifica, un trattamento quotidiano con Enoxaparina 4000. Nonostante lo stadio avanzato della malattia, la sopravvivenza è stata in tali pazienti superiore ai dati riportati in letteratura. Due di questi sono ancora in vita ed in trattamento a 30 e 29 mesi rispettivamente dalla diagnosi. *Conclusioni.* È verosimile che le eparine a

Summary

Thrombo-embolism constitutes a substantial problem in neoplastic patients as it complicates clinical management and worsens the prognosis. Some recent studies have hypothesized a favourable action of low molecular weight heparins (LMWHs) on the survival of these patients. More than once in our institute's clinical experience we have noticed an improvement in the prognosis and a slowdown in the growth of the tumour in subjects affected by advanced neoplasia in prophylactic treatment with LMWH. We report three cases of patients affected by cholangiocarcinoma, carcinoma of the pancreas and non small cell lung cancer (NSCLC). All three patients had an inoperable disease at diagnosis and, in addition to specific chemotherapy, followed a daily treatment of Enoxaparine 4000 UI. Notwithstanding the advanced stage of the disease, the survival of these patients was superior to the data reported in literature. Two of these patients are still alive and in treatment, respectively 30 and 29 months after diagnosis. *Conclusion.* It is likely that low molecular weight heparin carries out an antitu-

Received/Pervenuto 29.3.2008 - Accepted/Accettato 5.5.2008

Address/Indirizzo: Dr. Giovanni Brandi, Dipartimento di Ematologia, Oncologia Medica e Microbiologia, Policlinico S. Orsola, Via Massarenti 9, 40138 Bologna, Italia - Tel. +39/051/6363680 - E-mail: giovanni.brandi@unibo.it

basso peso molecolare svolgano una azione anti-tumorale. Esse andrebbero ad agire su delle vie comuni, non sito specifiche, nella progressione neoplastica che, nonostante esistano diverse teorie, non sono ancora state identificate con certezza. Gli studi condotti fino ad ora sono insufficienti per esprimere un parere definitivo e sarebbero necessari studi prospettici randomizzati a questo proposito. *Eur. J. Oncol.*, 13 (2), 87-94, 2008

Parole chiave: tromboembolia, eparine, cancro

Introduzione

La tromboembolia venosa (TEV) costituisce un problema di rilevante interesse in Oncologia dal punto di vista epidemiologico e della pratica clinica.

Trombosi e cancro sembrano legati in maniera biunivoca. Infatti da un lato lo sviluppo tumorale induce uno stato di ipercoagulabilità con elevato rischio di TEV, dall'altro l'alterazione del sistema emostatico sembra favorire la progressione delle patologie maligne ed i pazienti neoplastici che sviluppano una trombosi hanno una sopravvivenza minore rispetto a quelli che non presentano tale problematica¹. A questo vanno aggiunti i problemi che gli eventi trombotici producono nel trattamento di questi pazienti, determinando ritardi/sospensioni di durata variabile nell'*iter* terapeutico sia medico che chirurgico e peggioramenti della qualità di vita e dell'autonomia.

Negli ultimi anni è stato segnalato più volte un miglioramento della sopravvivenza dei pazienti affetti da carcinomi in profilassi con anticoagulanti oltre alla specifica chemioterapia. Precedenti studi hanno confrontato l'efficacia di anticoagulanti orali (TAO), eparina non frazionata (*unfractionated heparin* = UFH) ed eparine a basso peso molecolare (EBPM), stabilendo la superiorità di queste ultime²⁻⁴, dato confermato da una recente meta-analisi¹.

Si pensa che tali farmaci vadano ad agire su di una via comune, non cancro-specifica, essendo stata osservata la loro azione su carcinomi in sedi diverse e con istologia differente. Nel nostro istituto abbiamo

mour action. It seems to work in a common, not site-specific, way on the progression of neoplasia, that, notwithstanding the different existing theories, has not yet been identified with certainty. The studies conducted up until now are insufficient to express a definite opinion and randomized prospective studies would be necessary for this purpose. *Eur. J. Oncol.*, 13 (2), 87-94, 2008

Key words: thromboembolism, heparins, cancer

più volte constatato un aumento di sopravvivenza nei pazienti trattati con EBPM in aggiunta alla terapia specifica.

Riportiamo tre casi clinici in cui abbiamo usato eparina b.p.m. e che dispongono già di un adeguato *follow-up*.

Casi clinici

Caso n. 1

Donna di 73 anni lamenta epigastralgie nel settembre 2005. Dopo alcuni accertamenti senza esito (EGDS e laboratorio), nel novembre 2005, una TC addominale rileva una lesione di 61 mm all'ilo epatico infiltrante le tre vene sovraepatiche a livello dello sbocco nella vena cava ed una areola disomogenea al IV segmento epatico di circa 8 mm di diametro. La biopsia depone per diagnosi di colangiocarcinoma, si esclude la possibilità di un intervento chirurgico per la sede della neoplasia e la paziente inizia trattamento con Enoxaparina 4000 UI a scopo profilattico e un trattamento chemioterapico secondo lo schema GEMOX (gemcitabina ed oxaliplatino, gg 1-2 ogni 14) che prosegue per tre mesi. La TC di rivalutazione eseguita al termine di questo periodo mostra una modesta riduzione della massa ilare (53 mm vs 61 mm) ed una stabilità della lesione satellite al IV segmento. Alla luce di tale referto la paziente riprende lo stesso trattamento ed esegue nuova rivalutazione a 6 mesi che documenta stabilità di malattia. La paziente prosegue la terapia effettuando ulteriori TC ed al momento attuale, a distanza di circa 30 mesi dalla diagnosi, si presenta in ottime condizioni generali e la malattia è tuttora stabile (figg. 1, 2).

Il *range* di sopravvivenza dei pazienti con neoplasia delle vie biliari non operabili varia da 3 a 12 mesi, a seconda dell'estensione della malattia e del sito di origine⁵.

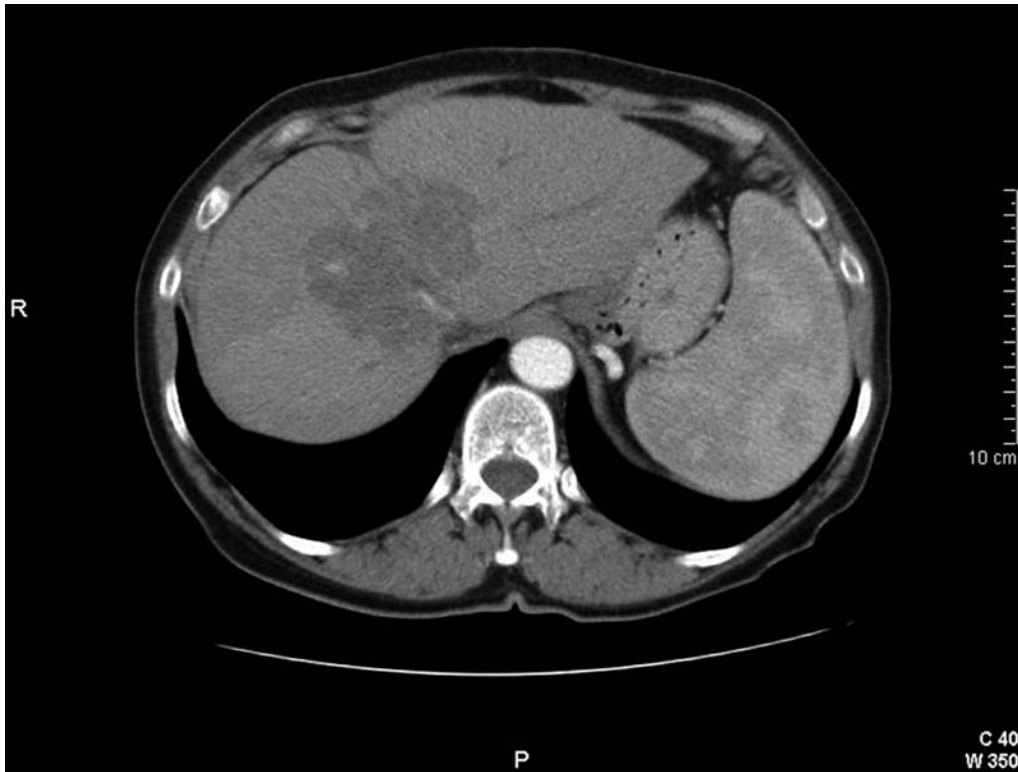


Fig. 1. Novembre 2005.
TC al momento della
diagnosi

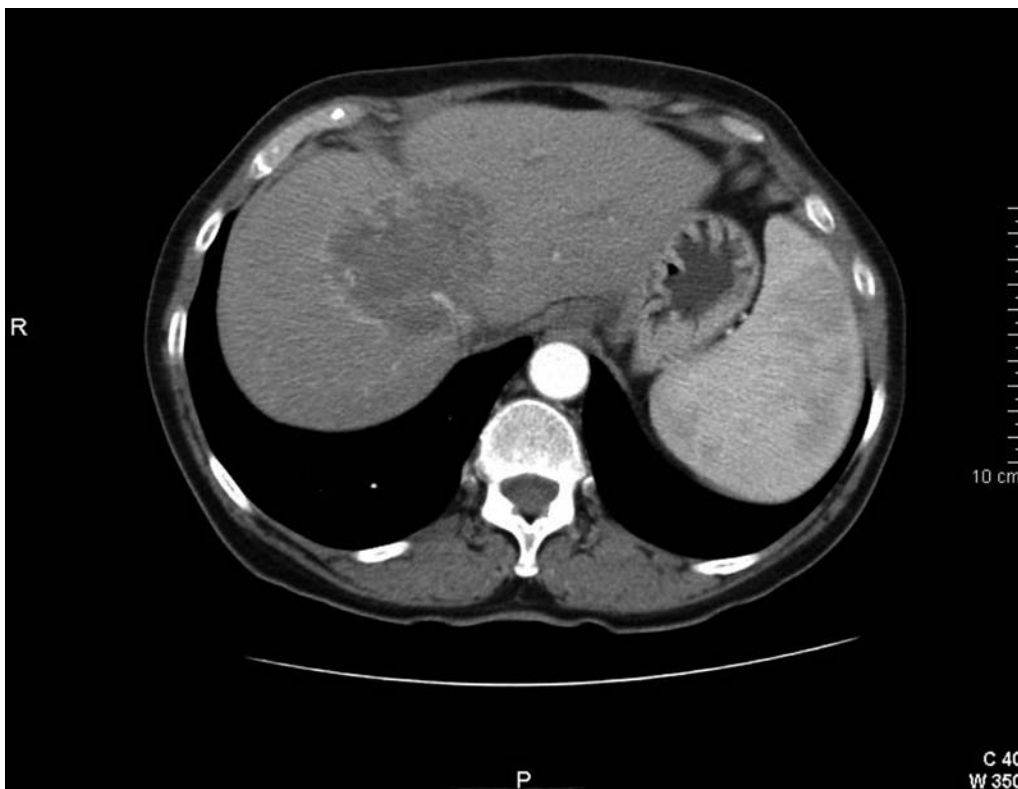


Fig. 2. Gennaio 2008.
TC dell'ultima rivalutazione

Caso n. 2

Il secondo caso riguarda una paziente di 59 anni affetta da neoplasia pancreaticata, diagnosticata in seguito alla comparsa di ittero e dolori addominali insorti in pieno benessere, nel novembre 2005.

La TC eseguita nel corso del ricovero mostra una neoplasia della testa del pancreas di circa 4,5 cm di diametro, infiltrante la vena e l'arteria mesenterica superiore; si apprezzano inoltre millimetriche lesioni polmonari di natura non determinabile. La paziente viene sottoposta ad intervento chirurgico di derivazione bilio-digestiva a scopo palliativo e

inizia terapia preventiva con Enoxaparina 4000, essendo quella pancreaticata una delle neoplasie a maggior rischio trombotico.

Nel gennaio 2006 inizia chemioterapia a base di GEMOX ed esegue PET e TC di rivalutazione dopo tre mesi di terapia. Le due indagini mostrano una piccola riduzione della formazione interessante la testa ed il processo uncinato del pancreas (40 mm vs 45 mm del precedente controllo), tuttavia l'intervento chirurgico rimane impossibile per l'interessamento vascolare. Si conferma stabile anche il quadro polmonare.

La paziente prosegue la stessa terapia per altri 9 cicli totali, seguiti da Gemcitabina + radioterapia.

Nel settembre 2007 *exitus* per infarto intestinale da ostruzione dell'arteria mesenterica (già infiltrata *ab initio*). La sopravvivenza è stata di 22 mesi contro i 6-9 mediani riportati in letteratura⁶ per il carcinoma del pancreas inoperabile (fig. 3).

Caso n. 3

Il terzo caso è quello di un paziente di 69 anni, giunto alla nostra attenzione nel gennaio 2006 per carcinoma bronchiolo-alveolare dei lobi superiore e inferiore del polmone sinistro. In quanto affetto da enfisema bollosa con grave compromissione della funzionalità respiratoria, il paziente non può essere sottoposto ad intervento chirurgico ed inizia terapia con carboplatino e taxolo.

Nell'ottobre 2006 si verifica una progressione con aumento delle lesioni alla TC accompagnata da insufficienza respiratoria che richiede somministrazione costante di ossigeno. Si passa quindi ad una II linea con Vinorelbina e viene introdotta anche Enoxaparina a dose profilattica (4000 UI).

L'insufficienza respiratoria è regredita in 15 giorni ed il paziente da allora non ha avuto più necessità di O₂-terapia.

Dopo 6 mesi si è verificata solo una lieve progressione alla TC, senza peggioramento del quadro clinico. Continuando la terapia con EBPM ha quindi iniziato Gemcitabina e Taxotere e, dopo 13 mesi, la malattia è stabile.

Ad oggi, dopo 29 mesi dalla diagnosi, il paziente è in ottime condizioni cliniche e non vi sono segni di progressione alla TC.

Da tutti gli studi emerge che la sopravvivenza mediana dei pazienti con carcinoma del polmone inoperabile è inferiore agli 11 mesi e si riduce ulteriormente in presenza di comorbidità, indipendentemente dal tipo di trattamento chemioterapico utilizzato⁷.

Discussione

Il tromboembolismo venoso è un evento estremamente frequente nei pazienti oncologici: si stima che ne sia colpito 1/200⁸, e rappresenta la seconda causa di morte⁹. Il rischio di TEV varia in base all'evoluzione della storia clinica del paziente: aumenta in caso di interventi chirurgici, terapia adiuvante e disseminazione metastatica, mentre si riduce in caso di remissione completa¹⁰ (fig. 4).

In una coorte di 3052 maschi sani con sindrome di ipercoagulabilità seguita per 15 anni si è rilevata una maggiore mortalità, ed in particolare una mortalità cancro-correlata tre volte superiore rispetto ai controlli¹¹. Sembra quindi che uno stato di ipercoagulabi-



Fig. 3. Cancro del pancreas a 22 mesi dalla diagnosi

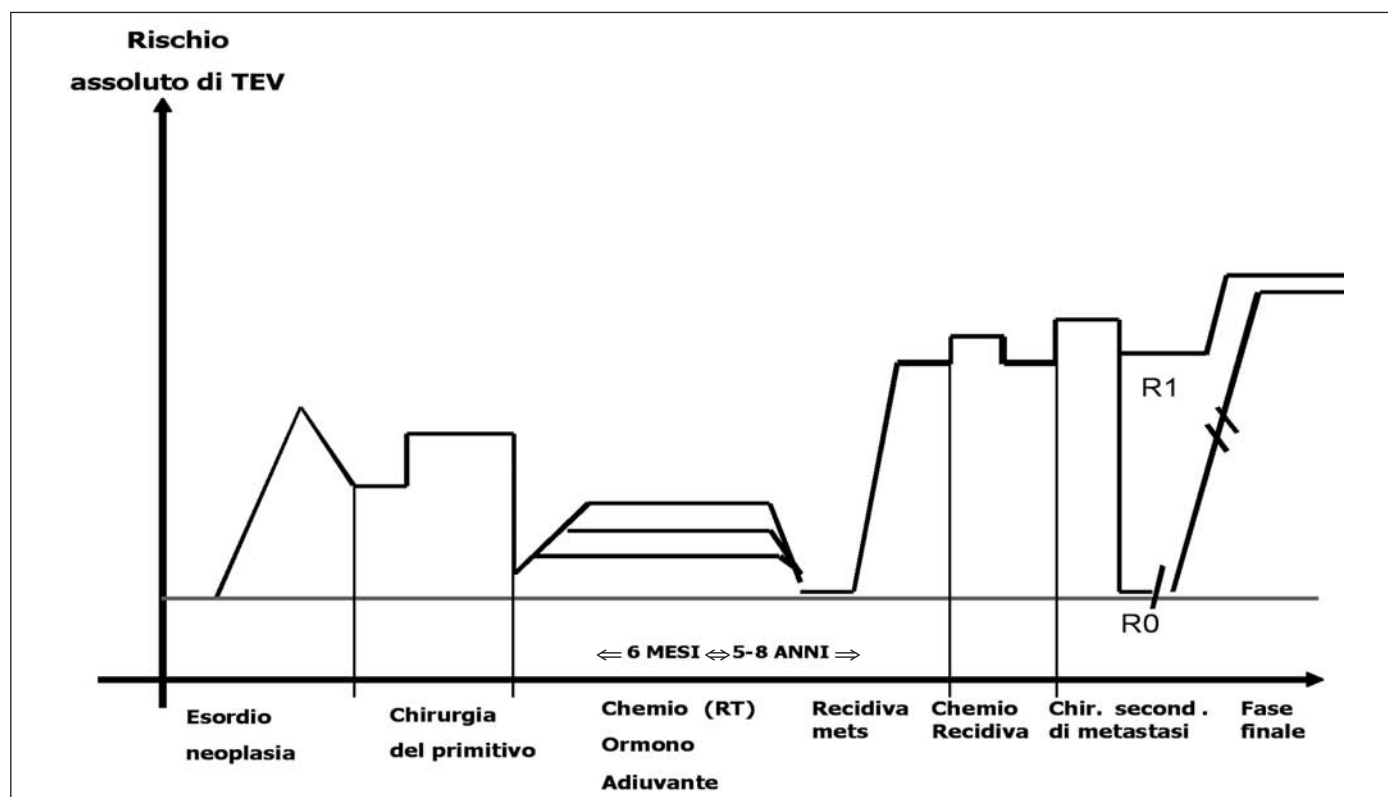


Fig. 4. Rischio di trombosì e storia naturale della neoplasia (R0: resezione radicale; R1: resezione non radicale)

lità costituzionale possa rappresentare un fattore predisponente per lo sviluppo di malattie neoplastiche. D'altra parte la TEV in pazienti apparentemente sani potrebbe essere spiegata dalla presenza di tumori microscopici, non rilevabili ma in grado di determinare uno stato di predisposizione a fenomeni trombotici¹².

La patogenesi della trombosì cancro-correlata è complessa e include la capacità delle cellule tumorali di produrre sostanze protrombotiche, quali *Tissue Factor* (TF), Attivatore Tissutale del TF, Attivatore Urochinasico del TF, o indurre il rilascio da parte di altre cellule¹³.

Inoltre la crescita tumorale dipende dall'angiogenesi e i componenti della cascata della coagulazione possono modulare la produzione di proteine pro-angiogenetiche, come ad esempio il VEGF^{14,15}.

Le cellule neoplastiche inducono la trombina e promuovono l'attivazione piastrinica, due meccanismi coinvolti nel processo di metastatizzazione. Infatti l'adesione della fibrina e delle piastrine alle cellule tumorali permetterebbero a queste ultime di sfuggire ai meccanismi di sorveglianza immunologica e di sopravvivere in circolo, favorendone la disseminazione ematogena¹⁶.

Diversi studi hanno indagato *in vivo* ed *in vitro* l'azione dei farmaci anticoagulanti sulla progressione tumorale. Sembra che essi siano in grado di agire su vari bersagli: proliferazione cellulare, crescita del tumore, angiogenesi, sviluppo di metastasi per via ematogena, evasione dai meccanismi di sorveglianza immunologica e resistenza ai farmaci^{17,18}.

Le eparine sono dei glicosamminoglicani che, nella cascata della coagulazione, sono in grado di potenziare l'attività dell'antitrombina III, inibendo così i fattori X e II attivati¹⁹. Inoltre inducono il rilascio di inibitori del TF e permettono quindi di ridurre il rischio di trombosì venose profonde e embolie polmonari fatali²⁰⁻²³.

L'influenza positiva della terapia con EBPM sulla sopravvivenza del paziente neoplastico è stata ipotizzata per la prima volta da Prandoni *et al*²⁴ con una analisi ancillare di uno studio concernente l'attività terapeutica della EBPM. Questo ed altri studi indicano che dopo tre mesi dall'inizio del trattamento della trombosì venosa nei pazienti senza neoplasia non si è riscontrata una differenza di mortalità nei pazienti trattati con eparine a basso peso molecolare rispetto a quelli trattati con eparina non frazionata. Vi-

Tabella 1 - Trial clinici disponibili che studiano l'efficacia delle eparine a basso peso molecolare sulla sopravvivenza di pazienti con neoplasie varie

Studio	Anno	Pazienti N.	Farmaco	Sopravvivenza mediana	p
FAMOUS ³⁵	2004	374	Dalteparina Placebo	10,8 mesi 9,14 mesi	p=0,19
CLOT ³⁶ *	2005	602	Dalteparina Anticoagulanti orali	62% 61%	p=0,62
SCLC ³⁷	2004	79	Dalteparina Placebo	13,0 mesi 8,0 mesi	p=0,01
MALT ³⁸	2005	302	Nadroparina Placebo	8,0 mesi 6,6 mesi	p=0,021

*% di sopravvivenza ad un anno. Nel sottogruppo dei pazienti non metastatici (150) la differenza diventa statisticamente significativa (p=0,03)

ceversa nel gruppo di pazienti con trombosi su cancro trattati con EBPM c'è stata una sopravvivenza migliore rispetto a quelli trattati con UFH²⁴.

L'azione delle EBPM potrebbe essere ricondotta a vari meccanismi biologici: l'inibizione del TF, la quale può essere ricondotta all'azione dell'eparina sulla trombina che normalmente, mediante il legame al suo recettore PAR-1, aumenta l'espressione del gene per TF stesso e del gene per l'angiogenesi *cyr-61*^{25,26}.

Solitamente il TF, legandosi al fattore VIIa, conduce all'*upregulation* dei geni per il recettore dell'urochinasi e per VEGF, aumentando l'invasività tumorale e l'angiogenesi²⁷.

Inoltre la riduzione dell'effetto dell'eparinasi prodotta dalle cellule tumorali impedisce la degradazione della matrice extracellulare, contribuendo così all'inibizione di angiogenesi e metastatizzazione²⁸.

Per quanto riguarda la metastatizzazione l'eparina sembra in grado di interferire con questo processo impedendo il legame tra la cellula tumorale e le piastrine, attraverso il blocco della P-selectina, un recettore vascolare²⁹.

Studi recenti hanno dimostrato che le EBPM possono indurre apoptosi. In topi *heparin-free* affetti da melanoma, introducendo l'eparina si verificava un aumento di 4 volte dell'apoptosi rispetto ai controlli ed una diminuzione della crescita tumorale. Lo stesso risultato non è stato raggiunto utilizzando UFH³⁰.

Gli anticoagulanti orali in studi controllati e randomizzati si sono dimostrati meno efficaci nel prolun-

gare la sopravvivenza e meno maneggevoli da utilizzare in questa tipologia di pazienti. Tutti gli studi condotti fino ad ora sulla sopravvivenza non hanno dimostrato vantaggio con l'utilizzo di Warfarin³¹⁻³⁴.

Quattro recenti *trials* clinici hanno indagato più approfonditamente il legame tra le EBPM e cancro: il FAMOUS³⁵, il CLOT³⁶, lo *Small-Cell-Lung Cancer trial*³⁷ e il MALT *trial*³⁸ (Tabella 1). Pur se condotti con metodi differenti e su gruppi di pazienti affetti da diverse tipologie tumorali, questi *trials* sono concordi nell'attribuire alle EBPM un effetto positivo sulla sopravvivenza media del paziente neoplastico, in particolare nei casi che presentino un'aspettativa di vita maggiore di sei mesi al momento della randomizzazione.

Dai dati disponibili non è ancora possibile dire con certezza se l'uso delle EBPM migliora in maniera significativa la sopravvivenza dei pazienti con cancro. A questo proposito necessitiamo con urgenza di studi prospettici randomizzati di fase III e di potenza adeguata per poter fornire una risposta conclusiva a questa importante domanda.

Bibliografia

1. Kuderer MN, Khorana AA, Lyman GH, et al. A meta-analysis and systematic review of the efficacy and safety of anticoagulants as cancer treatment. Impact on survival and bleeding complications. *Cancer* 2007; 1 (5): 1149-57.

2. Green D, Hull RD, Brant R, *et al.* Lower mortality in cancer patients treated with low-molecular-weight versus standard heparin. *Lancet* 1992; 339: 1476.
3. Siragusa S, Cosmi B, Piovella F, *et al.* Low-molecular-weight heparins and unfractionated heparin in treatment of patients with acute venous thromboembolism: result of a meta-analysis. *Am J Med* 1996; 100: 269-77.
4. Hettiarachchi R, Smorenburg S, Ginsberg J, *et al.* Do heparins do more than just treat thrombosis? The influence of heparins on cancer spread. *Thromb Haemost* 1999; 82: 947-52.
5. Pasetto LM, D'Andrea MR, Falci C, *et al.* Gemcitabine in advanced biliary tract cancers. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 61: 230-42.
6. Louvet C, La Bianca R, Hammel P, *et al.* Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD Phase III Trial. *JCO* 2005; 23 (159): 3509-13.
7. Bridges BB, Thomas L, Hausner PF, *et al.* Phase II trial of gemcitabine/carboplatin followed by paclitaxel in patients with performance status = 2,3 or other significant co-morbidity (HIV infection or s / p organ transplantation) in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2008. In press.
8. Lee AY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation* 2003; 107 (23 suppl 1): 17-21.
9. Donati MB. Cancer and thrombosis. *Haemostasis* 1994; 24 (2): 128-31.
10. Brandi G. La trombofilassi nel paziente oncologico. *Italian Thrombosis Forum* 2007; 3: 4-11.
11. Miller GJ, Bauer KA, Howarth DJ, *et al.* Increased incidence of neoplasia of digestive tract in men with persistent activation of the coagulant pathway. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 2107-14.
12. Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z, *et al.* Low-molecular-weight heparins, therapy with Deltaparin, and survival in advanced cancer: the Fragmin Advanced Malignancy Outcome Study (FAMOUS). *JCO* 2004; 22: 1944-8.
13. Falanga A, Marchetti M, Vignoli A. Pathogenesis of thrombosis in cancer. In: *Thrombosis and Cancer*, Martin Dunitz Co (Ed), 2004; 11-29.
14. Rickles FR, Paterno S, Fernandez PM. Tissue factor, thrombin and cancer. *Chest* 2003; 124: 585-685.
15. Pinedo HM, Verheul HMW, D'Amato RJ, *et al.* Involvement of platelets in tumor angiogenesis. *Lancet* 1998; 352: 1775-7.
16. Francis JL, Amirkhosravi A. Effect of antihaemostatic agents on experimental tumor dissemination. *Semin Thromb Haemost* 2002; 28: 29-38.
17. Smorenburg SM, Van Noorden CFJ. The complex effects of heparins on cancer progression and metastasis in experimental studies. *Pharmacol Rev* 2001; 53: 93-105.
18. Amirkhosravi A, Mousa SA, Amaya M, *et al.* Antimetastatic effect of tinzaparin, a low molecular weight heparin. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1972-6.
19. Hirsh J, Warkentin T, Shaughnessy S, *et al.* Heparin and low molecular weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing monitoring, efficacy and safety. *Chest* 2001; 119 (suppl 1): 64S-94S.
20. Kaiser B, Hoppensteadt DA, Fareed J. Tissue Factor pathway inhibitor: an update of potential implications in the treatment of cardiovascular disorders. *Expert Opin Invest Drugs* 2001; 10: 1925-35.
21. Abildgaard U. Heparin/low molecular weight heparin and tissue factor pathway inhibitor. *Haemostasis* 1993; 23: 103-6.
22. Mismetti P, Laporte S, Darmon JY, *et al.* Meta-analysis of LMWH in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg* 2001; 88: 913-30.
23. Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL, *et al.* Low-molecular-weight-heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 1999; 130: 800-9.
24. Prandoni P, Lensing AW, Buller HR, *et al.* Comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparins with intravenous standard heparin in proximal deep vein thrombosis. *Lancet* 1992; 339: 441-5.
25. Yoshida E, Verrusio E, Mihara H, *et al.* Enhancement of the expression of urokinase-type plasminogen activator from PC-3 human prostate cancer cells by thrombin. *Cancer Res* 1994; 54: 3300-4.
26. Even-Ram S, Maoz M, Pokroy E, *et al.* Tumor cell invasion is promoted by activation of protease activated receptor-1 in cooperation with the alpha v beta 5 integrin. *J Biol Chem* 2001; 276: 10952-62.
27. Taniguchi T, Kakkar A, Tuddenham E, *et al.* Enhanced expression of urokinase receptor induced through the tissue factor-factor VIIa pathway in human pancreatic cancer. *Cancer Res* 1998; 58: 4461-7.
28. Folkman J, Weisz PB, Jouille MM, *et al.* Control of angiogenesis with synthetic heparin substitutes. *Science* 1989; 243: 1490-3.
29. Kakkar AK, Levine MN. Thrombosis and cancer: implications beyond Trousseau. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1-2.
30. Nasir FA, Patel HK, Scully MF, *et al.* Heparin and cancer revisited: mechanistic connections involving platelets, P-selectin, carcinoma mucins, and tumor metastasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 3352-7.
31. Maurer LH, Herndon JE, Hollis DR, *et al.* Randomized trial of chemotherapy and radiation therapy with or without warfarin for limited-stage small-cell lung cancer: a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 3378-87.
32. Levine M, Hirsh J, Gent M, *et al.* Doubleblind randomized trial of a very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet* 1994; 343: 886-9.

33. Smorenburg SM, Hettiarachchi RJ, Vink R, *et al.* The effects of unfractionated heparin on survival in patients with malignancy: a systematic review. *Thromb Haemost* 1999; 82: 1600-4.
34. Smorenburg SM, Vink R, Otten HM, *et al.* The effects of vitamin K-antagonists on survival of patients with malignancy: a systematic analysis. *Thromb Haemost* 2001; 86: 1586-7.
35. Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z, *et al.* Low-molecular-weight heparins, therapy with Deltaparin, and survival in advanced cancer: the Fragmin Advanced Malignancy Outcome Study (FAMOUS). *J Clin Oncol* 2004; 22 (10): 1944-8.
36. Lee AY, Rickles FR, Julian JA, *et al.* Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2123-39.
37. Altinbas M, Coskun HS, Er O, *et al.* A randomized clinical trial of combination therapy with or without low-molecular-weight-heparine in small cell lung cancer. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1-6.
38. Klerk CP, Smorenburg SM, Otten HM, *et al.* The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2130-5.