

Meme kanserli hastalarda kemoterapiye bağlı venöz tromboemboli

Chemotherapy-induced venous thromboembolism in patients with breast cancer

Mustafa Kemal Demirağ,¹ Yasemin Türkmen²

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

²Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Onkoloji Bilim Dalı, Samsun, Türkiye

Amaç: Bu çalışmada venöz tromboembolinin (VTE) kemoterapi uygulanan meme kanserli hastalardaki klinik özellikleri incelendi.

Çalışma planı: Ocak 2008 - Aralık 2012 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Kliniği'nde evre 1, 2 veya 3 meme kanseri tanısı konulan ve ameliyat sonrası nüksü önleme amaçlı kemoterapi uygulanan 500 kadın hasta çalışmaya alındı. Elde edilen tüm veriler, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği uzmanları tarafından değerlendirildi.

Bulgular: Medyan yaşı VTE geçiren hastalarda 70 yıl (dağılım, 32-76 yıl) iken, VTE geçirmeyen hastalarda 48 yıl (dağılım, 23-76 yıl) idi. On bir hastada (%2.2) VTE saptandı. Tromboemboli geçiren hastalarda medyan yaş daha yüksek idi ($p<0.001$). Hastalığın kötü gidişini gösteren koltuk altı lenf nodu pozitifliği, ileri evre ve yüksek grad gibi özellikler tromboemboli geçiren hastalarda daha yüksek oranda saptandı (sırasıyla $p=0.006$, $p=0.002$, $p<0.0001$).

Sonuç: Meme kanseri tanısı konulan ve kemoterapi uygulanan hastalar VTE gelişimi açısından yakından takip edilmelidir. Ayrıca bu hastalarda ileri yaş ve malign tümörlerin de VTE açısından risk oluşturabileceği unutulmamalıdır.

Anahtar sözcükler: Meme kanseri; kemoterapi; venöz tromboz.

Background: This study aims to investigate the clinical presentation of venous thromboembolism (VTE) in patients with breast cancer undergoing chemotherapy.

Methods: Between January 2008 and December 2012, 500 women who were diagnosed with grade 1, 2 or 3 breast cancer and underwent postoperative chemotherapy to prevent recurrences at Ondokuz Mayıs University, Faculty of Medicine, Department of Oncology were included. All data were reviewed by the experts at Ondokuz Mayıs University, Faculty of Medicine, Department of Cardiovascular Surgery.

Results: The median age was 70 years (range, 32 to 76 years) in patients with VTE and 48 years (range, 23 to 76 years) in patients without VTE. Eleven patients (2.2%) had VTE. The median age was higher in patients with thromboembolism ($p<0.001$). A higher number of patients with thromboembolism had positive axillary lymph nodes, late stage and high grade disease, which were indicators of poor prognosis ($p=0.006$, $p=0.002$, $p<0.0001$, respectively).

Conclusion: Patients with breast cancer undergoing chemotherapy should be closely monitored for VTE development. It should be also kept in mind that advanced age and malignant tumors are risk factors for VTE.

Key words: Breast cancer; chemotherapy; venous thrombosis.

Kanser venöz tromboz için önemli bir risk faktörüdür ve venöz tromboemboli (VTE) riskini 4-6 kat artırmaktadır. İdiopatik tromboz tanısı konulan hastaların yaklaşık %10'unda 1-2 yıl içerisinde erken veya ilerlemiş kanser tespit edilmektedir. Kanser hastalarında tanı konulan birkaç ay içinde tromboembolik olay riskinin

arttığı ve sonrasında da bu riskin uzak organ metastazı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[1] Malignitelerdeki trombozun patogenezi çok faktörlüdür ve mekanizması tümör hücreleri tarafından prokoagülanların salgılanması, kansere predispozan faktörlerin eşlik etmesi (enfeksiyon, cerrahi, yatak istirahati vb.) ile bizzat



Available online at
www.tgkdc.dergisi.org
doi: 10.5606/tgkdc.dergisi.2013.7552
QR (Quick Response) Code

Geliş tarihi: 07 Ağustos 2012 Kabul tarihi: 19 Aralık 2012

Yazışma adresi: Dr. Mustafa Kemal Demirağ, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, 55139 Kurupelit, Samsun, Türkiye.
Tel: 0362 - 457 60 00 e-posta: mkdemirag@gmail.com

kanser tedavisinin kendisi gibi değişik durumlarla ilgilidir. Kanser dokusundan kaynaklanan doku faktörü kanser prokoagülanı ve enflamatuvar sitokinler lökosit ve endotel üzerine etki ederek prokoagülan ortam oluşturmaktadır. Yine tümörün yaptığı kan damarlarındaki hasar sonucu kollajenin ve bazal membranın açığa çıkması pıhtılaşmayı tetiklemektedir. İleri yaş, enfeksiyon, cerrahi girişim kateterizasyon gibi hastaya ait faktörler koagülasyonu artırmaya katkıda bulunur.^[1]

Kanser hastalarındaki koagülasyon artışı kanser hücreleri ve hemostatik sistem arasındaki kompleks bir işlemdir. Pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu, kanser tarafından tetiklenen prokoagülan aktivitenin monosit, trombosit ve endotelial aktivite üzerine olan etkisi kadar tümör hücrelerinin direkt prokoagülan aktivitesinin de bir sonucudur. Prokoagülan moleküller koagülasyonu ya direkt ya da enflamatuvar yanıtı başlatmak suretiyle indirekt olarak aktive edebilir.^[2] Sitotoksik tedavi meme kanserli hastalarda vasküler olay riskini artırır. Hormon tedavisi de kombine edilirse bu risk daha da yükselir.^[3]

Tromboembolik olaylar kadınlarda en sık görülen kanserlerden olan meme kanserinde de önemli klinik sorunlardan biridir. Günümüzdeki bir çalışmada tanıdan sonraki iki yılda insidansı %1.2 olarak bulunmuştur.^[4,5] Klinik çalışmalar sonucu veriler cerrahi sonrası tümörü olmayıp koruma amaçlı kemoterapi uygulanan hastalarda bu oranların %2.1 ve ileri kanser hastalarında ise %4.4 olabileceğini göstermektedir.^[6,7] Bu çalışmada biz cerrahi sonrası tümörü olmayıp nüksü önleme amaçlı kemoterapi uygulanan meme kanseri hastalarında tromboz olgularını incelemeyi amaçladık.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Kliniği tarafından evre 1-2-3 (Tablo 1) meme kanseri tanısı konulan ve cerrahi sonrası nüksü önleme amaçlı kemoterapi uygulanan 500 hasta çalışmaya alındı. Bu hastalardan kemoterapinin başlangıcından, tüm dokso-ribisin + siklofosamid (doksorubisin 60 mg/m² ve siklofosamid 600 mg/m² 3 haftada bir) kemoterapisi uygulananların sikluslarının bitiminden sonra dört hafta sonrasına kadar olan dönemde tüm hastalar Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği tarafından takip edildi.

Bacakta ağrı ve ödem yakınması ile başvuran hastalar derin ven trombozu (DVT) açısından değerlendirildi. Ani dispne ve göğüs ağrısı semptomları olan hastalara kontrastlı bilgisayarlı tomografi veya ventilasyon perfüzyon sintigrafisi çekildi.

Venöz tromboz ve pulmoner emboli olan tüm hastalara tedavi olarak düşük molekül ağırlıklı heparin

(DMAH) (enoksaparin sodyum) 12 saatte bir 100 anti-Xa IU/kg dozunda subkütan olarak başlandı. Ayrıca pulmoner emboli gelişen hastalar daha yakın takibe alındı ve maske ile oksijen verildi.^[8]

Hastaların yaş, tümörün prognozunu belirleyen patolojik özellikler, grade, boyut, koltuk altı lenf nodu durumu ve evresi, lenfovasküler, perinöral invazyon olup olmadığı kaydedildi. Antikoagülan tedavi uygulanmış olanlar, yakında cerrahi geçirmiş olanlar, trombofilisi olan hastalar, kemoterapi sonrası eklenen diğer tedavi süreleri değerlendirmeye dahil edilmedi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 500 hastanın 11'inde VTE saptandı (%2.2). Derin ven trombozu gelişen hastaların beşi bacadaki ağrı ve ödem, pulmoner emboli gelişen hastaların üçü ani gelişen nefes darlığı ile polikliniğimize başvurdu. Tromboemboli geçiren hastalarda medyan yaş daha yüksek idi (p<0.001). Yine hastalığın kötü gidişini gösteren koltuk altı lenf nodu pozitifliği, ileri evre ve yüksek grade tromboemboli saptanan hastalarda daha yüksek oranda saptandı (sırasıyla p=0.006, p=0.002, p<0.0001) (Tablo 2). Hastalarda tromboemboli ve siklus sayıları ile yapılan karşılaştırmada anlamlı birliktelik çıkmadı (p=0.315). Tromboemboli olayları (pulmoner emboli) bir hastanın kemoterapisini bir hafta geciktirdi, bir hastanın da tedavisinin kesilmesine neden oldu (Tablo 3).

Tablo 1. Meme kanserinde evreleme (NCCN 2012)

Evre 0	T*is N ₀ * M ₀ *
Evre 1	T ₁ N ₀ M ₀ T ₁ N _{1mic} M ₀
Evre 2A	T ₀ N ₁ M ₀ T ₁ * N ₁ M ₀ T ₂ N ₀ M ₀
Evre 2B	T ₂ N ₁ M ₀ T ₃ N ₀ M ₀
Evre 3A	T ₀ N ₂ M ₀ T ₁ * N ₂ M ₀ T ₂ N ₂ M ₀ T ₂ N ₂ M ₀ T ₃ N ₁ M ₀ T ₃ N ₂ M ₀
Evre 3B	T ₄ N ₀ M ₀ T ₄ N ₁ M ₀ T ₄ N ₂ M ₀
Evre 3C	Herhangi T N ₃ M ₀
Evre 4	Herhangi T N M ₁

NCCN 2012: The National Comprehensive Cancer Network 2012;
* T: Tümör kitle boyutu; is: İnsitu; N: Lenf nodu metastazı; M: Uzak organ metastazı.

Tablo 2. Hastaların demografik özellikleri

	VTE (n=11)		Non-VTE (n=489)		p
	Sayı	Dağılım	Sayı	Dağılım	
Medyan yaş	70	32-76	48	76-23	<0.001
Başvuru semptomu					
Bacak ağrısı	2				
Bacak ödemi	3				
Nefes darlığı	3				
Tümör boyutu (mm)	24	12-56	23	20-56	0.128
Koltuk altı lenf nodu pozitifliği	10/11		241/500		0.006
Evre	3		1		0.002
Lenfatik invazyon (+)	120		9		0.074
Vasküler invazyon (+)	110		0		0.134
Perinöral invazyon (+)	49		1		0.90
Grade 3	108		10		<0.0001

VTE: Venöz tromboemboli.

TARTIŞMA

Tromboembolik olaylar hem çeşitli komplikasyonlara yol açması hem de primer hastalığın tedavisinin gecikmesi açısından önemli klinik antitelere. Zamanında tanı konulup tedavisinin başlanması en önemli unsurunu teşkil etmektedir. Cerrahi, immobilizasyon, kanser tanısı gibi faktörler arteriyel ve venöz tromboz için risk oluşturmaktadır. Bizim çalışmamızda cerrahi sonrası koruma amaçlı kemoterapi uygulanan meme kanseri tanılı hastalarda %2.2 oranında tromboemboli geliştiğini saptadık. Literatür incelendiğinde birçok ajan tromboza eğilimi artırmaktadır. Örneğin, meme kanserinde cerrahi sonrasında kemoterapi uygulanan hastalarda tromboembolik olayları inceleyen çalışmalara bakıldığında sistemik tedavi uygulanmayanlarda risk %0.2-0.8^[9] iken tedavi uygulananlarda ise bu oran %5 civarındadır.^[10-12] Yine meme kanseri tedavisinde siklofosamid, metotreksat veya 5-fluorourasil gibi ilaçlar kullanılması sonucu tromboz insidansında %4.7-7.2'lik bir artış saptanmıştır.^[13] Bizim çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmalarda tromboz görülme insidanslarının daha yüksek görünmesinin nedeni hastaların bir kısmına kemoterapi ajanı yanında tamoksifen (anti-östrojen) şeklinde endokrin tedavi de uygulanmış olmasıdır.

Erken evre meme kanserinde kemoterapi uygulanan hastalarda tromboembolik olaylar primer tümöre, cerrahiye ve kemoterapinin kendisine bağlı olabilir. Meme kanseri nedeni ile kemoterapi uygulanan hastalarda protein C ve S düzeylerinin azaldığı ve trombinin arttığı bildirilmiştir. Preklinik çalışmalarda antrasiklinin endotel hücrelerinde protein C düzeylerini azaltarak etki yaptığı gösterilmiştir. Bu değişikliklerin muhtemel nedenlerinin hasarlı hücrelerden sitokin ve prokoagülan maddelerin salınımı ve ilacın vasküler endotele direkt toksik etkisinin olduğu düşünülmektedir.^[14,15]

Tromboembolik olaylar ekstremitelerde ağrı, ödem, göğüs ağrısı, dispne ve nörolojik yakınmalar gibi bulgularla morbiditeyi etkileyebilir. Yine pulmoner emboli ya da inme hastaların ölümüyle sonuçlanabilir. Bizim hastalarımız da literatüre benzer şekilde ekstremitelerde ağrı, ödem ve ani gelişen nefes darlığı ile başvurdu. Bu kadar ciddi sonuçların yanında bu olaylar kemoterapinin zamanında verilmesini engelleyebileceği gibi erken kesilmesine de neden olabilir. Bu tromboembolik olaylar (pulmoner emboli) 11 hastadan birinde kemoterapinin bir hafta gecikmesine, diğerinde ise kemoterapinin kesilmesine neden oldu (Tablo 3). Tromboemboli gelişiminde ileri yaş, ileri

Tablo 3. Venöz tromboemboli gelişen hastaların özellikleri

Tromboemboli	Derin ven trombozu (n=8)	Pulmoner emboli (n=3)
Kemoterapi sıklusleri	1. Sıklüs (n=1) 2. Sıklüs (n=1) 3. Sıklüs (n=2) 4. Sıklüs (n=3) 6. Sıklüs (n=1)	2. Sıklüs (n=1) 3. Sıklüs (n=1) 4. Sıklüs (n=1)
Kemoterapide gecikme	0	1
Kemoterapinin kesilmesi	0	1

evre ve eşlik eden hastalıklar risk oluşturabilmektedir.^[5] Yine yapılan çalışmalarda trombositoz, tromboz öyküsü, kemoterapi öncesi D-dimer ve fibrinojen düzeyleri ve tedavi sonrası protrombin zamanında uzamanın prediktif faktör olabileceği gösterilmiştir.^[11,14] Nolan ve ark.^[16] yaptıkları çalışmada 60 yaş üstü hastalarda riskin arttığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da venöz tromboz gelişen hastaların ortalama yaşı 70 olarak saptandı ve bununla birlikte ileri yaş ve tümörün kötü prognostik özellikleri de önemli bir risk faktörü olarak belirlendi. Kanser tanısı konulmuş hastalarda tromboz riskini değerlendirmek için yapılan çalışmalarda yaş, ırk immobilitate, kanserin yerleşim yeri (mide ve pankreas) ve evresi, kemoterapi uygulanıp uygulanmadığı, uygulanıyorsa öncesinde trombosit, hemoglobin ve lökosit değerleri, vücut kütle indeksi ve D-dimer düzeylerinin önemli olabileceği vurgulanmıştır.^[17-19] Bizim çalışmamızın mide ve pankreas kanserine göre daha az sıklıkla tromboz gelişen meme kanseri üzerine yapılması kemoterapinin tromboz etkisini ön plana çıkarmıştır. Kanser tanısı konulmuş hastalarda ileri yaşta olan, kötü özellikleri olan tümörlü hastalar kalp damar cerrahisi polikliniklerine yönlendirilip antikoagülan tedavi profilaksisi gündeme gelebilir. Böylece hastaların kanser nüksünü önlemek için kullandıkları ilaçlarını tam zamanında almaları sağlanabilir.

Venöz tromboemboli kanserli hastalarda morbitide ve mortalitenin önemli nedenleri arasındadır. Derin ven trombozu ve pulmoner emboli tek bir klinik antitenin farklı uzanımları olarak tanımlanır. Pulmoner hipertansiyon olmadıkça benzer şekilde tedavi edilir.^[8] Tedavinin amacı DVT ya da pulmoner emboliye bağlı semptomları gidermek, trombozun ilerlemesini durdurmak, tekrarını önlemek ve damarın perfüzyonunu ve rekanalizasyonunu sağlamaktır. Standart akut VTE tedavisi başlangıçta standart heparin (UFH; unfraksiyone heparin) ya da düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) sonrası uzun dönemde tekrarı önlemek için varfarin tedavisini içerir. Ancak kanser hastalarında varfarin tedavisi ile uluslar arası normalleştirilmiş oran değerleri terapötik sınırlarda olmasına rağmen yıllık VTE tekrarlaması riski kanserli olmayan hastalara göre 2-3 kat daha fazladır. Yine kanser hastalarında ilaç etkileşimleri, oral alım bozuklukları nedeniyle vitamin K antagonistlerinin kullanımı optimal olmamaktadır.^[20,21] Düşük molekül ağırlıklı heparin türevlerinin herhangi bir ölçüm gerektirmeden kullanım kolaylığı sağlaması, ilaç etkileşimlerinin minimal olması ve daha az trombositopeni görülmesi bu hastalarda avantajdır. Kanser hastalarında tromboz profilaksi tedavisi halen araştırma konusudur. Kanser hastalarında yapılan bir çalışmada sekonder profilaksiste altı aylık deltaparin ve asenokumarol karşılaştırılmış, deltaparin alan hastalarda VTE

riski daha az iken ($p=0.002$) kanama komplikasyonları açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır.^[22] Diğer bir çalışmada ise uzun dönem varfarin ve enoksiparin karşılaştırılmış, enoksiparinin üç aylık uzamış tedavide kanama riskine yol açmadan oral antikoagülanlar kadar etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir.^[23] Böylece tekrarlayan VTE gelişimini önlemede DMAH kullanımının oral antikoagülasyona alternatif olabileceği belirtilmiştir.^[1] Bizim hastalarımızda VTE saptandıktan sonra kemoterapi süresince DMAH tedavisine devam edildi. Tedavi süresince kanama gibi herhangi bir komplikasyon görülmedi.

Sonuç olarak, kanser tanısı konulmuş ve kemoterapi uygulanan hastaların tümünde venöz tromboza karşı dikkatli olunmalı, bu hastalarda hastanın yaşı ve tümörün kötü özelliklerinin olmasının da risk olabileceği unutulmamalıdır. Venöz tromboz riski yüksek hasta gruplarında ilaç profilaksisi düşünülebilir.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Özyılkan Ö, Yıldırım Y. Kanser tromboembolik komplikasyonları ve tedaviye yönelik yaklaşımlar. *Acta Oncologica Turcica* 2009;42:86-91.
2. Chavez-MacGregor M, Zhao H, Kroll M, Fang S, Zhang N, Hortobagyi GN, et al. Risk factors and incidence of thromboembolic events (TEEs) in older men and women with breast cancer. *Ann Oncol* 2011;22:2394-402. doi: 10.1093/annonc/mdq777.
3. Lee AY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation* 2003;107:117-21.
4. American Cancer Society. Breast cancer facts and figures 2007-2008. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2009.
5. 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.
6. Clahsen PC, van de Velde CJ, Julien JP, Floiras JL, Mignolet FY. Thromboembolic complications after perioperative chemotherapy in women with early breast cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group study. *J Clin Oncol* 1994;12:1266-71.
7. Levine M, Hirsh J, Gent M, Arnold A, Warr D, Falanga A, et al. Double-blind randomised trial of a very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet* 1994;343:886-9.

8. Sarıgül A, Tanyeli Ö. Derin ven trombozunda güncel tedavi yaklaşımları. *Türk Gogus Kalp Dama* 2007;15:316-21.
9. Rickles FR, Levine MN. Epidemiology of thrombosis in cancer. *Acta Haematol* 2001;106:6-12.
10. Levine MN, Gent M, Hirsh J, Arnold A, Goodyear MD, Hryniuk W, et al. The thrombogenic effect of anticancer drug therapy in women with stage II breast cancer. *N Engl J Med* 1988;318:404-7.
11. Mandala M, Falanga A, Labianca R. Video meliora proboque sed deteriora sequor: the case of thromboprophylaxis in hospitalized cancer patients. *Ann Oncol* 2010;21:911-3. doi: 10.1093/annonc/mdp500.
12. Saphner T, Tormey DC, Gray R. Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1991;9:286-94.
13. Goodnough LT, Saito H, Manni A, Jones PK, Pearson OH. Increased incidence of thromboembolism in stage IV breast cancer patients treated with a five-drug chemotherapy regimen. A study of 159 patients. *Cancer* 1984;54:1264-8.
14. Kirwan CC, McDowell G, McCollum CN, Kumar S, Byrne GJ. Early changes in the haemostatic and procoagulant systems after chemotherapy for breast cancer. *Br J Cancer* 2008;99:1000-6. doi: 10.1038/sj.bjc.6604620.
15. Canobbio L, Fassio T, Ardizzoni A, Bruzzi P, Queirolo MA, Zarcione D, et al. Hypercoagulable state induced by cytostatic drugs in stage II breast cancer patients. *Cancer* 1986;58:1032-6.
16. Nolan L, Darby A, Boleti K, Simmonds P. The incidence of symptomatic thromboembolism in patients receiving adjuvant anthracycline-based chemotherapy for early stage breast cancer. *Breast* 2011;20:151-4. doi: 10.1016/j.breast.2010.09.001.
17. Sud R, Khorana AA. Cancer-associated thrombosis: risk factors, candidate biomarkers and a risk model. *Thromb Res* 2009;123 Suppl 4:S18-21. doi: 10.1016/S0049-3848(09)70137-9.
18. 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. doi: 10.1182/blood-2007-10-116327.
19. Hall IE, Andersen MS, Krumholz HM, Gross CP. Predictors of venous thromboembolism in patients with advanced common solid cancers. *J Cancer Epidemiol* 2009;2009:182521. doi: 10.1155/2009/182521.
20. 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.
21. Hutten BA, Prins MH, Gent M, Ginsberg J, Tijssen JG, Büller HR. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2000;18:3078-83.
22. 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.
23. 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: a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2002;162:1729-35.