

Les complications cardiovasculaires

Le cancer et son traitement peuvent induire des complications variées (1) conduisant le malade à l'unité de soins intensifs.

I. Complications cardiaques

On peut schématiquement diviser les complications cardiaques selon le tableau clinique (atteinte péricardique, arythmie, insuffisance cardiaque, complication coronaire) ou selon le facteur causal (envahissement néoplasique, atteinte toxique, complication infectieuse, phénomène paranéoplasique).

1. Troubles liés à l'envahissement néoplasique

C'est l'atteinte péricardique avec épanchement évoluant vers la tamponnade qui représente le tableau le plus fréquent. Il s'agit en fait d'un syndrome obstructif qui, s'il n'est pas diagnostiqué suffisamment tôt, entraînera un état de choc de type obstructif.

Les métastases myocardiques, si elles sont fréquemment retrouvées à l'autopsie atteignant 10 % des cas (2), sont souvent asymptomatiques et non diagnostiquées du vivant du malade. Elles peuvent cependant actuellement être mises en évidence par échocardiographie (3) et par RMN. Le piège le plus fréquemment rapporté est l'apparition de troubles électrocardiographiques simulant un tracé compatible avec un infarctus myocardique (4).

2. Cardiotoxicité des traitements

De nombreuses complications ont été décrites en rapport avec la thérapeutique anticancéreuse : péricardite sèche, tamponnade péricardique, arythmies cardiaques, myocardite toxique, angor et infarctus myocardique, insuffisance cardiaque (5).

Les agents les plus cardiotoxiques sont les anthracyclines responsables d'une cardiomyopathie se traduisant à partir d'une certaine accumulation de dose par une insuffisance cardiaque (6-8). Celle-ci peut se manifester de façon aiguë par un œdème pulmonaire hémodynamique (9). Elle est de mauvais pronostic.

Le trastuzumab (Herceptin^R), anticorps dirigé contre le récepteur HER2 du facteur de croissance épidermique, potentialise cette cardiotoxicité (10). Cet anticorps peut par lui-même entraîner une dysfonction cardiaque par inhibition de l'activation des récepteurs ErbB2-ErbB4 déclenchant des voies de survie des myocytes lors de l'activation de signaux de stress aigu (11;12). Cette toxicité qui se manifeste par de l'insuffisance cardiaque répond au traitement médical et à l'arrêt de l'administration du trastuzumab (13) mais il n'est pas certain qu'elle soit complètement irréversible (14).

Les agents alkylants, cyclophosphamide et ifosfamide, induisent à doses élevées une myocardite toxique pouvant aboutir dans les cas les plus graves à une nécrose diffuse du cœur (15-19). Le tableau clinique sera très variable allant de la péricardite à la nécrose myocardique en passant par l'insuffisance cardiaque et les arythmies.

Le 5-fluorouracile est également un agent très cardiotoxique, surtout s'il est donné en association avec du cisplatine et une irradiation thoracique (20). Le tableau clinique est fort

variable : mort subite, angor, arythmies graves, insuffisance cardiaque, infarctus myocardique (21-24). Des impuretés dans la fabrication du médicament ont été rendues responsables de ces effets secondaires (25).

Divers agents peuvent entraîner des arythmies ou des troubles de conduction cardiaques : gemcitabine (26), ifosfamide (27), ansacrine (28), paclitaxel (29;30), cisplatine (31), interféron (32), cyclophosphamide (33), capécitabine . D'autres donneront de l'ischémie myocardique éventuellement compliquée d'infarctus par atteinte vasculaire : carmustine (34), vinorelbine (35), vincristine (36), interleukine-2 (37). Une péricardite est possible, notamment avec le cyclophosphamide et la cytosine arabinoside (38). L'interleukine-2 et l'interféron α peuvent donner de l'insuffisance cardiaque (39;40) de même que le sunitinib (41-43), un inhibiteur de tyrosine kinase.

Enfin la radiothérapie thoracique a une toxicité cardiaque aiguë se manifestant par une péricardite sèche douloureuse bénigne mais aussi tardive, source de troubles coronaires (44;45) et de péricardite souvent constrictive.

3. Complications infectieuses

Celles-ci sont rares et rarement diagnostiquées : myocardite, abcès cardiaque, péricardite infectieuse. Seules les endocardites des valves droites en rapport avec un cathéter à chambre implanté semblent relativement fréquentes, notamment chez le transplanté de moelle osseuse (46).

4. Phénomènes paranéoplasiques

La complication la plus fréquente mais rarement diagnostiquée du vivant du patient est l'endocardite marastique, aussi appelée endocardite thrombotique non bactérienne. Il conviendra de l'évoquer en présence d'une CIVD chronique et en cas d'adénocarcinome, particulièrement bronchique et pancréatique, bien que tout type de tumeur puisse en être responsable. Le tableau sera évocateur en cas d'embolies systémiques à répétition. Des examens échographiques minutieux par voie transthoracique mettent en évidence des lésions valvulaires (végétations) chez près de 20 % des patients atteints de cancer (47).

Les tumeurs carcinoïdes entraînent une atteinte de l'endocarde et des valves cardiaques, donnant le plus souvent une insuffisance cardiaque droite avec insuffisance tricuspидienne (48). L'atteinte gauche est plus rarement observée.

Le phéochromocytome peut induire une cardiomyopathie aux catécholamines, réversible avec le contrôle de la tumeur. Un tableau de dépression myocardique avec choc cardiogénique a été décrit (49) avec cardiomyopathie dilatée à l'échocardiographie. Une autre complication décrite est l'infarctus myocardique à coronaire saine (50).

II. Complications vasculaires

Les complications vasculaires associées au cancer sont diverses (51) : syndrome de Trousseau, thrombophlébites superficielles (migrantes), thromboses veineuses profondes avec embolies pulmonaire et paradoxale, thrombose artérielle, embolies sur endocardite thrombotique non bactérienne, thrombose cardiaque, embolie néoplasique, vasculites

paranéoplasiques, thrombose sur phénomènes autoimmuns paranéoplasiques. aggravation pathologie vasculaire préexistante.

Ces troubles sont à mettre en rapport avec l'état d'hypercoaguabilité lié au cancer attribué à divers phénomènes : expression anormale de facteur tissulaire par les cellules néoplasiques : sarcome, mélanome, cancer pancréas, lymphome, leucémie aiguë promyélocytaire ; facteur procoagulant du cancer (cystéine-protéase activant directement le facteur X): leucémie aiguë promyélocytaire, mélanome, cancers du colon, du poumon, du sein et du rein ; stimulation de cellules normales à avoir une activité procoagulante: monocytes (facteur tissulaire), plaquettes, cellules endothéliales (TNF, IL-1) ; syndrome d'hyperviscosité: par nombre accru de cellules (érythrocytes, leucocytes, plaquettes) ou par protéines plasmatiques anormales (myélome multiple, macroglobulinémie de Waldenström, cryoglobulinémie, dysfibrinogénémie) ; auto-anticorps: anticardiolipine (anti-phospholipides), anti-IL8 ; facteurs de comorbidité : compression vasculaire, immobilisation, dysfonction hépatique, sepsis, pathologies vasculaires sous-jacentes, agents anticancéreux.

1. Thromboses artérielles

Les thromboses artérielles peuvent se manifester sous forme d'angor et d'infarctus myocardique, d'AVC ischémique (52), d'infarctus rénal, d'infarctus mésentérique, d'artériopathie périphérique avec ischémie distale des membres. Les principales causes en sont les agents anticancéreux (5FU, cisplatine, dérivés vinca), la radiothérapie, la CIVD, l'endocardite thrombosante non bactérienne (marastique), des complications paranéoplasiques (syndrome carcinoïde, phéochromocytome), des embolies tumorales et le lymphome malin endovasculaire, les artérites radiques, la rupture artère carotide (ligature), les syndromes myéloprolifératifs.

La chimiothérapie est plus impliquée que l'hormonothérapie comme l'ont montré les études randomisées de traitement adjuvant conduites pour le cancer du sein (53;54). Ces thromboses surviennent toujours pendant la chimiothérapie et le plus souvent au cours des premiers cycles. Certaines associations sont particulièrement thrombogènes comme la combinaison de cisplatine et de gemcitabine (55;56). Les inhibiteurs de tyrosine kinase s'avèrent également associés à un risque accru (x 3) de thromboses artérielles (57).

La radiothérapie peut donner des atteintes coronaires avec prédominance de la sténose coronaire gauche (45), atteinte d'artères périphériques prise dans le champ de radiothérapie, atteinte carotide lors d'irradiation du cou responsable d'AIT, infarctus, amaurose fugace et convulsions. Le mécanisme est une fibrose intimale intense avec sténose (et non une athéromatose) qu'il conviendra de traiter par angioplastie percutanée.

L'embolie artérielle tumorale est rare. Les tumeurs les plus fréquemment en cause sont les cancers du poumon (58) et les sarcomes (59). Les vaisseaux atteints sont par ordre de fréquence décroissant (60) : aorte, artères cérébrales, fémorales, iliaques, mésentériques, distales des MI, carotides, coronaires Les conséquences en sont l'ischémie ou infarctus de l'organe irrigué. Les mécanismes impliqués sont l'invasion tumorale des veines pulmonaires et de l'oreillette gauche et la manipulation chirurgicale de la tumeur (y penser en cas d'accident vasculaire en postopératoire). Le traitement repose sur l'embolectomie (61), en sachant que le diagnostic n'est jamais posé avant l'intervention. Ces embolies tumorales sont de mauvais pronostic en cas d'artère viscérale et de bon pronostic en cas d'artère périphérique.

Le traitement reposera sur une attitude préventive, avec réalisation d'un bilan vasculaire avant traitement du cancer et traitement des lésions significatives et correction des facteurs de risque existants (aspirine, héparine, statines). Les lésions détectées seront corrigées si possible. En cas de pathologie coronaire coexistante, une intervention précoce réduit le risque et ne retarde que de deux à trois semaines le traitement du cancer. Il faut en effet tenir compte des contre-indications éventuelles sous chimiothérapie à la thrombolyse, à une antiagrégation et à une anticoagulation.

2. Thromboses veineuses

Source d'embolie pulmonaire, les thromboses veineuses sont fréquentes dans le cancer et associées à un mauvais pronostic, qu'elles surviennent au début de l'affection néoplasique ou au cours de l'année précédent son diagnostic (62). Trousseau a décrit l'association en 1872 entre cancer et thromboses veineuses et les mécanismes liés à des altérations de la coagulation sont mieux connus (63). La chimiothérapie s'est avérée un agent déclenchant comme pour les thromboses artérielles (53;55;64-66). Le diagnostic sera posé en utilisant les mêmes examens que pour le patient non atteint de cancer, à l'exception des D-dimères beaucoup moins utiles pour exclure le diagnostic (67).

Le traitement (68) reposera sur l'administration d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) comme l'ont montré deux études contrôlées (69;70). En fait, les HBPM sont plus efficaces que les antivitamines K pour réduire le risque de récurrence de thrombose, ce sans augmenter le risque hémorragique. De plus, cette approche s'avère beaucoup plus maniable en cas de thrombopénie récidivante au gré des cycles de chimiothérapie (71). La durée du traitement dépendra de la cause (72;73). Si la thrombose est due à la chimiothérapie, l'anticoagulation, d'une durée minimale de 3 à 6 mois, sera poursuivie jusqu'à la fin de la chimiothérapie. Si elle récidive dans le contexte d'un cancer actif, elle sera poursuivie jusqu'à rémission du cancer.

Il faut noter qu'en dehors du contexte de complications thromboemboliques, la survie en cas de cancer est améliorée par les HBPM, dans les maladies avancées de relativement bon pronostic comme le suggèrent deux études contrôlées (74;75). En cas de traitement administré pour une complication thromboembolique, l'amélioration de la survie par les HBPM par rapport aux anti-vitamines K est douteuse (76;77). Le traitement anticoagulant semble donc posséder en soi un effet anticancéreux.

Références

- (1) Keefe DL. Cardiovascular emergencies in the cancer patient. *Semin Oncol* 2000 June;27(3):244-55.
- (2) Klatt EC, Heitz DR. Cardiac metastases. *Cancer* 1990 March 15;65(6):1456-9.
- (3) Roudaut R, Reynaud P, Koch M et al. Métastases cardiaques. A propos de 19 cas diagnostiqués par échocardiographie bidimensionnelle. *Méd et Hyg* 1988;48:3489-94.
- (4) Vallot F, Berghmans T, Delhaye F et al. Electrocardiographic manifestations of heart metastasis from a primary lung cancer. *Support Care Cancer* 2001 June;9(4):275-7.

- (5) Sotiriou C, Sculier JP. Toxicité cardiovasculaire de la chimiothérapie anticancéreuse : à propos d'observations réalisées en soins intensifs. *Rev Med Brux* 1995 March;16(2):65-7.
- (6) Shan K, Lincoff AM, Young JB. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann Intern Med* 1996 July 1;125(1):47-58.
- (7) Singal PK, Iliskovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1998 September 24;339(13):900-5.
- (8) Ryberg M, Nielsen D, Skovsgaard T et al. Epirubicin cardiotoxicity: an analysis of 469 patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1998 November;16(11):3502-8.
- (9) Moreb JS, Oblon DJ. Outcome of clinical congestive heart failure induced by anthracycline chemotherapy. *Cancer* 1992 December 1;70(11):2637-41.
- (10) Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001 March 15;344(11):783-92.
- (11) Keefe DL. Trastuzumab-associated cardiotoxicity. *Cancer* 2002 October 1;95(7):1592-600.
- (12) Chien KR. Herceptin and the heart--a molecular modifier of cardiac failure. *N Engl J Med* 2006 February 23;354(8):789-90.
- (13) Perez EA, Rodeheffer R. Clinical cardiac tolerability of trastuzumab. *J Clin Oncol* 2004 January 15;22(2):322-9.
- (14) Telli ML, Hunt SA, Carlson RW, Guardino AE. Trastuzumab-related cardiotoxicity: calling into question the concept of reversibility. *J Clin Oncol* 2007 August 10;25(23):3525-33.
- (15) Buckner CD, Rudolph RH, Fefer A et al. High-dose cyclophosphamide therapy for malignant disease. toxicity, tumor response, and the effects of stored autologous marrow. *Cancer* 1972;29:357-65.
- (16) Gottdiener JS, Appelbaum FR, Ferrans VJ et al. Cardiotoxicity associated with high-dose cyclophosphamide therapy. *Arch Intern Med* 1981 May;141(6):758-63.
- (17) Goldberg MA, Antin JH, Guinan EC, Rapoport JM. Cyclophosphamide cardiotoxicity: an analysis of dosing as a risk factor. *Blood* 1986 November;68(5):1114-8.
- (18) Mills BA, Roberts RW. Cyclophosphamide-induced cardiomyopathy: a report of two cases and review of the English literature. *Cancer* 1979 June;43(6):2223-6.
- (19) Quezado ZM, Wilson WH, Cunnion RE et al. High-dose ifosfamide is associated with severe, reversible cardiac dysfunction. *Ann Intern Med* 1993 January 1;118(1):31-6.

- (20) Klastersky J, Sculier JP, Ries F et al. A four-drug combination chemotherapy with cisplatin, mitomycin, vindesine and 5 fluorouracil: a regimen associated with major toxicity in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1994 December;11(5-6):373-84.
- (21) Gradishar WJ, Vokes EE. 5-Fluorouracil cardiotoxicity: a critical review. *Ann Oncol* 1990 November;1(6):409-14.
- (22) Freeman NJ, Costanza ME. 5-Fluorouracil-associated cardiotoxicity. *Cancer* 1988 January 1;61(1):36-45.
- (23) Coronel B, Madonna O, Mercatello A et al. Myocardiotoxicity of 5 fluorouracil. *Intensive Care Med* 1988;14(4):429-30.
- (24) De Forni M, Malet-Martino MC, Jaillais P et al. Cardiotoxicity of high-dose continuous infusion fluorouracil: a prospective clinical study. *J Clin Oncol* 1992 November;10(11):1795-801.
- (25) Lemaire L, Arellano M, Malet-Martino MC et al. Cardiotoxicité du 5-fluorouracile: une question de formulation. *Bull Cancer* 1994 December;81(12):1057-9.
- (26) Santini D, Tonini G, Abbate A et al. Gemcitabine-induced atrial fibrillation: a hitherto unreported manifestation of drug toxicity. *Ann Oncol* 2000 April;11(4):479-81.
- (27) Kandylis K, Vassilomanolakis M, Tsoussis S, Efremidis AP. Ifosfamide cardiotoxicity in humans. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989;24(6):395-6.
- (28) Steinherz LJ, Steinherz PG, Mangiacasale D et al. Cardiac abnormalities after AMSA administration. *Cancer Treat Rep* 1982 March;66(3):483-8.
- (29) Rowinsky EK, McGuire WP, Guarnieri T et al. Cardiac disturbances during the administration of taxol. *J Clin Oncol* 1991 September;9(9):1704-12.
- (30) Arbuck SG, Strauss H, Rowinsky E et al. A reassessment of cardiac toxicity associated with Taxol. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1993;(15):117-30.
- (31) Tassinari D, Sartori S, Drudi G et al. Cardiac arrhythmias after cisplatin infusion: three case reports and a review of the literature. *Ann Oncol* 1997 December;8(12):1263-7.
- (32) Martino S, Ratanatharathorn V, Karanes C et al. Reversible arrhythmias observed in patients treated with recombinant alpha 2 interferon. *J Cancer Res Clin Oncol* 1987;113(4):376-8.
- (33) Sculier JP, Coune A, Klastersky J. Transient heart block. An unreported toxicity of high dose chemotherapy with cyclophosphamide and etoposide. *Acta Clin Belg* 1985;40(2):112-4.
- (34) Kanj SS, Sharara AI, Shpall EJ et al. Myocardial ischemia associated with high-dose carmustine infusion. *Cancer* 1991 November 1;68(9):1910-2.

- (35) Dubos C, Prevost JN, Brun J, Rousselot P. Infarctus myocardique et vinorelbine. Rapport d'un cas. *Rev Mal Respir* 1991;8(3):299-300.
- (36) Cargill RI, Boyter AC, Lipworth BJ. Reversible myocardial ischaemia following vincristine containing chemotherapy. *Respir Med* 1994 October;88(9):709-10.
- (37) Kragel AH, Travis WD, Steis RG et al. Myocarditis or acute myocardial infarction associated with interleukin-2 therapy for cancer. *Cancer* 1990 October 1;66(7):1513-6.
- (38) Vaickus L, Letendre L. Pericarditis induced by high-dose cytarabine therapy. *Arch Intern Med* 1984 September;144(9):1868-9.
- (39) Schechter D, Nagler A. Recombinant interleukin-2 and recombinant interferon alpha immunotherapy cardiovascular toxicity. *Am Heart J* 1992 June;123(6):1736-9.
- (40) Sotiriou C, Sculier JP. Cardiomyopathie congestive réversible induite par l'interféron alpha recombinant. *Réan Urg* 1996;5(1):41-3.
- (41) Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet* 2007 December 15;370(9604):2011-9.
- (42) Khakoo AY, Kassiotis CM, Tannir N et al. Heart failure associated with sunitinib malate: a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor. *Cancer* 2008 June 1;112(11):2500-8.
- (43) Telli ML, Witteles RM, Fisher GA, Srinivas S. Cardiotoxicity associated with the cancer therapeutic agent sunitinib malate. *Ann Oncol* 2008 September;19(9):1613-8.
- (44) Om A, Ellahham S, Vetrovec GW. Radiation-induced coronary artery disease. *Am Heart J* 1992 December;124(6):1598-602.
- (45) Paszat LF, Mackillop WJ, Groome PA et al. Mortality from myocardial infarction after adjuvant radiotherapy for breast cancer in the surveillance, epidemiology, and end-results cancer registries. *J Clin Oncol* 1998 August;16(8):2625-31.
- (46) Martino P, Micozzi A, Venditti M et al. Catheter-related right-sided endocarditis in bone marrow transplant recipients. *Rev Infect Dis* 1990 March;12(2):250-7.
- (47) Edoute Y, Haim N, Rinkevich D et al. Cardiac valvular vegetations in cancer patients: a prospective echocardiographic study of 200 patients. *Am J Med* 1997 March;102(3):252-8.
- (48) Lundin L. Carcinoid heart disease. A cardiologist's viewpoint. *Acta Oncol* 1991;30(4):499-502.
- (49) Quezado ZN, Keiser HR, Parker MM. Reversible myocardial depression after massive catecholamine release from a pheochromocytoma. *Crit Care Med* 1992 April;20(4):549-51.
- (50) Soto FX, Cottin Y, André F et al. Infarctus à coronaires saines compliqué d'état de choc révélant un phéochromocytome. *Réan Urg* 1996;5(2):97-100.

- (51) Arkel YS. Thrombosis and cancer. *Semin Oncol* 2000 June;27(3):362-74.
- (52) Graus F, Rogers LR, Posner JB. Cerebrovascular complications in patients with cancer. *Medicine (Baltimore)* 1985 January;64(1):16-35.
- (53) Saphner T, Tormey DC, Gray R. Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1991 February;9(2):286-94.
- (54) Wall JG, Weiss RB, Norton L et al. Arterial thrombosis associated with adjuvant chemotherapy for breast carcinoma: a Cancer and Leukemia Group B Study. *Am J Med* 1989 November;87(5):501-4.
- (55) Numico G, Garrone O, Dongiovanni V et al. Prospective evaluation of major vascular events in patients with nonsmall cell lung carcinoma treated with cisplatin and gemcitabine. *Cancer* 2005 March 1;103(5):994-9.
- (56) Barcelo R, Lopez-Vivanco G, Mane JM et al. Distal ischemic changes related to combination chemotherapy with cisplatin and gemcitabine: description of four cases. *Ann Oncol* 2000 September;11(9):1191-4.
- (57) Choueiri TK, Schutz FA, Je Y et al. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Clin Oncol* 2010 May 1;28(13):2280-5.
- (58) Starr DS, Lawrie GM, Morris GC, Jr. Unusual presentation of bronchogenic carcinoma: case report and review of the literature. *Cancer* 1981 January 15;47(2):398-401.
- (59) Higgins R, Posner MC, Moosa HH et al. Mesenteric infarction secondary to tumor emboli from primary aortic sarcoma. Guidelines for diagnosis and management. *Cancer* 1991 October 1;68(7):1622-7.
- (60) Chandler C. Malignant arterial tumor embolization. *J Surg Oncol* 1993 March;52(3):197-202.
- (61) Whyte RI, Starkey TD, Orringer MB. Tumor emboli from lung neoplasms involving the pulmonary vein. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992 August;104(2):421-5.
- (62) Sorensen HT, Mellemkjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000 December 21;343(25):1846-50.
- (63) Rak J, Yu JL, Luyendyk J, Mackman N. Oncogenes, trousseau syndrome, and cancer-related changes in the coagulome of mice and humans. *Cancer Res* 2006 November 15;66(22):10643-6.
- (64) Pritchard RS, Anthony SP. Chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone in the treatment of locally advanced, unresectable, non-small-cell lung cancer. A meta-analysis [published erratum appears in *Ann Intern Med* 1997 Apr 15;126(8):670]. *Ann Intern Med* 1996 November 1;125(9):723-9.
- (65) Kroger K, Weiland D, Ose C et al. Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients. *Ann Oncol* 2006 February;17(2):297-303.

- (66) Khorana AA, Francis CW, Culakova E et al. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2006 January 20;24(3):484-90.
- (67) Lee AY, Julian JA, Levine MN et al. Clinical utility of a rapid whole-blood D-dimer assay in patients with cancer who present with suspected acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1999 September 21;131(6):417-23.
- (68) Farge D, Bosquet L, Kassab-Chahmi D et al. 2008 French national guidelines for the treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: report from the working group. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010 January;73(1):31-46.
- (69) Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J 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 August 12;162(15):1729-35.
- (70) Lee AY, Levine MN, Baker RI 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 July 10;349(2):146-53.
- (71) Falanga A, Zacharski L. Deep vein thrombosis in cancer: the scale of the problem and approaches to management. *Ann Oncol* 2005 May;16(5):696-701.
- (72) Mandala M, Falanga A, Piccioli A et al. Venous thromboembolism and cancer: guidelines of the Italian Association of Medical Oncology (AIOM). *Crit Rev Oncol Hematol* 2006 September;59(3):194-204.
- (73) Lyman GH, Khorana AA, Falanga A et al. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007 December 1;25(34):5490-505.
- (74) Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z et al. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS). *J Clin Oncol* 2004 May 15;22(10):1944-8.
- (75) 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 April 1;23(10):2130-5.
- (76) 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 April 1;23(10):2123-9.
- (77) Ferretti G, Bria E, Giannarelli D et al. Low-molecular-weight heparin versus oral anticoagulant therapy for the long-term treatment of symptomatic venous thromboembolism: Is there any difference in cancer-related mortality? *J Clin Oncol* 2005 October 1;23(28):7248-50.