

## ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Instituto de Hematología e Inmunología

# Hemostasia y cáncer. I. Participación del mecanismo de la coagulación en el cáncer

Dra. Delfina Almagro

### Resumen

La asociación de cáncer y trombosis es frecuente en pacientes con diversos tipos de enfermedades malignas. Se ha demostrado que las células tumorales interactúan con todos los componentes esenciales de la hemostasia. La célula maligna produce y libera sustancias con actividad procoagulante, proteínas fibrinolíticas y citoquinas que tienen una influencia determinante en la actividad del mecanismo de la coagulación. Se han caracterizado 2 tipos de sustancias procoagulantes de las células tumorales: el factor tisular y el llamado procoagulante del cáncer. El factor de necrosis tumoral-alfa, la interleucina-1beta y el de crecimiento del endotelio vascular, citoquina con reconocida acción sobre la hemostasia y la neoangiogénesis, son también liberadas por la célula tumoral. Se considera que la formación de fibrina participa en la progresión y metástasis tumoral. La presencia de un estado de hipercoagulabilidad en pacientes con cáncer ha sido confirmado por el hallazgo de un notable aumento de los marcadores específicos de la activación de la coagulación. La coagulación intravascular diseminada es una complicación frecuente de las enfermedades malignas, en particular en la leucemia aguda promielocítica.

**Palabras clave:** cáncer, hemostasia, trombosis, mecanismo de la coagulación, coagulación intravascular diseminada.

La primera comunicación acerca de la asociación de cáncer y trombosis fue realizada por *Trousseau* 1 en 1865. Desde entonces este hallazgo ha sido reiteradamente observado. En la actualidad se considera al cáncer como parte de las llamadas trombofilias o síndromes de hipercoagulabilidad adquiridos. La tendencia trombótica es particularmente frecuente en pacientes con cáncer que son sometidos a intervenciones quirúrgicas, quimioterapia, radioterapia o encamamiento prolongado. 2-5

Se ha observado con frecuencia que el episodio trombótico es totalmente asintomático. En un estudio realizado en pacientes con cáncer avanzado, la incidencia de tromboembolismo venoso (TEV)

sintomático fue del 5 %, mientras que en aquellos enfermos en que se utilizaron técnicas reológicas, el evento trombótico fue detectado en el 52 % de los casos. 6

*Sorensen* y colaboradores 7 encontraron que en los casos en que el cáncer fue diagnosticado al mismo tiempo que el episodio trombótico, solo el 12 % había sobrevivido al año, mientras que aún se mantenía vivo el 32 % de los enfermos que no presentaron manifestaciones trombóticas.

El TEV como primera manifestación de una enfermedad maligna oculta, se ha observado entre el 4 y 10 % en pacientes de más de 40 años de edad. 8-11 Los estudios de seguimiento de pacientes con enfermedad tromboembólica han mostrado del 10 al 30% de incremento en el riesgo de cáncer después del primer años de seguimiento, con una mayor incidencia en los casos con TEV idiopático. 4,11,12

A pesar de estos hallazgos, es aún muy debatido si es adecuado o no realizar un extenso pesquisaje para detectar el cáncer en estos pacientes. Algunos aducen que este tipo de investigación tiene un alto costo y consideran que en estos momentos no hay evidencias suficientes de su efectividad sobre la sobrevivencia de los pacientes. 9 No obstante, otros autores opinan que aquellos pacientes que presentan su primer episodio de TEV idiopático están en un alto riesgo de tener un cáncer de base y deben, por lo tanto, ser investigados con una amplia batería de pruebas que permitan la detección de la enfermedad maligna. 13 Este criterio parece ser el más objetivo y razonable en estos casos.

La trombosis en el cáncer no está limitada al sistema venoso. La trombosis arterial ha sido observada también en pacientes con cáncer; los sitios más comúnmente afectados son la circulación periférica arterial de las extremidades superiores e inferiores 14 y la vasculatura cerebral. 15 En un estudio realizado en un número importante de pacientes con episodios cerebrovasculares, la trombosis cerebral fue la forma de comienzo de una enfermedad maligna previamente no sospechada en el 1 % de los casos. 16 Las lesiones valvulares y la coagulación intravascular diseminada (CID) se han observado con variable frecuencia en algunos tipos de cáncer. 17-19

## **PARTICIPACIÓN DEL MECANISMO DE LA COAGULACIÓN EN EL CÁNCER**

Es un hecho comprobado que las células tumorales interactúan con todos los componentes esenciales del sistema hemostático: la pared vascular, el mecanismo de la coagulación, las plaquetas y el sistema fibrinolítico.

+ La generación de trombina y la formación de fibrina están constantemente presentes en pacientes con enfermedades malignas, lo que determina el desarrollo de un estado de hipercoagulabilidad aún sin manifestaciones clínicas de trombosis. En estos casos, la activación de la coagulación puede ser demostrada por los resultados de algunas pruebas de laboratorio específicas. 20 Se ha encontrado que la formación de fibrina toma parte también en la progresión y metástasis tumoral. 21,22

La posibilidad de que la activación de la coagulación ocurra localmente al nivel del tumor, ha sido apoyada por los estudios histológicos que muestran la presencia de fibrina o plaquetas dentro y alrededor de muchos tumores. 23

La participación de la coagulación en el cáncer es un fenómeno complejo, en el que toman parte muchas

vías diferentes del sistema hemostático y un número importante de interacciones de las células tumorales con las células endoteliales, plaquetas, monocitos y neutrófilos. 21 Además de estas acciones, la célula tumoral produce y libera sustancias con actividad procoagulante, proteínas fibrinolíticas, citocinas, particularmente interleucina-1beta (IL-1 $\alpha$ ), factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (FNT- $\alpha$ ) y factor de crecimiento del endotelio vascular, que tienen una influencia determinante en la activación del mecanismo de la coagulación, como se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Participación del mecanismo de la coagulación en el cáncer

<b><i>Actividad procoagulante</i></b>
- Factor tisular
- Procoagulante del cáncer
- Fibrinógeno
<b><i>Producción de citoquinas</i></b>
- Factor de necrosis tumoral- $\alpha$
- Interleucina-1 beta
- Factor de crecimiento del endotelio vascular
<i>Interacción de la célula tumoral con células endoteliales, plaquetas, monocitos y neutrófilos</i>

## ACTIVIDAD PROCOAGULANTE

Las células tumorales expresan actividades procoagulantes que promueven la formación de fibrina en el sitio del macroambiente del tumor. Hasta ahora se han caracterizado 2 tipos de sustancias procoagulantes de las células cancerosas: el factor tisular (FT) y el llamado procoagulante del cáncer (tabla 2).

El FT forma un complejo estequiométrico con el factor VII o el factor VIIa que activa al factor X y al factor IX. En la actualidad se considera que este complejo es el iniciador de la activación del mecanismo de la coagulación. Las células normales en reposo no expresan el FT, este solo se expresa en respuesta a varios estímulos como las citocinas, endotoxina bacteriana, proteínas del complemento e inmunocomplejos. A diferencia de las células normales, las células tumorales no necesitan este tipo de estímulo y expresan constitutivamente el FT, 24 lo que contribuye de manera importante al estado protrombótico que se observa en el cáncer. Otra contribución relevante del FT al estado de hipercoagulabilidad es su acción como regulador de la expresión del factor de crecimiento del endotelio vascular. 22

Por otra parte, estudios in vitro han demostrado que las células tumorales pueden inducir la expresión

del FT de los monocitos. Esto también sucede in vivo, ya que los monocitos circulantes de pacientes con diferentes tipos de cáncer expresan un aumento de la actividad del FT. 25

Algunos investigadores han sugerido que el FT tiene también funciones prometastásicas 26,27 y que podría ser un marcador de la progresión del cáncer. 28

El procoagulante del cáncer es una cisteína proteinasa de 68 kD de una sola cadena que no contiene carbohidratos. 29 Característicamente no se ha hallado en tejidos normalmente diferenciados y ha sido encontrado solamente en tejidos malignos y fetales. 30 Se ha demostrado que activa al factor X independientemente del factor VII y produce la ruptura de una cadena pesada en un sitio diferente al sitio de los activadores conocidos de este factor. El procoagulante del cáncer reconoce la unión peptídica Tyr21 y Asp22, mientras que los otros procoagulantes producen la ruptura del factor X al nivel de Arg52. 29-33 Las sustancias procoagulantes producidas por las células tumorales se resumen en la tabla 2.

Tabla 2. Sustancias procoagulantes producidas por las células tumorales

<i>Factor tisular</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se une con el factor VII o con el factor VIIa para activar los factores X y IX</li> <li>• Iniciador de la activación de la coagulación</li> <li>• Regula la síntesis del factor de crecimiento de las células endoteliales</li> <li>• Funciones prometastásicas</li> <li>• Estimula la angiogénesis</li> </ul>	
<i>Procoagulante del cáncer</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cisteína proteinasa de 68kD</li> <li>• Se encuentra en tejidos malignos y fetales</li> <li>• Activa al factor X</li> </ul>	

## FIBRINÓGENO Y CÁNCER

Algunos autores han relacionado la biología de la célula cancerosa con algunos componentes específicos del mecanismo de la coagulación. Uno de ellos es el fibrinógeno, conocido como factor de riesgo independiente de la tendencia trombótica. Los estudios relacionados con las metástasis experimentales de carcinoma de pulmón, melanoma de ratones deficientes de fibrinógeno, han sugerido que esta proteína es un determinante importante de la diseminación tumoral in vivo. 34 Este criterio estaría apoyado por el hallazgo de que la hirudina, un inhibidor de la trombina, provoca la disminución del potencial metastásico en ensayos de metástasis hematógenas, lo que sugiere que la conversión del fibrinógeno en fibrina mediada por la célula tumoral puede contribuir al desarrollo de metástasis. Sin

embargo, algunos autores consideran que la trombina puede contribuir a la disminución de la célula tumoral por un mecanismo fibrinógeno-independiente, ya que se ha demostrado que la hirudina disminuía aún más el ya bajo potencial metastásico de las células tumorales circulantes en los ratones deficientes de fibrinógeno. 35

## Citocinas

La producción por las células tumorales de varias citocinas (FNT- $\alpha$  y IL-1 $\beta$  y factor de crecimiento del endotelio vascular), constituye otro de los mecanismos protrombóticos importantes en el cáncer. El FNT- $\alpha$  y la IL-1 $\beta$  tienen entre sus acciones más relevantes la expresión de FT por las células endoteliales, disminución de la expresión de la trombomodulina (TM), proteína que participa junto con la trombina en la activación del sistema de la proteína C (PC), uno de los moduladores más importantes del mecanismo de la coagulación, así como estimulan la producción por las células endoteliales del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), 22 lo que contribuye a la disminución de la actividad fibrinolítica y al incremento del potencial protrombótico. Se ha demostrado que el factor de crecimiento del endotelio vascular induce la actividad procoagulante de los monocitos y las células endoteliales y que puede desempeñar un papel importante en la neoangiogénesis del tumor, por su acción sobre la función de los vasos de la microvasculatura en la proximidad del tumor. 22 Las acciones de las citocinas liberadas por las células tumorales se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Acciones de las citocinas liberadas por las células tumorales

<p><b>Factor de necrosis tumoral-<math>\alpha</math></b></p> <p><i>Interleucina-1 beta</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Expresión del factor tisular por las células endoteliales</li> <li>▪ Disminución de la expresión de la trombomodulina</li> <li>▪ Estimulación de la producción por las células endoteliales del inhibidor del activador del plasminógeno-1</li> </ul> <p><b>Factor de crecimiento del endotelio vascular</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inductor de la actividad procoagulante de los monocitos y de las células endoteliales</li> <li>• Participación relevante en la neoangiogénesis</li> </ul>
---

Por otra parte, el FT regula la síntesis del factor de crecimiento del endotelio vascular, tanto en las células malignas como en las células endoteliales, lo que tendría una implicación importante en la activación de la coagulación, inflamación, trombosis y progresión, así como metástasis en pacientes con cáncer. 21

La demostración de que la mayoría de los tumores malignos expresan receptores de adhesión que

pueden unirse con ligandos en el endotelio, así como el hallazgo de niveles elevados de marcadores endoteliales plasmáticos como el factor von Willebrand (FvW), TM, E-Selectina, t-PA y PAI-1, 20,25,36 indican que existe una activación de la hemostasia al nivel del endotelio vascular. De manera que las células malignas unidas a la pared vascular pueden desempeñar un papel central en la promoción de la activación de la coagulación y formación de trombos. Es probable que la adhesión de las células tumorales a las células endoteliales o a los leucocitos tenga una participación importante en la migración y extravasación celular. 21

### **Inhibidores del Factor VIII en el cáncer**

En los procesos malignos no solo se han observado trastornos del mecanismo de la coagulación que provocan eventos tromboticos, también las manifestaciones hemorrágicas pueden presentarse en un grupo de enfermedades malignas en que se desarrollan sustancias anticoagulantes, entre los que se destacan los inhibidores del factor VIII (FVIII).

Estos anticuerpos, además de presentarse en los pacientes hemofílicos, han sido descritos en un variado número de enfermedades inmunológicas, así como en trastornos linfoproliferativos y en otras enfermedades malignas como tumores de la próstata y pulmón. Para algunos autores, la presencia de inhibidores de la coagulación puede ser una manifestación de un síndrome paraneoplásico. 37 *Mannucci* 38 encontró en una serie de pacientes con inhibidores del factor VIII que el 24 % padecía de cáncer. Estos anticuerpos parecen estar directamente asociados con la enfermedad maligna, ya que una vez que remite el tumor desaparece el inhibidor. 39

### **Marcadores de la activación del mecanismo de la coagulación en el cáncer**

La presencia de un estado de hipercoagulabilidad en pacientes con cáncer ha sido reiteradamente demostrado por el hallazgo de un notable incremento de los marcadores específicos de la activación de la coagulación, aún en aquellos enfermos sin manifestaciones tromboticas.

*Dirix* y colaboradores, 40 demostraron que el dímero-D, fibrinógeno, IL-6 y el factor de crecimiento del endotelio vascular, estaban aumentados en pacientes con cáncer de mama. El aumento del dímero-D estuvo particularmente relacionado con enfermedad metastásica progresiva, carga tumoral, número de sitios metastásicos y citocinas relacionadas con la angiogénesis, por lo que estos autores sugieren que el nivel del dímero-D es un marcador importante de la progresión tumoral, lo que apoyaría el criterio de la relación entre la activación del mecanismo de la coagulación y la evolución del cáncer.

*Di Micco* y colaboradores 41 encontraron un aumento del fibrinógeno, fragmento 1+2 (F1+2) de la protrombina y niveles muy elevados del dímero-D, en pacientes con cáncer gástrico comparados con sujetos sanos, lo que explica un incremento del riesgo trombotico en estos enfermos. Por otra parte, el hallazgo de un aumento importante del factor VIII, FvW, fibrinógeno, complejos trombina-antitrombina (TAT), dímero-D, productos de degradación de la fibrina (PDF), T-PA y PAI-1 en pacientes con cáncer de mama, comparados con mujeres con enfermedad mamaria benigna, 42 demuestra que en los procesos malignos existe una activación importante del mecanismo de la coagulación.

## **Coagulación sanguínea, angiogénesis y metástasis**

Se ha demostrado que la angiogénesis facilita la expresión de los tumores sólidos y el escape de las células malignas dentro de la circulación, promoviendo de esta manera el desarrollo de metástasis. 43 Es un hecho conocido que la coagulación sanguínea participa en el mecanismo de la angiogénesis. Esta relación de la coagulación con la angiogénesis tumoral se manifiesta también en el resto de los componentes principales de la hemostasia, pared vascular, plaquetas y sistema fibrinolítico. 44-46

El hallazgo de la expresión del FT en las células endoteliales vasculares en la proximidad o dentro del tumor en crecimiento, sugiere que los nuevos vasos formados como resultados de las señales angiogénicas generadas por el tumor pueden ser más susceptibles a la trombogénesis. 47 *Zhang* y colaboradores 44 demostraron en estudios experimentales que aquellos tumores que expresaban altos niveles de FT estaban altamente vascularizados y que la neoangiogénesis ocurría a pesar del uso de anticoagulación. Estos resultados claramente sugieren un nuevo papel para el FT en la estimulación de la angiogénesis, independiente de su función como desencadenante primario de la coagulación sanguínea.

## **Coagulación intravascular diseminada y cáncer**

La presencia de CID en enfermedades malignas es frecuente, sin embargo, las evidencias de laboratorio de un estado de hipercoagulabilidad en pacientes con cáncer avanzado son mucho mayores que la expresión clínica de esta complicación. 48 Probablemente este hallazgo esté relacionado con el hecho de que la CID en el cáncer tiene en general una presentación menos fulminante que los tipos de CID que complican la sepsis, trauma y algunos trastornos obstétricos. En la mayoría de los pacientes con tumores sólidos, la forma crónica es la presentación habitual de esta complicación. 49

En un estudio clínico realizado por *Sallah* y colaboradores, 50 se encontró una incidencia de CID en el 7 % de pacientes con tumores sólidos, y *Sarris* y colaboradores 51 hallaron CID en el 20 % de casos con leucemia linfoblástica aguda.

Probablemente la enfermedad maligna donde se observa la CID con mayor frecuencia es la leucemia aguda promielocítica (LAP). En un estudio realizado por nosotros, el 75 % de los pacientes con este tipo de leucemia presentaron CID. 52 La característica clínica más importante de la LAP es precisamente la presencia de un síndrome hemorrágico que es una de las causas principales de muerte durante los primeros días de tratamiento, con una incidencia de muertes precoces por hemorragia entre el 10 y el 20 %. 53 Se ha demostrado que los promielocitos leucémicos ubican FT, procoagulante del cáncer, sustancias fibrinolíticas y proteolíticas que se pueden expresar sobre su superficie o ubicar en el torrente sanguíneo, 54 como se observa en la tabla 4.

Tabla 4. Participación de los promielocitos leucémicos en la hemostasia

***Expresión del factor tisular***

Expresión del procoagulante del cáncer

Expresión de sustancias fibrinolíticas

- Activador del plasminógeno tipo uroquinasa
- Activador tisular del plasminógeno

***Expresión de sustancias proteolíticas***

- Elastasa
- Quimotripsina

Sobre la base de estos hallazgos, ha sido muy debatido si la coagulopatía en la LAP es el resultado de una CID, hiperfibrinólisis primaria o un aumento de la actividad proteolítica. Recientemente se ha descrito un receptor para las proteínas fibrinolíticas, la anexina II, que se expresa en la superficie de los promielocitos leucémicos. La anexina II puede facilitar la generación de plasmina en la superficie provocando el desarrollo de un estado hiperfibrinolítico. 49 No obstante, para la mayoría de los autores, el evento central de la coagulopatía en la LAP es la CID, y la hiperfibrinólisis es considerada un evento secundario. 52,55

La introducción del ácido trans-retinoico (ATRA) en el tratamiento de la LAP, además de mejorar dramáticamente la sobrevida de estos pacientes, tiene una importancia relevante sobre el mecanismo hemostático, que incluye el componente endotelial. Se ha demostrado que el ATRA disminuye la expresión del FT y del procoagulante del cáncer, y es capaz de inhibir el estímulo trombogénico sobre el endotelio vascular, que evita la disminución de la TM y la de FNT-? e IL-1?. 54-56 El hallazgo por un número importante de investigadores de la desaparición de la coagulopatía con el tratamiento con ATRA, ha tenido un importante impacto en tumores de remisión completa y sobrevida en estos pacientes. 52,54,57,58

## **Summary**

### **Hemostasis and cancer. Participation of the coagulation mechanism in cancer**

The association of cancer and thrombosis is common in patients with diverse types of malignant diseases. It has been proved that the tumoral cells interact with all the essential components of hemostasis. The malignant cell produces and releases substances with procoagulant activity, fibrinolytic proteins and cytokines that have a determining influence on the activity of the coagulation mechanism. Two types of procoagulant substances of the tumoral cells have been characterized: the tissue factor and so-called cancer procoagulant. The tumoral necrosis factor-alpha, the interleukin-1 Beta, and the vascular endothelium growth factor, a cytokine with a recognized action on the hemostasis and the neoangiogenesis, are also released by the tumoral cell. It is considered that the formation of fibrin takes part in the progression and tumoral metastasis. The presence of a hypercoagulability state in patients with cancer has been confirmed by the finding of a marked increase of the specific markers of the



coagulation activation. The disseminated intravascular coagulation is a frequent complication of the malignant diseases, in particular, of the promyelitic acute leukemia.

*Key words:* Cancer, hemostasis, thrombosis, coagulation mechanism, disseminated intravascular coagulation.

## Referencias bibliográficas

1. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. En: Bailliere J.B., ed. Clinique Medicale de l'Hotel Dieu de Paris. 2 ed. Paris: JB Bailliere et fills; 1865. pp. 654-712.
2. Rickles FR, Levine MN. Epidemiology of thrombosis in cancer. *Acta Haematologica* 2001;106:6-12.
3. Baron JA, Gridley G, Weiderpass E. Venous Thromboembolism and cancer. *Lancet* 2000;355:758-62.
4. Sorensen HF, Mellekjaer L, Steffensen FH. The risk of diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998;338:1169-73.
5. Prandoni P, Piccoli A, Girolami A. Cancer and venous thromboembolism: An overview. *Haematologica* 1999;84:437-45.
6. Johnson MJ, Sproule MW, Paul J. The prevalence and associated variables of deep venous thrombosis in patients with advanced cancer. *Clin Oncol* 1999;11:105-10.
7. Sorensen HT, Mellenkjaer L, Olsen JH. Prognosis of cancer associated with venous thromboembolism. *N Engl Med* 2000;343:1846-50.
8. Otten HMMB, Prins MH. Venous thromboembolism and occult malignancy: An historical perspective. *Haemostasis* 2001;31(Suppl1):32-3.
9. Sorensen HT. Screening for cancer patients with venous thromboembolism. *Haemostasis* 2001;31(Suppl1):34-6.
10. Illtyd JTGI, Matheson NM. Thrombo-phlebitis in cancer. *Practitioner* 1935;134:683-4.
11. Prandoni P, Lensing AWA, Buller HR. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl Med* 1992;327:1128-33.
12. Piccoli A, Prandoni P. Venous thromboembolism as first manifestation of cancer. *Acta Haematol* 2001;106:13-7.
13. ----- . Idiopathic venous thromboembolism as first manifestation of cancer. *Haemostasis* 2001;31(Suppl1):37-9.
14. Van Genderen PJ, Michielis JJ. Erythromelalgia: a pathogmonic microvascular thrombotic complication in essential thrombocytemia and polycytemia vera. *Sem Thromb Hemost* 1997;23:357-62.
15. Newton HB. Neurologic complications of systemic cancer. *Am Fam Physician* 1999;59:878-886.
16. Arboix A. Cerebrovascular disease in the cancer patient. *Rev Neurol* 2000;31:1250-2.
17. Brenner B. Arterial thrombotic syndromes in cancer patients. *Haemostasis* 2001;31(Suppl1):43-4.
18. Edovte Y, Haim N, Rinkevich D, Brenner B, Reisner SA. Cardiac valvular vegetations in cancer patients: A prospective echocardiographic study in 200 patients. *Am J Med* 1997;102:252-8.
19. Uderzo C, Fumagalli M, De Lorenzo P, Busca A, Vasallo E, Bonamoni S, et al. Impact of thrombotic thrombocytopenic purpura on leukemic children undergoing bone marrow

- transplantation. *Bone Marrow Trans* 2000;26:1005-9.
20. Falanga A. Mechanism of hypercoagulation in malignancy and during chemotherapy. *Haemostasis* 1998;28(Suppl 3):50-60.
  21. ----- . Tumor cell prothrombotic properties. *Haemostasis* 2001;31(Suppl1):1-4.
  22. Rickles FR, Falanga A. Molecular basis for the relationship between thrombosis and cancer. *Thromb Res* 2001;102(Suppl1):5215-24.
  23. Donati MB, Falanga A. Pathogenetic mechanism of thrombosis in malignancy. *Acta Haematologica* 2001;106:18-24.
  24. Semeraro N, Colucci M. Tissue factor in health and disease. *Thromb Haemost* 1997;78:759-64.
  25. Falanga A, Rickles FR. Pathophysiology of the thrombophilic state in the cancer patients. *Sem Thromb Haemost* 1999;25:173-82.
  26. Siegbahn A. Cellular consequences upon factor VIIa binding to tissue factor. *Haemostasis* 2000;30(Suppl2):41-7.
  27. Mueller BM, Reisfeld RA, Edigtong TS. Expression of tissue factor by melanoma cells promotes efficient hematogenous metastasis. *Proc Natl Acad Sci (USA)*1992;89:11832-6.
  28. Ruf W. Molecular regulation of blood clotting in tumor biology. *Haemostasis* 2001;31(Suppl2):5-7.
  29. Falanga A, Gordon SG. Isolation and characterization of cancer procoagulant: a cysteine proteinase from malignant tissues. *Biochemistry* 1985;24:5558-67.
  30. ----- . Comparison of properties of cancer procoagulant and human amniochorion procoagulant. *Biochem Biophys Acta* 1985;831:161-5.
  31. Gordon SG, Mielicki WP. Cancer procoagulant: a factor X-activator, tumor marker and growth factor from malignant tissue. *Blood Coag Fibrinol* 1997;8:73-86.
  32. Gordon SG, Maurad AM. The site of activation of factor X by cancer procoagulant. *Blood Coag Fibrinol* 1991;2:735-9.
  33. Gale AJ, Gordon SG. Update on tumor cell procoagulant factors. *Acta Haematol* 2001;106:25-32.
  34. Palumbo JS, Kombrinck KW, Drew AF, Grimes TS, Kiser JH, Degen JC, et al. Fibrinogen in an important determinant of the metastatic potential of circulating tumor cells. *Blood* 2000;96:3302-9.
  35. Palumbo JS, Degen J. Fibrinogen and tumor cell metastasis. *Haemostasis* 2001;31(Suppl 1):11-5.
  36. Felding-Habermann B. Tumor cell-platelet interaction in metastasis disease. *Haemostasis* 2001;31(Suppl1):55-8.
  37. Sallah S, Wan J. Inhibitors against factor VIII in patients with cancer: analysis of 41 patients. *Cancer* 2001;91:1067-74.
  38. Mannucci PM. Autoimmune bleeding disorders in cancer patients. *Haemostasis* 2001;31(Suppl1):45-6.
  39. Sallah S, Singh P, Hanrahan LR. Antibodies against factor VIII in patients with solid tumors: successful treatment of cancer may suppress inhibitor formation. *Haemostasis* 1998;28:244-9.
  40. Dirix LY, Salgado R, Weytjens R, Colpaert C, Benoy I, Huget P, et al. Plasma fibrin D-dimer levels correlate with tumour volume, progression rate and survival in patients with metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2002;86:389-95.
  41. Di Micco P, Romano M, Niglio A, Nazzalillo P, Federico A, Petronella P, et al. Alteration of haemostasis in non-metastatic gastric cancer. *Dig Liver Dis* 2001;33:546-50.

42. Oberhoff C, Rollwagen C, Touchert AM, Hoffmann O, Winkler UH, Schindler AE. Perioperative development of a thrombogenic risk profile in patients with carcinomas of the breast: a cause of increased thrombosis. *Eur J Gynaecol* 2000;21:560-8.
43. Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell* 1996;86:353-64.
44. Zhang Y, Deng Y, Luther T, Muller M, Ziegler R, Waldherr R, et al. Tissue factor controls the balance of angiogenic properties of tumor cells in mice. *Clin Invest* 1994;94:1320-7.
45. Abe K, Shoji M, Chen J, Bierhaus A, Danave I, Micko C, et al. Regulation of vascular endothelial growth factor production and angiogenesis by the cytoplasmic tail of tissue factor. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1999;96:8663-8.
46. Bowder T, Folkman J, Pirie-Shepherd S. The hemostatic system as a regulator of angiogenesis. *J Biol Chem* 2000;275:1521-4.
47. Rickles FR. Relationship of blood clotting and tumor angiogenesis. *Haemostasis* 2001;31 (Suppl1):16-20.
48. Colman RW, Rubin RN. Disseminated intravascular coagulation due to malignancy. *Sem Oncol* 1990;17:172-86.
49. Levi M. Cancer and DIC. *Haemostasis* 2001;31(Suppl1):47-8.
50. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP, Hanrahan LR, Sigounas G. Disseminated intravascular coagulation in solid tumors: Clinical and pathological study. *Thromb Haemost* 2001;86:828-33.
51. Sarris AH, Kempin S, Berman E, Micheli J, Little C, Andreef M et, al. High incidence of disseminated intravascular coagulation during remission induction of adult patients with acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1992;79:1305-10.
52. Almagro D, Milanés MT, Díaz A, González A, Svarch E, et al. Trastornos de la hemostasia en la leucemia promielocítica aguda. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 1995;11(1):11-7.
53. Rodeghiero F, Avvisati G, Castaman G, Barbuit T, Mandell F. Early deaths and anti-hemorrhagic treatments in acute promyelocytic leukemia. A GIMEMA retrospective patients. *Blood* 1990;75:2112-7.
54. Rodeghiero F. The coagulopathy of acute promyelocytic leukemia. *Hemostasis* 2001;31 (Suppl1):49-51.
55. Barbui T, Finazzi G, Falanga A. The impact of all-trans retinoic acid on the coagulopathy of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1998;92:3093-3101.
56. Falanga A, Marchetti M, Giovanelli S, Barbuit T. All-transretinoic acid counteracts endothelial cell procoagulant activity induced by a human promyelocytic leukemia-derived cell line (NB4). *Blood* 1996;87:613-617.
57. Di Bona E, Avvisati G, Castaman G, Vegna ML, De Sanctis V, Rodeghiero F et al. Early hemorrhagic morbidity and mortality during remission induction with or without all-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *Br J Haematol* 2000;108:689-95.
58. Burnett AK, Grimwade D, Solomon E, Weathley K, Goldstone AH. Presenting white blood cell count and kinetics of molecular remission predict prognosis in acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid: Result of the randomized MRG trial. *Blood* 1999;93:4131-43.

*Dra. Delfina Almagro Vázquez.* Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado Postal 8070, Ciudad de La Habana, CP 10800, Cuba. Tel (537) 578268, 578695, 544214. Fax (537) 442334. e-mail:

[ihidir@hemato.sld.cu](mailto:ihidir@hemato.sld.cu)