

## Maladie veineuse thromboembolique en cas de cancer broncho-pulmonaire : approche clinique

Hajer Racil\*, Ghaya Laaribi\*, Héla Cherif\*, Sana Cheikh Rouhou\*, Asma Zidi\*\*, Mohamed Lamine Megdiche\*\*\*, Abdellatif Chabbou\*

\*Service de pneumologie (pavillon II) - \*\*Service d'imagerie médicale - \*\*\* Service de pneumologie (pavillon Ibn Nafiss) :  
Hôpital Abderrahmen Mami de l'Ariana - Ariana Tunisie  
Université Tunis El Manar

H. Racil, G. Laaribi, H. Cherif, S. Cheikh Rouhou, A. Zidi,  
M. L. Megdiche, A. Chabbou

H. Racil, G. Laaribi, H. Cherif, S. Cheikh Rouhou, A. Zidi,  
M. L. Megdiche, A. Chabbou

Maladie veineuse thromboembolique en cas de cancer broncho-pulmonaire : approche clinique

Lung cancer with venous thrombo-embolism: clinical characteristics

LA TUNISIE MEDICALE - 2011 ; Vol 89 (n°07/08) : 616 - 620

LA TUNISIE MEDICALE - 2011 ; Vol 89 (n°07/08) : 616 - 620

### R É S U M É

**Prérequis :** Le cancer broncho pulmonaire (KBP) est l'un des plus grands pourvoyeurs de maladie veineuse thromboembolique (MVTE).

**But :** Etudier le profil radio-clinique et biologique des patients ayant un KBP compliqué de MVTE ainsi que sa valeur pronostique chez cette population.

**Méthodes :** Etude rétrospective, type cas-témoins, comparant 25 patients ayant un KBP compliqué de MVTE confirmé (groupe M) et 50 cas de KBP sans MVTE (groupe T).

**Résultats :** La fréquence de la MVTE était de 5,88% avec 2,58% embolie pulmonaire et 3,76% de thrombose veineuse profonde. La moyenne d'âge était de 58 ans (groupe M) et de 57,94 (groupe T). Tous sont de sexe masculin. On n'a pas trouvé de différence significative concernant les antécédents médicaux ni chirurgicaux. La dyspnée et la douleur thoracique étaient à égale fréquence (63,63%). Concernant le calcul de la probabilité clinique de l'EP on n'a pas trouvé de différence significative entre les deux groupes. Un taux de D dimères > à 0,7µg/l était plus fréquent dans le groupe M (75% vs 20%; p=0,054). Le carcinome non micro-cellulaire était le plus fréquent (88%) ainsi que le stade IV (groupe M : 86,4% vs groupe T 52,3% ; p=0,007). Le délai moyen de survie dans le groupe M était de 10,6 + 1,2 mois contre 20,2 mois + 4,8 pour le groupe T ; p= 0,38.

**Conclusion :** La MVTE en cas de KBP est souvent sous-diagnostiquée. Des études prospectives sont nécessaires afin d'établir des scores de probabilité cliniques plus adaptés.

### S U M M A R Y

**Background:** Lung cancer is the most common malignancy diagnosed in patients with venous thrombo-embolism (VTE).

**Aim:** To investigate clinical, biological, radiological features and survival of lung cancer patients with VTE.

**Methods:** Retrospective case-control study investigating biologic, clinical course and survival of 25 patients lung cancers with VTE (Group M) and 50 lung cancers without VTE (group T).

**Results:** The frequency of the VTE was 5.88% with 2.58% pulmonary embolism (PE). The mean age was 58 years ± 9.8 in group M and 57.9 years ± 9.6 in group T. No significant difference concerning medical or surgical history for both groups was found. The dyspnea and chest pain were at equal frequency (63.6%). Regarding the clinical probability of the PE, it was no significant differences between the two groups. A rate of D-dimer > 0.7µg/l was more frequent among group M (75% vs 20%; p = 0.054). The most common histological type was nonsmall cell lung cancer (88%). A stage IV was significantly more frequent in group M (86.4% vs. 52.3%; p = 0.007). The mean period of survival in Group M was 10.6 ± 1.2 month and 20.2 + 1.8 month in group T; p = 0.38.

**Conclusion:** The VTE associated to lung cancer is under diagnosed. Prospective studies are needed to establish more adapted scores.

### Mots-clés

Embolie pulmonaire, maladie veineuse thromboembolique, cancer broncho-pulmonaire

### Key- words

Pulmonary embolism; venous thrombo-embolism; lung cancer

Le cancer est une maladie de plus en plus fréquente notamment le cancer broncho-pulmonaire (KBP) qui représente la première cause de décès par cancer dans le monde. Il est aussi l'un des plus grands pourvoyeurs de maladie veineuse thromboembolique (MVTE) (1), maladie à laquelle les médecins sont confrontés à la fois en termes de diagnostic, de traitement et de prévention. La relation entre thrombose et cancer est toujours d'actualité. En effet, si des progrès considérables ont été réalisés dans la compréhension des mécanismes de la thrombose chez les patients cancéreux, il reste un champ considérable de questions cliniques non encore résolues.

Le but de ce travail est d'une part d'étudier le profil radio-clinique et biologique des patients atteints de KBP compliqué d'une MVTE et d'autre part d'essayer de définir la valeur pronostique de la MVTE chez cette population.

## PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective, type cas-témoins, sur une période s'étalant de janvier 2005 à mars 2009. Nous avons identifié deux groupes de patients atteints de KBP confirmé, colligés dans deux services de pneumologie de note hôpital :

- Le groupe M : comporte 25 patients ayant un épisode thromboembolique : thrombose veineuse profonde (TVP) et/ ou embolie pulmonaire (EP) confirmées.
- Le groupe T : comporte 50 cas de KBP sans épisode thromboembolique.

L'appariement des cas et des témoins était fait en fonction de l'année d'étude, de l'âge (âge à  $\pm 5$  ans), du sexe et du type histologique (carcinome non micro cellulaire (CNMC) ou carcinome à petites cellules (CPC)). Une fiche a été établie pour chaque patient (à l'admission pour le groupe témoin et au moment du diagnostic de la MVTE pour le groupe T) comportant les différentes données cliniques, électriques, gazométriques, biologiques, radiologiques, ainsi que le calcul du score de la probabilité clinique de l'EP selon le score de Genève modifié. La confirmation diagnostique de l'EP s'est basée sur l'angio-scanner thoracique multi-barrette (16 barrettes).

L'analyse statistique a été réalisée en utilisant le logiciel SPSS pour Windows version 11.0

La comparaison des moyennes des variables quantitatives a été faite à l'aide de l'analyse de variance ANOVA.

Pour les variables qualitatives, on a utilisé le test du «chi2» et du test exact de Fisher. Le seuil est considéré comme significatif si  $p < 0,05$ .

## RESULTATS

Durant la période d'étude, 425 cas de KBP primitif confirmé ont été colligés. Une MVTE a été diagnostiquée chez 25 patients soit 5,88% des cas, dont 11 cas d'EP (2,58%) et 16 cas de TVP (3,76%). L'âge moyen était de 58 ans  $\pm 9,8$  dans le groupe M et de 57,9 ans  $\pm 9,6$  dans le groupe T. Tous nos patients sont de sexe masculin vu le mode de recrutement dans

l'un des deux services. Le tabagisme était fréquent dans les deux groupes (100% groupe M contre 98% pour le groupe T). Le sevrage tabagique à l'admission était obtenu dans 42% des cas pour le groupe T et dans 24% pour le groupe M ;  $p = 0,126$ . Il n'y a pas de différence significative concernant les antécédents médicaux et chirurgicaux pour les deux groupes (tableau 1).

Tableau 1 : Antécédents médicaux

	Groupe M	Groupe T	P
<b>Tuberculose pulmonaire active</b>	1 (4%)	0	0,333
<b>BPCO</b>	1 (4%)	3 (6%)	1
<b>HTA</b>	4 (16%)	8 (16%)	1
<b>Diabète</b>	2 (8%)	9 (18%)	0,318
<b>Cardiopathie</b>	3 (12%)	3 (6%)	0,394
<b>TVP</b>	1 (4%)	0	0,333
<b>Varices</b>	0	2 (4%)	0,55
<b>Autre néoplasie</b>	0	3 * (6%)	0,546
<b>Chirurgie thoracique</b>	2 (8%**)	7 (14%***)	0,36

\*Un carcinome hépato cellulaire, une tumeur vésicale et une tumeur musculaire du bras diagnostiqués respectivement 1, 5 et 7 ans avant le diagnostic du KBP.

\*\*Drainage thoracique

\*\*\*3 lobectomies, 2 pneumonectomies, 1 médiastinoscopie, 1 pleurodèse

Une évaluation du performans status (PS) était réalisée au moment du diagnostic de la MVTE. Les patients ayant un PS > 3 développent plus de MVTE ( $p = 0,037$ ) (tableau 2).

Tableau 2 : Evolution du performans status (PS) pour le groupe M avant et après le diagnostic de la MVTE et sa comparaison avec le groupe T

	Groupe M		Groupe T	P*
	PS initial	PS après MVTE	PS initial	
<b>PS = 0</b>	11 (44%)	3 (12%)	22 (44%)	0,006
<b>PS = 1</b>	9 (36%)	11 (44%)	21 (42%)	0,869
<b>PS = 2</b>	3 (12%)	6 (24%)	5 (10%)	0,164
<b>PS &gt; 3</b>	2 (8%)	5 (20%)	2 (4%)	0,037

\* p : calculé entre groupe M lors de la survenue de l'événement thromboembolique et le groupe T

Concernant les signes cliniques, les données sont résumées dans le tableau 3. On n'a pas trouvé de différence significative concernant les anomalies électro cardiographiques (61,1% vs 47,6% ;  $p = 0,399$ ) ainsi que les perturbations gazométriques (hypoxémie < 80 mm Hg a été notée dans 58,8% des cas du groupe M contre 60,6% des cas du groupe T).

Pour le dosage des D dimères, 75% des patients du groupe M avaient un taux de D dimères  $\geq 0,7 \mu\text{g/l}$ , contre 20% pour le groupe T ;  $p = 0,054$ ). Une thrombocytose > 500 000/ mm<sup>3</sup> était notée dans 20,8% des cas du groupe M contre 28% des cas du groupe T ( $p = 0,509$ ). Le reste des données biologiques sont

rapportées dans le tableau 4. Un calcul de la probabilité clinique de l'EP a été réalisé pour les patients ayant présenté une EP et pour tous les patients du groupe T. Aucun patient du groupe M n'a présenté de probabilité faible. Une probabilité intermédiaire ou élevée était notée aussi bien pour les cas que les témoins sans différence significative (tableau 5).

**Tableau 3 :** Répartition des différents signes cliniques dans les deux groupes

	Groupe M	Groupe T	P
Douleur thoracique	11 (44%)	22 (44%)	1
Dyspnée	12 (48%)	20 (40%)	0,5
Toux	7 (28%)	23 (46%)	0,13
Tachycardie > 95	7 (28%)	15 (30%)	0,85
Fièvre > 38°C	2 (8%)	4 (8%)	1
Hémoptysie	5 (20%)	9 (18%)	1
Douleur d'un membre	11 (44%)	7 (14%)	0,04
œdème du membre	7 (28%)	7 (14%)	0,2
Signes inflammatoires locaux	3 (12%)	3 (6%)	0,39
Signes de Homans	5 (20%)	0	0,03

**Tableau 4 :** Comparaison des différents paramètres biologiques entre les deux groupes

	Groupe M	Groupe T	P
D-dimères $\geq 0,7\mu\text{g/l}$	6/8 (75%)	2/10 (20%)	0,054
plaquettes > 500 000/mm <sup>3</sup>	5/24 (20,8)	14/50 (28%)	0,50 (NS)
TP < 80%	9/22 (40,9%)	10/37 (27%)	0,27(NS)
Taux moyen des GR (103/mm <sup>3</sup> )	3,86 $\pm$ 0,64	4,05 $\pm$ 0,82	0,31 (NS)
Taux moyen de l' Hb (g/dl)	11,15 $\pm$ 1,85	11,57 $\pm$ 1,82	0,35 (NS)
Taux moyen de l'Ht (%)	33,82 $\pm$ 5,59	36,64 $\pm$ 5,68	0,56 (NS)

GR : globules rouges ; Hb : Hémoglobine ; Ht : Hématocrite

**Tableau 5 :** Répartition des deux groupes selon la probabilité clinique de l'EP

	Groupe M	Groupe T	P
Probabilité faible	0	8 (16%)	0,33
Probabilité intermédiaire	8 (72,7%)	37 (74%)	1
Probabilité élevée	3 (27,3%)	5 (10%)	0,14

Pour les caractéristiques du KBP, le type histologique le plus fréquent était le carcinome non micro-cellulaire (CNMC) noté dans 88% des cas dans chacun des deux groupes. Cette égalité des fréquences entre les deux groupes est expliquée par l'appariement en fonction du type histologique.

Pour le stade du CNMC tous les patients du groupe M étaient à un stade III ou IV au moment du diagnostic du KBP (13,6 % et 86,4 % respectivement).

Le stade était inchangé au moment de l'avènement de l'épisode thromboembolique. Pour le groupe T: le stade III et IV représentaient respectivement 36,4% et 52,3 % des cas (Tableau 6). Le stade IV est significativement plus fréquemment associé au risque de MVTE (86,4% vs 52,3% ; p= 0,007).

**Tableau 6 :** Répartition des patients selon le stade du CNMC

	Groupe M	Groupe T	P
Stade I	0/22	2/44 (4,5%)	0,549
Stade II	0/22	3/44 (6,8%)	0,545
Stade III a	1/22 (4,5%)	4/44 (9,1%)	0,658
Stade III b	2/22 (9,1%)	12/44 (27,3%)	0,117
Stade IV	19/22 (86,4%)	23/44 (52,3%)	0,007

Concernant la MVTE nous avons noté 11 cas d'EP (44%). L'EP était bilatérale chez 6 patients. La localisation la plus fréquente était au niveau des artères segmentaires dans 81,8% des cas. Une TVP était notée chez 16 patients (64%). Celle-ci était localisée au niveau :

- Des membres inférieurs dans 10 cas (62,5%)
- De la veine cave inférieure dans trois cas (18,75%)
- De la veine jugulaire interne dans deux cas (12,5%)
- De la veine sous-clavière dans deux cas (12,5%). A noter que ces deux malades n'avaient pas de cathéters veineux centraux pour l'administration de la chimiothérapie.

Deux patients présentaient à la fois une TVP et une EP (8%). Dans six cas (24%) le diagnostic de la MVTE était concomitant au diagnostic du KBP. Le délai moyen de survenue de la MVTE chez les patients du groupe M était de 2,42  $\pm$  1 mois.

A la fin de l'étude, 16% des patients du groupe M étaient encore en vie. Le délai moyen de survie par rapport au diagnostic du KBP était de 10,6  $\pm$  2 mois contre 9,6  $\pm$  1,2 mois par rapport au diagnostic de la MVTE. Vingt quatre pour cent des patients du groupe T étaient encore en vie à la fin de l'enquête avec un délai moyen de 20,2  $\pm$  1,8 mois par rapport au diagnostic du KBP.

Le délai moyen de survie par rapport au diagnostic du KBP est plus prolongé dans le groupe T mais sans différence significative (p= 0,38).

## DISCUSSION

La fréquence de la MVTE chez les patients cancéreux est variable selon les études, allant de 0,52 à 7,9% [2-5]. Dans notre étude, la fréquence de survenue d'un évènement thromboembolique était de 5,88%. Certains cancers sont plus pourvoyeurs de MVTE que d'autres, c'est le cas du KBP et le cancer du pancréas (1, 6, 7). Plusieurs facteurs prédisposent à la thrombose chez les cancéreux. Il y a d'une part des facteurs liés directement au cancer lui-même, tels que l'altération du flux sanguin secondaire à la compression des parois vasculaires à proximité de la tumeur et à l'angiogenèse qui fait apparaître de néo vaisseaux aberrants à flux variables [8].

D'autre part, le cancer s'accompagne d'un état d'hypercoagulabilité latent lié à une diminution du taux plasmatique des inhibiteurs de la coagulation tels que l'antithrombine, la protéine C et la protéine S par consommation excessive ou par synthèse hépatique défectueuse (8, 9). Une hyper expression de facteurs pro-coagulants exprimés par la tumeur a été aussi rapportée. Parmi ces facteurs, a été décrit le « facteur tissulaire » dont la synthèse est induite par certaines cytokines pro inflammatoires telles que l'interleukine1 (IL1bêta) et le tumor necrosis factor (TNF alpha) [9]. L'adhésion des cellules tumorales aux cellules hôtes participe aussi aux phénomènes d'activation des facteurs pro coagulants [8-10].

En plus de ces facteurs liés à la tumeur il y a d'autres facteurs liés à l'hôte, dont l'âge avancé. En effet, l'incidence de cette maladie est de 1% chez la population des gens de plus de 75 ans contre 1/1000 dans la population générale [6, 11]. L'âge moyen de survenue de l'EP chez des patients atteints de KBP est aux alentours de 60 ans [2, 12], ce qui est le cas pour notre étude.

Le tabagisme est aussi considéré comme un facteur favorisant les thromboses veineuses du fait d'une élévation du taux plasmatique du fibrinogène, substrat essentiel pour la formation de thrombus. Le sevrage tabagique, par le biais de la baisse rapide du taux de fibrinogène, diminue le risque de survenue de MVTE attribué au tabagisme [13]. Nous n'avons pas trouvé de différence quant à l'importance de l'intoxication tabagique entre les deux groupes, mais le sevrage tabagique était par contre plus important dans le groupe T comparé à M (42% vs 24% ;  $p=0,126$ ). Le sevrage tabagique chez cette population pourrait contribuer à la baisse du risque thrombo-embolique.

Concernant les antécédents des patients, nous n'avons pas trouvé de différence significative entre les deux groupes concernant la tuberculose et la broncho-pneumopathie chronique obstructive qui favorisent les MVTE par leur association à un état d'hypercoagulabilité [13- 15]. C'est le cas également pour le diabète et l'hypertension artérielle qui sont aussi rapportés par certains comme facteurs de risque de MVTE (16, 17). Un antécédent thromboembolique est considéré comme facteur de risque majeur de MVTE [14, 18]. Dans notre étude, un seul patient avait présenté une TVP dans ses antécédents. O'Connell et al [19] ont trouvé que les patients cancéreux présentant une EP avaient significativement plus d'antécédents d'épisodes thromboemboliques que ceux du groupe témoins (20% vs 3% ;  $p= 0,007$ ). Pour les antécédents de chirurgie récente, la chirurgie chez des patients atteints de cancer s'accompagne d'un risque relatif de MVTE d'environ deux par rapport à la chirurgie réalisée chez des patients non porteurs de cancer [20]. La pneumonectomie a été identifiée par Tesselaar et Osonito comme étant un facteur de risque de MVTE chez les cancéreux broncho-pulmonaires [10]. D'où l'intérêt d'une thrombo-prophylaxie en période péri-opératoire particulièrement chez les patients cancéreux [21, 22]. Dans notre étude, une MVTE a été notée chez deux patients après drainage thoracique pour pleurésie néoplasique. Par contre pour les patients ayant eu une chirurgie thoracique plus lourde nous n'avons pas noté de complications thromboemboliques.

Le type histologique du cancer est un facteur déterminant du

risque thromboembolique. Ce risque est deux fois plus important en cas de CNMC qu'en cas de CPC [2, 10]. Dans notre étude, les patients des deux groupes étaient comparables concernant la répartition des différents types histologiques. Pour certains, l'adénocarcinome représente un facteur de risque de MVTE [9, 10, 12, 22]. En effet, la production de mucine par les cellules cancéreuses représente un facteur pro coagulant donc activateur des événements thromboemboliques [23-25]. Un stade avancé du cancer (notamment les stades IIIb et IV) est associé à un risque plus important de MVTE [2, 4, 12, 25]. Ce qui est le cas aussi de notre étude, tous les patients du groupe M étaient à un stade avancé du KBP au moment du diagnostic initial (stades III ou IV). Les patients au stade IV avaient un risque significativement plus élevé par rapport aux témoins de MVTE (86,4% Groupe M vs 52,3% groupe T ;  $p=0,007$ ).

La symptomatologie clinique de l'EP en cas de KBP est non spécifique ce qui fait que sa suspicion clinique est souvent difficile. Les signes d'appel tels qu'une dyspnée d'aggravation brutale, les douleurs thoraciques ou encore l'hémoptysie peuvent être attribués à l'évolution de la maladie cancéreuse elle-même.

Pour les examens complémentaires des modifications électro-cardiographiques et gazométriques sont notées dans 37 à 60% des cas (12, 26). Dans notre étude les perturbations gazométriques et électro-cardiographiques étaient plus fréquentes dans le groupe M comparé à T sans différence significative. Ce qui souligne une autre fois la difficulté diagnostique de la MVTE essentiellement l'EP.

Concernant les paramètres biologiques, un taux de D-dimères négatif permet en principe d'éliminer le diagnostic de la MVTE dans la population générale, toutefois la « rentabilité » du test serait inférieure chez le cancéreux [27, 28]. Dans notre étude, les D-dimères étaient fréquemment élevés aussi bien chez les cas que chez les témoins, sans différence significative  $p= 0,588$ . Néanmoins, un taux supérieur ou égal à  $0,7 \mu\text{g/l}$  était nettement plus fréquent chez les cas que les témoins avec une différence à la limite de la significativité (75% vs 20% ;  $p= 0,054$ ). La suggestion d'une augmentation du seuil de positivité des D-dimères chez les patients cancéreux suspects de MVTE pourrait augmenter la rentabilité de ce test dans cette population. Une valeur pronostique péjorative des D-dimères chez des patients cancéreux, même en dehors de toute MVTE clinique associée, notamment dans le KBP a été rapportée [29].

Une thrombocytose en pré-chimiothérapie a été incriminée comme facteur de risque de MVTE [10, 30]. Dans notre série, il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes concernant le taux des plaquettes.

Le calcul de la probabilité clinique de l'EP est une étape importante dans la démarche diagnostique de l'EP. Différents scores ont été évalués et validés dans la population générale.

Dans notre étude et dans celle de Chuang et Yu (2) et bien qu'on a eu recours à des scores de probabilité clinique différents, celle-ci était intermédiaire dans la grande majorité des cas aussi bien pour les cas que pour les témoins. Elle n'était élevée que dans 27,3% des cas dans notre étude et dans 41,7 % des cas dans celle de Chuang et Yu. Ceci suggère que ces scores ne sont pas bien adaptés à cette population d'étude. L'EP chez les

cancéreux notamment le KBP doit être suspectée au moindre signe d'appel, sans recours aux scores de probabilité clinique actuellement utilisés. D'autres scores nécessitent donc d'être validés chez les cancéreux. L'évaluation des patients en fonction de leur état général, notamment l'utilisation du PS de l'OMS, pourrait être intégrée dans d'étude de la probabilité clinique de l'EP, surtout qu'il n'y a pas toujours de parallélisme entre le stade de la maladie cancéreuse et le PS. En effet, dans notre étude, 20% des patients du groupe M avaient un PS > 3 contre 4% dans le groupe T (p=0,037). Un PS à 0, semble être protecteur du risque de MVTE (12% dans le groupe M vs 44% dans le groupe T; p=0,006). Concernant la valeur pronostique de la MVTE au cours du KBP, les données sont controversées. En effet, pour Chuang et Yu [2], Descourt et al (3) et Chew et al (4), la MVTE est associée à un mauvais pronostic. Dans notre étude ainsi que dans celle de Lee et al [12], il n'y a pas eu de

différence significative concernant la survie entre les deux groupes d'études, probablement en rapport avec le nombre réduit de notre population.

## CONCLUSION

Le diagnostic de la MVTE essentiellement l'EP pose un véritable problème diagnostique chez les patients présentant un cancer broncho-pulmonaire et nécessite l'utilisation de score spécifique à cette population.

Des études prospectives incluant un plus grand nombre de patients doivent être réalisées. Le retentissement sur la survie est variable selon les études, mais dans tous les cas la thromboprophylaxie, en diminuant la fréquence des complications thromboemboliques, permet d'améliorer la qualité de vie et la survie.

## Références

1. Ma SQ, Lin Y, Ying HY, Shao YJ, Li XY, Bai CM. Solid malignancies complicated with pulmonary embolism: clinical analysis of 120 patients. *Chin Med J* 2010; 123: 29-23.
2. Chuang YM, Yu CJ. Clinical characteristics and outcomes of lung cancer with pulmonary embolism. *Oncology* 2009; 77: 100-6.
3. Descourt R, Righini M, Carrier M, Le Gal G. Place of cancer among the risk factors in venous thromboembolism. *Pathol Biol (Paris)* 2008; 56:178-83.
4. Chew HK, Davies AM, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. The incidence of venous thromboembolism among patients with primary lung cancer. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 601-8.
5. Hicks LK, Cheung MC, Ding K, et al. Venous thromboembolism and nonsmall cell lung cancer: a pooled analysis of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group trials. *Cancer*. 2009; 115: 5516-25.
6. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer* 2008; 113: 223-4.
7. Lee JE, Kim HR, Lee SM et al. Clinical characteristics of pulmonary embolism with underlying malignancy. *Korean J Intern Med*. 2010;25:66-70
8. Letai A, Kuter DJ. Cancer, coagulation, and anticoagulation. *Oncologist* 1999;4: 443-9.
9. Depierre A. Cancers broncho-pulmonaires: Mise au point. France: Editions John Libbey Eurotext. 2006:185-7.
10. Tesselaar ME, Osanto S. Risk of venous thromboembolism in lung cancer. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13: 362-7.
11. Sanchez O, Planquette B, Meyer G. Update on acute pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2009; 18: 137-47.
12. Lee JW, Cha SI, Jung CY, et al. Clinical course of pulmonary embolism in lung cancer patients. *Respiration* 2009; 78: 42-8.
13. Tapson VF. The role of smoking in coagulation and thromboembolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2005; 2: 71-7.
14. Ambrosetti M, Ferrarese M, Codecasa LR, et al. Incidence of venous thromboembolism in tuberculosis patients. *Respiration* 2006; 73: 396.
15. Vaidyula VR, Criner GJ, Grabianowski C, Rao AK. Circulating tissue factor procoagulant activity is elevated in stable moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thromb Res* 2009; 124: 259-61.
16. Ghandi R, Razak F, Tso P, Davey JR, Mahomed NN. Metabolic syndrome and the incidence of symptomatic deep vein thrombosis following total knee arthroplasty. *J Rheumatol* 2009; 36: 2298-301.
17. Heit JA, Leibson CL, Ashrani AA, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ. Is diabetes mellitus an independent risk factor for venous thromboembolism? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29: 1399.
18. Celi A, Marconi L, Villari L, Palla A. The diagnosis of pulmonary embolism. *Monaldi Arch Chest Dis* 2009; 71: 47-53.
19. O'Connell CL, Boswell WD, Duddalwar V, et al. Unsuspected pulmonary emboli in cancer patients: clinical correlates and relevance. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 4928-32.
20. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005; 293: 715-22.
21. Khorana AA. The NCCN Clinical practice guidelines on venous thromboembolic disease: strategies for improving VTE prophylaxis in hospitalized cancer patients. *Oncologist* 2007; 12: 1361-70.
22. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, et al; ENOXACAN II Investigators: Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 975-80.
23. Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood* 2007; 110: 1723-9.
24. Tesselaar ME, Romijn FP, Van Der Linden IK, Prins FA, Bertina RM, Osanto S. Microparticle-associated tissue factor activity: a link between cancer and thrombosis? *J Thromb Haemost* 2007; 5: 520-7.
25. Pavic M, Debourdeau P, Aletti M, Farge-Bancel D, Rousset H. Maladie veineuse thromboembolique et cancer. *Rev Méd Intern* 2006; 27: 313-22.
26. Shao L, Wang ZH, Zuo JY. Clinical analysis of 23 lung cancer patients accompanied by pulmonary embolism. *Ai Zheng* 2009; 28: 416-9.
27. Righini M, Le Gal G, De Lucia S, et al. Clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2006; 95:715-9.
28. Miron MJ, Perrier A, Bounameaux H, et al. Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients. *Eur Respir J* 1999; 13: 1365-70.
29. Altiay G, Ciftci A, Demir M, et al. High plasma D-dimer level is associated with decreased survival in patients with lung cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007; 19: 494-8.
30. Simanek R, Vormittag R, Ay C, et al. High platelet count associated with venous thromboembolism in cancer patients: results from the Vienna cancer and Thrombosis Study (CATS). *J Thromb Haemost* 2009; 8: 114-20.