

HEMOSTASIA Y ENFERMEDADES MALIGNAS

RESUMEN

Es una revisión de la literatura actualizada sobre anomalías tromboticas asociadas con enfermedades malignas. Ellas pueden variar desde hallazgos menores de laboratorio sin relevancia clínica hasta la inducción de complicaciones aún fatales como hemorragias y tromboembolismos. La diátesis trombotica en enfermedades malignas puede explicarse por varios mecanismos: activación plaquetaria directa, liberación de proteínas procoagulantes por las células tumorales, o invasión de la pared vascular por el tumor.

Coagulación intravascular compensada es un hallazgo frecuente en enfermedades malignas que evolucionan en algunos casos o una coagulación intravascular diseminada (DIC). Aquí resumimos los mecanismos normales de hemostasis y revisamos la literatura sobre DIC asociada a enfermedades malignas.

* *Palabras clave: Hemostasia - Trombosis - Neoplasias Malignas*

SUMMARY

This is an update review of the literature on thrombotic abnormalities associated with malignant diseases. They may range from minor laboratory findings without clinical relevance to overwhelming or even fatal complications such as hemorrhagic or thromboembolic complications. Thrombotic diathesis in malignancy can be explained by several mechanisms. Direct platelet aggregation, release of procoagulant proteins by tumoral cells, or vessel wall invasion by the tumor. Compensated intravascular coagulation is a common finding in malignancy evolving in some to disseminated intravascular coagulation (DIC).

Here we summarize normal hemostasis mechanisms and review the literature on thrombosis and DIC associated with malignancy.

* *Key words: Malignancy, Hemostasis, Thrombosis*

* *Bioquímica encargada del área hemostasia.*

Dra. Gilda Scaliter *
DEPARTAMENTO LABORATORIO
AREA HEMOSTASIA
HOSPITAL PRIVADO - CENTRO MEDICO DE CORDOBA

INTRODUCCION

La íntima relación entre la coagulación y la biología de las neoplasias incluye observaciones clínicas y experimentales. La asociación entre enfermedad tromboembólica y neoplasia ha sido aceptada desde hace muchos años y enfatizada en recientes revisiones (1,2). Más aún, la prevalencia de Coagulación Intravascular Diseminada (CID) subclínica se observó en gran cantidad de pacientes, sugiriéndose que más del 90 % de ellos tienen alteraciones en los análisis de rutina.

A nivel celular la formación de fibrina alrededor de los tumores se asoció con su evolución y crecimiento desde 1878. (3)

La influencia de muchos factores tales como la liberación de sustancias procoagulantes por el tumor mismo, necrosis tumoral, infección, radioterapia y quimioterapia afectan profundamente el sistema de coagulación. (4)

Esta revisión enfatizará entonces:

1. El sistema normal de hemostasia con su equilibrio entre activadores e inhibidores,
2. La fisiopatología de la trombosis en las neoplasias,
3. La incidencia de la malignidad en pacientes con trombosis,
4. CID y neoplasias.
5. Hemorragia y enfermedades malignas,
6. Laboratorio de hemostasia en distintos tipos de neoplasias.

1. COAGULACION NORMAL

La coagulación sanguínea consiste en una serie de reacciones proteolíticas por la cual un zimógeno es convertido en una serina proteasa que activa al siguiente zimógeno o proenzima de manera similar. Estas proenzi-

mas (factores de coagulación) circulan en la sangre en una concentración muy baja pero sus interacciones se aceleran al ser absorbidas sobre una superficie fosfolípida en presencia de cofactores. La cadena de reacciones tiene capacidad para retroalimentarse y amplificarse generando a partir de pocas moléculas, una generación casi explosiva de trombina, capaz de pasar el fibrinógeno a fibrina. Por razones didácticas se hace una división entre "vía intrínseca" y "vía extrínseca" (Fig. 1)

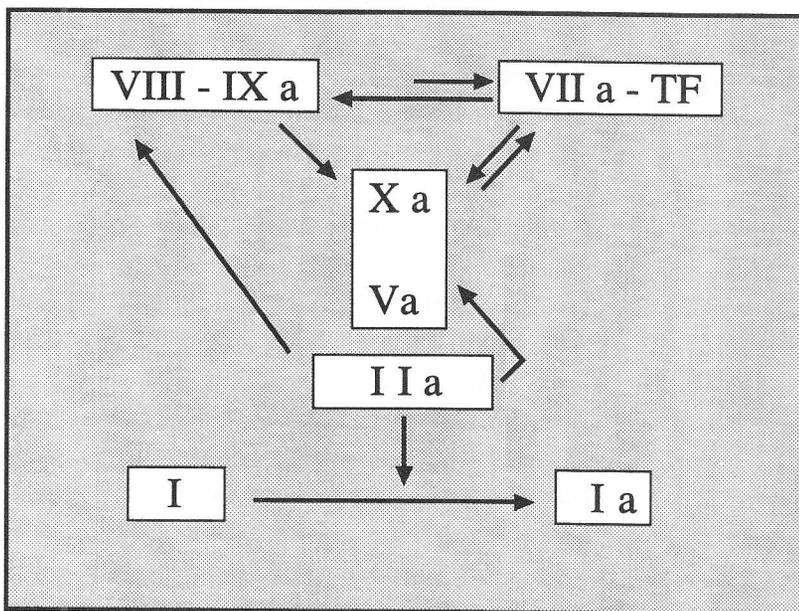


Fig. 1 Esquema de la cascada de coagulación.

En la vía intrínseca todos los factores necesarios están presentes en la corriente sanguínea y la reacción se desencadena por contacto con una superficie cargada negativamente. En la vía extrínseca la reacción se inicia con un factor que no está presente en la sangre, **factor tisular** (FT) (5), que es una lipoproteína presente en la membrana de ciertas células: epiteliales, fibroblastos perivasculares, tumorales o que se expone en estados patológicos en monocitos y macrófagos activados. Cuando se expone el FT se une al factor VII circulante, que es la única proenzima que posee alguna actividad. El complejo factor VII/FT activa trazas de factor X. Este Xa rápidamente se une a los fosfolípidos de FT y convierte el

VII unido en VIIa, de mucha mayor actividad. Este nuevo complejo generado **FT/VIIa** actúa eficientemente sobre sus dos sustratos fisiológicos, **factor X** y **factor IX**. Por lo tanto la exposición de la sangre al FT afecta al factor X en forma directa por acción del FT/VIIa y en forma indirecta a través del **IXa/VIIa/FT**.

Ambas rutas de activación del factor X son necesarias para una hemostasia normal. Así, las hemofilias, deficiencias congénitas del factor VIII o factor IX, presentan problemas hemostáticos pese a tener la vía extrínseca intacta. Lo mismo podría decirse de los déficits congénitos de factor VII con vía intrínseca normal.

El **factor Xa** juega un papel importante en la regulación de la coagulación dependiente del FT. Las primeras moléculas formadas activan al factor VII unido al FT; luego, cuando hay más moléculas de factor Xa, éstas se unen a un inhibidor de la vía extrínseca llamado **TFPI** (tissue factor pathway inhibitor), **EPI** (extrinsic pathway inhibitor) o **LACI** (lipoprotein associated coagulation inhibitor) (6) y se forma un complejo cuaternario **TFPI/Xa/VIIa/FT** inactivo. Al inhibirse Xa

disminuye su concentración y si ésta no es mantenida por la generación de nuevas moléculas por la vía de VIII-IX, no tiene lugar una hemostasia normal.

La trombina generada a partir del Xa inicial es suficiente para inducir la agregación plaquetaria (tiempo de sangría normal en hemofilia) pero es insuficiente para garantizar una hemostasia normal para lo que se requieren más moléculas que amplifiquen la vía.

La trombina formada, actuaría sobre el fibrinógeno plasmático transformándolo en fibrina y, al mismo tiempo activaría al **factor XIII** plasmático encargado de entrecruzar cadenas vecinas dando lugar a la fibrina estabilizada.

La activación de la coagulación en forma incontrolada llevaría a una trombosis local o generalizada. Se necesitan mecanismos regulatorios para lo cual contamos con inhibidores naturales, **TFPI**, **AT III**, **proteína C**, **proteína S** y **prostaciclina** (Fig. 2)

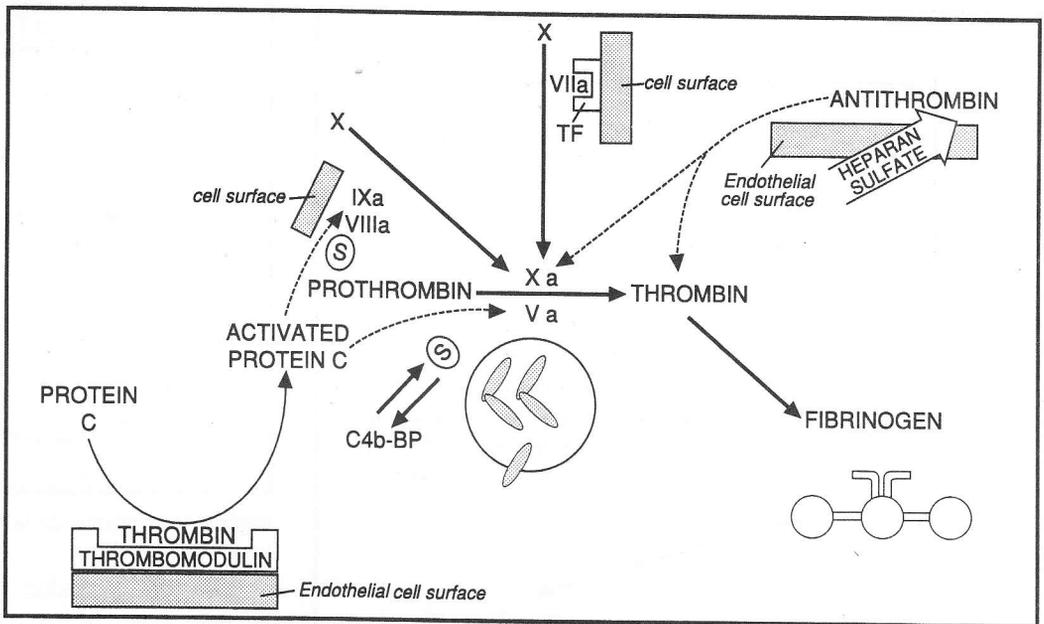


Fig.: 2 Modelo de generación de Xa y trombina "in vivo" por la cascada de la coagulación y su regulación por los mecanismos anticoagulantes: Heparansulfato-ATIII, Proteína C-Trombomodulina-Proteína S. (Blood 70:2 Agosto 1987).

La **antitrombina III** (AT III) (7) es el inhibidor fisiológico más importante ya que inactiva IIa, Xa y en menor grado IXa XIa. La heparina produce un cambio conformacional en la molécula de At III aumentando su afinidad por los sustratos. (Fig. 3)

El endotelio cuenta en su superficie con cadenas de proteoglicanos que cumplen la misma función "in vivo" que la heparina. También debe el endotelio su capacidad no trombogénica a una proteína integral de su membrana, la trombomodulina, capaz de unirse a la trombina y activar la proteína C (8). Esta PCa se une a otra proteína circulante, proteína S y, en presencia de fosfolípidos catalizan la proteólisis de los factores VIIIa y Va inactivándolos. (Fig. 4)

En el endotelio se sintetiza además prostaciclina, derivado metabólico del ácido araquidónico que inhibe la adhesión y agregación plaquetaria. (Fig. 5)

Cuando la fibrina ya ha cumplido su función hemostática, el sistema fibrinolítico asegura su

eliminación. La trombina y la hipoxia celular que produce la oclusión vascular, estimulan en el endotelio la li-

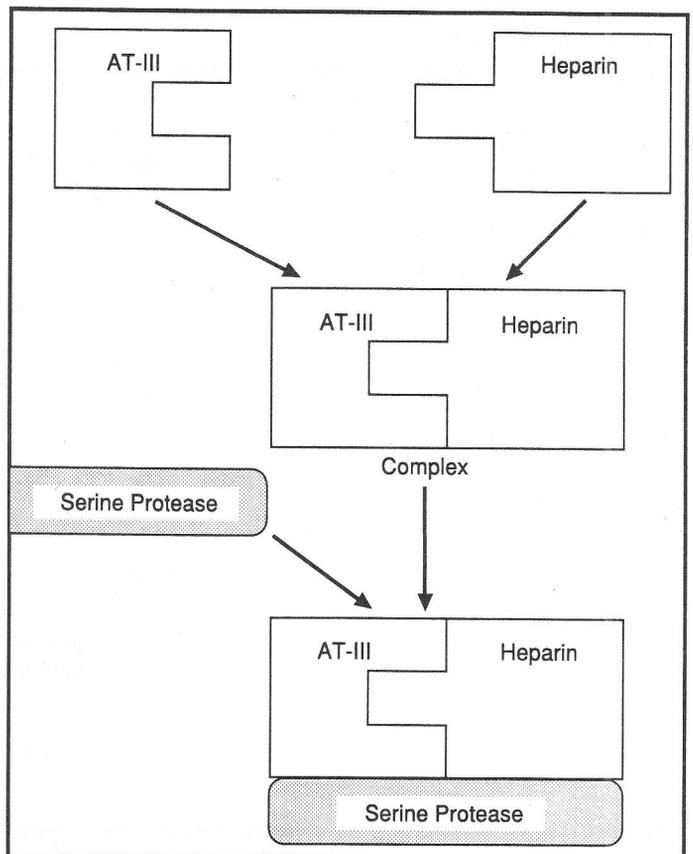


Fig.: 3 Formación esquemática del complejo AT-II- Heparina e inactivación de la serinoproteasa (4).

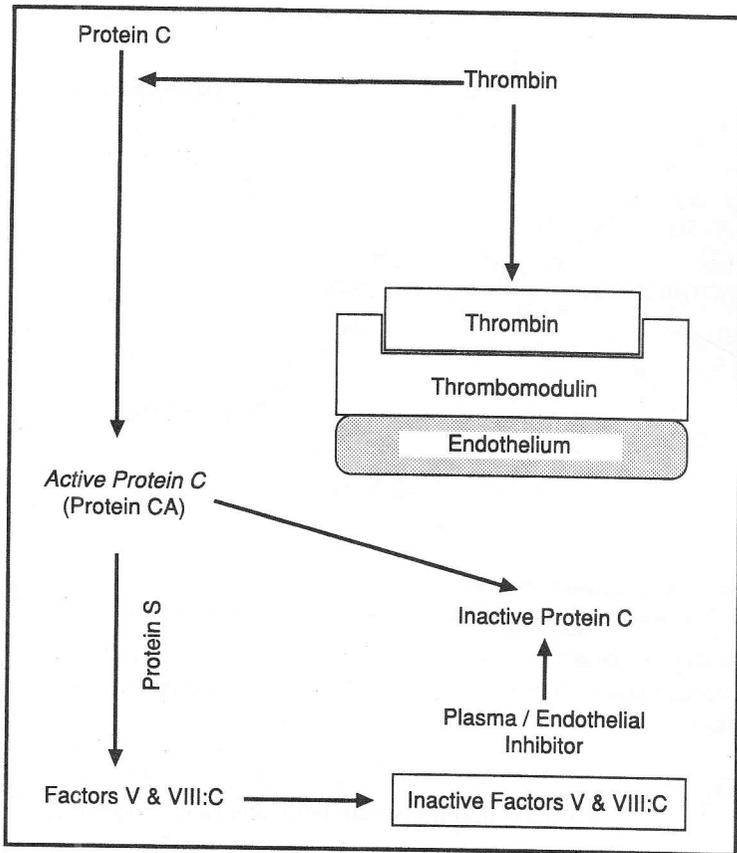


Fig.: 4 Esquema de activación de proteína C y su acción inhibitoria sobre los factores VIIIa y Va (4).

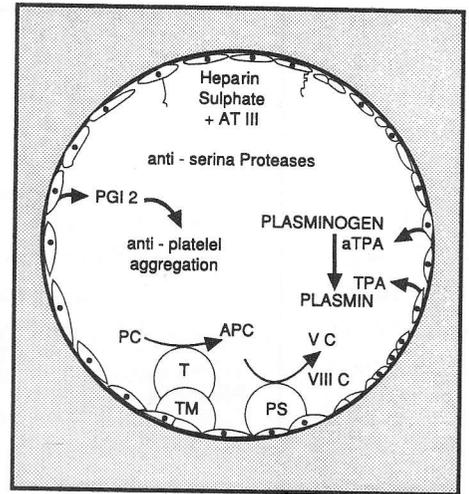


Fig.: 5 Mecanismos de la tromborresistencia endotelial.

beración de activador tisular del plasminógeno, t-PA, (tissue plasminogen activator), potente activador del plasminógeno en presencia de fibrina. El plasminógeno se transforma en plasmina y ésta degrada a la fibrina en fragmentos de distinto tamaño (X, Y, D, E) denominados en forma colectiva PDF. (fig. 6) La plasmina es inhibida por la alfa 2 antiplasmina (α AP).

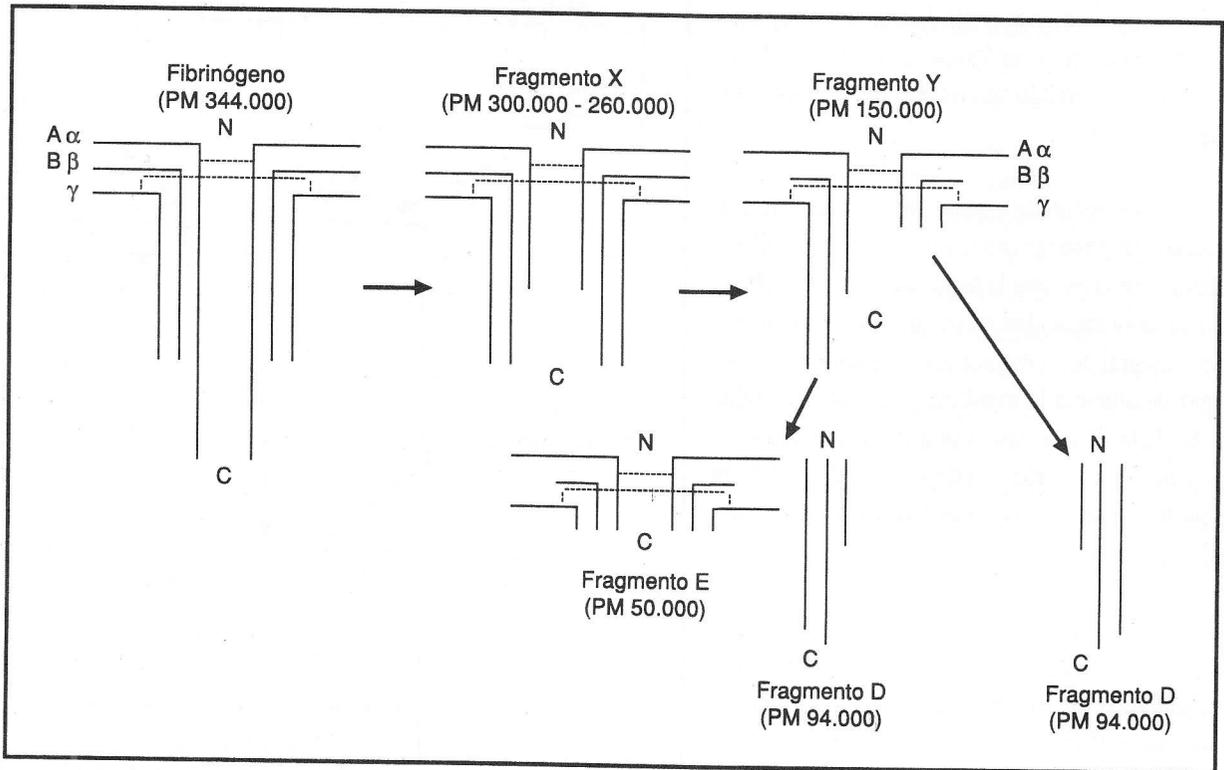


Fig.: 6 Diagrama esquemático de acción de la plasmina sobre el fibrinógeno. El peso molecular del fragmento X depende de la cantidad de material peptídico liberado a partir del extremo C-terminal de las cadenas y si se han hidrolizado péptidos a partir de los extremos N-terminal de las cadenas B (de Gaffney P.J., 1977).

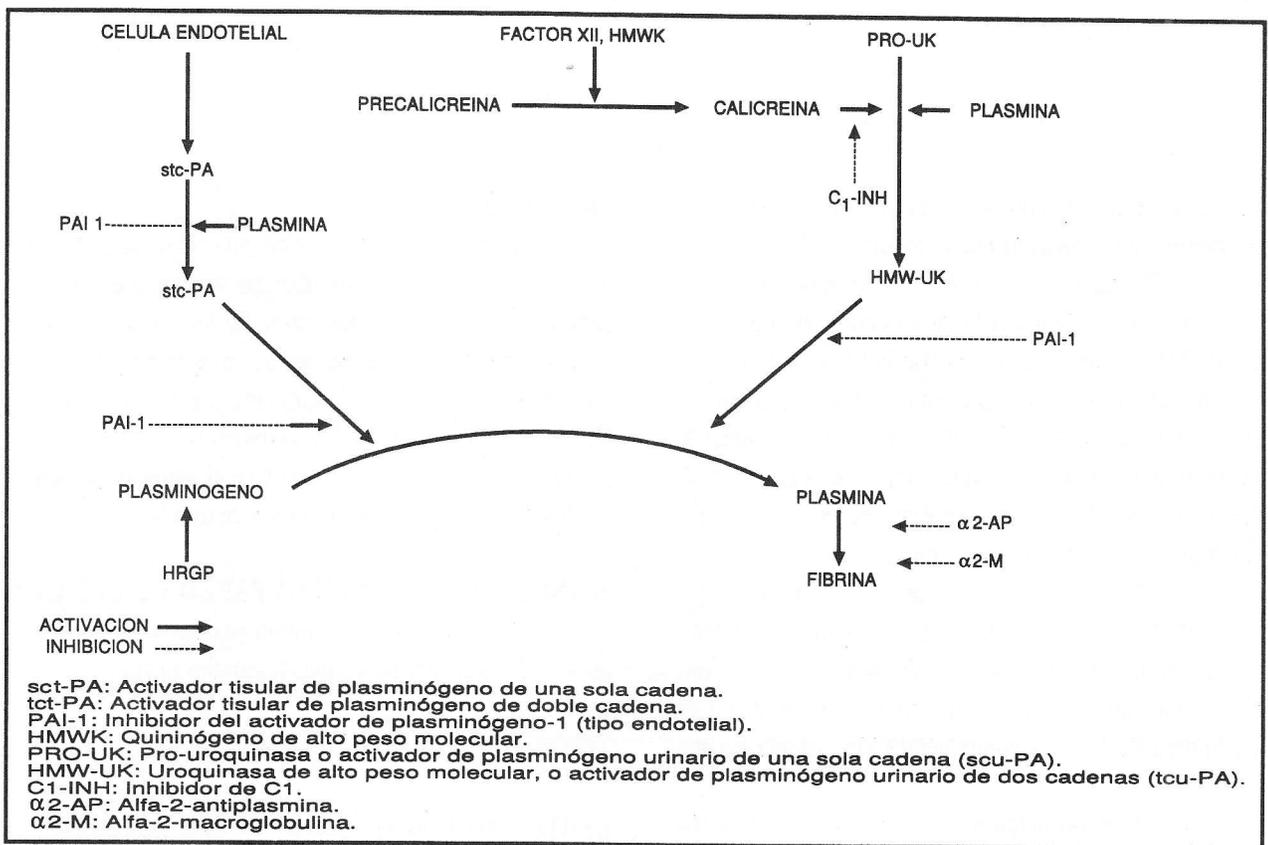


Fig.: 7 Esquema de activación e inhibición del sistema fibrinolítico (de Bachmann F., 1987)

El plasminógeno y el t-PA se unen a la fibrina formando un complejo ternario. El plasminógeno unido, es activado por el t-PA a plasmina y sólo cuando su concentración supera la de la alfa 2 AP también entrecruzada en la fibrina, comienza la lisis del coágulo. Cuando la plasmina en exceso se libera al plasma, puede ejercer su acción proteolítica sobre otras proteínas (factor VIII, factor V, fibrinógeno). Para que esta acción lítica generalizada se frene es necesario que la plasmina sea inhibida por su inhibidor específico, la alfa₂ antiplasmina.

El sistema fibrinolítico puede ser frenado por los inhibidores de sus activadores, denominados PAI (plasmin activator inhibitor). El más importante, el PAI, es sintetizado y liberado por la célula endotelial. (Fig. 7)

2 FISIOPATOLOGIA DE LA TROMBOSIS EN LA NEOPLASIAS

Bajo circunstancias normales la función del mecanismo hemostático normal es mantener la fluidez de la sangre. En respuesta a una injuria endotelial el sistema la repara formando un trombo apropiado a la misma. Cuando la activación protrombótica sobrepasa la capacidad inhibitoria o se enfrenta con un mecanismo antitrom-

bótico disminuido, sobreviene una trombosis inapropiada por lo excesiva.

Las alteraciones de la hemostasia en las neoplasias se conocen desde hace ya mucho tiempo. Trosseau fue el primero en reconocer esta asociación en 1865. (9)

Las alteraciones son usualmente complejas y trombosis y hemorragias pueden ser causados por múltiples mecanismos originados en la célula tumoral misma o por tratamientos administrados.

La hipercoagulabilidad puede presentarse en distintos grados y causar una CID fulminante o, en muchos casos, coexistir como CID crónica con trombosis recurrentes.

En muchos tejidos tumorales se observa la presencia de fibrina "in situ". Evidencias experimentales demuestran que el depósito de fibrina inducido por la célula tumoral facilita su proliferación. El pasaje de fibrinógeno al tejido extravascular en un tumor se calcula en 0,4 mgr/gr/hora, 5 veces más que en un tejido normal. Este flujo desde el plasma al fluido intersticial del tumor, como el de otras proteínas de alto peso molecular, que normalmente no atraviesan la membrana endotelial,

se relacionaría con la producción por la célula tumoral de un **factor de permeabilidad vascular (FPV)** (10).

El origen del factor XIII sería también plasmático o proveniente de macrófagos asociados al tumor. Este factor XIII es capaz de entrecruzar la fibrina con la célula tumoral luego de lo cual ésta se muestra altamente maligna. Para proliferar la usa como estroma, orientando el crecimiento de nuevas células endoteliales alrededor de las mallas de fibrina (angiogénesis) generando luego la luz tubular de los vasos de neoformación.

La frecuencia de la asociación trombosis y enfermedad maligna (12) nos lleva a analizar el tema usando como guía la teoría de Virchow, quien propone como fisiopatología de la trombosis una alteración en cualquiera de los tres componentes del sistema hemostático:

- * 1) Flujo sanguíneo
- * 2) Pared vascular
- * 3) Composición de la sangre

1) ANORMALIDADES EN EL FLUJO

Entre ellas

- * Inmovilización
- * Largos períodos de reposo
- * Compresión por masas tumorales
- * Estasis por alteraciones cardíacas
- * Hiperviscosidad

La inmovilización y reposo son comunes en pacientes cancerosos y el estasis provocado disminuiría la depuración de los factores activados. La hipoxia consecuente dañaría el endotelio.

La hipoxia se acentúa en los casos de anemia severa. También son comunes en estos pacientes las fallas cardíacas congestivas crónicas o post quimioterapia cardiotoxica que también producen estasis e hipoxia.

Las disproteinemias (macroglobulinemia de Waldstrom y en menor grado mieloma Ig G, Ig A) aumentan la viscosidad de la sangre. También tiene este efecto el mayor número de células presentes en la leucemia nolinfocítica aguda y en la policitemia vera, que además, por la menor velocidad interactúan más con la

pared celular (13).

Los pacientes con policitemia rubra vera (PRV) presentan complicaciones tromboticas venosas o arteriales, entre el 30 % y 50 % de los casos. En las leucocitosis severas los síntomas de disnea, alteración mental y hemorragias cerebrales son más comunes en las leucemias mieloides (CML) que en las linfoides (CLL) porque el mayor tamaño de las células favorece el agregado de leucocitos, hiperviscosidad y formación de trombos. (14)

2) ANORMALIDADES EN LA PARED VASCULAR

Las propiedades tromborresistentes del endotelio son alteradas por las células tumorales (15).

TIPOS DE INJURIA VASCULAR

- * TIPO I Alteración funcional sin cambios morfológicos.
- * TIPO II Denudación endotelial con lesión de la íntima.
- * TIPO III Denudación endotelial con lesión de la íntima y la media.

En las neoplasias se encuentran los tipos II y III en los que la lesión es más intensa y los mecanismos endoteliales de tromborresistencia dejan lugar a los de trombogénesis para detener una eventual hemorragia. Se agregan las plaquetas y hay formación de trombina con liberación de PAI que inhibe la fibrinolisis.

Un émbolo de células tumorales puede desprenderse y adherirse al endotelio produciendo microinjuria. El daño endotelial causado por la célula tumoral lleva a: a) la internalización y degradación de la trombomodulina que tiene actividad antitrombótica; b) a la disminución en la síntesis de **t-PA**, fibrinolítico y de prostaciclina, potente antiagregante. Se resiente así la capacidad antitrombótica del endotelio (1).

3) ANORMALIDADES EN LA COMPOSICION DE LA SANGRE

En pacientes con enfermedades malignas es frecuente hallar elevados niveles de **factor V, VII, VIII, fibrinógeno y plaquetas** pero mientras circulen inactivos no son causales de trombosis. Sí cuando son activados por sustancias procoagulantes; más aún en casos de insu-

ficiencia por metástasis hepática, en los que se ve disminuída la eliminación de los factores activados y la síntesis de inhibidores.

Esta activación de los factores de la coagulación, o las plaquetas por el tumor puede ocurrir por varios mecanismos:

- a. Activación plaquetaria mediada por células tumorales.
- b. Elaboración de sustancias procoagulantes por monocitos y macrófagos activados por la célula tumoral.
- c. Elaboración directa de sustancias procoagulantes por células tumorales.

a. Activación plaquetaria mediada por células tumorales

Las plaquetas que se agregan alrededor del tumor, son activadas y liberan material que atrae más plaquetas. El mecanismo por el cual aumenta la agregabilidad plaquetaria incluye: (a) la generación de trombina o activación del "factor X" por la célula tumoral; (b) producción de adenosin di fosfato (ADP) por la célula tumoral que es un inductor de agregación plaquetaria; (c) activación del metabolismo del ácido araquidónico principal precursor de las prostaglandinas y también inductor de agregación plaquetaria. (18) Sin embargo, no está claro si las alteraciones plaquetarias del cáncer se deban a cambios producidos en la plaqueta misma o en el sistema de coagulación que activa a la plaqueta y la hace hiperagregable.

b. Elaboración de sustancias procoagulantes por monocitos y macrófagos activados.

En condiciones patológicas monocitos y macrófagos exponen factor tisular (FT) y pueden por tanto activar el factor VII e iniciar la vía extrínseca de la coagulación. La estimulación de monocitos ocurre en los tumores por antígenos tumor específicos, complejos inmunes o proteasas. Las células T juegan un importante rol en la regulación de esta expresión de factores procoagulantes y actividad de factor tisular. (9)

Estudios de monocitos en pacientes con cáncer

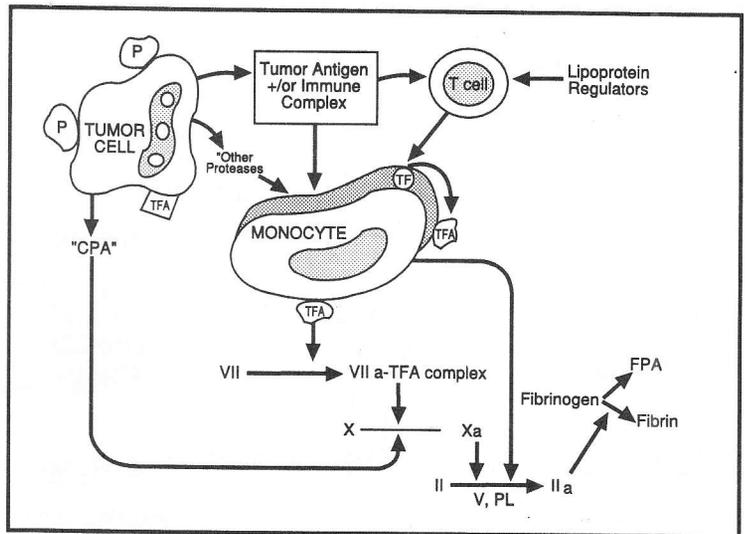


Fig.: 8 Esquema de la activación de la coagulación en las neoplasias. (9).

han demostrado aumento de su actividad procoagulante y que son capaces de producir en algunos casos activadores directos de la protrombina. (9)

Macrófagos asociados con el tumor en pacientes con cáncer de pulmón mostraron un aumento "in situ" de actividad procoagulante mayor que los monocitos periféricos sugiriendo que el cáncer modula la respuesta de los monocitos. (19-b) (Fig. 8)

c. Elaboración directa de sustancias procoagulantes por las células tumorales.

Algunas **cisteína proteasas** elaboradas por células tumorales (cáncer de mama, colon, riñón) son activadoras del factor X, lo mismo que algunas **glicoproteínas** de cánceres productores de mucus (tumores gastrointestinales). En algunos tumores sólidos y en la leucemia promielocítica aguda hay elaboración de factor tisular (leucemia mieloide crónica, leucemia linfóide, sarcoma osteogénico y cáncer de próstata). Este mecanismo parece ser mas potente que el de activación del factor X.

Ejemplo de este comportamiento lo encontramos en el carcinoma de células pequeñas de pulmón (small cell carcinoma of the lung, (SCCL). Por estudios inmunohistoquímicos con anticuerpos específicos para los componentes individuales de la coagulación y fibrinólisis, se detectó presencia de factor tisular en las mem-

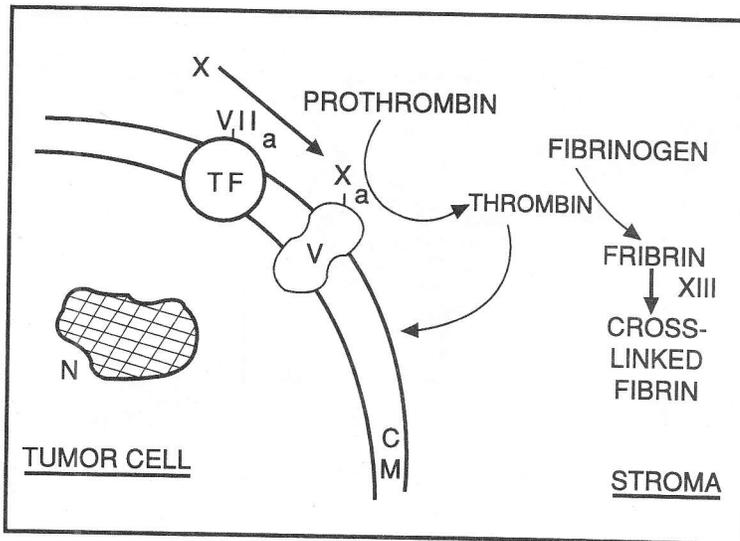


FIG.: 9 Interacciones postuladas entre coagulación y tumor "in situ" en cáncer de pulmón a células pequeñas (SCCL) (16).

branas celulares y presencia de fibrina entrecruzada por acción de trombina y factor XIII (16) (Fig. 9).

II CLASIFICACION DE LOS TUMORES DE ACUERDO A SU INTERACCION CON LOS MECANISMOS DE COAGULACION Y FIBRINOLISIS

En un intento de agrupar los tumores basados en su relación con las reacciones de coagulación o fibrinólisis, Zacharski y colaboradores (2) publicaron en 1992 la siguiente clasificación.

TIPO I

Células tumorales con mecanismos de coagulación intacto que lleva a la formación de fibrina en la periferia del tumor pero que tienen la capacidad fibrinolítica disminuida.

- a) Carcinoma de pulmón a células pequeñas (SCCL)
- b) Carcinoma renal (RCC)
- c) Melanoma maligno. (MM)

TIPO II

Células tumorales que expresan activadores del plasminógeno tipo uroquinasa (uPA) pero fallas en el mecanismo de la coagulación.

- a) Cáncer de pulmón a células no pequeñas (NSCCL)
- b) Cáncer de colon
- c) Cáncer de próstata
- d) Cáncer de mama

TIPO III

Otros

- a) Linfomas
- b) Mesoteliomas

4) INCIDENCIA DE MALIGNIDAD EN PACIENTES CON TROMBOSIS

Las trombosis venosas que ocurren sin que estén presentes los factores que habitualmente predisponen a ella hacen sospechar la presencia de un cáncer oculto. El tromboembolismo paraneoplásico puede preceder al diagnóstico del cáncer en meses o años y es clínicamente indistinguible del producido por otras causas.

Hay ciertas complicaciones trombóticas que están claramente asociadas con cáncer (12)

1 - Tromboflebitis migratoria superficial

(Síndrome de Trousseau)

Tromboflebitis superficial recurrente que involucra múltiples e inusuales sitios. Está asociada frecuentemente a cáncer de pulmón, páncreas, próstata, estómago y colon en ese orden.

2 - Endocarditis trombótica no bacteriana

Caracterizada por vegetaciones endoluminales asépticas que pueden dañar las válvulas cardíacas. La manifestación clínica es una embolización sistémica, relacionada a su morbilidad y mortalidad. Generalmente se presenta con émbolos arteriales en la circulación cerebral.

3 - Trombosis de la vena hepática (Síndrome de Budd Chiari) síndrome y trombosis de la vena porta.

Causada por varias enfermedades sistémicas pero esta trombosis está notablemente asociada con desórdenes mieloproliferativos y ciertos tumores sólidos como hepatomas y carcinoma de células renales y adrenales.

4 - Trombosis arterial digital o cerebro microvascular

Son complicaciones trombóticas de pacientes con síndromes mieloproliferativos como la trombocitemia y la policitemia vera.

5 - Manifestaciones trombóticas raras

El infarto intestinal puede ser síntoma de cáncer renal. Las trombosis cerebrales o de las venas sinusales pueden ser complicaciones de trombocitemia.

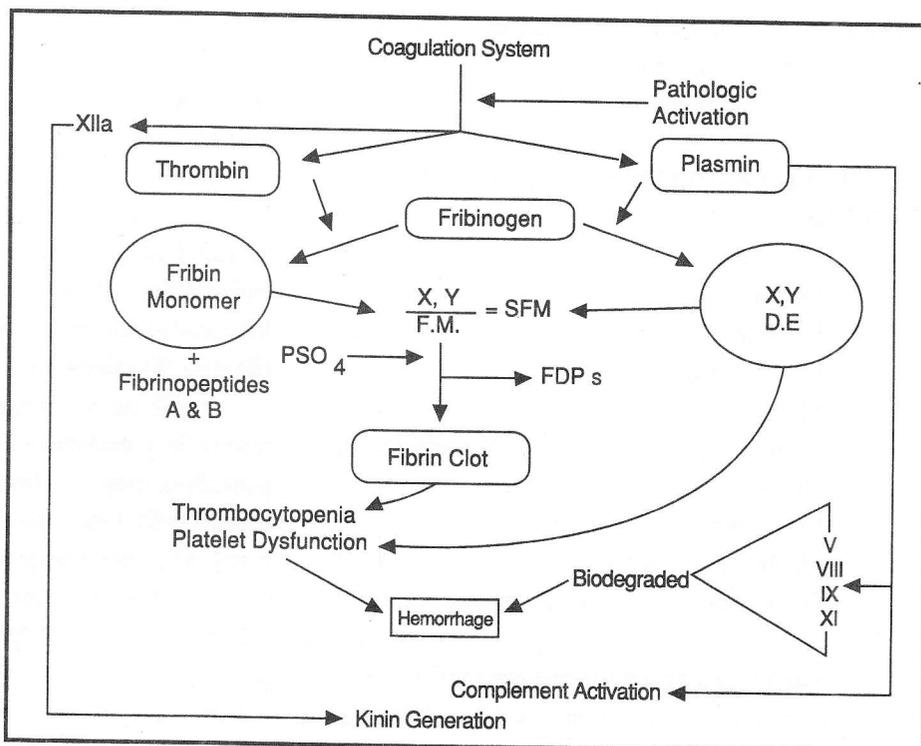


Fig.: 10 Patofisiología de la CID. (4)

5) Neoplasias malignas y coagulación intravascular diseminada (CID)

La trombosis que se observa generalmente en los pacientes cancerosos puede ser una manifestación de una CID compensada que puede desembocar por algún factor desencadenante añadido, en una CID generalizada con o sin fibrinólisis patológica secundaria.

La CID es un síndrome patológico en el cual las manifestaciones son en parte consecuencia de la formación inapropiada de trombina. Esta cataliza la cascada de la coagulación con el consiguiente consumo de fibrinógeno y otras proteínas. A los mecanismos de activación de la coagulación por el cáncer ya descritos, sumaríamos:

1.- La alteración de la célula endotelial; que puede ocurrir por alguna infección de las que generalmente complican los neoplasmas o por tratamientos administrados.

2.- La injuria tisular por invasión de la célula tumoral misma. (18) (Fig. 10)

En la CID existe todo un espectro gradual de activación que se inicia cuando se dan las circunstancias

predisponentes y acaba en la CID descompensada, pasando por situaciones intermedias en las que las alteraciones biológicas y clínicas no son tan notorias. Es bien conocido que las manifestaciones clínicas pueden depender de dos causas:

1. El depósito de fibrina origina una necrosis isquémica que afecta con más frecuencia a riñón, pulmón, suprarrenales e hipófisis;

2. La depleción de plaquetas y factores de la coagulación; activación secundaria de la fibrinólisis y acción anticoagulante de los **productos de degradación de fibrinógeno / fibrina** (PDF), determinan la aparición de un síndrome hemorrágico.

Ambos tipos de manifestaciones clínicas, trombosis y hemorragia pueden presentarse en forma simultánea o con predominio de una u otra. Una respuesta fibrinolítica exacerbada, además de eliminar la fibrina depositada, llevará a un estado lítico sistémico y a la eliminación del tapón hemostático allí donde se sitúe, favoreciendo la diátesis hemorrágica. (19)

Muchos tumores diseminados causan CID

crónica pero esta permanece asintomática. Cerca del 75 % de ellos desarrollan evidencias clínicas, el 25 % de los cuales es un evento trombótico. (20)

NEOPLASIAS ASOCIADOS COMUNMENTE CON CID (4)

- Leucemia aguda
- Próstata
- Páncreas
- Gastrointestinal
- Mama
- Pulmón
- Ovario
- Melanoma
- Mieloma
- Otros síndromes mieloproliferativos

Las alteraciones en la **leucemia aguda (LA)** en general son múltiples (20). Si bien varía la incidencia, las manifestaciones clínicas de CID difieren en cada paciente y muchas veces se encuentran pruebas alteradas de laboratorio sin sintomatología. Esto lleva al interrogante si se debe tratar o no al paciente con CID subclínica.

La **leucemia promielocítica aguda (LPA)** tipo M3 constituye una entidad muy estudiada dentro de las LA en la que la CID se acompaña de una respuesta fibrinolítica secundaria exacerbada. Los estudios de coagulación revelan una activación de la coagulación con disminución de la proteína C pero con una antitrombina III normal. Hay aumento de los complejos trombina - antitrombina III (TAT) pero la concentración de los complejos plasmina-Alfa2 antiplasmina (PAP) es notablemente mayor, lo que indicaría el predominio de la fibrinólisis en esta situación.

El resto de los subtipos de **leucemia aguda no linfocítica (LANL)** se encuentran dentro de un grado intermedio de respuesta fibrinolítica, con significativas diferencias en los niveles de complejos PAP entre estos subtipos y la leucemia M3 (19).

Al evaluar los test de coagulación en LA no se debe perder de vista el hecho de que las anomalías pueden deberse a la presencia de las células leucémicas.

Estas son las que infiltran la pared de los vasos y liberan sustancias procoagulantes y profibrinolíticas. El objetivo del tratamiento debe ser detener la proliferación celular, lo que influenciará favorablemente las anomalías de la coagulación. (23)

En muchas circunstancias hay un aumento de las manifestaciones clínicas al comienzo de la quimioterapia ya que se liberan a la circulación productos de la lisis celular. Esto está asociado con una alta mortalidad (20 al 47 %) en este período de inducción a la remisión.

El uso de sustancias capaces de inducir la diferenciación y maduración de las células malignas como parte de la terapia de las neoplasias disminuiría la incidencia de CID así como la de infecciones debidas a la pancitopenia que acompaña a la quimioterapia.

El ácido "trans retinoico" (ATR) está siendo muy estudiado en el ámbito de la oncología. Su mecanismo de acción en el caso de la LPA está asociado con la traslocación y fusión entre el gen de la LPA con el gen del receptor alfa para el ácido retinoico (RAR-Alfa), lo que lleva al bloqueo de la diferenciación granulocítica en el estadio de promielocito (15, 17). Este gen de fusión se hace dependiente de ATRA y permite la restauración de la diferenciación celular de las células leucémicas a granulocitos maduros. (23)

Cuando el ATR es eficaz los PDF disminuyen en pocos días. (24) Sin embargo el ATR no es capaz de erradicar la enfermedad y además los pacientes se hacen refractarios a nuevos tratamientos. Un nuevo enfoque asocia un pre tratamiento con ATR con otros inductores de la diferenciación celular como hexametilenbisacetamida (HMBA), Vi D3 o forbol acetato. (25) (26)

Se ha debatido si el **cáncer de próstata** se asocia a una fibrinólisis primaria o a una CID. En realidad pueden ocurrir ambos procesos. El tejido prostático maligno contiene materiales procoagulantes que al ser liberados a la circulación desencadenan una CID con la consecuente fibrinólisis. Eso explica por qué desde el punto de vista del laboratorio el carcinoma de próstata puede presentarse a menudo como un síndrome fibrinolítico y hemorrágico. (4)

El **carcinoma pancreático** se asocia clásica-

mente a la tromboflebitis migratoria. Cuando el carcinoma se presenta en cuello o cola de páncreas hay un mínimo de obstrucción ductal y grandes cantidades de tripsina se liberan a la circulación. La tripsina es una enzima con actividad trombínica lo que puede desencadenar la CID. La manifestación clínica es trombosis en vez de hemorragia. En cambio cuando el carcinoma es en cabeza de páncreas la obstrucción ductal es pronunciada y sólo se liberan mínimas cantidades de tripsina. Es entonces muy poca la asociación con trombosis. (4)

Los **tumores sólidos** diseminados proveen varios mecanismos para la CID, uno de los cuales es la simple neovascularización del tumor, ya que los nuevos vasos están formados por una membrana basal anormal, que facilita la activación del sistema procoagulante. Además las células tumorales liberan y exponen factor tisular capaz de activar la cascada. Otros tumores sólidos, como los cánceres gastrointestinales, son productores de mucinas activadoras directas del factor X lo que clínicamente se manifiesta por una CID crónica o aguda.

Estudios histoquímicos de tejidos de **tumores malignos de mama** comparados con **fibroadenomas** muestran significativas diferencias en la composición del estroma del tumor. Los resultados demuestran que los factores que componen el sistema de la fibrinólisis están presentes en tumores benignos y malignos. Las células cancerosas muestran igual intensidad de tinción para activador tisular del plasminógeno tipo uroquinasa (uPa) o tipo tisular (tPA) que las células epiteliales del fibroadenoma. Sin embargo las células situadas en la perifería del tumor maligno mostraron poca expresión de PAI-I (inhibidor del activador del plasminógeno). En el tejido perialveolar del tumor benigno, se demostró la presencia de muchas células con alto contenido en PAI-I. (7) Todo esto permite la progresión del cáncer que remueve enzimáticamente la matriz que lo envuelve y la reemplaza por otra nueva. Análisis de correlación entre activadores e inhibidores (PAs y PAI) y el potencial metastásico del cáncer de mama demuestran que los pacientes con tumores conteniendo altos niveles de uPA tienen períodos libres de enfermedad más cortos y menor sobrevivida. (21)

Si bien en los tejidos tumorales puede estar acti-

vado el sistema de la fibrinólisis, esto no se expresa en la circulación sistémica, salvo en el caso del cáncer de próstata.

Estudios hechos en pacientes con **cáncer de pulmón** antes y después de la quimioterapia encuentran incrementos en fibrinopéptido A (FPA), indicador de aumento de acción trombínica, y de una disminución de la actividad fibrinolítica reflejada en un aumento del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI 1), lo que se podría relacionar con la gran incidencia de fenómenos trombóticos posteriores a la quimioterapia. Se supone que el tratamiento produce daño a nivel endotelial, lo que finalmente sería la causa de la trombosis. (22)

Todos los casos de CID provienen de un mecanismo desencadenante que no siempre es fácil de identificar en el cáncer. En una infección, atacando al agente patógeno con la antibioticoterapia adecuada, en general, dentro de las 48-72 hs. puede cesar el proceso de CID causado por aquella. En el cáncer la situación se hace más difícil ya que no siempre el neoplasma es accesible a la terapia efectiva.

Salvo las excepciones de las neoplasias de mama, de próstata y hematológicas, donde la CID puede ser controlada por la quimioterapia específica, si el mecanismo patógeno no es sensible a la terapia, la CID persiste como parte del cuadro clínico y requiere intervenciones específicas para su tratamiento.

6) HEMORRAGIA Y ENFERMEDADES MALIGNAS

TUMORES SOLIDOS Y HEMORRAGIA

Como ya se dijo, los fenómenos de trombosis son los más frecuentes en tumores sólidos y un cuadro hemorrágico puede ser secundario a una CID. Esta puede ser de bajo grado o crónica, o fulminante. En la crónica la manifestación más común es el sangrado de mucosas, púrpura o equimosis asociados a trombosis. La CID fulminante se acompaña de sangrado explosivo en varios sitios simultáneos no relacionados, por ejemplo: petequias, sangrado gastrointestinal y pulmonar. En estos casos el sangrado es secundario al consumo de plaquetas

y factores procoagulantes y a la fibrinólisis secundaria inapropiada. Los trastornos dependerán en última instancia de la localización del tumor. (10)

Así el **hepatoma** y las metástasis hepáticas presentan déficit en la síntesis de los factores de la coagulación, II, V, VII, IX, X, XIII, fibrinógeno, y de los inhibidores como ATIII, Prot. C y S. También en el hepatoma se ha descrito un fibrinógeno anormal, lo que altera la polimerización de los monómeros de fibrina, contribuyendo al cuadro hemorrágico. (10)

Si existe compromiso de la secreción biliar por metástasis, y falla la absorción de la vit K, los factores K dependientes no se carboxilan y se produce un cuadro de déficit con prolongación del tiempo de protrombina. El hígado también es el encargado de depurar los activadores de la fibrinólisis por lo que su insuficiencia puede contribuir a una hiperfibrinólisis.

Algunos tumores sólidos cursan con catéresis esplénica aumentada, como el carcinoma pulmonar, de mama, de próstata y de colon. Otros pueden producir infiltración medular dando origen a una trombocitopenia. Debemos recordar que un número bajo de plaquetas no es índice directo de hemorragia, depende de la función plaquetaria.

HEMORRAGIA Y LEUCEMIA

Las hemorragias pueden preceder al diagnóstico de leucemia en varios meses. Petequias, púrpuras y equimosis son los síntomas más frecuentes y, junto a otros sitios de sangrado se presentan en el 40 a 70 % de los pacientes con leucemia aguda, siendo causa de muerte en 40 % de los pacientes.

TENDENCIA A LA HEMORRAGIA EN LEUCEMIAS

(Orden descendente de probabilidad) (4)

1. Leucemia promielocítica aguda (FAB M3)
2. Leucemia mielomonocítica aguda (FAB M4)
3. Leucemia mielomonoblástica aguda
4. Leucemia mieloide crónica
5. Leucemia linfocítica crónica

6. Leucemia monocítica

Las leucemias pueden causar hemorragias por diversos mecanismos relacionados con las plaquetas, el sector vascular y el mecanismo de coagulación y fibrinólisis.

PLAQUETAS

Mecanismos de trombocitopenia en las leucemias (4)

1. Infiltración medular
2. Quimioterapia
3. Radioterapia
4. Sepsis
5. CID
6. Esplenomegalia o hiperesplenismo

La capacidad funcional de las plaquetas también puede estar disminuida, con ausencia de gránulos alfa y con poca respuesta a la agregación con estímulos como ADP y adrenalina, como ocurre en la leucemia mieloide crónica, trombocitemia esencial y policitemia vera. Pese a que esta función plaquetaria defectuosa se reconoce como causa de hemorragia en los síndromes mieloproliferativos, no ocurre lo mismo con las LA en las que su participación no está bien definida.

ANORMALIDADES EN LAS PROTEINAS DE LA COAGULACION

Algunas leucemias agudas producen infiltración hepática con consiguiente defecto en los factores sintetizados en ese órgano, pero es poco común que ocurra una hemorragia fatal por esta causa.

Se observan también alteraciones en las proteínas relacionadas en la interacción endotelio vascular / plaquetas. Así la fibronectina está disminuida. También se puede encontrar un síndrome de Von Willebrand adquirido en el mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica y policitemia vera.

Los dos mecanismos posibles para esto último serían: o el desarrollo de un inhibidor del factor de Von Willebrand o su proteólisis. (27)

En el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda

con L-asparaginasa se presentan frecuentemente complicaciones trombóticas o hemorrágicas. La acción antitumoral de la droga se debe a que produce una depleción intra y extravascular de L-asparagina. Este aminoácido es esencial para la rápida proliferación de las células leucémicas pero también para la síntesis de proteína C, proteína S, antitrombina III y plasminógeno. El descenso de estos inhibidores naturales de la coagulación precede al de los factores procoagulantes como fibrinógeno y protrombina, situación que favorece las trombosis en las primeras fases del tratamiento con L-asparaginasa y las hemorragias asociadas a plaquetopenia en etapas posteriores.

PARED VASCULAR

En las leucemias agudas los defectos en pared vascular contribuyen al cuadro hemorrágico. Es común el aumento de permeabilidad vascular lo que puede deberse a infiltración por las células leucémicas, trastornos microcirculatorios por la hiperviscosidad, o hematopoyesis extramedular en la pared de los vasos. (10)

FRIBRINOLISIS y CID

Sólo para nombrar algunas relaciones documentadas de hemorragia con fibrinólisis primaria. En la leucemia mieloide crónica se observó un aumento de tPA. El 30 % de las leucemias agudas presentan descenso de PAI y aumento de PAP. Las células blásticas son capaces de liberar activadores de la fibrinólisis.

En el caso de las hemorragias por fibrinólisis secundaria a CID, está comprobada la liberación por los granulocitos de enzimas procoagulantes. En la leucemia mieloide crónica entran a la circulación sustancias derivadas de las mieloperoxidasas con actividad antiheparina y en las leucemias linfocíticas crónicas se ha aislado un compuesto con actividad tromboplastínica.

Una patología que es necesario analizar por separado es la leucemia promielocítica aguda. La hemorragia fue atribuida originariamente a una CID resultante de la acción de sustancias procoagulantes de los promielocitos anormales.

Las células de la leucemia promielocítica aguda son capaces de liberar una cisteína proteasa distinta del factor tisular capaz de activar al factor X. Además son capaces de activar la vía extrínseca por la liberación de una sustancia con actividad de factor tisular. Esta activación lleva a la generación de trombina, aumento de fragmento 1+2 de la protrombina, fibrinopéptido A, y de complejos TAT, incluso se ha propuesto un nuevo mecanismo de activación a través de la interleuquina. (34) (Fig. 11)

Recientes hallazgos respaldan el concepto de

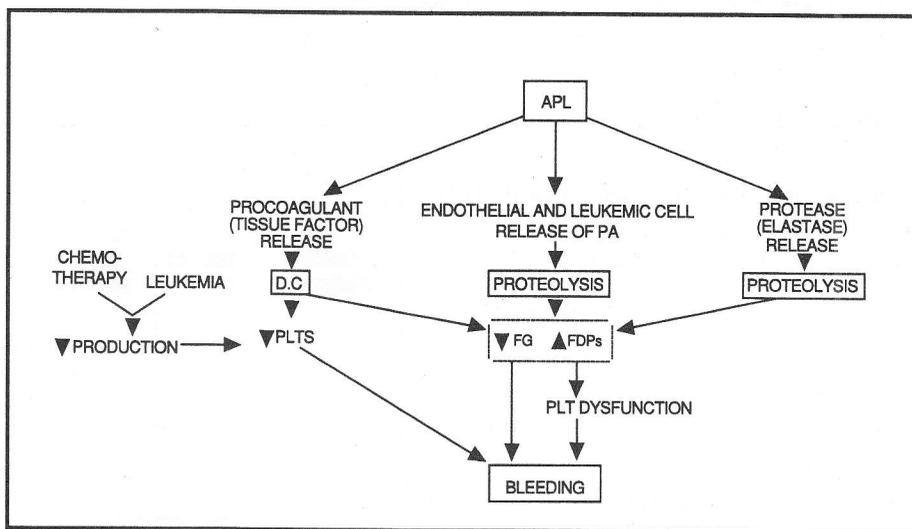


Fig.: 11 Patogénesis de la coagulopatía en las neoplasias. (31) .

una fibrinólisis primaria que jugaría el rol central en la patogénesis de la coagulopatía. Los promielocitos leucémicos han demostrado tener suficiente cantidad de uPA y tPA para generar plasmina.

En la LPA las células producen tPA o sea la forma activa del uPA. Por otro lado se ha encontrado en pacientes con LPA actividad disminuida de PAI 1, principal inhibidor del tPA, lo que reafirmaría más el cuadro fibrinolítico. Otros marcadores de fibrinólisis también se encuentran presentes como son el péptido B beta 1-42 (aumentado). En la LPA la actividad de Proteína C es nor-

mal, lo que no ocurre en una CID. Los complejos PAP se encuentran en su máxima expresión.

7) LABORATORIO DE HEMOSTASIA EN LAS NEOPLASIAS

Frecuentemente se encuentran alteraciones de laboratorio en los procesos malignos, pero no siempre se puede predecir las complicaciones trombóticas o hemorrágicas. Muchos de los tests usados se diseñaron para la evaluación de diátesis hemorrágicas, como el TTPK o el tiempo de protrombina (TP). No se puede afirmar que sus acortamientos signifiquen tendencia a las trombosis, ya que la sensibilidad para este fin es limitada.

Como se describió anteriormente la CID se presenta en muchos pacientes con neoplasia pero su forma aguda, con prolongación de TTPK, y TP, disminución de Factores V, VIII y fibrinógeno y disminución de plaquetas no es lo más común. En general las enfermedades malignas se asocian a una CID compensada, caso en que la concentración de los factores o plaquetas pueden ser normales o aún elevados (12). Cerca del 75 % de los pacientes con CID compensada eventualmente desarrollan manifestaciones clínicas y un 25 % algún tipo de evento trombótico. (4, 22, 30)

Debe tenerse en cuenta que un fibrinógeno o recuento plaquetario normales pueden ser signos de CID aguda si el paciente los tenía elevados con anterioridad. (31)

La media de fibrinógeno en pacientes con enfermedad metastásica y hemostasia normal es de 450-500 mg/dl. Un valor de 200-250 mg/dl puede indicar consumo periférico. Se han observado altas tasas de fibrinógeno en carcinoma de células escamosas, enfermedad de Hodgkin, carcinoma de cél. renales, carcinoma de ovario y neoplasias testiculares.

Un incremento del fibrinógeno se relaciona con crecimiento tumoral y también depende del estadio de la enfermedad: en neoplasias colorrectales, de mama y de pulmón. Una concentración persistentemente reducida, en ausencia de CID crónica o de fallo hepático, indica un pronóstico favorable, mientras que una elevación en su

nivel puede indicar recurrencia. (2)

Los PDFs son productos de degradación tanto del fibrinógeno como de la fibrina por acción de la plasmina y están aumentados en 80 a 85 % de los casos de CID, y también aumentan en la fibrinólisis primaria. En cambio el dímero D-D es un "neoantígeno" producto de la acción proteolítica de la plasmina sobre la fibrina estabilizada por el factor XIII, por lo que resulta un marcador de fibrinólisis secundaria. Se pueden detectar por EIA o por partículas de látex recubiertas con un anticuerpo monoclonal. (17) Los PDFs y el dímero D-D están más elevados en caso de enfermedad diseminada que en la localizada. Son marcadores sensibles para cáncer temprano de ovario y su nivel aumenta progresivamente al extenderse la enfermedad. (Fig. 12)

El valor disminuido de antirombina III (AT III) se suele usar como índice de CID. La producción de mayor cantidad de factores activados hace necesaria su

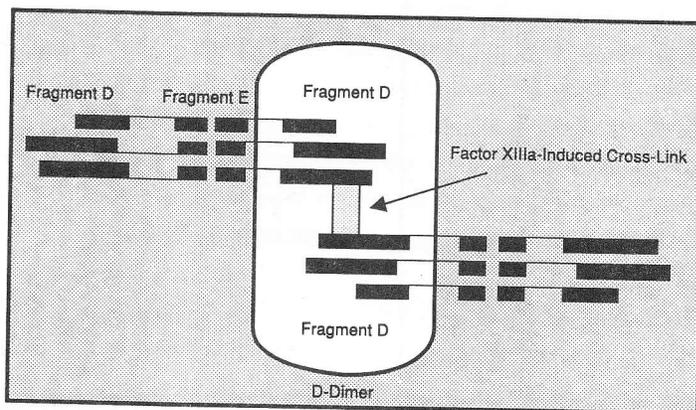


Fig. 12 Formación del dímero D. (4)

combinación funcional con AT III. No es el caso de las neoplasias en las que este inhibidor puede acomplejarse hasta valores normales. Una AT III disminuida puede ser reflejo de insuficiencia hepática más que de consumo ya que se sintetiza fundamentalmente en el hepatocito.

Para detectar el estado pretrombótico, coexistente con muchas formas de neoplasia, se han desarrollado nuevos test que pueden identificar la hiperactividad del sistema de coagulación. El dosaje de los factores activados es difícil debido a su corta vida media y rápida depuración de la circulación; sin embargo se pueden cuan-

tificar por enzimo inmuno ensayo (EIA) o radioinmuno ensayo (RIA) los péptidos, algo más estables, que se liberan durante su activación.

Así se puede usar el dosaje del fragmento F 1+2 de la protrombina, generada al clivarse la protrombina por acción del Factor Xa.

También se ha desarrollado un inmuno ensayo para fibrinopéptido A (FPA) liberado del fibrinógeno por acción de la trombina al convertirse en monómero de fibrina (Fig. 13)

Este FPA se encuentra elevado en muchos tipos de tumores, sus valores son más altos en caso de enfermedad diseminada y crecen progresivamente al acercarse

antirombina III (TAT) y plasmina - alfa 2 antiplasmina (PAP). La valoración de los complejos TAT permite diagnosticar la activación de la coagulación, que es máxima en la CID. Los complejos PAP sólo aparecen cuando hay plasmina libre en el plasma o sea cuando se ha activado la fibrinólisis de manera primaria o secundaria. (Fig. 15) (Fig. 16)

Es importante tener en cuenta que los niveles de trombina-antitrombina III (TAT) no siempre se correlacionan con los de ATIII, por ejemplo, en la leucemia promielocítica Aguda suele haber marcado aumento de TAT con valores de ATIII normales. En la fibrinólisis, en cambio, la generación de complejos PAP sí se asocia con

descenso de la concentración de alfa 2 antiplasmina. (19)

Todas estas técnicas si bien representan un gran avance para la detección precoz de las patologías no siempre están al alcance de un laboratorio común.

Los pacientes con neoplasias pueden presentar muchas alteraciones en la hemostasia. Así, hemorragia o trombosis son, en muchos casos, el evento fatal en pacientes con tumores sólidos metastásicos o alteraciones hematológicas malignas. Las hemorragias asociadas con trombocitopenia inducida por drogas, radiación o invasión medular son las alteraciones más frecuentes. Las

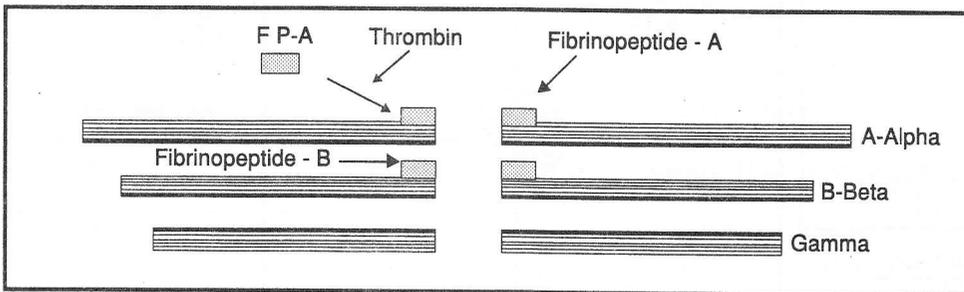


Fig.: 13 generación de fibrinopéptidos A y fibrinopéptidos B (FP-A y FP-B). (4).

el desenlace fatal en muchos tumores sólidos. Su persistente elevación es índice de fallo de la terapéutica (3) y fuerte predictor de recurrencia. Se eleva siempre también en trombosis micro y macrovasculares, así como en CID.

El fragmento B beta 15-42 refleja en cambio la activación de la fibrinólisis y proteólisis de la fibrina por la plasmina. Se dosa concomitantemente con el FPA y puede diferenciar así el diagnóstico de CID del de fibrinólisis primaria. (Fig. 14)

En un estudio hecho en cáncer de pulmón a células pequeñas, se encontró que la relación FPA a B beta es muy útil para predecir la evolución de la enfermedad. Los pacientes en quienes esta relación está elevada, no responden bien a la quimioterapia (2)

La medida directa de trombina y plasmina, las principales responsables del desequilibrio hemostático, no ha sido posible, pero sí se pueden valorar por inmunoensayo los complejos formados por cada una de estas enzimas con sus principales inhibidores: trombina-

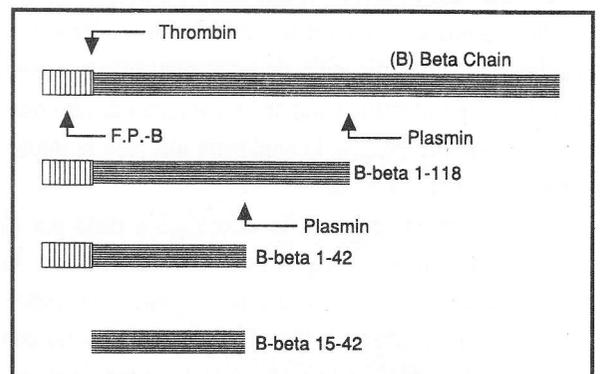


Fig.: 14 Péptidos de la cadena B-beta. (4)

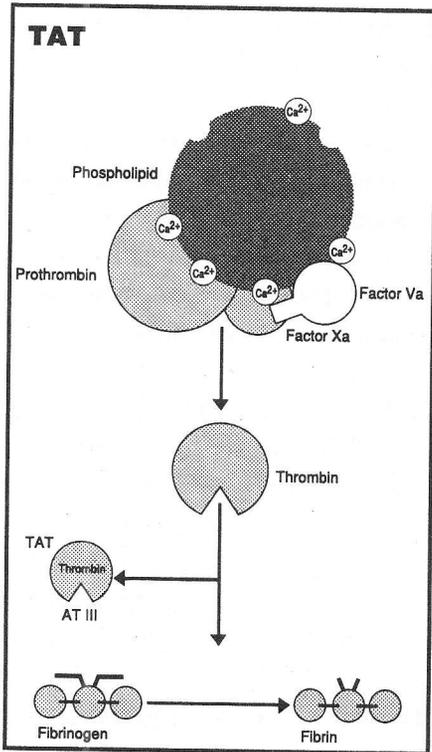


Fig.: 15 Generación del complejo trombina-ATIII (TAT).

trombosis pueden ser muchas veces manifestaciones de una CID crónica que puede expresarse con una hemorragia por activación fibrinolítica. (4)

Hasta hace poco estos desórdenes tromboembólicos eran difíciles de diagnosticar antes del evento clínico patológico. Estudios epidemiológicos han demostrado que la progresiva saturación de la capacidad de tromborresistencia del sistema vascular, lleva a una alteración detectable por marcadores moleculares. La cuantificación de estos marcadores permitiría una mejor identificación de los pacientes de alto riesgo en estado pre clínico, lo cual sería útil para la implementación de terapéuticas precoces.

También sería útil la información dada por el retorno a los valores normales de estos marcadores, lo que indicaría que se logró el efecto terapéutico buscado.

Sin embargo las tecnologías necesarias no son siempre justificables en la relación costo beneficio y será necesario el estudio de grupos numerosos de pacientes

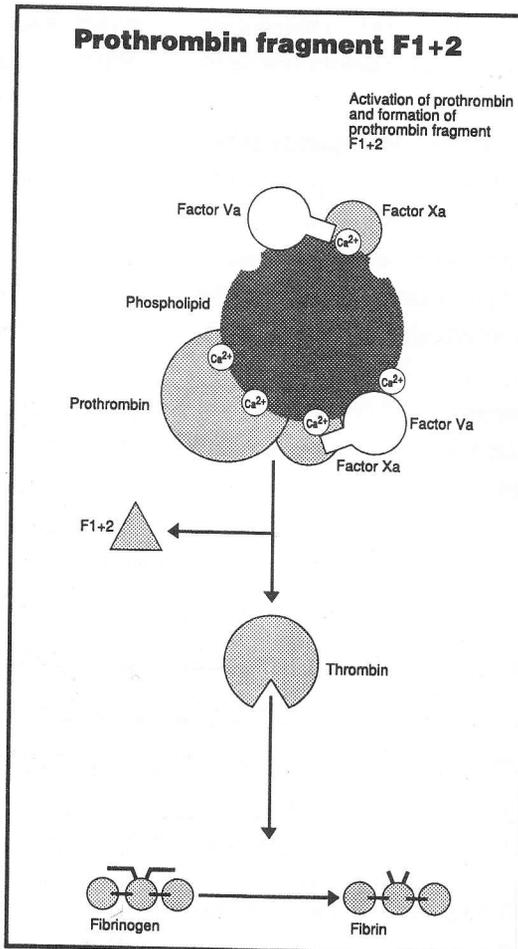


Fig.: 16 Generación del fragmento 1+2 de la protrombina (F1+2).

con patologías determinadas, como sepsis, neoplasias, etc., para determinar un perfil de marcadores que sea útil para el diagnóstico diferencial de una patología dada.

A pesar del costo, algunos como el FPA y Dímero-D, han sido muy útiles en la diferenciación de estados hipercoagulables y CID.

BIBLIOGRAFIA

1. Naschitz J, Yeshurum D. Thromboembolism in cancer. *Cancer*, 1993, 71:4 1384-1390.
2. Zacharski L, Wojtukiewicz M, Constantini V, et al Pathways of coagulation and fibrinolysis activation in malignancy. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 1993, 18(1):104-16.
3. Rickles F, Edwards R, Barb Ch., et al, Abnormalities. of blood coagulation. in patients. with cancer. *Cancer*, 1983, 51 :2 301-307.
4. Bick R L, Disorders of thrombosis and Hemostasis. ASCP. Press. Chicago .Ed 1992
5. Felez J, Factor Tisular. El receptor iniciador de la coagulación Instituto de Ricerca Oncológica Barcelona.
6. Sandset M, Abildgaard U, Extrinsic Pathway Inhibitor. *Haemostasis*, 1991, 21 :219-239.
7. Bauer K, Rosemberg R Role of A TIII as a regulator of in vivo coagulation. *Seminars in Hematology*, 1991, 28:1 10-18 .
8. Clouse L H, Com Ph., The regulation of Haemostasis. The Protein C system. *The New England Journal of Medicine*, 1986, 314:20. 1298-1303. 1986
9. Rickles F, Edwards R, Activahon of blood coagulation in cancer. *Blood*, 1983, 62:14-31.
10. Altman R ,Rovier J, Scazziotta A, Trastornos de la hemostasia en enfermedades malignas. *Medicine* 638645. 1994
11. Fredericks ,(Goodnight Bleeding disorders in cancer *Seminars in Oncology*, 1990, 17:2 187-197.
12. Luzzatto G, Schafer A. Prethrombotic state in cancer *Seminars in Oncology*, 1990, 17:2-147-159.
13. Schafer A, Bleeding and thrombosis in myeloproliferative disorders. *Blood*, 1987 64: 1-12.
14. Patherson W, Cadwell CH, Doll D, Hiperviscosity syndrome and coagulopathies .*Seminars in Oncology*, 1990, 17: 2. 210-216.
15. Altman R , Mecanismos de formación del trombo. *Medicine*, 1994, 7:647-650.
16. Zacharski L, Constantini V, Wojtukiewicz M, et al, Anticoagulants as cancer therapy *Seminars in Oncology*, 1990, 17:2 217-227.
17. Naschitz J ,Yeshurum D ,Lev M, Thromboembolism in cancer. *Cancer*. 71:4, 1384-1390.1993
18. Colman R, Rubin R, Disseminated. intravascular. coagulation due to malignancy. *Seminars in Oncology*, 1990, 17:2 172-186.
19. Garcia Frade, Garcia Avello, Analisis. de la respuesta fibrinolítica en la coagulación intravascular diseminada . *Sangre*, 1993, 38: 3,221 -224.
- 19b. Patterson W, Ringenberg S, Pathophysiology of thrombosis and cancer *Seminars in Oncology*, 1990, 17: 2 140- 146.
20. Goldberg M.A, Grisburg D, Mayer R, et al, Is heparin administration. necessary. during induction of chemoteraphy. for patiens. with A PL.. *Blood*, 1987, 69: 187- 191.
21. Damjamovich L, Turzo C, Adany R, Facfors involved in the plasminogen activation system in human breast tumors. *Thrombosis and hemostasis*, 1994, 71:6 694-691.
22. Ruiz M ,Marugan I, Estelles A, Garcia Conde, y col., The influence of chemoterphy on plasma coagulation. and fibrinolysis .system in patients with brest tumor. *Cancer*, 1989, 63:643-648.
23. Jerzy Lisiewicz M. DIC in Acute Leukemia. *Seminars in thrombosis and hemostasis*, 1988, 14:4 339-349.24. Guzman G, Kantarjian H, Papel del acido. Retinoico en el tratamiento. de la Leucemia promielocitica aguda *Sangre*, 1993, 38:5 375-378.
25. Jang K, Mizobuchi T, Kharabanda S ,et al, All trans-retinoico acid reverse. phorbol resistance in human myeloid leukemic cell line *Blood*, 1994, 83:2 490-496.1994
26. Chem A, Licht J, Wu Y, Retinoico acid. is required for and potentiates differentiation of Acute promyelocytic. luekemia cells by non-retinoid agents. *Blood* , 1994, 84:7, 2122-2129.
27. Sakata, Murakami, Noro, Mori, Matsuda, The specific activity of PAI I in DIC with APL . *Blood*, 1991, 77:9 1949-1957.
- 28.-Tallman, Kwaan Reass. the hemostatic disorders associated with APL .*Blood*, 1992, 79:3 543-553.
29. Noguchi, Sakae, Kisiel. Induction of Tisu/ar Factor on human endotelial cells by human tumor cells. *J. Cell Biol*, 1988, 107: 582.
30. Kies, Posh, Giolina, Hemostatic function in cancer patients. *Cancer*. August 15 1980
31. Nanninge, Tuneumbreck, tenCate, col, Low prevalence of coagulation and fibrinolytic activation in patients with primary untreated cancer. *Thrombosis and hemostasis*, 1990, 64:3 361-364.
- 32.-Edward R, Rickles F, Macrophage procoagulants. *Progress in hemostasis and thrombosis*, 1984, 184-209.
- 33.-Dvrak H Tumors wounds that do not heal. *The New England Journal of Medicine*, 1986, 315:26 1650-1659.

