

DEEP VEIN THROMBOSIS SEBAGAI MANIFESTASI SINDROMA PARANEOPLASTIK DARI KANKER PARU

Ketut Suega

Divisi Hematologi-Onkologi Medik, Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam

FK Unud/RSUP Sanglah Denpasar, Bali

Email: ksuega@yahoo.com

ABSTRACT

Thrombotic event in patient with cancer is a common feature in contrary to the presentation of thrombotic disorders that part of para neoplastic syndrome as a solely initial symptom of an occult malignancy. The underlying mechanism that associating between cancer and thrombosis as well as between cancer and paraneoplastic syndrome is not clearly understood yet. One of those cancers that frequently associated with paraneoplastic syndrome is lung cancer. We reported a 46 years old woman that presents initially because of a swollen left leg and tenderness along the leg. Other examinations within normal finding including normal chest x ray. In approximately a year later, the patient experiences disturbing cough with blood streak, accompany with shortness of breath. She was also complaining of sharp chest pain especially when taking a deep breath. After several examinations performed such as bronchoscopy with bronchial washing, transthoracic biopsy, sonographic study, echocardiography, chest CT scan, this patient was finally diagnose of having advanced lung malignancy. Histologic finding was confirm with adeno carcinoma poorly differentiated. He was treated under 6 consecutive cycles of gemtazabine combined with carboplatin. Despite completed chemotherapy treatment, she became worst and died because of respiratory failure.

Keywords: thrombotic event, paraneoplastic syndrome, lung cancer

PENDAHULUAN

DVT (*Deep Vein Thrombosis*) adalah trombosis vena dalam yang terjadi akibat adanya aktivasi proses koagulasi pada aliran vena yang stasis.¹⁻⁴ DVT bersama sama dengan PE (*Pulmonary Emboli*) merupakan salah satu penyebab mortalitas dan morbiditas. Walaupun hubungan antara trombosis dan kanker sudah dikenal sejak jaman dahulu kala akan tetapi mekanisme yang mendasarinya secara pasti belum diketahui.^{5,6} Kejadian VTE (*Venous Thrombosis Event*) berkisar antara 15 – 20% dari seluruh kanker, bahkan angka lebih tinggi ditemukan pada studi post mortem (30 – 50%).^{7,8} VTE yang tinggi banyak dihubungkan dengan kanker saluran

cerna, paru, ovarium. Disamping jenis kankernya, beberapa kondisi yang menyertai seperti tindakan operasi, pemberian kemoterapi, terapi hormonal dan tindakan pemasangan akses (infus, kateter, vena sentral) juga akan meningkatkan kejadian trombosis.^{6,9-11}

Walaupun VTE merupakan manifestasi klinik yang umum dijumpai pada seorang penderita kanker, namun sebaliknya ditemukan adanya kejadian VTE, terutama DVT yang munculnya mendahului timbulnya kanker primernya merupakan kasus yang jarang. Apabila diikuti dalam waktu yang cukup lama akan dapat ditemukan adanya kanker yang mendasarinya. Kejadian DVT yang mendahului munculnya sebuah kanker ditemukan berkisar antara

7 – 26%, dimana angka ini akan makin tinggi apabila DVT nya diklasifikasikan sebagai DVT idiopatik (*unprovoked* DVT) dan didapatkan pada usia lanjut.¹¹⁻¹⁴

DVT yang mendahului timbulnya suatu kanker primer menyerupai kejadian suatu sindroma para neoplastik, dimana sindroma ini merupakan kumpulan dari tanda dan gejala akibat kerusakan organ atau jaringan yang letaknya jauh dari kanker penyebabnya. Kerusakan ini bisa mengenai hampir semua organ dan jaringan tubuh. Sindroma ini bisa mencapai 10 – 15% dari semua keganasan. Sindroma ini menjadi penting karena bisa merupakan satu-satunya gejala dari sebuah kanker dan bahkan bisa sebagai tanda awal dari suatu kanker, namun karena gejala dan tanda yang sangat bervariasi, sindroma ini sering tidak terdeteksi dengan baik.¹⁵⁻¹⁷

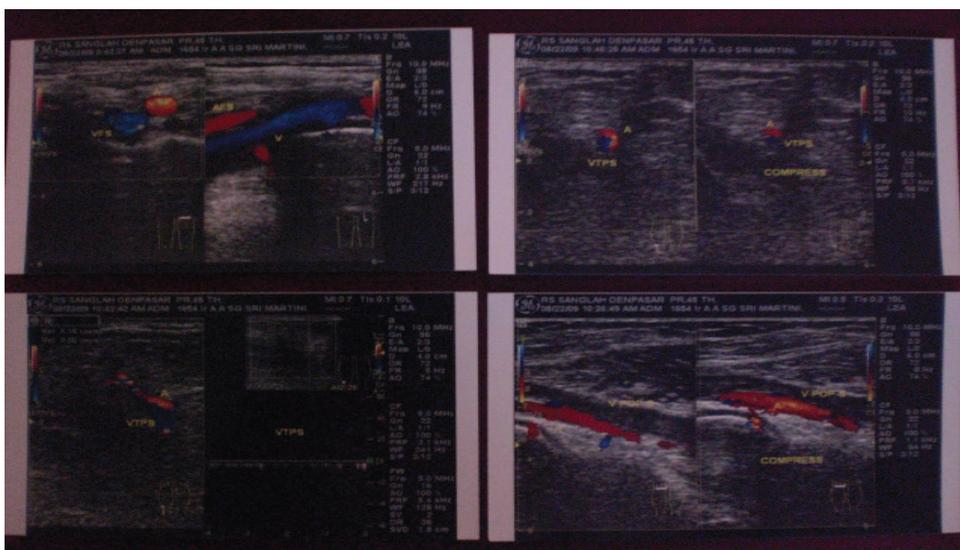
Variasi klinik dari bermacam-macam keganasan dan kaitannya dengan kejadian trombosis baik yang merupakan akibat kankernya ataupun yang mendahului munculnya sebuah kanker, diduga akibat interaksi antara berbagai jenis protein biologik dari sebuah kanker dengan protein koagulasi tubuh sehingga terjadi aktivasi proses koagulasi dan terbentuknya trombosis. Penderita kanker dengan VTE akan mempunyai

prognosis yang lebih jelek kalau dibandingkan dengan kanker yang sama yang tidak disertai dengan VTE.^{5,9,14}

Berikut ini kami laporkan sebuah kasus kanker paru yang baru diketahui setelah sekitar setahun, dimana sebelumnya penderita yang bersangkutan datang hanya dengan keluhan awal adanya kaki bengkak (DVT).

KASUS

Seorang penderita wanita 46 tahun, pegawai negeri sipil, tidak merokok, dengan riwayat penyakit seperti berikut. Sekitar bulan desember 2008, penderita mengeluh nyeri bahu kanan yang hilang timbul, tanpa disertai panas dan keluhan lainnya. Pada saat tersebut dilakukan evaluasi klinik, laboratorium dan rontgenologis. Dari pemeriksaan rontgen bahu didapatkan hasil yang normal dan dari pemeriksaan foto dada, tidak ditemukan adanya kelainan pada jantung dan paru (Gambar 2a). Tidak didapatkan adanya gambaran massa pada paru. Hasil dari laboratorium: Hb 12,7 gr/dl; WBC 5,88. 103/ul; platelet 265.103/ul; SGOT 10 u/l; SGPT 9 u/l; GDP 84 mg/dl; GD 2jPP 121 mg/dl; Lipid profile dalam batas normal. BUN 25 mg/dl; serum kreatinin 0,7 mg/dl. Beberapa bulan berselang,

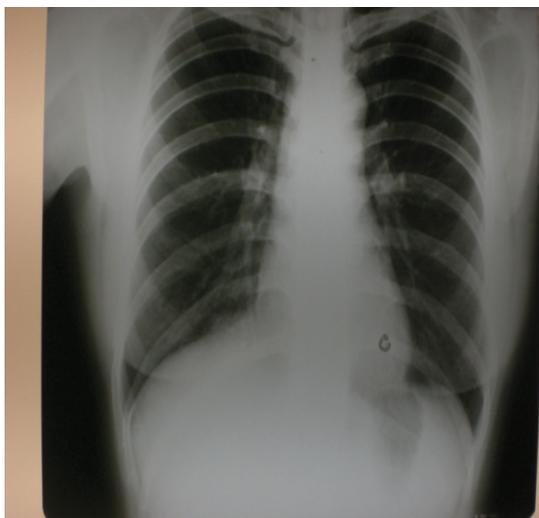


Gambar 1. Pemeriksaan Doppler Ultrasonography pada ekstremitas bawah.

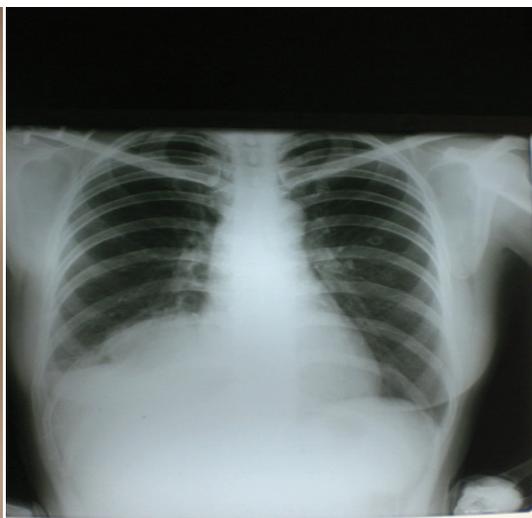
Mei 2009 penderita mengeluh kaki kiri terasa berat bengkak, panas dan kadang-kadang terasa nyeri. Penderita berobat ke dokter dan didiagnosis sebagai DVT serta diobati dengan enoxaparin (antikoagulan). Setelah sekitar 2 bulan dengan pengobatan antikoagulan penderita datang ke RSUP Sanglah untuk keluhan kaki bengkaknya yang masih belum berkurang seluruhnya. Dilakukan pemeriksaan ulang dengan USG Doppler. Hasil pemeriksaan USG Doppler tanggal 22/8/2009 pada ekstremitas bawah kiri (Gambar 1) ditemukan adanya hambatan aliran pada vena poplitea tibialis anterior dan fibularis sinistra, curiga suatu thrombus pada vena poplitea sinistra. Pemeriksaan D dimer 4,485 ng/ml (kontrol < 500 ng/ml), Fibrinogen 367 mg/ml (dalam batas normal, PPT 20,3 detik (kontrol 13,8 detik), APPT 28,5 detik (kontrol 32,5 detik), INR 1,36 detik (kontrol < 0,9 detik). Pada saat ini penderita dirawat hanya dengan DVT yang belum sembuh sehingga obat-obatan untuk DVT nya diteruskan.

Selanjutnya pada bulan Desember 2009 penderita datang lagi dengan keluhan nyeri punggung kiri. Nyeri disertai dengan perasaan otot sekitar yang tertarik, sepanjang hari dan menetap. Juga disertai dengan batuk-batuk yang hilang timbul dengan riak kadang disertai dengan bercak darah. Sesak nafas dirasakan

menetap dan bertambah berat walaupun penderita tidak melakukan aktivitas fisik yang berat. Batuk dan sesak disertai dengan nyeri dada yang menusuk terutama pada dada sebelah kanan tembus ke punggung. Pada saat ini penderita merasa lebih lemah, nafsu makan dan minum jauh berkurang dan penderita merasa lebih kurus. Mual mual juga dirasakan namun hanya kadang kadang saja disertai dengan muntah. Buang air besar dan buang air kecil masih normal. Pada pemeriksaan fisik ditemukan penderita dengan kesan sakit berat, kesadaran masih compos mentis dan lemah. Tekanan darah 110/82 mmHg, RR 28 x/mnt, nadi 94 x/mnt dan tempertaur 37,2° C. pemeriksaan kepala dan leher hanya ditemukan konyungtiva yang agak anemis. Pada pemeriksaan dada didapatkan vocal fremitus yang menurun di kanan, nyeri tekan pada punggung kanan. Jantung dalam batas normal, tidak didapatkan suara murmur atau gallop. Pada ekstremitas tidak ditemukan adanya pembengkakan pada kaki penderita. Dari pemeriksaan laboratorium: bilirubin total 0,63 mg/dl, bilirubin indirek 0,34 mg/dl, AP 61 IU/l, SGOT 20 IU/l, SGPT 17 IU/l, albumin 3,2 gr/dl, BUN 12,0 mg/dl, serum kreatinin 0,65 mg/dl, GDP 85 mg/dl, HB 0,8 mg/dl, WBC 3,71.10³/ul, platelet 215.10³/ul, MCV 76,3 fl, MCH 22,3 pg, MCHC 31 g/dl. Dilakukan pemeriksaan



Gambar 2a. Foto toraks dengan dengan kesan paru dan jantung dalam batas normal



Gambar 2b. Massa di paru kanan dengan efusi

foto toraks dengan hasil tampak adanya konsolidasi radioopaks pada daerah lobus bawah anterior kanan, tepi mulus. Sinus kostofrenikus kanan tumpul dan terselubung. Kesan: tumor paru kanan dengan efusi pleura kanan DB (Diagnosis Banding): pneumonia lobus medius (Gambar 2b).

Pada saat ini penderita dirawat dengan kecurigaan suatu tumor paru dengan efusi pleura sehingga diusulkan pemeriksaan lebih lanjut seperti bronkoskopi dan scan dada, disamping pemeriksaan sitologi cairan efusi. Pada pemeriksaan bronkoskopi dengan bronchial brushing dan dilakukan pemeriksaan histologis ditemukan adanya gambaran bronkogenik karsinoma sesuai dengan adeno karsinoma. Hal ini didukung pula oleh hasil FNAB pada tumor dengan tindakan transtorakal biopsi dimana ditemukan juga gambaran morfologi sesuai dengan adenokarsinoma. Pada scan dada dengan irisan axial tanpa dan dengan kontras ditemukan adanya massa di cardioprenikus kanan yang menginfiltrasi hemidiafragma kanan dan masuk ke parenkim liver, lobulated dengan adanya peningkatan pada pemberian kontras. Ukuran masa 7,6 x 6, 7 x 6 cm, mendesak atrium kanan dan disertai dengan limadenopati para aorta torakalis. Dari hasil ekokardiografi ditemukan katup-katup normal, dimensi ruang jantung normal, normokinetik dan LV sistolik fungsi normal.

Berdasarkan pemeriksaan USG hepar tidak ditemukan adanya tanda-tanda metastase. Pemeriksaan tambahan lainnya yaitu CEA 7,87 mg/ml (kontrol < 5,00 mg/ml, AFP 1,63 UI/ml (kontrol 8,00 Ui/ml). dari data yang ada penderita didiagnosis dengan kanker paru (adenokarsinoma) stadium IIb dengan efusi pleura dan riwayat adanya DVT. Penderita diterapi dengan regimen kemoterapi kombinasi gemcitabin dengan carboplatin selama 6 kali siklus akan tetapi tidak ada perbaikan yang signifikan. Kondisi penderita tetap memburuk makin lemah dan sesak nafas yang makin berat dan akhirnya penderita meninggal dengan kausa kematian akibat gagal nafas.

Dari perjalanan penyakit penderita diatas disimpulkan bahwa penderita diatas mengalami DVT yang merupakan suatu sindroma paraneoplastik dan merupakan bagian dari suatu tumor paru dalam hal ini adenokarsinoma paru stadium IIIB dengan efusi pleura.

PEMBAHASAN

Pasien dengan DVT mungkin hanya mempunyai gejala yang minimal atau atipikal dan gejala atau tanda-tanda yang menyerupai suatu DVT sering ditemukan pada kelainan non trombosis. Hanya sekitar 25% penderita DVT muncul dengan kelainan yang sesuai. Pasien dengan DVT biasanya datang dengan keluhan nyeri, bengkak, terderness sepanjang aliran vena dalam, adanya kemerahan, ada pelebaran vena. Diagnosis DVT ditegakkan dengan *compressive venous ultrasonography* dan pemeriksaan D dimer. Standar baku untuk diagnosis DVT adalah *venography*.^{1-4,12,18}

Penderita ini datang dengan keluhan bengkak pada kaki, nyeri dan kaki terasa berat, dan dari pemeriksaan Doppler sonografi ditemukan adanya tanda sumbatan aliran vena pada vena poplitea serta didukung oleh D dimer yang tinggi (> 4000 ug/ml) maka diagnosis DVT sangat mungkin ditegakkan. Pada saat ini, pada pemeriksaan foto torak paru dan jantung dalam batas normal, tidak ditemukan tanda-tanda keganasan paru. Akan tetapi berselang setahun kemudian penderita akhirnya didiagnosis menderita kanker paru stadium III B (adenokarsinoma) dengan efusi pleura. Diketahui bahwa kanker paru merupakan salah satu jenis kanker yang sering disertai dengan manifestasi sindroma paraneoplastik. Disimpulkan bahwa manifestasi DVT pada kanker paru ini merupakan manifestasi awal yaitu suatu sindroma paraneoplastik dari sebuah kanker paru.

Walaupun timbulnya kejadian VTE pada penderita kanker merupakan gejala yang umum, akan tetapi sebaliknya DVT/VTE yang mendahului dan merupakan gejala awal dari suatu kanker yang

tersembunyi (*occult malignancy*) merupakan kasus yang jarang. Suatu studi melaporkan angka antara 7 – 26% ditemukan adanya *occult malignancy* pada penderita dengan trombosis (DVT). Bukti lain dengan studi kohort dan studi pada populasi umum menunjukkan 10 – 15% dari penderita yang datang dengan DVT yang idiopatik (*unprovoked DVT*) akan menderita kanker dalam beberapa tahun setelah kejadian thrombosis.^{11,19} Angka insiden akan meningkat 2 – 4x lipat pada tahun pertama dan risiko ini 3 – 4x lebih besar bila dibandingkan dengan penderita DVT yang sekunder. Probabilitas untuk menderita kanker pada penderita DVT idiopatik 10x lebih besar dibandingkan dengan penderita DVT yang faktor risikonya diketahui.^{11,14} Dilaporkan juga bahwa 10 – 20% dari semua kejadian DVT yang idiopatik pada penderita yang dikatakan tidak menderita kanker pada akhirnya akan menderita kanker dalam waktu 3 tahun.¹⁴

Melihat angka-angka dan laporan yang mendapatkan hubungan yang cukup kuat antara munculnya kanker dengan manifestasi trombosis dan teori timbulnya trombosis pada penderita yang tidak jelas diketahui faktor risikonya, timbul suatu wacana untuk melakukan skrining untuk mendeteksi adanya suatu kanker yang tersembunyi pada mereka yang mendapatkan thrombosis.^{5,20} Adanya kemajuan teknologi diagnostik dan penemuan teori-teori terbaru lebih mendukung adanya pendapat untuk melakukan skrining terhadap keberadaan suatu kanker pada penderita dengan *unprovoked thrombosis*. Namun bukti-bukti yang langsung mendukung perlunya skrining ini masih belum tersedia cukup banyak. Geenze, *et al.* serta Norosten, melaporkan bahwa skrining rutin saja dapat mendeteksi adanya kanker yang tersembunyi.⁵

Studi mutakhir yang mengikuti 864 penderita DVT idiopatik yang diperiksa dengan pemeriksaan skrining rutin disertai dengan pemeriksaan X-ray, USG, dan beberapa biomarker seperti CA 125, PSA, CA, mendapatkan adanya kanker pada 34 pasien dari 167 orang yang dicurigai (20%). Dalam 1 tahun *follow-up*, ditemukan lagi sekitar 27 pasien dengan kanker.

Dilaporkan dari studi ini bahwa dengan penilaian awal yang baik disertai dengan anamnesis lengkap, pemeriksaan fisik dan laboratorium dasar akan dapat mendeteksi proporsi yang cukup besar dari kanker pada penderita dengan *unprovoked DVT*.²¹ Namun demikian studi ini tidak menyebutkan apakah tindakan skrining akan memperbaiki atau meningkatkan *survival* penderita-penderita yang akhirnya diketahui dengan kanker tersebut. Suatu studi randomisasi terkontrol mencoba membandingkan apakah tindakan skrining akan dapat menurunkan mortalitas penderita kanker dengan DVT idiopatik. Ternyata tindakan skrining dengan pemeriksaan dan tindakan yang cukup intensif tidak mampu memberikan keuntungan pada pasien-pasien tersebut.²²

Pada pasien ini tidak dilakukan pemeriksaan khusus untuk mendeteksi adanya kanker yang tersembunyi walaupun DVT yang diderita pasien ini adalah jenis idiopatik karena tidak ditemukan adanya faktor risiko yang umum seperti diabetes, kolesterol yang tinggi, hipertensi, merokok. Foto torak penderita ini pada saat awalnya tidak didapatkan adanya kecurigaan adanya massa pada paru. Hanya setahun kemudian penderita mengeluh batuk disertai sesak nafas dan pada gambaran foto torak ditemukan adanya tumor paru dengan efusi pleura kanan.

Dari data lain dikatakan bahwa penderita kanker dengan VTE mempunyai prognosis yang lebih jelek bila dibandingkan dengan penderita kanker yang tidak disertai dengan VTE. Angka survival 1 tahun pada kanker dengan VTE hanya 12% dibandingkan dengan 36% pada penderita kanker tanpa VTE.²³ Studi lain melaporkan adanya faktor lain selain DVT sebagai prediktor probabilitas kemungkinan munculnya sebuah kanker, yaitu tingginya kadar D dimer pada pemeriksaan awal. Pada studi ini dilaporkan angka D dimer > 4000 ng/ml pada saat awal akan meningkatkan probabilitas untuk munculnya kanker, khususnya pada penderita yang berumur < 60 tahun dengan RR 3,4 pada p = 0,02.¹³ Pada kasus ini juga didapatkan kadar D dimer

yang tinggi > 4000 ng/ml sebelum keberadaan kanker parunya bisa dideteksi setahun kemudian dengan prognosis yang lebih jelek yaitu penderita ini meninggal walaupun sudah sempat mendapat kemoterapi sebanyak 6 siklus tanpa perbaikan klinik yang nyata .

Kaitan antara kanker dan trombosis sudah sejak 150 tahun yang lalu diketahui, namun aspek biomolekulernya baru mulai lebuah jelas diketahui. Sampai saat ini substansi yang penting pada kanker yang erat kaitan dengan trombosis adalah protein faktor jaringan yang disebut sebagai *cancer cell procoagulant*.^{7,9,24} Protein ini akan berinteraksi dengan protein koagulasi dan protein fibrinolitik serta komponen seluler dari sistem hemostasis yaitu platelet, endotel dan makrofag sehingga akan terbentuk trombosis. Disamping itu adanya sitokin, protein fase akut dan molekul adesi juga berperan aktif sebagai bagian dari respon aktif tubuh terhadap sel kanker tersebut. Kesemua proses ini akan berperan pula pada proses pertumbuhan kanker khususnya pada mekanisme terjadinya metastase. Hasil akhir dari interaksi semua senyawa tadi juga ditentukan oleh beberapa hal seperti jenis kanker, respon tubuh, derajat dari penyakitnya.^{5,8} Sebagai misal, adenokarsinoma yang memproduksi mucin utamanya kanker pankreas, ovarium, paru mempunyai hubungan yang terkuat dengan DVT dibandingkan dengan kanker lainnya, dan kanker dengan stadium metastase mempunyai insiden VTE yang lebih tinggi bila dibandingkan dengan kanker pada stadium awal.^{8,13}

Sindroma paraneoplastik merupakan hal yang penting diketahui oleh karena sindroma ini mungkin sebagai tanda awal dari suatu kanker, sehingga memungkinkan untuk mendeteksi kanker pada fase awal dan menanganinya dengan lebih baik.^{17,25} Sampai saat ini bagaimana sebuah kanker dapat mempengaruhi jaringan yang jauh darinya belum diketahui dengan pasti. Penemuan anti bodi antineural pada kasus sindroma paraneoplastik, memberi kesan bahwa hal ini timbul oleh adanya respon imun yang berperan, walau tidak setiap sindroma ini akan diikuti oleh temuan

adanya auto antibodi. Bukti terakhir mengatakan bahwa sindroma ini merupakan akibat dari respon imun kita terhadap sel kanker. Oleh karenanya apabila respon imun ini sedemikian hebatnya, maka hal ini akan dapat memperlambat pertumbuhan sel kanker tersebut. Hal ini menjelaskan kenapa pada sindroma ini kadang kanker primernya tidak atau belum diketahui pada saat presentasi awal dari sindroma ini. Akan tetapi kanker yang tersembunyi ini apabila pada akhirnya muncul biasanya mempunyai prognosis yang lebih jelek oleh karena biasanya dijumpai sudah pada stadium lanjut akibat dari gejala awal tumor ini ditutupi oleh keberadaan sindroma paraneoplastik ini.^{16,17} Beberapa tumor solid yang sering ditemukan dengan sindroma paraneoplastik adalah tumor pankreas, paru, ovarium dan saluran cerna. Dalam salah satu laporan 10 diantara 11 penderita kanker dengan sindroma ini adalah tumor paru dan anti Hu antibodi merupakan salah satu marka penting untuk keberadaan tumor paru.²⁵

Pada kasus ini, keberadaan DVT sebagai bagian dari sindroma paraneoplastik diduga karena merupakan tanda awal dari suatu kanker paru yang diketahui sekitar setahun kemudian setelah penderita mengeluh batuk-batuk lama disertai dengan sesak nafas. Pada saat awal DVT dikeluhkan keberadaan tumor paru belum bisa dibuktikan walaupun pada saat tersebut sudah dilakukan beberapa pemeriksaan termasuk foto toraks. Demikian pula halnya keberadaan DVT pada kanker ini akan memberikan prognosis yang lebih jelek dan ini terbukti dengan meninggalnya pasien ini dalam waktu cukup singkat walaupun telah sempat diberikan terapi kombinasi karboplatin dan gemcitabin.

Karena tanda dan gejala dari suatu sindroma paraneoplastik sangat bervariasi dan tidak spesifik maka diperlukan suatu pemahaman yang komprehensif untuk mengenal dan membedakan apakah yang kita hadapi suatu sindroma paraneoplastik ataukah kondisi klinik akibat penyakit lainnya. Hal ini menjadi sangat penting oleh karena sindroma ini dapat merupakan satu-satunya gejala awal suatu kanker, dan pengenalan ini tentunya akan menuntun kita untuk mencari tumor

primernya sehingga deteksi dini ini akan meningkatkan angka kesembuhannya.¹⁵ Suatu kumpulan dari gejala dapat dianggap sebagai sindroma paraneoplastik apabila gejala-gejala tersebut berhubungan dengan bahan aktif yang dikeluarkan oleh sel tumornya dan beredar dalam darah, yang apabila dilakukan reseksi dari tumornya akan diikuti dengan menghilangnya gejala-gejala klinik tadi dan bahan tersebut harus dapat dibuktikan secara *in vivo* maupun *in vitro*.¹⁷

RINGKASAN

Dilaporkan sebuah kasus seorang penderita wanita 46 tahun, tidak merokok, menderita kanker paru stadium lanjut yang keluhan awalnya setahun sebelumnya hanya berupa pembengkakan kaki kanan (DVT) tanpa disertai dengan kelainan lainnya. Dalam perjalanannya penderita mengeluh batuk yang berlangsung cukup lama, hilang timbul dan makin memberat yang disertai dengan sesak nafas dan penurunan berat badan. Pada akhirnya penderita didiagnosis menderita kanker paru stadium lanjut. Sempat menjalani pengobatan dengan regimen kemoterapi kombinasi karboplatin dan gemsitabin selama 6 siklus akan tetapi penyakit penderita makin bertambah berat dan meninggal akibat gagal nafas karena tumor yang progresif. Disimpulkan bahwa bengkak kaki (DVT) pada penderita ini merupakan sindroma paraneoplastik yaitu manifestasi awal dari suatu kanker dalam hal ini adalah kanker paru.

DAFTAR RUJUKAN

1. Donald S. Deep vein thrombosis and thrombophlebitis. Available from: www.e-Medicine.com/for WebMD. Accessed on: 10th Sep 2007.
2. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2002;162:747-56.
3. Qaseem A, Snow V, Barry P, Hornbake ER,

- Rodnick JE, Tobolic T, et al. Current diagnosis of venous thromboembolism in primary care: a clinical practice guideline from the American Academy of Family Physician and the American College of Physicians. *Ann Fam Med* 2007; 5(1):57-62.
4. Scarvelis D, Wells P. Diagnosis and Treatment of deep-vein thrombosis. *CMAJ* 2006;175(9):1087-1092.
5. Lee AYY. Thrombosis and cancer: the role of screening for occult cancer and recognizing the underlying biological mechanisms. *Hematology* 2006;66:1125-8.
6. Kakkar AK, Levine M, Pinedo HM, Wolff R, Way J. Venous thrombosis in cancer patient: insight from the Frontline survey. *Oncologist* 2003;8:385-8.
7. Sousou T, Khorana AA. New insights into cancer-associated thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:316-20.
8. Hillen HF. Thrombosis in cancer patients. *Ann Oncol* 2000;11(S3):273-6.
9. Boccaccio C, Comoglio PM. A functional role for hemostasis in early cancer development. *Cancer Res* 2005;65(19):8579-82.
10. Kroger K, Weiland D, Ose C, Neumann N, Weiss S, Hirsch C, et al. Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients. *Ann Oncol* 2006;17:297-303.
11. Pandonni P, Piccioli A, Girolami A. Cancer and venous thromboembolism: an overview. *Haematologica* 1999;84:437-45.
12. Prandoni P. How I treat venous thromboembolism in patients with cancer. *Blood* 2005;106:4027-33.
13. Schutgens R, Beckers M, Haas F, Biesma D. The predictive value of D-dimer measurement for cancer in patients with deep vein thrombosis. *Haematologica* 2005;90:214-9.
14. Robert F. The potential benefits of low-molecular-weight heparins in cancer patients. *Journal of Hematology and Oncology* 2010;3:3-6.

15. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Eng J Med* 2003;349:1543-54.
16. Bloom FE. Paraneoplastic syndromes. The complete dana guide to brain health. Available from: www.danapress.com. Accessed on: 10th March 2007.
17. Wong AK, Alfert M, Castrillon DH, Shen Q, Holash J, Yancopoulos GD. Excessive tumor-elaborated VEGF and its neutralization define a lethal paraneoplastic syndrome. *PNAS* 2001;98:7481-6.
18. Hirsh J, Lee A. How we diagnose and treat deep vein thrombosis. *Blood* 2002;99(9):3102-10.
19. Murchison JT, Wyke L, Stockton DL. Excess risk of cancer in patients with primary venous thromboembolism: a national, population-based cohort study. *Br J Cancer* 2004;91:92-5.
20. Carrier M, Le-Gal G, Wills PS, Fergusson D, Ramsay T, Rodger MA. Systematic review: the Trousseau syndrome revisited: should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism? *Ann Intern Med* 2008;149:323-33.
21. Monreal M, Lensing AN, Prims MH, Bonet M, fernandez-Liamzares J, Muchart J, et al. Screening for occult cancer in patients with acute deep vein thrombosis or pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2004;6:876-81.
22. Piccioli A, Lensing AW, Prims MH. Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *J Thromb Haemost* 2004;2:884-9.
23. Sorensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH, Baron JH. Prognosis of cancer associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000;343:1846-50.
24. Wajtuckewicz MZ, Sierko E, Llement P, Rak J. The hemostatic system and angiogenesis in lagnancy. *Neoplasia* 2001;3:371-8.
25. Lefebvre CC, Howarth N, Grenier P, Keime F, Orcel B, Beigelman C. Association of small cell lung cancer and the anti-hu paraneoplastic syndrome: radiographic and CT findings. *AJR*. 1998;170:1513-7.