SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.
GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA
www.gamo-smeo.com
PERMANYER

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Angiogénesis y hemostasia en cáncer colorrectal

Samuel Agredano-Pérez[1], Ignacio Mariscal-Ramírez[1], Carlos Ronquillo-Carreón[1], Tomas Pineda-Razo[1], Arnulfo H. Nava-Zavala[2,3] y Benjamín Rubio-Jurado[2,4,5*]

[1]Servicio de Oncología; [2]Unidad de Investigacion Biomedica 02. Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México; [3]Programa Internacional de la Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Guadalajara, Zapopan, Jalisco, México; [4]Servicio de Hematología, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México; [5]Extensión, Consulting and Research Division, Universidad de Monterrey, Col. Jesús M. Garza., San Pedro Garza García, N.L., México

Recibido el 20 de abril de 2016, aceptado el 25 de febrero de 2017
Disponible en Internet el 06 de noviembre de 2017

PALABRAS CLAVE
Angiogénesis;
Cáncer colorrectal;
Estado protrombótico;
Pronóstico;
Trombosis;
Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)

Resumen Mundialmente, el cáncer colorrectal representa la tercera causa de muerte en hombres y la segunda causa de muerte en mujeres, con cerca de 1.2 millones de casos nuevos diagnosticados y 600,000 muertes estimadas. Una proporción importante de pacientes son diagnosticados con enfermedad metastásica al momento del diagnóstico. La neoangiogénesis es la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de los existentes, los cuales juegan un papel importante en la progresión y crecimiento tumoral. Se han identificado factores relacionados con el crecimiento endotelial, entre ellos el factor de crecimiento endotelial vascular. Diversos estudios han demostrado la participación en el desarrollo angiogénico tumoral de la activación de los sistemas de la coagulación y fibrinólisis. Algunos de estos factores son el factor von Willebrand, el fibrinógeno, el activador del plasminógeno de tipo I, su inhibidor y su receptor, además del dímero D y las plaquetas. Se considera que las concentraciones séricas de estas proteínas son factores predictivos de respuesta al tratamiento, progresión de la enfermedad y supervivencia. La interacción entre las células tumorales, la angiogénesis y la activación de la coagulación es una retroalimentación positiva. Las estrategias que interfieran en esta relación pueden prevenir o tratar el cáncer, como el uso de quimioterapia en combinación con nuevos agentes específicos de diana. Además, el papel de los anticoagulantes o antiplaquetarios en el tratamiento del cáncer aún no se ha determinado. (creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

KEY WORDS
Angiogenesis;
Colorectal cancer;
Prothrombotic state;

Abstract Worldwide, colorectal cancer is the third cause of death in men and the second leading cause of death in women, with about 1.2 million new cases diagnosed and 600,000 estimated deaths. A significant proportion of patients are diagnosed with metastatic disease at diagnosis. Angiogenesis is the formation of new blood vessels from existing ones, which play an important role in tumor growth and progression. Factors related to endothelial growth, including vascular endothelial growth factor, have been identified. Several studies have shown the

E-mail para correspondencia: rubio@oncologia.org.mx (B. Rubio-Jurado)

doi:10.24875/j.gamo.M17000058
1665-9201 / © 2017 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer México. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Prognosis;
Thrombosis;
Vascular endothelial growth factor (VEGF)

participation in the development of tumor angiogenic activation of coagulation and fibrinolysis systems. Some of these factors are the von Willebrand factor, fibrinogen, plasminogen from type I, its inhibitor and its receptor activator, also the D-Dimer and platelet. Serum concentrations of these proteins are considered predictors of response to treatment, progression of disease and survival. The interaction between tumor cells, angiogenesis and the activation of the coagulation is a positive feedback, strategies that will interfere with this relationship can prevent or treat cancer, such as the use of chemotherapy in combination with new specific target-agents; besides, the role of anticoagulants or antiplatelet agents in the treatment of cancer remains to be determined.

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) es un problema de salud pública, el 15% de los pacientes presenta metástasis al momento del diagnóstico y un 50% inicialmente con enfermedad localizada presentará metástasis a pesar del tratamiento utilizado. Es importante disponer de técnicas poco invasivas que permitan conocer el pronóstico de supervivencia de los pacientes con CCR, así como su respuesta a tratamiento[1]. El CCR representa la cuarta neoplasia maligna en frecuencia y la segunda causa de muerte en EE.UU. En el 2013, se registraron 96,830 casos nuevos de cáncer de colón, 40,000 casos de cáncer de recto y 50,310 defunciones por estos. La incidencia y mortalidad ha disminuido como resultado de la prevención y el diagnóstico temprano[2]. Algunos factores que se ha relacionado con una menor incidencia CCR son el índice de masa corporal bajo y el ejercicio; una mayor incidencia se ha relacionado con pólipos,neoplásicos; dieta elevada en grasas, escaso consumo de fibra y gran aporte calórico; enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa crónica, enfermedad de Crohn); factores genéticos (síndrome de Lynch, poliposis adenomatosa familiar); tabaquismo y antecedentes personales o familiares de cáncer en otras localizaciones anatómicas (mama, endometrio, ovario).

La localización de CCR se distribuye de la siguiente forma: un 60% de los casos en colon izquierdo, un 30% en colon derecho y el resto en el recto. Las manifestaciones clínicas se relacionan con el tamaño y la localización del tumor. En el colon derecho, las lesiones suelen ser asintomáticas y posteriormente presentan dolor, hemorragia y anemia. En el colon izquierdo suelen producir cambios en el hábito intestinal, hemorragia, dolor, disminución del calibre de las heces y obstrucción. El 40-70% de los casos presentan afección en ganglios linfáticos regionales y las metástasis más frecuentes son en hígado, peritoneo y pulmón[3].

El CCR se estadifica mediante el sistema TNM[4]. El estadio es el factor pronóstico más importante, y algunas características que influyen sobre la supervivencia son el grado histológico, la localización anatómica, la obstrucción y la perforación al momento del diagnóstico[5]. La Sociedad Americana de Oncología Clínica recomienda la detección sistemática del antígeno carcinoembrionario (ACE) como medio para identificar la recidiva temprana.

El tratamiento quirúrgico es potencialmente curativo en el CCR. Mediante colectomía y resección en bloque de ganglios locorregionales, en paciente sin metástasis, una cirugía completa puede ser curativa[6].

Los pacientes con enfermedad etapa clínica I no requieren terapia adyuvante[7]. En el CCR, se recomienda quimioterapia adyuvante en las siguientes condiciones:

- Pacientes con enfermedad en etapa clínica II de bajo riesgo pueden mantenerse en observación, o recibir tratamiento con capecitabina o 5-fluorouracilo/leucovorina.
- Pacientes con enfermedad en etapa clínica II de alto riesgo, aquellos con pobre pronóstico: tumores T4 (etapa clínica IIB/IIC); pobre diferenciación histológica, invasión linfovascular, invasión perineural, obstrucción intestinal; lesiones con perforación, márgenes positivos o inadecuada muestra ganglionar (< 12 ganglios linfáticos), pueden recibir 5-fluorouracilo/leucovorina, oxilaplatino, ácido folínico/fluorouracilo/oxaplatino (FOLFOX), capecitabina/oxaliplatino (CapeOx) o 5-fluorouracilo/leucovorina/oxaliplatino (FLOX)[7].
- Para pacientes con enfermedad en etapa clínica III, se recomienda seis meses de quimioterapia. Pueden recibir FOLFOX o CapeOx, FLOX, capecitabina en monoterapia o 5-fluorouracilo/leucovorina en quienes se contraindica el oxaliplatino[8].

Del 60% de los pacientes con CCR que presentarán metástasis, un 80% tienen enfermedad hepática irresecable; la enfermedad hepática es la causa más frecuente de muerte en estos pacientes. Su tratamiento incluye quimioterapia sistémica. La quimioterapia preoperatoria proporciona tratamiento temprano de la enfermedad micrometastásica, permite determinar la sensibilidad a la quimioterapia. El tratamiento incluye: 5-fluorouracilo/leucovorina, capecitabina, irinotecán, oxaliplatino, bevacizumab, cetuximab, panitumumab y regorafenib[9].

LA IMPORTANCIA DE LA ANGIOGÉNESIS EN EL CÁNCER

Para mantener el crecimiento tumoral se requiere un aporte suficiente de nutrientes que se logra mediante la angiogénesis, esta consiste en la formación de nuevos vasos a partir de los ya existentes[10].

Los vasos sanguíneos se mantienen en reposo celular, pero tienen la capacidad de dividirse en respuesta a los estímulos y generar neoangiogénesis. Las moléculas reguladoras positivas de la angiogénesis son el factor de crecimiento vascular endotelial (VEFG), el factor de crecimiento derivado de plaquetas, el factor de crecimiento de fibroblastos, el factor de crecimiento epidérmico, el factor de crecimiento transformante, las metaloproteasas de la matriz (MMP), el factor de necrosis tumoral y las angiopoietinas. Algunos inhibidores endógenos de la angiogénesis son el interferón, las interleucinas, los inhibidores tisulares de MMP, las angiostatinas y las endostatinas[11]. El proceso biológico de la angiogénesis se inicia cuando se presenta estrés hipóxico en la célula tumoral y esta activa

la transcripción del factor inducible por hipoxia-1 bis, que promueve la expresión del VEGF. El VEGF secretado se une a su receptor en la superficie de las células endoteliales y además aumenta la expresión de MMP en las células tumorales. Esto genera el proceso de la angiogénesis y desencadena el crecimiento de células endoteliales, su proliferación y migración[10].

Se pueden distinguir cuatro etapas subsecuentes a la activación de las células endoteliales: 1) degradación de la membrana basal y la matriz extracelular por enzimas proteolíticas; 2) proliferación de células endoteliales; 3) retracción de los pericitos y migración de las células endoteliales, que constituyen cordones celulares sólidos y 4) formación de nuevos vasos, anastomosándose con vasos preexistentes[12,13]. Con la formación de cordones, la célula endotelial que se encuentra en el sitio de avance navega por el entorno del estroma y por detrás presiona al grupo de células endoteliales en proliferación, este avance a través del estroma conecta con otros neovasos (se ha documentado mediante microscopia confocal el aspecto dinámico de esta célula-punta). Existe una intercomunicación entre la angiogénesis y la matriz extracelular, células endoteliales producen señales paracrinas solubles e insolubles que modulan y dirigen el crecimiento, y la matriz proporciona un ambiente biomecánico de estabilidad que favorece el crecimiento y la morfología de los nuevos vasos[14]. En la angiogénesis tumoral, las células endoteliales se activan por factores angiogénicos de origen tumoral (autocrino) y por células del estroma tumoral (mastocitos, fibroblastos, macrófagos) que son reclutadas por quimiotaxis tumoral, además de factores angiogénicos secuestrados en la matriz extracelular (paracrinos)[12]. El proceso angiogénico se encuentra regulado por factores activadores e inhibidores, entre los cuales existe un estado de equilibrio, que puede alterarse en condiciones fisiológicas o patológicas[15]. Las células tumorales alteran este equilibrio angiogénico, el balance de pro y antiangiogénicos, permitiendo la puesta en marcha del «interruptor angiogénico», desencadenado por la hipoxia tumoral y la activación de oncogenes, que facilitaría la angiogénesis por aumento de los activadores o pérdida de genes supresores que disminuiría los inhibidores[16].

En modelos experimentales, algunos oncogenes (*v-Ha-ras*, *v-Raf*, *K-ras*) estimulan la angiogénesis induciendo la formación de VEGF y reduciendo la trombospondina 1, un potente inhibidor de la angiogénesis; la pérdida del p53 produce una disminución de la trombospondina 1 y un aumento del VEGF. La presencia de oncogenes y la pérdida del p53 se traducirían en una desviación de las células tumorales hacia un fenotipo angiogénico. La adquisición de este fenotipo angiogénico tiene lugar en etapas tempranas del desarrollo tumoral[16]. El proceso biológico del cáncer se inicia con la pérdida del control de la proliferación celular, dando origen a un carcinoma *in situ*. Folkman, et al. demostraron que los tumores sólidos no pueden continuar su crecimiento más de 2-3 mm de diámetro sin inducir su propia vasculatura[12]. El carcinoma *in situ* puede adquirir un fenotipo angiogénico que induce la formación de nuevos capilares y comienza a invadir el tejido próximo, este fenotipo angiogénico puede ser adquirido por una alta producción de factores de crecimiento o por una baja expresión de moduladores negativos[12]. La última etapa del crecimiento tumoral es la formación de metástasis, la angiogénesis es un proceso inicial en el crecimiento que facilita la entrada en la circulación de células tumorales y su diseminación[17]. Los componentes de la matriz extracelular están regulados por la cascada angiogénica. Se han identificado factores relacionados al crecimiento endotelial, entre ellos el VEGF[18], que interviene en tres procesos funcionales básicos de la angiogénesis tumoral: activación del sistema de coagulación, interacciones de adhesión entre integrinas de superficie endotelial y la matriz extracelular, y el control de la proteólisis extracelular. La familia del VEGF está constituida por seis miembros: VEGF-A (también denominado VEGF), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E y PIGF o factor de crecimiento de la placenta. Su estructura está compuesta por homodímeros, los cuales contienen cadenas polipeptídicas que, en su estructura general y en el espaciamiento de los residuos cisteína, se relacionan con los PDGF[19].

Los efectos biológicos de VEGF están mediados por su unión a tres receptores específicos de la superficie celular relacionados de forma estructural: VEGF-R1 o Fit-1, VEGF-R2, KDR o Fik-1 y VEGF-R3 o Fit-4. El R1 y el R2 son esenciales para el desarrollo vascular y se expresan principalmente en el endotelio vascular, mientras que el R3 se localiza en el endotelio linfático[20]. En los últimos años se han realizado una intensa búsqueda de nuevos marcadores biológicos, como el VEGF, que permitan el seguimiento evolutivo de los pacientes con CCR[21]. Sin embargo, son pocos los estudios realizados hasta el momento para intentar esclarecer el papel predictivo de progresión y pronóstico de supervivencia de los valores de VEGF antes y durante la quimioterapia en pacientes diagnosticados con CCR[22]. Los pacientes con niveles elevados de VEGF presentan peor pronóstico en términos de respuesta a la quimioterapia[23]. La determinación de VEGF se realiza tanto en suero como en plasma[24]. Los pacientes cuyas concentraciones de estos factores, como el VEGF, antes del tratamiento antineoplásico sean elevadas podrían beneficiarse con quimioterapia en combinación con nuevos agentes específicos de diana.

LA HEMOSTASIA EN EL CÁNCER COLORRECTAL Y EL PRONÓSTICO

La hemostasia es definida como la detención de la hemorragia. El término proviene de hema (sangre) y estasis (parar), y se refiere al equilibrio trombohemorrágico que se mantiene por interacciones entre la coagulación, el sistema fibrinolítico, las plaquetas y la pared vascular[25]. La activación de la coagulación requiere la participación de plaquetas, endotelio, monocitos y factores de coagulación, y puede ocurrir por las vías extrínseca, intrínseca o ambas, englobadas en el modelo celular de la coagulación[26].

Los elementos que constituyen la hemostasia se pueden dividir en elementos trombogénicos (endotelio expuesto, factor tisular, protrombina, fibrinógeno, colágena, plaquetas, factor activador de plaquetas y factor vW) y elementos antitrombogénicos (heparina, trombomodulina, plasminógeno, activador tisular del plasminógeno, antitrombina III, proteína C y proteína S)[25]. El cáncer induce un estado protrombótico, que se presenta como trombosis venosa o frecuentemente un estado subclínico que se manifiesta por

alteraciones en biomarcadores trombóticos que manifiestan activación de la coagulación y la fibrinólisis; estos cambios son paralelos al crecimiento y diseminación tumoral[27]. Las células tumorales expresan factor tisular, otras proteínas procoagulantes y MMP, las cuales activan la coagulación y también activan a las células del huésped (endotelio, plaquetas y leucocitos); estas liberan factores solubles y de contacto, y expresan su fenotipo procoagulante formando una estructura que favorece la adhesión plaquetaria, generando y activando la trombina. Algunos factores trombóticos se relacionan con los pacientes con cáncer: factores demográficos, relacionado con el tratamiento y catéter venoso central[27]. Se recomienda el uso de modelos de evaluación de riesgo predictivo para identificar a los pacientes con alto riesgo de trombosis, como el modelo para estimar el riesgo (RAM) de trombosis venosa profunda en pacientes que recibirán quimioterapia. El riesgo se estima con los siguientes datos: tipo de tumor, plaquetas > 350 cel/µl, hemoglobina < 10 g/dl o uso de eritropoyetina, leucocitos > 11 mil cel/µl, índice de masa corporal de 35 kg/m^2 [28]. El activador de plasminógeno de tipo urocinasa (uPA), su inhibidor PAI-1 y su receptor celular (uPAR) desempeñan un papel fundamental en proteólisis pericelular: interactúa con proteínas de la matriz extracelular, así como con los receptores transmembrana, mediante estos inducen señalización intracelular, modulan la migración celular y las interacciones célula-matriz extracelular[29]. La inhibición de la actividad funcional uPAR disminuye significativamente el potencial invasivo de las células endoteliales y la ausencia del PAI-1 evita la invasión y metástasis del cáncer. El sistema fibrinolítico actúa en la degradación de la matriz extracelular, formando un complejo endocítico entre uPA/PAI-1/uPAR con integrinas y receptor tipo-LDL que fija proteínas de la matriz; el complejo es endocitado por células epiteliales y degradado por endosomas. En este proceso, el uPAR puede recircular, además, el VEGF puede inducir la sobreexpresión de uPAR[29,30]. Se conoce que el estado de hipercoagulabilidad se encuentra asociado a la progresión clínica y el pronóstico en los pacientes con cáncer, algunos biomarcadores correlacionan con la progresión y el pobre pronóstico: trombocitosis, hiperfibrinogenemia, dímero D, productos de degradación de la fibrina o factor de von Willebrand (vWF)[31]. Gil-Bazo, et al., reportan concentraciones elevadas de vWF en el plasma de pacientes con cáncer de mama, próstata, vejiga, cabeza y cuello, ovario, cérvix, laringe y colon[32]. Y un vWF elevado se asocia con peor pronóstico en paciente con CCR metastásico, así como ocurre con el dímero D y el fibrinógeno[33]. Beer, et al., señalan el valor predictivo y pronóstico de las concentraciones plasmáticas de dímero D en pacientes oncológicos[34]. Kawai, et al.[31] reportan que la trombocitosis preoperatoria se relaciona al tamaño del tumor y a la invasividad en los pacientes con CCR, y que esto sugiere la actividad invasiva del tumor. Además, muestran que las plaquetas, el dímero D y el fibrinógeno se relacionan a la progresión del CCR y el pronóstico desfavorable[31].

CONCLUSIONES

A pesar del continuo crecimiento del número de potenciales biomarcadores en el cáncer colorrectal, es necesaria una estandarización de sus determinaciones. La interacción entre el cáncer y la activación de la coagulación es una retroalimentación positiva, estrategias que interfieran en esta relación pueden modificar los resultados. La eficacia de los anticoagulantes o antiplaquetarios en el tratamiento de cáncer no se ha determinado aún claramente y es preciso continuar el estudio sobre esta relación.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Libutti SK, Salz LB, Willett CG. Cancer of the colon. En: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editores. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and practice of oncology. 10th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2014. pp. 1084-126.
2. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014, CA Cancer J Clin. 2014;64(1):9-29.
3. Johnson CM, Wei C, Ensor JE, et al. Meta-analyses of colorectal cancer risk factors. Cancer Causes Control. 2013;24:1207-22.
4. American Cancer Society. Detailed guide: colon and rectum cancer 2015. Disponible en: www.cancer.org/Cancer/ColonandRectumCancer/DetailedGuide/index
5. American Joint Committee on Cancer. Colon and rectum. En: AJCC Cancer staging manual 7th ed. New York: Springer, 2010. pp. 143-64.
6. Lykke J, Roikjaer O, Jess P. The relation between lymph node status and survival in stage I-III colon cancer: results from a prospective nationwide cohort study. Colorectal Dis. 2013;15:559-65.
7. Saltz LB. Adjuvant therapy for colon cancer. Surg Oncol Clin N Am. 2010;19:819-27.
8. Des Guetz G, Uzzan B, Morere JF Morere JF, Perret G, Nicolas P. Duration of adjuvant chemotherapy for patients with non-metastatic colorectal cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(1):CD007046.
9. Wolpin BM, Bass AJ. Managing advanced colorectal cancer: have we reached the PEAK with current therapies? J Clin Oncol. 2014;32:2200-2.
10. Lee SH, Jeong D, Han YS, Baek MJ. Pivotal role of vascular endothelial growth factor pathway in tumor angiogenesis. Ann Surg Treat Res. 2015;89(1):1-8.
11. Yadav L, Puri N, Rastogi V, Satpute P, Sharma V. Tumour angiogenesis and angiogenic inhibitors: a review. J Clin Diagn Res. 2015;9(6):XE01-XE05.
12. Folkman J. Tumor angiogenesis. En: Mendelsohn J, Howley PM, Israel MA, Liotta LA, editores. The molecular basis of cancer. Filadelfia: WB Saunders; 1995. pp. 206-32.
13. Darland DC, D'Amore PA. Blood vessel maturation: vascular development comes of age. J Clin Invest. 1999;103:157-8.
14. Hoying JB, Utzinger U, Weiss JA. Formation of microvascular networks: role of stromal interactions directing angiogenic growth. Microcirculation. 2014;21(4):278-89.
15. Marçola M, Rodrigues CE. Endothelial progenitor cells in tumor angiogenesis: another brick in the wall. Stem Cells Int. 2015;2015:832649.
16. Liekens S, De Clercq E, Neyts J. Angiogenesis: regulators and clinical applications. Biochem Pharmacol. 2001;61:253-70.
17. Folkman J, Shing Y. Angiogenesis. J Biol Chem. 1992;267:10931-4.
18. Senger DR. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor. Multiple biological activities for promoting angiogenesis. En: Voest E, D'Amore P, editores. Tumor angiogenesis and microcirculation. New York: Marcel Dekker; 2001. pp. 167-84.
19. Dvorak HF, Nagy JA, Berse B, et al. Vascular permeability factor, fibrin, and the pathogenesis of tumor stroma formation. Ann N Y Acad Sci. 1992;667:101-11.
20. Cross MJ, Claesson-Welsh L. FGF and VEGF function in angiogenesis: signalling pathways, biological responses and therapeutic inhibition. Trends Pharmacol Sci. 2001;22:201-7.
21. Hyodo I, Doi T, Endo H, et al. Clinical significance of plasma vascular endothelial growth factor in gastrointestinal cancer. Eur J Cancer. 1998;34:2041-5.
22. Fujisaki K, Mitsuyama K, Toyonaga A, Matsuo K, Tanikawa K. Circulating vascular endothelial growth factor in patients with colorectal cancer. Am J Gastroenterol. 1998;93:249-52.

23. Lissoni P, Rovelli F, Malugani F, Brivio F, Fumagalli L, Gardani GS. Changes in circulating VEGF levels in relation to clinical response during chemotherapy for metastatic cancer. Int J Biol Markers. 2003;18:152-5.
24. Berglund A, Molin D, Larsson A, Einarsson R, Glimelius B. Tumour markers as early predictors of response to chemotherapy in advanced colorectal carcinoma. Ann Oncol. 2002;13:1430-7.
25. Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system. Indian J Anaesth. 2014;58(5):515-23.
26. Bombeli T, Spahn DR. Updates in perioperative coagulation: physiology and management of thromboembolism and haemorrhage. Br J Anaesth. 2004;93:275-87.
27. Falanga A, Russo L, Milesi V. The coagulopathy of cancer. Curr Opin Hematol. 2014;21(5):423-9.
28. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. Blood. 2008;111:4902-7.
29. Binder BR, Mihaly J, Prager GW. uPAR-uPA-PAI-1 interactions and signaling: a vascular biologist's view. Thromb Haemost. 2007;97(3):336-42.
30. Breuss JM, Uhrin P. VEGF-initiated angiogenesis and the uPA/uPAR system. Cell Adh Migr. 2012;6(6):535-615.
31. Kawai K, Watanabe T. Colorectal cancer and hypercoagulability. Surg Today. 2014;44(5):797-803.
32. Gil-Bazo I, Catalán V, Páramo J, Quero C, Escrivá DR, Pérez-Ochoa A, et al. El factor von Willebrand como intermediario entre la hemostasia y la angiogénesis de origen tumoral. Rev Med Univ Navarra. 2003;47:22-8.
33. Wang WS, Lin JK, Lin TC, et al. Plasma von Willebrand factor level as a prognostic indicator of patients with metastatic colorectal carcinoma. World J Gastroenterol. 2005;11:2166-70.
34. Beer JH, Haeberli A, Vogt A, Woodtli K, Henkel E, Furrer T, et al. Coagulation markers predict survival in cancer patients. Thromb Haemost. 2002;88:745-9.