

抗磷脂抗体、肿瘤与血栓相关关系

晏颂欣¹ 潘 意² 王红梅^{2*}

(¹南昌大学医学院, 南昌 330006; ²南昌大学基础医学院, 南昌 330006)

摘要 抗磷脂抗体(antiphospholipid antibodies, aPL)作为自身抗体,在机体内能与多种磷脂类物质发生免疫反应,除了可以引起自身免疫性疾病外,抗磷脂抗体还可以引起如血栓形成等其他的病理反应。在肿瘤患者体内,抗磷脂抗体的检出率也较一般人群为高,而血栓也常常会伴随着肿瘤形成,进一步出现相应的临床症状。在抗磷脂抗体、肿瘤与血栓三者之间存在着一定的相互作用,但它们之间的联系并没有研究透彻。该文就近年来在相关领域的研究进展作一综述,为更深入的研究提供一些方向与思路。

关键词 抗磷脂抗体; 肿瘤; 血栓

The Correlativity among Antiphospholipid Antibodies, Tumors and Thrombosis

Yan Songxin¹, Pan Yi², Wang Hongmei^{2*}

(¹Medical College of Nanchang University, Nanchang 330006, China;

²Basic Medical College of Nanchang University, Nanchang 330006, China)

Abstract Antiphospholipid antibodies (aPL), as a series of autoantibodies, can react with numerous phospholipids substances in the human body. Despite causing autoimmune diseases, aPL can also cause thrombosis and other pathological reactions. It was found that the detection rate of aPL is higher in cancer patients than the general population. Moreover, tumor is often accompanied by thrombosis and can further cause related clinical symptoms. There are certain correlativity and interactions among aPL, tumors and thrombosis, nevertheless, the exact relationship remains obscure. This review aims to summarize and clarify the latest progresses in this field by focusing on the relevant studies in recent years. We think this review will provide some novel insights and directions for further researches.

Keywords antiphospholipid antibodies; tumor; thrombosis

抗磷脂抗体(antiphospholipid antibodies, aPL)是一组能够与多种含有磷脂结构的抗原物质发生免疫反应的自身抗体,其主要包括狼疮抗凝物(lupus anticoagulant, LA)、抗心磷脂抗体(anticardiolipin antibodies, aCL)、抗 β 2糖蛋白I(anti- β 2-glycoprotein I, β 2GpI)、抗磷脂酸抗体(anti-

phosphatidic acid antibody)、抗磷脂酰丝氨酸抗体(anti-phosphatidylserine antibody)等。aPL主要存在于患有自身免疫性疾病、感染性疾病和抗磷脂抗体综合征(antiphospholipid syndrome, APS)的患者血清中^[1],而在一般人群中检出率为1%~5%^[2]。同时大量数据显示,aPL在肿瘤患者的检出率为15%~25%^[3-4]。亚

收稿日期: 2017-07-28 接受日期: 2017-09-30

江西省重点研发计划项目(批准号: 20161BBG70064)和南昌大学大学生创新创业训练项目(批准号: 2017243)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0791-86360556, E-mail: wanghongmay@hotmail.com

Received: July 28, 2017 Accepted: September 30, 2017

This work was supported by the Key Research and Development Program of Jiangxi Province (Grant No.20161BBG70064) and the Undergraduate Innovation and Entrepreneurship Program of Nanchang University (Grant No.2017243)

*Corresponding author. Tel: +86-791-86360556, E-mail: wanghongmay@hotmail.com

网络出版时间: 2018-01-03 17:22:14 URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20180103.1722.016.html>

洲人群的恶性肿瘤患者中aPL的检出率高达60%^[5]。由此可见, aPL与肿瘤有很大的相关性, 并且二者的临床表现均与血栓的形成有关^[6]。相关的诊断性aPL主要是针对狼疮抗凝物、 β 2糖蛋白I和心磷脂的IgG或IgM同种型抗体^[7]。但近年来, 针对 β 2糖蛋白I的IgA同种型(IgA-aB2GP1)的致病性和诊断价值已经得到了认可, 并且在动物模型中显示出对血栓形成的促进作用^[8]。本文主要叙述aPL与肿瘤之间的相互作用, 即在aPL阳性的患者中aPL对于肿瘤发生起到的作用和肿瘤患者中肿瘤对aPL出现起到的作用, 以及二者与血栓的相关性, 最后一点主要阐述aPL与肿瘤相关血栓的发生联系。

1 aPL对肿瘤发生的作用

多种恶性肿瘤可显示aPL阳性, 包括血液系统肿瘤和实体肿瘤。José等^[9]报导了120例aPL阳性的恶性肿瘤病例, 血液系统肿瘤中有B细胞淋巴瘤、脾淋巴瘤、慢性粒细胞白血病、非霍奇金淋巴瘤, 实体肿瘤有肾细胞癌、肺腺癌、乳腺癌和黑色素瘤等。Vassalo等^[10]提到aPL在肿瘤患者中频繁出现, 认为它是造成肿瘤患者出现一些临床表现的原因, 并通过免疫系统、炎症系统以及止血系统之间的联系, 推断出aPL可能会造成肿瘤患者的器官功能障碍以及在短期或长期内预后较差, 但是并未提到aPL对临床表现起到的病理学作用。另有研究也指出, aPL在动物模型中的致病作用很明确, 但在恶性肿瘤患者中的病理意义还不甚清晰^[11]。Wu等^[12]的研

究指出了aPL在肿瘤发生过程中的机制主要是促进肿瘤组织中血管的新生, 这是肿瘤发展中的关键过程。该研究以乳腺癌为模型, 一方面, IgG型的aPL与处于休眠状态的肿瘤细胞表面的阴离子磷脂结合, 促进肿瘤细胞表达血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、组织因子(tissue factor, TF)、趋化因子(chemokine)、集落刺激因子(colony stimulating factor, CSF)等, 引起血管新生, 使得肿瘤由休眠状态转化为恶性血管生成状态(图1); 另一方面, aPL可以诱导VEGF、TF在单核细胞和内皮细胞中的表达, 这些因子对于血管生成起到了关键作用, 还可以通过影响凝血反应和血小板的活化从而影响血栓的形成。由此可见, 肿瘤患者存在aPL还增加了出现血栓的风险。

2 肿瘤促进aPL的出现

肿瘤患者aPL的检出率要高于正常人群。目前关于肿瘤如何导致aPL的产生和出现存在了不同的观点, 故肿瘤细胞导致aPL的出现可能存在多种机制。一种观点认为, 有些存在于细胞内部的抗原在肿瘤细胞的诱导下发生改变, 暴露于细胞膜上, 由此产生针对自身抗原的aPL, 这一观点先后被Reinstein等^[4]和Riedl等^[13]报道。Sawamura等^[14]报道了一例B细胞来源的脾淋巴瘤病例, 在使用该肿瘤细胞进行体外实验时, 发现这一脾来源的肿瘤细胞在IL-6的作用下产生了IgM型的aCL, 并且患者在进行脾切除或者化疗之后aCL和LA的浓度均有所升高。

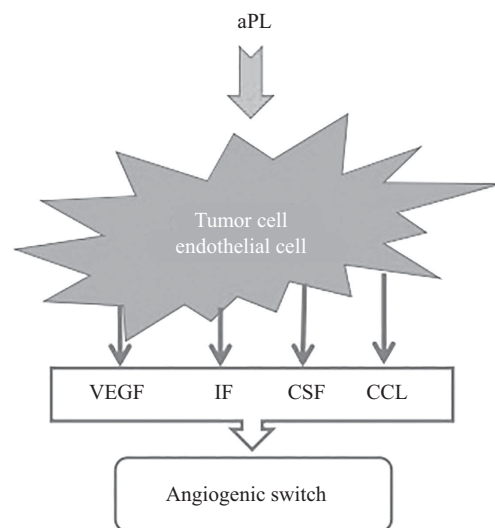


图1 aPL促进肿瘤组织血管生成

Fig.1 aPL promote angiogenesis in tumor

Pusterla等^[15]也通过病例对照研究证实了淋巴瘤患者中aCL和LA处于高水平。同时有研究发现, 在使用干扰素进行免疫治疗的患者中, aPL浓度会普遍增高^[16], 因此认为, aPL由干扰素治疗诱导产生。另一种肿瘤如何促进aPL出现的观点是磷脂酰丝氨酸可在细胞凋亡时暴露在细胞膜外, 提供一个促凝表面从而引发了凝血级联反应, 使得 β 2糖蛋白I与之结合, 形成的复合物又诱发了aPL的产生与结合^[17]。早期研究表明, 在多发性骨髓瘤和巨球蛋白血症时, 肿瘤细胞可以自身合成抗体, LA可以被认为是由此产生的针对磷脂的IgM型副蛋白^[18]。

3 aPL增加血栓形成的风险

研究表明, LA阳性的患者静脉血栓发生的概率是LA阴性患者的6倍, aCL阳性的患者比aCL阴性的患者发生静脉血栓的概率增加50%, 而 β 2GpI以及最近新发现的aPL与肺血栓和深静脉血栓均无关^[19]。动脉血栓则与所有类型的aPL均相关, 不像静脉血栓与LA那样的高相关性, 动脉血栓没有与特定的aPL有特别高的相关性。Fujieda等^[20]在日本发现抗磷脂抗体综合征(antiphospholipid syndrome, APS)患者中发生动脉血栓的概率很高。Mustonen等^[21]在一项前瞻性调查中也发现, 相比于某一种类型的aPL阳性, 当患者体内同时存在两种或三种以上的自身抗体时更可能出现血栓性疾病。Abdel-Wahab等^[22]系统评价了抗磷脂抗体综合征(antiphospholipid syndrome, APS)确诊之后的感染状况, 发现出现外周血栓是最常见的临床表现, 进一步阐述了aPL与血栓之间的相关关系。在治疗方面, 最近英国医师学会杂志发表了一篇为了女性健康考虑应做的一系列检查或治疗的文章^[23], 其中包括aPL阳性的患者被建议应当接受抗凝疗法或者使用低剂量的阿司匹林来预防血栓的发生, 尤其在怀孕期、绝经期及人工辅助生殖阶段的妇女。Chaturvedi等^[24]通过病例对照研究进一步阐释了aPL导致血栓的机制, 发现aPL可引起内皮细胞和其他细胞活化, 导致内皮细胞、单核细胞、血小板等释放出微粒, 如膜联蛋白V、CD105、CD144、CD41。这些循环微粒与 β 2GpI结合, 引起血管内皮细胞活化, 导致了促凝血和炎症反应的发生。Vega等^[25]的一项研究发现, aPL可以上调组织因子在内皮细胞中的表达。Perez-Sanchez等^[26]则发现, aPL可以扰乱单核细胞和中性粒细胞内线粒体的

功能, 导致细胞内活性氧类(reactive oxygen species, ROS)以及组织因子的生成, 而组织因子则可进一步通过外源性凝血途径导致血栓的形成。

虽然aPL的存在与血栓的风险性相关, 但是也有无临床症状的aPL携带者存在^[27], 即仅有aPL并不能引起血栓发生, 必须有第二个因素同时作用才会导致血栓, 称为“二次打击学说”^[28-29], 比如炎症、严重败血症、外科手术、导管植入以及肿瘤等。Meroni等^[30]认为, 只有当既有存在的血管危险因素“一次打击”导致血管内皮细胞损伤后, “二次打击”才会起到增强血栓形成的作用。有学者将从病人体内提取的aPL注射入小鼠体内, 发现在缺乏血管壁损伤的前提下, aPL并未促进小鼠体内血栓的形成^[31-32]。

4 肿瘤提高血栓的发生机率

在恶性肿瘤患者中, 血栓的形成常为恶性肿瘤的首发症状^[9], 其中深静脉血栓和肺栓塞是癌症中最常见的两种血栓栓塞^[33]。此外, 有10%的血栓患者在接下来的5~10年后会被诊断有肿瘤的发生^[34]。目前, 把因患有各种类型癌症而引起的血栓栓塞事件的发生率增加的临床表现, 称为Trousseau综合征^[35]。肿瘤患者体内的血栓栓塞主要发生在静脉, 由于恶性肿瘤引起的动脉血栓十分罕见^[36], 故一般只有在静脉血栓形成时才会考虑肿瘤存在的可能。但最近的病例报告也显示, 在肿瘤患者体内可出现多发性动脉血栓, 所以每当患者出现高凝状态障碍, 甚至动脉血栓形成时, 都应始终考虑癌症的可能性^[37]。

Ferroni等^[38]研究结果表明, 肿瘤患者体内的炎症应答以及肿瘤细胞产生的细胞因子抑制了活化蛋白C(activated protein C, APC), 使抗凝活性降低, 导致了前血栓状态, 增加血栓风险。Nickel等^[39]研究发现, 在前列腺癌中存在通过磷酸因子XII途径驱动相关凝血和血栓形成的机制。

5 aPL、肿瘤与血栓三者之间联系

此前, Zuckerman等^[40]的报道便发现, aPL、肿瘤与血栓之间存在着联系, 统计学研究表明, 在肿瘤患者中, aCL阳性的患者发生血栓事件的概率比aCL阴性的概率高, 该差异具有统计学意义。在肿瘤经过手术切除或化疗后, aCL水平下降甚至消失, 并且在接下来12个月的随访中也未发现有血栓的形成, 还指出主要是高浓度的aCL阳性患者更倾向于发生

血栓。Gebhart等^[41]在脾边缘区淋巴瘤患者中的研究也得出了相似的结论。不同于Zuckerman等^[40]的研究中指出的高浓度aCL阳性患者更倾向于发生血栓的观点, Bazzan等^[42]研究表明, 低浓度的aPL在肿瘤患者中也频繁发生, 并且也可以引起血栓。

最近有报道发现了一个可能是新的激活凝血的标志物FVIIa-AT(factor VIIa-antithrombin complex)^[43], 它能够激活凝血发生, 在前血栓状态的疾病中, 如aPL阳性、实体和血液系统肿瘤等情况下, FVIIa-AT的血浆浓度升高, 说明aPL、肿瘤与血栓的发生均存在着一定的相关性。Cherif等^[44]的研究也显示了aPL、血栓、肿瘤之间存在的相互联系。研究人员对七份诊断为APS的病例进行了回顾性评估, 发现这七份病例中的患者均发生了不同类型的血管栓塞, 其中的五位出现了下肢的深静脉栓塞, 另外两位患者分别在上肢和头部静脉发生了血管栓塞, 并且均有不同类型的aPL水平升高, 包括aCL、LA。在诊断一年后, 有两位患者检测出罹患结肠癌, 一位患者检测出淋巴瘤。Miesbach^[11]指出, 与血液系统肿瘤相比, 在增加血栓风险方面, 实体肿瘤与aPL的相关性更大。Tincani等^[45]也持有这一观点, 并且还认为血液系统肿瘤中aPL与血栓无明显相关, 即使aPL的浓度很高, 血栓也不轻易发生。Miesbach^[11]则称在肿瘤治疗之时, 应将aPL的治疗排在首位, 并且认为在aPL存在的条件下发生的血栓是恶性肿瘤的首发临床表现。Gomez-Puerta等^[9]的研究表明, 所有患有APS的患者应警惕有潜在的恶性肿瘤发生的风险, 其可能会进一步刺激aPL的产生以及血栓的发生, 对于aPL阳性的肿瘤患者应该例行使用低分子量肝素进行血栓的预防。

虽然关于三者之间的联系早有报道, 但是目前来说, aPL在肿瘤患者中对血栓形成的病理学意义仍存有争议, 尚无最终定论。Tincani等^[45]认为, 对于肿瘤患者来说, 肿瘤已经使得机体处于血栓高风险状态, 而aPL的存在会使血栓的风险更高。但是, Font等^[3]持有相反的观点, 他们的研究表明, 在实体肿瘤中, 血栓形成的病因并不是来自于aPL, 肿瘤患者例行检查aPL对于评估静脉血栓的风险并没有临床价值。研究表明, 在膀胱癌患者中, 发生静脉血栓风险是普通人群的5倍^[46]。Abro等^[47]在研究了膀胱癌患者的血栓发生事件后, 发现在膀胱癌切除术后血栓的发生率会更高。通过对比aPL、微粒、抗黏多糖

蛋白在健康人群和膀胱癌切除术患者血清中的浓度, 发现这些因子在后者的浓度更高, 故认为aPL、微粒等可以作为膀胱癌患者发生静脉血栓的诊断标志物, 从而可以对患者进行预防性抗血栓治疗。由此可见, 肿瘤患者体内的aPL对血栓形成的影响及机制仍需要我们未来进一步的研究。

此外, Salluh等^[48]发现, 癌症的高凝状态可以触发aPL的产生, 从而引起更为严重的血栓事件, 甚至可以导致灾难性抗磷脂综合征(catastrophic antiphospholipid syndrome, CAPS), 这一发现意味着免疫系统和凝血系统之间有很强的相互作用, 与自身免疫病和凝血障碍发作有关。而在癌症危重患者中常有静脉血栓形成, 故当aPL同时存在的情况下可能会造成多器官衰竭甚至导致死亡。

6 总结与展望

综上所述, 就目前来说, aPL、肿瘤和血栓之间存在着一定的联系, 但仍然存在不确定的因素。血栓常是肿瘤患者最先出现的临床症状, 而aPL则可以增加血栓形成的风险。aPL和恶性肿瘤虽都具有血栓形成的机制, 但二者与血栓之间的关系尚存在争议。肿瘤患者体内的aPL对血栓形成机制的作用仍然不太明确, aPL和肿瘤在促进血栓形成之间的相互作用和影响仍需要我们未来进一步的研究, 尤其是关于在aPL阳性肿瘤患者中造成血栓形成的病理机制的研究仍待解决, 后续我们还需要运用大量病例对照研究以及动物模型实验来进一步证实。

参考文献 (References)

- 1 McNeil HP, Chesterman CN, Krilis SA. Immunology and clinical importance of antiphospholipid antibodies. *Adv Immunol* 1991; 49: 193-280.
- 2 Pham C, Shen YM. Antiphospholipid antibodies and malignancy. *Hematol Oncol Clin North Am* 2008; 22(1): 121-30, vii.
- 3 Font C, Vidal L, Espinosa G, Tassies D, Monteagudo J, Farrus B, *et al.* Solid cancer, antiphospholipid antibodies, and venous thromboembolism. *Autoimmun Rev* 2011; 10(4): 222-7.
- 4 Reinstein E, Shoenfeld Y. Antiphospholipid syndrome and cancer. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007; 32(2): 184-7.
- 5 Yoon KH, Wong A, Shakespeare T, Sivalingam P. High prevalence of antiphospholipid antibodies in Asian cancer patients with thrombosis. *Lupus* 2003; 12(2): 112-6.
- 6 De Meis E, Brandao BC, Capella FC, Garcia JA, Gregory SC. Catastrophic antiphospholipid syndrome in cancer patients: an Interaction of clotting, autoimmunity and tumor growth? *Isr Med Assoc J* 2014; 16(9): 544-7.

- 7 Meijide H, Sciascia S, Sanna G, Khamashta MA, Bertolaccini ML. The clinical relevance of IgA anticardiolipin and IgA anti-beta2 glycoprotein I antiphospholipid antibodies: a systematic review. *Autoimmun Rev* 2013; 12(3): 421-5.
- 8 Murthy V, Willis R, Romay-Penabad Z, Ruiz-Limon P, Martinez-Martinez LA, Jatwani S, *et al.* Value of isolated IgA anti-beta2-glycoprotein I positivity in the diagnosis of the antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2013; 65(12): 3186-93.
- 9 Gomez-Puerta JA, Cervera R, Espinosa G, Aguilo S, Bucciarelli S, Ramos-Casals M, *et al.* Antiphospholipid antibodies associated with malignancies: clinical and pathological characteristics of 120 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 35(5): 322-32.
- 10 Vassalo J, Spector N, Meis E, Soares M, Salluh JI. Antiphospholipid antibodies in critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva* 2014; 26(2): 176-82.
- 11 Miesbach W. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in patients with malignancies: features, incidence, identification, and treatment. *Semin Thromb Hemost* 2008; 34(3): 282-5.
- 12 Wu YY, A VN, Wu XX, Loh M, Vu M, Zou Y, *et al.* Antiphospholipid antibodies promote tissue factor-dependent angiogenic switch and tumor progression. *Am J Pathol* 2014; 184(12): 3359-75.
- 13 Riedl S, Rinner B, Asslaber M, Schaidt H, Walzer S, Novak A, *et al.* In search of a novel target - phosphatidylserine exposed by non-apoptotic tumor cells and metastases of malignancies with poor treatment efficacy. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1808(11): 2638-45.
- 14 Sawamura M, Yamaguchi S, Murakami H, Amagai H, Matsushima T, Tamura J, *et al.* Multiple autoantibody production in a patient with splenic lymphoma. *Ann Hematol* 1994; 68(5): 251-4.
- 15 Pusterla S, Previtali S, Marziali S, Cortelazzo S, Rossi A, Barbui T, *et al.* Antiphospholipid antibodies in lymphoma: prevalence and clinical significance. *Hematol J* 2004; 5(4): 341-6.
- 16 Becker JC, Winkler B, Klingert S, Brocker EB. Antiphospholipid syndrome associated with immunotherapy for patients with melanoma. *Cancer* 1994; 73(6): 1621-4.
- 17 Battistelli S, Stefanoni M, Petrioli R, Genovese A, Dell'avanzato R, Donati G, *et al.* Antiphospholipid antibodies and acute-phase response in non-metastatic colorectal cancer patients. *Int J Biol Markers* 2008; 23(1): 31-5.
- 18 Thiagarajan P, Shapiro SS, De Marco L. Monoclonal immunoglobulin M lambda coagulation inhibitor with phospholipid specificity. Mechanism of a lupus anticoagulant. *J Clin Invest* 1980; 66(3): 397-405.
- 19 Reynaud Q, Lega JC, Mismetti P, Chapelle C, Wahl D, Cathebras P, *et al.* Risk of venous and arterial thrombosis according to type of antiphospholipid antibodies in adults without systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2014; 13(6): 595-608.
- 20 Fujieda Y, Atsumi T, Amengual O, Odani T, Otomo K, Kato M, *et al.* Predominant prevalence of arterial thrombosis in Japanese patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2012; 21(14): 1506-14.
- 21 Mustonen P, Lehtonen KV, Javela K, Puurunen M. Persistent antiphospholipid antibody (aPL) in asymptomatic carriers as a risk factor for future thrombotic events: a nationwide prospective study. *Lupus* 2014; 23(14): 1468-76.
- 22 Abdel-Wahab N, Lopez-Olivo MA, Pinto-Patarroyo GP, Suarez-Almazor ME. Systematic review of case reports of antiphospholipid syndrome following infection. *Lupus* 2016; 25(14): 1520-31.
- 23 Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, *et al.* EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(3): 476-85.
- 24 Chaturvedi S, Cockrell E, Espinola R, Hsi L, Fulton S, Khan M, *et al.* Circulating microparticles in patients with antiphospholipid antibodies: characterization and associations. *Thromb Res* 2015; 135(1): 102-8.
- 25 Vega-Ostertag M, Casper K, Swerlick R, Ferrara D, Harris EN, Pierangeli SS. Involvement of p38 MAPK in the up-regulation of tissue factor on endothelial cells by antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2005; 52(5): 1545-54.
- 26 Perez-Sanchez C, Ruiz-Limon P, Aguirre MA, Bertolaccini ML, Khamashta MA, Rodriguez-Ariza A, *et al.* Mitochondrial dysfunction in antiphospholipid syndrome: implications in the pathogenesis of the disease and effects of coenzyme Q(10) treatment. *Blood* 2012; 119(24): 5859-70.
- 27 Yabana T, Goto A, Yamamoto M, Ishimine Y, Yajima H, Nakagaki S, *et al.* Perioperative primary thrombosis prophylaxis for colorectal cancer in an asymptomatic antiphospholipid antibody carrier -a case report and literature review. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 2015; 112(1): 78-85.
- 28 Gary T, Belaj K, Brucknerberger R, Hackl G, Hafner F, Froehlich H, *et al.* Primary antiphospholipid antibody syndrome-one further aspect of thrombophilia in overweight and obese patients with venous thromboembolism. *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21(9): E463-6.
- 29 Meroni PL, Raschi E, Grossi C, Pregnolato F, Trespidi L, Acaia B, *et al.* Obstetric and vascular APS: same autoantibodies but different diseases? *Lupus* 2012; 21(7): 708-10.
- 30 Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, Tedesco F. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. *Nat Rev Rheumatol* 2011; 7(6): 330-9.
- 31 Fischetti F, Durigutto P, Pellis V, Debeus A, Macor P, Bulla R, *et al.* Thrombus formation induced by antibodies to beta2-glycoprotein I is complement dependent and requires a priming factor. *Blood* 2005; 106(7): 2340-6.
- 32 Arad A, Proulle V, Furie RA, Furie BC, Furie B. beta(2)-Glycoprotein-1 autoantibodies from patients with antiphospholipid syndrome are sufficient to potentiate arterial thrombus formation in a mouse model. *Blood* 2011; 117(12): 3453-9.
- 33 Dipasco PJ, Misra S, Koniaris LG, Moffat FL. The thrombophilic state in cancer part II: Cancer outcomes, occult malignancy, and cancer suppression. *J Surg Oncol* 2012; 106(4): 517-23.
- 34 Meyer G, Sanchez O, Planquette B. Antithrombotic treatment and cancer. *Presse Med* 2013; 42(9 Pt 1): 1239-45.
- 35 Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood* 2007; 110(6): 1723-9.
- 36 Goto I, Okamoto R, Sawai T, Takasaki A, Takeuchi T, Matsuo

- H, *et al.* A case of aortic thrombosis and embolism preceding the progression of early esophageal cancer. *J Cardiol Cases* 2013; 7(5): e123-e25.
- 37 Vavlukis M, Kotlar I, Chaparoska E, Antova E, Kedev S. Diffuse arterial thrombosis as a first manifestation of occult malignancy. *Case Rep Med* 2016; 2016: 1658392-92.
- 38 Ferroni P, Riondino S, Portarena I, Formica V, La Farina F, Martini F, *et al.* Association between increased tumor necrosis factor alpha levels and acquired activated protein C resistance in patients with metastatic colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27(12): 1561-7.
- 39 Nickel KF, Ronquist G, Langer F, Labberton L, Fuchs TA, Bokemeyer C, *et al.* The polyphosphate-factor XII pathway drives coagulation in prostate cancer-associated thrombosis. *Blood* 2015; 126(11): 1379-89.
- 40 Zuckerman E, Toubi E, Golan TD, Rosensvald-Zuckerman T, Sabo E, Shmuel Z, *et al.* Increased thromboembolic incidence in anti-cardiolipin-positive patients with malignancy. *Br J Cancer* 1995; 72(2): 447-51.
- 41 Gebhart J, Lechner K, Skrabs C, Sliwa T, Muelduer E, Ludwig H, *et al.* Lupus anticoagulant and thrombosis in splenic marginal zone lymphoma. *Thromb Res* 2014; 134(5): 980-84.
- 42 Bazzan M, Montaruli B, Vaccarino A, Fornari G, Saitta M, Prandoni P. Presence of low titre of antiphospholipid antibodies in cancer patients: a prospective study. *Intern Emerg Med* 2009; 4(6): 491-5.
- 43 Spiezia L, Campello E, Valle FD, Woodhams B, Simioni P. Factor VIIa-antithrombin complex: a possible new biomarker for activated coagulation. *Clin Chem Lab Med* 2017; 55(4): 484-88.
- 44 Cherif Y, Jallouli M, Hriz H, Gouiaa R, Marzouk S, Snoussi M, *et al.* Late-onset primary antiphospholipid syndrome in the elderly: a report of seven cases. *Int J Rheum Dis* 2015; 18(1): 103-7.
- 45 Tincani A, Taraborelli M, Cattaneo R. Antiphospholipid antibodies and malignancies. *Autoimmun Rev* 2010; 9(4): 200-2.
- 46 Sandhu R, Pan CX, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH, *et al.* The incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with primary bladder cancer. *Cancer* 2010; 116(11): 2596-603.
- 47 Abro S, Clark M, Barkan G, Hoppensteadt D, Fareed J, Wojcik E, *et al.* Inflammation and hemostatic activation may contribute to postsurgical thrombosis in patients with bladder cancer. *Clin Appl Thromb Hemost* 2016; 22(4): 314-21.
- 48 Salluh JJ, Soares M, De Meis E. Antiphospholipid antibodies and multiple organ failure in critically ill cancer patients. *Clinics (Sao Paulo)* 2009; 64(2): 79-82.