

凝血功能与泌尿系肿瘤的研究进展

黄海¹, 任海林^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院泌尿外科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年9月19日; 录用日期: 2023年10月13日; 发布日期: 2023年10月19日

摘要

随着泌尿系肿瘤的发病率不断增高, 肿瘤的高凝状态也越来越明显, 高凝和纤溶亢进的风险也越来越高, 常是早期的临床表现之一。随着肿瘤的进展, 血栓风险增加, 对患者的预后产生影响, 因此, 明确凝血功能的变化对抗凝或止血药物的使用至关重要, 同时凝血功能等变化对评估患者预后也具有一定价值。

关键词

泌尿系肿瘤, 凝血功能, 预后

Advances in the Study of Coagulation Function and Urologic Tumors

Hai Huang¹, Hailin Ren^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Urology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Sep. 19th, 2023; accepted: Oct. 13th, 2023; published: Oct. 19th, 2023

Abstract

With the increasing incidence of urologic tumors, the hypercoagulable state of tumors is becoming more pronounced, and the risk of hypercoagulation and hyperfibrinolysis, often one of the early clinical manifestations, is increasing. As the tumor progresses, the risk of thrombosis increases, which has an impact on the patient's prognosis. Therefore, it is crucial to clarify the changes in coagulation function for the use of anticoagulant or hemostatic drugs, and also changes in coagulation function and other changes are of value in evaluating the patient's prognosis.

*通讯作者。

Keywords

Urinary Tumor, Coagulation Function, Prognosis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

泌尿系统的恶性肿瘤中, 前列腺癌、膀胱癌和肾癌是发病率较高的三种、而肾盂癌、睾丸癌和阴茎癌发病率较低[1]。尽管过去的几十年里, 肿瘤的治疗手段和诊断手段不断取得进展, 但其发病率和死亡率仍居高不下[2]。泌尿系肿瘤的发病原因尚不明确, 但大部分与遗传、肥胖、吸烟、芳香胺类化合物、马兜铃酸以及高动物脂肪饮食等化学性物质有关[3]。越来越多的研究显示, 凝血参数与肿瘤生物学之间存在密切关系[4] [5] [6]。研究发现, 肿瘤患者的凝血和纤溶系统被激活, 凝血功能的变化与肿瘤患者的生存、治疗、侵袭、转移和预后紧密相关[7]。恶性肿瘤患者出现静脉血栓栓塞症, 也是危害患者常见并发症之一[8]。部分静脉血栓栓塞症患者, 血栓脱落以肺栓塞为首发表现[9]。近年来研究表明, 凝血相关参数和物质, 如组织因子(TF)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体、凝血酶原时间(PT)、血小板(PLT)等与多种类型的肿瘤患者预后生存存在关联[10] [11] [12] [13]。本文就泌尿系统肿瘤和凝血参数研究进行综述。

2. 恶性肿瘤致凝血功能异常的机制

恶性肿瘤会影响凝血功能, 而凝血功能也会影响恶性肿瘤。肿瘤患者的凝血-纤溶系统失调导致血液处于高凝状态, 进而可能出现弥散性血管内凝血(DIC)等并发症。恶性肿瘤患者的凝血功能异常是一个复杂且多因素影响的机制。这种高凝状态可以分为肿瘤本身因素、患者自身情况、抗肿瘤治疗因素等。肿瘤的分化程度与凝血功能有关。一般认为高级别肿瘤的生长速度比低级别肿瘤快, 且更容易发生转移。研究还表明, 高级别肿瘤患者发生血栓的风险是低级别肿瘤患者的两倍, 从而证明了生物学侵袭性是癌症患者高凝状态的一个重要因素[14]。癌细胞可以通过表达促凝蛋白、促凝脂质、释放炎症因子以及粘附宿主血管细胞等方式来激活凝血系统。其中最具特征性的促凝蛋白是组织因子(TF), 它是癌细胞异常促进凝血系统的始动因子[15]。TF在凝血因子 VII、IX、X 等的参与下将凝血酶原转化为凝血酶, 这最终作用于纤维蛋白原(FIB), 导致局部和全身凝血倾向。TF的活性可以通过磷脂的表达和肝素酶的分泌而增强, 与此同时, 肝素酶还能促进肿瘤的侵袭和转移。另一种肿瘤促凝蛋白是肿瘤促凝剂(CP), 与 TF 不同的是, CP 能直接激活 FX。研究显示, CP 的存在与血栓性疾病的发生密切相关[16]。肿瘤可通过直接或间接方式对血管造成损害。肿瘤可以直接破坏血管壁, 导致内皮受损, 同时减弱抵抗血栓形成的能力, 从而释放出 TF。肿瘤组织的压迫会影响周围组织的血管和静脉血流, 导致释放出相关的炎症因子, 减缓甚至停滞血液流速, 进而导致高凝状态。同时, 血液中的凝血因子也无法得到及时清除, 使得凝血过程反复激活[17]。肿瘤相关的治疗方法也会增加高凝风险。目前常见的肿瘤治疗方式包括手术、化疗、放疗、靶向药物治疗、抗血管生成治疗和免疫治疗等。这些治疗方法可能会导致凝血功能异常, 并且其中一些治疗方式需要使用中心静脉置管和输液装置等, 进一步增加了风险。化疗药物等也可能直接损伤内皮细胞, 促进凝血系统的激活, 从而加剧肿瘤的发展。此外, 患者本身的高龄、血液系统疾病、肥胖、呼吸系统疾病和遗传因素等也可能导致患者出现血液高凝状态。

3. D-二聚体与泌尿系肿瘤

D-二聚体是由纤溶酶分解交联纤维蛋白而形成的可溶性降解产物,是循环中最小的特异性降解产物。它是反映体内血浆高凝状态和纤溶系统激活的重要分子标志物。升高的D-二聚体提示与各种原因引起的血栓性疾病相关,并且说明纤溶活性增强。它在临床上常见于弥漫性血管内凝血(DIC)、深静脉血栓(VTE)和肺栓塞(PE)等疾病。恶性肿瘤的侵袭和转移性生长需要滋养血管,刺激凝血级联反应,促使纤维蛋白生成,然后被纤溶酶分解,最终导致D-二聚体含量升高。一项前瞻性研究发现,在接受前列腺活检的患者中,前列腺癌患者的D-二聚体水平显著高于非前列腺癌患者[18]。一项回顾性队列研究探讨了上尿路上皮癌患者术前血浆D-二聚体水平的预后价值。研究表明,血浆D-二聚体水平升高预示着肿瘤复发风险更高,预后较差。术前血浆D-二聚体水平 ≥ 0.36 mg/L与较高的病理性T分期、肿瘤分级和淋巴血管浸润相关。因此,术前血浆D-二聚体水平是预测上尿路上皮癌患者肿瘤学结果的重要生物标志物[19]。

4. 纤维蛋白原与泌尿系肿瘤

纤维蛋白原是由三个紧密连接的基因产物,通过二硫键结合形成二聚体。肝脏是纤维蛋白的主要来源,作为一种急性期蛋白,FIB在全身炎症、创伤、手术、血管血栓栓塞和癌症进展期间会增加[20]。恶性肿瘤患者血液处于高凝状态,高凝状态可以促进肿瘤细胞形成癌血栓,借助纤维蛋白原粘附在血小板和内皮上,促进肿瘤转移。有研究表明,高FIB与多种癌症的肿瘤侵袭和预后不良有关[21][22]。一项关于凝血标志物与经直肠超声引导下前列腺活检患者的前列腺癌侵袭性密切相关的研究,他们的研究发现FIB是与PCa风险严重程度独立且正相关的凝血因子,同时他们的研究表明FIB可能有助于PSA、分期和分级以外的PCa风险分层[23]。另一项回顾性研究,评估术前血浆纤维蛋白原预测上尿路尿路上皮癌肿瘤结局和膀胱内复发的预后价值。该研究收集了130例非转移性上尿路尿路上皮癌患者术前血浆纤维蛋白原,发现当纤维蛋白原 > 3.602 g/L时,预示着患者预后不良,但纤维蛋白原与肿瘤膀胱内复发无相关性[24]。一项回顾性研究,研究目的是确定治疗前血浆纤维蛋白原水平肾细胞癌患者的生存影响。共收集了126例肾细胞癌的患者,中位随访时间是30.8个月,116例行肾切除术,将其分为转移组和非转移组,结果显示非转移性和转移性肾细胞癌患者的3年总生存率分别为91.9%和14.3% ($p < 0.001$)。转移组治疗前血浆纤维蛋白原水平显著高于非转移组($p < 0.001$)。纤维蛋白原水平低(< 399 mg/dL)患者的总生存率显著高于纤维蛋白原水平高的患者(≥ 399 mg/dL)。研究结果认为治疗前高血浆纤维蛋白原水平与所有阶段肾细胞癌患者的疾病进展有关[25]。一项回顾性研究,目的确定血浆纤维蛋白原作为根治性膀胱切除术(RC)后膀胱癌(BCa)患者预后因素的潜在效用。收集了145例行RC后的BCa患者,当患者的血浆纤维蛋白原 > 3.14 g/L时,患者的总生存期(OS)和无病生存期(DFS)与纤维蛋白原 ≤ 3.14 患者相比更差[26]。

5. 血小板与泌尿系肿瘤

血小板不仅限制失血和促进伤口的愈合功能,还参与肿瘤的生长、转移等。血小板与癌细胞结合,可以保护它们免受免疫细胞的检测[27][28],此外,血小板还能够与循环肿瘤细胞(CTC)表面结合。血小板可以为CTC提供关键支持,有助于他们在循环系统中停滞,从而促进肿瘤细胞向远处转移。活化的血小板可以通过释放多种生长因子来调节肿瘤微环境,例如血管内皮生长因子(TGF- β)、表皮生长因子(EGF)和胰岛素样生长因子(IGF)等。有相关研究表明,肿瘤微环境中的血小板可以诱导化学耐药,并且与疾病早期复发和生存率降低有关[29]。一项关于晚期前列腺癌的研究,探究内分泌治疗转移性前列腺癌患者血小板计数的预后价值,该研究收集了197名IV期前列腺癌且行内分泌治疗的患者,并发现血小板计数是独立预后因素,可用于对内分泌治疗的转移性前列腺癌患者进行疾病危险分层[30]。另一项研究探讨了术前血小板增多对膀胱癌根治性膀胱切除术患者病理结果和生存率的影响,该研究收集了2012名患者术前

血小板计数, 并发现血小板计数增多与不良病理分期和淋巴结侵犯存在显著相关, 同时与总生存期也呈显著相关[31]。一项研究探讨病理性 T1 和 T2 肾细胞癌术前血小板增多症对术后预后的影响。研究对象为 4376 名患者, 其中 106 名患有术前血小板增多症, 与无血小板增多症的患者相比, 这些血小板增多症患者表现出更晚期的肿瘤, 更高的 Fuhrman 分级, 并且诊断时症状发生率更高。Kaplan-Meier 曲线显示血小板增多症患者的无复发生存率(RFS)显著降低。此外, 血小板增多症患者的总生存率(OS)也较低。多因素分析显示, 血小板增多症是 RFS 和 OS 的独立预后因素。研究结果表明, 术前血小板增多是局限性肾细胞癌的重要预后决定因素[32]。

6. 预防和治疗

6.1. 预防

癌症正日益受到社会各界的关注。阿司匹林是非甾体抗炎药(NSAIDs)中的经典药物, 不仅可以降低心血管疾病的发生率, 同时越来越多的证据表明, 阿司匹林对某些类型的癌症, 尤其是胃肠道癌症具有有益的作用, 并证实在预防癌症和提高癌症患者生存率方面发挥作用。阿司匹林可以直接抑制前列腺素合成 COX-2, COX-2 通常不在许多细胞中表达;然而, 它在许多癌细胞中过度表达。一项研究显示, 定期使用阿司匹林与非洲裔美国人男性晚期前列腺癌和疾病复发的风险降低有关[33]。另一项关于长期使用阿司匹林与前列腺癌预后风险之间是否存在相关性的研究, 收集了 385 例患有局限性前列腺癌并接受了根治性前列腺切除术的患者, 将他们分为服用阿司匹林和未服用或间断服用阿司匹林的两组, 研究结果显示, 在 Gleason 评分为 7 分和 T2 期的患者诊断前使用阿司匹林与预后风险之间的相关性存在显著差异。每日服用阿司匹林与疾病进展风险降低显著降低[34]。另一项关于阿司匹林和非浸润膀胱癌复发研究中显示在 NMIBC 患者中长期使用阿司匹林治疗可能在降低肿瘤复发风险方面发挥作用[35]。

6.2. 治疗

一些常用的抗凝药物, 如低分子肝素、华法林、氯吡格雷等, 不仅可以预防血栓并降低 VTE 的发生率, 而且还具备抑制肿瘤细胞生长的作用。肝素通过抑癌基因和调节蛋白激酶 C 抑制肿瘤增殖。肝素可以通过修饰纤维蛋白结构、抑制内皮/组织因子途径, 以及直接抑制配体与 VEGF 受体结合来发挥抗血管生成作用。一项研究显示, 使用肝素可以提高接受转移性去势抵抗性前列腺癌一线多西他赛化疗的男性总生存期[36]。氯吡格雷是一种血小板聚集抑制剂, 选择性地抑制 ADP 与血小板受体的结合及抑制 ADP 介导的糖蛋白 GPIIb/IIIa 复合物的活化, ADP 是 P2Y₁₂ 受体的天然激活剂, 可以调节肿瘤的进展。GPIIb/IIIa 受体拮抗剂同样还会增加出血性的不良事件的发生。P-选择素抑制剂已经有与肿瘤相关的研究, 有望成为肿瘤抗血小板的新方向。

7. 小结

近年来, 泌尿系肿瘤的发病率和死亡率在逐渐上升, 前列腺癌、膀胱癌、肾癌等的发病率都是人体肿瘤排名靠前的疾病。与此同时, 凝血系统和肿瘤方面的研究大量增加, 肿瘤激活凝血级联反应, 造成参与凝血相关物质含量异常, 而凝血物质的异常同样会促进肿瘤的生长、进展和转移。目前, 针对肿瘤的治疗方式, 如手术、化疗、放疗等, 都会对凝血系统产生影响。这不仅会造成高凝状态, 还可能引发出血相关并发症, 加重患者病情, 缩短患者生存期时间。因此, 在肿瘤患者的凝血功能方面, 需要个体化和全面化地制定最佳的治疗方案。近年来, 关于凝血功能和泌尿系肿瘤的研究增多, 同时也有一些关于凝血功能与泌尿系肿瘤术后患者的研究, 但其研究文献还是偏少, 大多数文献集中在术前凝血功能的研究上。综上, 在肿瘤治疗期间, 需要注意患者凝血功能的变化, 并且及时干预, 改善患者凝血功能,

提高患者生存率。此外, 还需进一步研究凝血相关参数的变化与肿瘤之间的关系, 以帮助临床制定更合理、更精准的治疗方案, 使患者获得最大的益处。

参考文献

- [1] Ellinger, J., Müller, S.C. and Dietrich, D. (2015) Epigenetic Biomarkers in the Blood of Patients with Urological Malignancies. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, **15**, 505-516. <https://doi.org/10.1586/14737159.2015.1019477>
- [2] Zheng, R., Zhang, S., Zeng, H., et al. (2022) Cancer Incidence and Mortality in China, 2016. *Journal of the National Cancer Center*, **2**, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.jncc.2022.02.002>
- [3] 董德鑫, 李汉忠, 纪志刚, 等. 常见泌尿生殖系统肿瘤的病因学分析及预防[J]. 基础医学与临床, 2019, 39(6): 904-907. <https://doi.org/10.16352/j.issn.1001-6325.2019.06.027>
- [4] 胡永伟, 白永颖, 张清华. 乳腺癌患者血浆凝血参数的变化及临床意义[J]. 医学信息, 2023, 36(4): 113-117.
- [5] Tikhomirova, I., Petrochenko, E., Malysheva, Y., et al. (2016) Interrelation of Blood Coagulation and Hemorheology in Cancer. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, **64**, 635-644. <https://doi.org/10.3233/CH-168037>
- [6] 周合冰, 刘复强, 闫树旭, 等. 恶性疾病患者凝血纤溶分子标志物的研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2008(2): 302-305.
- [7] Tas, F., Kilic, L., Serilmez, M., et al. (2013) Clinical and Prognostic Significance of Coagulation Assays in Lung Cancer. *Respiratory Medicine*, **107**, 451-457. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2012.11.007>
- [8] Khorana, A.A., Mackman, N., Falanga, A., et al. (2022) Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *Nature Reviews. Disease Primers*, **8**, Article No. 11. <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00336-y>
- [9] Kacimi, S.E.O., Moeinafshar, A., Haghighi, S.S., et al. (2022) Venous Thromboembolism in Cancer and Cancer Immunotherapy. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **178**, Article ID: 103782. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2022.103782>
- [10] Izuegbuna, O.O., Agodirin, O.S., Olawumi, H.O., et al. (2021) Plasma D-Dimer and Fibrinogen Levels Correlates with Tumor Size and Disease Progression in Nigerian Breast Cancer Patients. *Cancer Investigation*, **39**, 597-606. <https://doi.org/10.1080/07357907.2021.1909059>
- [11] Zhang, L., Ye, J., Luo, Q., et al. (2020) Prediction of Poor Outcomes in Patients with Colorectal Cancer: Elevated Preoperative Prothrombin Time (PT) and Activated Partial Thromboplastin Time (APTT). *Cancer Management and Research*, **12**, 5373-5384. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S246695>
- [12] 石磊, 孟桂芳. 凝血四项指标与肺癌患者临床分期的相关性[J]. 航空航天医学杂志, 2023, 34(2): 163-166.
- [13] 王瑜, 王珊珊. 肿瘤标志物及凝血功能检测对宫颈癌分期诊断价值探讨[J]. 社区医学杂志, 2023, 21(3): 146-150. <https://doi.org/10.19790/j.cnki.JCM.2023.03.08>
- [14] Ahlbrecht, J., Dickmann, B., Ay, C., et al. (2012) Tumor Grade Is Associated with Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: Results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *Journal of Clinical Oncology*, **30**, 3870-3875. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.40.1810>
- [15] Falanga, A., Schieppati, F. and Russo, D. (2015) Cancer Tissue Procoagulant Mechanisms and the Hypercoagulable State of Patients with Cancer. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, **41**, 756-764. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1564040>
- [16] Falanga, A., Russo, L., Milesi, V., et al. (2017) Mechanisms and Risk Factors of Thrombosis in Cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **118**, 79-83. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.08.003>
- [17] Berny-Lang, M.A., Aslan, J.E., Tormoen, G.W., et al. (2011) Promotion of Experimental Thrombus Formation by the Procoagulant Activity of Breast Cancer Cells. *Physical Biology*, **8**, Article ID: 015014. <https://doi.org/10.1088/1478-3975/8/1/015014>
- [18] Hong, S.K., Ko, D.W., Park, J., et al. (2010) Alteration of Antithrombin III and D-Dimer Levels in Clinically Localized Prostate Cancer. *Korean Journal of Urology*, **51**, 25-29. <https://doi.org/10.4111/kju.2010.51.1.25>
- [19] Chen, X., Ji, H., Wang, J., et al. (2020) Prognostic Value of the Preoperative Plasma D-Dimer Levels in Patients with Upper Tract Urothelial Carcinoma in a Retrospective Cohort Study. *OncoTargets and Therapy*, **13**, 5047-5055. <https://doi.org/10.2147/OTT.S254514>
- [20] Çalişkan, S. and Sungur, M. (2017) Fibrinogen and D-Dimer Levels in Prostate Cancer: Preliminary Results. *Prostate International*, **5**, 110-112. <https://doi.org/10.1016/j.pnrl.2017.05.001>
- [21] Polterauer, S., Seebacher, V., Hefler-Frischmuth, K., et al. (2009) Fibrinogen Plasma Levels Are an Independent Prognostic Parameter in Patients with Cervical Cancer. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **200**, 647.e1-7.

<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.01.008>

- [22] Sheng, L., Luo, M., Sun, X., *et al.* (2013) Serum Fibrinogen Is an Independent Prognostic Factor in Operable Nonsmall Cell Lung Cancer. *International Journal of Cancer*, **133**, 2720-2725. <https://doi.org/10.1002/ijc.28284>
- [23] Wang, F.M. and Xing, N.Z. (2021) Systemic Coagulation Markers Especially Fibrinogen Are Closely Associated with the Aggressiveness of Prostate Cancer in Patients Who Underwent Transrectal Ultrasound-Guided Prostate Biopsy. *Disease Markers*, **2021**, Article ID: 8899994. <https://doi.org/10.1155/2021/8899994>
- [24] Liu, R., Zhou, X., Zou, L., *et al.* (2019) Clinicopathological and Prognostic Significance of Preoperative Plasma Fibrinogen Level in Patients with Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: A Retrospective Tumor Marker Prognostic Study. *International Journal of Surgery*, **65**, 88-93. <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2019.03.022>
- [25] Sasaki, T. and Onishi, T. (2015) Pretherapeutic Plasma Fibrinogen Level Is an Independent Survival Predictor in Renal Cell Carcinoma. *Oncology Research and Treatment*, **38**, 374-378. <https://doi.org/10.1159/000435896>
- [26] Yang, S., Guan, H., Wang, S., *et al.* (2020) Plasma Fibrinogen Predicts the Prognosis of Bladder Cancer Patients after Radical Cystectomy. *Cancer Management and Research*, **12**, 9303-9314. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S269244>
- [27] Gay, L.J. and Felding-Habermann, B. (2011) Contribution of Platelets to Tumour Metastasis. *Nature Reviews Cancer*, **11**, 123-134. <https://doi.org/10.1038/nrc3004>
- [28] Bambace, N.M. and Holmes, C.E. (2011) The Platelet Contribution to Cancer Progression. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*, **9**, 237-249. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.04131.x>
- [29] Ishikawa, S., Miyashita, T., Inokuchi, M., *et al.* (2016) Platelets Surrounding Primary Tumor Cells Are Related to Chemoresistance. *Oncology Reports*, **36**, 787-794. <https://doi.org/10.3892/or.2016.4898>
- [30] Shimodaira, K., Nakashima, J., Nakagami, Y., *et al.* (2020) Prognostic Value of Platelet Counts in Patients with Metastatic Prostate Cancer Treated with Endocrine Therapy. *Urology Journal*, **17**, 36-41.
- [31] Moschini, M., Suardi, N., Pellucchi, F., *et al.* (2014) Impact of Preoperative Thrombocytosis on Pathological Outcomes and Survival in Patients Treated with Radical Cystectomy for Bladder Carcinoma. *Anticancer Research*, **34**, 3225-3230.
- [32] Ha, Y.S., Chung, J.W., Chun, S.Y., *et al.* (2017) Impact of Preoperative Thrombocytosis on Prognosis after Surgical Treatment in Pathological T1 and T2 Renal Cell Carcinoma: Results of a Multi-Institutional Comprehensive Study. *Oncotarget*, **8**, 64449-64458. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16136>
- [33] Smith, C.J., Dorsey, T.H., Tang, W., *et al.* (2017) Aspirin Use Reduces the Risk of Aggressive Prostate Cancer and Disease Recurrence in African-American Men. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **26**, 845-853. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-16-1027>
- [34] Dell'Atti, L. (2014) Correlation between Prolonged Use of Aspirin and Prognostic Risk in Prostate Cancer. *Tumori*, **100**, 486-490. <https://doi.org/10.1177/1660.18156>
- [35] Pastore, A.L., Palleschi, G., Fuschi, A., *et al.* (2015) Can Daily Intake of Aspirin and/or Statins Influence the Behavior of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer? A Retrospective Study on a Cohort of Patients Undergoing Transurethral Bladder Resection. *BMC Cancer*, **15**, Article No. 120. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1152-x>
- [36] Park, J.C., Pratz, C.F., Tesfaye, A., *et al.* (2015) The Effect of Therapeutic Anticoagulation on Overall Survival in Men Receiving First-Line Docetaxel Chemotherapy for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clinical Genitourinary Cancer*, **13**, 32-38. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2014.04.008>