

Heparin og cancer

1. reservelæge Jakob Lykke

H:S Bispebjerg Hospital, Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling K

Resume

Sammenhængen mellem cancer og venøs tromboembolisme er velkendt. Flere studiers resultater peger på, at elementer i koagulationssystemet indgår i tumorgenese. Inden for de seneste år har man i metaanalyser af studier, som ikke primært var designet til undersøgelse af cancerpatienter, antydning af en mulig øget overlevelse ved brug af fraktioneret heparin (LMWH). Denne overlevelsesgevinst er efterfølgende forsøgt fastslået i prospektive studier. Fortsat klarlægning af LMWH's mulige antineoplastiske virkninger og udarbejdelse af behandlingsregimener med LMWH ved cancer er påkrævet.

Den mulige sammenhæng mellem cancer og venøse tromboembolier (VTE) har været kendt i næsten 150 år [1]. I dag ved man, at der hos cancerpatienter er en høj risiko for, at der udvikles VTE [2, 3], og at VTE er en hyppig dødsårsag ved cancersygdom [4]. Desuden er det vist, at patienter med idiopatisk VTE har en øget risiko for at have eller få cancer [5], og at VTE hos cancerpatienter kan være et udtryk for disseminering [6].

Sammenhængen mellem cancer og VTE har betydet interesse for antitrombotisk behandling som mulig anticancerterapi. I 1980'erne fremkom der en række studier med oral antikogulantia, men studierne var dog ikke entydige i deres konklusioner [7]. Siden er interessen blevet rettet mod heparin, i første omgang ufraktioneret heparin (UFH), hvor retrospektive analyser af subgrupper af cancerpatienter i studier med UFH som postoperativ tromboseprofylakse gav håb om øget overlevelse. Efter fremkomsten af fraktioneret heparin (LMWH), er der blevet publiceret en række retrospektive studier, hvis resultater tyder på en mulig overlevelsesgevinst hos nogle grupper af cancerpatienter, dels i forhold til de ikkeheparinbehandlede patienter og dels i forhold til de UFH-behandlede patienter [8-10]. Som følge af den mulige forbedrede canceroverlevelse hos patienter, der er blevet behandlet med LMWH, er der inden for de sidste par år kommet flere prospektive kliniske studier, hvor LMWH er forsøgt som behandlingsmodalitet ved cancer [11-13].

Den mulige anticancereffekt af heparin støttes af eksperimentelle studier, som har vist flere mulige antineoplastiske effekter af heparin [14, 15].

Nærværende artikels formål er dels at give en kort gennemgang af den mulige sammenhæng mellem tromboembolisme og cancer, og dels at komme med en oversigt over og en diskussion af de seneste års studier, hvis resultater har tydet på en øget canceroverlevelse ved brug LMWH.

Metode

Engelsksproget litteratur omhandlende VTE og cancer samt heparin og cancer er fundet på MEDLINE og i EMBASE ved søgning foretaget i oktober-november 2005 og april 2006 med søgeordene: *human, cancer, heparin, venous, thromboembolism, UFH, LMWH, angiogenesis, metastasis, surgery, thrombin, fibrin, TF og VEGF*. De udvalgte artikler repræsenterer resultater fra eksperimentelle studier, randomiserede undersøgelser, metaanalyser, konsensusrapporter og oversigtsartikler.

Venøse tromboembolier hos cancerpatienter

Cancerpatienter har en øget forekomst af tromboembolier, som klinisk kan manifestere sig ved dyb venetrombose (DVT), lungeemboli (PE) og dissimineret intravaskulær koagulation [16].

Den samlede forekomst af VTE hos cancerpatienter er opgjort til at være 10-15% med en variation på op imod 30% ved lunge- og pancreascancer til et par procent ved mamma- og prostatacancer samt kolorektal cancer [17] (Tabel 1). VTE, hyppigst i form af PE, regnes for at være den næsthyppest dødsårsag efter primær sygdom [4]. Det er vist, at hver syvende cancerpatient, der dør under hospitalisering, dør af PE, og af dem, der dør som følge af PE, har 60% lokaliseret eller begrænset spredning af deres cancer, hvorfor PE hos disse patienter kan anses for at være den direkte dødsårsag [18].

Derudover er der påvist en mulig sammenhæng mellem udvikling af VTE og disseminering af cancersygdom. Således har *Sørensen et al* i et studie baseret på det danske CPR og cancerregister vist, at cancersygdom diagnosticeret inden for et år efter en episode af idiopatisk VTE er forbundet med markant dårligere prognose [19]: Den etårige overlevelse var 36% for cancerpatienter uden VTE på diagnosetidspunktet og 12% for cancerpatienter med VTE ved diagnosetidspunktet ($p < 0,001$).

Cancer hos patienter med venøse tromboembolier

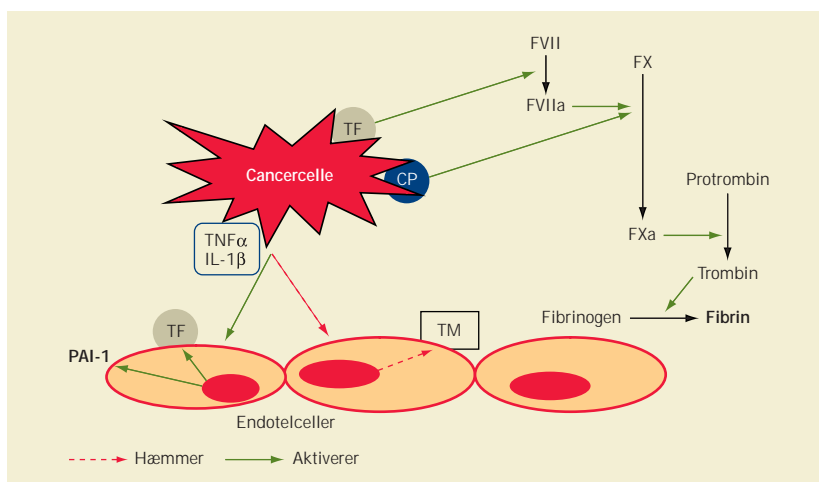
I en række studier peges der på en øget risiko for udvikling af cancer efter en idiopatisk VTE. I disse studier er der påvist en

Tabel 1. Prævalens af venøs tromboembolisme ved forskellige cancerformer [17].

Cancertype	Prævalens i %
Alle former	10-15
Pancreas	28
Lunge	27
Ventrikel	13
Kolorektal	3
Mamma, præmenopausal	1-2
Mamma, postmenopausal	3-8
Prostata	2
Ukendt	1

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Figur 1. Cancercellers hyperkoagulative aktivitet. Cancercellerne kan danne prokoagulative molekyler: *tissue factor* (TF) og cancerprokoagulant (CP), som via aktivering af henholdsvis FVII og FX igangsætter koagulationen. Derudover kan cancercellerne danne cytokiner: tumornekrosefaktor- α (TNF α) og interleukin-1 β (IL-1 β), som virker på en række andre celler, bl.a. endotelceller, hvor de aktiverer TF fra det sub-endotheliale lag, hæmmer ekspresjonen af det antikoagulative molekyle trombomodulin (TM) og hæmmer fibrinolysen ved at hæmme plasminogen-aktivator-inhibitor (PAI-1). Samlet giver det et hyperkoagulabelt stadie hos cancerpatienten.



relativ risiko på op mod 4,4 for at få cancer inder for et år efter en idiopatisk DVT [5, 6, 20], og selv op til ti år efter en idiopatisk DVT er der vist en øget risiko for udvikling af cancer [6, 20]. Det bør derfor overvejes, om cancersygdom medfører hyperkoagulation og dermed VTE, længe før den bliver klinisk manifest, og/eller om cancer og hyperkoagulation i et eller andet omfang deler samme patogenese.

Cancerassocieret prokoagulant aktivitet

Fra flere studier ved man, at der ved cancer sker en aktivering af prokoagulative molekyler og en hæmning af fibrinolysen, hvilket samlet giver en hyperkoagulabel tilstand og derved øget risiko for at der udvikles VTE [2, 21]. Det er en kompliceret proces, der involverer flere forskellige mekanismer [21]: Cancercellerne selv kan foretage ekspresjon af prokoagulative molekyler herunder cancerprokoagulant (CP) og *tissue factor* (TF) [16], som kan aktivere koagulationen. Derudover danner cancercellerne en række cytokiner, der aktiverer koagulationen. Det foregår ved at aktivere TF og hæmme antikoagulative molekyler og fibrinolysehæmmere på bl.a. endotelceller og trombocytter (**Figur 1**).

I mere end 30 år har det været klart, at fortsat tumorvækst og spredning er afhængig af tumorinduceret angiogenese [22], og det er nu vist, at elementer fra koagulationssystemet indgår i denne proces. I eksperimentelle studier er det vist, at TF, trombin, fibrin og trombocytter indgår i den tumorinducerede angiogenese [23, 24], bl.a. via en aktivering af en række proangiogene molekyler, heriblandt vaskulær endotelial vækstfaktor (VEGF) [24, 25]. Den mulige sammenhæng mellem hyperkoagulation, tumorinduceret angiogenese og tumorvækst underbygges af resultaterne fra kliniske studier, hvor der er vist en direkte sammenhæng mellem ekspresjonen af TF og den tumorinducerede angiogenese samt ekspresjonen af TF og tumorvækst [26-29].

Tromboemboliske risikofaktorer hos cancerpatienter

Ud over det hyperkoagulable stadie, der induceres ved can-

cersygdom, er der en række eksterne faktorer, der kan aktivere koagulationen og derved øge risikoen for VTE, herunder kirurgi, kemo- og hormonterapi samt anvendelse af centralt venekateter (CVK) [2].

Fra studier fra før brugen af postoperativ tromboseprofylakse ved man, at risikoen for at der udvikles postoperativ VTE er ca. dobbelt så stor ved cancerkirurgi som ved kirurgi for benigne lidelser [30]. I dag regnes cancerpatienter, der gennemgår større kirurgiske indgreb, for at være i højrisikogrupper for at få VTE, og der er også enighed om brugen af LMWH som tromboseprofylakse [31]. Varigheden af den postoperative tromboseprofylakse er fortsat omdiskuteret, da der i nogle studier argumenteres for behandlingsgevinst ved en forlænget postoperativ tromboseprofylakse [32].

Terapi i form af kemo- og hormonterapi øger risikoen for VTE [33]. I studier med kemoterapi til patienter med mammacancer er der påvist en ca. 7% risiko for VTE [34], og ved kombineret kemo- og hormonterapi stiger risikoen til ca. 13% [35].

Brugen af CVK med mulig endotelskade og lokale forandringer i blodgennemstrømningen til følge, anses ligeledes for at øge risikoen for VTE. Der er således blevet påvist høj forekomst (32-66%) af såvel kliniske som subkliniske VTE i overekstremiteterne efter CVK-anlæggelse [36, 37].

Derudover må det antages, at såvel tumortryk som immobilisering øger risikoen for VTE hos cancerpatienter.

Mulig antineoplastisk effekter af fraktioneret heparin

Ud over at LMWH forhindrer tromboemboliske komplikationer, inklusive PE, og dermed potentielt øger overlevelsen hos cancerpatienterne, er en række antineoplastiske effekter af LMWH blevet foreslået [14, 15], herunder hæmning af flere koagulationsfaktorer, antiangiogenetisk effekt og hæmning af heparanase (et enzym, der indgår i adhæsionen af cancerceller til trombocytter og endotelceller samt bidrager til nedbrydningen af ekstracellulære matrix, hvorved cancerceller kan

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

ekstravasere). Endelig er heparins antiinflammatoriske virkning også tilskrevet en vis antineoplastisk effekt.

Fraktioneret heparin som adjuverende behandling af cancerpatienter

Inden for de seneste 10-15 år er der blevet publiceret flere studier, hvori man har sammenlignet LMWH og UFH til behandling af DVT. Efterfølgende metaanalyser af disse studier [8-10], hvor der er set på subgrupper af cancerpatienter, tyder på, at patienter behandlet med LMWH har en øget 3-6-måneders-overlevelse sammenlignet med gruppen af patienter, der blev behandlet med UFH (Tabel 2). Resultaterne bør dog betragtes kritisk, da studierne ikke var designet til vurdering af sådanne forskelle. Studierne har dog betydet en øget interesse for LMWH's mulige virkninger på canceroverlevelse. Der er derfor efterfølgende iværksat flere kliniske randomiserede studier til afprøvelse af LMWH's virkning på overlevelsen hos cancerpatienter, og foreløbig er tre sådanne studier publiceret.

Det første studie, *fragmin advanced malignancy outcome study* (FAMOUS) [11], blev publiceret i 2004 og var designet til at undersøge effekten af langtidsbehandling med LMWH hos patienter med dissemineret cancer. I alt 385 patienter med solide disseminerede tumorer, blev randomiseret til sammen med konventionel kemoterapi enten at modtage daglige subkutane injektioner med LMWH (dalteparin 5.000 IE) eller placebo i et år. Efter det første år kunne der ikke observeres nogen forskel i overlevelsen, men en efterfølgende ikke-a priori-analyse viste, at i gruppen af patienter med »god« prognose (>17 måneders overlevelse), var der en signifikant bedre overlevelse hos de LMWH-behandlede patienter end hos de placebobehandlede patienter. Medianoverlevelsen var 43,5 måneder i LMWH-gruppen og 24,3 måneder i kontrolgruppen ($p < 0,05$) (Tabel 3).

Senere i 2004 publicerede *Altinbas et al* et prospektivt enkeltcenterstudie [13], hvori de havde randomiseret 84 patienter med småcellet lungecancer (SCLC) til enten kemoterapi eller kemoterapi og LMWH (dalteparin 5.000 IE) i 18 uger. Ved inklusionen blev patienterne ud fra bl.a. biopsi og computertomografi (CT) inddelt efter, om de havde lokaliseret eller dissemineret sygdom. De primære mål var samlet progressionsfri overlevelse (målt ved CT) og samlet overlevelse.

Tabel 2. 3-6 måneders dødelighed ved opfølgning af cancerpatienter, der initialt blev behandlet med hhv. ufraktioneret heparin (UFH) og fraktioneret heparin (LMWH) efter en episode med venøs tromboembolisme.

Metaanalyse	3-6 måneders dødelighed		Odds-ratio (95% KI)
	UFH (%)	LMWH (%)	
<i>Green et al</i> , 1992 [8]	21/67 (31)	7/62 (11)	0,28 (0,1-0,7)
<i>Siragusa et al</i> , 1996 [9]	23/81 (28)	10/74 (14)	0,39 (0,1-0,8)
<i>Hettiarachchi et al</i> , 1999 [10]	71/323 (22)	46/306 (15)	0,63 (0,4-0,9)

KI = konfidensinterval.

Den samlede mediane progressionsfri overlevelse i interventionsgruppen var ti måneder mod seks måneder i kontrolgruppen ($p = 0,01$) og den samlede medianoverlevelse var 13 måneder i interventionsgruppen mod otte måneder i kontrolgruppen ($p = 0,01$). For gruppen af patienter med lokaliseret sygdom var den samlede progressionsfri overlevelse 11 måneder i interventionsgruppen mod otte måneder i kontrolgruppen ($p = 0,03$), og den samlede medianoverlevelse var 16 måneder i interventionsgruppen mod ti måneder i kontrolgruppen ($p = 0,01$).

I 2005 blev *malignancy and low molecular weight heparin therapy* (MALT)-studiet publiceret [12]. I alt 302 patienter med solide metastaserende eller lokaliserede tumorer blev randomiseret til enten at modtage LMWH i terapeutiske doser (nadoparin udregnet efter patientens vægt) i to uger efterfulgt af fire ugers behandling med halv initialdosis eller placebo. Ved inklusionen blev patienterne inddelt efter, om de havde en forventet overlevelse på mere eller mindre end seks måneder. Medianoverlevelse var otte måneder i interventionsgruppen mod seks måneder i kontrolgruppen ($p = 0,02$). I gruppen af patienter, der havde en forventet overlevelse på mere end seks måneder, var medianoverlevelsen 15,4 måneder i interventionsgruppen mod 9,4 måneder i kontrolgruppen ($p = 0,01$).

Endelig bør *low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer* (CLOT)-studiet nævnes. Det blev publiceret i 2003

Tabel 3. Kliniske studier med fraktioneret heparin (LMWH) som anticancerbehandling.

Studie	Behandlingsvarighed	n	Cancertype	Stadie	Samlet medianoverlevelse: LMWH/kontrol	»God« prognose medianoverlevelse: LMWH/kontrol
<i>Kakkar et al</i> , 2004 [11]	52 uger	385	Solid	Dissemineret	Ikkesignifikant	43,5/24,3 mdr. ^a
<i>Altinbas et al</i> , 2004 [13]	18 uger	84	Småcellet lungecancer	Lokaliseret + dissemineret	13,0/8,0 mdr.	16,0/10,0 mdr.
<i>Klerk et al</i> , 2005 [12]	6 uger	302	Solid	Dissemineret	8,0/6,6 mdr.	15,4/9,4 mdr.

a) Ikke-a priori-analyse.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

[38]. Her blev LMWH (dalteparin) sammenlignet med oral antikoagulant (warfarin) som tromboseprofylakse hos cancerpatienter med VTE. Ved en efterfølgende analyse af subgruppen af patienter med metastaserende cancer [39] kunne der ikke påvises forskel på 12-måneders-overlevelsen hos gruppen af patienter behandlet med LMWH og gruppen af patienter behandlet med warfarin. Derimod var der i gruppen af patienter med lokaliseret cancer en signifikant forskel i den relative risiko for død efter 12 måneder, hvor den var 20% i LMWH-gruppen mod 36% i warfarin-gruppen ($p = 0,03$).

Diskussion

Cancer og VTE kan til dels forstås som en sammenhængende proces, hvor cancersygdommen kan medføre hyperkoagulation og derved øges risikoen for VTE, som kan være det første tegn på cancersygdom. Hyperkoagulationen kan efterfølgende bidrage til fortsat vækst og spredning, hvorved der sker en yderligere aktivering af den hyperkoagulable tilstand. Derudover kan cancerpatienter i forbindelse med deres behandling blive udsat for en række tromboemboliske risikofaktorer i form af kirurgi, kemoterapi, CVK-anlæggelse og immobilisering.

Foreløbig foreligger der tre studier, hvor LMWH er forsøgt som eksperimentel behandling ved cancer. De nævnte studier tyder på, med varierende styrke, at LMWH kan have en positiv effekt på overlevelsen hos cancerpatienter, særligt hos patienter med god prognose. Det er dog ikke muligt ud fra studierne at konkludere, hvorvidt den forbedrede overlevelse kan tilskrives den nedsatte risiko for VTE og dermed nedsat død af LE, en egentlig antineoplastisk effekt af LMWH eller en kombination. Studierne er desuden hver især behæftet med usikkerhed. I FAMOUS- og MALT-studierne er konklusionerne baseret på ikke på forhånd planlagte subgruppeanalyser. Derudover var patientpopulationen i begge studier meget heterogen, da der blev inkluderet patienter med en række forskellige cancerformer. Det er derfor ikke muligt ud fra disse studier at afgøre, ved hvilke cancerformer LMWH evt. øger overlevelsen. I SCLC-studiet blev der inkluderet relativt få patienter. Patienterne var desuden på forskellige stadier i deres sygdom, og det var ikke et multicenterstudie. I CLOT-studiet havde patienterne både cancer og VTE, hvorfor den observerede effekt på overlevelsen lige så godt kunne hidrøre fra LMWH's antitrombotiske virkning som dets mulige antineoplastiske effekter. Desuden gælder det for CLOT-studiet, at der var en skæv fordeling af cancerformer i gruppen af patienter med lokaliseret sygdom. Således var der en overvægt af patienter med SCLC i warfarin-gruppen og en overvægt af patienter med mamacancer og KRC i LMWH-gruppen.

På trods af de nævnte svagheder ved studierne og det forhold, at de mulige antineoplastiske virkningsmekanismer af LMWH endnu ikke er klarlagt i detaljer, tyder resultaterne fra

de nævnte studier på, at LMWH kan øge overlevelsen ved nogle former for cancer. Yderligere studier er dog påkrævet for at afklare en egentlig overlevelseseffekt ved brugen af LMWH, afdække de egentlig antineoplastiske virkningsmekanismer ved LMWH og klarlægge, ved hvilke cancerformer LMWH øger overlevelsen. Derudover skal det undersøges, i hvilke stadier af cancersygdommen en mulig behandling med LMWH har størst effekt. Den rette dosering af LMWH og behandlingstiden bør ligeledes undersøges.

Korrespondance: *Jakob Lykke*, Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling K, H:S Bispebjerg Hospital, DK-2400 København NV. E-mail: jly@dadlnet.dk

Antaget: 19. juni 2006

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. I: Trousseau A, red. *Clinique medicale de l'Hotel-Dieu de Paris*. Paris: Baillière, 1865:654-712.
2. Prandoni P, Falanga A, Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol* 2005;6:401-10.
3. Ornstein DL, Zacharski LR. Cancer, thrombosis, and anticoagulants. *Curr Opin Pulm Med* 2000;6:301-8.
4. Letai A, Kuter DJ. Cancer, coagulation, and anticoagulation. *Oncologist* 1999;4:443-9.
5. Sorensen HT, Mellemkjaer L, Steffensen FH et al. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998;338:1169-73.
6. Baron JA, Gridley G, Weiderpass E et al. Venous thromboembolism and cancer. *Lancet* 1998;351:1077-80.
7. Hejna M, Raderer M, Zielinski CC. Inhibition of metastases by anticoagulants. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:22-36.
8. Green D, Hull RD, Brant R et al. Lower mortality in cancer patients treated with low-molecular-weight versus standard heparin. *Lancet* 1992;339:1476.
9. Siragusa S, Cosmi B, Piovella F et al. Low-molecular-weight heparins and unfractionated heparin in the treatment of patients with acute venous thromboembolism: results of a meta-analysis. *Am J Med* 1996;100:269-77.
10. Hettiarachchi RJ, Smorenburg SM, Ginsberg J et al. Do heparins do more than just treat thrombosis? *Thromb Haemost* 1999;82:947-52.
11. Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z et al. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS). *J Clin Oncol* 2004;22:1944-8.
12. Klerk CP, Smorenburg SM, Otten HM et al. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. *J Clin Oncol* 2005;23:2130-5.
13. Altinbas M, Coskun HS, Er O et al. A randomized clinical trial of combination chemotherapy with and without low-molecular-weight heparin in small cell lung cancer. *J Thromb Haemost* 2004;2:1266-71.
14. Norrby K, Ostergaard P. A 5.0-kD heparin fraction systemically suppresses VEGF165-mediated angiogenesis. *Int J Microcirc Clin Exp* 1997;17:314-21.
15. Smorenburg SM, van Noorden CJ. The complex effects of heparins on cancer progression and metastasis in experimental studies. *Pharmacol Rev* 2001;53:93-105.
16. Rickles FR, Falanga A. Molecular basis for the relationship between thrombosis and cancer. *Thromb Res* 2001;102:V215-V224.
17. Caine GJ, Stonelake PS, Lip GY et al. The hypercoagulable state of malignancy: pathogenesis and current debate. *Neoplasia* 2002;4:465-73.
18. Shen VS, Pollak EW. Fatal pulmonary embolism in cancer patients: is heparin prophylaxis justified? *South Med J* 1980;73:841-3.
19. Sorensen HT, Mellemkjaer L, Olsen JH et al. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000;343:1846-50.
20. Schulman S, Lindmarker P. Incidence of cancer after prophylaxis with warfarin against recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000;342:1953-8.
21. Korte W. Changes of the coagulation and fibrinolysis system in malignancy: their possible impact on future diagnostic and therapeutic procedures. *Clin Chem Lab Med* 2000;38:679-92.
22. Gimbrone MA Jr., Leapman SB, Cotran RS et al. Tumor angiogenesis: iris neovascularization at a distance from experimental intraocular tumors. *J Natl Cancer Inst* 1973;50:219-28.
23. Fernandez PM, Patierno SR, Rickles FR. Tissue factor and fibrin in tumor angiogenesis. *Semin Thromb Hemost* 2004;30:31-44.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

24. Wojtukiewicz MZ, Sierko E, Rak J. Contribution of the hemostatic system to angiogenesis in cancer. *Semin Thromb Hemost* 2004;30:5-20.
25. Wojtukiewicz MZ, Sierko E, Klement P et al. The hemostatic system and angiogenesis in malignancy. *Neoplasia* 2001;3:371-84.
26. Lykke J, Nielsen HJ. The role of tissue factor in colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2003;29:417-22.
27. Vrana JA, Stang MT, Grande JP et al. Expression of tissue factor in tumor stroma correlates with progression to invasive human breast cancer: paracrine regulation by carcinoma cell-derived members of the transforming growth factor beta family. *Cancer Res* 1996;56:5063-70.
28. Hamada K, Kuratsu J, Saitoh Y et al. Expression of tissue factor correlates with grade of malignancy in human glioma. *Cancer* 1996;77:1877-83.
29. Lwaleed BA, Chisholm M, Francis JL. Urinary tissue factor levels in patients with breast and colorectal cancer. *J Pathol* 1999;187:291-4.
30. Prandoni P, Piccioli A, Girolami A. Cancer and venous thromboembolism: an overview. *Haematologica* 1999;84:437-45.
31. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:338S-400S.
32. Bergqvist D. Low-molecular-weight heparin for the prevention of postoperative venous thromboembolism after abdominal surgery: a review. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11:392-7.
33. De Cicco M. The prothrombotic state in cancer: pathogenic mechanisms. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004;50:187-96.
34. Levine MN. Prevention of thrombotic disorders in cancer patients undergoing chemotherapy. *Thromb Haemost* 1997;78:133-6.
35. Deitcher SR, Gomes MP. The risk of venous thromboembolic disease associated with adjuvant hormone therapy for breast carcinoma: a systematic review. *Cancer* 2004;101:439-49.
36. Bern MM, Lokich JJ, Wallach SR et al. Very low doses of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters. *Ann Intern Med* 1990;112:423-8.
37. Monreal M, Alastrue A, Rull M et al. Upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients with venous access devices – prophylaxis with a low molecular weight heparin (Fragmin). *Thromb Haemost* 1996;75:251-3.
38. Lee AY, Levine MN, Baker RI et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349:146-53.
39. Lee AY, Rickles FR, Julian JA et al. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *J Clin Oncol* 2005;23:2123-9.

RNA-interferens – vejen til individualiseret genetisk medicin

Lektor Thomas Juhl Corydon & lektor Jacob Giehm Mikkelsen

Aarhus Universitet, Institut for Human Genetik

Når Nobelprisen i medicin/fysiologi 2006 i denne uge tildeles *Andrew Fire & Craig Mello*, sker det på baggrund af deres epokegørende studier af geners regulering i rundormen *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*) [1]. Der kan synes langt fra rundorme og bonede gulve i Stockholm til medicinsk gennemslagskraft og relevans, men *Fire & Mellors* opdagelser har intet mindre end revolutioneret molekylærgenetisk forskning og har for længst tiltrukket klinikerens opmærksomhed verden over. At prisen gives nu – kun otte år efter publiceringen af det oprindelige studium – er ganske usædvanligt og viser med al tydelighed vigtigheden af rundormens afslørede hemmeligheder.

Med *C. elegans* som eksperimentielt modelsystem søgte *Fire & Mello* at belyse de mekanismer, der regulerer strømmen af genetisk information i celler. De var specielt optaget af, at udtrykket af gener i rundormens celler tilsyneladende kunne nedreguleres af kunstigt tilførte RNA-molekyler. Ifølge molekylærbiolegiens centrale dogme afkodes cellens genetiske information i form af dobbeltstrenget DNA til enkeltstrenget messenger-RNA (mRNA) – cellens budbringer af genetisk information – der processeres og transportes ud af cellekernen og translateres til protein i cellens cytoplasma.

Fire & Mello fandt til deres store overraskelse, at geners udtryk i *C. elegans* meget effektivt kunne nedreguleres eller helt slukkes ved at indføre dobbeltstrenget RNA i rundormens cel-

ler [1]. Dette var ikke en opdagelse blot for de specielt indviede i *C. elegans*-biologien, men også den første iagttagelse hos dyr af RNA-interferens (eller RNAi), en evolutionært konserveret og sekvensspecifik mekanisme for posttranskriptionel regulering af geners aktivitet. Planteforskere havde tidligere identificeret en lignende mekanisme i planter [2], og man har i nyere studier påvist, at RNAi har betydning for geners regulering i mange, hvis ikke alle, eukaryote organismer [3].

Hvorfor nu al den opmærksomhed? Svaret er todelte:

1) Opdagelsen af RNAi kaster helt nyt lys på vores genom og udvikling af genetiske sygdomme. Rækken af genetiske sygdomme, der skyldes fejl i proteinkodende gener, er som bekendt meget lang, og for mange sygdomme er de molekylærgenetiske årsager nøje beskrevet. Er det muligt, at genetiske sygdomme kan skyldes geners fejlregulering som følge af fejl i RNAi-maskineriet, eller at RNAi-processer kan have en supplerende rolle i sygdomsudvikling? Vi kender stadig ikke det præcise svar, men ved i dag, at nedsatte niveauer af visse dobbeltstrengede RNA-molekyler (såkaldt miRNA), der afkodes fra distinkte loci i vores genom, synes at korrelere med udvikling af adenokarcinomer (f.eks. kolorektal adenokarcinom) og kronisk lymfatisk leukæmi. Det foreløbige estimat forudsiger, at ca. 30% af vores gener reguleres af miRNA-molekyler via cellens RNAi-apparat. 2) De åbenlyse terapeutiske muligheder i RNAi er måske den væsentligste årsag til den store interesse ikke mindst fra den molekylærmedicinske verden og lægemiddelindustrien. I et tal af in vitro- og in vivo-studier har man allerede påvist, at dobbeltstrenget RNA-sekvens specifikt kan slukke for gener og dermed forhindre produktion af