

Hyperkoagulation og cancer

Nye muligheder for terapi

Reservelæge Jakob Lykke & professor Hans Jørgen Nielsen

H:S Hvidovre Hospital, Gastroenheden, Kirurgisk sektion

Resumé

Den øgede forekomst af venøse tromboembolier ved cancersygdom er velkendt, men sammenhængen er ikke klarlagt i detaljer. Nyere resultater peger på, at en række komponenter i koagulationssystemet deltager i vækst og spredning af cancer. Herunder er det vist, at den primære aktivator af koagulationssystemet, *tissue factor* (TF) spiller en central rolle. En række iatrogene forhold, herunder kirurgi og postoperative infektioner, aktiverer koagulationssystemet yderligere formentlig med risiko for efterfølgende vækst og spredning af reciduale cancerceller. Den løbende udredning af sammenhængen mellem hyperkoagulation og cancer har givet håb for nye behandlingsmodaliteter. Præliminære resultater, kliniske fra projekter med fraktioneret heparin og eksperimentelle fra projekter med modaliteter rettet mod reguleringen af TF, er lovende.

Den øgede risiko for venøse tromboembolier (VTE) hos cancerpatienter er velkendt [1, 2]. Således optræder dyb vентrombose (DVT) klinisk hos op mod 25% af patienterne efter stillet diagnose [2], og VTE, oftest i form af lungeemboli, regnes for at være den næsthøypigste dødsårsag efter død af primærsygdom [3]. Efter idiopatisk DVT er den samlede toårige risiko for at få en række cancerformer opgjort til ca. 10% [4], og hvis der opstår cancersygdom inden for et år efter påvist VTE, er det forbundet med forhøjet risiko for spredning [5]. Den kliniske sammenhæng mellem cancersygdom og koagulationsforstyrrelser underbygges af, at der tillige er påvist opregulering af en række koagulationsmarkører ved cancersygdom [6, 7]. Herunder er det vist, at den primære aktivator af koagulationssystemet, *tissue factor* (TF), spiller en central rolle for den tumorinducerede angiogenese [7-12].

I tidligere studier har man vurderet om tromboseprofylakse var forbundet med bedre overlevelse hos cancerpatienter, men resultaterne har været varierende [13]. Resultater fra prækliniske studier har vist, at heparin kan hæmme den tumorinducerede angiogenese og derved potentielt hæmme cancervækst og spredning [14-16]. Resultaterne fra kliniske studier [17-20] og enkelte metaanalyser [21, 22] peger desuden på, at heparin øger overlevelsen hos cancerpatienter. Samtidige resultater fra en række eksperimentelle studier har vist, at TF-relateret terapi kan hæmme vækst og spredning af cancerceller, bl.a. via hæmning af den tumorinducerede angiogenese [23-25].

Nærværende oversigtsartikels formål er at opdatere den aktuelle viden om den mulige sammenhæng mellem hyperkoagulation og cancer samt give en oversigt over fremtidige behandlingsmuligheder af cancer rettet mod regulering koagulationssystemet.

Metode

Litteraturen er fundet på MEDLINE og i The Cochrane Library ved søgninger foretaget i januar 2002 og gentaget i juli 2003 med søgeordene: *human, cancer, heparin, metastasis, anti-coagulant, thrombosis, thrombin, fibrin*, TF, TFPI, TAT, PAP, uPA, uPAR og PAI-1.

Kun engelsksproget litteratur er inkluderet.

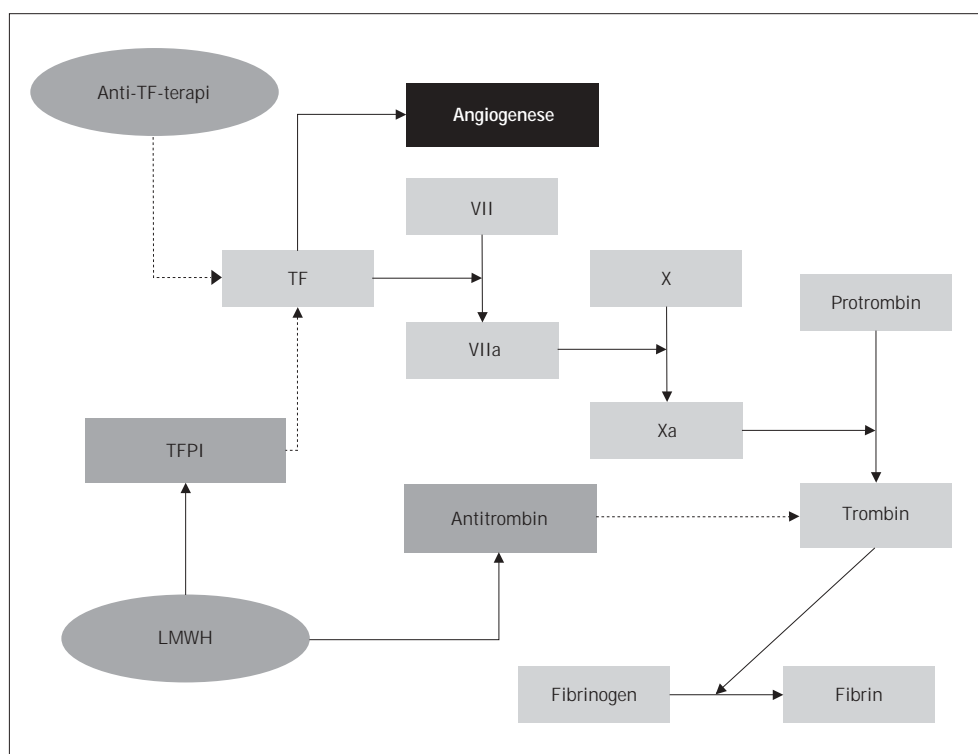
Koagulationsforstyrrelser hos cancerpatienter

Opregulering af koagulationssystemet ved cancer er primært en følge af øget TF-ekspression [7, 8, 11, 12, 26]. TF er et membranbundet glykoprotein, som aktiverer faktor (F) VII (FVIIa), hvorved koagulationskaskaden igangsættes med dannelsen af trombin, som omdanner fibrinogen til fibrin [7] (**Figur 1**).

Normalfysiologisk forekommer TF-ekspressionen på endotelcellerne i forbindelse med opretholdelse af hæmostasen. Ved nogle cancerformer ses der opregulering af TF-ekspression på endotelcellerne samt ekspresion på både cancerceller og monocytter [7, 26]. Ud over cancermedieret aktivering spiller kirurgi formentlig en afgørende rolle ved yderligere aktivering af koagulationssystemet. Således har cancerpatienter, der gennemgår kirurgi, øget risiko for at få VTE, både umiddelbart postoperativt og i de efterfølgende uger [27]. Dette understreges af en påvist opregulering af en række koagulationsmarkører [6, 28], herunder TF, i forbindelse med kirurgi [28]. Desuden kan perioperative komplikationer og procedurer, bl.a. postoperative bakterielle infektioner og blodtransfusion, aktivere både koagulationssystemet og den tumorinducerede angiogenese. Dette medfører øget risiko for DVT ved postoperativ infektion [29] og øget ekspresion af det angiogenesestimulerende molekyle vaskulær endotelial vækstfaktor (VEGF) ved blodtransfusion [30]. Kombinationen af blodtransfusion og efterfølgende postoperativ infektion medfører dårligere prognose ved cancer [31]. Endvidere kan læsioner af karendotelet ved anlæggelse af centralt venekateter (CVK) og brug af kemoterapi aktivere koagulationen. Endelig øger kar-kompromittering ved tumorbækst, abnorm kardannelse ved tumorinduceret angiogenese og immobilisering risikoen for VTE [1].

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Figur 1. Skematisk fremstilling af dele af koagulationskaskaden. Aktivering er vist ved ubrudte streger, inaktivering ved stiplede. *Tissue factor* (TF) aktiverer FVII (FVIIa), som aktiverer FX (FXa) hvorved protrombin omdannes til trombin, som omdanner fibrinogen til fibrin. Derudover opregulerer TF direkte den vaskulære endoteliale vækstfaktor (VEGF), hvorved angiogenesen aktiveres. Lavmolekylært heparin (LMWH) hæmmer koagulationen ved aktivering af antitrombin, hvorved trombin inaktiveres. Desuden er LMWH vist at kunne aktivere *tissue factor pathway inhibitor* (TFPI), hvorved TF hæmmes. Terapi rettet mod TF hæmmer koagulationskaskade og angiogenese.



Koagulationssystemets mulige rolle ved cervækst

Resultater fra de senere års forskning har vist, at det fibrinolytiske system spiller en central rolle ved flere cancerformer; urokinaseplasminogenaktivator (uPA), dets receptor (uPAR) og hæmmer (PAI-1) er korreleret til invasion og migration ved forskellige cancertyper [32]. Der er bl.a. vist sammenhæng mellem uPA/uPAR- og PAI-1-ekspressionen og prognosen ved mammacancer [33], kolorektalcancer (KRC) [34] og ovariecancer [35]. Samtidig er der fremkommet resultater, der har vist en opregulering af dele af koagulationssystemet ved cancer [4, 7]. Det er således vist, at trombinekspressionen er opreguleret ved småcellet lungecancer (SCLC), renalcellekarcinom og malignt melanom, men ikke ved KRC [36, 37]. Det er bl.a. derfor foreslået, at cancer kan opdeles i trombin- eller uPA-generende typer [4]. En sådan opdeling kan medvirke til at forklare de forskellige resultater fra tidligere forsøg med vitamin K-antagonister [13], hvor eksempelvis warfarin viste effekt ved SCLC [13], men ikke ved KRC [38].

TF er fundet at være korreleret til malignitetsgrad [11, 12] og prognose [8], og det er vist, at TF spiller en central rolle ved cancerinduceret angiogenese [9, 10], primært via en direkte, koagulationsuafhængig aktivering af VEGF, men også via en opregulering af trombin [7, 39].

Heparin som mulig anticancerterapi

Ufraktioneret heparin (UFH) og fraktioneret heparin, også kaldet lavmolekylært heparin (LMWH), som dannes ved spaltning af UFH, anvendes som tromboseprofylakse. Heparin virker antitrombotisk ved at aktivere antitrombin (AT),

hvorved trombin inaktiveres (Figur 1). Derudover har LMWH en selektiv inhibitorisk virkning over for aktiveret FX (FXa). I dag anbefales LMWH som tromboseprofylakse ved kirurgi dels pga. en lavere bivirkningsprofil, herunder blødninger, og dels pga. den nemmere subkutane administrationsform [40].

I eksperimentelle forsøg er der vist flere mulige anticancer-effekter af heparin. I tillæg til at heparin hæmmer fibrindannelsen via trombininaktivering og derved potentielt hæmmer adhæsionen af cirkulerende cancerceller, er det vist, at heparin kan forhindre proliferation og migration af cancerceller [15]. Desuden er det vist, at heparin kan hæmme angiogenesen [16], dels via en hæmning af trombin, men også via aktiveringen af *tissue factor pathway inhibitor* som hæmmer TF (Figur 1). Endelig er det vist, at heparin er medvirkende til reguleringen af fibrinolytiske enzymer, som er essentielle for invasion af cancerceller [7, 32, 33].

Den hyppige forekomst af VTE hos cancerpatienter og den forhøjede risiko for VTE i det postoperative forløb, der har ført til generel anvendelse af perioperativ tromboseprofylakse, har gjort det muligt at vurdere en evt. overlevelses-effekt af heparin hos cancerpatienter. *Kakkar et al* [17] viste hos 331 patienter opereret for forskellige cancerformer, at der hos en gruppe (n = 163), som havde modtaget tromboseprofylakse i form af heparin, var en signifikant forbedret treårsoverlevelse. Samtidig var der i den ikkeheparinbehandlede gruppe signifikant flere dødsfald som følge af metastaserende cancer. I et randomiseret studie (n = 603) kunne der ikke påvises effekt af taxol til patienter med KRC [18]. Efterfølgende analyser viste imidlertid, at over halvdelen (n = 329) i de to grupper samtidig

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

havde modtaget heparin som tromboseprofylakse, og at disse havde en signifikant forbedret femårsoverlevelse. *Lebeau et al* [19] viste prospektivt, at der hos 277 SCLC-patienter, som alle fik standardkemoterapi, og hvor halvdelen af patienterne modtog fem ugers tromboseprofylakse med heparin, var signifikant forbedret overlevelse i den heparinbehandlede gruppe.

Siragusa et al [21] viste i en metaanalyse, at LMWH var signifikant bedre end UFH til at forhindre rekurrente VTE. I subgruppen af cancerpatienter fandtes en signifikant bedre overlevelse i den gruppe, der modtog LMWH, end i den gruppe, der modtog UFH. Forskellen kunne ikke udelukkende tilskrives LMWH's antitrombotiske effekt, hvilket førte til den konklusion, at LMWH kan have anticancereffekt uafhængigt af dets antitrombotiske effekt. Resultatet understøttes af en efterfølgende metaanalyse [22] (n = 3.851), hvor patienterne modtog LMWH eller UFH i 5-10 dage efterfulgt af peroral vitamin K-antagonist. I subgruppen af cancerpatienter (n = 629) blev 306 patienter behandlet med LMWH, i denne gruppe døde 46, og 323 blev behandlet med UFH, i denne gruppe døde 71 inden for tre måneder svarende til en oddsratio på 0,61, en forskel der fortsat eksisterede efter seks måneders observation.

TF-associeret anticancerterapi

Mindst tre forskellige anticancereffekter undersøges eksperimentelt: inaktiveret FVII (FVIIai), TF-antistoffer og rekombinant TF fusioneret med et andet aktivt molekyle. Præliminære resultater har vist, at FVIIai kompetitivt binder sig til TF og derved forhindrer binding og aktivering af frit FVII. *Hu & Garen* [24] har i et kontrolleret forsøg givet FVIIai til mus med prostatacancer. I kontrolgruppen sås fortsat vækst og metastasering af tumoren, mens der i interventionsgruppen sås hæmning af vækst og metastasering i op til 200 dage. *Francis et al* [23] gav det humane TF-antistof concavalin-A (Con-A) til mus med humant melanom. Con-A blev givet i varierende koncentrationer, hvorefter der sås omvendt proportionalitet mellem forekomsten af spredning til lungerne og glandlerne og koncentrationen af Con-A. I et tredje studie blev fibronectin [25], et molekyle med høj ekspresion i tumorkar, brugt som angrebepunkt. Et molekyle med affinitet for fibronectin blev fusioneret med TF og derefter injiceret i hamstere med forskellige tumorformer. Det fusionerede molekyle blev koncentreret i tumorkarrene og inducerede koagulation med efterfølgende nekrose af tumoren. Komplet tumoreradikation blev observeret i 30% af tilfældene. Toksiciteten var lav, hvilket ifølge forfatterne giver mulighed for højere dosering.

Diskussion og konklusion

Sammenhængen mellem hyperkoagulation og cancer kommer klinisk til udtryk ved øget risiko for VTE ved både diagnosticeret og udiagnosticeret cancer [7]. Risikoen kan forstærkes af en række iatrogene forhold, herunder kirurgi,

postoperative bakterielle infektioner, kemoterapi og muligvis blodtransfusion [6, 28, 29]. Samstemmende resultater peger på, at koagulationssystemet spiller en central rolle ved forskellige cancertyper [5, 7, 8], og det er muligt, at yderligere aktivering af koagulationssystemet bidrager til øget vækst og disseminering, men den præcise sammenhæng er fortsat ikke fuldt afklaret. En intensiveret forskning er ønskelig bl.a. for at belyse samspelet mellem koagulationssystemet og cancer i detaljer, samt belyse betydningen af forhold som kirurgi, blodtransfusion, infektion og immobilisering.

Heparins mulige anticancervirkninger mangler fortsat at blive afklaret i detaljer. Foreliggende positive studier skærper dog interessen [16-21], og heparins anticancereffekt kan relativt sikkert efterprøves i prospektive, randomiserede studier. Disse bør udføres således, at heparins mulige anticancervirkninger afprøves uafhængigt af kemoterapi og strålebehandling. De bør designes, så patienter med en enkelt cancertype randomiseres til konventionel behandling med eller uden heparin. Sådanne studier vil højst sandsynligt give forskellige resultater som udtryk for de forskellige cancerformers heterogenitet. Det må derfor forventes, at heparin kun er effektiv ved nogle cancerformer. Ud fra de foreliggende resultater [13, 17, 21] bør LMWH anvendes. Endelig bør det bemærkes, at den eksisterende LMWH er fraktioneret mhp. antitrombotisk optimering. Det er derfor tænkeligt, at man i fremtiden bliver i stand til at fraktionere heparin til anticancerterapi, hvis man kan isolere det eller de epitoper, der har specifik virkning.

Præliminære resultater med TF-relateret terapi er lovende [23-25]. En sådan terapi kan forhåbentlig reducere aktiveringen af koagulationssystemet og den tumorinducerede angiogenese, hvorved cancervækst og spredning teoretisk kan hæmmes. Desuden vil en sådan terapi muligvis kunne forhindre VTE hos den gruppe cancerpatienter, hvor heparin har vist sig ineffektiv. Det er dog nødvendigt med yderligere eksperimentelle studier, inden egentlige behandlingsstudier kan iværksættes. Hvis LMWH- og/eller TF-relateret terapi viser sig effektiv over for cancer, giver det mulighed for et nyt »angrebepunkt« i cancerbehandlingen. Sådanne modaliteter vil kunne indgå i en fremtidig multimodal individuel behandlingsstrategi af cancerpatienter.

Korrespondance: *Jakob Lykke*, Kirurgisk Immunologisk Laboratorium, Gastroenheden, Kirurgisk sektion, Afsnit 435, H:S Hvidovre Hospital, DK-2650 Hvidovre. E-mail: jly@dadlnet.dk

Antaget: 19. januar 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Prandoni P, Piccioli A, Girolami A. Cancer and venous thromboembolism: an overview. *Haematologica* 1999;84:437-45.
2. Ornstein DL, Zacharski LR. Cancer, thrombosis, and anticoagulants. *Curr Opin Pulm Med* 2000;6:301-8.
3. Letai A, Kuter DJ. Cancer, coagulation, and anticoagulation. *Oncologist* 1999;4:443-9.
4. Zacharski L. Anticoagulants in cancer treatment: malignancy as a solid phase coagulopathy. *Cancer Lett* 2002;186:1.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

5. Sorensen HT, Mellemkjaer L, Olsen JH et al. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000;343:1846-50.
6. Iversen LH, Thorlacius-Ussing O. Relationship of coagulation test abnormalities to tumour burden and postoperative DVT in resected colorectal cancer. *Thromb Haemost* 2002;87:402-8.
7. 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.
8. Lykke J, Nielsen HJ. The role of tissue factor in colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2003;29:417-22.
9. Abdulkadir SA, Carvalho GF, Kaleem Z et al. Tissue factor expression and angiogenesis in human prostate carcinoma. *Hum Pathol* 2000;31:443-7.
10. Koomagi R, Volm M. Tissue-factor expression in human non-small-cell lung carcinoma measured by immunohistochemistry: correlation between tissue factor and angiogenesis. *Int J Cancer* 1998;79:19-22.
11. 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.
12. 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.
13. Hejna M, Raderer M, Zielinski CC. Inhibition of metastases by anticoagulants. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:22-36.
14. Rao LV, Ezbani M. Active site-blocked activated factor VII as an effective antithrombotic agent: mechanism of action. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; 11 (suppl 1) 9:S135-S143.
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. Norrby K. 2.5 kDa and 5.0 kDa heparin fragments specifically inhibit microvessel sprouting and network formation in VEGF165-mediated mammalian angiogenesis. *Int J Exp Pathol* 2000;81:191-8.
17. Kakkar Ajay K, Hedges AR, Williamson RCN et al. Perioperative heparin therapy inhibits late death from metastatic cancer. *Int J Oncology* 1995;6:885-8.
18. Kingston RD, Fielding JW, Palmer MK. Peri-operative heparin: a possible adjuvant to surgery in colo-rectal cancer? *Int J Colorectal Dis* 1993;8:111-5.
19. Lebeau B, Chastang C, Brechot JM et al. Subcutaneous heparin treatment increases survival in small cell lung cancer. "Petites Cellules" Group. *Cancer* 1994;74:38-45.
20. Von Tempelhoff GF, Dietrich M, Niemann F et al. Blood coagulation and thrombosis in patients with ovarian malignancy. *Thromb Haemost* 1997;77: 456-61.
21. 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.
22. Hettiarachchi RJ, Smorenburg SM, Ginsberg J et al. Do heparins do more than just treat thrombosis? The influence of heparins on cancer spread. *Thromb Haemost* 1999;82:947-52.
23. Francis JL, Amirkhosravi A. Effect of antihemostatic agents on experimental tumor dissemination. *Semin Thromb Hemost* 2002;28:29-38.
24. Hu Z, Garen A. Targeting tissue factor on tumor vascular endothelial cells and tumor cells for immunotherapy in mouse models of prostatic cancer. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2001;98:12180-5.
25. Nilsson F, Kosmehl H, Zardi L et al. Targeted delivery of tissue factor to the ED-B domain of fibronectin, a marker of angiogenesis, mediates the infarction of solid tumors in mice. *Cancer Res* 2001;61:711-6.
26. Lwaleed BA, Chisholm M, Francis JL. The significance of measuring monocyte tissue factor activity in patients with breast and colorectal cancer. *Br J Cancer* 1999;80:279-85.
27. Rasmussen MS. Preventing thromboembolic complications in cancer patients after surgery: a role for prolonged thromboprophylaxis. *Cancer Treat Rev* 2002;28:141-4.
28. Carson SD, Haire WD, Broze GJ, Jr et al. Lipoprotein associated coagulation inhibitor, factor VII, antithrombin III, and monocyte tissue factor following surgery. *Thromb Haemost* 1991;66:534-9.
29. Torngren S, Hagglund G, Molin K et al. Postoperative deep venous thrombosis and infectious complications. A clinical study of patients undergoing colo-rectal surgery. *Scand J Infect Dis* 1980;12:123-7.
30. Werther K, Christensen IJ, Nielsen HJ. The association between preoperative concentration of soluble vascular endothelial growth factor, perioperative blood transfusion, and survival in patients with primary colorectal cancer. *Eur J Surg* 2001;167:287-92.
31. Mynster T, Christensen IJ, Moesgaard F et al. Effects of the combination of blood transfusion and postoperative infectious complications on prognosis after surgery for colorectal cancer. Danish RANX05 Colorectal Cancer Study Group. *Br J Surg* 2000;87:1553-62.
32. Dano K, Romer J, Nielsen BS et al. Cancer invasion and tissue remodeling – cooperation of protease systems and cell types. *APMIS* 1999;107:120-7.
33. Grondahl-Hansen J, Peters HA, van Putten WL et al. Prognostic significance of the receptor for urokinase plasminogen activator in breast cancer. *Clin Cancer Res* 1995;1:1079-87.
34. Brunner N, Nielsen HJ, Hamers M et al. The urokinase plasminogen activator receptor in blood from healthy individuals and patients with cancer. *APMIS* 1999;107:160-7.
35. Sier CF, Stephens R, Bizik J et al. The level of urokinase-type plasminogen activator receptor is increased in serum of ovarian cancer patients. *Cancer Res* 1998;58:1843-9.
36. Meehan KR, Zacharski LR, Moritz TE et al. Pretreatment fibrinogen levels are associated with response to chemotherapy in patients with small cell carcinoma of the lung: Department of Veterans Affairs Cooperative Study 188. *Am J Hematol* 1995;49:143-8.
37. Zacharski LR, Memoli VA, Morain WD et al. Cellular localization of enzymatically active thrombin in intact human tissues by hirudin binding. *Thromb Haemost* 1995;73:793-7.
38. Zacharski LR, Henderson WG, Rickles FR et al. Effect of warfarin anticoagulation on survival in carcinoma of the lung, colon, head and neck, and prostate. Final report of VA Cooperative Study #75. *Cancer* 1984;53:2046-52.
39. Fernandez PM, Rickles FR. Tissue factor and angiogenesis in cancer. *Curr Opin Hematol* 2002;9:401-6.
40. Van den Belt AGM, Prins MH, Lensing AWA et al. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism (Cochrane Review). *The Cochrane Library Issue* 3, 2002. Oxford: Update Software.