

Kanser hastalarında düşük molekül ağırlıklı heparin'in sağkalım üzerine etkisi

The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with cancer

Mert SAYNAK, Vuslat YÜRÜT-ÇALOĞLU, Güliden BAYIR, Murat ÇALOĞLU, Cem UZAL

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Kanser ile venöz tromboemboli (VTE) gelişimi arasında iyi bilinen bir ilişki vardır. Yeni tanı alan tromboembolizm olgularının yaklaşık %20 kadarının malign hastalıkla ilişkili olduğu görülmektedir. Trombozun patogeneğinde ise tümör hücreleri, homeostatik sistem ve hasta özellikleri arasındaki kompleks ilişkiler sorumlu tutulmaktadır. Akut VTE'nin önlenmesinde ve tedavisinde başlıca dayanak antikoagülanlardır. Kanser hastalarında hastalık daha kötü seyretmekte ve sıklıkla tedaviler yanıtız kalabilmektedir. Son dönemlerde kanser hastalarında düşük molekül ağırlıklı heparinin (DMAH) sağkalım üzerine etkisini değerlendiren randomize çalışmalarda özellikle hastalığı ilerlememiş hastaların tedaviden faydalandığı gösterilmektedir. Bununla birlikte sonuçlar tartışmalıdır ve yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar sözcükler: Antikoagülan/yan etki; heparin, düşük molekül ağırlıklı; neoplazi/komplikasyon/ilaç tedavisi; sağkalım araştırması; venöz tromboz/ilaç tedavisi/etioloji.

The association between cancer and venous thromboembolism (VTE) is well established. Of all new venous thromboembolism, approximately 20% are associated with active malignancy. In these cases, the pathogenic mechanisms of thrombosis involve a complex interaction between tumour cells, the haemostatic system, and characteristics of the patient. Anticoagulants are the mainstay therapy for the prevention and treatment of acute VTE. The natural history of VTE is more aggressive and anticoagulant treatment failure is more frequent in cancer patients than in patients without cancer. Recently, the results of new prospective randomized clinical trials to evaluate the effect of low-molecular-weight heparin on cancer survival have become available. The results suggest a benefit from treatment, particularly in patients with nonadvanced disease. However, these results are not conclusive and require further research.

Key words: Anticoagulants/adverse effects; heparin, low-molecular-weight; neoplasms/complications/drug therapy; survival analysis; venous thrombosis/drug therapy/etiology.

Tromboembolizm, malign hastalıkların sık karşılaşılan komplikasyonlarından biridir. Klinik tablo venöz tromboemboli'den (VTE) dissemine intravasküler koagülopatiye veya arteriyel emboliye kadar değişebilir. Kanser hastalarında %3.8 ile %30.7 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir.^[1]

Kanser hastalarında kan koagülasyonunun aktivasyonu, birçok faktöre bağlı karmaşık bir olaydır. Akut-faz reaksiyonu, paraprotein üretimi, inflamasyon, nekroz ve hemodinamik bozukluklarının yanısıra, radyoterapi ve kemoterapi gibi tedaviler de bu sistemi harekete geçirilebilmektedir. Bunun-

la birlikte, tümör hücreleri tarafından salgılanan protrombotik maddelerin asıl önemli rolü oynadığı düşünülmektedir.

Kanser hastalarında, VTE gelişimi ile ilişkili bir takım risk faktörleri de belirlenmiştir. Malign hastalığa sahip 507 hasta içeren bir çalışmada; hastanede yatarak tedavi, daha önce derin ven trombozu (DVT) geçirilmiş olması, ailede DVT hikayesi, kemoterapi (KT) uygulanması, CRP yüksekliği gibi faktörler bulunan hastalarda VTE gelişme oranı %72, bu faktörlerinin hiçbirine sahip olmayan hastalarda VTE gelişme oranınının %2.3 olduğu bildirilmiştir.^[2]

I. Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparin ve Kanser Hastalarındaki Sağkalım

Kanser hastalarında tanı sırasında veya hastalık boyunca ortaya çıkabilen tromboembolik hastalık, kötü prognoz işareti olarak kabul edilmektedir. Sorensen ve ark.,^[3] tanı sırasında kanserle birlikte trombozu olan hastaların uzun dönem sağkalım oranlarının olmayanlara göre daha kötü olduğunu göstermiştir.

Son dönemde, antikoagulan ilaçların kanser hastalarında sonuçları etkileyen bir rol oynayabileceği ve düşük molekül ağırlıklı heparinin (DMAH) malign hastalıklarda sağkalımı etkileyebileceğini gösteren bir takım kanıtlar elde edilmiştir.^[4-7]

II. Derin Ven Trombozu Tedavisini Değerlendiren Metaanalizler

Metaanalizlerin geriye dönük değerlendirmeleri ile kanser hastalarında antitrombotik tedavinin rolü konusunda ilginç sonuçlara ulaşılmıştır.^[8-11] Çalışmalarda tromboz tedavisi için intravenöz fraksiyone olmayan heparin ya da subkutan DMAH preparatları kullanılmıştır. Hastaların %10-15'inde trombozun malign hastalığa ikincil olarak ortaya çıktığı belirlenmiştir. Derin ven trombozu tedavisine başlandıktan sonraki üçüncü ayda yapılan değerlendirme, kansere bağlı olmayan trombozlu hastalarda mortalite açısından fark olmadığını göstermiştir.^[8,11] Bu çalışmaların yalnız kanser hastalarını değerlendiren alt-grup analizlerinde, DMAH lehine anlamlı sağkalım farkı belirlenmiştir.

Ancak uzun dönem kanser mortalitesini değerlendirmek için planlanmış olmaması ve hastalara ait sağkalımı etkileyebilecek prognostik faktörlerin dağılımına dikkat edilmemesi çalışmaların eleştirilmesine sebep olmuştur. Yine de sonuçların umut verici olduğu belirtilmektedir.^[8,11]

III. Klinik Çalışmalar

1. FAMOUS Çalışması (Fragmin Advanced Malignancy Outcome Study):

FAMOUS Çalışması ilerlemiş malign hastalığa sahip hastalarda DMAH ile sağkalımın uzadığını gösteren ilk randomize, plasebo kontrollü, çift-kör olarak planlanmış çalışmadır.^[4] Bu çalışmaya, dahil edilen ileri evre katı tümöre sahip 385 hasta,

standart kanser tedavilerine ek olarak, bir yıl boyunca ya da ölüme kadar, günde bir doz 5000 IU DMHA dalteparin ya da plasebo amaçlı salin infüzyonu uygulanan tedavi kollarına randomize edilmiştir. Sonuçta, 1, 2 ve 3 yılda gruplar arasında anlamlı sağkalım farkı görülmemiştir (p=0.19). Bununla birlikte, araştırmacılar 17 aydan uzun yaşayan iyi prognozlu hastaları içeren alt-grup analizinde, plasebo grubunda 24 ay olan medyan sağkalım süresinin dalteparin grubunda 43 aya uzadığını bildirmişlerdir. Bu iyi prognozlu hasta grubunda iki ve üç yıllık sağkalım oranları dalteparin verilen hastalarda daha iyi bulunmuştur (p=0.03).^[4]

2. CLOT Çalışması (Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin vs Oral Anti-coagulant Therapy):

CLOT Çalışması ile başvuruda akut semptomatik tromboembolik hastalığı olan kanser hastalarında tromboembolik olay gelişmesinin önlenmesinde DMHA tedavisi ile oral antikoagulan (OAK) tedavi karşılaştırılmıştır.^[5] Bu çalışmada tüm hastalara 5-7 gün tam tedavi dozunda (200 IU/kg, sc) dalteparin uygulanmıştır. Tam doz dalteparin tedavisine bir ay devam edildikten sonra %20-25 doz azaltması yapılarak tedavi altı aya tamamlanmıştır. Diğer gruba ise kısa süreli dalteparin tedavisi sonrası, INR (international normalized ratio) 2-3 arasında tutulacak şekilde altı ay antikoagulan OAK uygulanmıştır.^[5]

İki grup arasında bir yıllık sonuçlarda anlamlı fark saptanmamıştır. Bununla birlikte randomizasyon sırasında uzak yayılım bulgusu olmayan (iyi prognoz beklenen) hasta alt-grubunda, altı ay DMHA verilen grup lehine bir yıllık sağkalım avantajı belirlenmiştir. Oral antikoagulan kullanan hasta grubundaki hastaların yalnız %64'ünün buna karşılık dalteparin grubundaki hastaların %80'inin hayatta olduğu bildirilmiştir (p=0.03). Dalteparin grubunda akciğer kanseri tanılı hasta sayısı daha azdır. Akciğer kanseri tanılı hastalar analiz dışı tutulduğunda da dalteparin grubundaki fayda oranı anlamlı kalmıştır (p=0.02). Uzak yayılımı olan hasta grubunda ise mortalite riski açısından iki tedavi grubu arasında fark saptanmamıştır (p=0.46). Tüm çalışma grubunda yapılan değerlendirmede ise dalteparin lehine anlamlı sağkalım

farkı belirlenmiştir ($p=0.02$). Regresyon analizinde metastaz olmayan hasta grubunda dalteparin için istatistiksel olarak anlamlı tedavi etkisi belirlenmiştir ($p=0.02$). Uzak yayılımı olan hasta grubunda bu etki saptanmamıştır ($p=0.24$). Bu çalışma kanser hastalarında DMAH kullanımının sağkalıma olumlu etkisini ve iyi prognozlu hasta grubunda sağkalım farkının daha büyük olacağını desteklemektedir.

3. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Çalışması:

Altınbaş ve ark.,^[6] küçük hücreli akciğer kanseri tanılı 84 hastayı, 18 hafta süreyle standart KT (siklofosamid, epirubisin ve vinkristine) ve aynı KT'nin günde tek doz 5000 IU sc dalteparin ile kombine edildiği iki tedavi koluna randomize etmişlerdir. Tümör yanıt oranları, KT ile DMAH verilen hastalarda daha yüksek bulunmuş ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlılık eğilimi yansıttığı belirtilmiştir (%42.5'e karşı %69.2; $p=0.07$).

Alt-grup analizinde sınırlı evre hastalığı olan hastalarda ise iki grup arasındaki farkın anlamlı olduğu görülmektedir ($p=0.02$). Buna ek olarak, progresyonsuz sağkalım süresinin medyan değeri DMAH uygulanan hastalarda evreye bakılmaksızın daha uzun bulunmuştur (6 aya karşı 10 ay; $p=0.01$). Bu çalışma, DMAH'in antitrombotik aktivitesine ek olarak, kanser hücrelerine karşı biyolojik etkisi de olabileceğini akla getirmektedir.

4. Malt Çalışması (Malignancy and Low Molecular Weight Heparin Therapy):

Klerk ve ark.,^[7] VTE'ye ait bulgusu olmayan 302 katı tümörlü hastayı altı hafta süresince DMAH (nadroparin) ya da plasebo uygulanan iki kola olarak randomize etmişlerdir. Nadroparin iki hafta süresince tedavi dozunda ve sonraki dört hafta ise doz yarıya düşürülerek uygulanmış ve bu grupta sağkalım ihtimali daha yüksek bulunmuştur ($p=0.021$). Sağkalım beklentisi altı aydan uzun olan hastalarda ise bu katkı daha belirgin olarak ortaya çıkmıştır ($p=0.01$).

IV. DMAH'in Anti Tümör Etkisinin Biyolojik Temeli

Klinik çalışmaların sonuçları, DMAH'in kanser hastalarında sağkalımı artırdığı ve bu etkinin

en fazla iyi prognozlu hasta grubunda ortaya çıktığını düşündürmektedir. Bu gözlemlerin altında yatan biyolojik mekanizmaları açıklamak için bir takım teoriler ortaya atılmıştır.

1. Ölümcül Tromboembolik Hastalığın Önlenmesi:

Olası açıklamalardan birinin DMAH'in sessiz fakat ölümcül seyreden tromboembolik hastalığı engellemesi olabileceği belirtilmektedir.^[12] Ancak bu teori, çalışmalardaki aktif uygulama süresinden sonra sağkalım eğrisindeki devamlılığı açıklayamamaktadır.

2. Koagülasyon Proteazları:

Tümör çevresinde trombin, aktive faktör X ve aktive faktör VII üretilmekte ve bu proteazların reseptörleri, epitelyal tümör hücreleri üzerinde bulunmaktadır. Proteaz reseptörlerinin koagülasyon proteazları tarafından stimülasyonu tümör fenotipini değiştirerek, tümör büyümesi, metastaz kabiliyeti ve anjiyogenez artışına yol açabilir.^[13,14] Pıhtılaşmanın engellenmesi tümör proteazlarını azaltarak kanser progresyonunu engelleyebilir.

3. Direkt Antitümöral Etkiler:

Heparinin potansiyel antitümöral etkisini açıklamaya yönelik antianjiyogenez, tümör apoptozunun indüksiyonu ve tümör hücre adezyonunun önlenmesi gibi çeşitli mekanizmalar değerlendirilmiştir.

a) Heparinaz ve Antianjiyogenik Etkiler:

Folkman ve ark.nın^[15] çalışmasında kortikosteroidler ile kombine edilmiş fraksiyone olmayan heparinin tümör ekilmiş deney hayvanlarında antianjiyogenik etkisi gösterilmiştir. Ekzojen verilen heparin, tümörün büyük miktarlarda salgıladığı heparinaz aktivitesini nötralize etmektedir.

Hasan ve ark.,^[16] heparin oktasakkaridlerinin *in vivo* ortamda anjiyogenezisi inhibe ettiğini bildirmişlerdir.

b) Apoptoz:

Son dönemde yapılan çalışmalar, deneysel modellerde DMAH'in apoptoza yol açabileceğini göstermiştir. Hücrel heparin üretme yeteneği ol-

mayan mürine melanom hücre B16 F10 soyu kullanılarak yapılan bir *in vivo* deneyde fraksiyone olmayan heparin ve DMAH'in tümör büyümesi, anjiyogenez ve apoptoz ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Fraksiyone olmayan heparin hayvanlara uygulandığında tümör büyümesi, anjiyogenezis ya da apoptozis üzerine etkisi gözlenmemiş, bunun aksine DMAH uygulanması ile 21. günde tümör büyümesinin anlamlı oranda azaldığı, kontrol hayvanlarıyla karşılaştırıldığında tümör anjiyogenezinin yaklaşık %50 oranında azaldığı ve apoptozun yaklaşık dört kat indüklendiği görülmüştür.^[17]

Bu çalışmanın sonuçları apoptozun, klinik çalışmalardaki gözlemlerin açıklamalarından biri olabileceğini işaret etmektedir.

c) Adezyon ve Metastaz:

Heparinin hücre adezyonunu engellediği gösterilmiştir. Bu etki heparinin metastaz oluşumunun önlenmesindeki rolünü açıklayabileceği düşünülmektedir. Progresyon hücre yüzey glikozilasyonundaki değişim ile ilişkilidir. Yüksek oranda dallı şeker zincirleri ve/veya büyük miktarda müsün salgılayan tümörler yüksek oranda metastaz potansiyeline sahiptir.

P-selektin tümör hücreleri ile trombositler, lökositler ve endotel arasındaki etkileşime aracılık yapabilen bir vasküler reseptördür. Heparinin, P-selektinin doğal ligandlarına bağlanmasını bloke ederek tümör hücrelerinin trombositler ve diğer kan hücrelerine yapışmasını engellediği böylece metastaz oluşumunu önleyebildiği bildirilmektedir.^[18]

Heparinin ölümcül tromboemboliyi önlemesinin yanında tümör hücre büyümesi, adezyonu ve metastazlarını direkt olarak veya koagülasyon proteazları ya da P-selektin inhibisyonu yoluyla engellemesinin kanser hastalarında sağkalıma faydalı etkisinin mekanizmasını açıklayabileceği anlaşılmaktadır.

V. Kanserın Önlenmesinde Anitrombotik Ajanlar

Son dönemdeki gözlemler hiperkoagülablitenin malign hastalık gelişimine sebep olabileceğini

göstermektedir. Miller ve ark.^[19] 3052 sağlıklı erkekte hiperkoagülabl bulgularını değerlendirmiş ve 15 yıllık takip sonuçlarını bildirmişlerdir. Sonuçlar hiperkoagülabl bireylerde ölüm oranının normal koagülasyon durumu olan bireylere göre yaklaşık iki kat yüksek olduğunu göstermiştir. Bu çalışmanın bulgularında hiperkoagülabl hastalarda kansere bağlı ölüm oranının üç kat fazla olması dikkat çekicidir. Çalışmaya ilişkin açıklamalardan birincisi kanser belirlenmeden önce, mevcut küçük tümörün bireyi sistemik olarak hiperkoagülabl duruma yatkın hale getirebileceği; diğeri ise hiperkoagülabl durumun kanser gelişimine predispozisyon yaratabileceğidir.

Schulman ve ark.nın,^[20] DVT tanılı hastaları altı hafta ya da altı ay süre ile OAK (warfarin) kullanılan iki kola randomize etmişlerdir. Uzun süreli takip sonucunda, altı ay antikoagülan kullanan hasta grubunda yeni kanser gelişim ihtimali daha düşük bulunmuştur.

SONUÇ

Kanser hastalarında DMAH'in sağkalıma katkı sağlaması konusu açığa kavuşmuş değildir. Malignitenin seyri sırasında tromboembolik olay gelişen hastalarda prognoz kötüdür. Bununla birlikte dört güncel çalışmanın sonuçları özellikle ilerlemiş hastalığa sahip, fakat nispeten iyi prognozlu hastalarda DMAH'in sağkalıma etkisini desteklemektedir. Buna ek olarak antikoagülan tedavi kanserin önlenmesinde de rol oynayabilir. Çalışmalar hiperkoagülabl durumların kanserle ilişkili olduğunu göstermektedir. Yayınlar DMAH'in biyolojik etkisini vurgulamakla birlikte kesin mekanizma henüz açığa kavuşmamıştır.

Heparinin kanser hastalarında sağkalıma faydalı etkisi, ölümcül tromboembolinin önlenmesinin yanında; direk olarak koagülasyon proteazları yoluyla ya da P-selektin inhibisyonu ile tümör hücre büyümesi, adezyonu ve uzak yayılımı üzerine olan etkileri ile açıklanabilir. Güncel kılavuzlarda, sağkalım süresini uzatmak amacıyla DMAH ya da antikoagülanların kullanımı önerilmemektedir.^[21,22] Kanıtlar gelişim halindedir ve bu etkiyi değerlendiren yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Deitcher SR. Cancer-related deep venous thrombosis: clinical importance, treatment challenges, and management strategies. *Semin Thromb Hemost* 2003;29(3):247-58.
2. Kroger K, Weiland D, Ose C, Neumann N, Weiss S, Hirsch C, et al. Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients. *Ann Oncol* 2006;17(2):297-303.
3. Sorensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000;343(25):1846-50.
4. Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z, Lemoine NR, Low V, Patel HK, 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(10):1944-8.
5. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349(2):146-53.
6. Altinbas M, Coskun HS, Er O, Ozkan M, Eser B, Unal A, 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(8):1266-71.
7. Klerk CP, Smorenburg SM, Otten HM, Lensing AW, Prins MH, Piovella F, et al. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. *J Clin Oncol* 2005;23(10):2130-5.
8. Green D, Hull RD, Brant R, Pineo GF. Lower mortality in cancer patients treated with low-molecular-weight versus standard heparin. *Lancet* 1992;339(8807):1476.
9. Siragusa S, Cosmi B, Piovella F, Hirsh J, Ginsberg JS. 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(3):269-77.
10. Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL, Hastie TJ, Garber AM. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 1999;130(10):800-9.
11. Hettiarachchi RJ, Smorenburg SM, Ginsberg J, Levine M, Prins MH, Buller HR. Do heparins do more than just treat thrombosis? The influence of heparins on cancer spread. *Thromb Haemost* 1999;82(2):947-52.
12. Kakkar AK, Levine MN. Thrombosis and cancer: implications beyond Trousseau. *J Thromb Haemost* 2004;2(8):1261-2.
13. Kakkar AK, Lemoine NR, Scully MF, Tebbutt S, Williamson RC. Tissue factor expression correlates with histological grade in human pancreatic cancer. *Br J Surg* 1995;82(8):1101-4.
14. Ott I, Fischer EG, Miyagi Y, Mueller BM, Ruf W. A role for tissue factor in cell adhesion and migration mediated by interaction with actin-binding protein 280. *J Cell Biol* 1998;140(5):1241-53.
15. Folkman J, Weisz PB, Joullie MM, Li WW, Ewing WR. Control of angiogenesis with synthetic heparin substitutes. *Science* 1989;243(4897):1490-3.
16. Hasan J, Shnyder SD, Clamp AR, McGown AT, Bicknell R, Presta M, et al. Heparin octasaccharides inhibit angiogenesis in vivo. *Clin Cancer Res* 2005;11(22):8172-9.
17. Nasir FA, Patel HK, Scully MF, et al. The low molecular weight heparin dalteparin sodium inhibits angiogenesis and induces apoptosis in an experimental tumour model. *Blood* 2003;102(11). [Abstract] (Presented at the American Society of Hematology 45th Annual Meeting; December 6-9, 2003; San Diego, USA).
18. Borsig L, Wong R, Feramisco J, Nadeau DR, Varki NM, Varki A. Heparin and cancer revisited: mechanistic connections involving platelets, P-selectin, carcinoma mucins, and tumor metastasis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98(6):3352-7.
19. Miller GJ, Bauer KA, Howarth DJ, Cooper JA, Humphries SE, Rosenberg RD. Increased incidence of neoplasia of the digestive tract in men with persistent activation of the coagulant pathway. *J Thromb Haemost* 2004;2(12):2107-14.
20. Schulman S, Lindmarker P. Incidence of cancer after prophylaxis with warfarin against recurrent venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial. *N Engl J Med* 2000;342(26):1953-8.
21. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl):338S-400S.
22. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. (The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy) *Chest* 2004;126:401S-428S.