

Mažos molekulinės masės heparinų vaidmuo stabdant vėžinės ligos progresavimą

Importance of Low Molecular Mass Heparins in stopping the progress of malignancy

Dainius Morkūnas, Algimantas Stašinskas, Deividas Narmontas

Vilniaus universiteto Bendrosios ir plastinės chirurgijos, ortopedijos, traumatologijos klinika, Šiltnamių g. 29, LT-04130 Vilnius

El. adresas: mork.dainius@yahoo.com

Clinic of General and Plastic Surgery, Traumatology, Orthopedics of Vilnius University, Šiltnamių str. 29, LT-04130 Vilnius, Lithuania

E-mail: mork.dainius@yahoo.com

Įvadas/tikslas

Mažos molekulinės masės heparinai plačiai vartojami klinikinėje praktikoje. Šie antikoagulantai skiriami trombozinių komplikacijų profilaktikai. Naujausi tyrimai rodo, kad mažos molekulinės masės heparinai tromboembolizmą sergant vėžiu veikia efektyviau ir gali pailginti išgyvenamumą.

Metodai

Straipsnyje apžvelgiama naujausia literatūra apie mažos molekulinės masės heparinų poveikį tromboembolizmui. Pateikiamos daugiacentrių tyrimų apžvalgos ir išvados.

Rezultatai

Mažos molekulinės masės heparinai, slopindami koaguliacijos procesus, veikia naviko augimą, invaziją, metastazavimą ir angiogenezę, kartu pagerina išgyvenamumą.

Išvados

Po didelių onkologinių operacijų rekomenduojama ilgalaikė 2-4 savaičių antitrombozinė terapija mažos molekulinės masės hepariniais.

Pagrindiniai žodžiai: mažos molekulinės masės heparinai, tromboembolinė liga, antitrombozinė terapija, onkologija

Background/objective

Low Molecular Mass Heparins (LMMH) are widely used in clinical practice. These anticoagulants are prescribed for the prophylaxis of thromboembolic complications. Recent trials have shown that low molecular mass heparins are effective more in cancer patients with thromboembolism and may lower their mortality.

Methods

The newest literature on the effectiveness of low molecular mass heparins in the management of thromboembolic disease is reviewed. Multicenter clinical trials are presented.

Results

By inhibiting the coagulation processes, the LMMH exert a positive effect on tumor growth, invasion, metastasing, and angiogenesis, thus improving the survival.

Conclusion

Long-lasting 2–4 week antithrombotic LMMH therapy is recommended after major oncologic operations.

Keywords: low molecular mass heparin; thromboembolic disease; antithrombotic therapy

Venų tromboembolizmo (VTE) reiškiny, kaip vėžinio proceso komplikacija, yra gerai žinomas ir aprašytas daugiau kaip prieš šimtą metų. Per pastaruosius trisdešimt metų moksliniai tyrimai praplėtė mūsų žinias apie vėžinio proceso koaguliacijos mechanizmus [1]. Šių tyrimų rezultatai rodo, kad naviko ląstelės aktyvina kraujo krešėjimą įvairiais būdais. Galutiniai krešulio aktyvavimo produktai – hemostatiniai proteinais (audinių faktorius, trombinas, audinių plazminogeno aktyvavimo inhibitorius) tiesiogiai dalyvauja augant ir plintant navikui [2]. Nustačius patogenezinius koaguliacijos mechanizmus, paaiškėjo ir antikoagulantų reikšmė keičiant onkologinės ligos prognozę ir pailginant ligonių išgyvenamumą. Ypač svarbų vaidmenį atlieka mažos molekulinės masės heparinai (MMM). Tyrimai rodo, kad MMM tromboembolizmą sergant vėžiu veikia efektyviau ir gali pailginti išgyvenamumą [3]. Naujausių tyrimų duomenimis, MMM yra veiksmingi pradinėmis vėžio stadijomis, nes šių heparinų molekulės gali stabdyti tolesnį vėžio vystymąsi. Tai patvirtina daugiacentriai klinikiniai tyrimai: *Malignancy and Low molecular weight heparin Therapy* (MALT) [5] ir *The Fragmin Advanced Malignancy Outcome Study* (FAMOUS) [4].

Koaguliacijos inhibicija gali paveikti vėžio progresavimą daugiausia dėl to, kad slopinamas trombino ir fibrino susidarymas. Šie du produktai palankiai vei-

kia naviko augimą ir metastazavimą. Trombinas yra ląstelinė signalinė proteazė, kuri potencijuoja vėžinės ląstelės augimo faktorių. Trombinas taip pat yra vėžinės ląstelės endotelio proangiogeninis faktorius. Fibrinas skatina endotelio ląstelių audinių faktorius ir proangiogeninio citokino interleukino-8 išsiveržimą ir naujų naviko kraujagyslių formavimąsi. Fibrino danga apie naviko ląstelę saugo ją nuo imuninės sistemos atakų ir chemoterapijos poveikio. MMM tiesiogiai slopina endotelio receptorių augimo faktorių surišimą, todėl stabdo naviko angiogenezę. MMM taip pat slopina p-selektino ir naviko ląstelių heparinazę, o kartu – naujų kraujagyslių pagrindinės membranos susidarymą. Galiausiai MMM veikia imuninę sistemą per įvairius citokinus ir padeda jai sunaikinti vėžį [7]. Šis teorinis pagrindas leidžia teigti, kad sergant vėžine liga ir nesant trombozės, kaip gretutinės ligos, MMM gali pailginti tokių ligonių išgyvenamumą.

Tai patvirtina ir klinikiniai MMM tyrimai. 2000 m. atliktas daugiacentris klinikinis nadroparino (MALT) tyrimas, kurio tikslas buvo nustatyti ne antitrombozinį vaisto aktyvumą, o antineoplazinį. Visi 302 pacientai sirgo išplitusiu solidiniu vėžiu be venų tromboembolijos (tiek simptominės, tiek besimptomės) reiškinių. MALT tyrimas parodė, kad nadroparinas, palyginti su placebo, statistiškai reikšmingai pailgina

pacientų išgyvenamumą, nepaisant ligos prognozės. Vienos grupės pacientams buvo skirta nadroparino dvi savaites terapinėmis dozėmis, vėliau – dar 4 savaites perpus mažesnėmis dozėmis. Iš viso nadroparino pacientai vartojo šešias savaites. Kitai grupei pacientų buvo skiriama placebo. Pacientai buvo stebimi vidutiniškai metus. Nadroparino grupės pacientų vidutinis išgyvenamumas buvo 8 mėn., placebo grupės – iki 6,6 mėn.; pacientų, kurių prognozė gera, atitinkamai nadroparino grupės – 15,4 mėn, o placebo – 9,4 mėn. Kitoje klinikinėje studijoje FAMOUS, kurioje dalyvavo 385 pacientai, sergantys išplitusiu solidiniu vėžiu, tiriamieji atsitiktiniu būdu suskirstyti į dvi grupes: vienai skirta dalteparino 5000 UI per parą vienerius metus arba iki mirties, kitai grupei – placebo. Išgyvenamumo įverčiai po 1, 2 ir 3 metų buvo atitinkamai 46%, 27% ir 21% dalteparino grupės pacientų ir 41%, 18% ir 12% placebo grupės. Tyrimo metu ilgesnis dalteparino grupės ligonių išgyvenamumas nustatytas tik atliekant *post-hoc* analizę (šiai analizei atrenkami tie, kurių ligos prognozė gera).

LITERATŪRA

1. Rickles FR, Falanga A. Molecular basis for the relationship between thrombosis and cancer. *Thromb Res* 2001; 102: V215–V224.
2. Falanga A, Marchetti M, Vignoli A, Balducci D. Clotting mechanism and cancer: implications in thrombus formation and tumor progression. *Clin Adv Hematol Oncol* 2003; 1: 673–678.
3. Hettiarachchi RJ, Smorenburg SM, Ginsberg J, et al. Do heparins do more than just treat thrombosis? The influence of heparin on cancer spread. *Thromb Haemost* 1999; 82: 947–952.
4. 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: 1944–1988.

Šiems tyrimams buvo parinkti įvairių formų ir įvairių stadijų vėžiu sergantys ligoniai, todėl MMMH poveikis nebuvo vienodas, bet poveikis išgyvenamumo pailgėjimui akivaizdus. Kitos studijos buvo atliktos lyginant įvairių antikoagulantų poveikį pacientų išgyvenamumui sergant vėžiu ir venų tromboembolija. CLOT tyrimo duomenimis [6], sergant vėžiu MMMH yra labiau veiksmingi tromboembolinei ligai išvengti negu peroraliniai antikoagulantai.

Taigi mažos molekulinės masės heparinai, slopindami koaguliacijos procesus, veikia naviko augimą, invaziją, metastazavimą ir angiogenezę, kartu pagerina išgyvenamumą.

Visi minėti klinikiniai tyrimai turėjo reikšmingos įtakos priimant naujus venų tromboembolijos standartus tiek JAV, tiek Europoje. Naujausias venų tromboembolijų prevencijos ir gydymo standartas priimtas 2004 m. Amerikos krūtinės ląstos gydytojų asociacijos [8]. Dabar juo vadovaujasi ir Amerikos, ir Europos specialistai. Kalbant apie vėžines ligas, šiame sutarime nauja yra tai, kad po didelių onkologinių operacijų rekomenduojama ilgalaikė 2–4 savaičių antitrombozinė terapija MMMH (2A) [8].

5. 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: 2130–2135.

6. Lee AYY, Levine MN, Baker RL, 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: 146–153.

7. Falanga A and Piccoli A. Effect of anticoagulant drugs in cancer. *Curr Opin Med* 2005; 11: 403–407.

8. William HG, Graham FP, John AH, David B, Michael RL, Joel GR. Prevention of venous thromboembolism. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126: 3385–4005.

Gauta: 2006-07-10

Priimta spaudai: 2006-08-12