



Tumor-induzierte Thrombophilie

Zellbiologische Grundlagen und klinischer Ausblick

T. Goerge, St. W. Schneider

Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten, Universitätsklinikum Münster

Schlüsselwörter

Gerinnung, Thrombophilie, Antikoagulation, Metastasierung

Keywords

Coagulation, thrombophilia, anticoagulation, tumour progression

Mots clés

Coagulation, thrombophilie, anticoagulation, tumeurs malignes métastatiques

Zusammenfassung

Bereits im späten 19. Jahrhundert wurde von Armand Trousseau die klinische Beobachtung beschrieben, dass Tumorpatienten gehäuft thromboembolische Ereignisse erleiden. Allerdings sind die molekularen Mechanismen, die für die Tumor-induzierte Thrombose verantwortlich sind, noch weitgehend unbekannt. Obwohl es einige molekulare Konzepte zur Aktivierung des Gerinnungssystems bei Tumorpatienten gibt, sind die genauen Mechanismen Gegenstand intensiver Forschung. Das Verständnis und die Zusammenhänge dieses Wechselspiels könnten neue therapeutische Optionen eröffnen. Zunehmend wird klar, dass Tumorpatienten, die eine Aktivierung des Gerinnungssystems (z. B. aufgrund einer Thromboembolie) aufweisen, eine verstärkte Tumorprogression zeigen. Daher korreliert eine Aktivierung des Gerinnungssystems mit einer verstärkten Metastasierung und schlechten Prognose unabhängig von weiteren thrombotischen Ereignissen. Um die Mechanismen der Tumor-induzierten Thrombophilie besser zu verstehen, ist es notwendig, Studien zu initiieren, die diese Zusammenhänge und ihre therapeutischen Optionen untersuchen.

Summary

The clinical observation of thrombotic events in cancer patients has been first described in the late 19th century by Armand Trousseau. However, the molecular mechanisms that link tumour and thrombosis are far from being understood. While molecular concepts of how activation of the coagulation system could occur in cancer patients are being proposed, the exact mechanisms underlying this phenomenon that might finally lead to therapeutic options are still matter of intensive research. Interestingly, it is getting more and more recognized, that tumour patients showing activation of the coagulation system are at a greater risk of tumour progression than those without signs of thrombotic activity. Therefore, activation of the coagulation cascade in tumour patients correlates with higher risk of tumour progression and fatality, even without a thrombotic event. Therefore, it is necessary to increase our understanding of tumour-induced thrombophilia and initiate studies that recognize this important fact.

Résumé

L'observation clinique d'événements thrombotiques chez des patients cancéreux a été faite pour la première fois au 19^{ème} siècle par Armand Trousseau. Cependant les mécanismes moléculaires qui relient une tumeur cancéreuse à une thrombose sont loin d'être compris. Alors que des concepts moléculaires sont avancés pour expliquer l'activation de la coagulation chez les patients cancéreux, les mécanismes précis qui puissent expliquer ce phénomène menant finalement à une décision thérapeutique font toujours l'objet d'une recherche intensive. Il est intéressant de noter que l'on admet de plus en plus que les patients cancéreux qui montrent une activation du système de coagulation ont également un risque de progression tumorale plus grand que ceux qui sont dépourvus de signes d'une activité thrombotique. Ainsi, l'activation de la cascade de la coagulation chez des patients cancéreux est en corrélation directe avec un risque augmenté de progression tumorale fatale, même en l'absence d'un événement thrombotique. Ainsi, il est nécessaire d'accroître notre compréhension de la thrombophilie induite par les tumeurs et de développer des études qui reconnaissent cette réalité importante.

Phlebologie 2008; 37: 142–147

Tumour-induced thrombophilia

Biological basis and clinical outlook

Thrombophilie induite par un processus tumoral

Bases biologiques et corrélation clinique

Es ist allgemein bekannt, dass die Bildung von Metastasen die Prognose eines Krebspatienten im Wesentlichen bestimmt. Vielleicht weniger bekannt ist die Tatsache, dass das Auftreten von Thrombosen ebenfalls die Prognose des Patienten verschlechtert, und zwar unabhängig davon, ob dieser Patient an einer Rezidivthromboembolie verstirbt (39). Anscheinend kommt dem Gerinnungssystem neben der Bedeutung für die Entstehung von Thrombosen eine weitere Aufgabe zu, welche die Tumorprogression fördert. Diese stellt Patienten vor zwei Probleme:

- Es besteht die Gefahr einer Thrombose und eines Rezidives.

- Die Aktivierung des Gerinnungssystems korreliert unabhängig davon zusätzlich mit einer insgesamt schlechteren Prognose hinsichtlich des Gesamtüberlebens.

Es darf also die Hypothese formuliert werden, dass der Tumor das Gerinnungssystem aktiviert, was einerseits seine Ausbreitung fördert, zugleich aber auch insgesamt das Thromboembolierisiko für den Patienten erhöht. So kann auch ein Patient zunächst mit einer idiopathischen Thrombose auffällig werden, bevor man als Ursache einen malignen Tumor diagnostiziert. Immerhin konnte in verschiedenen Studien bei bis zu 20% der

Patienten mit einer idiopathischen Thromboembolie im Verlauf eine Tumorerkrankung diagnostiziert werden (4, 30, 36).

Sobald eine maligne Tumorerkrankung vorliegt, steigt das Risiko einer Thromboembolie um den Faktor 6 (OR 6,7) und kann bei einem metastasierenden Tumor sogar um das 20fache steigen (OR 19,8) (5, 13). Mittels retrospektiven Analysen der TASMEN- und COLUMBUS-Studien und prospektiven Untersuchungen wurde gezeigt, dass Tumorpatienten in bis zu 30% der Fälle eine Rezidivthrombose erleiden trotz antikoagulatorischer Therapie mit einem Vitamin-K-Antagonisten (17, 38). Insgesamt werden zudem bei 50% der Tumor-

patienten Thromboembolien bei der Obduktion gefunden (40).

Besonders zu beachten ist, dass das erhöhte Thromboembolierisiko während einer Tumorerkrankung unabhängig von weiteren Risikofaktoren ist (z. B. chirurgischer Intervention, Immobilität, Chemotherapie, Lebensalter, Komorbidität und sonstigen Begleittherapien).

Tumor und Thrombophilie

Damit die Tumorzelle mit dem Gerinnungssystem, den zellulären und plasmatischen Partnern, interagieren kann, muss sie sich im Gefäßsystem befinden.

Wie aktiviert eine Tumorzelle das Gerinnungssystem?

Das Eindringen der Tumorzelle in das Gefäßsystem wird als Intravasation bezeichnet, das folgende Auswandern am Ort der Absiedlung nennt man Extravasation.

Betrachtet man das zelluläre Gerinnungssystem (primäre Hämostase), so werden nach der Exposition von Matrixproteinen der Gefäßwand (z. B. Kollagen oder von-Willebrand-Faktor), Thrombozyten gebunden und aktiviert. Der entscheidende Bindungspartner für das konstitutiv und in hoher Anzahl exprimierte Glykoprotein-Ib-alpha der Thrombozyten ist der von-Willebrand-Faktor (VWF). Dieser ist in der Lage, Thrombozyten auch unter Bedingungen hohen Scherstress, wie sie im arteriellen Gefäßsystem herrschen, zu binden.

Der VWF wird subendothelial in der Gefäßwand gespeichert, aber auch nach Aktivierung vom Endothel sezerniert. Daher kommt VWF im Blutplasma als lösliches Protein vor. Nach Bindung der Thrombozyten an VWF können weitere Membranproteine des Thrombozyten (Integrine, z. B. Glykoprotein-IIb/IIIa und -alpha2, -beta1, Glykoprotein VI) an korrespondierende Rezeptoren der extrazellulären Matrix, der Leukozyten, sowie der Endothelzellen binden. Die Aktivierung der Thrombozyten führt zu einer vielfältigen Freisetzung von Mediatoren, die ihre Wirkung im Bereich

- Gerinnung,
- Entzündung,
- Proliferation und
- Vasokonstriktion

entfalten. Tumorzellen nutzen dieses System, um ihr eigenes Überleben im Blutgefäß zu verbessern, aber auch um ihre Extravasation zu fördern.

Die Überlebenschance einer „nackten“ Tumorzelle wäre im Gefäßsystem sehr gering. Die Ursachen dafür sind unser Immunsystem, die hohen Scherraten (v. a. im mikrovaskulären arteriellen Gefäßsystem) sowie die physische Enge im Kapillarbett. Die Tumorzelle muss sich vor natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) und zytotoxischen Zytokinen (TNFalpha) schützen und sollte daher sehr schnell das „tumorzellfeindliche“ Blutgefäßsystem verlassen. Hierbei werden Thrombozyten als Helfer missbraucht. Tumorzellen exprimieren Mediatoren, die sie selbst sezernieren oder über Umwege generieren, um Thrombozyten zu aktivieren.

Die Rolle von Thrombin

Ein starker Aktivator der Thrombozyten und des Endothels ist die Serinprotease Thrombin. Thrombin wird in der Regel im Rahmen der plasmatischen Gerinnungskaskade nach Aktivierung von Faktor VII über Bindung an Gewebefaktor (tissue factor; TF; synonym: Gewebsthromboplastin) generiert. Dabei aktiviert Faktor VIIa die Gerinnungs-

faktoren IX und X auf der Oberfläche aktivierter Thrombozyten, was schließlich Thrombin und damit Fibrin entstehen lässt.

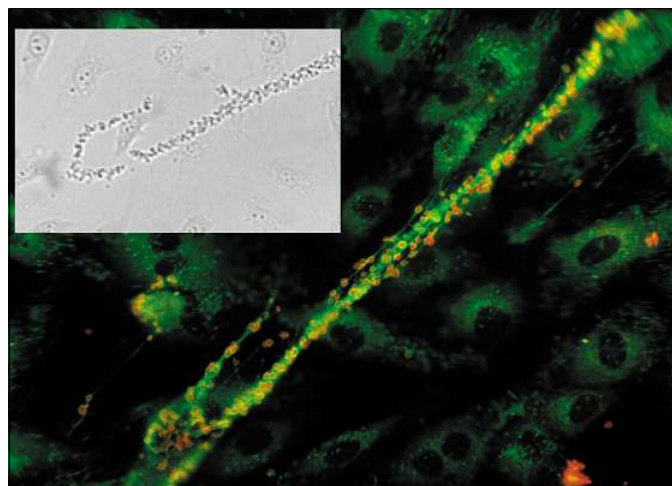
Da Tumorzellen ebenfalls den Gewebefaktor TF exprimieren, sind sie in der Lage, Thrombin indirekt zu bilden. Daneben wird von Tumorzellen eine bislang unbekannt Cysteinprotease sezerniert, die direkt Faktor X aktivieren kann und somit im weiteren Verlauf auch Thrombin. Das so entstandene Thrombin entfaltet seine Wirkung über so genannte PARs (Proteinase-aktivierbare Rezeptoren), die u.a. von Endothelzellen (PAR-1, -2, -4), Thrombozyten (PAR-1, -4) und Tumorzellen (PAR-1, -2) exprimiert werden.

An Endothelzellen und Thrombozyten bewirkt die Stimulation eine Hochregulation bzw. Freisetzung (23, 31) von

- Adhäsionsmolekülen (u. a. P-Selektin, Glykoprotein IIb/IIIa, VWF, Fibronectin) und
- Proliferationsmediatoren (VEGF, PDGF, TGFbeta, Angiopoietin-1).

P-Selektin bindet an Muzine der Tumorzelle und initiiert die Tumor-Plättchen-Bindung (so genanntes Tethering und Rolling) (27). Daneben erfüllt Thrombin seine Aufgabe im plasmatischen Gerinnungssystem und führt zur Fibrinbildung. Fibrin, VWF und Fibronectin haften an der Tumorzelle und ermöglichen mittels Bindung am Fibrinogenrezeptor (Glykoprotein IIb/IIIa) aktivierter Thrombozyten deren stabile Anhaftung. Die Folge ist eine Tumorzelle umgeben von Thrombozyten, die die Tumorzelle von

Abb. 1
 Von Melanomzellen freigesetztes MMP1 stimulieren humane Endothelzellen (grüne Zellen im Hintergrund). Daraufhin sezernieren die Endothelzellen einen ca. 400 µm langen VWF-Faden (grün, von links unten nach rechts oben), der an der luminalen Endothelzelloberfläche gebunden wird. Dieser VWF-Faden bindet Thrombozyten (rote, runde Zellen) unter Scherfluss.



zytotoxischen NK-Zellen und TNF α abschirmt. Damit wird das Überleben der Tumorzelle im Gefäßsystem verbessert (35) und die Adhäsion an der Gefäßwand gefördert. Die Folge ist eine effizientere Metastasierung.

Interessanterweise exprimieren auch Tumorzellen den Thrombinrezeptor PAR-1 (3). Damit erfolgt eine autokrine Stimulation der Tumorzelle und u. a. die Expression von einem Glykoprotein-IIb/IIIa-ähnlichen Integrin (6, 28). Dies wiederum führt zu einer verstärkten Tumorzell-Plättchen-Aggregation und Tumorzell-Endothelzell-Adhäsion. Die Folgen sind eine erhöhte Invasivität und eine verstärkte Metastasierung (34).

Bestätigung im Modell

Thrombin spielt somit eine entscheidende Rolle bei der Metastasierung. Die zellbiologischen und molekularbiologischen In-vitro-Ergebnisse wurden tierexperimentell in Mausmodellen bestätigt. Gentransformierte oder mit Antikörpern behandelte Mäuse, mit entsprechendem Fehlen oder entsprechender Blockade von Thrombozyten, Thrombin, P-Selektin, GP IIb/IIIa, Fibronectin, und TF zeigen eine deutlich (bis zu 90%) geringere Lungenmetastasierung nach Tumoringjektion in die Schwanzvene der Maus (14, 16). Tumorzellen, die mit Thrombin in eine Schwanzvene der Maus injiziert wurden, zeigen eine deutlich höhe-

re (vierfache bis 412fache) Anzahl an Metastasenkolonien in der Lunge dieser Mäuse (33, 34).

Da Thrombin seine Wirkung vor allem über den PAR-1-Rezeptor entfaltet, hat man mittels gentechnischer Methoden diesen Rezeptor in den Tumorzellen ausgeschaltet. Diese Tumorzellen konnten die erhöhte Metastasenrate nicht reproduzieren. Eine Überexpression des PAR-1-Rezeptors in Tumorzellen führt entsprechend zu einer gesteigerten (fünffach) Metastasierung (32). Damit konnte im Mausmodell die Bedeutung der Thrombin-PAR-1 Achse und deren induzierten Adhäsionsmolekülen für die Tumorausbreitung klar gezeigt werden.

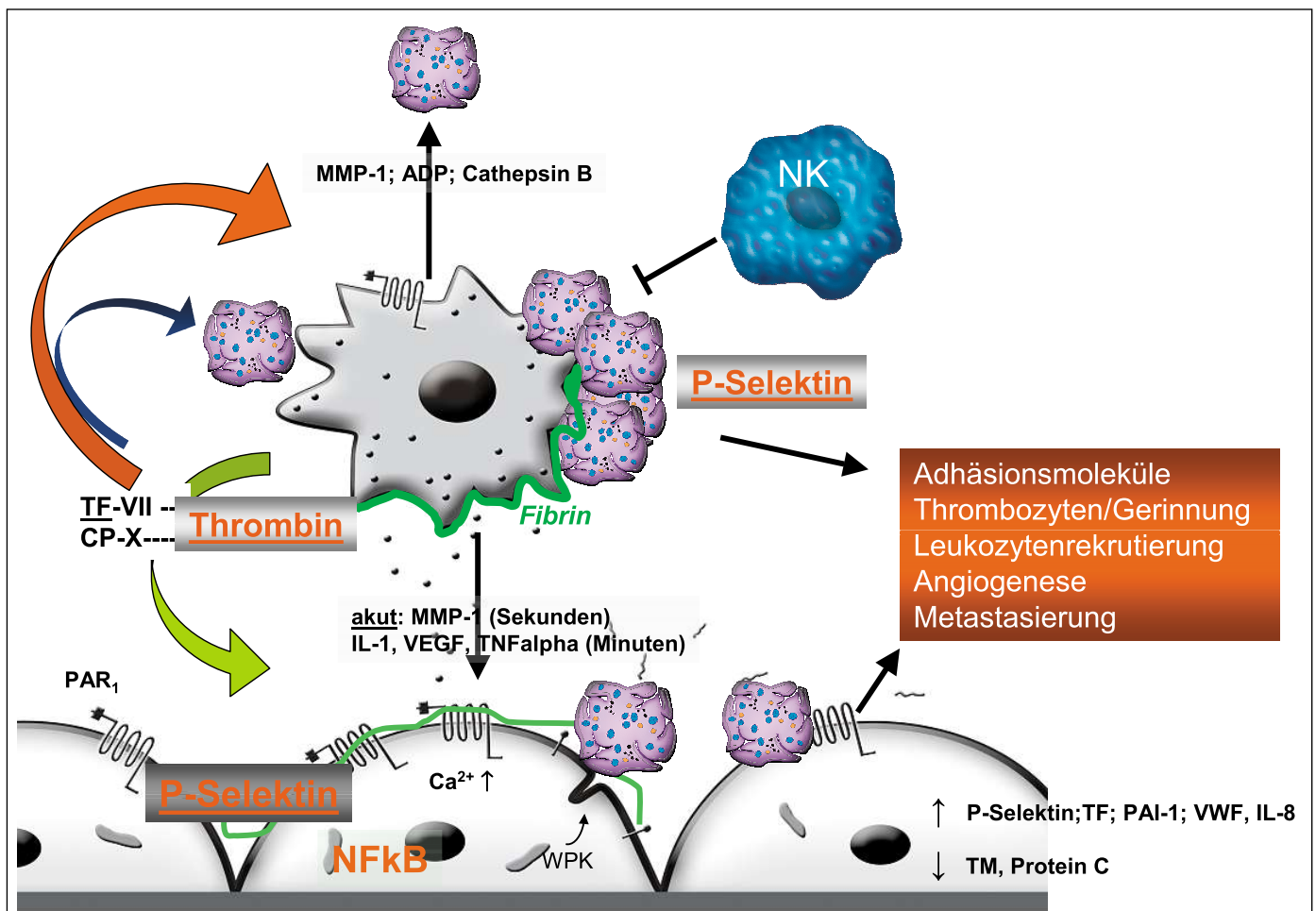


Abb. 2 Modell der Tumor-induzierten Gerinnung: Tumorzellen sezernieren Mediatoren (wie MMP-1, IL-1) bzw. generieren Thrombin. Diese sind in der Lage, Endothelzellen und Thrombozyten zu aktivieren. Somit kommt es zur Adhäsion von Thrombozyten am Endothel und an der Tumorzelle. Dadurch wird das Überleben der Tumorzelle im Gefäßsystem verbessert, Adhäsionsmoleküle werden hochreguliert und die Metastasierung wird gefördert.

TF: Tissue-Faktor; PAI-1: Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1; P-S.: P-Selektin; VWF: von-Willebrand-Faktor; TM: Thrombomodulin; CP: Cysteinprotease; VII und X: Proteasen der plasmatischen Gerinnung; MMP-1: Matrixmetalloprotease 1; PAR1: Proteinase-aktivierter Rezeptor 1 (entspricht dem Thrombinrezeptor); NFkB: nukleärer Faktor kappa B (ein Transkriptionsfaktor)

Interessanterweise zeigten Mäuse, die keine PARs (PAR-1 und PAR-2) exprimieren keine Abnahme in der Metastasierungsrate (7). Anscheinend ist die Thrombinwirkung am PAR-Rezeptor der Tumorzelle von größerer Bedeutung als die Stimulation der PAR-Rezeptoren des Endothels. Da die Thrombinentstehung in der Regel mittels Faktor-VII-Bindung an TF induziert wird, ist eine Korrelation der TF-Expression und Tumorzellprogression nicht verwunderlich. Ebenso ist die Metastasierung in thrombozytopenischen Mäusen deutlich gehemmt (7, 10).

Zuletzt wird Thrombin auch eine zentrale Rolle beim Tumorwachstum zugesprochen. Die meisten Autoren, die die Bedeutung von Thrombin für den Metastasierungsprozess in Mausmodellen eindrucksvoll zeigten, injizierten Tumorzellen in hoher Zahl (100 000–1 000 000 Tumorzellen) als Bolus in die Schwanzvene. Es darf aber angenommen werden, dass die Metastasierung eines Primärtumors mit einer deutlich geringeren Anzahl von Tumorzellen im Gefäßsystem einhergeht und daher große Tumor-Plättchen oder Tumorzellaggregate nicht in gleicher Weise zu erwarten sind. Damit wird auch die Mikroembolisation im Lungengefäßbett nur bedingt vergleichbar sein.

Mausmodelle, die den „natürlichen“ Metastasierungsprozess wiedergeben, werden bald erwartet. Hu und Mitarbeiter (15) haben versucht, dieser Problemstellung gerecht zu werden. Dabei wurden Brustkrebszellen nicht in die Schwanzvene, sondern in die Flanke subkutan injiziert und die spontane Metastasierung verfolgt. Auch hier konnte Thrombin als zentraler Aktivator für Tumorwachstum und Metastasierung bestätigt werden. Eine Behandlung der Mäuse mit dem Thrombinantagonisten Hirudin konnte eindrucksvoll eine Abnahme des Tumorwachstums, der Metastasierung sowie eine verlängerte Überlebenszeit bewirken.

Tumor-Endothel-Wechselwirkung

Nicht jede Tumorzelle kann in gleicher Weise TF exprimieren oder Thrombin generieren. Allerdings hat die Tumorzelle noch weitere Möglichkeiten, Thrombozyten und En-

dothelzellen zu aktivieren, um das Gerinnungssystem für sich zu nutzen. Tumorzellen sezernieren ADP oder Proteasen (wie Matrixmetallo-Proteasen MMPs, Cathepsin), die ebenfalls Thrombozyten stimulieren. Zytokine (z. B. Interleukin 1, TNF-alpha oder VEGF) stimulieren das Endothel und bewirken einen „Wechsel“ von einer antithrombotischen zu einer prothrombotischen Endothelzelloberfläche. Dabei werden antithrombotisch wirkende Proteine wie Thrombomodulin und Protein C herunter und TF, PAI-1, ICAM-1 usw. hoch reguliert (37).

Diese Veränderungen werden in der Regel nach einer Stunde detektierbar. Unsere Arbeitsgruppe konnte in den vergangenen Jahren einen weiteren Kommunikationsweg zwischen Tumorzellen und Endothel mittels zellbiologischer Experimente zeigen. Dabei stimuliert von Tumorzellen freigesetztes MMP-1 den PAR-1-Rezeptor der Endothelzellen. Die Folge im Endothel ist eine unmittelbare Kalzium-vermittelte Exozytose von Weibel-Palade-Körperchen, die u.a. P-Selektin, VWF und IL-8 enthalten.

Somit wird P-Selektin exprimiert und VWF und IL-8 sezerniert. Die Endothelzelle wird adhäsiv und ist nun in der Lage, Thrombozyten und Tumorzellen zu binden (11, 12).

Das Anlagern von Thrombozyten ist ein weiterer Anstoß der Gerinnungskaskade und ermöglicht zusätzlich zur P-Selektin-Expression eine Tumor-Gefäßwand-Interaktion. Das Besondere dieser Tumorzell-Endothelzell-Wechselwirkung ist die unmittelbare, schnelle Reaktion der Endothelzelle nach MMP-1-Stimulation. Die bereits erwähnte Zytokin-vermittelte Stimulation benötigt in der Regel mehr als 30 Minuten, um ihre Wirkung am Endothel zu entfalten. Die Aktivierung über die MMP-1/PAR-1-Achse geht innerhalb von Sekunden vonstatten. Die In-vivo-Relevanz dieser Ergebnisse wird zurzeit geprüft.

Klinische Bedeutung

Die bisherigen Befunde konnten in In-vitro- und Tiermodellen die Bedeutung koagulatorischer Proteine, ihrer Rezeptoren und

zellulären Partner für die Tumorausbreitung belegen. Das Gerinnungssystem wird dabei direkt und indirekt von der Tumorzelle aktiviert. Es erhält eine neue Aufgabe mit dem Ziel

- Wachstum,
- Überleben und
- Ausbreitung des Tumors.

Mit Hilfe von Mausmodellen wurde gezeigt, dass nach Hemmung des Gerinnungssystems oder Blockade beteiligter Adhäsionsmoleküle wie P-Selektin oder Matrixrezeptoren die Metastasierung um bis zu 80% gehemmt werden kann.

Heparin

Meist wurde bei diesen Experimenten unfractioniertes bzw. niedermolekulares Heparin benutzt, die nahezu zeitgleich mit den Tumorzellen der Maus injiziert wurden (2, 24, 25, 41). Da Heparine u. a. mit P-Selektin, Thrombin, Heparanasen, Fibrin und Thrombozyten interagieren können sowie die Freisetzung vom so genannten TFPI (tissue factor pathway inhibitor) fördern, ist die positive Wirkung der Heparine schnell erklärt (9). Auch wenn diese Experimente nur bedingt die Situation der Tumorprogression in Patienten widerspiegeln, so liefern sie doch ein grundlegendes Verständnis der möglichen Mechanismen und eröffnen neue Therapieansätze.

Die resultierenden klinischen Studien konnten die Schlüssel-moleküle TF, PAR-1, MMP-1 und Thrombin als prognostische Faktoren für bestimmte Tumorerkrankungen bestätigen. Bei Patienten mit z. B. einem malignen Melanom oder Brustkrebs-erkrankung wurde eine Korrelation zwischen MMP-1-Expression und Tumorprogression festgestellt. Eine ähnliche Korrelation gilt für die PAR-1-Expression in diesen Tumorzellen (8). In den vergangenen Jahren konnte so die klinische Bedeutung dieser Daten mittels großer, randomisierter Doppelblind-Studien herausgearbeitet werden.

In einer prospektiven Studie (Northwick Park Heart Study) wurden 3052 Männer im mittleren Alter über vier Jahre jährlich hinsichtlich prokoagulatorischer Aktivität untersucht. Die hierfür 111 positiven Männer

zeigten keine erhöhte Inzidenz für einen Myokardinfarkt wohl aber eine erhöhte Mortalität bei Tumorerkrankungen (11,3% versus 5,1%) im Beobachtungszeitraum von anschließenden 11 Jahren (29).

Post-hoc-Analysen verschiedener Studien zur Anwendung von Heparinen (niedermolekularen Heparinen versus Vitamin-K-Antagonisten oder Plazebo) zur Thromboseprophylaxe oder -prävention bei Tumorpatienten konnten ebenso eine verlängerte erkrankungsfreie Zeit als auch eine verlängerte Überlebenszeit belegen und dies unabhängig einer Thromboseprävention. Der Benefit für die Patienten mit Heparinbehandlung war vor allem dann deutlich, wenn zum Zeitpunkt der Heparintherapie die Tumorerkrankung in einem frühen, limitierten Stadium vorlag (18–20, 22, 26, 42).

Bei diesen Patienten war der therapeutische Nutzen durchaus mit den Erfolgen moderner Tumortheraeutika vergleichbar. So wurden in der FAMOUS-Studie (Fragmin Advanced Malignancy Outcome Study) 382 Tumorpatienten (ca. 85% mit Metastasen) prophylaktisch mit dem niedermolekularen Heparin Dalteparin oder Plazebo behandelt. Das 1-, 2- und 3-Jahres-Überleben der beiden Gruppen war statistisch vergleichbar. Allerdings konnte in einer Post-hoc-Analyse von Patienten mit einem Überleben von mehr als 17 Monaten eine deutliche Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeiten (2- und 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit: 77% versus 56% bzw. 59% versus 37%) zugunsten der Heparin-Gruppe festgestellt werden (18).

Ähnliche Ergebnisse wurden in der MALT-Studie publiziert (19). Besonders bemerkenswert ist, dass in allen Studien keine ernstesten unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu verzeichnen waren, selbst dann nicht, wenn die Anwendung über sechs Monate vorgenommen wurde (CLOT-Studie) (21). Des Weiteren wurde gezeigt, dass die Ansprechquote von Chemotherapien in Kombination mit Heparin besser war und damit die Prognose für den Patienten (1).

Insgesamt stimmen die Studienergebnisse optimistisch, hätte man doch eine Therapie zur Hand, die nicht nur das Thromboserisiko der Patienten senkt, sondern auch deren Prognose verbessert und dies ohne schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen und ohne Einschränkung der Lebensqualität. Doch erst müssen weitere Studien die positiven Effekte bestätigen und dabei sind Patienten nach Tumorart und Tumorstadium genau zu klassifizieren.

Schlussfolgerung, Ausblick

Die Tumor-induzierte Thrombophilie stellt ein großes Risiko für den Patienten dar und hat einen wesentlichen Anteil an Morbidität und Mortalität. Sie erhöht zum einen das Thromboembolierisiko und fördert zum anderen den Metastasierungsprozess. Je ausgeprägter die Tumor-vermittelte Aktivierung des Gerinnungssystems ist, desto schlechter wird die Prognose. Die Fähigkeit, das zelluläre und plasmatische Gerinnungssystem für sich zu nutzen, scheint ein besonderes Merkmal maligner Tumorzellen zu sein. Daher soll erneut darauf hingewiesen werden, dass das molekulare und zelluläre Verständnis dieses Wechselspiels neue innovative und viel versprechende Therapieansätze liefern kann.

Das Verständnis hinsichtlich der Zusammenhänge von Tumorwachstum, Gerinnung, Thrombose und Metastasierung liefert ausreichend Argumente, um Studien zu initiieren, die die Rolle von Antikoagulantien als neue, nebenwirkungsarme Therapeutika in der Tumorthherapie bestätigen sollten.

Literatur

1. 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: 1266–1271.
2. Amirkhosravi A, Mousa SA, Amaya M, Francis JL. Antimetastatic effect of tinzaparin, a low-molecular-weight heparin. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1972–1976.
3. Arora P, Ricks TK, Trejo J. Protease-activated receptor signalling, endocytic sorting and dysregulation in cancer. *J Cell Sci* 2007; 120: 921–928.
4. Bastounis EA, Karayannakis AJ, Makri GG, Alexiou D, Papalambros EL. The incidence of occult cancer in patients with deep venous thrombosis: a prospective study. *J Intern Med* 1996; 239: 153–156.

5. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005; 293: 715–722.
6. Boukerche H, Berthier-Vergnes O, Tabone E, Dore JF, Leung LL, McGregor JL. Platelet-melanoma cell interaction is mediated by the glycoprotein IIb-IIIa complex. *Blood* 1989; 74: 658–663.
7. Camerer E, Qazi AA, Duong DN, Cornelissen I, Advincula R, Coughlin SR. Platelets, protease-activated receptors, and fibrinogen in hematogenous metastasis. *Blood* 2004; 104: 397–401.
8. Depasquale I, Thompson WD. Prognosis in human melanoma: PAR-1 expression is superior to other coagulation components and VEGF. *Histopathology* 2008; 52: 500–509.
9. Falanga A, Piccioli A. Effect of anticoagulant drugs in cancer. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11: 403–407.
10. Gasic GJ, Gasic TB, Galanti N, Johnson T, Murphy S. Platelet-tumor-cell interactions in mice. The role of platelets in the spread of malignant disease. *Int J Cancer* 1973; 11: 704–718.
11. Goerge T, Barg A, Schnaeker EM, Poppelmann B, Shpacovitch V, Rattenholl A et al. Tumor-derived matrix metalloproteinase-1 targets endothelial protease-activated receptor 1 promoting endothelial cell activation. *Cancer Res* 2006; 66: 7766–7774.
12. Goerge T, Kleineruschkamp F, Barg A, Schnaeker EM, Huck V, Schneider MF et al. Microfluidic reveals generation of platelet-strings on tumor-activated endothelium. *Thromb Haemost* 2007; 98: 283–286.
13. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 809–815.
14. Hostettler N, Naggi A, Torri G, Ishai-Michaeli R, Casu B, Vlodaysky I et al. P-selectin- and heparanase-dependent antimetastatic activity of non-anticoagulant heparins. *Faseb J* 2007; 21: 3562–3572.
15. Hu L, Lee M, Campbell W, Perez-Soler R, Karpatkin S. Role of endogenous thrombin in tumor implantation, seeding, and spontaneous metastasis. *Blood* 2004; 104: 2746–2751.
16. Humphries MJ, Olden K, Yamada KM. A synthetic peptide from fibronectin inhibits experimental metastasis of murine melanoma cells. *Science* 1986; 233: 467–470.
17. Hutten BA, Prins MH, Gent M, Ginsberg J, Tijssen JG, Buller HR. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3078–3083.
18. Kakkak 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: 1944–1948.

19. 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: 2130–2135.
20. Lazo-Langner A, Goss GD, Spaans JN, Rodger MA. The effect of low-molecular-weight heparin on cancer survival. A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 729–737.
21. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M 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.
22. Lee AY, Rickles FR, Julian JA, Gent M, Baker RI, Bowden C 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: 2123–2129.
23. Li JJ, Huang YQ, Basch R, Karpatkin S. Thrombin induces the release of angiotensin-1 from platelets. *Thromb Haemost* 2001; 85: 204–206.
24. Ludwig RJ, Alban S, Bistran R, Boehncke WH, Kaufmann R, Henschler R et al. The ability of different forms of heparins to suppress P-selectin function in vitro correlates to their inhibitory capacity on bloodborne metastasis in vivo. *Thromb Haemost* 2006; 95: 535–540.
25. Ludwig RJ, Boehme B, Podda M, Henschler R, Jager E, Tandi C et al. Endothelial P-selectin as a target of heparin action in experimental melanoma lung metastasis. *Cancer Res* 2004; 64: 2743–2750.
26. Luxembourg B, Bauersachs R. Malignancy and thrombosis: a double-sided clinical relationship. *Vasa* 2005; 34: 225–234.
27. McCarty OJ, Mousa SA, Bray PF, Konstantopoulos K. Immobilized platelets support human colon carcinoma cell tethering, rolling, and firm adhesion under dynamic flow conditions. *Blood* 2000; 96: 1789–1797.
28. McGregor BC, McGregor JL, Weiss LM, Wood GS, Hu CH, Boukerche H et al. Presence of cytoadhesins (IIb-IIIa-like glycoproteins) on human metastatic melanomas but not on benign melanocytes. *Am J Clin Pathol* 1989; 92: 495–499.
29. 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: 2107–2114.
30. Monreal M, Lafoz E, Casals A, Inaraja L, Montserrat E, Callejas JM et al. Occult cancer in patients with deep venous thrombosis. A systematic approach. *Cancer* 1991; 67: 541–545.
31. Mousa SA. Antithrombotics in thrombosis and cancer. *Hamostaseologie* 2005; 25: 380–386.
32. Nierodzik ML, Chen K, Takeshita K, Li JJ, Huang YQ, Feng XS et al. Protease-activated receptor 1 (PAR-1) is required and rate-limiting for thrombin-enhanced experimental pulmonary metastasis. *Blood* 1998; 92: 3694–3700.
33. Nierodzik ML, Kajumo F, Karpatkin S. Effect of thrombin treatment of tumor cells on adhesion of tumor cells to platelets in vitro and tumor metastasis in vivo. *Cancer Res* 1992; 52: 3267–3272.
34. Nierodzik ML, Plotkin A, Kajumo F, Karpatkin S. Thrombin stimulates tumor-platelet adhesion in vitro and metastasis in vivo. *J Clin Invest* 1991; 87: 229–236.
35. Nieswandt B, Hafner M, Echtenacher B, Mannel DN. Lysis of tumor cells by natural killer cells in mice is impeded by platelets. *Cancer Res* 1999; 59: 1295–1300.
36. Otten HM, Mathijssen J, ten Cate H, Soesan M, Inghels M, Richel DJ et al. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy: an underestimated phenomenon. *Arch Intern Med* 2004; 164: 190–194.
37. Prandoni P, Falanga A, Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol* 2005; 6: 401–410.
38. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002; 100: 3484–3488.
39. Sorensen HT, Mellemkjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 343: 1846–1850.
40. Sproul E. Carcinoma and venous thrombosis: the frequency of association of carcinoma in the body or tail of the pancreas with multiple venous thrombosis. *Am J Cancer* 1938; 34: 566–585.
41. Stevenson JL, Choi SH, Varki A. Differential metastasis inhibition by clinically relevant levels of heparins – correlation with selectin inhibition, not antithrombotic activity. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 7003–7011.
42. Tagalakis V, Blostein M, Robinson-Cohen C, Kahn SR. The effect of anticoagulants on cancer risk and survival: systematic review. *Cancer Treat Rev* 2007; 33: 358–368.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Stefan W. Schneider
 Universitätsklinikum Münster
 Klinik und Poliklinik fuer Hautkrankheiten
 Von-Esmarch-Str. 58, 48149 Münster
 E-Mail: sschnei@mednet.uni-muenster.de

Die Teilnahme an der CME-Fortbildung ist nur online möglich.

cme.schattauer.de