

Влияние низкомолекулярных гепаринов на выживаемость онкологических больных

В.В. Птушкин

ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва

Контакты: Вадим Вадимович Птушкин vadimvadim@inbox.ru

Существуют доказательства взаимодействия системы гемостаза с факторами, определяющими прогрессию опухоли. Известно, что тромбин, помимо формирования фибрина и активирования тромбоцитов, способен влиять на функции многих клеток, взаимодействуя с протеазоактивируемыми рецепторами, расположенными в том числе и на опухолевых клетках. Эти рецепторы участвуют в формировании злокачественного фенотипа клеток (адгезия, пролиферация, протеолиз). Тромбин также способен влиять на процессы ангиогенеза, стимулируя проникновение эндотелиальных клеток через базальную мембрану и их миграцию с формированием новых сосудистых структур. Кроме того, он способен вызывать высвобождение основного промотора неоангиогенеза — сосудистого эндотелиального фактора роста. Все вышеперечисленные и многие дополнительные механизмы взаимосвязи свертывающей системы и опухоли создают теоретические предпосылки влияния на опухоль путем регуляции активности системы свертывания. Насколько перспективно это направление — вопрос дискуссионный, однако накопились клинические и экспериментальные свидетельства действенности подобного подхода. Наиболее применяемой с этой целью группой препаратов были гепарины. В нескольких ретроспективных исследованиях было показано преимущество низкомолекулярных гепаринов (НМГ) над нефракционированными гепаринами в выживаемости онкологических больных. Появление новой группы гепаринов — гепаринов ультранизкой молекулярной массы представляет интерес с точки зрения возможности их применения у онкологических больных с противоопухолевой целью. Данная группа препаратов в клинике в настоящее время включает бемипарин и семулопарин. Оба препарата (бемипарин около 3600 кДа, семулопарин около 3000 кДа) имеют существенно сниженную молекулярную массу в сравнении с наименьшим из применяемых НМГ — эноксапарином (4600 кДа). Применение бемипарина у больных мелкоклочным раком легких, получающих химиотерапию, сопровождалось увеличением 2-летней выживаемости в сравнении с контрольной группой (68,6 % против 29,4 %; $p = 0,0042$).

Ключевые слова: ультранизкомолекулярные гепарины, низкомолекулярные гепарины, опухоль, метастазирование, выживаемость

Influence of low molecular weight heparin on cancer patients' survival

V.V. Ptushkin

Dmitry Rogachev Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Moscow

There is an evidence of interaction between the hemostasis system and tumor progression factors. It is known that in addition to the fibrin formation and platelets activation, thrombin can influence many cells function interacting with protease-activating receptors including tumor cells. These receptors are involved in the malignant cell phenotype formation (adhesion, proliferation, proteolysis). Thrombin can also affect angiogenesis by stimulating endothelial cells penetration through basal membrane and its migration with new vessels formation. Furthermore, it can cause the release of main neoangiogenesis promoter — vascular endothelial growth factor. All of the above and many other linkages of coagulation and tumor create a theoretical background of possible affecting tumor by regulation of the coagulation activity. The promise of this approach is controversial, but there is some clinical and experimental evidence of their effectiveness. The most used group of drugs for this purpose was heparins. Several retrospective studies have shown a benefit of low molecular weight heparins (LMWH) over unfractionated heparin in cancer patient survival. The appearance of a new heparins group — ultra LMWH are of interest from this point of view and their possible use in cancer patients. To date bemiparin and semuloparin are used in clinic. Both (bemiparin about 3600 kDa, semuloparin 3000 kDa) have substantially reduced molecular weight as compared with the smallest of LMWH — enoxaparin (4600 kDa). Use of bemiparin in patients with small cell lung cancer receiving chemotherapy resulted in increased of 2-year survival rate compared to the control group (68.6 % vs. 29.4 %, $p = 0.0042$).

Key words: ultra low molecular weight heparins, low molecular weight heparins, cancer, metastasis, survival

Гепарины в последние полвека служили предметом широкого клинического применения в основном из-за своих антикоагулянтных свойств. В то же время молекулы гепаринов обладают плеiotропными свойствами, т. е. они способны влиять на многие биологические процессы в организме помимо коагуляции — от жирового обмена до неоангиогенеза. Во многих экспериментальных исследованиях была показана спо-

собность препаратов этой группы тормозить развитие опухолевых процессов. Результаты ранних ретроспективных и последующих проспективных клинических контролируемых исследований показали возможность снижения уровня смертности у онкологических больных, получавших гепарины, в сравнении с пациентами, получавшими плацебо или антивитамины К. В то же время сохраняется много вопросов в отношении

конкретных механизмов позитивного действия гепаринов, а также наиболее эффективных схем применения этой гетерогенной группы препаратов.

Связь онкологических заболеваний и тромбоза известна на протяжении полутора веков. Официально датой ее признания считается 1865 г., когда была опубликована лекция А. Труссо с описанием нескольких случаев пальпируемых опухолей брюшной полости, сопровождающихся поверхностным тромбофлебитом [1]. Последующие исследования полностью подтвердили гипотезу французского врача о гиперкоагуляции, вызываемой опухолью, но было показано и противоположное действие — способность различных компонентов системы свертывания приводить к опухолевой прогрессии. Сегодня расшифрованы многие механизмы, вовлеченные в эту двустороннюю взаимосвязь. С одной стороны, опухолевый процесс определяет формирование хронической активации свертывания за счет продукции опухолевыми клетками прокоагулянтных субстанций (цистеиновой транс-пептидазы и др.), экспрессии тканевого фактора (ТФ), активации иммунной системы [2, 3], а также в связи с сопутствующими ятрогенными воздействиями, повышающими тромботическую готовность (оперативные вмешательства, химиотерапия (ХТ) и гормонотерапия) [4–6]. В то же время и активность системы свертывания играет важную роль в прогрессии опухоли. По некоторым данным, наличие венозной тромботической болезни (тромбозы глубоких вен нижних конечностей, вен малого таза / тромбоэмболии легочной артерии) у госпитализированных больных с распространенными опухолями повышает риск смерти в течение полугода почти вдвое в сравнении с пациентами со сходной распространенностью опухолевого процесса, но не имеющих тромботических осложнений [7]. При этом увеличение смертности в группе больных с тромботическими осложнениями не объясняется только высоким риском фатальных тромбоэмболий. Наличие маркеров активации свертывания в крови онкологических больных является отрицательным фактором прогноза даже в отсутствие тромбоза [8]. Также известно, что длительная активация системы свертывания у пациентов без наличия онкологического заболевания увеличивает вероятность возникновения опухолей, особенно опухолей желудочно-кишечного тракта [9].

В последние десятилетия накапливаются данные клинических исследований, свидетельствующие о том, что применение антикоагулянтов у онкологических больных может замедлять прогрессирование опухоли и увеличивать выживаемость, независимо от анти-тромботического эффекта [10, 11]. Гипотеза о воздействии антикоагулянтов на опухоль базируется в том числе и на значительном количестве экспериментальных исследований, свидетельствующих о том, что эти препараты (особенно гепарины) могут влиять на пролиферацию опухолевых клеток, ангиогенез, метаста-

зирование и чувствительность к противоопухолевым препаратам [12, 13].

Гепарины способны тормозить пролиферацию клеток рака, снижая экспрессию протоонкогенов (c-fos, c-myc) и ингибируя фосфорилирование киназ [14]. Также гепарины, особенно низкомолекулярные (НМГ), могут взаимодействовать с факторами роста, препятствуя их контакту с рецепторами. Важным условием прогрессии опухоли является формирование новых сосудов, или неоангиогенез. Неоангиогенез — много-ступенчатый процесс, включающий пролиферацию эндотелиальных клеток, их миграцию, разрушение экстрацеллюлярного матрикса и образование новых капиллярных структур. НМГ снижают активность сосудистого эндотелиального фактора роста, определяющего пролиферацию эндотелия [15]. В добавление к этому гепарины могут тормозить ангиогенез, повреждая образование фибринового матрикса, необходимого для создания новых сосудов [16]. Кроме того, гепарины снижают экспрессию ТФ, который, в свою очередь, повышает продукцию эндотелиального фактора роста клетками опухоли [17]. Развитие метастазов также может тормозиться при назначении нефракционированных (НФГ) и НМГ за счет блокады адгезивных молекул (селектинов) опухолевых клеток, препятствующих тесному контакту циркулирующих опухолевых клеток с эндотелием сосудов отдаленных органов [18, 19]. Метастазы после введения клеток опухоли животным, получающим гепарины, образуются значительно реже [20, 21]. Недавно опубликованы материалы об ингибиторном эффекте гепаринов на резистентность опухоли к цитостатикам, обусловленную экспрессией гена множественной лекарственной устойчивости [22]. Все вышеперечисленные и многие другие механизмы взаимосвязи свертывающей системы и опухоли создают теоретические предпосылки применения антикоагулянтов в онкологии. Насколько перспективно это направление — вопрос дискуссионный.

В ряде исследований клинический эффект многих препаратов, влияющих на тромбообразование, оценивался в том числе и с точки зрения возможного влияния на опухолевое развитие и метастазирование. Использование НФГ с последующим назначением варфарина у больных с обструкцией нижней полой вены, получавших радиотерапию по поводу рака легкого, несколько увеличивало выживаемость [23]. В другом исследовании применение НФГ совместно с цитостатиками у больных мелкоклеточным раком легкого сопровождалось увеличением числа полных ремиссий [24]. В начале 1990-х годов при лечении тромбозов и тромбоэмболий в онкологии начинают широко использоваться НМГ. С химической точки зрения все гепарины представляют собой цепочки полимеров гликозаминогликанов,

харидных цепей с молекулярной массой от 3 до 30 тыс. дальтон, и большая их часть представлена молекулами с массой более 15 тыс. дальтон. НМГ — это продукт контролируемого ферментного расщепления крупных молекул с получением цепочек с массой около 5 тыс. дальтон. Препараты гепаринов несколько различаются в своей способности инактивировать тромбин и фактор Ха. НФГ в равной степени блокируют и фактор Ха, и тромбин, в то время как НМГ обладают преимущественной активностью в отношении фактора Ха. Клиническая значимость этого различия неясна, но предполагается, что снижение эффекта в отношении тромбина может сократить частоту геморрагических осложнений. С другой стороны, уменьшение размера и стандартизация молекул НМГ позволяют им оказывать более предсказуемое антикоагулянтное действие благодаря лучшей биодоступности и независимому от введенной дозы клиренсу [25]. Стабильный антикоагулянтный эффект позволяет назначать препараты этой группы в стандартных дозировках без лабораторного контроля свертывания. НМГ как минимум не уступают по эффективности НФГ, но гораздо удобнее в использовании, так как не требуют контроля системы свертывания. В нескольких ретроспективных исследованиях было показано преимущество НМГ над НФГ в выживаемости онкологических больных. Одно из первых исследований Р. Prandoni (1992) показало, что применение НМГ у пациентов с опухолями и тромбозом сопровождается значительно меньшей 3-месячной летальностью в сравнении с НФГ (6,7 % против 33,3 %) [26]. Результаты этого ограниченного по объему исследования попытались подтвердить авторы, включившие данные наблюдения более 600 пациентов с различными опухолями. Летальность в течение 3 мес для группы НМГ составила 15 % (46 из 306), а для НФГ — 22% (71 из 323). Вероятность смерти больных, получавших НМГ, была снижена больше чем на треть и составила 0,61 по сравнению с получавшими НФГ пациентами (доверительный интервал (ДИ) 0,40–0,93) [27, 28]. Различий в частоте повторных, в том числе летальных, тромботических осложнений и кровотечений авторами не выявлено. Это позволяет предположить у НМГ наличие некоторых, не связанных с коагуляцией крови, механизмов влияния на опухолевую прогрессию. Возможно, это определяется за счет изменения размеров молекул гепаринов и их модификации в процессе деполимеризации. В частности, ингибирование пролиферации эндотелиальных клеток (неоангиогенез) в максимальной степени проявлялось при величине молекул в диапазоне 3–6 кДа и практически исчезало у молекул с массой более 12 кДа [29]. В другом исследовании было отмечено различие в формировании структуры фибринового матрикса, сопровождавшееся значимым торможением формирования сосудистых тубулярных структур НМГ, но не НФГ [30]. Фрагменты гепаринов, содержащие менее 18 сахаридных остатков, способны тормозить взаимо-

действие сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) с его рецептором на эндотелиальных клетках, а молекулы, включающие менее 10 остатков, снижают биологическую активность основного фактора роста фибробластов (bFGF), также способствующего неоангиогенезу [31].

С этой точки зрения интерес представляет относительно новая группа НМГ, называемая НМГ 2-го поколения, или ультранизкомолекулярными гепаринами (УНМГ). Данная группа препаратов в клинике в настоящее время включает бемипарин и семулопарин. Оба препарата (бемипарин около 3600 кДа, семулопарин около 3000 кДа) имеют существенно сниженную молекулярную массу в сравнении с наименьшим из применяемых НМГ — эноксапарином (4600 кДа) [32, 33]. Это различие предполагает, в первую очередь, еще большую активность в отношении Ха-фактора в сравнении с тромбином (8:1, 10:1), меньшее взаимодействие с молекулами на поверхности клеток эндотелия и, соответственно, больший период выведения, а также меньший риск геморрагических осложнений. Кроме того, как уже обсуждалось выше, гепарины, различные по длине цепочки, могут дифференцированно взаимодействовать с такими биологически активными молекулами, как факторы роста. Большой интерес представляет изучение влияния УНМГ на продукцию ТФ и ингибитора ТФ (И-ТФ). Если ТФ в комплексе с фактором VII является мощным активатором внутреннего каскада свертывания, то И-ТФ обратимо ингибирует фактор Ха и Па (тромбин), а также комплекс ТФ-VIIa, что приводит к противоположному эффекту [34]. Прокоагулянтный эффект, вызываемый ТФ, играет важную роль в распространении опухоли. Гематогенное метастазирование является следствием каскада событий, связанных с инвазией неоплазированных клеток в кровеносные сосуды, их выживанием в циркуляции и экстравазацией на участках сосудистого сужения. В связи с проблемами на пути реализации этого процесса, например быстрым уничтожением опухолевых клеток в крови цитотоксическими Т-лимфоцитами, его эффективность невелика. Почти 20 лет назад было показано, что ТФ способствует гематогенному метастазированию в легкие благодаря своей прокоагулянтной активности [35]. Эффективность инвазии микрометастазов в эксперименте зависит от активации системы гемостаза. Было убедительно показано, что образование фибрина и тромбоцитарных агрегатов вокруг опухолевых клеток облегчает как их проникновение через эндотелий сосудов, так и защиту от естественных киллеров клеточно-опосредованной цитотоксичности [36, 37]. Фармакологическая антикоагуляция или генетические нарушения системы свертывания крови эффективно подавляют развитие экспериментальных метастазов карциномы в легкие у мышей [38]. Гепарины способны ингибировать развитие метастазов в эксперименте за счет взаимодействия с молекулами ад

поверхности опухолевых клеток и за счет уменьшения гиперкоагуляции, способствующей выживанию опухолевых клеток в циркуляции и облегчению их экстравазации. Кроме того, важная роль в потенциальном эффекте гепаринов на метастазирование может принадлежать их влиянию на выброс ТФ эндотелиальными клетками и продукцию И-ТФ. В нескольких работах было показано, что бемипарин приводит к значительно большему выбросу И-ТФ в сравнении с НФГ [39, 40].

В другой работе сравнивалась способность УНМГ бемипарина и НФГ влиять на продукцию прокоагулянтных и антикоагулянтных субстанций клетками эндотелия. В исследовании было показано, что бемипарин снижает продукцию ингибитора фибринолиза и, в отличие от НФГ, не приводит к повышению продукции ТФ в терапевтических концентрациях [41]. Еще одно исследование показало способность УНМГ (бемипарин и RO-14) ингибировать неоангиогенез на различных моделях [42].

Эти данные свидетельствуют о теоретических предпосылках использования гепаринов, и в частности УНМГ, у онкологических пациентов — как с тромбозами, так и без таковых. Анализ результатов крупных контролируемых клинических исследований не исключает успешность такого подхода.

Применение низкомолекулярных гепаринов у больных с распространенными опухолями без тромбозов

Чтобы проверить гипотезу о положительном влиянии НМГ на течение опухоли, было проведено несколько контролируемых исследований. В первое из них было включено 385 больных с различными распространенными неоплазиями, не имеющих клинических проявлений тромбоза. Пациенты рандомизированно получали НМГ — дальтепарин в дозе 5000 ЕД 1 раз в сутки или плацебо на протяжении 1 года. Расчетная выживаемость в течение 1, 2 и 3 лет составила 46 %, 27 % и 26 % для группы пациентов, получавших гепарин, и 41 %, 18 % и 12 % для группы плацебо ($p = 0,19$). Дополнительно был проведен анализ выживаемости среди больных, проживших более полутора лет (55 — в группе гепарина и 47 — в группе плацебо). У этих пациентов общая выживаемость в течение 2 и 3 лет была значимо выше в группе дальтепарина (78 % против 55 % и 60 % против 36 %, $p = 0,03$). Частота тромбозов (2,4 % и 3,3 %) и кровотечений (4,7 % и 2,7 %) в группах, получавших дальтепарин и плацебо, значимо не различалась [43].

Второе исследование, построенное по сходной схеме, отличалось длительностью назначения НМГ, которое было сокращено до 1,5 мес. Из 302 пациентов с местно-распространенными или метастатическими формами солидных опухолей 148 были распределены в группу НМГ надропарина и 154 — в группу плацебо. Больные наблюдались в течение года. Относительный риск смерти пациентов, получавших надропарин, в течение года составил 0,75 (95 % ДИ 0,59–0,96;

$p = 0,021$), т. е. он был на четверть ниже, чем в группе сравнения. Медиана выживаемости в группе гепарина составила 8,0 мес против 6,6 мес в группе плацебо. Массивные кровотечения среди больных, получавших гепарин, имели место в 3 % случаев против 1 % среди получавших плацебо ($p = 0,12$) [44].

Попытка повторить это исследование на большем числе пациентов оказалась менее успешной. В последующее исследование той же группой авторов были включены 503 пациента с немелкоклеточным раком легкого (стадия IIIB), гормонорезистентным раком предстательной железы или местно-распространенным раком поджелудочной железы [45]. Больные получали ХТ в соответствии с локальными стандартами, а также надропарин или плацебо в течение 6 нед. В общей сложности 244 пациента получали надропарин, а 259 составили контрольную группу. Медиана выживаемости у получавших надропарин составила 13,1 мес против 11,9 мес в группе контроля (отношение рисков — 0,94; 95 % ДИ от 0,75 до 1,18, с поправкой на тип рака). Частота больших кровотечений составила 4,1 % в группе надропарина и 3,5 % — в группе контроля.

Применение ультранизкомолекулярных гепаринов у больных с распространенными опухолями без тромбозов

В открытое рандомизированное многоцентровое исследование по оценке эффективности и безопасности бемипарина в добавление к стандартной ХТ/радиотерапии было включено 38 больных мелкоклеточным раком легких с ограниченной стадией заболевания [46]. ХТ проводилась по схеме цисплатин/карбоплатин с этопозидом. Количество курсов составило 4–6 параллельно с лучевой терапией в дозе 45–50 Гр на грудную клетку и профилактическим облучением головы в случае достижения полной или частичной ремиссии. Пациенты были рандомизированно распределены на ежедневное получение бемипарина в дозе 3,500 МЕ 1 раз в сутки подкожно в течение 26 нед или наблюдение. Основным критерием эффективности была

Двухлетняя выживаемость была существенно выше у получавших бемипарин (68,6 % против 29,4 %; $p = 0,0042$). Напротив, осложнения III–IV степени тяжести — 50 % против 67 %; кровотечения — 10 % против 27 %, тромбоцитопения — 15 % против 50 % ($p = 0,024$); венозные тромбозы/тромбоэмболии — 0 против 22 % ($p = 0,041$) встречались значительно реже в группе бемипарина [46]. Исследователи планируют проведение аналогичного исследования, существенно расширив его по объему.

Во 2-е исследование по применению УНМГ у онкологических больных без тромбозов было включено 3212 пациентов с метастатическими или местнораспространенными солидными опухолями, получающих ХТ. Им рандомизированно назначался подкожно 1 раз в день семулопарин в дозе 20 мг или плацебо в течение 3–4 мес. Первичным критерием эффективности был симптоматический тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии или гибель пациента, связанная с венозной тромбоэмболией. С точки зрения безопасности [47] основным параметром служила частота клинически значимых и больших кровотечений.

Средняя продолжительность лечения составила 3,5 мес. Венозные тромбозы/тромбоэмболии имели место у 20 (1,2 %) из 1608 пациентов, получавших УНМГ, в сравнении с 55 (3,4 %) из 1604, получавших плацебо (отношение риска — 0,36; 95 % ДИ от 0,21 до 0,60; $p < 0,001$), частота клинически значимых кровотечений составила 2,8 % и 2,0 % в группах семулопарина и плацебо соответственно (отношение рисков — 1,40; 95 % ДИ от 0,89 до 2,21). Массивное кровотечение имело место у 19 (1,2 %) из 1589 пациентов, получавших семулопарин, и у 18 (1,1 %) из 1583, получавших плацебо (отношение рисков — 1,05; 95 % ДИ от 0,55 до 1,99). Частота всех других неблагоприятных событий была одинаковой в сравниваемых группах. Семулопарин не оказал значимого влияния на общую выживаемость: смертность для всех пациентов составила 43,4 % в группе гепарина в сравнении с 44,5 % в группе плацебо (отношение рисков — 0,96; 95 % ДИ от 0,86 до 1,06; $p = 0,40$). В то же время среди пациентов, которые имели местно-распространенный рак (без метастазов), отношение рисков для общей выживаемости составило 0,86 (95 % ДИ от 0,70 до 1,05). Другими словами, смертность пациентов без метастазов в группе УНМГ была ниже на 14 %. Подобного позитивного влияния не выявлено у пациентов с метастатическим раком, где отношение риска смерти составило 1,00 (95 % ДИ от 0,89 до 1,13). Эти данные в какой-то мере подтверждают гипотезу о важности активации свертывания крови для реализации гематогенных метастазов *de novo* и о меньшем значении системы свертывания для пациентов, у которых метастазирование уже произошло.

Метаанализ исследований по выживаемости

Неоднозначные результаты контролируемых исследований во многом определялись применением различных по дозе и длительности терапии гепаринами схем лечения, а также гетерогенной с точки зрения типа опухоли и прогноза группой включенных пациентов. Это стимулировало проведение исследований в группах с одной нозологией (рак желудка, рак легких, рак яичников, лимфомы), а также метаанализов нескольких исследований. Подобных метаанализов было несколько, но наибольший интерес представляет один из последних, включивший данные наблюдения более 6500 пациентов. В этом метаанализе показано, что применение НМГ позволяет в течение года сохранить жизнь 30 из 1000 пациентов, снизить частоту симптоматических тромбозов/тромбоэмболий с 46 до 26 ценой добавления 1 массивного кровотечения [48, 49].

Заключение

Исследования *in vitro* свидетельствуют о том, что применение антикоагулянтов и в частности НМГ может оказывать тормозящее действие на развитие опухоли. Это определяется как возможностью антипролиферативного эффекта за счет ингибирования некоторых протоонкогенов и связывания факторов роста, так и антиангиогенного действия за счет торможения формирования ангиогенного матрикса (фибриновых структур) и предотвращения активации протеаз коагуляционного каскада (в первую очередь тромбина), способствующего повышению продукции сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF). Кроме того, гепарины, взаимодействуя с молекулами адгезии, способны тормозить метастазирование опухолей.

Клинические исследования в какой-то мере подтверждают эти данные. В ряде работ отмечено снижение смертности в группе больных с распространенными опухолями, нечувствительными к ХТ, в случае назначения НМГ. Этот эффект выявлен в том числе и у больных, не имевших тромбозов, и не сопровождался значимыми различиями в числе тромботических осложнений в дальнейшем, что могло бы объяснить различие в общей выживаемости.

Несмотря на полученные результаты, остается много вопросов. Один из них связан с положительным влиянием гепаринов на выживаемость спустя месяцы и годы после их отмены. Не до конца понятно, почему в некоторых исследованиях отмечено дра

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. In: Trousseau A., ed. Clinique medicale de l'Hotel-Dieu de Paris. Baillière: Paris; 1865. Pp. 654–712.
2. Kakkar A.K., DeRuvo H., Chinswanqtanakul V. et al. Extrinsic-pathway activation in cancer with high factor VIIa and tissue factor. *Lancet* 1995;346(8981):1004–5.
3. Kakkar A.K., Chinswangwatanakul V., Tebbutt S. et al. A characterization of the coagulant and fibrinolytic profile of human pancreatic carcinoma cells. *Haemostasis* 1998;28:1–6.
4. Luzzato G., Schafer A.L. The prethrombotic state in cancer. *Semin Oncol* 1990;17:147–59.
5. Francis J.L. Haemostasis and cancer. *Med Lab Sci* 1989;46:331–46.
6. Decensi A., Maisonneuve P., Rotmensz N. et al. Effect of tamoxifen on venous thromboembolic events in a breast cancer prevention. *Circulation* 2005;111:650–6.
7. Sorensen H.T., Mellemkjaer L., Olsen J.H. et al. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000;343:1846–50.
8. Beer J.H., Haeberli A., Vogt A. et al. Coagulation markers predict survival in cancer patients. *Thromb Haemost* 2002;88:745–9.
9. Miller G.J., Bauer K.A., Howarth D.J. et al. Increased incidence of neoplasia of the digestive tract in men with persistent activation of the coagulant pathway. *J Thromb Haemost* 2004;2:2107–14.
10. Green D., Hull R.D., Brant R., Pineo G.F. Lower mortality in cancer patients treated with low-molecular-weight versus standard heparin. *Lancet* 1992;339:1476.
11. Ginsberg J.S. 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.
12. Zacharski L.R., Ornstein D.L., Mamourian A.C. Low-molecular-weight heparin and cancer. *Semin Thromb Hemost* 2000;26 Suppl 1:69–77.
13. Bobek V., Kovarik J. Antitumor and antimetastatic effect of warfarin and heparins. *Biomed Pharmacother* 2004;58:213–9.
14. Wang A., Templeton D.M. Inhibition of mitogenesis and c-fos induction in mesangial cells by heparin and heparan sulfates. *Kidney Int* 1996;49(2):437–48.
15. Folkman J., Weisz P.B., Joullie M.M. et al. Control of angiogenesis with synthetic heparin substitutes. *Science* 1989;243:1490–3.
16. Collen A., Koolwijk P., Kroon M.E., van Hinsbergh V.W.M. The influence of fibrin structure on the formation and maintenance of capillary-like tubules. *Angiogenesis* 1998;2:153–165.
17. Mousa S.A., Mohamed S. Inhibition of endothelial cell tube formation by the low molecular weight heparin, tinzaparin, is mediated by tissue factor pathway inhibitor. *Thromb Haemost* 2004;92:627–3.
18. Wahrenbrock M., Borsig L., Le D. et al. Selectin-mucin interactions as a probable molecular explanation for the association of Trousseau syndrome with mucinous adenocarcinomas. *J Clin Invest* 2003;112(6):853–62.
19. Biggerstaff J.P., Seth N., Amirkhosravi A. et al. Soluble fibrin augments platelet/tumor cell adherence *in vitro* and *in vivo* and enhances experimental metastasis. *Clin Exp Metastasis* 1999;17:723–90.
20. Clifton E.E., Agostino D. Factors affecting the development of metastatic cancer. *Cancer* 1962;15:276–83.
21. Lee A.E., Rogers L.A., Jeffery R.E., Longcroft J.M. Comparison of metastatic cell lines derived from a murine mammary tumor, and reduction of metastasis by heparin. *Clin Exp Metastasis* 1988;6:463–71.
22. Angelini A., Di Febbo C., Ciofani G. et al. Inhibition of P-Glycoprotein-mediated multidrug resistance by unfractionated heparin: a new potential chemosensitizer for cancer therapy. *Cancer Biol Ther* 2005;4:313–7.
23. Ghosh B.C., Clifton E.E. Malignant tumors with superior vena cava obstruction. *NY State J Med* 1973;73:283–9.
24. Lebeau B., Chastang C.L., Brechot J.M. Subcutaneous heparin treatment increases complete response rate and overall survival in small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1991;7(Suppl):129–34.
25. Hirsh J., Warkentin T.E., Shaughnessy S.G. et al. Heparin and low-molecular-weight heparin mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 2001 Jan;119(1 Suppl):64S–94S.
26. Prandoni P., Lensing A.W., Buller H.R. et al. Comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with intravenous standard heparin in proximal deep-vein thrombosis. *Lancet* 1992;339(8791):441–5.
27. Hettiarachchi R.J., Smorenburg S.M., Ginsberg J. Do heparins do more than just treat thrombosis? The influence of heparins on cancer spread. *Thromb Haemost* 1999;82(2):947–52.
28. Gould M., Dembitzer A.D., Doyle R.L. et al. Low-molecular-weight heparins compared with

42. Vignoli A., Marchetti M., Russo L. et al. LMWH bemiparin and ULMWH RO-14 reduce the endothelial angiogenic features elicited by leukemia, lung cancer, or breast cancer cells. *Cancer Invest* 2011 Feb;29(2):153–6.
43. Kakkar A.K., Levine M.N., 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.
44. Klerk C.P.W., Smorenburg S.M., Otten H.M. et al. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. *J Clin Oncol* 2005;23:2130–5.
45. van Doormaal F.F., Di Nisio M., Otten H.M. et al. Randomized trial of the effect of the low molecular weight heparin nadroparin on survival in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:2071–6.
46. Massuti B., Lecumberri R., Lopez Vivanco G.M. et al., ABEL trial. A phase II randomized trial adding bemiparin (B) to chemo-radiotherapy (CT-RT) in limited-stage small cell lung cancer (SCLC). Final results. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr. 7095).
47. Agnelli G., George D.J., Kakkar A.K. et al. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N Engl J Med* 2012;366:601–9.
48. Akl E.A., Schünemann H.J. Routine heparin for patients with cancer? One answer, more questions. *N Engl J Med* 2012 Feb 16;366(7):661–2.
49. Akl E.A., Gunukula S., Barba M. et al. Parenteral anticoagulation in patients with cancer who have no therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation. *Cochrane Database Syst Rev* 011;4:CD006652.