

# Môže warfarín zabrániť vzniku nádorov?

Anna Remková<sup>1</sup>, Milan Remko<sup>2</sup>

<sup>1</sup> I. interná klinika LF SZU a UNB, Nemocnica akademika Ladislava Dérera, Bratislava, Slovenská republika

<sup>2</sup> Remedika, s.r.o., Bratislava, Slovenská republika

## Súhrn

Štúdie na zvieratách a epidemiologické štúdie naznačujú, že používanie warfarínu môže znížiť výskyt rakoviny. Protinádorový potenciál warfarínu sa preukázal v rôznych experimentálnych modeloch karcinómov. Konkrétne štúdie na modeloch karcinómu u myší ukázali, že warfarín blokuje AXL receptorovú tyrozínkinázu inhibíciou proteínu závislého od vitamínu K nazývaného GAS6, čím môže zastaviť šírenie rakovinových buniek. Druhotným účinkom antikoagulačného warfarínu je inhibícia GAS6-AXL signalizácie, čím sa zvyšuje protinádorová imunita a blokuje sa tumorigenéza nezávisle od antikoagulácie. Pozorovaná asociácia medzi použitím warfarínu a nižším výskytom rakoviny je pravdepodobne spôsobená zvýšeným protinádorovým imunitným dohľadom vo včasných štádiách rakoviny. Aj rozsiahla observačná štúdia ukázala zníženie výskytu rakoviny pri pravidelnom užívaní warfarínu. Údaje štúdie naznačujú, že warfarín poskytuje možnú ochranu proti rakovine. Napriek určitým obmedzeniam, aj výsledky tejto štúdie podporujú hypotézu, že užívanie warfarínu znižuje výskyt rakoviny, čo vyžaduje ďalší výskum. Toto zistenie môže mať dôležité dôsledky pre výber liekov u pacientov, ktorí potrebujú antikoagulačnú liečbu.

**Kľúčové slová:** AXL receptorová tyrozínkináza – protinádorový imunitný dohľad – výskyt rakoviny – warfarín

## May warfarin prevent cancer?

### Summary

Animal and epidemiologic studies suggest that the use of warfarin might reduce cancer incidence. The antitumor potential of warfarin is demonstrated in different experimental cancer models. Specifically, studies in murine cancer models have shown that warfarin blocks AXL receptor tyrosine kinase by inhibiting a vitamin K-dependent protein called GAS6, thereby may halt the spread of cancer cells. An off-target effect of the anticoagulant warfarin is inhibition of GAS6-AXL signaling, which enhances antitumor immunity and blocks tumorigenesis independently of anticoagulation. Hence, the observed association between warfarin use and lower cancer incidence is likely due to an enhanced antitumor immune surveillance of early cancer. The large observational study also showed a reduction in cancer incidence among regular warfarin users. The study data indicate that warfarin provides a possible cancer protection. Despite some limitations, the results of this study give further support for the hypothesis that warfarin use decreases cancer incidence, which warrants continued investigation. This finding may have important implications for choosing medications in patients who need anticoagulant therapy.

**Key words:** antitumor immune surveillance – AXL receptor tyrosine kinase – cancer incidence – warfarin

## Úvod

### Vzťah medzi zhubnými nádormi a vznikom trombózy

Vzťah medzi zhubnými nádormi a venóznym tromboembolizmom (VTE) je známy viac ako 150 rokov a od tých čias sa označuje ako Trousseauov syndróm [1,2].

Výskyt VTE je výrazne vyšší u pacientov so zhubnými nádormi než bez nich. Hoci sa VTE obyčajne rozvíja až v pokročilých štádiách ochorenia, môže sa objaviť aj predtým, než sa nádor prejaví, čím poskytuje možnosť na jeho včasnejšiu diagnostiku. U pacientov so zhubnými nádormi je zvýšené riziko recidívy VTE. VTE je vý-

znamnou príčinou mortality pri zhubných nádoroch [1,2] (schéma 1). Antikoagulanciá majú dôležitú úlohu v liečbe VTE pri nádoroch, zabraňujú recidíve a zlepšujú tak prognózu. Popri tom sa ukazuje, že niektoré antikoagulanciá sú schopné svojím priamym účinkom brzdiť rozvoj a progresiu nádoru [1,2].

### Vplyv antikoagulačnej liečby na rozvoj nádorov

#### Warfarín

Warfarín ako antagonistu vitamínu K sa klinicky používa viac ako 50 rokov a považuje sa za zlatý štandard v pre-

vencii a liečbe trombóz [3]. Celosvetovo sa spomedzi antikoagulancií používa na dlhodobú antikoagulačnú liečbu pri širokom spektre indikácií doteraz najviac [4]. V západných krajinách sa predpisuje pri celej škále indikácií u 5–10 % dospeljej populácie [5]. Mechanizmus antikoagulačného účinku warfarínu uvádza schéma 2. Popri tomto hlavnom účinku na hemostázu sa predpokladá, že warfarín navyše zvyšuje aj protinádorovú imunitu a má potenciál zabrániť vzniku nádorov [6].

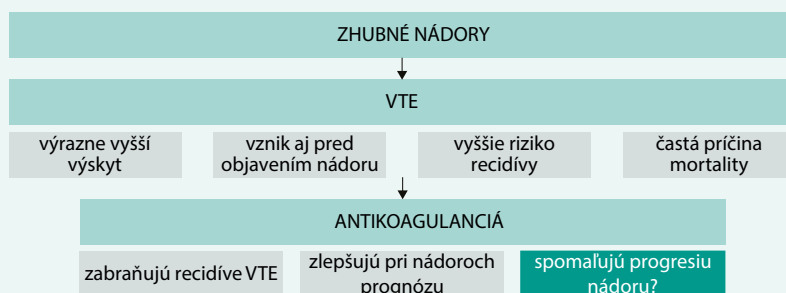
Podľa neoficiálnych dôkazov sa warfarín už od 60. rokov 20. storočia v predklinických a klinických pozorovaniach spájal s protinádorovými a antimetastatickými účinkami [7,8]. Čoskoro sa o možnom antineoplastickom účinku warfarínu objavili aj dôveryhodné údaje z experimentálnych a epidemiologických štúdií.

Tento predpoklad vychádzal najprv z pozorovaní jeho inhibičného pôsobenia na rast nádorov a ich metastázovanie v rôznych experimentálnych modelových nádorových systémoch [2,9–14]. Aj epidemiologické štúdie poukázali zhodne na to, že užívanie warfarínu by mohlo redukovať výskyt rakoviny [15,16]. Zistenia z klinických štúdií boli pôvodne menej presvedčivé. Avšak v niekoľkých štúdiách sa pozorovalo významné zlepšenie s regre-

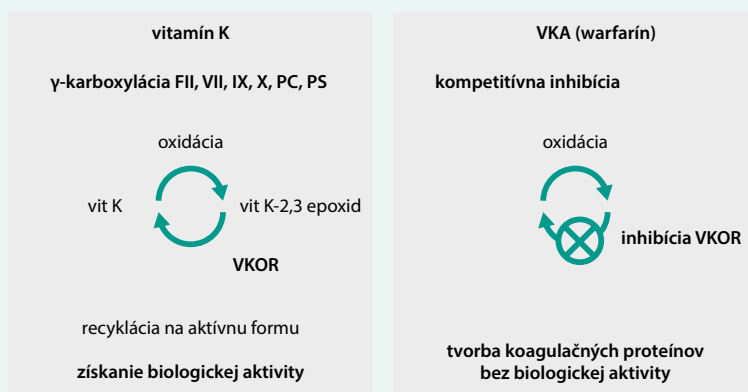
siou tumoru a s dlhším prežívaním pacientov [2]. Išlo hlavne o rozsiahlu štúdiu U.S. Veterans Administration Cooperative Study, ktorá preukázala zdvojnásobenie mediánu prežitia u pacientov s malobunkovým karcinómom pľúc (Small-Cell Lung Carcinoma – SCLC), ktorí popri chemoterapii dostávali aj warfarín v porovnaní s tými, ktorí mali len samotnú chemoterapiu (50 týždňov vs 24 týždňov,  $p = 0,03$ ) [17]. V ďalšej randomizovanej štúdiu u pacientov s rozsiahlym SCLC sa preukázalo významné zlepšenie v regresii tumoru, s dlhším obdobím remisie ochorenia u pacientov, ktorí dostávali popri chemoterapii warfarín v porovnaní so samotnou chemoterapiou [18]. Podobné nálezy sa zistili v pilotnej štúdiu u 66 pacientov s ohraničeným SCLC, u ktorých sa warfarín pridával k chemoradioterapii [19]. V ďalšej veľkej randomizovanej štúdiu u pacientov s ohraničeným SCLC sa nepodarilo preukázať celkové zlepšenie prognózy po pridaní warfarínu k chemoradioterapii, hoci pri predbežnej analýze sa pozorovalo štatisticky významné zlepšenie dlhodobého prežitia [20].

Popri možnosti, že antitrombotická liečba môže zlepšiť prognózu pacientov s diagnostikovanou rakovinou, sa tiež predpokladá, že liečba môže znížiť výskyt novo-

**Schéma 1. Vzťah medzi zhubnými nádormi a venóznym tromboembolizmom (VTE)**



**Schéma 2. Mechanizmus antikoagulačného účinku warfarínu**



F – koagulačný faktor PC – proteín C PS – proteín S vit K – vitamín K VKA – antagonizujú vitamín K VKOR (vitamín K epoxid reduktáza) – kľúčový enzým v cykle vit K, je farmakologickým cieľom VKA

vzniknutých nádorov. V prospektívnej randomizovanej klinickej štúdiu u pacientov s VTE, ktorí sa sledovali v priemere 8,1 roka, sa nový nádor diagnostikoval u 15,8 % pacientov, ktorí dostávali warfarín 6 týždňov v porovnaní s len 10,3 % u pacientov, ktorí dostávali warfarín 6 mesiacov po VTE príhode [8]. Rozdiel bol zrejme po 2 rokoch sledovania a obmedzil sa na urogenitálne nádory. Rozdiel v celkovom prežívaní v oboch liečebných skupinách sa však nezistil.

### Iné antikoagulantia

Predpokladá sa, že aj heparíny s nízkou molekulovou hmotnosťou (Low-Molecular-Weight Heparin – LMWH) môžu zlepšiť prognózu pri nádoroch vďaka ich antitrombotickým účinkom, inhibícií koagulačných proteáz alebo aj priamym protinádorovým účinkom [2,21]. Protinádorové účinky LMWH sa intenzívne študovali na predklinických modeloch rakoviny [22]. Prvou randomizovanou, placebo kontrolovanou štúdiou s použitím LMWH u pacientov s pokročilými solídnymi nádormi bez dokázanej trombózy, ktorá mala za cieľ posúdiť účinok dalteparínu na ročné prežívanie, bola štúdia FAMOUS [2]. Zahŕňala 385 pacientov, ktorí na základe randomizácie dostávali počas 1 roka buď dalteparín 5 000 j. subkutánne denne alebo placebo. V podskupine pacientov s dobrou prognózou (tj. u tých, ktorí prežili viac ako 17 mesiacov od randomizácie) bolo očakávanie 2- až 3-ročného prežívania významne vyššie v prospech skupiny s dalteparínom oproti placebo. Výsledky tejto štúdie naznačujú, že dalteparín má dlhodobý priaznivý účinok na biologické správanie sa nádorových buniek, čo vedie u pacientov s lepšou prognózou k zlepšeniu ich prežívania [2]. Významne lepšia odpoveď nádoru na liečbu a dlhšie prežívanie sa pozoro-

valo aj u pacientov so SCLC, ktorí na základe randomizácie dostali dalteparín a kombinovanú chemoterapiu v porovnaní s chemoterapiou samotnou [2].

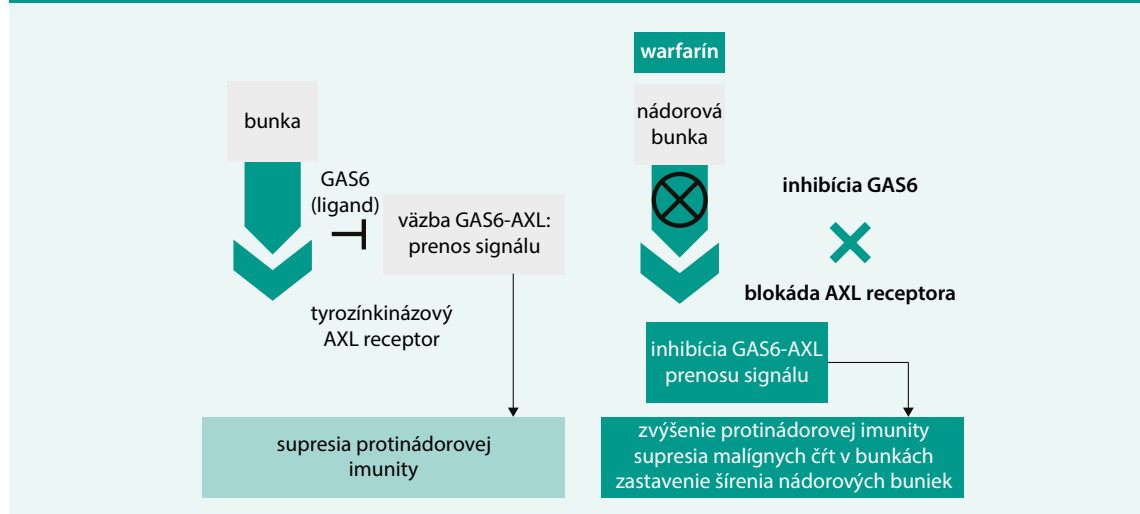
Vo včasných štádiách rakoviny sa však tieto vlastnosti heparínov u pacientov podrobnejšie doteraz nesledovali. Až nedávno sa ukončila štúdia zameraná na to, či adjuvantná liečba LMWH zlepšuje prežívanie pacientov po kompletnej resekcií pre nemalobunkový karcinóm pľúc (NSCLC) [23]. Pacienti na základe randomizácie dostávali popri štandardnej liečbe buď subkutánne tinzaparín (n = 269), alebo len samotnú štandardnú liečbu (n = 280), s mediánom sledovania 5,7 roka. Medzi oboma skupinami sa nezistil významný rozdiel v kumulatívnom výskyte recidív. Adjuvantné podávanie tinzaparínu teda neovplyvnilo celkové prežívanie ani prežívanie u pacientov bez recidívy po kompletnej resekcií NSCLC. Uvedené výsledky tak zatiaľ nedávajú podnet k ďalšiemu klinickému hodnoteniu LMWH ako protinádorových liečiv [23].

Účinky novších, priamych perorálnych antikoagulantov na progresiu rakoviny sa ešte vo väčšom rozsahu neskúmajú. Zatiaľ sa sledovalo len to, či rivaroxaban a dabigatran ovplyvňujú rast a metastázovanie humánnej rakoviny prsníka v ortotopických xenoštepových modeloch u myší [22]. Napriek účinnej inhibícii koagulácie rivaroxaban ani dabigatran nevedel v týchto modeloch k inhibícii ortotopického rastu a metastázovania bunkovej línie humánnej rakoviny prsníka.

### Protinádorový potenciál warfarínu a jeho molekulový mechanizmus

Pôvodne sa protinádorové účinky warfarínu všeobecne pripisovali inhibícii tromboembolizmu, hoci molekulový

**Schéma 3. Molekulový mechanizmus protinádorového účinku warfarínu**



Tyrozínkinázový AXL receptor prenáša signály väzbou na proteín GAS6. Warfarín špecificky blokuje AXL receptor na nádorových bunkách inhibíciou GAS6. Nekarboxylovaný GAS6 si ponecháva plnú AXL väzbovú afinitu, ale nie je schopný indukovať aktiváciu receptora. Ligand sa tak stáva selektívnym AXL antagonistom.

GAS6 – špecifický proteín brzdiaci rast (Growth Arrest-Specific protein 6), ligand tyrozínkinázového AXL receptora, je vitamín K-dependentný, NK bunky – tzv. prirodzení zabíjači (natural killers)

mechanizmus nebol objasnený [14]. Nedávno sa však zistilo, že protinádorová aktivita warfarínu nesúvisí s jeho antikoagulačným účinkom [14].

Liečba warfarínom spôsobuje depléciu zásob vitamínu K, čím vedie k zníženiu aktivity  $\gamma$ -glutamylkarboxylázy a nekarboxylovaných  $\gamma$ -karboxyglutamátových domén proteínov závislých na vitamíne K [24]. Tieto proteíny sú v ľudskom genóme relatívne zriedkavé (s počtom  $\leq 14$ ) a pozostávajú hlavne z proteínov zúčastňujúcich sa na procesoch hemokoagulácie a kostnej homeostázy [25]. Výnimkou je GAS6 (Growth Arrest-Specific 6) proteín, ktorý je ligandom tyrozínkinázového AXL receptora súvisiaceho s imunitnou reguláciou a s rozvojom nádorov [26]. Tyrozínkinázový AXL receptor je zapojený do viacerých celulárnych funkcií, ako je rast, migrácia, agregácia a protizápalové procesy v mnohých typoch buniek. Expresia AXL receptora je spojená s agresívnymi nádormi a so zlou prognózou pacienta pri viacerých malignitách, akou je napr. rakovina pankreasu [27]. Prenos signálu cez AXL receptor (väzbou proteínu GAS6) potláča protinádorovú imunitu [13,14].

Warfarín blokuje  $\gamma$ -karboxyláciu glutamátových kyselín, závislú na vitamíne K [24] a na indukovaní aktivity AXL receptora je potrebná doména GAS6 bohatá na  $\gamma$ -karboxyglutamátovú kyselinu [28,29]. Preto sa predpokladá, že protinádorová aktivita warfarínu súvisí s inhibíciou GAS6-sprostredkovanej aktivácie AXL receptora na nádorových bunkách. Warfarín už v malých dávkach (výrazne pod koncentráciou potrebnou na dosiahnutie antikoagulácie) špecificky blokuje aktiváciu tyrozínkinázového AXL receptora na nádorových bunkách in-

hibíciou prostredníctvom väzby jeho liganda – vitamín K-dependentného GAS6 proteínu [13,14,30]. Nekarboxylovaný GAS6 proteín si pritom plne zachováva väzbovú afinitu voči AXL receptoru, ale nie je schopný indukovať jeho aktiváciu, čím sa ligand stáva selektívnym AXL antagonistom (schéma 3).

Prenos signálu cez AXL receptor, indukovaný GAS6 proteínom, sa teda považuje za kľúčový faktor progresie nádoru a jeho inhibícia warfarínom (prípadne inými tumor-špecifickými látkami viažucimi sa na AXL receptor) môže zastaviť šírenie rakovinových buniek [6,14]. Tieto zistenia vychádzajú hlavne z experimentálnych modelov u myší, u ktorých warfarín bráni tumorigenéze inhibíciou väzby GAS6-AXL na nádorových bunkách a nezávisle od antikoagulácie zvyšuje protinádorovú imunitnú odpoveď [6,13,14]. Zvyšuje protinádorovú aktivitu tzv. prirodzených zabíjačov (natural killers), čiže NK buniek. Pozorovaný súvis medzi užívaním warfarínu a nižším výskytom rakoviny (protinádorový potenciál warfarínu) je teda aspoň sčasti dôsledkom zvýšeného protinádorového imunitného dohľadu (surveillance) vo včasných štádiách rakoviny [14]. Warfarín zabraňuje nadobudaniu malígnych črt buniek, ktoré sú charakteristické pre agresívne karcinómy [13,14]. Inhibíciou GAS6 proteínom indukovanej aktivácie AXL receptora warfarín tiež inhibuje migráciu, invazivitu a proliferáciu nádorových buniek, zatiaľ čo zvyšuje prirodzenú apoptózu a senzitivitu na chemoterapiu. Týmto spôsobom môže warfarín zlepšiť prognózu pacientov s nádormi exprimujúcimi AXL receptor [14]. Mechanizmus protinádorového účinku warfarínu schematicky znázorňuje schéma 3.

**Tab. 1. Posúdenie vzťahu medzi užívaním warfarínu a výskytom nádorov: populačná štúdia. Upravené podľa [6]**

	populácia Nórov (celá kohorta)	užívajúci warfarín $\geq 6$ mesiacov ( $\geq 2$ roky pred diagnózou nádoru)	neužívajúci warfarín
počet osôb	1 256 725	92 942 (7,4 %)	1 163 783 (92,6 %)
pohlavie	♂ 607 350 (48,3 %) ♀ 649 375 (51,7 %)	♂ 57 370 (61,7 %)	♀ 613 803 (52,7 %)
vek, priemer (SD)	$\geq 50$ rokov	70,2 (8,2) rokov	63,9 (8,6) rokov
vznik zhubného nádoru za 7 rokov	132 687 (10,6 %)	8 754 (9,4 %)	123 933 (10,6 %)

SD – smerodajná odchýlka/standard deviation (v zátvorkách)

**Tab. 2. Výsledky populačnej štúdie – výskyt nádorov v podskupinách pacientov užívajúcich warfarín (všetky indikácie a z indikácie pre fibriláciu predsiení) oproti tým, ktorí ho neužívali. Upravené podľa [6]**

pomer výskytu – IRR (95 % CI)	všetci užívajúci warfarín n = 92 942	užívajúci warfarín pre FP n = 33 313
výskyt nádoru vo všetkých lokalitách	0,84 (0,82–0,86)	0,62 (0,59–0,65)
prostata	0,69 (0,65–0,72)	0,60 (0,55–0,66)
pľúca	0,80 (0,75–0,86)	0,39 (0,33–0,46)
prsník	0,90 (0,82–1,00)	0,72 (0,59–0,87)
hrubé črevo	0,99 (0,93–1,06)*	0,71 (0,63–0,81)

IRR – pomer výskytu/Incidence Rate Ratio CI – konfidenčný interval FP – fibrilácia (flutter) predsiení \* – nevýznamný rozdiel

## Protinádorové účinky warfarínu – máme na to reálne dôkazy?

Posúdením vzťahu medzi užívaním warfarínu a výskytom nádorov sa zaoberala rozsiahla populačná štúdia vychádzajúca z Nórskeho národného registra, Nórskej preskripčnej databázy a Nórskeho registra nádorov, ktorá prebiehala počas 7-ročného observačného obdobia (2006–2012) [6].

Kohorta zahŕňala obyvateľov Nórska starších 50 rokov ( $n = 1\,256\,725$ ) a skladala sa z 2 skupín – užívajúcich a neužívajúcich warfarín (tab. 1). Podskupinu tvorili tí pacienti, ktorí užívali warfarín pre fibriláciu alebo flutter predsiení. Za užívanie warfarínu sa považovalo, ak ho pacient užíval minimálne 6 mesiacov a viac ako 2 roky pred diagnostikovaním akéhokoľvek nádoru.

Po úprave podľa veku a pohlavia sa u pacientov užívajúcich warfarín oproti tým, ktorí ho neužívali, významne menej často diagnostikovala rakovina (9,4 % vs 10,6 %), s významne nižším pomerom výskytu (incidence rate ratio – IRR) rakoviny – celkovo vo všetkých lokalitách: IRR 0,84; 95% konfidenčný interval (CI) 0,82–0,86, ako aj na častých orgánovo špecifických miestach: prostata 0,69 (95% CI 0,65–0,72); pľúca 0,80 (95% CI 0,75–0,86); prsník 0,90 (95% CI 0,82–1,00). Významný účinok sa nepozoroval jedine pri rakovine hrubého čreva (IRR 0,99; 95% CI 0,93–1,06), tab. 2.

Výskyt všetkých nádorov bol významne nižší (16% redukcia rizika vzniku) u pacientov užívajúcich warfarín oproti tým, ktorí ho neužívali. Užívanie warfarínu znížilo riziko rakoviny prostaty o 31 %, rakoviny pľúc o 20 % a rakoviny prsníka o 10 % [6].

Aby sa vylúčili pacienti, ktorí by mohli dostávať warfarín pre VTE v súvislosti s okultným nádorom, zvlášť sa analyzovala len podskupina pacientov, u ktorých sa warfarín indikoval pre fibriláciu alebo flutter predsiení. Ich IRR boli pri všetkých lokalitách nádorov nižšie než u tých, ktorí warfarín neužívali. Pri analýze podskupiny pacientov s fibriláciou alebo flutterom predsiení bol IRR nádorov nižší vo všetkých lokalitách (IRR 0,62; 95% CI 0,59–0,65) a na všetkých najčastejších miestach: pľúca 0,39 (95% CI 0,33–0,46); prostata 0,60 (95% CI 0,55–0,66); prsník 0,72 (95 % CI 0,59–0,87) a dokonca aj v hrubom čreve, 0,71 (95% CI 0,63–0,81), tab. 2 [6].

## Záver

Primárnym účinkom warfarínu je jeho antikoagulačné pôsobenie a ochrana pred trombózou. Pozornosť si však zasluhuje aj jeho ďalší priaznivý účinok, ktorý poskytuje možnú ochranu pred vznikom zhubných nádorov.

Ako sa zistilo v nedávnej rozsiahlej populačnej štúdii u osôb nad 50 rokov, pri užívaní warfarínu sa významne znižuje riziko vzniku širokého spektra zhubných nádorov [6]. Tento nález by mohol mať významné dôsledky pre výber medikácie u pacientov, ktorí potrebujú antikoaguláciu. Warfarín, ktorý na svete používajú milióny dospelých, môže pomáhať v prevencii rakoviny, so širokým protinádorovým potenciálom. Napriek určitým obmedzeniam observačnej štúdie, doterajšie výsledky podporujú hypotézu, že warfarín znižuje výskyt rakoviny,

čím dávajú podnet k ďalšiemu výskumu v onkologickej oblasti.

Warfarín je „starý“ liek, ktorý postupne odкрýva svoje doteraz neobjavené vlastnosti. Zdá sa, že vo svojej dlhej histórii nám warfarín v budúcnosti bude mať ešte čo o sebe prezradiť. Netreba pri ňom zabúdať, že popri jeho hlavnom antikoagulačnom účinku by sme mohli využiť aj jeho extra výhody – vo forme „pleiotropných“ účinkov predstavujúcich možný benefit v prevencii rakoviny.

## Literatúra

1. Zacharski LR. Anticoagulants in cancer treatment: malignancy as a solid-phase coagulopathy. *Cancer Lett* 2002; 186(1): 1–9. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0304-3835\(02\)00258-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0304-3835(02)00258-6)>.
2. Zacharski LR, Prandoni P, Monreal M. Warfarin versus Low-molecular-weight heparin therapy in cancer patients. *Oncologist* 2005; 10(1): 72–79. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.10-1-72>>.
3. Remková A, Remko M. Antitrombotiká v klinickej praxi. Samed: Bratislava 2014. ISBN 9788097082581.
4. Keeling D, Baglin T, Tait C et al. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin – fourth edition. *Br J Haematol* 2011; 154(3): 311–324. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08753.x>>.
5. Dossett LA, Riesel JN, Griffin MR et al. Prevalence and implications of preinjury warfarin use: an analysis of the National Trauma Data-bank. *Arch Surg* 2011; 146(5): 565–570. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/archsurg.2010.313>>.
6. Haaland GS, Falk, RS, Straume O et al. Association of warfarin use with lower overall cancer incidence among patients older than 50 years. *JAMA Intern Med* 2017; 177(12): 1774–1780. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.5512>>.
7. McCulloch P, George WD. Warfarin inhibition of metastasis: the role of anticoagulation. *Br J Surg* 1987; 74(10): 879–883. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/bjs.1800741005>>.
8. Schulman S, Lindmarker P. Incidence of cancer after prophylaxis with warfarin against recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 342(26): 1953–1958. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200006293422604>>.
9. Ryan JJ, Ketcham AS, Wexler H. Reduced incidence of spontaneous metastases with long-term Coumadin therapy. *Ann Surg* 1968; 168(1): 163–168. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/0000658-196807000-00021>>.
10. Williamson RC, Lyndon PJ, Tudway AJ. Effects of anticoagulation and ileal resection on the development and spread of experimental intestinal carcinomas. *Br J Cancer* 1980; 42(1): 85–94. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/bjc.1980.206>>.
11. Zacharski LR, Ornstein DL. Heparin and cancer. *Thromb Haemost* 1998; 80(1): 10–23.
12. Zacharski LR, Ornstein DL, Mamourian AC. Low-molecular-weight heparin and cancer. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26(Suppl 1): 69–77.
13. Paolino M, Choidas A, Wallner S et al. The E3 ligase Cbl-b and TAM receptors regulate cancer metastasis via natural killer cells. *Nature* 2014; 507(7493): 508–512. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nature12998>>.
14. Kirane A, Ludwig KF, Sorrelle N et al. Warfarin blocks Gas6-mediated Axl activation required for pancreatic cancer epithelial plasticity and metastasis. *Cancer Res* 2015; 75(18): 3699–3705. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-2887-T>>.
15. Tagalakis V, Tamim H, Blostein M et al. Use of warfarin and risk of urogenital cancer: a population-based, nested case-control study. *Lancet Oncol* 2007; 8(5): 395–402. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(07\)70046-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(07)70046-3)>.
16. Kinnunen PT, Murtola TJ, Talala K et al. Warfarin use and prostate cancer risk in the Finnish Randomized Study of Screening for Prostate

Cancer. Scand J Urol 2016; 50(6): 413–419. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/21681805.2016.1228085>>.

17. 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(10): 2046–2052. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(19840515\)53:10<2046::aid-cnrcr2820531007>3.0.co;2-f](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(19840515)53:10<2046::aid-cnrcr2820531007>3.0.co;2-f)>.

18. Chahinian AP, Probert KJ, Ware JH et al. A randomized trial of anticoagulation with warfarin and of alternating chemotherapy in extensive small-cell lung cancer by the Cancer and Leukemia Group B. J Clin Oncol 1989; 7(8): 993–1002. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.1989.7.8.993>>.

19. Aisner J, Goutsou M, Maurer LH et al. Intensive combination chemotherapy, concurrent chest irradiation, and warfarin for the treatment of limited-disease small-cell lung cancer: a Cancer and Leukemia Group B pilot study. J Clin Oncol 1992; 10(8): 1230–1236. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.1992.10.8.1230>>.

20. Maurer LH, Herndon JE, Hollis DR et al. Randomized trial of chemotherapy and radiation therapy with or without warfarin for limited-stage small-cell lung cancer: a Cancer and Leukemia Group B study. J Clin Oncol 1997; 15(11): 3378–3387. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.1997.15.11.3378>>.

21. Thodiyil P, Kakkar AK. Can low-molecular-weight heparins improve outcomes in patients with cancer? Cancer Treat Rev 2002; 28(3): 151–155.

22. Buijs JT, Laghmani EH, van den Akker RFP et al. The direct oral anticoagulants rivaroxaban and dabigatran do not inhibit orthotopic growth and metastasis of human breast cancer in mice. J Thromb Haemost 2019; 17(6): 951–963. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/jth.14443>>.

23. Meyer G, Besse B, Doubre H et al. Anti-tumour effect of low molecular weight heparin in localised lung cancer: a phase III clinical trial. Eur Respir J 2018; 52(4). pii: 1801220. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01220-2018>>.

24. Hirsh J, Dalen J, Anderson DR et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range.

Chest 2001; 119(Suppl): S8–S21. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1378/chest.119.1\\_suppl.8s](http://dx.doi.org/10.1378/chest.119.1_suppl.8s)>.

25. Cranenburg EC, Schurgers LJ, Vermeer C. Vitamin K: the coagulation vitamin that became omnipotent. Thromb Haemost 2007; 98(1): 120–125.

26. Davra V, Kimani SG, Calianese D et al. Ligand activation of TAM family receptors – implications for tumor biology and therapeutic response. Cancers (Basel) 2016; 8(12). pii: E107. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/cancers8120107>>.

27. Song X, Wang H, Logsdon CD et al. Overexpression of receptor tyrosine kinase Axl promotes tumor cell invasion and survival in pancreatic ductal adenocarcinoma. Cancer 2011; 117(4): 734–743. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/cncr.25483>>.

28. Hasanbasic I, Rajotte I, Blostein M. The role of gamma-carboxylation in the anti-apoptotic function of gas6. J Thromb Haemost 2005; 3(12): 2790–2797. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01662.x>>.

29. Hafizi S, Dahlback B. Gas6 and protein S. Vitamin K-dependent ligands for the Axl receptor tyrosine kinase subfamily. FEBS J 2006; 273(23): 5231–5244. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-4658.2006.05529.x>>.

30. Tsou WI, Nguyen KQ, Calarese DA et al. Receptor tyrosine kinases, TYRO3, AXL, and MER, demonstrate distinct patterns and complex regulation of ligand-induced activation. J Biol Chem 2014; 289(37): 25750–25763. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M114.569020>>.

**prof. MUDr. Anna Remková, DrSc.**

✉ [anna.remkova@szu.sk](mailto:anna.remkova@szu.sk)

I. interná klinika LF SZU a UNB, Nemocnica akademika Ladislava Dérer, Bratislava, Slovenská republika

**www.szu.sk**

*Doručeno do redakcie 8. 6. 2019*

*Prijato po recenzii 9. 7. 2019*