

# Heparine in der Behandlung von Tumorpatienten

Heinz Läubli<sup>a</sup>, Lubor Borsig<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Klinik Innere Medizin, Universitätsspital Basel

<sup>b</sup> Physiologisches Institut und Zürich Center für Integrative Humanphysiologie (ZIHP), Universität Zürich

## Quintessenz

- Thromboembolische Ereignisse treten bei Tumorpatienten stark gehäuft auf. Die Thrombophilie kann durch den Tumor selbst oder durch seine Behandlung bedingt sein.
- In der CLOT-Studie ist die Behandlung von Tumorpatienten mit Thromboembolien mit niedermolekularem Heparin der Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten überlegen.
- Neben der Überlegenheit bei der Behandlung von thromboembolischen Ereignissen haben klinische Studien einen antineoplastischen Effekt von Heparinen aufgezeigt.
- Der antineoplastische Effekt von Heparinen beruht auf verschiedenen biologischen Mechanismen. Insbesondere werden Selektine (vaskuläre Zelladhäsionsmoleküle) gehemmt, welche während der Metastasierung eine wichtige Funktion haben. Der antimetastatische Effekt von Heparinen erfolgt unabhängig von ihrer antikoagulativen Aktivität und scheint nur während der frühen Phase der Metastasierung bedeutend.
- Weitere klinische Studien mit Heparinen auch in früheren Tumorstadien sind unterwegs. Zudem sind neue, modifizierte Heparine mit Selektin-spezifischer Wirkung in präklinischer Erprobung.

## Einführung

Das gehäufte Auftreten von thromboembolischen Ereignissen bei Tumorpatienten wurde erstmals 1865 durch Armand Trousseau beschrieben [1]. Dieses Phänomen ist auf aktivierende Faktoren zurückzuführen, welche vom Tumor oder von dessen aktivierter Mikroumgebung (engl. *tumor microenvironment*) ausgehen [2]. Zudem sind verschiedene Behandlungsmodalitäten der Tumorbehandlung thrombogen [3, 4]. Alle drei von Virchow postulierten thrombogenen Mechanismen können durch die Tumorkrankheit ausgelöst werden: hämodynamische Veränderungen, eine Aktivierung des Endothels und eine Aktivierung des hämostatischen Systems. Direkte Kompression von Gefässen kann zu einem Verschluss und zu Thromboembolien führen. Während der Tumorprogression gelangen pro-inflammatorische Zytokine ins Blut, die das lokale sowie das systemische Endothel aktivieren können. Zudem kann es durch den Tumor zu einer Aktivierung von Thrombozyten und der Koagulationskaskade kommen. Hierfür konnten in den vergangenen Jahren verschiedene molekulare Mechanismen aufgeklärt werden. Der *tissue factor* (TF, Faktor III), welcher die Aktivierung der Koagulationskaskade und damit der Thrombozyten vermittelt, wird auf Tumorzellen direkt und auch in der Mikroumgebung des Tumors exprimiert. Während des Fortschreitens der Tumorerkrankung

kommt es zu einer Abgabe von thrombogenen, TF-haltigen Mikropartikeln in die Zirkulation [5]. TF und der Plasmin-Inhibitor PAI-1 werden durch Hypoxie über den *hypoxia inducible factor*-(HIF-)Pathway induziert [6]. Muzine sind grosse Moleküle mit einem Proteinkern und daran kovalent gebundenen langen Polysaccharidketten. Sie dienen normalerweise als Schutzschicht der Epithelien und werden von epithelialen Tumoren ins Blut sezerniert. Solche intravaskuläre Muzine können direkt oder über eine Leukozytenaktivierung zu Thromboembolien führen [2].

Heparin ist ein natürliches Glykosaminglykan, also ein Polysaccharid, das in Mastzellen vorkommt. Unfraktioniertes, aus dem Gastrointestinaltrakt des Schweines isoliertes Heparin ist ein Gemisch von verschiedenen langen Saccharidketten (200–300 aneinandergereihte Monosaccharide) [7]. Niedermolekulare Heparine sind aus dem natürlichen Heparin gewonnene und durch chemische sowie physikalische Methoden verkürzte Polysaccharidketten. Zur Wirkung auf das Antithrombin III, welches den antikoagulativen Effekt der Heparine vermittelt, ist nur ein kleines Polymer von fünf Zuckern notwendig [8]. Diese minimale Saccharidsequenz wird synthetisch hergestellt und kommt als Fondaparinux (Arixtra®) klinisch zum Einsatz.

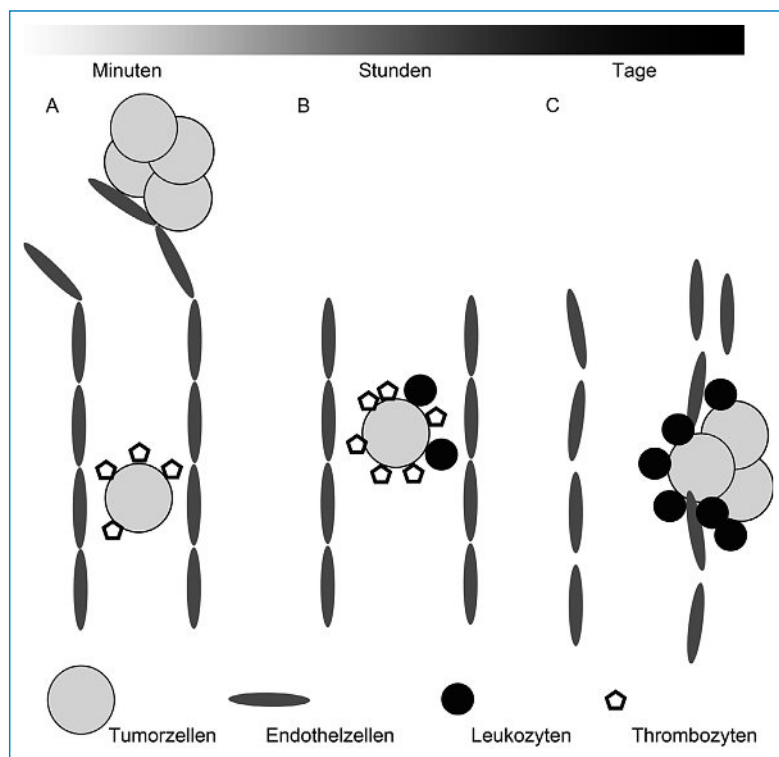
## Heparine und Überleben

Die 2003 erschienene CLOT-Studie zeigte, dass Tumorpatienten mit Thromboembolie signifikant weniger häufig ein Rezidiv eines thromboembolischen Ereignisses erlitten, wenn sie mit Dalteparin (Fragmin®) und nicht mit einem Vitamin-K-Antagonisten behandelt wurden [9]. Sechs Monate nach Beginn der Behandlung hatten in der Dalteparin-Gruppe 27 von 336 Patienten ein erneutes thromboembolisches Ereignis. Im Vergleich dazu erlitten in der Gruppe der Patienten mit Vitamin-K-Antagonisten 53 von 336 Patienten ein thromboembolisches Rezidiv (HR 0,48). Blutungen waren in beiden Gruppen gleich häufig. Überlebensanalysen derselben Studienkohorte ergaben zudem ein verbessertes Überleben bei Patienten, welche mit Dalteparin behandelt wurden und zum Zeitpunkt der Intervention noch keine klinische Metastasierung aufwiesen (absolutes Überleben nach zwölf Monaten 80% in der Dalteparin-Gruppe und 64% in der Vitamin-K-Antagonisten-Gruppe) [10]. Eine weitere Studie mit 84 Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom, die eine Behandlung mit niedermolekularen Heparinen gegenüber Placebo verglich, zeigte eine signifikante Besserung des progressionsfreien Überlebens von 6 auf 10 Monate [11]. Es war sowohl im *limited-disease*- wie auch im *extensive-disease*-Stadium ein Effekt zu beobachten.



Heinz Läubli

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag haben.



**Abbildung 1**

Metastatische Kaskade und Mechanismen, welche durch Heparine beeinflusst werden.

- A:** Heparine können die Signalübertragung von Zytokinen und so die Angiogenese sowie konsekutiv die Intravasation von Tumorzellen verhindern. Die Invasion von Tumorzellen kann durch den Effekt von Heparinen auf die Heparanase-Aktivität inhibiert werden. Zudem wird die Entstehung von Tumor-Thrombozyten-Aggregaten (Tumoremboli) über die Hemmung von P-Selektin durch Heparine verhindert.
- B:** Im Bereich der kleinen Gefäße der Organe, in welchen sich neue Metastasen bilden, können Heparine die Aktivierung der Mikroumgebung und die Entstehung einer metastatischen Nische durch Hemmung von P- und L-Selektin sowie durch Hemmung der Thrombozytenaktivierung und der Koagulationskaskade reduzieren. Die Rekrutierung von Leukozyten kann partiell unterbunden werden, indem Heparine Integrin- und Selektin-vermittelte Bindungen verhindern.
- C:** Nach erfolgreicher Aktivierung der Mikroumgebung und Entstehung einer metastatischen Nische können Tumorzellen im neu zu besiedelnden Organ proliferieren. Hier kann Heparin wiederum die Signalübertragung durch Zytokine beeinflussen.

Eine bereits in den 1990er Jahren durchgeführte Studie mit 277 Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom zeigte bei der Interventionsgruppe, die neben der Standardtherapie fünf Wochen unfraktioniertes, subkutanes Heparin erhielt, eine Verbesserung des medianen Überlebens (317 Tage mit Heparin vs. 261 Tage mit Placebo) [12]. In der FAMOUS-Studie mit 385 Patienten mit fortgeschrittenem Tumorleiden fanden Kakkar und Kollegen einen signifikanten Überlebensvorteil nach 17 Monaten jener Gruppe, in welcher die Patienten ein Jahr lang 5000 Einheiten Dalteparin subkutan anstatt Placebo erhielten [13]. Eine Gruppe mit 148 Patienten in fortgeschrittenem Tumorstadium hatte in einer anderen Studie einen signifikanten Überlebensvorteil, wenn sie anstatt mit Placebo über ein Jahr mit Nadroparin (Fraxiparin®) in prophylaktischer Dosierung behandelt wurden [14]. Im Vergleich dazu starben die 154 Patienten, die Placebo erhielten, nach einem Jahr 1,33-mal häufiger. Sideras und Kollegen hingegen konnten in einer kleineren Studie keinen signifikanten Effekt von Dalteparin auf das Über-

leben von Tumorpatienten feststellen [15]. Eine systematische Übersicht über die Studienlage gibt die Arbeit von Kuderer und Kollegen [4].

## Antineoplastischer Effekt von Heparinen

Der Einfluss von Heparinen auf das Überleben von Tumorpatienten ist teilweise durch eine Prophylaxe von Thromboembolien sowie deren Morbidität und Mortalität erklärt. Patienten mit zusätzlichen thrombogenen Therapien wie Thalidomid oder Lenalidomid sollten daher, sofern praktisch durchführbar, auch ambulant eine Heparintherapie erhalten [16]. Gewisse Resultate der klinischen Studien wie auch Daten aus experimentellen Untersuchungen zeigen jedoch, dass ein direkter antineoplastischer Effekt besteht. Im Tiermodell wurde wiederholt gezeigt, dass unfraktioniertes Heparin und niedermolekulare Heparine einen Einfluss auf die Tumorprogression und die Metastasierung haben [17, 18]. Neben der Wirkung auf die Koagulation über die Bindung der Pentasaccharidsequenz an das Antithrombin III haben unfraktioniertes Heparin und in unterschiedlicher Weise niedermolekulare Heparine einen Einfluss auf viele biologische Mechanismen.

Unfraktioniertes Heparin und einige niedermolekulare Heparine binden an Zelladhäsionsmoleküle wie Integrine und Selektine und inhibieren so ihre Interaktionen [7, 19, 20]. Chemokine und Wachstumsfaktoren werden ebenfalls durch Heparine gebunden [7, 21]. Interessanterweise ist die Bindung zu Chemokinen wie *platelet factor 4* (PF4) abhängig von der Länge der Polysaccharidkette. PF4 zusammen mit Heparin ist das Antigen bei der immunvermittelten Heparin-induzierten Thrombopenie (HIT). Das bedeutet, dass im Gegensatz zu den längeren Heparinen das Pentasaccharid Fondaparinux keine HIT auslöst und daher bei Patienten mit HIT-Antikörpern eingesetzt werden kann. Weiter werden Heparan-bindende Enzyme wie die Heparanase mit Heparinen inhibiert [22]. Zudem kann die Sekretion des *tissue factor pathway inhibitor* (TFPI) mittels Heparinen beeinflusst werden [23]. Obwohl theoretisch alle diese Mechanismen eine Rolle spielen könnten, wurde im Mausmodell nachgewiesen, dass vorwiegend die Inhibition von Selektin-Interaktionen während der hämatogenen Metastasierung die antineoplastische Wirkung von Heparinen *in vivo* bedingt.

## Selektine und die metastatische Nische

Mausmodelle, insbesondere experimentelle Metastasenmodelle mit intravenöser Tumorapplikation, konnten zeigen, dass Heparine vorwiegend antimetastatisch wirken [24]. Während der hämatogenen Metastasierung dringen Tumorzellen direkt oder über die lymphatische Ableitung in die Blutgefäße ein. Intravaskulär kommt es zur Interaktion mit den zellulären und azellulären Blutbestandteilen, insbesondere den Thrombozyten. Dies führt zur Formation von Tumorzell-Thrombozyten-Aggregaten, welche in die Mikrovaskulatur der Organe embolisieren können. Von diesen Tumoremboli ausgehend kommt es zur Konditionierung der Mikroumgebung und zur Entstehung einer für die Tumorzellen permissiven Nachbarschaft, der sogenannten metastatischen

Nische (engl. *metastatic niche*). In dieser metastatischen Nische können die Tumorzellen überleben, extravasieren, ins Gewebe einwandern, proliferieren und eine neue Metastase bilden [25, 26].

Selektine sind vaskuläre Zelladhäsionsmoleküle, die heterotypische Interaktionen mit saccharidhaltigen Liganden über ihre Lectin-Domäne eingehen. P-Selektin wird in den Granula der Thrombozyten und den Weibel-Pal-lade-Körpern der Endothelzellen gespeichert und nach Aktivierung auf der Thrombozyten- respektive Endotheloberfläche präsentiert. E-Selektin wird nach Aktivierung von Endothelzellen in diesen *de novo* synthetisiert. L-Selektin wird auf allen myeloiden Leukozyten und den meisten Lymphozyten konstitutionell exprimiert [27]. Selektine vermitteln die initiale Verlangsamung von Leukozyten während der Extravasation bei Entzündungsreaktionen und während des normalen Traffickings zum Beispiel in sekundäre lymphatische Organe [28]. Zudem wird über P-Selektin direkt die Thrombozytenaggregation beeinflusst [29].

Epitheliale Tumorzellen produzieren polysaccharidhaltige Muzine auf ihrer Oberfläche und sezernieren diese auch ins periphere Blut (siehe Einführung). Die Muzine auf der Tumorzelloberfläche vermitteln die Interaktion mit P-Selektin auf Thrombozyten. Diese Interaktion führt zur Entstehung des Tumorembolus [24, 30]. P- und L-Selektine vermitteln zudem die Aktivierung der Mikroumgebung, insbesondere der Endothelzellen, und ermöglichen somit die Entstehung einer metastatischen Nische [31]. L-Selektin ist zudem involviert in die Rekrutierung von myeloiden Leukozyten, die für die Entstehung der metastatischen Nische und somit von neuen Metastasen eine wichtige Funktion übernehmen [30, 32, 33].

### Selektinhemmung mit Heparinen verhindert die Metastasierung

Selektine vermitteln wichtige Schritte während der hämatogenen Metastasierung von Tumorzellen [34]. Die experimentelle Besiedlung der Lungen durch intravenös injizierte Kolonkarzinomzellen ist in P- oder L-Selektindefizienten Mäusen deutlich erniedrigt [30]. Interessanterweise ist ein synergetischer Effekt vorhanden, d.h., in P- und L-Selektin-doppeldefizienten Mäusen kommt es zu einer weiteren Reduktion der Metastasenbildung als in einzeldefizienten Mäusen. Diese Effekte konnten mit unfraktioniertem Heparin reproduziert werden [24, 32]. Eine Heparinbehandlung kurz vor intravenöser Injektion von Tumorzellen reduzierte die Metastasierung durch einen P-Selektin-abhängigen Mechanismus [24]. In P-Selektindefizienten Mäusen konnte kein zusätzlicher Effekt beobachtet werden. Wurde das Heparin jedoch 6–12 Stunden nach der Injektion von Tumorzellen in P-Selektindefiziente Mäuse verabreicht, konnte eine zusätzliche Reduktion der Metastasenbildung beobachtet werden [32]. Dieser spätere Effekt von Heparin scheint von L-Selektin abhängig zu sein, da er in L-Selektin-defizienten Mäusen nicht greift [32]. In P- und L-Selektin-doppeldefizienten Mäusen konnte mit unfraktioniertem Heparin während der ersten Stunden nach Tumorzellinokulation im verwendeten experimentellen Metastasenmodell keine Reduktion der Metastasierung gezeigt werden [30]. Diese Resultate deuten darauf hin, dass die antimetastatische

Eigenschaft von unfraktioniertem Heparin hauptsächlich durch die Hemmung von Selektinen bedingt ist und während der ersten Stunden nach Intravasation von Tumorzellen zum Tragen kommt. Niedermolekulare Heparine können Selektine unterschiedlich gut binden und hemmen so auch in unterschiedlicher Weise die Metastasierung [35, 36]. Insbesondere kurzkettige Heparine wie Nadroparin haben einen weniger starken Effekt. Dabei gilt zu beachten, dass das Pentasaccharid Fondaparinux keinen Einfluss auf die experimentell untersuchte Metastasierung ausübt [35]. Dies lässt den Schluss zu, dass der antimetastatische Effekt von Heparinen nicht durch ihre antikoagulative Aktivität bedingt ist. Experimente mit modifizierten Heparinen ohne Aktivität auf die Koagulation und mit starker Selektin-Hemmwirkung konnten bereits erfolgreich in einem experimentellen Metastasenmodell realisiert werden [37].

### Ausblick

Heparine verhindern ein Thromboembolieresidiv bei Tumorpatienten deutlich effizienter als Vitamin-K-Antagonisten, bedingt durch die breitere biologische Wirkung. Tumorpatienten mit Thromboembolien sollten folglich wann immer möglich mit Heparinen behandelt werden. Neben der Reduktion von Thromboembolien weisen Heparine auch einen direkten antineoplastischen Effekt auf, welcher vorwiegend durch die Selektinhemmung während der Metastasierung vermittelt wird. Klinische Studien, die die Wirkung von Heparinen untersuchen, sollten sich deshalb vorwiegend auf frühe Tumorstadien ohne bereits erfolgte Metastasierung konzentrieren. Diese Patientenpopulation hatte auch in der CLOT-Studie am meisten von der Intervention mit Dalteparin profitiert [10]. Verschiedene laufende Studien untersuchen die Wirkung von niedermolekularen Heparinen bei Patienten mit lokalisiertem Tumorstadium. Weiter werden modifizierte Heparine mit spezifischer Aktivität z.B. auf Selektine in vorklinischen Modellen getestet. Diese Substanzen werden die klassischen sowie neuen zielgerichteten Tumortherapeutika ergänzen.

#### Korrespondenz:

Heinz Läubli  
Klinik Innere Medizin  
Universitätsspital Basel  
CH-4031 Basel  
[heinz.laebli@gmx.net](mailto:heinz.laebli@gmx.net)

#### Empfohlene Literatur

- 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;349:146–53.
- Borsig L, Wong R, Feramisco J, Nadeau DR, Varki NM, Varki A. Heparin and cancer revisited: mechanistic connections involving platelets, P-selectin, carcinoma mucins, and tumor metastasis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:3352–7.
- Joyce JA, Pollard JW. Microenvironmental regulation of metastasis. *Nat Rev Cancer*. 2009;9:239–52.
- Psaila B, Lyden D. The metastatic niche: adapting the foreign soil. *Nat Rev Cancer*. 2009;9:285–93.
- Läubli H, Borsig L. Selectins promote tumor metastasis. *Semin Cancer Biol*. 2010;20:169–77.

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).

# Heparine in der Behandlung von Tumorpatienten / Les héparines dans le traitement des cancéreux

## Literatur (Online-Version) / Références (online version)

- 1 Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. Lectures on clinical medicine, delivered at the Hotel-Dieu, Paris 1865;5:281–332.
- 2 Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood*. 2007;110:1723–9.
- 3 Lip GY, Chin BS, Blann AD. Cancer and the prothrombotic state. *Lancet Oncol*. 2002;3:27–34.
- 4 Kuderer NM, Ortel TL, Francis CW. Impact of venous thromboembolism and anticoagulation on cancer and cancer survival. *J Clin Oncol*. 2009;27:4902–11.
- 5 Kasthuri RS, Taubman MB, Mackman N. Role of tissue factor in cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:4834–8.
- 6 Denko NC, Giaccia AJ. Tumor hypoxia, the physiological link between Trousseau's syndrome (carcinoma-induced coagulopathy) and metastasis. *Cancer Res*. 2001;61:795–8.
- 7 Lever R, Page CP. Novel drug development opportunities for heparin. *Nat Rev Drug Discov*. 2002;1:140–8.
- 8 Turpie AG, Gallus AS, Hoek JA. A synthetic pentasaccharide for the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. *N Engl J Med*. 2001;344:619–25.
- 9 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;349:146–53.
- 10 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;23:2123–9.
- 11 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;2:1266–71.
- 12 Lebeau B, Chastang C, Brechot JM, Capron F, Dautzenberg B, Delaisements C, et al. Subcutaneous heparin treatment increases survival in small cell lung cancer. "Petites Cellules" Group. *Cancer*. 1994;74:38–45.
- 13 Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z, Lemoine NR, Low V, Patel HK, et al. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS). *J Clin Oncol*. 2004;22:1944–8.
- 14 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;23:2130–5.
- 15 Sideras K, Schaefer PL, Okuno SH, Sloan JA, Kutteh L, Fitch TR, et al. Low-molecular-weight heparin in patients with advanced cancer: a phase 3 clinical trial. *Mayo Clin Proc*. 2006;81:758–67.
- 16 Brose KM, Lee AY. Cancer-associated thrombosis: prevention and treatment. *Curr Oncol*. 2008;15:S58–67.
- 17 Borsig L. Heparin as an inhibitor of cancer progression. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 93:335–49.
- 18 Smorenburg SM, Van Noorden CJ. The complex effects of heparins on cancer progression and metastasis in experimental studies. *Pharmacol Rev*. 2001;53:93–105.
- 19 Peter K, Schwarz M, Conradt C, Nordt T, Moser M, Kubler W, Bode C. Heparin inhibits ligand binding to the leukocyte integrin Mac-1 (CD11b/CD18). *Circulation*. 1999;100:1533–9.

- 20 Koenig A, Norgard-Sumnicht K, Linhardt R, Varki A. Differential interactions of heparin and  
heparan sulfate glycosaminoglycans with the selectins. Implications for the use of unfractionated  
and low molecular weight heparins as therapeutic agents. *J Clin Invest.* 1998;101:877–89.
- 21 Lundin L, Larsson H, Kreuger J, Kanda S, Lindahl U, Salmivirta M, Claesson-Welsh, L.  
Selectively desulfated heparin inhibits fibroblast growth factor-induced mitogenicity and  
angiogenesis. *J Biol Chem.* 2000;275:24653–60.
- 22 Vlodaysky I, Ilan N, Nadir Y, Brenner B, Katz BZ, Naggi A, et al. Heparanase, heparin and the  
coagulation system in cancer progression. *Thromb Res.* 120(Suppl 2):S112–20.
- 23 Mousa SA, Linhardt R, Francis JL, Amirkhosravi A. Anti-metastatic effect of a non-anticoagulant  
low-molecular-weight heparin versus the standard low-molecular-weight heparin, enoxaparin.  
*Thromb Haemost.* 2006;96:816–21.
- 24 Borsig L, Wong R, Feramisco J, Nadeau DR, Varki NM, Varki A. Heparin and cancer revisited:  
mechanistic connections involving platelets, P-selectin, carcinoma mucins, and tumor metastasis.  
*Proc Natl Acad Sci. U S A* 2001;98:3352–7.
- 25 Joyce JA, Pollard JW. Microenvironmental regulation of metastasis. *Nat Rev Cancer.*  
2009;9:239–52.
- 26 Chiang AC, Massague J. Molecular basis of metastasis. *N Engl J Med.* 2008;359:2814–23.
- 27 Kansas GS. Selectins and their ligands: current concepts and controversies. *Blood.*  
1996;88:3259–87.
- 28 Ley K, Laudanna C, Cybulsky MI, Nourshargh S. Getting to the site of inflammation: the  
leukocyte adhesion cascade updated. *Nat Rev Immunol.* 2007;7:678–89.
- 29 Polgar J, Matuskova J, Wagner DD. The P-selectin, tissue factor, coagulation triad. *J Thromb  
Haemost.* 2005;3:1590–6.
- 30 Borsig L, Wong R, Hynes RO, Varki NM, Varki A. Synergistic effects of L- and P-selectin in  
facilitating tumor metastasis can involve non-mucin ligands and implicate leukocytes as  
enhancers of metastasis. *Proc Natl Acad Sci. U S A* 2002;99:2193–8.
- 31 Laubli H, Spanaus KS, Borsig L. Selectin-mediated activation of endothelial cells induces  
expression of CCL5 and promotes metastasis through recruitment of monocytes. *Blood.* 2009.
- 32 Laubli H, Stevenson JL, Varki A, Varki NM, Borsig L. L-selectin facilitation of metastasis  
involves temporal induction of fut7-dependent ligands at sites of tumor cell arrest. *Cancer Res.*  
2006;66:1536–42.
- 33 Psaila B, Lyden D. The metastatic niche: adapting the foreign soil. *Nat Rev Cancer.* 2009;9:285–  
93.
- 34 Laubli H, Borsig L. Selectins promote tumor metastasis. *Semin Cancer Biol.* 20:169–77.
- 35 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;11:7003–11.
- 36 Ludwig RJ, Alban S, Bistrrian R, Boehncke WH, Kaufmann R, Henschler R, Gille J. 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;95:535–40.
- 37 Hostettler N, Naggi A, Torri G, Casu B, Vlodaysky I, Borsig L. P-selectin- and heparanase-  
dependent antimetastatic activity of non-anticoagulant heparins. *FASEB J.* 2007;21:3562–72.