

肿瘤静脉血栓栓塞症的危险因素研究进展

马玉媛 肖海娟 杨 林 付静娅

摘 要 静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)作为恶性肿瘤常见并发症之一,发生率高达20%,是引起恶性肿瘤患者死亡的第二大原因,严重影响患者的生活质量和预后。但目前国内关于肿瘤VTE危险因素的阐述尚不系统,故本文基于VTE发生率高及病死率高的现状,梳理患者、恶性肿瘤及相关抗肿瘤治疗因素对肿瘤性静脉血栓的影响,集中讨论近5年来VTE各种危险因素的研究进展,并对未来的研究方向进行讨论,为精准防治肿瘤血栓形成、优化血栓预防提供理论依据。

关键词 静脉血栓栓塞症 恶性肿瘤 癌症 血栓 危险因素

中图分类号 R730.6

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.11.036

肿瘤相关性血栓是指恶性肿瘤患者合并静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)。VTE作为恶性肿瘤常见并发症之一,发生率达1%~20%,其包括深静脉血栓(deep venous thrombosis, DVT)和肺栓塞(pulmonary thromboembolism, PE)形成^[1]。血管内血流淤滞、内皮细胞损伤与活化、血液高凝3个环节主要参与VTE的发生。其中肿瘤患者个体特征不同,分期、肿瘤类型不同等因素均能影响以上病理环节,参与VTE发生,尤其放化疗、靶向免疫等抗肿瘤治疗能显著提高VTE发病风险。因此,探索恶性肿瘤静脉血栓的高危危险因素对临床防治肿瘤VTE有重要价值。笔者通过查阅国内外文献,针对近5年来其各种高危因素的研究数据进行综述,为恶性肿瘤VTE诊疗提供新的思路。

一、患者因素

1. 年龄、种族:恶性肿瘤往往与潜在的高凝血症相关,这在很大程度上受恶性肿瘤自身高凝状态影响,但VTE风险也常因患者个体化差异所改变。年龄是发生肿瘤VTE的重要独立因素,孙晓芳等^[2]通过对不同年龄段消化系统恶性肿瘤合并VTE患者的临床特征进行分析,发现≥65岁老年患者VTE发生率较高。而Chew等^[3]研究发现,年龄与VTE的发生在高风险肿瘤类型中呈负相关。其中肺癌患者年龄

每增加10岁,VTE风险在统计学上显著降低10%。另外不同种族对VTE的发有一定的影响。已有研究表明,非裔美国人的总体发生率较高,亚洲人、亚裔美国人、拉丁美洲人和美洲土著人口发生率较低^[4]。而近年来研究显示,亚洲肿瘤患者VTE病死率明显高于世界其他地区,这可能因VTE风险特征、治疗模式而异^[5]。

2. 多种医学共病史:基础疾病的存在也会增加VTE的风险,特别是患有贫血、感染、肥胖、低蛋白血症、高血压、糖尿病、冠心病、脑卒中、肺部及肾脏疾病等并发症的肿瘤患者^[6]。例如,像既往有静脉血栓病史的患者VTE绝对风险比无血栓肿瘤患者高6~7倍^[7]。其原因很可能与众多复杂的基础疾病因素使肿瘤患者处于凝血功能障碍及炎症微环境状态,促进血液黏滞、血流变慢、血管闭塞,激活凝血级联反应,形成血栓有关。基于此,美国血液学会(American Society of Hematology, ASH)指南建议:患有活动性恶性肿瘤、急性内科疾病(如心力衰竭、急性感染)或行动不便的住院患者,应在没有禁忌证的情况下尽早接受药物血栓预防,以降低VTE的发生^[8]。

3. 遗传及基因突变:肿瘤VTE具有较强的遗传风险,如凝血酶原G20210A、纤维蛋白原 γ 基因或非O型血等血栓前基因型的存在能显著增加肿瘤VTE发生风险^[9]。其次,恶性肿瘤驱动基因的表达与否也与VTE有关联,如非小细胞肺癌中ALK/ROS1阳性的患者VTE风险较EGFR/KRAS突变型或野生型患者明显^[10]。在结直肠癌(colorectal cancer, CRC)患者中,KRAS、NRAS基因均与VTE风险增加无关,BRAF突变患者却有较高的VTE发生率,其潜在机制很可能与血栓前驱动基因突变的共现有关^[11]。同时

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82074255);陕西省自然科学基金资助项目(2020JM-591);陕西中医药大学创新团队基金资助项目(2019-YL06)

作者单位:712000 咸阳,陕西中医药大学(马玉媛、付静娅);
712000 咸阳,陕西中医药大学附属医院肿瘤医院三病区(肖海娟);
712000 咸阳市中心医院肝胆外科(杨林)

通信作者:肖海娟,电子邮箱:daisytcn@hotmail.com

致癌基因的突变还通过刺激复杂的交叉信号通路引发 VTE。如癌基因(EGFR、RAS 或 MET)的激活和抑癌基因(p53 或 PTEN)的失活,直接诱导促血栓形成活性的组织因子高表达,进一步促进血小板活化,诱发血栓形成。

二、恶性肿瘤因素

1. 肿瘤类型:VTE 风险与癌症的原发部位密切相关,脑癌和胰腺癌始终是发生 VTE 的最高危肿瘤类型,其次是胃癌、消化系统癌症(如食管癌、胆道癌)、卵巢癌、骨癌、肾癌和肺腺癌^[12]。血液恶性肿瘤中,非霍奇金淋巴瘤和多发性骨髓瘤的 VTE 发生风险最高^[13]。而像乳腺癌、前列腺癌等生长较慢、更惰性的肿瘤,VTE 的发生率较低。Cohen 等^[14]研究发现,胰腺癌的首次 VTE 年发生率为 15%,肺癌、胃癌、卵巢癌和脑癌为 10%~12%,CRC 和前列腺癌为 4%~7%,而膀胱癌和乳腺癌仅为 3%。但由于乳腺癌、前列腺癌本身患病率较高,故 VTE 发生率其实并不少见。

2. 肿瘤生物学特性:肿瘤自身的生物学特性也是影响 VTE 的关键因素,如中低分化、腺癌(主要包括肺癌、胃癌、结直肠癌、前列腺癌、子宫内膜癌和卵巢癌)、Ⅲ~Ⅳ期的肿瘤患者 VTE 发生率更高^[15]。但 VTE 发生率在妇科肿瘤的各临床分期中均居首位,这与妇科肿瘤体积一般较大、常发生腹膜转移有关^[16]。其次,在确诊恶性肿瘤后的前 3 个月内患者 VTE 风险会显著增加至 53 倍,而 2 年后风险降低,15 年后才逐渐消退^[17]。说明 VTE 的发病还与其诊断时间相关。因患者在确诊肿瘤不久后,立即接受手术或化疗等相关抗肿瘤治疗,同时确诊不久后死亡的肿瘤患者很可能处于 VTE 高凝状态,故发生率随时间而显著降低。此外,由于恶性肿瘤具有较强的转移性,故更具备血栓形成潜能。一般情况下,转移性肿瘤形成 VTE 的风险比未转移肿瘤高 10~20 倍^[18]。Moik 等^[19]研究表明,局部肿瘤的患者 6 个月后形成 VTE 的风险为 2%,而有区域或远处转移的肿瘤患者的 VTE 风险则是 7%。可见与局部肿瘤比较,肿瘤的区域传播也会导致高凝,这也反映在更高的 D-二聚体、因子Ⅷ和血小板水平上。

三、抗肿瘤治疗因素

1. 手术:对于早期无手术禁忌证的肿瘤患者,尽早手术可提高治愈率,但恶性肿瘤患者术后发生致死性 PE 的风险比常规手术患者高出 2 倍甚至更高^[4]。这与恶性肿瘤的浸润和剥离引起广泛血管损害、较长

的手术时间使残余肿瘤或结节持续挤压静脉,形成淤积、术后长时间静卧有关。并且 VTE 形成风险不仅在术后即刻增加,而且在术后持续 30 天甚至更长时间内较明显。尤其是接受腹、盆腔恶性肿瘤术的患者,其 VTE 综合发生率为 2.8%,而其他肿瘤术后 VTE 合并发生率为 1.9%,故 VTE 是肿瘤患者术后 30 天死亡的最大原因^[20]。所以欧洲肿瘤学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)和 ASH 建议:对接受重大腹部/盆腔外科手术的肿瘤患者,在出院后要进行长达 4 周的药物预防,以减少血栓事件的风险。

2. 化疗:化疗是肿瘤 VTE 相关的重要高危因素,化疗药物可通过损害内皮细胞导致凝血酶生成增加,还能降低蛋白 C 及蛋白 S 等内源性抗凝因子,改变细胞间相互作用和血小板反应而诱发血栓,如环磷酰胺、甲氨蝶呤、丝裂霉素等可使蛋白 C 缺乏,抗凝血酶Ⅲ减少^[21]。其中,顺铂的 VTE 发生率相对较高,VTE 的危险度(relative risk, RR)是非顺铂的 2.8 倍,且当顺铂累积剂量 $\geq 450\text{mg}$ 时,风险会更高,这与顺铂诱导内皮细胞损伤,引起血小板活化和血栓前因子上调有关^[22]。Basyreva 等^[23]研究发现,0.01~10.00mg/ml 浓度范围内的游离 5-氟尿嘧啶可引起血液中中性粒细胞胞外诱捕网总量显著增加至 2~3 倍,特别在 20min 后含量会迅速增加,从而加速血栓形成。因此,针对不同的化疗药物的潜在血栓毒性,早期评估及提前抗凝非常有必要。

3. 内分泌治疗:选择性雌激素受体调节剂他莫昔芬作为一种抗雌激素剂用于激素受体阳性乳腺癌的治疗,是治疗早期乳腺癌的主要内分泌疗法,但因其雌激素激动剂特性,形成 VTE 毒性。Blondon 等^[24]研究发现,与芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitor, AI)比较,他莫昔芬的 VTE 风险更高,而 AI 如阿那曲唑、来曲唑和伊西美坦比他莫昔芬疗效更好,安全性更高。Xu 等^[25]通过对 1991~2010 年的 12904 例绝经后乳腺癌女性进行 5 年的随访研究,发现 AI 的使用与 VTE 风险呈负相关,与他莫昔芬比较,AI 的使用至少降低了 41% 的 VTE 风险,表现出良好的安全性。尽管氟维司群的 VTE 发生率不显著,但氟维司群也有增加 VTE 风险的趋势,其 RR 为 2.75 倍^[26]。

4. 靶向治疗

(1)血管内皮生长因子抑制剂:血管新生是恶性肿瘤细胞增殖和转移的关键,故靶向肿瘤血管生成已成为当下抗肿瘤的治疗热点。常用的抗血管生成药

物如贝伐珠单抗、舒尼替尼、索拉非尼等都与血栓形成和出血风险有关。其中贝伐珠单抗可形成较高的动静脉血栓风险, Saerens 等^[27] 在一项 Meta 分析中报道, 贝伐珠单抗组 ATE、VTE 发生率的绝对风险为 2.4% 和 5.4%。相比之下, 索拉非尼和舒尼替尼 ATE 发生率更高, Choueiri 等^[28] 通过纳入 II ~ III 期试验的 10255 例患者, 发现与对照组比较, 索拉非尼和舒尼替尼形成 ATE 风险显著增加 3 倍。这种抗血管生成酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 引起出血和血栓形成的潜在原因与血管内皮细胞相互作用和对凝血系统直接调节, 显著降低血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 信号转导, 从而减少内皮细胞增殖和存活, 导致出血或血栓形成有关。

(2) 表皮生长因子受体抑制剂: 表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 药物: 单克隆抗体 (monoclonal antibodies, MoAbs)、TKI 是恶性肿瘤患者的常用靶向药物。因 VEGF 能使内皮细胞产生 NO, NO 又具有抗血小板并抑制白细胞黏附的功能, 因此间接的 VEGF 信号抑制剂, 如抗 EGFR 药物, 可以破坏内皮细胞的再生能力, 引起血管壁缺陷, 暴露血栓前磷脂在管腔质膜和底层基质, 从而导致血栓形成。Petrelli 等^[29] 研究发现, 晚期实体瘤中抗 EGFR 药物的使用增加了近 32% 的 VTE 风险, 其中 MoAbs 和 TKI 的 VTE 发生率分别为 5.9% 和 2.6%。尤其是西妥昔单抗和帕尼单抗的使用会增加 VTE 形成风险, 而吉非替尼和厄洛替尼与其无关。奥希替尼已被证实 EGFR 突变晚期的非小细胞肺癌患者中的有效性, 但 VTE 事件的发生频率比以前报道的要高, 在 FLAURA 试验中, 与对照组比较, 奥希替尼组中 3 ~ 4 级 VTE 事件更频繁 (3.0% vs 0.7%), 这表明服用奥希替尼的患者有血栓形成的风险^[30]。虽然 EGFR 抑制剂治疗后出现 VTE 的风险是明确的, 但数据较少, 临床若服用 EGFR 抑制剂后出现血栓事件时, 继续服用甚至停用必须因人而异。

5. 免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI): 近年来, ICI 彻底改变了肿瘤治疗的前景, 给患者带来可观的生存效益, 不可避免地存在血栓风险。据推测, 自身免疫性 T 细胞介导反应的继发性血管炎是 ICI 治疗中发生 VTE 的潜在原因。不同 ICI 药物中 VTE 的发生具有可比性, 其中纳武单抗的累积发生率为 62.0%, 帕博利珠单抗为 26.6%, 伊匹木单抗为 14.5%, 阿替利珠单抗为 12.0%^[31]。而且

ICI 治疗后 VTE 的发生与治疗时间明显相关。Wang 等^[32] 研究发现, 使用 ICI 治疗 6 个月时, VTE 的累积发生率为 5% ~ 8%, 12 个月时超过 10%。这表明, 与 ICI 有关的 VTE 高风险持续至最初的 6 个月之后。这很可能是接受 ICI 治疗的患者通过持续治疗延长生存时间, 但长期的治疗增加了与 ICI 的暴露时间及相关血栓形成风险, 故 VTE 风险随时间增长而提高。另外, 与单独化疗比较, ICI 与更高的血栓形成风险相关 (10.2% vs 7.6%), 这表明还存在其他混杂因素^[33]。

6. 放疗: COMPASS - CAT 试验中发现, 放疗显著增加 VTE 发生, 风险差异为 5%, 且接受放疗的女性 VTE 风险高于男性 (10.8% vs 2.7%)^[34]。RIETE 试验中同样也发现放疗肿瘤患者中 VTE 占相当大的比例 (12.9%), 且放疗与化疗发生 VTE 的风险居于同一水平, 两种方案联合治疗的风险并不比单一治疗风险更高^[35]。这是因为放疗可加强继发性静脉止血, 刺激炎性细胞因子的释放, 从而激活内皮细胞, 创造血栓前环境。且电离辐射可影响活化因子 VIII、核因子 κ B、D - 二聚体、血小板等多种血栓前分子, 从而使平衡向高凝状态倾斜。

四、展 望

VTE 是恶性肿瘤的常见并发症之一, 与患者生存及预后密切相关。本文通过论述恶性肿瘤 VTE 近 5 年来高危因素的研究进展, 发现年龄、种族、多种医学共病史、遗传、肿瘤类型、分期等众多因素均与 VTE 的发生密切相关, 特别是相关抗肿瘤药物的使用可显著提高 VTE 风险。因此, 基于文中阐述的肿瘤 VTE 各种高危因素, 未来的研究应预防大于治疗, 且需进一步思考的是: ①优化血栓预防: 首先, 针对高危患者做好风险评估, 确保其有 VTE 预警信号及相关症状的认知; 其次, 在使用抗肿瘤治疗之前提前宣传教育, 治疗后定期复查随访, 避免无症状 VTE 或潜在血栓的形成; ②抗凝是血栓治疗的基石, 低分子肝素或直接口服抗凝剂都是较好的选择, 肿瘤晚期患者发生 VTE 的风险较高, 故在无抗凝禁忌证的前提下可考虑抗凝治疗; ③继续优化临床风险评估模型, 以及下一代新型抗凝剂的探索, 扩充 VTE 防治手段及措施。

参考文献

- 1 Ay C, Pabinger I, Cohen AT. Cancer - associated venous thromboembolism: burden, mechanisms, and management[J]. *Thromb Haemost*, 2017, 117(2): 219 - 230
- 2 孙晓芳, 高岚, 李晓芳, 等. 不同年龄段消化系统恶性肿瘤合并静脉血栓栓塞症患者临床特征分析[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2022, 36(1): 76 - 79

- 3 Chew HK, Wun T, Harvey D, *et al.* Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers [J]. *Arch Intern Med*, 2006, 166(4): 458–464
- 4 Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2016, 41(1): 3–14
- 5 Anchaisuksiri P, Goto S, Farjat AE, *et al.* Venous thromboembolism in Asia and worldwide: emerging insights from GARFIELD – VTE[J]. *Thromb Res*, 2021, 201: 63–72
- 6 Khorana AA, Francis CW, Culakova E, *et al.* Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients[J]. *Cancer*, 2007, 110(10): 2339–2346
- 7 Connolly GC, Khorana AA. Emerging risk stratification approaches to cancer – associated thrombosis: risk factors, biomarkers and a risk score[J]. *Thromb Res*, 2010, 125 Suppl 2: S1–S7
- 8 Lyman GH, Carrier M, Ay C, *et al.* American society of hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer[J]. *Blood Adv*, 2021, 5(4): 927–974
- 9 Urabe F, Kimura S, Iwatani K, *et al.* The impact of ABO blood type on developing venous thromboembolism in cancer patients: systematic review and Meta – analysis[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(16): 1–11
- 10 Liu Y, Wang W, Wu F, *et al.* High discrepancy in thrombotic events in non – small cell lung cancer patients with different genomic alterations[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2021, 10(3): 1512–1524
- 11 Ortega Moran L, Garcia Alfonso P, Aguilar Caballero I, *et al.* Incidence of venous thromboembolism in patients with colorectal cancer according to oncogenic status [J]. *Clin Transl Oncol*, 2020, 22(11): 2026–2031
- 12 Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and Meta – analysis [J]. *PLoS Med*, 2012, 9(7): 1–19
- 13 Kekre N, Connors JM. Venous thromboembolism incidence in hematologic malignancies[J]. *Blood Rev*, 2019, 33: 24–32
- 14 Cohen AT, Katholing A, Rietbrock S, *et al.* Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism in patients with active cancer. A population – based cohort study [J]. *Thromb Haemost*, 2017, 117(1): 57–65
- 15 许小毛. 恶性肿瘤合并静脉血栓栓塞症的相关研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2014: 1–80
- 16 Moik F, Ay C, Pabinger I. Risk prediction for cancer – associated thrombosis in ambulatory patients with cancer: past, present and future[J]. *Thromb Res*, 2020, 191 Suppl 1: S3–S11
- 17 Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, *et al.* Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis[J]. *JAMA*, 2005, 293(6): 715–722
- 18 Gerotziakas GT, Elalamy I. [Risk of venous thromboembolism in cancer patients: reality, actuality and perspectives] [J]. *Bull Cancer*, 2016, 103(9): 764–775
- 19 Dickmann B, Ahlbrecht J, Ay C, *et al.* Regional lymph node metastases are a strong risk factor for venous thromboembolism: results from the vienna cancer and thrombosis study [J]. *Haematologica*, 2013, 98(8): 1309–1314
- 20 Li M, Guo Q, Hu W. Incidence, risk factors, and outcomes of venous thromboembolism after oncologic surgery: a systematic review and Meta – analysis[J]. *Thromb Res*, 2019, 173: 48–56
- 21 Haddad TC, Greeno EW. Chemotherapy – induced thrombosis [J]. *Thromb Res*, 2006, 118(5): 555–568
- 22 Zahir MN, Shaikh Q, Shabbir – Moosajee M, *et al.* Incidence of Venous Thromboembolism in cancer patients treated with Cisplatin based chemotherapy – a cohort study [J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 1–8
- 23 Basyreva LY, Voinova EV, Gusev AA, *et al.* Fluorouracil neutrophil extracellular traps formation inhibited by polymer nanoparticle shielding [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2020, 108: 1–29
- 24 Blondon M, Bodmer A, Thouvenin L, *et al.* Differential impact of tamoxifen and aromatase inhibitors on thrombin generation: the prospective HEMOBREAST cohort [J]. *Blood Adv*, 2022, 6(9): 2884–2892
- 25 Xu X, Chlebowski RT, Shi J, *et al.* Aromatase inhibitor and tamoxifen use and the risk of venous thromboembolism in breast cancer survivors [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2019, 174(3): 785–794
- 26 Thein KZ, Htut TW, Ball S, *et al.* Venous thromboembolism risk in patients with hormone receptor – positive HER2 – negative metastatic breast cancer treated with combined CDK 4/6 inhibitors plus endocrine therapy versus endocrine therapy alone: a systematic review and Meta – analysis of randomized controlled trials [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2020, 183(2): 479–487
- 27 Saerens M, De Jaeghere EA, Kanervo H, *et al.* Risk of thromboembolic events in ovarian cancer: does bevacizumab tilt the scale? A systematic review and Meta – analysis [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(18): 1–14
- 28 Choueiri TK, Schutz FA, Je Y, *et al.* Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and Meta – analysis of clinical trials [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(13): 2280–2285
- 29 Petrelli F, Cabiddu M, Borgonovo K, *et al.* Risk of venous and arterial thromboembolic events associated with anti – EGFR agents: a Meta – analysis of randomized clinical trials [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(7): 1672–1679
- 30 Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, *et al.* Osimertinib in untreated EGFR – mutated advanced non – small – cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(2): 113–125
- 31 Kewan T, Ko T, Flores M, *et al.* Prognostic impact and risk factors of cancer – associated thrombosis events in stage – IV cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors [J]. *Eur J Haematol*, 2021, 106(5): 682–688
- 32 Wang TF, Khorana AA, Carrier M. Thrombotic complications associated with immune checkpoint inhibitors [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(18): 1–12
- 33 Madison CJ, Melson RA, Conlin MJ, *et al.* Thromboembolic risk in patients with lung cancer receiving systemic therapy [J]. *Br J Haematol*, 2021, 194(1): 179–190
- 34 Temraz S, Moukalled N, Gerotziakas GT, *et al.* Association between radiotherapy and risk of cancer associated venous thromboembolism: a sub – analysis of the COMPASS – CAT study [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(5): 1–10
- 35 Guy JB, Bertolotti L, Magne N, *et al.* Venous thromboembolism in radiation therapy cancer patients: findings from the RIETE registry [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017, 113: 83–89

(收稿日期: 2022 – 10 – 28)

(修回日期: 2022 – 11 – 07)