

· 综 述 ·

癌肿和静脉血栓栓塞相关性研究进展

王学文 综述

【摘要】 癌肿是最重要的获得性静脉血栓栓塞(VTE)的危险因素。癌肿可表达促凝蛋白,直接和间接地激活凝血系统,亦可产生炎性细胞因子,触发高凝状态和血栓栓塞的危险。肿瘤包块可外压邻近血管而使静脉血流淤滞。还包括静止不动、癌肿及其治疗和潜在的易栓遗传因素等。许多常用的治疗措施亦增加 VTE 的危险,包括手术、化疗药物、辅助性激素的使用、应用血管生成抑制剂和留置中心静脉通道装置。某些确定的肿瘤类型发生 VTE 的危险较大。特发性血栓栓塞初次发病时需作广泛的肿瘤筛选,对发现潜在隐匿的恶性肿瘤具有早期诊断价值。

【关键词】 癌肿;静脉血栓栓塞;血栓形成;危险因素

中图分类号: R730.267;R364.15 文献标志码: A 文章编号: 1672-271X(2010)02-0128-04

静脉血栓栓塞(VTE)是作为一般性疾病的名称,包括肺栓塞(PE)和深静脉血栓形成(DVT)(上肢或下肢或下肢的近端或远端)。VTE 是沉默的,并可能发生漏诊^[1,2]。1991 年 Anderson 等估算在美国 DVT 的平均年发病率为 48/100 000 和 PE 有/无 DVT 为 23/100 000。因为 VTE 常沉默发病,尸检又不常进行,难以获得该事件的发生率及其发病流行程度正确估算。最近推算在美国发生第一次 VTE 病例提示率为每年 100/100 000 人,2/3 有症状的病例仅表现 DVT^[3]。血栓栓塞性疾病复发的危险亦是相当多的。VTE 存活者 8 年内 30% 发生血栓形成,29% 发生血栓后综合征^[4]。

VTE 常带来致死的结局,高达 30% 的患者死于发病 30 天之内。癌肿患者比非癌肿患者一年致死率高 3 倍^[5]。PE 比 AIDS、乳癌和其他高致死病因的联合造成更多人死亡^[6,7]。列举美国选择病因的年死亡人数为冠状动脉心脏病为 445 687 人,肺栓塞 200 000 人,意外事故 97 900 人,车祸 43 354 人,乳癌 40 410 人,AIDS 17 679 人^[6,7]。

1 危险因素

1.1 常见的危险因素 Virchow 将 VTE 的发生归咎于以下 3 种情况的至少一种:静脉淤血、血管损伤和(或)高凝状态,每种因素可促使易损的止血平衡趋向高凝和发生血栓形成^[1]。某些因素带来 VTE 的较高的危险,当考虑预防时这些因素就值得更加注意。如全身性重大手术,腹部、盆腔或胸部手术

需要全身麻醉至少 30 分钟^[1],VTE 发生的危险增加 21 倍^[8]。其他 VTE 危险性高的因素,包括重大创伤、全髋或膝关节替换、髌部或腿骨骨折和脊柱损伤^[1]。发生静脉血栓栓塞的危险因素,其中高危(风险比率 > 10)的危险因素为最近手术、创伤、选择性全髋或膝替换术、髌部或下肢骨折及脊柱损伤;中危(风险比率 2~9)的危险因素为非近期手术、恶性肿瘤化疗、先前的中心静脉置管或起搏器、先前的表浅静脉血栓形成、未化疗的恶性肿瘤、伴肢体麻痹的神经学疾病及严重肝病;低危(风险比率 < 2)的危险因素为卧床超过 3 天、久坐、肥胖及老龄^[1,8]。

由于不动、肥胖、慢性心脏病和老年带来的危险可以解释与之相伴的静脉淤血增加。手术、某些癌症的治疗、创伤和静脉内给予某些药物可引起血管的损伤。恶性肿瘤和某些遗传性的危险因素两者促使高凝状态。大多数发生 VTE 的患者有大于 1 个危险因子,单独的危险因子可以累积^[1]。

危险因子的各种积分系统辅助外科手术患者预知 VTE 的敏感性^[9-10]。危险因子积分用作为指导合适的预防选择对于广泛的癌症患者存在困难,因为癌肿类型、分期和各种治疗有异质性。癌肿患者应该个体化估量作为 VTE 危险评估的指导,进而选择相应的预防对策。

1.2 癌肿作为一种危险因子 癌肿是最常见的和重要的 VTE 获得性的危险因素^[4]。Lee 和 Levine^[11]推算的 VTE 年复发率为 1/200 例癌肿患者。20% 的 VTE 发生于癌肿患者^[12]。相反,全部癌症患者 15% 将发生症状性 VTE^[12],50% 将发生无症状 VTE,50% 尸检时将有 VTE^[4]。550 例普通内科的患者由他们的初检医师诊断为 DVT,在 DVT 诊断

作者简介:王学文(1940-),男,江苏无锡人,主任医师,教授,从事血液病临床及研究工作

作者单位:210002 江苏南京,南京军区南京总医院血液病科

之前或 2 周之内 17.1% 的患者新诊断恶性肿瘤^[13]。

如果癌肿患者在最初的 VTE 事件中得以生存, 他(她)们[危险比率(HR)为 1.72]比非癌肿患者复发的危险增加。该类患者也有显著增加的死亡危险(HR 为 8.1), 其持续与癌肿的持续同在。此外, VTE 是住院癌肿患者导致死亡的第二个原因, 仅次于感染。

1.3 癌肿相关的危险因素 癌肿本身在 VTE 的形成倾向起着关键作用(图 1)^[4,14]。许多癌肿直接激活凝血系统和可能间接地激活凝血系统, 通过刺激表达在其他细胞(包括单核细胞、血小板和内皮细胞)表面的促凝蛋白^[4,12]。肿瘤细胞产生 2 种重要的促凝蛋白, 即组织因子(TF)和癌促凝物质(CP)^[12]。虽然 TF 是正常细胞的一种成分, 在休止

状态并不表达, 但炎症可刺激其产生。相反, 肿瘤细胞表达其组成成分 TF, 而 CP 是半胱氨酸蛋白酶仅已知的基质是凝血因子 X。CP 在肿瘤细胞提出物和胎儿细胞内已经测得, 但在正常细胞的提出物内则不然。CP 在癌肿患者作为促凝物质比促进肿瘤细胞生长和转移的成分显得不太重要^[15]。

肿瘤亦产生和分泌多种促炎症的细胞因子, 当肿瘤侵犯到血管壁时, 这些细胞因子可触发局部凝血和血栓形成^[12]。血液标本中恶性肿瘤合并 VTE 患者与无恶性肿瘤的 VTE 患者、恶性肿瘤无 VTE 患者相比较, 有较高水平凝血激酶激活增强的标志物。肿瘤亦可发挥机械的包块压迫作用促使 VTE 的发生。大的淋巴瘤可压迫静脉, 产生血流淤滞而触发血栓形成^[16]。

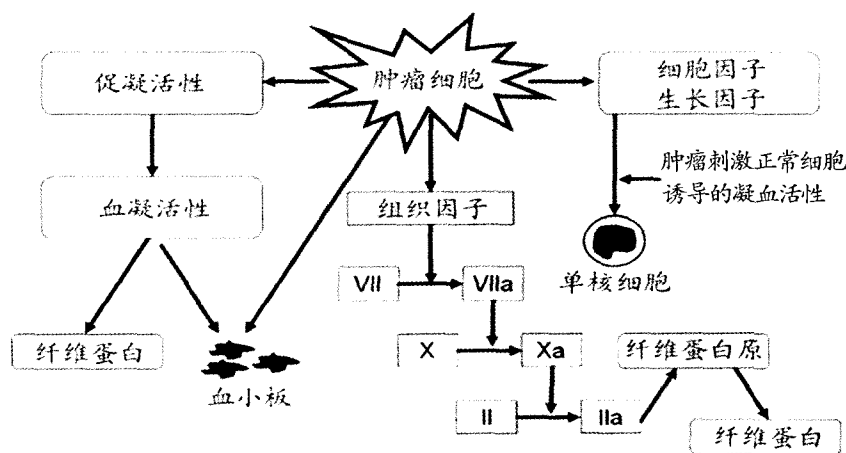


图 1 肿瘤细胞的促血栓形成作用^[4,14]

1.4 宿主相关的因素 宿主反应亦影响肿瘤相关 VTE 发生的危险。如上述某些肿瘤释放炎症细胞因子。此外, 在肿瘤患者因为宿主单核细胞和内皮细胞的激活, 细胞因子产生很大的增加。例如, 在癌肿患者已测得肿瘤坏死因子(TNF)和 γ -干扰素的水平增加^[17]。由肿瘤释放的细胞因子促使 VTE 危险的相关性和由宿主释放哪些细胞因子尚不明了, 可能随癌肿的类型和分期而变动^[17]。

静止不动是肿瘤患者发生 VTE 的另一种宿主相关的危险因素。许多癌肿患者活动减少, 卧床时间增加。尸检的全部患者(并非只是癌肿的患者)中死前卧床不到 1 周者 VTE 检出率为 15%, 卧床更长时间者为 80%^[1]。

某些患者 VTE 的遗传倾向, 包括抗凝血酶、蛋白 C、蛋白 S 缺陷和易栓基因突变, 如 FV Leiden 和 FII G20210A(凝血酶原)^[1]。在大多数研究中癌肿个体这些因子似并不增加 VTE 的发生率。这些遗

传的和获得性易栓状态(例如抗磷脂综合征)实际上在癌肿发生 VTE 中起什么作用争论依然^[18]。

1.5 治疗因素 既往 20 余年所进行的研究, 当没有常规的血栓预防的情况下进行手术, 证明无症状 DVT 和致死性 PE 的危险性增加^[10]。虽然有了预防措施, 癌肿患者肿瘤手术后 VTE 的发生率仍比非肿瘤患者增加了两倍^[4]。手术的类型是危险程度增加的主要决定因素。癌肿患者比非癌肿患者腹部手术 DVT 的危险增加 3 倍^[4], 而癌肿患者进行脑部手术 VTE 率高达 60%^[10]。妇科癌肿手术比非癌肿类似手术血栓的风险增加 2~3 倍。手术后癌肿患者发生 PE 的危险(与非癌肿患者相比风险比例 6.7)和围手术期出血的危险均增加^[4]。

化疗增加血栓形成的危险 6.5 倍^[19]。在早期乳癌系统治疗的随机、安慰剂-对照研究最为明显^[11]。接受他莫昔芬(tamoxifen)、他莫昔芬加化疗或安慰剂 VTE 的 5 年发生率分别为 0.9%、4.2% 和

0.2%。化疗加他莫昔芬治疗比单用他莫昔芬导致 VTE 危险增加 4 倍。多发性骨髓瘤研究中以沙利度胺 + 蒽环类为基础的化疗方案 (27% ~ 30%) 和沙利度胺 + 大剂量地塞米松 (12% ~ 26%) VTE 的发生率最高, 相比单药沙利度胺 (<3%)、单药地塞米松 (3%), 或长春新碱、多柔比星素和地塞米松单用 (5% ~ 10%)^[20]。VTE 化疗相对危险的机制包含药物诱导的内皮直接损害和天然抗凝物质水平的减少, 尤其蛋白 C 和蛋白 S。

辅助性激素治疗亦增加血栓形成的危险。他莫昔芬和雌激素增加 VTE 率将近 3 倍, 雷洛昔芬 (raloxifene) 增加 2 倍^[21]。近年来应用芳香化酶 (aromatase) 抑制剂亦致血栓形成增加, 但其危险性显著少于他莫昔芬。

血管生成/血管内皮生长因子 (VEGF) 抑制剂与血栓形成的危险增加也有关^[22-23]。bevacizumab 和 sunitinib 增加动脉血栓的危险超过静脉血栓形成, 而沙利度胺和雷利度胺显著增加 VTE 率。其机制包括内皮损伤和抑制 VEGF 的内皮保护作用, VEGF 是许多血管生成抑制剂的靶。红系造血刺激剂常给予肿瘤患者刺激红系造血。Bennett 等^[24]回顾 51 个临床试用提供生存信息的共 13 611 例, 其中 38 个临床试用包括 VTE 的信息共 8172 例。与

未接受该类药物的对照肿瘤患者相比, 应用红系造血刺激剂带来 VTE 率 [相对危险 (RR) 1.57, 95% 置信限 (CI) 1.31 ~ 1.87] 和死亡率 (HR 1.10, 95% CI 1.01 ~ 1.20) 危险增加。肿瘤患者留置中心静脉也是 VTE 的危险因素^[10]。当肿瘤患者留置中心静脉导管时最常见发生上肢 DVT。经外周插入中心静脉导管者比颈内静脉或锁骨下静脉通路插入者 DVT 危险更大^[10]。

2 肿瘤类型和 VTE

肿瘤起源是 VTE 危险中的重要因素^[11,25]。从 4.1 千万患者出院诊断编码调查研究 19 种肿瘤任何一种, 2% 有 VTE, 比非肿瘤患者发生率高两倍 (图 2)^[25]。VTE 的最高发生率发现在胰腺癌患者 (RR 4.34), 脑 (RR 3.5) 和骨髓增殖性肿瘤 (RR 2.9) 排列在第二和第三。最低 VTE 发生率发生在乳癌 (RR 1.7)、颈部癌肿 (RR 1.6) 和膀胱癌 (RR 1.02)。癌肿最常见于 VTE 的患者中, 以血液学恶性肿瘤、结直肠癌、乳癌和肺癌最为常见。癌肿的程度亦影响 VTE 发生的危险度, 进展期癌肿患者 VTE 率最高^[11,11]。在癌肿诊断的 3 个月之内发生 VTE 的危险很高。

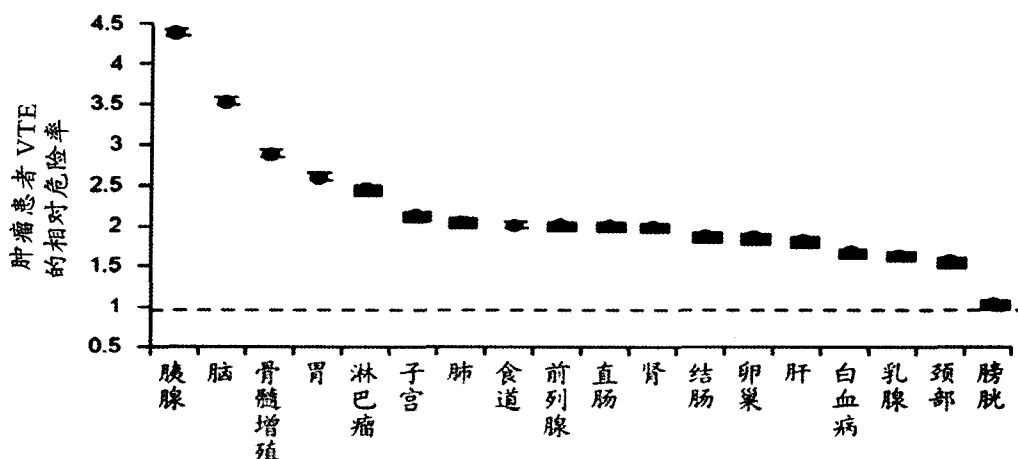


图 2 癌肿类型和 VTE 的相对危险^[25]

3 癌肿患者特发性 VTE 的筛选

VTE 可作为隐匿恶性肿瘤所表现的症状^[26]。然某些报道在缺乏可确定的癌症时第一次出现 VTE 后仅 4% ~ 5% 在最初 1 ~ 2 年内恶性肿瘤才显露。较小的前瞻性研究指出对初次特发性 VTE 作潜在恶性肿瘤的深入调查可获得高达 25% 的发生率。较大的最近前瞻性研究报道全面地筛选初次特

发性 VTE 的个体使得原先未发现的隐匿肿瘤的检出率达 13.1%, 相比未筛选患者仅检出 9.8%^[27]。

目前对特发性 VTE 患者推荐例行的年龄特异的筛选, 包括对任何诊断线索如铁缺乏应密切观察, 深入检查。但特发性血栓栓塞初次发作时对潜在恶性肿瘤作常规广泛筛选其价值仍有争议, 目前尚未推荐。

【参考文献】

- [1] Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism[J]. Circulation, 2003, 107(23, suppl 1):I9-I16.
- [2] Patel R, Cook DJ, Meade MO, et al. Burden of illness in venous thromboembolism in critical care: a multicenter observational study[J]. J Crit Care, 2005, 20(4):341-347.
- [3] White RH. The epidemiology of venous thromboembolism[J]. Circulation, 2003, 107(23, suppl 1):I4-I8.
- [4] Falanga A, Zacharski L. Deep vein thrombosis in cancer: the scale of the problem and approaches to management[J]. Ann Oncol, 2005, 16(5):696-701.
- [5] Sorensen HT, Mellekjær L, Olsen JH, et al. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism[J]. N Engl J Med, 2000, 343(12):1846-1850.
- [6] Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. Heart disease and stroke statistics-2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee[J]. Circulation, 2009, 119(3):480-486.
- [7] Minino AM, Arias E, Kochanek KD, et al. Deaths: final data for 2000[J]. Natl Vital Stat Rep, 2002, 50(1):1-119.
- [8] Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community[J]. Thromb Haemost, 2001, 86(3):452-463.
- [9] Caprini JA. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care[J]. Dis Mon, 2005, 51(1):70-78.
- [10] Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)[J]. Chest, 2008, 133(suppl 6):S381-S453.
- [11] Lee AY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes[J]. Circulation, 2003, 107(23, suppl 1):I17-I21.
- [12] Caine GJ, Stonelake PS, Lip GY, et al. The hypercoagulable state of malignancy: pathogenesis and current debate[J]. Neoplasia, 2002, 4(6):465-473.
- [13] Oudega R, Moons KG, Karel Nieuwenhuis H, et al. Deep vein thrombosis in primary care: possible malignancy? [J]. Br J Gen Pract, 2006, 56(530):693-696.
- [14] Falanga A, Rickles FR. Management of thrombohemorrhagic syndromes (THS) in hematologic malignancies[M]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2007:165-171.
- [15] Kamocka M, Rozalski M, Krajewska U, et al. Effect of cancer procoagulant (CP) on the growth and adhesion of MCF-7 cells to vitronectin in vitro[J]. Cancer Lett, 2005, 222(1):89-94.
- [16] Goldenberg N, Kahn SR, Solymoss S. Markers of coagulation and angiogenesis in cancer-associated venous thromboembolism[J]. J Clin Oncol, 2003, 21(22):4194-4199.
- [17] Zwicker JJ, Furie BC, Furie B. Cancer-associated thrombosis[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2007, 62(2):126-136.
- [18] Decousus H, Moulin N, Quenet S, et al. Thrombophilia and risk of venous thrombosis in patients with cancer[J]. Thromb Res, 2007, 120(suppl 2):S51-S61.
- [19] Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, et al. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(34):5490-5505.
- [20] Rajkumar SV. Thalidomide therapy and deep venous thrombosis in multiple myeloma[J]. Mayo Clin Proc, 2005, 80(12):1549-1551.
- [21] Lycette JL, Luoh SW, Beer TM, et al. Acute bilateral pulmonary emboli occurring while on adjuvant aromatase inhibitor therapy with anastrozole: case report and review of the literature[J]. Breast Cancer Res Treat, 2006, 99(2):249-255.
- [22] Elice F, Jacoub J, Rickles FR, et al. Hemostatic complications of angiogenesis inhibitors in cancer patients[J]. Am J Hematol, 2008, 83(10):862-870.
- [23] van Heeckeren WJ, Sanborn SL, Narayan A, et al. Complications from vascular disrupting agents and angiogenesis inhibitors: aberrant control of hemostasis and thrombosis[J]. Curr Opin Hematol, 2007, 14(5):468-480.
- [24] Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia[J]. JAMA, 2008, 299(8):914-924.
- [25] Stein PD, Beemath A, Meyers FA, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer[J]. Am J Med, 2006, 119(1):60-68.
- [26] Carrier M, Le Gal G, Wells PS, et al. Systematic review: the Trousseau syndrome revisited: should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism? [J]. Ann Intern Med, 2008, 149(5):323-333.
- [27] Piccioli A, Lensing AW, Prins MH, et al. Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial[J]. J Thromb Haemost, 2004, 2(6):884-889.

(收稿日期:2009-11-06)

(本文编辑:潘雪飞)