

肺癌相关静脉血栓栓塞症的研究进展

张静¹,程兆忠¹,孙秀萍²

(1 青岛大学附属医院呼吸内科,山东 青岛 266071; 2 青岛大学校医院)

【摘要】 静脉血栓栓塞症是肺癌常见的并发症,对肺癌病人的管理和预后有着重大影响。本文对静脉血栓栓塞症流行病学、发病机制、危险因素、预后及预防几个方面进行概述,以期提高对肺癌相关静脉血栓栓塞症的认识。

【关键词】 肺肿瘤;静脉血栓栓塞;流行病学;发病机制;危险因素;预防;综述

【中图分类号】 R734.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-5532(2018)02-0245-04

静脉血栓栓塞症(VTE)包括肺栓塞(PE)和深静脉血栓形成(DVT)。肺癌因自身的高发病率,成为临床中最常见的并发VTE的肿瘤类型。肺癌与VTE之间存在一个双向的关系^[1]。一方面,VTE是肿瘤病情更严重的标记;另一方面,已经诊断为肿瘤的病人,患VTE的风险也会增加。为提高对肺癌相关VTE的认识,本文从流行病学、发病机制、危险因素、预后及预防几个方面对VTE进行综述。

1 流行病学

肺癌相关VTE约占肿瘤相关性VTE的21%^[2],早期数据显示肺癌病人VTE发病率为1.4%~7.0%^[3],近几年其发病率上升至13.2%~13.9%^[4-5]。肺癌病人因组织学类型、分期不同,VTE的发病率存在一定差异。非小细胞肺癌(NSCLC)较小细胞肺癌(SCLC)VTE高发,其中又以腺癌合并VTE的发病率最高,可达7.0%。

2 发病机制

肿瘤通过以下机制导致血栓形成。①激活凝血系统:肿瘤细胞与巨噬细胞相互作用,可激活血小板、凝血因子Ⅻ、凝血因子Ⅹ,导致凝血酶形成,血栓产生。②抑制纤溶系统、抗凝系统:肿瘤细胞通过表达纤溶酶原激活物抑制剂1(PAI-1)、PAI-2等,抑制机体纤溶功能。③损伤血管内皮:巨噬细胞吞噬肿瘤细胞时,能够释放肿瘤坏死因子、白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-6(IL-6)等物质损伤血管内皮,当肿瘤直接侵犯血管内膜,同样会导致血管内皮损伤。④肿瘤直接压迫血管,导致血流不畅,血液瘀滞。

3 危险因素

3.1 病人相关危险因素

3.1.1 年龄 在肿瘤相关VTE中,高龄被认为是其危险因素之一^[6]。在肺癌中,年龄对VTE的影响却有不同结果。

【收稿日期】 2018-01-10; **【修订日期】** 2018-04-13

【基金项目】 2016年度国家重点研发计划肺血栓栓塞症诊疗规范及应用方案的精准化研究(2016YFC0905600)

【作者简介】 张静(1991-),女,硕士研究生。

【通讯作者】 程兆忠(1963-),男,教授,博士生导师。E-mail: 18661805775@163.com。

针对国内肺癌病人的研究发现,低龄化是NSCLC病人发生VTE的独立危险因素^[5],CHEW等^[3]更是提出,<45岁的NSCLC病人VTE发生风险是>75岁者的3倍。

3.1.2 伴随疾病数量 病人伴随疾病的数量与VTE的发病率呈正比^[3]。并发症的增多使病人活动减少,也反映病人体内存在不同炎症反应,导致血液高凝状态。

3.1.3 其他 除上述因素之外,高血压^[7]、人种^[8]、差体力状态^[9]、肥胖^[10]以及静脉曲张^[11]、既往VTE病史^[12]等病人相关的因素,也可使肺癌病人的VTE发生风险升高。

3.2 肿瘤本身相关危险因素

3.2.1 组织学类型 肿瘤类型是VTE的一个独立危险因素^[13]。在肺癌中,腺癌是发生VTE的高危因素^[14]。肺腺癌2年VTE累积发病率可达5%,高于其他病理类型^[3]。

3.2.2 肿瘤分期 基于英国医疗数据的研究显示,肿瘤晚期增加肺癌病人VTE发生风险^[15]。转移性NSCLC病人发生VTE的风险是局灶性的4倍^[3]。

3.2.3 肿瘤基因 肿瘤细胞的K-RAS基因突变可以增加NSCLC病人发生VTE的风险^[16],但具体机制尚不清楚。

3.3 治疗相关危险因素

3.3.1 化疗 化疗作为肺癌病人重要治疗手段,一方面改善了病人的预后,另一方面也增加了病人发生VTE的风险。接受化疗的肺癌病人VTE的发病率可达10.8%,而不接受化疗的病人VTE发病率仅为6.8%。以铂类为基础的化疗方案,是VTE发生的独立危险因素^[17-18]。吉西他滨联合铂类化疗比单用铂类方案更易发生血栓事件,提示吉西他滨同样增加血栓的发生风险^[19]。贝伐单抗作为治疗肺癌的新疗法,也被证实可增加肺癌病人的血栓事件^[20-21]。

3.3.2 手术 手术治疗是所有肿瘤病人发生VTE的危险因素^[14],肺癌病人术后发生PE的风险明显升高,是肺部良性疾病病人术后的3倍^[22]。究其原因:①手术损伤使血管内皮下的胶原得以暴露,促凝因子被释放;②病人术后活动量减少,体内血液淤滞,形成血栓前的高凝状态。

3.3.3 中心静脉置管 肺癌病人因化疗或营养支持的需要,常接受经外周穿刺的中心静脉置管(PICC)。PICC可以显著增加上肢DVT的发病率,PICC后血栓发生率为2.47%~5.20%,以经头静脉置管的发生率最高^[23-24]。

3.3.4 其他药物 使用促红细胞生成素可增加肺癌病人发生 VTE 的风险^[4,25],促红细胞生成素通过破坏内皮细胞的完整性,导致血栓形成。此外,抗血管生成的药物,如舒尼替尼或索拉非尼,也被多次证实可增加 VTE 的风险^[21,26-27]。

3.4 血液指标

3.4.1 炎症指标 感染是 VTE 高危因素之一^[28]。在癌症病人中,白细胞计数 $>11 \times 10^9/L$,与化疗病人 VTE 的发生紧密相关^[29],针对我国肺癌病人的研究也得出了相同的结论^[30-31]。此外,中性粒细胞/淋巴细胞比率升高^[32]以及 C 反应蛋白水平增高^[9]也相继被证明是肺癌病人发生 VTE 的独立危险因素。

3.4.2 血红蛋白 贫血是癌症病人发生 VTE 的独立危险因素^[5,33]。血红蛋白升高可对肺癌病人起保护作用^[34]。贫血提示肿瘤处于晚期、更具侵袭性,或有更多显著并发症。

3.4.3 血清癌胚抗原(CEA)水平 在新诊断的肺癌病人中,CEA 有评估 PE 风险的潜在作用^[5],高 CEA 水平很可能与 NSCLC 组织学特性、肿瘤侵袭性、肿瘤晚期相关。

3.4.4 血清 D-二聚体 D-二聚体在 VTE 诊断中具有重要价值,其水平的升高也增加肺癌病人 VTE 的风险^[9,12],D-二聚体 $>500 \mu g/L$ 是肺癌病人发生 VTE 的独立危险因素^[30]。

4 VTE 对肿瘤病人的影响

4.1 对病人生存期的影响

肺癌病人早期发生 VTE 后生存期中位数仅 4 个月,相较于非 VTE 病人的 17 个月,明显缩短^[35]。发生 VTE 的肺癌病人与同期但无 VTE 的病人相比,病死率增加,其中又以 NSCLC 病人病死率最高,较 SCLC 病人病死率增加 0.8 倍,差异具有统计学意义^[36]。

4.2 对肿瘤进展的影响

肺癌病人高凝状态有利于肿瘤生长和转移^[37]。一方面,在高凝状态下形成的微血栓,可使肿瘤细胞逃避机械损伤以及免疫攻击;另一方面,高凝状态时,化疗药物和免疫细胞处于缓慢的血流中,不能及时有效地到达病变位置,化疗效果被减弱。此外,血栓形成过程中的纤维蛋白为肿瘤血管生成提供支架。

4.3 对医疗费用的影响

美国的一项研究抽取了 24 016 例肺癌病人的住院及门诊信息,发现合并 VTE 肺癌病人的平均总成本约为未合并 VTE 者的 1.5 倍,平均住院次数、平均住院天数、平均住院服务成本、平均总门诊费用等显著高于未合并 VTE 者^[37]。

5 预防

鉴于 VTE 影响肺癌病人生存质量,增加医疗负担,并使肿瘤更易生长和转移,预防 VTE 显得尤为重要。目前,我国及相关国际组织相继颁布多项指南和专家共识,旨在对肿瘤病人进行规范的 VTE 预防。

5.1 预防性抗凝对象的选择

2015 版美国临床肿瘤学会(ASCO)指南^[38]解答了预防

抗凝对象的选择问题。①住院病人中,合并急性内科疾病或行动不便、无其他危险因素的活动性恶性肿瘤病人,在没有出血或其他禁忌证的前提下,应接受药物预防性抗凝。②所有恶性肿瘤病人在重大外科手术前,均应考虑给予普通肝素或低分子肝素等药物预防性抗凝,除非有禁忌证。③在门诊病人中,不推荐例行药物预防血栓,但对接受化疗的实体肿瘤病人,在权衡利弊情况下,可进行个体化预防。中国专家共识^[39]认为肿瘤病人出院后仍然存在静脉血栓栓塞风险,应在门诊病人中考虑 VTE 的预防性治疗,高危肿瘤手术病人,VTE 预防性治疗可长达 4 周。

5.2 危险分层

ASCO 指南指出,癌症病人应在化疗开始时进行 VTE 风险分层评估,并在此后定期评估。风险评估可以基于已验证的风险评估工具来进行。KHORARA 等^[33]建立和验证了预测住院化疗癌症病人 VTE 风险的模型,总分为 7 分,0 分为低风险,1~2 分为中度风险, ≥ 3 分为高风险。低风险病人 VTE 发生率为 0.3%~0.8%,而高风险病人发生率可达 6.7%~7.1%。ASCO 指南建议,对于 Khorana 评分 ≥ 3 分或胰腺癌、肺癌、胃癌病人,可使用预防剂量的低分子肝素或普通肝素。中国专家共识也提出,可借助 Khorana 评分或者 Caprini 评分系统^[40],对所有住院肿瘤病人进行 VTE 风险评估,对于 VTE 风险高危、无抗凝治疗禁忌的肿瘤住院病人(或临床疑似肿瘤病人),应在住院期间进行预防性抗凝。但 Khorana 评分在肺癌病人中筛选高 VTE 风险者的能效并不十分理想^[41],仍需进一步检验与完善。

5.3 预防用药的选择

指南推荐的预防用药包括低分子肝素、普通肝素及华法林。随机、双盲、安慰剂对照的化疗期间血栓栓塞预防试验(PROTECHT)^[42]结果显示,与安慰剂组相比,低分子肝素组的动/静脉血栓栓塞发生率下降 50%,但病人出血事件增加,获益与风险并存。针对 III/IV 期 NSCLC 的 TOPIC-2 研究^[43]提出,低分子肝素用于 IV 期肺癌显著降低了 VTE 发病率而不增加出血,预防获益高。有荟萃分析对 11 项研究的 5 107 例肺癌病人进行综合评估,结果显示低分子肝素预防性抗凝使 VTE 发病率下降 50%,且未增加出血事件,肯定了低分子肝素单药应用时的预防抗凝价值^[44]。

5.4 机械性预防

2015 版 ASCO 指南提出药物和机械预防联合可提高疗效,特别是在高风险病人中。但除非药物预防存在禁忌,机械预防不应作为单一疗法用于 VTE 的预防。中国专家共识也认为,对于住院的肿瘤病人,在不合并外周动脉疾病、急性浅表静脉或深静脉血栓、开放性伤口、充血性心力衰竭禁忌证的情况下,应考虑采用静脉加压装置进行机械性预防,并可联合使用分级加压弹力袜。

6 小结与展望

鉴于 VTE 对肺癌病人预后具有重要影响,确立可用于筛选高危病人的危险分层标准、合理预防策略显得尤为最重

要。更精准的风险评估体系尚待完善,以协助临床筛选具有预防性抗凝指征的病人,减少出血事件。尽管肺癌病人预防性抗凝的收益与风险并存,临床医生仍需要筛选具有危险因素、高风险评分的病人,给予高度警惕。预防性抗凝的风险与收益评估尚缺少较可靠的国人数据,未来仍需要多中心、大样本的对照试验来判断。

[参考文献]

- [1] KHURUM K, HANNA G G, LYNN C, et al. Re-challenge chemotherapy with gemcitabine plus carboplatin in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Chinese Journal of Cancer*, 2013,32(10):539-545.
- [2] TAFUR A J, KALSI H, WYSOKINSKI W E, et al. The association of active cancer with venous thromboembolism location: a population-based study[J]. *Mayo Clinic Proceedings*, Mayo Clinic, 2011,86(1):25-30.
- [3] CHEW H K, DAVIES A M, WUN T, et al. The incidence of venous thromboembolism among patients with primary lung cancer[J]. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*; JTH, 2008,6(4):601-608.
- [4] CONNOLLY G C, DALAL M, LIN J, et al. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory patients with lung cancer[J]. *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)*, 2012,78(3):253-258.
- [5] ZHANG Y H, YANG Y H, CHEN W H, et al. Prevalence and associations of VTE in patients with newly diagnosed lung cancer[J]. *Chest*, 2014,146(3):650-658.
- [6] ROSELLI M, RIONDINO S, MARIOTTI S, et al. Clinical models and biochemical predictors of VTE in lung cancer[J]. *Cancer and Metastasis Reviews*, 2014,33(2/3, SD):771-789.
- [7] ZHANG Y H, YANG Y H, CHEN W H, et al. Hypertension associated with venous thromboembolism in patients with newly diagnosed lung cancer[J]. *Scientific Reports*, 2016,6:19603.
- [8] ZAKAI N A, MCCLURE L A. Racial differences in venous thromboembolism[J]. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2011,9(10):1877-1882.
- [9] SHEN Q, DONG X Q, TANG X P, et al. Risk factors and prognosis value of venous thromboembolism in patients with advanced non-small cell lung cancer: a case-control study[J]. *Journal of Thoracic Disease*, 2017,9(12):5068-5074.
- [10] AGNELLI G, VERSO M, MANDALA M, et al. A prospective study on survival in cancer patients with and without venous thromboembolism[J]. *Internal and Emergency Medicine*, 2014,9(5):559-567.
- [11] KOENIGSBRUEGGE O, LOETSCH F, REITTER E M, et al. Presence of varicose veins in cancer patients increases the risk for occurrence of venous thromboembolism[J]. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2013,11(11):1993-2000.
- [12] KOENIGSBRUEGGE O, PABINGER I, AY C. Risk factors for venous thromboembolism in cancer: novel findings from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (Cats)[J]. *Thrombosis Research*, 2014,133(2):S39-S43.
- [13] SENG S, LIU Z, CHIU S K, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer treated with Cisplatin: a systematic review and meta-analysis[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2012,30(35):4416-4426.
- [14] LEE Y G, KIM I, LEE E, et al. Risk factors and prognostic impact of venous thromboembolism in Asian patients with non-small cell lung cancer[J]. *Thrombosis and Haemostasis*, 2014,111(6):1112-1120.
- [15] WALKER A J, BALDWIN D R, CARD T R, et al. Risk of venous thromboembolism in people with lung cancer: a cohort study using linked UK healthcare data[J]. *British Journal of Cancer*, 2016,115(1):115-121.
- [16] CORRALES R L, SOULIERES D, WENG X, et al. Mutations in NSCLC and their link with lung cancer-associated thrombosis: a case-control study[J]. *Thrombosis Research*, 2014,133(1):48-51.
- [17] LEE Y G, LEE E, KIM I, et al. Cisplatin-based chemotherapy is a strong risk factor for thromboembolic events in small-cell lung cancer[J]. *Cancer Research and Treatment*, 2015,47(4):670-675.
- [18] MOORE R A, ADEL N, RIEDEL E, et al. High incidence of thromboembolic events in patients treated with Cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2011,29(25):3466-3473.
- [19] BARNI S, LABIANCA R, AGNELLI G A, et al. Chemotherapy-associated thromboembolic risk in cancer outpatients and effect of nadroparin thromboprophylaxis: results of a retrospective analysis of the protecht study[J]. *Journal of Translational Medicine*, 2011,9:179-188.
- [20] NALLURI S R, CHU D, KERESZTES R, et al. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis[J]. *JAMA: the Journal of the American Medical Association*, 2008,300(19):2277-2285.
- [21] MANDALA M, GROSSO F, VITALINI C, et al. Venous thromboembolism is a relevant and underestimated adverse event in cancer patients treated in phase I studies[J]. *British Journal of Cancer*, 2012,107(4):612-616.
- [22] LYMAN G H, KHORANA A A, FALANGA A, et al. American society of clinical oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2007,25(34):5490-5505.
- [23] CHEN L, YU C, LI J. Retrospective analysis of peripherally inserted central catheter-related vein thrombosis in lung cancer patients[J]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2015,18(9):549-553.
- [24] KANG J R, LONG L H, YAN S W, et al. Peripherally inserted central catheter-related vein thrombosis in patients with lung cancer[J]. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*,

- 2017,23(2):181-186.
- [25] BARBERA L, THOMAS G. Erythropoiesis stimulating agents, thrombosis and cancer[J]. *Radiotherapy and Oncology*, 2010,95(3):269-276.
- [26] CHOUEIRI T K, SCHUTZ F A, JE Y, et al. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib; a systematic review and meta-analysis of clinical trials[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2010,28(13):2280-2285.
- [27] ZANGARI M, FINK L M, ELICE F, et al. Thrombotic events in patients with cancer receiving antiangiogenesis agents [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2009,27(29):4865-4873.
- [28] COHOON K P, ASHRANI A A, CRUSAN D J, et al. Is infection an Independent risk factor for venous thromboembolism? a population-based, case-control study [J]. *American Journal of Medicine*, 2018,131(3):307-316.
- [29] CONNOLLY G C, KHORANA A A, KUDERER N M, et al. Leukocytosis, thrombosis and early mortality in cancer patients initiating chemotherapy [J]. *Thrombosis Research*, 2010,126(2):113-118.
- [30] 毕乙瑶. 肺癌合并静脉血栓栓塞症的危险因素研究[D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学, 2017.
- [31] WANG Zhen, YAN Honghong, YANG Jinji, et al. Venous thromboembolism risk factors in Chinese non-small cell lung cancer patients[J]. *Supportive Care in Cancer*, 2015,23(3):635-641.
- [32] GO S I, LEE A, LEE U S, et al. Clinical significance of the neutrophil-lymphocyte ratio in venous thromboembolism patients with lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2014,84(1):79-85.
- [33] KHORANA A A, KUDERER N M, CULAKOVA E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis [J]. *Blood*, 2008, 111 (10): 4902-4907.
- [34] 邱子珑. 肺癌合并静脉血栓栓塞危险因素及预后的临床分析 [D]. 石家庄:河北医科大学, 2016.
- [35] KOURELIS T, WYSOKINSKA E M, WANG Y, et al. Early venous thromboembolic events are associated with worse prognosis in patients with lung cancer[J]. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2014,90(5):S67-S68.
- [36] CORRALES-RODRIGUEZ L, BLAIS N. Lung cancer associated venous thromboembolic disease: a comprehensive review[J]. *Lung Cancer*, 2012,75(1):1-8.
- [37] 谢灵敏,韩锋锋. 肺癌与血栓栓塞关系的研究进展[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2013,12(4):430-432.
- [38] LYMAN G H, KHORANA A A, KUDERER N M, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline update[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2013,31(17):2189-2204.
- [39] 马军,吴一龙,秦叔逵,等. 中国肿瘤相关静脉血栓栓塞症预防与治疗专家指南(2015版)[J]. *中国实用内科杂志*, 2015,35(11):907-920.
- [40] CAPRINI J A. Individual risk assessment is the best strategy for thromboembolic prophylaxis[J]. *Disease-a-Month*, 2010, 56(10):552-559.
- [41] MANSFIELD A S, TAFUR A J, KOURELIS T V, et al. Predictors of active cancer thromboembolic outcomes; validation of the Khorana score among patients with lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2016,91(1):S41-S47.
- [42] AGNELLI G, GUSSONI G, BIANCHINI C, et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study[J]. *The Lancet Oncology*, 2009,10(10):943-949.
- [43] HAAS S K, FREUND M, HEIGENER D, et al. Low-molecular-weight heparin versus placebo for the prevention of venous thromboembolism in metastatic breast cancer or stage III/IV lung cancer[J]. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 2012,18(2):159-165.
- [44] FUENTES H E, ORAMAS D M, PAZ L H, et al. Meta-analysis on anticoagulation and prevention of thrombosis and mortality among patients with lung cancer[J]. *Thrombosis Research*, 2017,154:28-34.

(本文编辑 刘宁 黄建乡)

(上接第 244 页)

- [12] 戴春富. 外耳道癌诊断和治疗思考[J]. *中国眼耳鼻喉科杂志*, 2012,12(7):443-446.
- [13] GIDLEY P W. Managing malignancies of the external auditory canal[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2009,9:1277-1282.
- [14] MOORE M G, DESCHLER D G, MCKENNA M J, et al. Management outcomes following lateral temporal bone resection for ear and temporal bone malignancies[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2007,137:893-898.
- [15] 王方园,吴南,侯昭晖,等. 外耳道罕见恶性肿瘤的诊疗分析 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015,29(16):1438-1442.
- [16] MOFFAT D A, GREY P, BALLAGH R H, et al. Extended temporal bone resection for squamous cell carcinoma[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1997,116(6):617-623.
- [17] GAL T J, KERSCHNER J E, FUTRAN N D, et al. Reconstruction after temporal bone resection[J]. *Laryngoscope*, 1998,108:476-481.
- [18] MONCRIEFF M D, HAMILTON S A, LAMBERTY G H, et al. Reconstructive options after temporal bone resection for squamous cell carcinoma[J]. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery: JPRAS*, 2007,60(6):607-614.

(本文编辑 于国艺)