

抗肿瘤药物与血栓疾病

郭玲玲 仇金荣

[中图分类号] R 979.1 [文献标识码] A doi:10.3969/j.issn.1003-9198.2019.06.022

静脉血栓栓塞(VTE)包括深静脉血栓(DVT)和肺栓塞(PE),以及内脏或脾静脉血栓形成。目前,癌症及其治疗被公认为VTE的危险因素。有证据表明,VTE的绝对风险取决于癌症类型、癌症分期和抗肿瘤药物。VTE的危险因素通常同时存在于癌症病人本身,包括手术、住院、活动量少、中心静脉导管的置入等。本文将讨论癌症病人抗肿瘤药物治疗相关的VTE。

1 化疗相关血栓的发病机制

化疗相关血栓形成的发病机制还知之甚少。目前认为发病机制包括:化疗药物可直接损伤血管内皮细胞^[1],增加促凝蛋白和(或)减少内源性抗凝剂;化疗还可诱导肿瘤细胞和内皮细胞凋亡、细胞因子释放,进而导致内皮细胞和单核细胞组织因子(TF)表达增加,而这是凝血生理过程的起始因子^[2];此外,化疗可导致血小板活化,并诱导单核细胞表达TF。

2 化疗药物与血栓

2.1 顺铂 顺铂用于治疗各种肿瘤,在细胞内形成铂复合物,与DNA结合,引起DNA交联,导致细胞凋亡。顺铂促进血栓形成的确切机制尚不清楚。体外数据表明,它能诱导血小板活化,增加单核细胞TF活性,并提高血管性血友病因子(vWF)水平^[3]。

以顺铂为基础的联合化疗方案与动脉、静脉血栓事件均有关。据观察膀胱移行细胞癌、生殖细胞肿瘤、

晚期(Ⅲ期或Ⅳ期)非小细胞肺癌和卵巢癌病人中,有8.4%~17.6%的病人出现血栓形成^[4]。据报道每周小剂量顺铂联合放疗治疗浸润性宫颈癌病人的血栓形成率为16.7%^[5]。

2.2 5-氟尿嘧啶(5-FU) 5-FU是一种嘧啶类似物,是抑制胸苷酸合成酶的抗代谢药。胸苷酸合成酶使脱氧腺苷(dUMP)甲基化为胸苷酸(dTMP),这是一个DNA复制所需的核苷酸。此外,作为嘧啶类似物,5-FU在细胞内转化为细胞毒性代谢物,然后被并入DNA和RNA中,通过抑制细胞合成DNA的能力而诱导细胞周期停滞和凋亡。5-FU促血栓形成的特性与蛋白C水平下降和凝血酶活性增加相关,凝血酶引起纤维蛋白原的水解产物纤维蛋白肽A升高。暴露于5-FU也导致内皮损伤,进一步促进血小板聚集和纤维蛋白形成。氟尿嘧啶和亚叶酸钙治疗的结直肠癌病人VTE的总发病率估计在15%~17%,尤其是当与粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)等造血生长因子联用时^[6]。

3 抗激素药物与血栓

3.1 他莫昔芬 他莫昔芬是一种口服的选择性雌激素受体调节剂(SERM),用于治疗绝经前和绝经后的雌激素受体阳性(ER+)的乳腺癌病人。他莫昔芬相关的血栓形成风险可能与它降低蛋白C、蛋白S和抗凝血酶水平及诱导活化蛋白C抵抗相关^[7]。他莫昔芬联合化疗组发生VTE的相对风险是他莫昔芬组的3~8倍,化疗组的3~5倍,安慰剂或被观察组的20倍^[8]。

作者单位:200433 上海市,上海东方肝胆外科医院肿瘤生物治疗科

3.2 芳香化酶抑制剂(AI) AI 是一类用于治疗绝经后妇女乳腺癌的药物。它抑制芳香化酶(一种细胞色素 P450 酶)催化雄激素转化为雌激素。在阿那曲唑、他莫昔芬单独或组合(ATAC)试验中,与他莫昔芬组或阿那曲唑联合他莫昔芬组相比,阿那曲唑组 DVT 或 PE 的风险较低($P=0.02$)^[9]。

4 靶向药与血栓

4.1 贝伐珠单抗(avastin) 贝伐珠单抗是一种抗血管内皮生长因子(VEGF)的人源化单克隆抗体,通过抑制血管生成而抑制肿瘤生长。它与动脉、静脉血栓栓塞事件的增加有关。VEGF 刺激血管内皮细胞增殖、存活,帮助维持血管完整性^[10-11]。因此,抑制 VEGF 的表达可降低内皮细胞的再生能力,导致血管壁缺陷,暴露出管腔表面的促凝血磷脂或下层的基质,进而诱发血栓或出血^[12]。VEGF 也可以增加一氧化氮(NO)和前列环素(PGI₂)的产生,抑制参与内皮细胞活化和凋亡的通路,抑制血管平滑肌细胞增殖^[13]。因此,抑制 VEGF 导致 TF 表达增加,同时内皮来源的 NO 和 PGI₂ 减少,可能诱发血栓栓塞事件。

在一项转移性结直肠癌的 II 期随机试验中,氟尿嘧啶和亚叶酸钙联合贝伐珠单抗组的血栓事件发生率(19%)明显高于不联合贝伐珠单抗组(9%)^[14]。分析 27 例贝伐珠单抗联合顺铂为基础的化疗方案治疗转移性、复发性、持续性宫颈癌病人,随访 12.1 个月,发现血栓栓塞发生率为 22%^[15]。

4.2 西妥昔单抗 西妥昔单抗现在广泛用于转移性结直肠癌病人,能延缓氟尿嘧啶或其药物导致的血管内皮结构损伤的恢复,从而诱发血栓形成。对 17 项研究(12870 例病人)的荟萃分析的结果显示:接受抗表皮生长因子受体(EGFR)单克隆抗体治疗的癌症病人与不使用抗 EGFR 单克隆抗体的方案相比,发生 VTE 的可能性高 1.5 倍左右^[16]。

4.3 卡博替尼 2017 年 ASCO 会议报道(临床试验号: NCT01630590):卡博替尼与雄激素剥夺疗法治疗高肿瘤负荷的雄激素依赖性前列腺癌可以改善骨转移,降低骨基质功能的标志物。自 2014 年 1 月 27 日至 2016 年 1 月 12 日共入组 62 例前列腺癌病人,接受促性腺激素释放激素类似物治疗 3 周后开始口服卡博替尼(初始剂量为 60 mg/d),DVT 发生率为 3%^[17]。

一项关于卡博替尼与替莫唑胺、放疗同时应用或者卡博替尼在放疗、替莫唑胺之后应用于新诊断的高级别胶质瘤病人的剂量爬坡的安全性和药代动力学 I

期临床试验中,VTE 的发生率为 23%^[18]。

5 抗血管药物与血栓

5.1 沙利度胺 沙利度胺目前在美国被批准用于治疗新诊断的多发性骨髓瘤(MM)病人及麻风结节性红斑病人。此外,它已被用于适应证以外的其他一些恶性和非恶性疾病。沙利度胺抑制肿瘤坏死因子(TNF- α)的合成,阻断核因子 κ B 激活,并刺激 T 细胞的增殖(尤其是 CD8⁺T 细胞),刺激白细胞介素-2(IL-2)和干扰素(IFN)的产生,使细胞表面分子如 VCAM-1、E-选择素和 L-选择素的表达下调^[19]。

沙利度胺单药不增加 VTE 的风险;新诊断的 MM 病人的 VTE 发生率为 3%~4%^[19-20],复发/难治性 MM 病人为 2%~4%^[21-22]。但是,沙利度胺联合地塞米松可显著增加新诊断的 MM 病人的 VTE 发生率至 14%~26%^[23-24],复发/难治 MM 病人为 2%~8%^[25-26]。沙利度胺与美法仑加或不加类固醇(强的松或地塞米松)联用时,新诊断的 MM 病人 VTE 的风险是 10%~20%^[27-28],复发/难治性 MM 病人 VTE 风险为 11%^[29]。在沙利度胺与含有阿霉素的方案联合时,VTE 的风险进一步升高^[30-31]。在一个 II 期临床研究中,VTE 的风险高达 58%,其中入组的病人包括新诊断的和复发性 MM 病人^[32]。

沙利度胺联合替莫唑胺治疗伴有脑转移的黑色素瘤病人的 II 期临床试验中,入选的 16 例病人中,有 3 例发生肺动脉血栓,1 例发生 DVT^[33]。

5.2 来那度胺(revlimid) 2005 年美国批准来那度胺用于治疗复发/难治性 MM 和 5 号染色体长臂缺失的骨髓增生异常综合征。III 期临床研究显示,来那度胺与地塞米松同时使用时,VTE 发生率升高^[34]。沙利度胺或来那度胺与类固醇类药物联用导致 VTE 发生率高的原因尚不清楚,血管内皮损伤可能起一定作用。在一个 Mayo 临床研究中,每日同时服用 80~325 mg 阿司匹林,来那度胺联合地塞米松相关的 VTE 发生率仅为 3%^[35]。

6 免疫检查点抑制剂与血栓

近年,免疫治疗成为癌症治疗的新星,在多种癌症的治疗中脱颖而出,成为继手术、放疗、化疗、靶向治疗后的又一大利器。目前可用于临床上的免疫检查点抑制剂已经有细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4(CTLA-4)抑制剂,程序性死亡受体-1/程序性死亡分子配体-1(PD-1/PD-L1)抑制剂等。

派姆单抗(pembrolizumab)是 PD-1 的人源化单克隆免疫球蛋白(Ig)G4 抗体。在 PD-L1 高表达的晚期非小细胞肺癌中,与传统的一线含铂双药联合化疗方案相比,派姆单抗免疫治疗的无进展生存期和总生存期显著延长^[36]。尽管派姆单抗的总体安全性似乎更好,但罕见且严重的免疫介导的不良事件发生在派姆单抗组。

关于免疫检查点抑制剂能否导致 DVT,目前尚没有临床试验数据的报道,只有少量个案。Kunimasa 等^[37]发表了一篇个案报道,基因检测提示驱动基因突变阴性的 IV 期肺腺癌(脑)病人,在第 1 次应用 200 mg 派姆单抗后的第 7 天,发现 DVT、肺动脉栓塞。Boutros 等^[38]报道了 4 例病例,单用或联合应用 PD-1 单抗后均出现动脉血栓栓塞。Thoreau 等^[39]报道了 1 例 IV 期恶性黑色素瘤病人,应用派姆单抗 10 mg/kg, 3 周 1 次。在第 26 周时,出现左下肢急性坏死,同时出现糖尿病(糖化血红蛋白为 8%)。CT 提示从左胫腓干到左胫前动脉血栓形成,同时伴有肾下动脉血栓形成。

总之,包括上述药物在内的多种抗肿瘤药物具有增加肿瘤病人 VTE 风险的可能,尤其是近来一些小分子酪氨酸激酶抑制剂、抗血管靶向药等新型抗肿瘤药物的不断问世,进一步增加了血栓风险,具体哪些药物在什么情况下可增加 VTE 风险,其具体作用机制尚不清楚,需要更进一步的临床观察研究。

[参考文献]

[1] Kinhult S, Albertsson M, Eskilsson J, et al. Antithrombotic treatment in protection against thrombogenic effects of 5-fluorouracil on vascular endothelium; a scanning microscopy evaluation[J]. Scanning, 2001, 23(1): 1-8.

[2] Mills PJ, Parker B, Jones V, et al. The effects of standard anthracycline-based chemotherapy on soluble ICAM-1 and vascular endothelial growth factor levels in breast cancer[J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(15): 4998-5003.

[3] Haddad TC, Greeno EW. Chemotherapy-induced thrombosis[J]. Thromb Res, 2006, 118(5): 555-568.

[4] Numico G, Garrone O, Dongiovanni V, et al. Prospective evaluation of major vascular events in patients with nonsmall cell lung carcinoma treated with cisplatin and gemcitabine[J]. Cancer, 2005, 103(5): 994-999.

[5] Jacobson GM, Kamath RS, Smith BJ, et al. Thromboembolic events in patients treated with definitive chemotherapy and radiation therapy for invasive cervical cancer[J]. Gynecol Oncol, 2005, 96(2): 470-474.

[6] Otten HM, Mathijssen J, ten Cate H, et al. Symptomatic ve-

nous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy: an underestimated phenomenon[J]. Arch Intern Med, 2004, 164(2): 190-194.

[7] Cushman M, Costantino JP, Bovill EG, et al. Effect of tamoxifen on venous thrombosis risk factors in women without cancer: the Breast Cancer Prevention Trial[J]. Br J Haematol, 2003, 120(1): 109-116.

[8] Deitcher SR, Gomes MP. The risk of venous thromboembolic disease associated with adjuvant hormone therapy for breast carcinoma: a systematic review[J]. Cancer, 2004, 101(3): 439-449.

[9] Baum M, Budzar AU, Cuzick J, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial[J]. Lancet, 2002, 359(9324): 2131-2139.

[10] Kamba T, McDonald DM. Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer[J]. Br J Cancer, 2007, 96(12): 1788-1795.

[11] Verheul HM, Pinedo HM. Possible molecular mechanisms involved in the toxicity of angiogenesis inhibition[J]. Nat Rev Cancer, 2007, 7(6): 475-485.

[12] Kilickap S, Abali H, Celik I, Celik, Bevacizumab, bleeding, thrombosis, and warfarin[J]. J Clin Oncol, 2003, 21(18): 3542.

[13] Zachary I. Signaling mechanisms mediating vascular protective actions of vascular endothelial growth factor[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2001, 280(6): C1375-C1386.

[14] Kabbinnar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer[J]. J Clin Oncol, 2003, 21(1): 60-65.

[15] Tinker AV, Fiorino L, O'Dwyer H, et al. Bevacizumab in metastatic, recurrent, or persistent cervical cancer: The BC Cancer Experience[J]. Int J Gynecol Cancer, 2018, 28(8): 1592-1599.

[16] Miroddi M, Sterrantino C, Simmonds M, et al. Systematic review and meta-analysis of the risk of severe and life-threatening thromboembolism in cancer patients receiving anti-EGFR monoclonal antibodies (cetuximab or panitumumab)[J]. Int J Cancer, 2016, 139(10): 2370-2380.

[17] Scher HI, Liebertz C, Kelly WK, et al. Bicalutamide for advanced prostate cancer: the natural versus treated history of disease[J]. J Clin Oncol, 1997, 15(8): 2928-2938.

[18] Schiff D, Desjardins A, Cloughesy T, et al. Phase 1 dose escalation trial of the safety and pharmacokinetics of

- cabozantinib concurrent with temozolomide and radiotherapy or temozolomide after radiotherapy in newly diagnosed patients with high-grade gliomas [J]. *Cancer*, 2015, 122 (4): 582-587.
- [19] Dimopoulos MA, Eleutherakis-Papaiakovou V. Adverse effects of thalidomide administration in patients with neoplastic diseases [J]. *Am J Med*, 2004, 117 (7): 508-515.
- [20] Rajkumar SV, Gertz MA, Lacy MQ, et al. Thalidomide as initial therapy for early-stage myeloma [J]. *Leukemia*, 2003, 17(4): 775-779.
- [21] Neben K, Moehler T, Benner A, et al. Dose-dependent effect of thalidomide on overall survival in relapsed multiple myeloma[J]. *Clin Cancer Res*, 2002,8(11): 3377-3382.
- [22] Schey SA, Cavenagh J, Johnson R, et al. An UK myeloma forum phase II study of thalidomide; long term follow-up and recommendations for treatment [J]. *Leuk Res*, 200, 27 (10): 909-914.
- [23] Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, et al. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24 (3): 431-436.
- [24] Cavo M, Zamagni E, Tosi P, et al. First-line therapy with thalidomide and dexamethasone in preparation for autologous stem cell transplantation for multiple myeloma[J]. *Haematologica*, 2004, 89(7): 826-831.
- [25] Anagnostopoulos A, Weber D, Rankin K, et al. Thalidomide and dexamethasone for resistant multiple myeloma[J]. *Br J Haematol*, 2003,121(5): 768-771.
- [26] Palumbo A, Bertola A, Falco P, et al. Efficacy of low-dose thalidomide and dexamethasone as first salvage regimen in multiple myeloma[J]. *Hematol J*, 2004,5(4): 318-324.
- [27] Facon T, Mary JY, Hulin C, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial [J]. *Lancet*, 2007, 370 (9594): 1209-1218.
- [28] Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Terpos E, et al. Primary treatment with pulsed melphalan, dexamethasone and thalidomide for elderly symptomatic patients with multiple myeloma[J]. *Haematologica*, 2006, 91(2): 252-254.
- [29] Offidani M, Corvatta L, Marconi M, et al. Thalidomide plus oral melphalan compared with thalidomide alone for advanced multiple myeloma [J]. *Hematol J*, 2004,5(4): 312-317.
- [30] Zervas K, Dimopoulos MA, Hatzicharissi E, et al. Primary treatment of multiple myeloma with thalidomide, vincristine, liposomal doxorubicin and dexamethasone (T-VAD doxil): a phase II multicenter study [J]. *Ann Oncol*, 2004, 15(1): 134-138.
- [31] Schütt P, Ebeling P, Buttkereit U, et al. Thalidomide in combination with vincristine, epirubicin and dexamethasone (VED) for previously untreated patients with multiple myeloma [J]. *Eur J Haematol*, 2005,74(1): 40-46.
- [32] Baz R, Li L, Kottke-Marchant K, et al. The role of aspirin in the prevention of thrombotic complications of thalidomide and anthracycline-based chemotherapy for multiple myeloma [J]. *Mayo Clin Proc*, 2005, 80(12): 1568-1574.
- [33] Krown SE, Niedzwiecki D, Hwu WJ, et al. Phase II study of temozolomide and thalidomide in patients with metastatic melanoma in the brain: high rate of thromboembolic events (CALGB 500102) [J]. *Cancer*, 2006, 107 (8): 1883-1890.
- [34] Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America [J]. *N Engl J Med*, 2007,357(21): 2133-2142.
- [35] Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ, et al. Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma [J]. *Blood*, 2005,106(13): 4050-4053.
- [36] Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2016,375(19): 1823-1833.
- [37] Kunimasa K, Nishino K, Kimura M, et al. Pembrolizumab-induced acute thrombosis [J]. *Medicine*, 2018, 97 (20): e10772.
- [38] Boutros C, Scoazec JY, Mateus C, et al. Arterial thrombosis and anti-PD-1 blockade [J]. *Eur J Cancer*, 2018, 91: 164-166.
- [39] Thoreau B, Gouaillier-Vulcain F, Machet L, et al. Acute lower limb ischaemia and diabetes in a patient treated with anti-PD1 monoclonal antibody for metastatic melanoma [J]. *Acta Derm Venereol*, 2017, 97(3): 408-409.

(收稿日期:2019-01-03)