

· 综述 ·

Current status and progresses of clinical treatment of cancer-associated thromboembolism

DI Yingjie^{1,2,3}, XUE Yaoqin², OU Aixin¹, LI Xiao¹, REN Jinrui^{1*}

(1. Department of Interventional Therapy, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China; 2. Department of Interventional Therapy, Shanxi Province Cancer Hospital/Shanxi Hospital Affiliated to Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences/Cancer Hospital Affiliated to Shanxi Medical University, Taiyuan 030013, China; 3. Academy of Medical Sciences, Shanxi Medical University, Jinzhong 030600, China)

[Abstract] Cancer-associated thromboembolism (CAT) is one of the most common complications and the second direct cause of mortality in patients with malignant tumors, which seriously affect patients' life quality and prognosis. In recent years, with the deepening of mechanism researches of cancer and thrombosis, treatment strategies of CAT were also improved. The current status and progresses of clinical treatment of CAT were reviewed in this article.

[Keywords] neoplasms; thromboembolism

DOI: 10.13929/j.issn.1672-8475.2024.05.010

癌症相关性血栓临床治疗现状与进展

狄英杰^{1,2,3}, 薛耀勤², 欧爱鑫¹, 李肖¹, 任金锐^{1*}

(1. 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院介入治疗科, 北京 100021;
2. 山西省肿瘤医院/中国医学科学院肿瘤医院山西分院/山西医科大学附属肿瘤医院介入治疗科, 山西太原 030013;
3. 山西医科大学医学科学院, 山西晋中 030600)

[摘要] 癌症相关性血栓(CAT)是恶性肿瘤常见并发症及患者第二大直接死亡原因,严重影响患者生活质量及预后。近年来,随着癌症及血栓形成机制相关研究的不断深入,CAT治疗策略不断进步。本文就临床治疗CAT现状与进展进行综述。

[关键词] 肿瘤; 血栓栓塞

[中图分类号] R730.6; R815 [文献标识码] A [文章编号] 1672-8475(2024)05-0298-04

癌症相关性血栓(cancer-associated thromboembolism, CAT)是恶性肿瘤常见并发症及患者主要死亡原因之一,发生率呈逐年上升趋势,高度影响治疗进程及患者生存率,且与大出血、早期死亡等不良预后密切

相关^[1-4]。CAT可分为动脉性及静脉性血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE),其中尤以深静脉血栓(deep vein thrombosis, DVT)及肺栓塞(pulmonary embolism, PE)最为常见。化学治疗(化疗)为针对恶

[基金项目] 国家自然科学基金(82330061)。

[第一作者] 狄英杰(1995—),男,山西大同人,在读硕士,医师。研究方向:药学与肿瘤介入治疗学。E-mail: diyjingjie518@163.com

[通信作者] 任金锐,国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院介入治疗科,100021。

E-mail: jinrui.doc@gmail.com

[收稿日期] 2023-11-30 [修回日期] 2024-04-09

性肿瘤的常用手段,但药物相互作用可影响抗癌治疗或口服抗凝剂效果而增加出血风险。研究^[2]表明,化疗期间VTE急性发作者早期死亡率显著高于未发生VTE者,故早期预防、及时发现CAT并制定合理治疗方案至关重要。本文就临床治疗CAT现状与进展进行综述。

1 预防与筛查CAT

恶性肿瘤发生部位对于发生CAT与否有极大影响^[5]。MOIK等^[6]报道,胰腺癌、胃癌及原发性脑肿瘤形成血栓的风险较高,而乳腺癌、前列腺癌、皮肤癌及内分泌肿瘤风险相对较低。SUNDBØLL等^[7]认为下肢动脉血栓形成可能是预测隐匿性恶性肿瘤、尤其肺癌的标志物。对于高CAT风险恶性肿瘤患者,需及早采用影像学方法进行筛查,以预防不良事件发生。

CAT症状及体征均缺乏特异性,筛查及明确诊断有赖于VTE风险评估工具、实验室检查及超声或CT等影像学检查方法。目前临床常规采用Autar、JFK、Caprini、Padua及RAP等血栓评估量表判断住院及术后患者VTE风险,尚缺乏CAT特异性评估量表,尤其针对长期门诊治疗的高危恶性肿瘤患者^[8]。

2 治疗CAT

2.1 药物治疗 治疗CAT策略与非CAT相似,但需考虑恶性肿瘤的复杂影响,如出血风险、抗癌治疗方案及肿瘤类型等。在排除活动性出血、高出血风险或预期寿命极短的情况下,对CAT患者均应以合理抗凝治疗^[9]。目前低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH)及直接口服抗凝药物(direct oral anticoagulants, DOAC)仍为治疗CAT的一线药物,普通肝素(unfractionated heparin, UFH)、维生素K拮抗剂(vitamin K antagonist, VKA)及磺达肝癸钠则为二线药物^[10]。

LMWH生物利用度高、半衰期长、大出血风险低,且可用于妊娠及哺乳期女性。2020年美国国家综合癌症网络(national comprehensive cancer network, NCCN)指南^[11]推荐以LMWH单药治疗为初始治疗(前10天)CAT及维持治疗(至少6个月)方案,6个月后再需基于获益-风险比、耐受性及药品可及性等因素进行个体化评估,以决定终止或继续抗凝治疗。一项荟萃分析^[12]纳入68项研究、共1 631 118例接受手术治疗的腹盆腔恶性肿瘤患者,发现对于无高出血风险者,将LMWH初始治疗时间延长至4周可有效降低术后1个月内VTE发生率[1.0% vs. 2.1%, 相对危险度

(relative risk, RR)为0.48],且不增高出血发生率。此外,对于复发CAT者可考虑将其他抗凝药物改为LMWH或增加LMWH用量。

DOAC具有起效快、出血发生率低及无需常规监测凝血功能等优点,对于血流动力学稳定且无严重肾功能不全等禁忌证的CAT患者可作为首选抗凝方案,临床常用药物包括利伐沙班及阿哌沙班。SCHRAG等^[13]对比DOAC与LMWH治疗CAT效果,发现DOAC组CAT后6个月VTE复发率及大出血发生率分别为6.1%及5.2%,LMWH组则分别为8.8%及5.6%。FRERE等^[14]则认为,相比LMWH,DOAC治疗CAT复发风险较低、大出血率及死亡率无明显差异,但少量出血风险有所增加。上述研究^[13-14]结果表明,DOAC治疗CAT有效且较为安全,可作为LMWH单药治疗的替代方案。值得注意的是,直接Xa因子抑制剂可增加胃肠道、泌尿生殖系统恶性肿瘤出血风险^[15-16]。近年来,新型抗凝药物XI因子抑制剂已进入临床试验阶段,对生理性止血过程影响较小而出血风险较低,有望成为有效的血栓形成抑制剂^[17-19]。

目前国内、外已发表多项CAT相关抗凝指南,但临床选择个体化抗凝治疗CAT方案仍需综合考虑患者一般情况及肿瘤特点等因素。

2.2 介入治疗 介入治疗CAT安全性高、效果好,且具有良好的长期静脉通畅性,尤其适用于抗凝药物禁忌者^[20];临床常以置入下腔静脉滤器(inferior vena cava filters, IVCF)、导管接触性溶栓(catheter-directed thrombolysis, CDT)及经皮机械性血栓清除术(percutaneous mechanical thrombectomy, PMT)或经皮腔内血管成形术(percutaneous transluminal angioplasty, PTA)等治疗CAT。完成介入治疗后,CAT患者仍需接受长期抗凝治疗(至少3个月)及定期随访,以降低复发风险。

IVCF可有效减少致死性PE事件,但长期留置存在滤器移位、倾斜、断裂及感染等潜在风险^[21-22]。2023年美国临床肿瘤学会指南^[16]推荐对存在抗凝治疗绝对禁忌证的突发下肢DVT癌症患者预防性置入IVCF,而在充分抗凝的前提下不推荐常规置入。目前永久型滤器已逐渐被可回收型滤器代替,但对于高龄及恶性肿瘤患者仍可作为备选方案。

CDT可更有效、更具针对性地治疗CAT,治疗后血栓后综合征(post-thrombotic syndrome, PTS)发生率低于单纯抗凝治疗。相关指南^[23-24]推荐,对于病

程 < 14 天、一般情况尚可、预期生存时间 ≥ 1 年的近端 DVT 癌症患者可考虑采用 CDT 进行治疗;对于存在下肢广泛性 DVT 的癌症患者,CDT 可减轻早期症状、降低大出血及死亡风险、改善预后,其治疗效果优于全身溶栓治疗。尽管 CDT 可降低全身出血风险,但静脉穿刺点仍可能发生局部出血,尤其长时间给药可致全身性出血事件。

PMT 可利用机械旋切、粉碎及抽吸等方式直接清除血栓,在短期内恢复血管通畅^[25];相比单纯 CDT, PMT 血栓减容程度更高、相关症状及体征改善更为明显^[26]。中国血栓性疾病防治指南^[27]建议采用 PMT 联合 CDT 治疗出血风险小的栓塞事件;对于发病时间 ≤ 14 天、预期生存时间较长的初发急性髂股静脉血栓患者, PMT 可作为早期血栓清除的一线治疗方法。

机械除栓及 CDT (pharmacomechanical CDT, PCDT)指联合采用 CDT 及 PMT 清除血栓,在迅速缓解症状及长期静脉通畅性方面优于单独抗凝治疗^[28]。既往研究^[29]表明,相比单纯 CDT,PCDT 可显著缓解髂股深静脉血栓患者早期腿部不适、缩短住院时间、减少出血等并发症,并有利于长期静脉通畅。对于特定类型 CAT,联合采用多种介入治疗方式或可获得比单一方式更为满意的疗效。JENAB 等^[30]认为 CDT 联合 PTA 治疗急性原发性上肢 DVT 具有一定优势,可降低二次减压治疗风险。

3 结论

制定个体化治疗策略对于 CAT 患者尤为重要。抗凝为治疗 CAT 的基础措施,但并非所有患者均适合接受单纯抗凝治疗。介入治疗可直接作用于血栓、迅速恢复血管通畅、降低 PTS 风险,为不适于接受单纯抗凝者提供了有效治疗途径。抗凝与介入治疗相结合有助于构建更为周全的治疗 CAT 框架。但恶性肿瘤相关血栓事件机制复杂,现有国内、外指南治疗方案尚不统一,对于部分介入治疗 CAT 方式尚缺乏大规模循证医学证据支持及特异性评估方法,为早期筛查 CAT 及制定合理治疗方案带来挑战。未来应进一步规范诊断与治疗 CAT 的基本流程,增加个体化评价,以提高临床治疗 CAT 效果。

利益冲突:全体作者声明无利益冲突。

作者贡献:狄英杰查阅文献、撰写和修改文章;薛耀勤、李肖和任金锐指导、审阅文章;欧爱鑫查阅文献、修改文章。

[参考文献]

- [1] EICHINGER S. Cancer associated thrombosis: Risk factors and outcomes[J]. *Thromb Res*, 2016,140(Suppl 1):S12-S17.
- [2] 李廷廷,战翠萍,崔久崑. 癌症相关性血栓形成的病理机制进展[J]. *中国实验诊断学*, 2019,23(5):932-935.
- [3] AY C, PABINGER I, COHEN A T. Cancer-associated venous thromboembolism: Burden, mechanisms, and management [J]. *Thromb Haemost*, 2017,117(2):219-230.
- [4] FARGE D, FRERE C, CONNORS J M, et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer [J]. *Lancet Oncol*, 2019,20(10):e566-e581.
- [5] 董碧汉,张志仁. 癌症相关性血栓发病机制的研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2024,32(3):545-548.
- [6] 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.
- [7] SUNDBØLL J, VERES K, HORVÁTH-PUHÓ E, et al. Risk and prognosis of cancer after lower limb arterial thrombosis [J]. *Circulation*, 2018,138(7):669-677.
- [8] KHORANA A A, MACKMAN N, FALANGA A, et al. Cancer-associated venous thromboembolism [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2022,8(1):11.
- [9] 黄菊,邵群. 肿瘤相关静脉血栓栓塞症的预防与治疗进展[J]. *中华医学杂志*, 2024,104(2):152-157.
- [10] 戴婷婷,尹桃,黄琪,等. NCCN 癌症相关性静脉血栓栓塞症防治指南(2020 版)解读[J]. *中国普通外科杂志*, 2021,30(12):1387-1394.
- [11] FARGE D, FRERE C, CONNORS J M, et al. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19 [J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(7):e334-e347.
- [12] KNOLL W, FERGUSSON N, IVANKOVIC V, et al. Extended thromboprophylaxis following major abdominal/pelvic cancer-related surgery: A systematic review and meta-analysis of the literature[J]. *Thromb Res*, 2021,204:114-122.
- [13] SCHRAG D, UNO H, ROISOVSKY R, et al. Direct oral anticoagulants vs low-molecular-weight heparin and recurrent vte in patients with cancer: A randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2023,329(22):1924-1933.
- [14] FRERE C, FARGE D, SCHRAG D, et al. Direct oral anticoagulant versus low molecular weight heparin for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: 2022 updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Hematol Oncol*, 2022,15(1):69.
- [15] OLIE R H, WINCKERS K, ROCCA B, et al. Oral anticoagulants beyond warfarin [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2024,64:551-575.

- [16] KEY N S, KHORANA A A, KUDERER N M, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO guideline update [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(5): 496-520.
- [17] HSU C, HUTT E, BLOOMFIELD D M, et al. Factor XI inhibition to uncouple thrombosis from hemostasis: JACC review topic of the week [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 78(6): 625-631.
- [18] de CATERINA R, PRISCO D, EIKELBOOM J W. Factor XI inhibitors: Cardiovascular perspectives [J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(4): 280-292.
- [19] SANTAGATA D, DONADINI M P, AGENO W. Factor XI inhibitors for the prevention of cardiovascular disease: A new therapeutic approach on the horizon? [J]. *Blood Rev*, 2023, 62: 101119.
- [20] 中国医师协会介入医师分会, 中华医学会放射学分会介入专业委员会, 中国静脉介入联盟. 下肢深静脉血栓形成介入治疗规范的专家共识(第2版) [J]. *介入放射学杂志*, 2019, 28(1): 1-10.
- [21] 李亮, 朱恬仪, 李云松, 等. 不同回收组套回收超长期时间窗 OptEase 下腔静脉滤器效果 [J]. *中国介入影像与治疗学*, 2020, 17(9): 523-527.
- [22] REZAEI-KALANTARI K, ROTZINGER D C, QANADLI S D. Vena cava filters: Toward optimal strategies for filter retrieval and patients' follow-up [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 746748.
- [23] PLANER D, YANKO S, MATOK I, et al. Catheter-directed thrombolysis compared with systemic thrombolysis and anticoagulation in patients with intermediate-or high-risk pulmonary embolism: Systematic review and network meta-analysis [J]. *CMAJ*, 2023, 195(24): E833-E843.
- [24] GOLDHABER S Z, MAGNUSON E A, CHINNAKONDEPALLI K M, et al. Catheter-directed thrombolysis for deep vein thrombosis: 2021 update [J]. *Vasc Med*, 2021, 26(6): 662-669.
- [25] 哈力木拉提·木尔提扎, 哈尔满·阿吉汗, 王护国, 等. Rotarex 经皮机械血栓切除术与开放取栓治疗急性下肢动脉血栓形成 [J]. *中国介入影像与治疗学*, 2023, 20(9): 517-521.
- [26] ABRAMOWITZ S, BUNTE M C, MALDONADO T S, et al. Mechanical thrombectomy vs. pharmacomechanical catheter directed thrombolysis for the treatment of iliofemoral deep vein thrombosis: A propensity score matched exploratory analysis of 12 month clinical outcomes [J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2024, 67(4): 644-652.
- [27] 《中国血栓性疾病防治指南》专家委员会. 中国血栓性疾病防治指南 [J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(36): 2861-2888.
- [28] GONG M, FU G, LIU Z, et al. Angiojet pharmacomechanical thrombectomy versus anticoagulant therapy alone in massive cancer-associated thrombosis: A single centre retrospective cohort study [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2023, 55(2): 365-375.
- [29] KANG T, LU Y L, HAN S, et al. Comparative outcomes of catheter-directed thrombolysis versus AngioJet pharmacomechanical catheter-directed thrombolysis for treatment of acute iliofemoral deep vein thrombosis [J]. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*, 2024, 12(1): 101669.
- [30] JENAB Y, TOFIGHI S, AYATI A, et al. Single-center experience with catheter-directed thrombolysis and balloon angioplasty for acute upper-extremity deep vein thrombosis: A case series study [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2023, 23(1): 351.