

新型口服抗凝剂在肿瘤相关静脉 血栓栓塞症治疗中的应用

Application of novel oral anticoagulants for venous thromboembolism in patients with cancer

唐亮¹ 胡豫¹

[关键词] 静脉血栓栓塞症;恶性肿瘤相关血栓形成;抗凝治疗;新型口服抗凝剂;低分子量肝素

Key words venous thromboembolism; cancer-associated thrombosis; anticoagulant therapy; novel oral anticoagulant; low molecular weight heparin

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2019.01.001

[中图分类号] R554.1 [文献标志码] C



专家简介:胡豫,医学博士、教授、主任医师、博士生导师。华中科技大学同济医学院附属协和医院院长,华中科技大学血液病研究所所长。国家重点学科带头人、教育部长江学者特聘教授、教育部新世纪百万人才、国家杰出青年科学基金获得者、卫生部有突出贡献中青年专家、国家二级教授、国务院政务特殊津贴获得者。担任中华医学会血液学分会副主委、中华医学会血液学分会血栓与止血学组组长、中国医师协会血液学分会副会长、中国病理生理学会实验血液学分会副主委、中华医学会内科学分会副主委,国际血栓与止血学会教育委员会委员、亚太血栓与止血协会常委、中国研究型医院学会生物治疗学会常委、湖北省医学会血液病分会主委等。担任本专业国际刊物《Thrombosis Haemostasis》、《Thrombosis Research》副主编、《临床急诊杂志》主编、《中华血液学杂志》副主编、《临床血液学杂志》副主编、《柳叶刀中文版》、英国《Thrombosis Journal》、《Chinese Medical Journal》等编委。从事血液病医疗工作30余年,主持临床一线工作。在各种疑难血液病的临床诊治方面具有丰富经验,特别是对出、凝血疾病如难治ITP、易栓症等;恶性血液疾病如多发性骨髓瘤等具有较深造诣。在恶性血液病及出凝血疾病等相关领域的研究中先后承担国家及省部级课题23项。作为负责人担任国家科技部新药创制重大专项1项、“973”计划子课题1项、国家杰出青年科学基金1项、卫生部临床学科重点项目2项、教育部创新团队1项、国家自然科学基金面上项目3项等。

恶性肿瘤是静脉血栓形成的重要危险因素,大约有5%~20%的恶性肿瘤患者会发生静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)。同时, VTE是患者除外恶性肿瘤进展或复发之外的首要死亡原因^[1]。相较于非肿瘤患者来说,恶性肿瘤本身可使VTE风险增加4~6倍。此外,肿瘤化疗、某些靶向治疗、激素治疗或放疗以及中心静脉导管置管都进一步增加了VTE风险^[2]。与未发生VTE的恶性肿瘤患者相比, VTE患者的生存率更低,预后更差,医疗费用更高。尽管危害重大,恶性肿瘤相关血栓形成(cancer-associated thrombosis,

CAT)的临床管理仍是一个巨大挑战,因为肿瘤患者不仅VTE发生和复发的风险较高,治疗过程中出现大出血的概率也显著增加^[3]。这些并发症及其治疗可能会影响患者的生活质量,延误恶性肿瘤的治疗。因此,确定预防和治疗VTE的最佳措施极为重要。目前,已明确CAT的治疗标准是低分子量肝素(low molecular weight heparin, LMWH),优于华法林,前者已被证实可降低恶性肿瘤患者VTE复发的风险^[4]。然而,鉴于LMWH对生活质量及治疗成本的影响,医学界开始展开对新型口服抗凝剂(novel oral anticoagulants, NOACs)应用的研究, NOACs有望成为治疗和预防恶性肿瘤患者VTE的更优选择。

¹华中科技大学同济医学院附属协和医院血液病研究所(武汉, 430022)
通信作者:胡豫, E-mail: dr_huyu@126.com

1 恶性肿瘤患者 VTE 的抗血栓治疗:当前临床指南

随机性和回顾性研究中获得的数据显示,恶性肿瘤患者先用 LMWH 治疗,再序贯维生素 K 拮抗剂(VKA)会导致较高的 VTE 复发率(6.7%~17.0%)和大出血的发生率(2.9%~16.9%)^[5]。在过去的几年里,多个国家和若干国际指南已经发布关于恶性肿瘤患者 VTE 的治疗建议,包括美国临床肿瘤学会(ASCO)^[6];西班牙医学肿瘤学会(SEOM)^[7];国际血栓形成和恶性肿瘤倡议(ITAC-CME)^[8];美国国立综合恶性肿瘤网络

(NCCN)^[9];美国胸科医师学会循证临床实践指南(ACCP)^[10]和欧洲医学肿瘤学会指南(ESMO)^[11]。不同的指南在不同的情况下,对确诊 VTE 的恶性肿瘤患者治疗建议的总结见表 1。除了 ESMO 指南没有明确指出 LMWH 和普通肝素(unfractionated heparin,UFH)孰优孰劣,所有指南都推荐 LMWH 作为 VTE 的初始治疗。然而,UFH 仍然是严重肺栓塞合并低血压患者的首选治疗方法。由于其抗凝效果快速且可逆,对于出血风险高或可能需要侵入性操作或手术的患者,也应考虑使用 UFH^[6]。

表 1 各种指南对 CAT 患者治疗的建议

指南	SEOM ^[7]	ESMO ^[11]	ASCO ^[6]	NCCN ^[9]	ACCP ^[10]	ITAC-CME ^[8]
初始治疗	LMWH	LMWH, UFH 或磺达肝素	LMWH	LMWH, UFH, 磺达肝素或 NO-ACs	LMWH	LMWH, 也可以使用磺达肝素和 UFH
长期治疗	用 LMWH 治疗至少 6 个月;对于高危患者,如活动性恶性肿瘤患者和接受化疗的患者,应考虑 6 个月后延长抗凝治疗时间	可以考虑用 75%~80% 的 LMWH 初始剂量进行长达 6 个月的治疗;对于姑息性化疗的肿瘤患者,应考虑进行无限期的治疗	建议用 LMWH 进行至少 6 个月的长期治疗	用 LMWH 或 NOACs 代替治疗;持续至少 6 个月	建议用 LMWH 进行 3~6 个月的长期二级预防	LMWH 和 VKA 之间首选 LMWH; LMWH 应至少使用 3 个月;3~6 个月,抗凝治疗的终止或继续应基于个体化评估,考虑效益/风险比、依从性、药物有效性、患者偏好和恶性肿瘤活性
复发性 VTE	更换抗凝剂治疗;或增加 20%~25% LMWH 剂量以及同时使用下腔静脉(IVC)滤器	更换抗凝剂治疗或增加 LMWH 的剂量	更换抗凝剂治疗;增加 LMWH 的剂量以及同时使用 IVC 滤器;评估治疗的依从性	更换抗凝剂治疗;增加 LMWH 的剂量以及同时使用 IVC 滤器	未阐述	更换抗凝剂治疗;增加 LMWH 的剂量以及同时使用 IVC 滤器
IVC 滤器适应证	仅在无法接受抗凝治疗或在足够的抗凝治疗下仍有 VTE 复发的患者	经充分的抗凝治疗后仍有肺栓塞(PE)复发的患者,或有抗凝治疗禁忌的患者	有抗凝治疗禁忌,或即使用 LMWH 进行了最佳抗凝治疗仍有血栓形成进展的患者	适用于因绝对禁忌证不能行抗凝治疗或有抗凝治疗并发症的患者进行 PE 的预防	适用于有抗凝剂使用的禁忌证的患者进行 PE 的预防	适用于有抗凝治疗禁忌或在最佳抗凝治疗下有 PE 复发的情况
溶栓治疗	仅在威胁生命或股青肿的血栓形成事件中推荐溶栓治疗	有严重右心室功能障碍的 PE 患者,以及有肢体坏疽危险的大面积髂股静脉血栓形成,应考虑快速静脉减压和血供恢复治疗的患者	未阐述	有大面积或次大面积 PE 伴有中度或重度呼吸功能障碍或右心室增大的患者	PE 伴低血压患者	根据具体情况加以考虑,特别注意禁忌证,尤其是出血风险(特别是肿瘤脑转移)

续 表

指南	SEOM ^[7]	ESMO ^[11]	ASCO ^[6]	NCCN ^[9]	ACCP ^[10]	ITAC-CME ^[8]
中枢神经系统恶性肿瘤	目前尚无随机对照试验评价原发性或转移性颅内肿瘤患者 VTE 的最佳治疗。尽管如此,还是建议这类患者进行抗凝治疗	建议抗凝治疗,除了近期出现的中枢神经系统颅内出血或出血风险高的脊髓损伤	建议抗凝治疗,并严密监测,以防止出血并发症的发生	未阐述	未阐述	脑肿瘤本身不是 VTE 抗凝的禁忌证;首选的治疗方法是 LWMH;神经外科手术后的患者应用 UFH 预防 VTE 的发生
血小板减少	血小板减少的患者使用 LMWH 的最佳剂量在临床试验中尚未得到充分的研究。推荐的方案:血小板计数 $> 50 \times 10^9/L$,用全剂量抗凝;血小板计数在 $(20 \sim 50) \times 10^9/L$,用半剂量或预防剂量;血小板计数 $< 20 \times 10^9/L$,不抗凝	抗凝治疗的相对禁忌证:临床上出现活动性出血;血小板减少 ($< 50 \times 10^9/L$);严重的血小板功能障碍;或近期有高出血风险的手术	未阐述	抗凝治疗的相对禁忌证:血小板计数 $< 50 \times 10^9/L$;活动性出血 > 48 h,严重的血小板功能障碍;或近期有高出血风险的手术	未阐述	推荐的方案:血小板计数 $> 50 \times 10^9/L$ 且无活动性出血,用全剂量抗凝;血小板计数 $< 50 \times 10^9/L$,治疗方案和剂量应根据具体情况谨慎地进行分析
肾功能不全	LMWH 治疗(监测抗 Xa 活性)或 UFH 短期治疗或 VKA 长期治疗	对于严重肾功能衰竭(肌酐清除率 $< 25 \sim 30$ mL/min)的患者,建议使用 UFH 静脉注射或在抗 Xa 活性监测下使用 LMWH	在抗 Xa 活性监测下使用 LMWH;如果无效,UFH 或 VKA 是安全的选择	在抗 Xa 活性监测下使用 LMWH。当肌酐清除率低于 50 mL/min 时谨慎使用	建议调整剂量	对于严重肾功能衰竭(肌酐清除率 < 30 mL/min)的患者,可使用外部加压装置,并根据具体情况考虑药物的预防;UFH 可根据具体情况使用

2 NOACs 治疗恶性肿瘤相关血栓形成:回顾性亚组分析

通过对恶性肿瘤患者 VTE 治疗的临床试验亚组分析发现,在 VTE 复发及大出血方面 NOACs 与华法林相比无显著差异^[12-14]。然而,在这些临床试验的患者中,恶性肿瘤患者比例较低,且晚期恶性肿瘤患者被排除在外。临床试验的荟萃分析了 1 164 例恶性肿瘤相关性血栓形成患者使用 NOACs 与 VKA 治疗的相对有效性和安全性:RECOVER I + II^[12],EINSTEIN-DVT(深静脉血栓形成) + PE^[13],AMPLIFY^[14] 和 HOKUSAI^[15]。将 NOACs 与 VKA 进行比较,发现 NOACs 在疗效和安全性方面有显示出优势的趋势,但差异无统计学意义[VTE 复发的风险比(HR)=0.65;95% 置信区间(CI)0.38~1.09;P=0.10;大出血的 HR=0.72;95%CI 0.39~1.35;P=0.31]^[16]。同时根据该荟萃分析可知,NOACs 和 LMWH 相比用于治疗恶性肿瘤患者 VTE,似乎在 VTE 复发和大出血风险方面相当^[16]。主要的恶性肿瘤患者亚组分析数据见表 2。

3 NOACs 和 LMWH 相比治疗 CAT 的随机对照临床试验

近年来,有关于比较 NOACs 与 LMWH 治疗 CAT 的随机对照试验逐渐得到开展,其中 2 项研究已经发布结果。SELECT-D 研究是一项前瞻性、随机、非盲、探索性试验,有 406 例患有症状性肺栓塞或症状性下肢近端深静脉血栓形成的活动性恶性肿瘤的患者随机分为利伐沙班组或 LMWH 组,每天给予 1 次剂量为 200 IU/kg 的达肝素钠,持续 1 个月后剂量改为 150 IU/kg,持续 2~6 个月,或每天给予 2 次剂量为 15 mg 的利伐沙班,3 周后剂量改为 20 mg 每天 1 次,持续至 6 个月^[17]。主要结局是 6 个月内 VTE 的复发。利伐沙班组 6 个月累积 VTE 复发率为 4%,达肝素钠组为 11%(HR 0.43;95%CI 0.19~0.99),每组都有 1 例致命的 PE 发生。利伐沙班组 6 个月累积的大出血发生率为 6%,达肝素钠组为 4%(HR 1.83;95%CI 0.68~4.96)。胃肠道恶性肿瘤患者的大出血和临床相关非大出血事件多发生在胃肠道。

Hokusai 临床试验直接比较了艾多沙班和

表 2 NOACs 治疗 VTE 的临床研究中恶性肿瘤患者的亚组分析

临床试验	NOACs 种类	对照组	VTE 事件, % (N)		HR	大出血事件, % (N)		HR
			NOACs	对照组	(95% CI)	NOACs	比较	(95% CI)
RE-COVER I + II ^[12]	达比加群	LMWH+ 华法林	7.4 (12/162)	5.8 (10/173)	NA	4.6 (7/152)	3.8 (6/159)	1.23 (0.28~5.50)
EINSTEIN-DVT + PE ^[13]	利伐沙班	LMWH+ 华法林	2.6 (6/232)	4.0 (8/198)	0.6 (0.35~1.30)	2.6 (6/232)	4.1 (8/196)	0.42 (0.18~0.99)
AMPLIFY ^[14]	阿哌沙班	LMWH+ 华法林	3.7 (3/81)	6.4 (5/78)	0.24 (0.13~2.37)	2.3 (2/87)	5.0 (4/80)	0.45 (0.08~2.46)
HOKUSAI ^[15]	艾多沙班	LMWH+ 华法林	3.6 (4/109)	7.0 (7/99)	0.5 (0.16~1.72)	4.5 (5/109)	3.0 (3/99)	1.51 (0.37~6.17)

LMWH 的研究结果^[18]。这一前瞻性、随机、非盲、非劣效性试验随机选择和分配了 1 050 例 CAT 患者,在给予至少 5 d 的 LMWH 后,每日口服 1 次艾多沙班 60 mg 或每日皮下注射 1 次达肝素钠 200 IU/kg,后者持续 30 d 后改为 150 IU/kg,中度肾功能损害(肌酐清除率为 30~50 mL/min)、体重 60 kg 及以下或接受 p-糖蛋白抑制剂的患者口服艾多沙班的剂量改为 30 mg。主要结局是治疗 12 个月以内发生复发性 VTE 或大出血。2 组患者均接受 6~12 个月的治疗。艾多沙班组的主要结局事件发生率为 12.8%,而达肝素钠组为 13.5%(HR 0.97;95%CI 0.70~1.36;非劣效性 P=0.006;优效性 P=0.87)。艾多沙班组复发性 VTE 发生率为 7.9%,而达肝素钠组为 11.3%(HR 0.71;95%CI 0.48~1.06;P=0.09)。艾多沙班组大出血的发生率为 6.9%,达肝素钠组为 4.0%(HR 1.77;95%CI 1.03~3.04;P=0.04);艾多沙班组临床相关非大出血事件的发生率为 14.6%,而达肝素钠组为 11.1%(HR 1.38;95%CI 0.98~1.94)。艾多沙班组没有致命出血,而达肝素钠组有 2 例致命出血。

在这 2 项临床试验中,NOACs 均比 LMWH 更能有效地预防恶性肿瘤患者 VTE 的复发。然而,与 LMWH 相比,NOACs 发生大出血的风险更高。与 NOACs 相关的大出血增加是由于上消化道出血的发生率较高。NOACs 是恶性肿瘤相关 VTE 治疗的一种选择,也是 LMWH 或 VKA 抗凝治疗的替代方案。但胃肠道恶性肿瘤患者应慎用 NOACs,尚需正在进行的临床试验数据来确定 CAT 患者 NOACs 治疗的有效性和安全性。

综上所述,无论队列研究或随机对照试验均提示,NOACs 和 VKA 相比,预防复发性 VTE 的疗效和大出血风险相当;NOACs 与 LMWH 相比,预防 VTE 复发的疗效更优,而出血风险有增加的趋势。国际血栓与止血协会最近发布了指南,建议使用 NOACs 替代 LMWH 治疗 CAT 患者。笔者更

加推荐 CAT 患者采用个体化治疗方案:对于多数肿瘤患者,尤其在非胃肠道和泌尿生殖道肿瘤、药代动力学相互作用不明确/未知的抗癌药物治疗的患者,NOACs 是替代 LMWH 治疗 CAT 的更优方案。而对于体重为极端值(<50 kg 或 >120 kg)、晚期肝病、消化道恶性肿瘤合并十二指肠溃疡或胃炎的患者,采用 LMWH 抗凝可能更为稳妥。尚在进行中的临床试验将进一步展示 NOACs 治疗和预防 CAT 的安全性和有效性。

参考文献

- [1] Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, et al. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis [J]. Blood, 2013, 122: 1712-1723.
- [2] 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: 458-464.
- [3] Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis [J]. Blood, 2002, 100: 3484-3488.
- [4] Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update [J]. J Clin Oncol, 2013, 31: 2189-2204.
- [5] Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer [J]. N Engl J Med, 2003, 349: 146-153.
- [6] Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update 2014 [J]. J Clin Oncol, 2015, 33: 654-656.
- [7] Munoz Martin AJ, Font Puig C, Navarro Martin LM, et al. Clinical guide SEOM on venous thromboembo-

- lism in cancer patients[J]. *Clin Transl Oncol*, 2014, 16:1079–1090.
- [8] Farge D, Bounameaux H, Brenner B, et al. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17:e452–e466.
- [9] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Venous thromboembolic disease. V2. 2018. <http://www.nccn.org>. Accessed 24 Oct 2018.
- [10] Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al. Introduction to the ninth edition; Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed; American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines[J]. *Chest*, 2012, 141:48S–52S.
- [11] Mandala M, Falanga A, Roila F, et al. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines [J]. *Ann Oncol*, 2011, 22:vi85–vi92.
- [12] Schulman S, Goldhaber SZ, Kearon C, et al. Treatment with dabigatran or warfarin in patients with venous thromboembolism and cancer[J]. *Thromb Haemost*, 2015, 114:150–157.
- [13] Prins MH, Lensing AW, Brighton TA, et al. Oral rivaroxaban versus enoxaparin with vitamin K antagonist for the treatment of symptomatic venous thromboembolism in patients with cancer (EINSTEIN-DVT and EINSTEIN-PE): a pooled subgroup analysis of two randomised controlled trials[J]. *Lancet Haematol*, 2014, 1:e37–e46.
- [14] Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: results from the AMPLIFY trial[J]. *J Thromb Haemost*, 2015, 13:2187–2191.
- [15] Raskob G, Buller H, Prins M, et al. Edoxaban for the long-term treatment of venous thromboembolism: rationale and design of the Hokusai-venous thromboembolism study—methodological implications for clinical trials[J]. *J Thromb Haemost*, 2013, 11:1287–1294.
- [16] Posch F, Konigsbrugge O, Zielinski C, et al. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: A network meta-analysis comparing efficacy and safety of anticoagulants[J]. *Thromb Res*, 2015, 136:582–589.
- [17] Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D)[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36:2017–2023.
- [18] Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378:615–624.

(收稿日期:2018-12-10)