

Research Progress on Clinical Pathogenic Factors of Head and Neck Cancer-related Thrombosis

Qi He¹ Ayidana·Wulaerbieke¹ Amannisahan·Jiapaer¹ Bin Ling^{1,2*}

1. Oral and Maxillofacial Tumor Surgery of the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University (Affiliated Stomatological Hospital), Urumqi, Xinjiang, 830054, China
2. Stomatological Research Institute of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, Xinjiang, 830054, China

Abstract

Cancer is related to the formation of thrombus, which also affects the proliferation and extension of cancer. The main pathogenesis of cancer-related venous thromboembolism is that tumor cells break the balance of coagulation and fibrinolysis system of the body through a variety of ways during its occurrence and development, so that the body is in a hypercoagulable state; Then it is the result of complex interaction of multiple factors related to patients themselves, malignant tumors and tumor treatment. Due to its complex pathogenesis, the paper summarizes the clinical pathogenic factors of venous thrombosis associated with head and neck cancer as follows. By discussing the pathogenesis and clinical pathogenic factors of thrombosis in patients with head and neck cancer, we can better prevent VTE in clinical practice, strengthen risk assessment, improve the understanding of VTE-related factors, do a good job in the propaganda and education of patients and medical staff, and carry out individualized management and anticoagulant treatment for patients. Close follow-up and regular reexamination after treatment can improve patients' life treatment, prolong survival time and reduce the incidence of head and neck cancer related VTE.

Keywords

cancer-associated venous thromboembolism; head and neck cancer; clinical pathogenic factors

头颈部癌相关血栓的临床致病因素研究进展

贺琦¹ 阿依达娜·乌拉尔别克¹ 阿曼妮萨罕·加帕尔¹ 凌彬^{1,2*}

1. 新疆医科大学第一附属医院(附属口腔医院)口腔颌面肿瘤外科, 中国·新疆 乌鲁木齐 830054
2. 新疆维吾尔自治区口腔医学研究所, 中国·新疆 乌鲁木齐 830054

摘要

癌症与血栓的形成有关, 血栓形成对癌症的增殖和延伸也有影响。癌症相关静脉血栓栓塞发病机制主要有肿瘤细胞在其发生发展的过程中通过多种途径打破机体的凝血与纤溶系统的平衡, 使机体处于高凝状态; 然后与患者自身、与恶性肿瘤相关以及肿瘤治疗有关的因素多种因素复杂相互作用的结果。由于其发病机制复杂, 论文就头颈部癌相关静脉血栓的临床致病因素进行如下综述, 通过讨论头颈部癌症患者血栓的发病机制和临床致病因素, 从而在临床实际应用中更好进行VTE的预防, 加强风险评估、提高对VTE相关因素的认识, 做好病人及医护人员的宣教, 对患者进行个体化管理及抗凝治疗, 治疗后密切的随访和定期复查, 从而改善患者生活治疗, 延长生存时间, 降低头颈部癌相关VTE的发生。

关键词

癌症相关血栓; 头颈部癌; 临床致病因素

1 引言

癌症相关性静脉血栓栓塞(cancer-associated venous

【基金项目】新疆维吾尔自治区自然科学基金杰出青年科学基金项目“肿瘤微环境信号轴(CCL20-CCR6-Treg)调控口腔鳞状细胞癌恶性表型的机制研究”(项目编号: 2022D01E073)。

【作者简介】贺琦(1993-), 女, 中国河南三门峡人, 在读硕士, 从事口腔颌面-头颈部恶性肿瘤患者合并静脉血栓栓塞症的相关因素研究。

【通讯作者】凌彬(1981-), 中国新疆人, 博士, 主任医师、副教授, 从事口腔颌面肿瘤与颞下颌关节的基础与临床研究。

thromboembolism, CAT)的概念是由Trousseau's综合症逐渐发展而来的, 癌症和高凝条件的结合, 从而认识到恶性肿瘤引起的高凝状态, 随后“Trousseau's syndrome”逐渐用于描述恶性肿瘤患者的高凝血障碍, 被认为是一种慢性弥散性血管内凝血, 导致癌症患者的静脉血栓栓塞和动脉血栓形成。静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)是指静脉系统的血栓性疾病, 被认为是恶性肿瘤患者常见的和危及生命的严重并发症之一^[1], 肿瘤相关的静脉血栓栓塞疾病的总体发病率为0.1%~15%^[2], 癌症相关性静脉血栓栓塞(cancer-associated venous thromboembolism, CAT)的发病率为4%~20%, 恶性肿瘤患者VTE的发生率比非肿瘤患者高4~7倍^[3]。近年来, 癌症相关VTE总体发病率增加了3倍, CAT是肿瘤患者死亡的重大原因, 仅次于肿瘤本身的进展

及转移带来的伤害,而且CAT患者的治疗更加复杂,因为与非肿瘤的VTE患者比较,CAT患者的VTE复发和出血风险增加。与没有VTE的肿瘤患者比较,发生VTE的肿瘤患者的生存率明显较低,预后也明显较差。中国和其他国家关于头颈部恶性肿瘤患者并发VTE相关研究较少,论文就头颈部恶性肿瘤相关静脉血栓栓塞的临床危险因素进行如下综述,以期引起临床医生对头颈部癌症血栓的重视。

2 血栓流行病学及头颈部癌概述

头颈部恶性肿瘤(head and neck cancer, OMH-NC)是指包含口腔及其邻近解剖部位的各器官、面部以及颈部等部位的一系列恶性肿瘤的总称,其发病率在不包括甲状腺癌的情况下仍位居人类恶性肿瘤的第6位。根据2021年NCCN关于癌症相关静脉血栓栓塞疾病的肿瘤临床实践指南表明VTE的发生使癌症患者的死亡可能性增加了2~6倍^[4]。根据2020年全球癌症统计分析报告显示^[5]:全球约有1930万新发的癌症,其中甲状腺癌、唇癌、口腔癌、喉癌、鼻咽癌、口咽癌、下咽部(喉咽癌)、唾液腺癌新增152万左右,约占所有新增癌症患者的7.9%,甲状腺癌、唇癌、口腔癌、喉癌、鼻咽癌、口咽癌、下咽部(喉咽癌)、唾液腺癌的死亡的数量约51万,占有癌症死亡患者5.1%左右。OMHNC发病率在世界范围内呈逐年上升趋势。多数口腔颌面头颈部恶性肿瘤术后会影响患者张口运动、咀嚼和吞咽功能,从而严重影响进食和营养;咀嚼功能障碍导致口腔自洁作用减弱,又会增加局部感染的风险;术后也会造成颌面部正常的组织和器官发生移位和变形,造成面部畸形和功能障碍,从而引起患者的心理社会障碍。口腔颌面头颈部恶性肿瘤患者往往预后较差,生活质量严重下降,据统计,即便采取积极治疗,头颈恶性肿瘤的复发率也达40%~50%。

VTE的发病率也因癌症类型而异,口腔颌面头颈部恶性肿瘤相关VTE的发病率远远低于其他部位的癌症,并且在多数癌症相关的静脉血栓疾病的研究中,关于头颈癌患者VTE发病率和相关数据极其有限。最近Mulder FI等^[6]专家于2021年基于人群的队列研究的结果显示,癌症的存在使VTE的风险增加了9倍。关于口腔颌面头颈部癌相关血栓的多项回顾性研究表明,口腔颌面头颈部癌相关的静脉血栓栓塞疾病的总体发病率在0.05%~2%不等,与其他癌症患者相比,其静脉血栓栓塞发病率被认为非常低,回顾性研究被认为可能低估了真实发病率。在多项大规模回顾性研究表明,数据显示出的差异性较大。其中,一项研究根据临床症状,VTE率约为5.6%;另一项前瞻性研究发现,重大头颈手术后VTE风险为13%^[7]。此外,使用Caprini风险评估模型的风险分层表明,风险最高的患者可能具有18.3%的VTE风险,尽管通过使用适当的预防性抗凝剂可以降低风险,这表明回顾性研究可能低估了真实发病率^[7]。自1823年以来,VTE与癌症治疗中断、生活质量下降以及发病率

和死亡率增加有关,所有这些不仅威胁患者生命健康,还导致患者住院时间增加,住院费用增加,除了医疗保健成本增加之外还易引起医疗纠纷,是院内非预期死亡的主要原因,虽然发病率较低,但危害极大。在口腔颌面头颈部恶性肿瘤中,VTE的预防应引起重视。

3 头颈部癌相关血栓的发病机制

静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)是由于血液淤滞、血液高凝、血管壁损伤等一系列因素导致血液在静脉系统内异常凝结,阻塞血管而引起的一系列病症,主要包括深静脉血栓(deep vein thrombosis, DVT)、肺栓塞(pulmonary embolism, PE)^[1]。DVT的临床表现可无症状或局部肿痛,PE主要表现为咯血、呼吸急促、胸闷胸痛等,严重时可出现血流动力学不稳甚至死亡。DVT形成后可导致血栓远端静脉压升高,引起浅静脉扩张曲张、肢体疼痛肿胀,一旦处理不及时,发生血栓脱落,可随血流进入并堵塞肺动脉或其分支引起PE^[8]。血栓发生的原因首次在细胞层面上解释是由19世纪柏林科学家Rudolf Virchow提出的是由细胞病理学引起的,提出Virchow triad的三个因素包括血管内血管壁损伤、血液流动停滞和高凝状态^[9]。目前,常用的癌症相关性静脉血栓栓塞(cancer-associated venous thromboembolism, CAT)的概念是由Trousseau's综合症逐渐发展而来的。1865年由Armand Trousseau^[10]首次提出“Trousseau's syndrome”,将癌症和高凝条件的结合,从而认识到恶性肿瘤引起的高凝状态,随后“Trousseau's syndrome”逐渐用于描述恶性肿瘤患者的高凝血障碍,被认为是一种慢性弥散性血管内凝血,导致癌症患者的静脉血栓栓塞和动脉血栓形成^[11]。

头颈部恶性肿瘤除了本身恶性肿瘤引起的高凝状态(前血栓状态),且其治疗常以手术为主,由于手术切除遗留巨大缺损,常需要血管化游离皮瓣修复等外科修复重建术,此类接受重大手术的患者经历了Virchow triad^[9],手术时间长,内皮直接创伤,以及癌症相关的前血栓状态,VTE风险甚至增加了20倍^[12]。患者在术前、术中以及术后都处于应激状态,机体的低压缺氧会激活凝血系统^[13];且手术多在全麻下进行,全麻会使患者周围的静脉扩张、血流速度变慢、体温降低等状态;手术会导致局部组织受损,造成血管内皮胶原和基底膜暴露。炎症反应会增加血栓形成的概率。卧床或制动口腔颌面外科的修复重建手术后常常会因体位、伤口等限制患者下肢活动,而卧床或制动会导致患者下肢肌肉松弛,进而使得血流变慢。化疗致使血栓形成的风险增加6.5倍,这是因血管损伤以及肿瘤坏死因子和白介素的释放所致化疗^[14]。术后鼻饲进食,引流量及气管切开液体蒸发量多,入量不足^[15];气管切开后,患者的呼吸模式发生改变,胸腔负压较前降低,导致静脉血液的回流速度变得缓慢;术前PICC可以促使高凝状态的患者形成VTE,严重的形成PTE^[16]。

4 头颈部癌相关血栓的临床致病因素

因血栓的发生的影响因素复杂,故本综述主要在此讨论的是影响恶性肿瘤患者的静脉血栓栓塞的相关危险因素。癌症患者的高凝状态成因较复杂,主要可分为两大类^[17],第一种类型是肿瘤细胞在其发生发展的过程中通过多种途径打破机体的凝血与纤溶系统的平衡,使机体处于高凝状态。癌症血栓形成的多种机制到目前主要由以下九个方面的研究,包括细胞外囊泡(Extracellular Vesicles, EVs)、组织因子(Tissue Factor TF)/组织因子阳性细胞外囊泡(Tissue Factor-Positive Extracellular Vesicles TF+EVs)、中性粒细胞 Neutrophils 和中性粒细胞外陷阱(Neutrophil Extracellular Traps NETs)、炎症因子、泊多拉宁与异柠檬酸脱氢酶 1 (Podoplanin and Isocitrate Dehydrogenase 1)、胞外微小 RNA (Extracellular microRNAs) miRNAs、聚磷酸盐与接触途径 (Polyphosphate and the Contact Pathway) polyPs、纤溶酶原激活物抑制剂-1 (Plasminogen Activator Inhibitor-1) PAI-1、血小板激活剂 (Platelet Activators) 等^[18];第二种类型是包括所有其他病因,与患者自身、与恶性肿瘤相关以及肿瘤治疗有关的因素。

4.1 与患者自身因素相关的临床致病因素

血栓的发生与患者自身很多因素相关,包括年龄、性别、种族、肥胖、全身系统疾病及存在并发症相关(如严重的感染、糖尿病、高血脂、高血压、既往 VTE 病史,家族史等),但在多项研究显示,与非恶性肿瘤患者相比,伴有恶性肿瘤的患者年龄、种族、性别等无明显差异,其自身存在更少的静脉血栓栓塞相关危险因素,如高血压、糖尿病、高脂血症、高 BMI、心脏呼吸系统疾病、炎症肠炎史、血栓家族史、激素治疗史等^[19]。

4.2 与肿瘤性质相关的致病因素

口腔颌面头颈部恶性肿瘤患者发生 VTE 的风险受各方面因素的影响,一方面与肿瘤的大小有关,肿瘤本身可以通过直接压迫血管导致静脉血栓形成,从而导致瘀血。另一方面主要取决于肿瘤类型和分期、治疗类型。肿瘤类型与分期对 VTE 风险的影响,有研究表明,同种癌症的不同病理类型发生 VTE 的可能性也有不同,低分化或未分化肿瘤比中高分化肿瘤的 VTE 发生率更高,晚期或已发生远处转移的肿瘤患者较早期局限性肿瘤患者 VTE 风险更高^[20]。

4.3 与住院期间临床治疗相关的致病因素

口腔颌面头颈部肿瘤治疗对 VTE 风险的影响,抗肿瘤治疗及支持治疗大多会增大发生 VTE 的风险,相关的因素包括住院手术、化疗、放疗、血管生成抑制剂等新型治疗癌症的药物等^[21]。住院期间的住院时间(尤其是住院期间卧床时间)与癌症患者血栓的发生密切相关,住院时间越长,发病的概率更大。

4.3.1 手术

手术造成的血栓前状态是 VTE 的一个众所周知的危险

因素,手术使机体处于长期的应激状态,机体的这种状态会激活凝血系统。口腔颌面头颈部恶性肿瘤多需手术切除,除了癌的浸润容易引起广泛血管损害,而手术的剥离也会对血管造成影响,较长的手术时间使残余肿瘤或结节持续挤压静脉,形成淤积,造成血管内皮胶原和基底膜暴露;恶性肿瘤患者手术基本都是全麻下进行,全麻产生的周围的静脉扩张、血流速度变慢、体温降低等状态也增加了血栓形成的风险;手术会导致局部组织受损,卧床或制动口腔颌面外科的修复重建手术后常常会因体位、伤口等限制患者下肢活动,而卧床或制动会导致患者下肢肌肉松弛,进而使得血流变慢。尤其是口腔颌面头颈部恶性肿瘤患者手术常常需要进行皮瓣移植,皮瓣移植的部位术后常常需要制动^[18],术后长时间静卧也与血栓的发生有关。炎症反应会增加血栓形成的概率,由于部分口腔颌面头颈部恶性肿瘤患者的手术部位长于鼻腔、口腔等相通,术后感染的概率也较大,感染引发的炎症系统反应也会增加血栓形成的风险。口腔颌面头颈部恶性肿瘤手术部位、手术方式的特殊性可能增加 VTE 形成风险。故需考虑患者手术有无进行皮瓣移植以及皮瓣移植的部位,通常包括前臂桡侧皮瓣、股前外侧皮瓣、小腿外侧皮瓣、肩胛系统组织瓣、腓骨肌皮瓣、髂骨肌皮瓣、任意皮瓣成形术等。

4.3.2 化疗

化疗是使用细胞毒性药物消灭癌细胞的全身治疗手段,常需要经外周置入中心静脉导管(Peripherally Inserted Central Catheter, PICC)。化疗是引起恶性肿瘤相关静脉栓塞的一个独立且重要的危险因素,化疗药物引起静脉栓塞的机制也不同。PICC 导管作为一种异物,长期留置人体会并发导管相关性上肢静脉血栓(Upper-Extremity deep venous thrombosis, UEDVT);化疗药物直接导致血管内皮损伤;一些化疗药物会增加促凝分子的水平并减少内源性抗凝血;化疗药物可以诱发肿瘤细胞、内皮细胞的凋亡和细胞因子的释放,进而提高组织因子活性地表达;一些化疗药物可以激活血小板^[6];化疗可以直接诱导单核细胞-巨噬细胞组织因子的表达。这些机制可以直接损害内皮,减少内源性抗凝物质,影响血液纤溶系统能力。例如,顺铂诱导内皮细胞凋亡,并导致促凝血剂内皮微细胞的释放;5-氟尿嘧啶导致蛋白 C 耗竭,增加凝血酶活性并损害内皮细胞以促进血栓形成;抗雌激素药物可能通过蛋白 C 和蛋白 S.27、28 的耗竭而增加 VTE 的风险,不仅化疗与 VTE 的风险增加有关,而且癌型与 VTE 的风险进一步增加有关^[21]。

4.3.3 放疗

越来越多的证据表明,放疗与 VTE 的发生相关,放疗可以影响癌症患者 VTE 抗凝治疗的结果,2021 年 Temraz S 等在 COMPASS-CAT 试验^[22]中发现放疗显著增加 VTE 发生,风险差异为 5%,且接受放射治疗的女性 VTE 风险高于男性(10.8% VS 2.7%)。2017 年 Guy JB 等学者在 RIETE^[23]

实验中同样也发现放疗肿瘤患者中 VTE 占相当大的比例 (12.9%), 且放疗与化疗发生 VTE 的风险居于同一水平, 两种方案联合治疗的风险并不比单一治疗风险更高。放疗与血栓的形成可能与以下几个方面相关, 放疗后, 促凝血因子与活化因子 VIII、促炎性核因子 κ B、增加的 D-二聚体、血小板和促凝血酶片段等多种血栓前分子促进促凝血反应, 使平衡向高凝状态倾斜; 电离辐射影响蛋白 C 通路及其血栓调节蛋白的相互作用; 放疗还通过 TF 等诱导原发性止血, 导致内皮功能障碍和血栓形成。此外, 2018 年 Leith JT^[24], 等人通过体外研究肿瘤照射激活癌细胞整合素 $\alpha v \beta 3$, 辐射在 1 小时内显著增加了活性 $\beta 3$ ($P < 0.001$), 与血栓相关。

5 总结及展望

本综述通过讨论近年来头颈部癌的 VTE 高危因素的最新进展, 发现恶性肿瘤的类型分期、临床治疗方式等众多因素与 VTE 的发生密切相关, 特别是头颈部癌患者手术中皮瓣移植对 VTE 发生部位的影响更为密切。基于论文所阐述的口颌面头颈部恶性肿瘤患者 VTE 各种高危因素, 在临床实际应用中如何更好地进行 VTE 的预防是需要慎重思考的, 加强风险评估、提高对 VTE 相关因素的认识, 做好病人及医护人员的宣教, 对患者进行个体化管理及抗凝治疗, 治疗后密切的随访和定期复查, 从而改善患者生活治疗, 延长生存时间, 降低口颌面头颈部恶性肿瘤相关 VTE 的发生。

参考文献

[1] Leiva O. Cancer and thrombosis: new insights to an old problem[J]. *Med-Vasc*,2020,45(6):8-16.

[2] 赵纪春, 吴洲鹏, 郭强. 肿瘤相关静脉血栓栓塞症治疗指南解读 [J]. *中国普外基础与临床杂志*,2020,27(4):407-411.

[3] Citla Sridhar D, Abou-Ismaïl MY, Ahuja SP. Central venous catheter-related thrombosis in children and adults[J]. *Thromb Res*,2020(187):103-112.

[4] Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D, et al. Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*,2021,19(10):1181-1201.

[5] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. *CA Cancer J Clin*,2021,71(3):209-249.

[6] Mulder FI, Horváth-Puhó E, van Es N, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study[J]. *Blood*,2021,137(14):1959-1969.

[7] Thai L, McCarn K, Stott W, et al. Venous thromboembolism in patients with head and neck cancer after surgery[J]. *Head Neck*,2013,35(1):4-9.

[8] 王乔宇, 武明芬, 柳鑫, 等. 2021 中国静脉血栓栓塞症防治抗凝药物的选用与药学监护指南 [J]. *中国临床药理学杂志*,2021,37(21):2999-3016.

[9] Kushner A, West WP, Pillarisetty LS. Virchow Triad. 2021 Sep 14. In: *StatPearls*[J]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing,2022(1):30969519.

[10] Trousseau A. Plegmasia alba dolens[J]. *Lectures on clinical medicine, delivered at the Hotel-Dieu, Paris*,1865(5):281-332.

[11] Zhen C, Wang Y, Wang H, et al. Multiple cerebral infarction linked to underlying cancer: a review of Trousseau syndrome-related cerebral infarction[J]. *Br J Hosp Med (Lond)*,2021,82(5):1-7.

[12] Tipimani KE, Bauter L, Arnold MA, et al. Association of Prolonged-Duration Chemoprophylaxis With Venous Thromboembolism in High-risk Patients With Head and Neck Cancer[J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2021,147(4):320-328.

[13] Clayburgh DR, Stott W, Cordiero T, et al. Prospective study of venous thromboembolism in patients with head and neck cancer after surgery[J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2013,139(11):1143-1150.

[14] LYMAN G H, KUDERER N M. Clinical practice guidelines for the treatment and prevention of cancer-associated thrombosis[J]. *Thromb Res*,2020,191(1):79-84.

[15] 肖剑, 宋业勋, 谭国林. 头颈恶性肿瘤术后静脉血栓栓塞症患者临床分析 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*,2021,35(9):779-783.

[16] 赵纪春, 吴洲鹏, 郭强, 等. 肿瘤相关静脉血栓栓塞症治疗指南解读 [J]. *中国普外基础与临床杂志*,2020,27(4):407-411.

[17] Vlodavsky I, Gross-Cohen M, Weissmann M, et al. Opposing Functions of Heparanase-1 and Heparanase-2 in Cancer Progression[J]. *Trends Biochem. Sci*,2018(43):18-31.

[18] Kim, Ann S. "Mechanisms and biomarkers of cancer-associated thrombosis." [J]. *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine* vol,2020(225):33-53.

[19] Angchaisuksiri, Pantep. "Venous thromboembolism in Asia and worldwide: Emerging insights from GARFIELD-VTE." [J]. *Thrombosis research* vol, 2021(201):63-72.

[20] Nasser, Nicola J. "Potential Mechanisms of Cancer-Related Hypercoagulability." [J]. *Cancers* vol., 2020,12(3):566.

[21] Hamza MS, Mousa SA. Cancer-Associated Thrombosis: Risk Factors, Molecular Mechanisms, Future Management[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2020(26):1076029620954282.

[22] Temraz S, Moukalled N, Gerotziafas GT, et al. Association between Radiotherapy and Risk of Cancer Associated Venous Thromboembolism: A Sub-Analysis of the COMPASS-CAT Study[J]. *Cancers (Basel)*,2021,13(5):1-10.

[23] Guy JB, Bertoletti L, Magne N, et al. Venous thromboembolism in radiation therapy cancer patients: Findings from the RIETE registry[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*,2017(113):83-89.

[24] Leith JT, Hercbergs A, Kenney S, et al. Activation of tumor cell integrin $\alpha v \beta 3$ by radiation and reversal of activation by chemically modified tetraiodoacetic acid (tetraac)[J]. *Endocr Res*, 2018,43(4):215-219.