

# 卵巢癌患者血液高凝状态临床研究进展

冯征, 温灏, 吴小华

复旦大学附属肿瘤医院妇科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

**[摘要]** 卵巢癌患者的静脉血栓发生率远高于其他妇科肿瘤, 约20%以上的卵巢癌患者存在高凝状态。肿瘤可导致血液高凝状态, 而凝血功能的过度激活也极大地促进肿瘤的进展, 是影响患者预后的重要因素。近年来, 高凝状态逐渐成为卵巢癌研究领域的新热点, 本文将对卵巢癌患者高凝状态的形成机制、临床意义及相关治疗进展进行综述。

**[关键词]** 卵巢癌; 高凝状态; 白细胞介素-6

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2015.03.012

中图分类号: R737.31 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2015)03-0231-04

**Clinical advancement of hypercoagulability in patients with ovarian cancer** FENG Zheng, WEN Hao, WU Xiaohua (Department of Gynecological Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)  
Correspondence to: WU Xiaohua E-mail: docwuxh@yahoo.com

**[Abstract]** The incidence of venous thromboembolism in patients with ovarian cancer is much higher than other gynecologic cancers. Approximate 20% of ovarian cancer patients have hypercoagulable status during different phases of their disease. Ovarian cancer itself can induce hypercoagulability, but meanwhile the over activated coagulation system may promote disease progression. Coagulation system disorder is one of the most important prognostic factors in ovarian cancer. Recently, hypercoagulability becomes a hot spot in the ovarian cancer research field. This article reviews the mechanism of hypercoagulability, its clinical implication and correlated treatment in ovarian cancer patients.

**[Key words]** Ovarian cancer; Hypercoagulability; Interleukin-6

肿瘤患者的血液往往处于高凝状态, 有并发血栓性疾病的潜在风险。肿瘤可导致血液高凝状态, 而凝血功能的过度激活也极大地促进肿瘤的进展, 是影响患者预后的重要因素<sup>[1-3]</sup>。在妇科肿瘤中, 卵巢癌患者的静脉血栓发生率超过4%, 远高于其他妇科肿瘤( $HR=2.8$ ,  $95\%CI: 1.6\sim 5.0$ )<sup>[4-5]</sup>, 约超过20%的初诊卵巢癌患者存在血小板增多、纤维蛋白原水平增高及凝血系统异常激活<sup>[6-8]</sup>。近年来, 高凝状态逐渐成为卵巢癌研究领域的新热点, 本文将对卵巢癌患者高凝状态的形成机制、临床意义及相关治疗进展进行综述。

## 1 卵巢癌患者高凝状态及其临床意义

### 1.1 血小板增多症

卵巢癌患者的平均血小板水平显著高于卵巢良性肿瘤患者和健康人群<sup>[9]</sup>。在文献报道中, 20%~30%的初诊卵巢癌患者存在血小板增多症(血小板 $>400 \times 10^9/L$ ), 并且与卵巢癌患者的临床特征及预后存在显著关联<sup>[6-7,9]</sup>。Allensworth等<sup>[6]</sup>分析了578例卵巢癌患者的临床资料发现, 与血小板正常者相比, 存在血小板增多症的患者其肿瘤负荷更大, 更易出现腹水( $OR: 2.10\sim 6.24$ )及盆腹腔脏器累及, 晚期患者(III~IV期)所占比例也更高( $OR: 1.45\sim 7.23$ )。Ma等<sup>[9]</sup>对182例卵巢癌患者的血小板相关指标与预后关系进行探索分析后发现, 血小板增多症的患者较血小板正常者, 手术获得满意减瘤的比例更低(20.98% vs

79.02%,  $P=0.032$ ), 且具有更短的中位疾病进展时间(progression free survival, PFS)(24个月 vs 39个月,  $P=0.001$ )及总生存时间(overall survival, OS)(32个月 vs 46个月,  $P=0.004$ )。此外, Cohen等<sup>[10]</sup>对107例接受二次肿瘤细胞减灭术的复发性卵巢癌患者进行研究后发现, 术前存在血小板增多症的患者较正常者, 减瘤手术不满意(残余病灶 $\geq 1$  cm)的比例更高(69% vs 7%,  $P=0.0001$ ), 且具有更短的中位OS(33个月 vs 46个月,  $P=0.004$ )。

### 1.2 高纤维蛋白原血症

在文献报道中, 约40%的初治卵巢癌患者存在高纤维蛋白原血症(纤维蛋白原 $> 4.0$  g/L), 且与卵巢癌的临床特征及治疗结局存在密切相关<sup>[11-12]</sup>。一项纳入422例卵巢癌患者的多中心研究表明, 晚期患者(III~IV期)的术前平均纤维蛋白原显著高于早期患者(I~II期)( $P=0.01$ ), 减瘤手术不满意(残余病灶 $> 2$  cm)患者的术前平均纤维蛋白原水平显著高于减瘤满意的患者(492.8 mg/dL vs 445.0 mg/dL,  $P<0.01$ ), 并且术前纤维蛋白原水平升高是卵巢癌患者预后不良的独立预测指标( $HR_{PFS}$ : 1.1~1.5,  $P<0.001$ ;  $HR_{OS}$ : 1.1~1.7,  $P=0.002$ )<sup>[13]</sup>。

### 1.3 凝血系统异常激活

凝血系统异常激活是卵巢癌患者肿瘤伴随综合征的重要表现之一, 其在临床上主要表现为静脉血栓形成及凝血功能检测指标的异常。静脉血栓形成是卵巢癌患者凝血功能异常激活最直接的表现。Abu Saadeh等<sup>[14]</sup>对单中心诊治的344例初治卵巢癌患者的静脉血栓发生率进行回顾性分析后发现, 33例(9.7%)患者于不同的治疗阶段被诊断患有静脉血栓, 其中11例患者术前便存在静脉血栓, 且患有静脉血栓患者较未患静脉血栓患者平均OS更短(34.8个月 vs 55.8个月,  $P<0.001$ )。

D-二聚体<sup>[15-16]</sup>、纤维蛋白原降解产物(fibrinogen degradation products, FDP)<sup>[17]</sup>、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)<sup>[8]</sup>、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)<sup>[8]</sup>等是反映机体凝血系统激活的

重要指标, 卵巢癌患者均可出现上述检测结果的异常, 并与患者不良的预后结局存在一定的相关性。Amirkhosravi等<sup>[16]</sup>对95例卵巢肿瘤患者(75例良性肿瘤和20例卵巢癌)及30名健康对照者进行对比研究后发现, 卵巢癌患者的D-二聚体水平明显高于卵巢良性肿瘤患者及健康人群( $P<0.005$ )。Koh等<sup>[15]</sup>随访了35例初治卵巢癌患者后发现, 治疗前D-二聚体升高的患者死亡率高于D-二聚体正常者( $P=0.008$ )。然而, 其他研究却未能得出一致结论<sup>[8,12]</sup>。Sawaguchi等<sup>[17]</sup>对34例卵巢癌及15例卵巢良性肿瘤患者进行研究后发现, 卵巢癌患者FDP水平高于卵巢良性肿瘤患者( $P<0.01$ )。Tas等<sup>[8]</sup>对比33例卵巢癌患者及23名健康对照者的凝血功能检测指标后发现, 卵巢癌患者的PT和APTT均较健康人群显著延长, 且PT延长的患者预后显著不良, 而APTT与预后间无显著关联。

上述研究结果表明, 合并高凝状态的卵巢癌患者, 其瘤荷更大、预后更差, 需要更有针对性的治疗。

## 2 卵巢癌与血小板及凝血系统间的相互作用

### 2.1 卵巢癌导致高凝状态

白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)对卵巢癌患者形成高凝状态起到关键作用。既往研究认为, 在肿瘤微环境炎性反应过程中, 巨噬细胞及单核细胞产生了大量IL-6从而刺激肝细胞产生纤维蛋白原<sup>[18]</sup>。最近, Stone等<sup>[7]</sup>通过体内试验证实, 卵巢癌细胞可以直接分泌IL-6促进肝细胞生成促血小板生成素, 从而导致血小板增多症的发生。另外, 基础研究还证实, 卵巢癌细胞既可直接产生促凝物质将凝血酶原转变为凝血酶从而激活凝血系统, 亦可通过产生细胞因子刺激血管内皮细胞及巨噬细胞释放组织因子从而间接激活凝血途径<sup>[1]</sup>。

### 2.2 高凝状态促进卵巢癌发展

研究表明, 肿瘤细胞可与凝血物质结合形成瘤栓使其免受自然杀伤细胞攻击, 血小板通过释放血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)等促血管

生成因子可以促进肿瘤新血管的生成<sup>[1,19]</sup>。此外,血小板还可通过释放转化生长因子 $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )以及激活肿瘤细胞NF- $\kappa$ B信号通路促进肿瘤细胞增殖和转移<sup>[2]</sup>。而凝血系统其他成分在肿瘤血管生成和浸润转移中亦起到一定作用,但具体机制仍不明确,有待进一步研究<sup>[1]</sup>。

### 3 高凝状态与卵巢癌治疗

#### 3.1 针对高凝状态的治疗

目前,在乳腺癌、胰腺癌、肺癌等肿瘤中,一些基础及临床研究初步提示,包括低分子肝素、阿司匹林、氯吡格雷等在内的抗凝、抗血小板药物治疗可能起到一定的抑制肿瘤生长、转移及改善患者生存的作用,但其具体机制及临床应用价值仍有待进一步明确<sup>[20-23]</sup>。

在卵巢癌中,有关抗凝、抗血小板药物治疗的研究报道相对较少。Elit等<sup>[24]</sup>曾开展了一项在初治卵巢癌患者中化疗联合低分子肝素的II期临床试验,但因患者收集困难,试验被迫提前终止。抗凝、抗血小板药物在卵巢癌治疗中的价值仍有待进一步研究。

#### 3.2 抗血管生成治疗

卵巢癌的发生、发展均伴随着新生血管的生成,而抑制肿瘤血管生成的治疗目前已经成为卵巢癌标准治疗的一部分。Verheul等<sup>[25]</sup>通过体内、外试验研究发现,贝伐珠单抗可被血小板摄取,并中和其 $\alpha$ 颗粒中的VEGF。Tuncel等<sup>[26]</sup>在43例有远处转移的结直肠癌患者中应用贝伐珠单抗联合化疗方案,发现低平均血小板容积(mean platelet volume, MPV)组较高MPV组患者更能从贝伐珠单抗治疗中获益(HR: 0.174~0.986,  $P=0.04$ )。高MPV提示血小板生成增多,而新生血小板往往体积较大,细胞质内含有较多活性物质,可以起到促进肿瘤发展的作用。目前,尚无文献报道凝血系统异常激活对抗血管生成治疗的影响。

#### 3.3 抗IL-6靶向治疗药物

IL-6在卵巢癌高凝状态的形成中起到关键作用,抑制IL-6作用可能起到一定的抗肿瘤作用。目前,已有研究者将抗IL-6靶向治疗药物

应用于动物模型及临床试验中。Coward等<sup>[27]</sup>报道IL-6单克隆抗体siltuximab在体外试验中可抑制卵巢癌细胞株释放IL-6,且在动物模型中可抑制卵巢癌细胞生长、血管生成。研究者进一步在II期临床试验中评估siltuximab的疗效<sup>[27]</sup>。共18例铂类耐药复发性卵巢癌患者入组该研究,接受每2周1次siltuximab 5.4 mg/kg静脉注射治疗,1例患者出现部分缓解,4例患者疾病稳定状态持续达6个月以上,中位PFS为12周,中位OS为49周。IL-6与IL-6受体 $\alpha$ 结合后需要通过gp130介导其细胞内信号转导途径,而sgp130Fc作为gp130的可溶性片段,可以负反馈地抑制IL-6介导的生物学效应。Lo等<sup>[28]</sup>研究发现,注射sgp130Fc可抑制小鼠模型卵巢癌的生长及血管生成,且紫杉醇联合sgp130Fc较紫杉醇单药具有更强的肿瘤抑制作用( $P<0.05$ )。目前,在复发性卵巢癌患者中,IL-6受体单抗tocilizumab联合卡铂和(或)脂质体多柔比星的II期临床试验正在进行中。

### 4 总结与展望

高凝状态是卵巢癌肿瘤伴随综合征的主要表现之一,是卵巢癌疾病发展的结果,其本身又可促进疾病的进展。临床上对高凝状态的评估,可以反映卵巢癌患者的肿瘤负荷,并对治疗结局起到一定的预测作用。针对高凝状态本身及其形成过程中关键因子IL-6的治疗,有望成为改善卵巢癌治疗现状的新突破点、新靶点。

#### [参 考 文 献]

- [1] WANG X, WANG E, KAVANAGH J J, et al. Ovarian cancer, the coagulation pathway, and inflammation [J]. J Transl Med, 2005, 3: 25-25.
- [2] LABELLE M, BEGUM S, HYNES R O. Direct signaling between platelets and cancer cells induces an epithelial-mesenchymal-like transition and promotes metastasis [J]. Cancer Cell, 2011, 20(5): 576-590.
- [3] GAY L J, FELDING-HABERMANN B. Contribution of platelets to tumour metastasis [J]. Nat Rev Cancer, 2011, 11(2): 123-134.
- [4] RODRIGUEZ A O, WUN T, CHEW H, et al. Venous thromboembolism in ovarian cancer [J]. Gynecol Oncol, 2007, 105(3): 784-790.

- [ 5 ] PEEDICAYIL A, WEAVER A, LI X, et al. Incidence and timing of venous thromboembolism after surgery for gynecological cancer [ J ] . *Gynecol Oncol*, 2011, 121(1): 64–69.
- [ 6 ] ALLENSWORTH S K, LANGSTRAAT C L, Martin J R, et al. Evaluating the prognostic significance of preoperative thrombocytosis in epithelial ovarian cancer [ J ] . *Gynecol Oncol*, 2013, 130(3): 499–504.
- [ 7 ] STONE R L, NICK A M, MCNEISH I A, et al. Paraneoplastic thrombocytosis in ovarian cancer [ J ] . *N Engl J Med*, 2012, 366(7): 610–618.
- [ 8 ] TAS F, KILIC L, BILGIN E, et al. Clinical and prognostic significance of coagulation assays in advanced epithelial ovarian cancer [ J ] . *Int J Gynecol Cancer*, 2013, 23(2): 276–281.
- [ 9 ] MA X, WANG Y, SHENG H, et al. Prognostic significance of thrombocytosis, platelet parameters and aggregation rates in epithelial ovarian cancer [ J ] . *J Obstet Gynaecol Res*, 2014, 40(1): 178–183.
- [ 10 ] COHEN J G, ARTHUR–QUAN T, RIMEL B J, et al. Thrombocytosis at secondary cytoreduction for recurrent ovarian cancer predicts suboptimal resection and poor survival [ J ] . *Gynecol Oncol*, 2014, 132(3): 556–559.
- [ 11 ] QIU J, YU Y, FU Y, et al. Preoperative plasma fibrinogen, platelet count and prognosis in epithelial ovarian cancer [ J ] . *J Obstet Gynaecol Res*, 2012, 38(4): 651–657.
- [ 12 ] MAN Y N, WANG Y N, HAO J, et al. Pretreatment plasma D–dimer, fibrinogen, and platelet levels significantly impact prognosis in patients with epithelial ovarian cancer independently of venous thromboembolism [ J ] . *Int J Gynecol Cancer*, 2015, 25(1): 24–32.
- [ 13 ] POLTERAUER S, GRIMM C, SEEBACHER V, et al. Plasma fibrinogen levels and prognosis in patients with ovarian cancer: a multicenter study [ J ] . *Oncologist*, 2009, 14(10): 979–985.
- [ 14 ] ABU SAADEH F, NORRIS L, O'TOOLE S, et al. Venous thromboembolism in ovarian cancer: incidence, risk factors and impact on survival [ J ] . *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2013, 170(1): 214–218.
- [ 15 ] KOH S C L, KHALIL R, LIM F K, et al. The association between fibrinogen, von Willebrand Factor, antithrombin III, and D–dimer levels and survival outcome by 36 months from ovarian cancer [ J ] . *Clin Appl Thromb Hemost*, 2006, 12(1): 3–8.
- [ 16 ] AMIRKHOSRAVI A, BIGSBY G, DESAI H, et al. Blood clotting activation analysis for preoperative differentiation of benign versus malignant ovarian masses [ J ] . *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2013, 24(5): 510–517.
- [ 17 ] SAWAGUCHI K, HOJO T, NOZAKI S, et al. [ The clinical significance of thrombin–antithrombin III complex (TAT) and fibrinogen and fibrin degradation products (FDP) levels in ovarian cancer ] [ J ] . *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*, 1992, 44(1): 73–78.
- [ 18 ] KOLODZIEJCZYK J, PONCZEK M B. The role of fibrinogen, fibrin and fibrin(ogen) degradation products (FDPs) in tumor progression [ J ] . *Contemp Oncol (Pozn)*, 2013, 17(2): 113–119.
- [ 19 ] GOUBRAN H A, BURNOUF T, RADOSEVIC M, et al. The platelet–cancer loop [ J ] . *Eur J Intern Med*, 2013, 24(5): 393–400.
- [ 20 ] LAZO–LANGNER A, GOSS G D, SPAANS J N, et al. The effect of low–molecular–weight heparin on cancer survival. A systematic review and meta–analysis of randomized trials [ J ] . *J Thromb Haemost*, 2007, 5(4): 729–737.
- [ 21 ] FRASER D M, SULLIVAN F M, THOMPSON A M, et al. Aspirin use and survival after the diagnosis of breast cancer: a population–based cohort study [ J ] . *Br J Cancer*, 2014, 111(3): 623–627.
- [ 22 ] MEZOUAR S, DARBOUSSET R, DIGNAT–GEORGE F, et al. Inhibition of platelet activation prevents the P–selectin–dependent accumulation of cancer cell microparticles and reduces tumor growth and metastasis in vivo [ J ] . *Int J Cancer*, 2015, 136(2): 462–475.
- [ 23 ] ZHANG W, DANG S, HONG T, et al. A humanized single–chain antibody against beta 3 integrin inhibits pulmonary metastasis by preferentially fragmenting activated platelets in the tumor microenvironment [ J ] . *Blood*, 2012, 120(14): 2889–2898.
- [ 24 ] ELIT L M, LEE A Y, PARPIA S, et al. Dalteparin low molecular weight heparin (LMWH) in ovarian cancer: a phase II randomized study [ J ] . *Thromb Res*, 2012, 130(6): 894–900.
- [ 25 ] VERHEUL H M, LOLKEMA M P, QIAN D Z, et al. Platelets take up the monoclonal antibody bevacizumab [ J ] . *Clin Cancer Res*, 2007, 13(18 Pt 1): 5341–5347.
- [ 26 ] TUNCEL T, OZGUN A, EMIRZEOGLU L, et al. Mean platelet volume as a prognostic marker in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab–combined chemotherapy [ J ] . *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*, 2014, 15(15): 6421–6423.
- [ 27 ] COWARD J, KULBE H, CHAKRAVARTY P, et al. Interleukin–6 as a therapeutic target in human ovarian cancer [ J ] . *Clin Cancer Res*, 2011, 17(18): 6083–6096.
- [ 28 ] LO C W, CHEN M W, HSIAO M, et al. IL–6 trans–signaling in formation and progression of malignant ascites in ovarian cancer [ J ] . *Cancer Res*, 2011, 71(2): 424–434.

( 收稿日期: 2014–11–05 修回日期: 2015–01–10 )