

【临床评价】

基于FAERS数据库的抗肿瘤药物相关血栓信号挖掘

刘 芬¹, 宋桂玲², 潘 勇^{1*}

1. 中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院 药学部, 湖南 长沙 410011

2. 烟台市食品药品检验检测中心 化学药品检验科, 山东 烟台 264000

摘要: **目的** 对引起血栓的抗肿瘤药物进行数据挖掘与分析, 为临床安全应用抗肿瘤药物提供参考。**方法** 基于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 数据库提取2004年第1季度至2023年第3季度呈报的药物相关血栓不良事件, 从中筛选抗肿瘤药物相关数据。通过比例失衡法中报告比值比 (ROR) 法筛选以抗肿瘤药物为首要怀疑药物的可疑风险信号。**结果** 本研究提取抗肿瘤药物相关血栓报告19 098条, 挖掘有效风险信号296条, 涉及抗肿瘤药物98种, 其中药品说明书尚未提及的血栓不良事件的药物53种。血栓不良事件报告数最多的抗肿瘤药物是来那度胺 ($n=3\,742$, $ROR=3.40$), ROR 值最大的药物是硫鸟嘌呤 ($n=4$, $ROR=30.11$)。最常见导致药物相关血栓的抗肿瘤药物是靶向药 ($n=6\,445$, $ROR=10.03$), 其中以表皮生长因子受体 (EGFR) 为靶点的靶向药报告数最多, 如西妥昔单抗 ($n=534$)。最易引起药物相关血栓的第二大类抗肿瘤药物为细胞毒类药物, 其中以作用于DNA结构的药物最常见, 如顺铂 ($n=635$)。抗肿瘤药物相关血栓发生中位时间为1.93个月, 主要发生在首次用药后的前3个月内 (75.71%), 尤其第2个月占比 (45.71%) 较高。细胞毒性抗肿瘤药物发生血栓不良事件中位时间最短 (1.75个月), 而激素类抗肿瘤药物 (3.84个月) 和保骨药 (6.33个月) 发生血栓不良事件中位时间最长。**结论** 靶向药是引起血栓不良事件报告数最多的一类药物, 远高于传统化疗药。随着新型抗肿瘤药物不断更新上市, 临床需高度关注这类药物引起的血栓风险。首次用药后的前3个月是重点监测时期, 医务人员应提高警惕, 随时做好应对措施。

关键词: 美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS); 信号挖掘; 抗肿瘤药物; 血栓; 靶向药

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2024) 11-2637-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.11.019

Signal mining of antineoplastic agents-associated thrombosis based on FAERS database

LIU Fen¹, SONG Guiling², PAN Yong¹

1. Department of Pharmacy, Hunan Cancer Hospital, Changsha 410011, China

2. Department of Chemical Medicine Inspection, Yantai Center For Food And Drug Control, Yantai 264000, China

Abstract: **Objective** The data mining and analysis of antineoplastic agents-associated thrombosis were conducted to ensure their safe clinical application. **Methods** Thrombotic events were extracted from the FDA adverse event reporting system (FAERS) database, covering the period from the first quarter of 2004 to the third quarter of 2023. Subsequently, the screening process was conducted to identify events specifically associated with thrombosis caused by antineoplastic agents. The suspicious risk signals where antineoplastic agents were identified as the primary suspect (PS) were screened by the reporting odds ratio (ROR) method. **Results** A total of 19 098 events and 296 suspicious risk signals were obtained, involving 98 antineoplastic agents. Among these agents, 53 did not have thrombotic adverse events listed in their drug instructions. The antineoplastic agent with the largest number of reports was lenalidomide ($n=3\,742$, $ROR=3.40$), and the largest ROR value was thioguanine ($n=4$, $ROR=30.11$). The most

收稿日期: 2024-06-03

基金项目: 湖南省卫生健康委卫生科研课题 (D202313017815); 湖南省肿瘤医院攀登计划项目 (YF2021004); 湖南省自然科学基金资助项目 (2024JJ8218)

第一作者: 刘 芬, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向为临床药学与应用。E-mail: liufen@hnca.org.cn

*通信作者: 潘 勇, 硕士研究生, 主任药师, 研究方向为临床药学与应用。E-mail: panyong@hnca.org.cn

frequently observed antineoplastic agents associated with thrombosis were targeted agents ($n = 6\ 445$, $ROR = 10.03$), with EGFR-targeted agents being the most commonly reported, particularly cetuximab ($n = 534$). Cytotoxic drugs, which primarily act on DNA structures, such as cisplatin ($n = 635$), were the second most common category of antineoplastic agents associated with thrombosis. The median time of occurrence of antineoplastic agents-related thrombus was 1.93 months (75.71%), which mainly occurred within three months after the first medication, and the second month (45.71%) accounted for a relatively high proportion. The median time of thrombotic adverse events was the shortest (1.75 months) for cytotoxic drugs, while the median time of thrombotic adverse events for hormone antitumor drugs (3.84 months) and bone preserving drugs (6.33 months) were longer. **Conclusion** Targeted agents are the primary class of drugs linked to thrombotic events, surpassing traditional chemotherapy drugs by a significant margin. With emerging anti-tumor drugs constantly being introduced to the market, clinicians must remain vigilant of the potential risk of thrombosis posed by such medications. The three months after the first drug use is the key monitoring period, medical personnel should be vigilant and take countermeasures at any time.

Key words: FDA adverse event reporting system (FAERS); signal mining; antineoplastic agents; thrombosis; targeted agents

血栓栓塞症是导致肿瘤患者死亡的第二大原因,仅次于肿瘤进展。肿瘤患者合并静脉血栓的发病率最高可达20%,比非肿瘤患者高4~7倍^[1]。癌症患者血栓形成与多种因素有关,包括肿瘤类型、治疗因素和患者因素等。积极的抗肿瘤药物治疗,包括传统化疗药物治疗、激素治疗、抗血管生成药物治疗等都与肿瘤患者血栓高风险相关^[2]。但是,这一风险似乎被低估,常规的血栓分层风险预测模型并未纳入抗肿瘤药物治疗这一项。随着新型抗肿瘤药物的问世,尤其是靶向药物和免疫检查点抑制剂的广泛应用,抗肿瘤药物与血栓形成之间的关系面临新的挑战。美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FAERS)数据库是一个由美国国内外的消费者、医疗保健专业人员和制造商自发报告的开放性的药物警戒数据库,可对所有FDA批准的药物进行上市后的安全监测。本研究通过对FAERS数据库中抗肿瘤药物相关血栓不良事件进行统计与分析,旨在为临床安全合理使用抗肿瘤药物提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据提取

本研究基于FAERS数据库,以关键词“pulmonary thrombosis, arterial thrombosis, pulmonary embolism, Venous thrombosis, portal vein thrombosis, deep vein thrombosis”为首选术语(preferred terms),提取2004年第1季度至2023年第3季度呈报的药物相关血栓不良事件。为了避免重复提交,删除“suspect product”“preferred terms”“weight”and“age”数据完全相同的报告。筛选首要怀疑(primary suspect, PS)药物为抗肿瘤药物且适应证为抗肿瘤治疗的事件。根据Micromedex、Drug Bank等数据库标准化学药品名

称并根据药物作用机制进行药品分类。收集患者信息(年龄、性别、报告类型、报告地区和事件年份)、药物信息(药物名称、制造商名称、途径、适应证)和不良事件信息(首选术语、严重程度和结局)并进行统计分析。

1.2 数据挖掘与统计分析

利用OpenVigil 2在线工具(<http://openvigil.sourceforge.net>)进行数据挖掘,采用比例失衡法中报告比值比(ROR)筛选血栓不良事件风险信号,有效风险信号需满足不良事件报告数 ≥ 3 ,且95%置信区间(CI)下限 > 1 ^[3]。ROR值表示血栓相关不良事件与抗肿瘤药物之间统计学关联性,ROR值越高表示统计相关性越强。计数资料采用例数和构成比描述,统计分析采用Microsoft Excel 2019版软件。

2 结果

2.1 抗肿瘤药物相关血栓不良事件的筛选流程

本研究提取药物相关血栓不良事件共130 486条,涉及药物1 312种。根据图1数据筛选流程,本研究最终筛选以抗肿瘤药物为PS药物的报告19 098条,挖掘有效风险信号296条,涉及抗肿瘤药物98种,其中药品说明书尚未提及血栓不良事件的药品53种。

2.2 抗肿瘤药物相关血栓不良事件的基本情况

如表1所示,抗肿瘤药物相关血栓不良事件主要来源于美国(50.30%),年龄分布集中在 $\geq 18 \sim < 65$ 岁(32.72%)及 $\geq 65 \sim \leq 80$ 岁(27.95%),男女比例基本均衡,涉及肿瘤类型依次为骨髓瘤(23.20%)、乳腺癌(9.43%)、肺癌(8.52%)、结直肠癌(5.68%)及淋巴瘤(4.44%)。如图2所示,抗肿瘤药物相关血栓不良事件报告数随时间整体呈上升趋势,2022年达高峰,年报告数为1 867条。2023年仅纳入3个季度

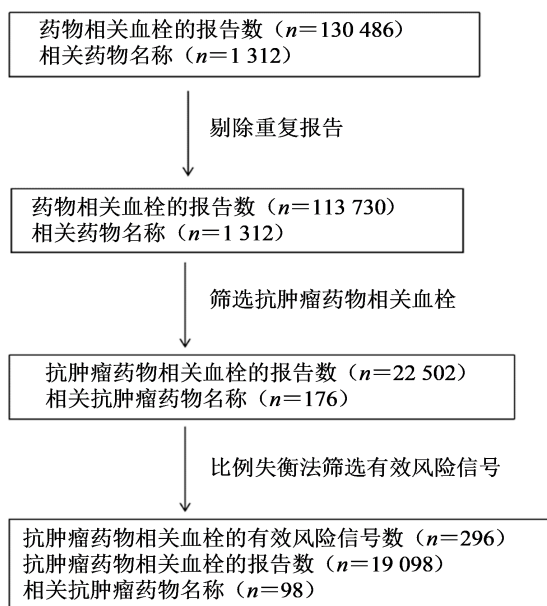


图1 抗肿瘤药物相关血栓不良事件数据筛选流程图

Fig. 1 Data screening flow chart of antineoplastic agent-related thrombotic adverse events

数据,因此稍微呈下降趋势。

2.3 抗肿瘤药物相关血栓不良事件的报告数排序分析

如图3所示,98种抗肿瘤药物按照报告数排序,排名前5的依次为来那度胺($n=3\,742$)、贝伐珠单抗($n=1\,106$)、利妥昔单抗($n=860$)、沙利度胺($n=658$)、顺铂($n=635$)。如图4所示,抗肿瘤药物按照ROR排序,排名前5的依次是硫鸟嘌呤(ROR=30.11)、曲贝替定(ROR=30.09)、吉妥珠单抗(ROR=21.83)、白消安(ROR=13.34)、吉瑞替尼(ROR=13.33)。

表1 抗肿瘤药物相关血栓不良事件的基本特征

Table 1 Basic characteristics of thrombotic events associated with antineoplastic agents

特征		报告数/例	占比/%
总报告数		19 098	100.00
年龄	<18岁	104	1.14
	$\geq 18 \sim < 65$ 岁	6 248	32.72
	$\geq 65 \sim \leq 80$ 岁	5 338	27.95
	>80岁	867	4.45
	不确定	6 541	34.25
性别	男	8 089	42.36
	女	8 287	43.49
	不确定	2 722	14.25
报告数前5名的国家	美国	9 506	50.30
	德国	1 255	6.57
	英国	1 198	6.27
	日本	1 097	5.74
	法国	815	4.27
报告数前5名的肿瘤类型	骨髓瘤	4 430	23.20
	乳腺癌	1 801	9.43
	肺癌	1 627	8.52
	结直肠癌	1 084	5.68
	淋巴瘤	848	4.44
结局	住院或住院时间延长	7 591	39.75
	死亡	3 689	19.32
	威胁生命	1 309	6.85
	残疾	171	0.90
	不确定	304	1.60
	其他	6 034	31.59

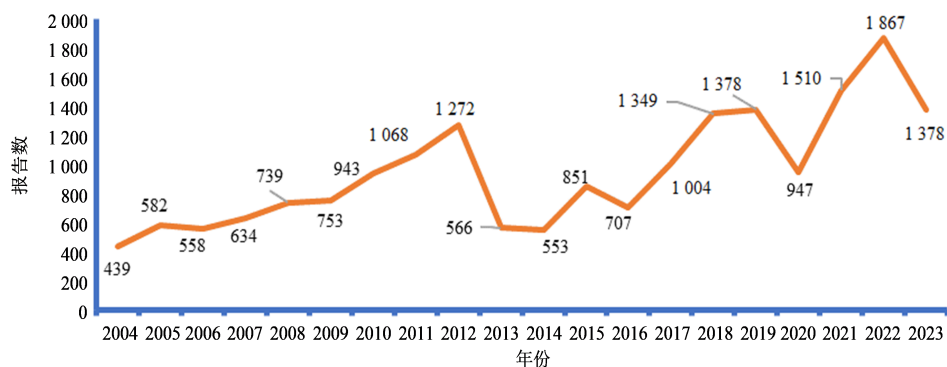
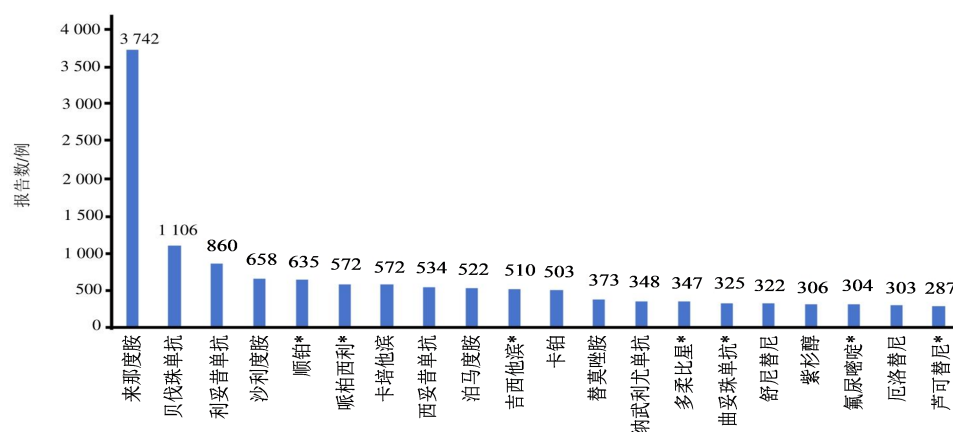


图2 抗肿瘤药物相关血栓不良事件报告时间

Fig. 2 Reporting time of antineoplastic agent-related thrombotic events

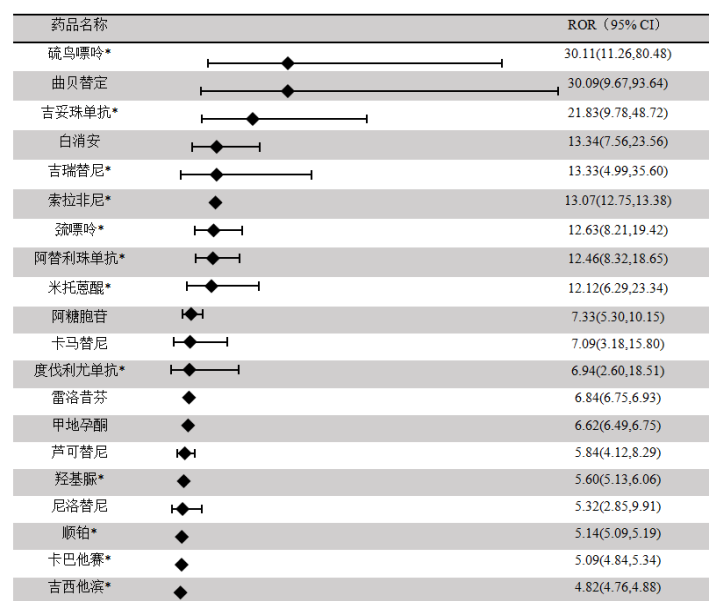


*说明书未记载血栓不良事件。

*The thrombotic events are not recorded in the instruction.

图3 抗肿瘤药物相关血栓不良事件报告数排序前20名的药品

Fig. 3 Top 20 drugs ranked by the number of antineoplastic agent-related thrombotic events



*说明书未记载血栓不良事件。

*The thrombotic events are not recorded in the instruction.

图4 抗肿瘤药物相关血栓不良事件ROR排序前20名的药品

Fig. 4 Top 20 drugs ranked by ROR for thrombotic events associated with antineoplastic agents

2.4 抗肿瘤药物相关血栓不良事件的药品分类分析

为探索抗肿瘤药物相关血栓不良事件的药物特点,将与血栓相关的抗肿瘤药物按作用机制分类。如表2所示,最常见导致血栓不良事件的抗肿瘤药物是靶向药($n=6\,445$, $ROR=10.03$),涉及药品38种,其次是细胞毒类药物($n=5\,344$, $ROR=5.64$),涉及药品34种。排名第3的是生物反应调节

剂($n=4\,922$, $ROR=14.54$),涉及药品3种。为深入探索与血栓不良事件相关的靶向药和细胞毒类药物特点,将其按作用机制进一步细分。如图5所示,以表皮生长因子受体(EGFR)为靶点的靶向药引起药物相关血栓不良事件报告数最多,以西妥昔单抗($n=534$)为首。其次是以血管内皮生长因子(VEGF)/血管内皮生长因子受体(VEGFR)为靶点的靶向药,贝伐珠单抗占绝对优势($n=1\,106$)。

表2 与血栓不良事件相关的抗肿瘤药物分类

Table 2 Classification of antineoplastic agents associated with thrombotic events

分类	药物数/个	报告数/例	ROR (95% CI)
靶向药	38	6 445	10.03 (10.00, 10.06)
细胞毒类药物	34	5 344	5.64 (5.61, 5.67)
生物反应调节剂	3	4 922	14.54 (14.51, 14.57)
抗体类	4	956	5.41 (5.35, 5.48)
免疫检查点抑制剂	5	690	4.15 (3.83, 4.46)
激素类	7	409	2.98 (2.89, 3.08)
保骨药	3	278	2.42 (2.30, 2.54)
疫苗	1	14	8.62 (8.09, 9.15)

药物相关血栓不良事件报告数最多的细胞毒类药物为作用于DNA结构的药物,如顺铂($n=635$)。其次是影响核酸合成的药物,以卡培他滨($n=572$)最常见。

2.5 抗肿瘤药物相关血栓不良事件发生时间

70种抗肿瘤药物可获得血栓不良事件发生起止时间的详细信息,中位发生时间为1.93个月(0~59.30个月)。75.71%的抗肿瘤药物相关血栓发生在首次用药后的前3个月内,尤其是第2个月(45.71%)占比较高,见表3。细胞毒性抗肿瘤药物发生血栓不良事件时间最短(1.75个月),其次是靶向药物(1.87个月)和免疫检查点抑制

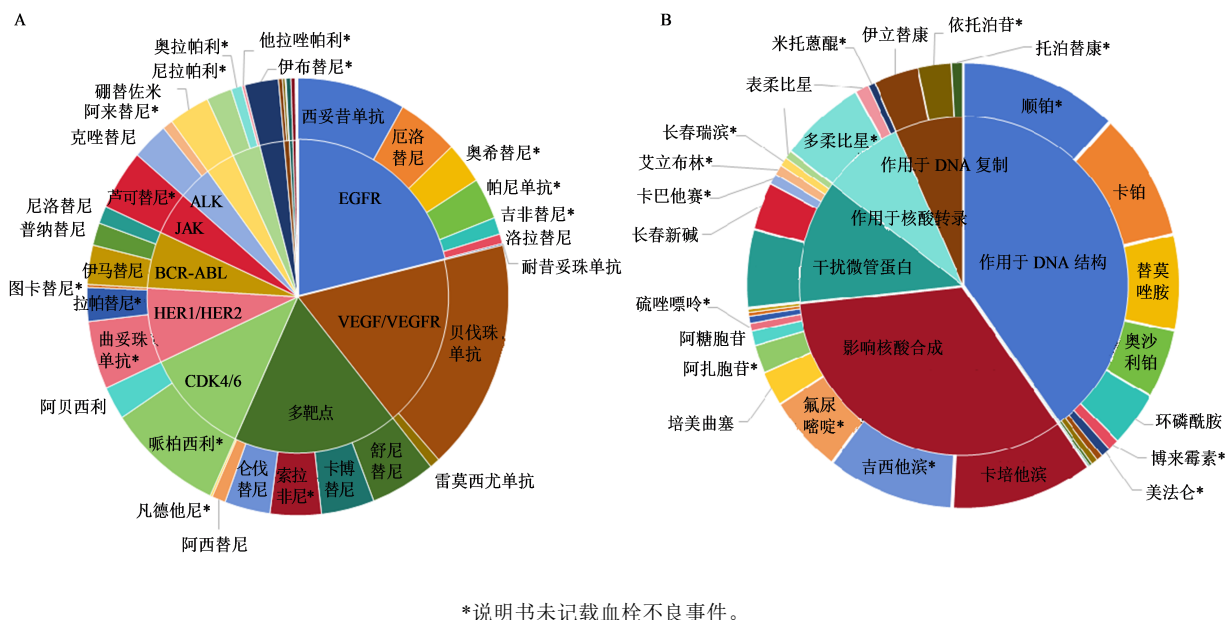


图5 与血栓不良事件相关的靶向药(A)和细胞毒类药物(B)分类

Fig. 5 Classification of targeted agents (A) and cytotoxic agents (B) associated with thrombotic events

剂(1.93个月),而激素类抗肿瘤药物(3.84个月)和保骨药(6.33个月)发生血栓不良事件时间最长。在细胞毒性抗肿瘤药物中,卡莫西汀发生血栓时间最快,而卡培他滨和替莫唑胺相对较慢。在靶向抗肿瘤药物中,卡博替尼、阿昔替尼、哌柏西利相关血栓发生较快,而奥拉帕利、芦可替尼、伊马替尼相关血栓发生较慢。激素类抗肿瘤药物中,戈舍瑞林较阿那曲唑和来曲唑发生血栓较快。

3 讨论

本研究通过收集FAERS数据库2004年第1季度至2023年第3季度数据,挖掘抗肿瘤药物相关血栓不良事件19 098条,通过比例失衡法筛选出有效

风险信号296条,涉及抗肿瘤药物98种,其中说明书未曾报道过血栓不良事件的药品53种。本研究发现抗肿瘤药物相关血栓不良事件报告数最多的药物是来那度胺($n=3\,742$),其次是贝伐珠单抗($n=1\,106$)。对抗肿瘤药物相关血栓不良事件的98种药品进行分类分析,结果显示最常见导致血栓不良事件的抗肿瘤药物是靶向药($n=6\,445$, $ROR=10.03$),以EGFR为靶点的靶向药报告数最多,如西妥昔单抗($n=534$)。最易引起血栓不良事件的第二大类抗肿瘤药物为细胞毒类药物,以作用于DNA结构的药物最常见,如顺铂($n=635$)。通过真实数据系统地分析抗肿瘤药物相关血栓不良事件的特点,为临床安全合理应用抗肿瘤药物提供一定

表 3 与血栓不良事件相关的抗肿瘤药物不良事件发生中位时间
Table 3 Median time of thrombotic events related to antineoplastic agents

分类	平均中位 时间/月	具体药品(血栓不良事件发生中位时间/月)
靶向药	1.87	卡博替尼(1.10)、阿昔替尼(1.13)、哌柏西利(1.20)、帕比司他(1.33)、阿来替尼(1.37)、乐伐替尼(1.49)、奥希替尼(1.53)、伏立诺他(1.57)、厄洛替尼(1.62)、硼替佐米(2.13)、普纳替尼(2.50)、索拉非尼(2.77)、舒尼替尼(3.03)、尼拉帕利(3.20)、吉非替尼(3.33)、拉帕替尼(3.63)、克唑替尼(3.73)、阿贝西利(3.83)、洛拉替尼(6.30)、奥拉帕利(7.05)、芦可替尼(8.57)、伊马替尼(11.33)
细胞毒 类药物	1.75	卡莫西汀(0.33)、长春新碱(0.43)、表阿霉素(1.00)、顺铂(1.28)、吉西他滨(1.29)、培美曲塞(1.30)、艾瑞布林(1.30)、硫唑嘌呤(1.38)、多西他赛(1.4)、紫杉醇(1.40)、卡铂(1.40)、美法仑(1.49)、阿糖胞苷(1.60)、博来霉素(1.63)、长春瑞滨(1.77)、阿霉素(1.80)、卡巴他赛(1.81)、环磷酰胺(1.82)、依托泊苷(2.23)、达卡巴嗪(2.23)、奥沙利铂(2.40)、氟尿嘧啶(2.43)、伊立替康(2.83)、替莫唑胺(3.20)、卡培他滨(3.79)
生物反 应调节 剂	2.65	沙利度胺(2.63)
抗体类	2.13	阿维单抗(0.97)、利妥昔单抗(1.35)、耐昔妥珠单抗(1.92)、贝伐单抗(1.92)、曲妥珠单抗(1.94)、雷莫芦单抗(2.04)、博纳吐单抗(2.09)、泊洛妥珠单抗(2.09)、西妥昔单抗(2.10)、达雷妥尤单抗(2.60)、埃罗妥珠单抗(2.83)、德瓦鲁单抗(2.87)、帕尼单抗(4.00)
免疫检 查点抑 制剂	1.93	阿替利珠单抗(1.52)、伊匹木单抗(1.95)、纳武利尤单抗(2.30)
激素类	3.84	戈舍瑞林(1.00)、托瑞米芬(2.22)、氟维司群(3.77)、雷洛昔芬(3.84)、来曲唑(7.50)、阿那曲唑(20.95)
保骨药	6.33	唑来膦酸(6.33)

参考。

3.1 传统化疗药物相关血栓

传统化疗药物被广泛认为是血栓栓塞的临床危险因素^[1, 4],但比较 Khorana Score、Vienna CATS Score、PROTECHT Score 和 CONKO Score 4 个风险评估模型^[1],仅 PROTECHT Score 风险评估模型将铂类或吉西他滨等治疗纳入风险评估,并分配危险分值 1 分。可见化疗药物引起的血栓风险虽被广泛认识,但并未给予高度重视。铂类药物被广泛应用于多种实体肿瘤治疗,尽管新药层出不穷,但铂类药物仍然是抗肿瘤治疗的基石。研究发现铂类药物显著增加静脉血栓而不是动脉血栓形成的风险,但顺铂与卡铂之间没有明显差别^[5],相反,奥沙利铂引起静脉血栓风险显著低于顺铂和卡铂^[6]。这与本研究结果不谋而合。本研究发现引起药物相关血栓不良事件最常见的细胞毒类药物主要为作用于 DNA 结构的药物,如顺铂($n=635$)和卡铂($n=503$),奥沙利铂($n=268$)引起药物相关血栓不良事件显著少于顺铂和卡铂。本研究数据显示

卡培他滨($n=572$)、吉西他滨($n=510$)、氟尿嘧啶($n=304$)引起药物相关血栓不良事件较多,但超过 56% 的细胞毒性化疗药物的药品说明书中尚未记载血栓不良事件。目前指南^[4, 7, 8]不建议仅因使用这些细胞毒性化疗药物而决定启用预防性抗凝治疗,但提醒血栓高风险的患者应用这类药物时须提高警惕,保障患者用药安全。

3.2 生物反应调节剂相关血栓

各种抗肿瘤药物引起血栓的风险尚无头对头研究,比较公认引起血栓高风险的抗肿瘤药物是沙利度胺或来那度胺、激素类药物、抗血管生成抑制剂等^[4]。本研究显示生物反应调节剂虽只纳入 3 个药物(沙利度胺、来那度胺、泊马度胺),但是报告数($n=4\ 922$)仅次于靶向药物和传统化疗药物,其中来那度胺($n=3\ 742$)是引起抗肿瘤药物相关血栓不良事件报告数最多的药物,与此相呼应,多发性骨髓瘤也是抗肿瘤药物相关血栓最常见的肿瘤类型。研究发现,多发性骨髓瘤患者单独应用沙

利度胺血栓风险并不高(约3%),当其与大剂量激素联合应用时血栓风险增加至20%~28%,来那度胺和泊马度胺类似^[9]。多项指南推荐对于接受以沙利度胺或来那度胺为基础的化疗和/或地塞米松治疗的多发性骨髓瘤患者,低风险时应给予阿司匹林或低分子肝素进行血栓预防,高风险时则应给予低分子肝素进行血栓预防^[7-8]。

3.3 靶向药相关血栓

本研究发现靶向药是引起血栓不良事件报告数最多的一类药物,远高于传统化疗药,其中靶向EGFR信号通路的药物报告数排名第1,以西妥昔单抗($n=534$)为首。Meta分析^[10]发现EGFR靶向药物(西妥昔单抗、帕尼单抗、吉非替尼、厄洛替尼)显著增加静脉血栓的风险($RR=1.32$)和动脉血栓的风险($RR=1.34$)。静脉血栓的风险似乎主要受靶向EGFR的单克隆抗体而不是表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)的影响。本研究也提示靶向EGFR单克隆抗体的血栓不良事件报告数远多于EGFR-TKIs。靶向VEGF/VEGFR信号通路的药物是靶向药中报告数最多的第二大类药物,贝伐珠单抗占绝对优势($n=1\ 106$)。来自26项随机对照试验的分析表明,接受贝伐珠单抗治疗的患者发生动脉血栓的几率比仅化疗组高出2倍以上^[11]。阿司匹林似乎不能充分预防贝伐珠单抗治疗引起的动脉血栓,反而可能导致出血增加^[12]。类似的,靶向VEGFR的多靶点小分子酪氨酸激酶抑制剂显著增加动脉血栓的风险2~3倍,但并不明显增加静脉血栓风险^[13]。本研究也发现靶向VEGFR的多靶点小分子酪氨酸激酶抑制剂是靶向药中报告数排名第3的药物。靶向VEGF/VEGFR信号通路的这类药物引起血栓的机制尚不明确,但可能与血管毒性相关^[14]。此外,本研究还挖掘到靶向细胞周期素依赖性蛋白激酶4/6(CDK4/6)、人表皮生长因子受体1/2(HER1/2)、BCR-ABL、非受体型酪氨酸蛋白激酶(JAK)等信号通路的药物引起的血栓不良事件,Meta分析或真实世界数据也发现这类药物引起动脉血栓和静脉血栓风险增加^[13, 15, 16],但53%的靶向药在其说明书中尚未明确提及与血栓不良事件相关的信息。提醒临床医生关注新靶点或新药品上市后的安全数据,促进患者安全用药。

3.4 免疫检查点抑制剂(ICI)相关血栓

免疫疗法已成为各种实体肿瘤治疗的中流砥柱之一,大部分研究表明免疫检查点抑制剂与血栓高风险相关^[17-18],但ICI治疗是否会增加血栓风险目前没有统一结论。一项回顾性队列研究^[19]发现,晚期癌症患者接受一线免疫检查点抑制剂与传统化学治疗后深静脉血栓的发生率相似(8.49% vs 8.36%)。一项纳入61项随机对照试验的Meta分析^[20]也发现与非ICI方案比较,在接受ICI治疗的患者中静脉血栓栓塞(VTE)的总体风险并没有显著增加。但也有文献表明ICI联合或序贯化疗时显著增加黑色素瘤患者血栓风险^[21]。本研究挖掘ICI相关血栓不良事件690条($ROR=4.15$),由于研究的局限性本文尚不能明确ICI是否增加血栓风险,尚需更多前瞻性随机对照临床试验进一步探索。

3.5 抗肿瘤药物相关血栓不良事件发生时间

本研究发现,多数抗肿瘤药物相关血栓发生在首次用药后的3个月内(75.71%),尤其是用药后第2个月(45.71%)占比较高,因此前3个月是预防血栓发生的关键时期,医务人员应提高警惕,随时做好应对措施。细胞毒性抗肿瘤药物较其他药物发生血栓不良事件的时间更短,这主要与细胞毒性化疗药物诱导血栓的作用机制有关。研究表明^[22],化疗药物可通过直接损伤血管内皮细胞、诱导肿瘤细胞凋亡或活化血小板等多种途径诱发血栓形成。其次,细胞毒性抗肿瘤药物多为注射剂,且多通过静脉输注给药,较其他剂型或给药方式更易诱发血栓不良事件。ICI相关血栓通常发生在用药后2个月左右,患者初期表现为肢体肿胀、乏力、体温升高等,严重者可出现肤色发白、发凉、疼痛、麻木、感觉障碍甚至危及生命。因此,在治疗期间患者应注意身体的异常变化,在体力允许的范围内,适当增加活动,提防血栓发生。靶向药物治疗周期较长,诱发血栓时间较为分散,在治疗过程中医务人员应做到血栓风险全程监测,必要时给予实验室检查。

4 研究局限性

本研究存在以下局限性:(1)FAERS数据库中的自发报告可能存在一定报告偏倚和报告不完整情况;(2)报告主要来自美国和欧洲,亚洲数据尤其是中国人的数据很少;(3) ROR 仅表明目标药物与目标不良事件之间统计学关联性,不能反映真实血

栓发生风险。

5 结论

本研究通过 FAERS 数据库系统地分析了抗肿瘤药物相关血栓不良事件的特点。除传统化疗药物外,靶向药和免疫检查点抑制剂等新型抗肿瘤药物引发的血栓问题引起了重视。随着新型抗肿瘤药物的广泛应用,基于单独化疗患者开发的血栓风险分层预测模型已经受到严重挑战。目前仍需更多前瞻性随机对照试验和真实世界数据来阐述新型抗肿瘤药物相关血栓的特点,并推动改进和开发符合新治疗模式的血栓风险预测模型。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Gervaso L, Dave H, Khorana A A. Venous and arterial thromboembolism in patients with cancer: *JACC: CardioOncology* state-of-the-art review [J]. *JACC CardioOncol*, 2021, 3(2): 173-190.
- [2] Falanga A, Marchetti M. Anticancer treatment and thrombosis [J]. *Thromb Res*, 2012, 129(3): 353-359.
- [3] Liu F, Yin G S, Xue S Y, et al. Adverse event profile differences between trastuzumab emtansine and trastuzumab deruxtecan: A real-world, pharmacovigilance study [J]. *J Cancer*, 2023, 14(17): 3275-3284.
- [4] 肿瘤与血栓专家共识委员会中国临床肿瘤学会 CSCO. 肿瘤相关静脉血栓栓塞症的预防与治疗中国专家指南 (2015 版) [J]. *中国肿瘤临床*, 2015, 42(20): 979-991. Expert Consensus Committee on Tumor and Thrombosis Chinese Society of Clinical Oncology CSCO. Chinese Expert Guidelines for the Prevention and Treatment of Tumor-Related Venous Thromboembolism (2015 Edition) [J]. *Chin Clin Oncol*, 2015, 42(20): 979-991.
- [5] Tully C M, Apolo A B, Zabor E C, et al. The high incidence of vascular thromboembolic events in patients with metastatic or unresectable urothelial cancer treated with platinum chemotherapy agents [J]. *Cancer*, 2016, 122(5): 712-721.
- [6] Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(1): 36-46.
- [7] 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*, 2023, 41(16): 3063-3071.
- [8] Falanga A, Ay C, Di Nisio M, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(5): 452-467.
- [9] Grover S P, Hisada Y M, Kasthuri R S, et al. Cancer therapy-associated thrombosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, 41(4): 1291-1305.
- [10] Petrelli F, Cabiddu M, Borgonovo K, et al. Risk of venous and arterial thromboembolic events associated with anti-EGFR agents: A meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(7): 1672-1679.
- [11] Chitkara A, Kaur N, Desai A, et al. Risks of hypertension and thromboembolism in patients receiving bevacizumab with chemotherapy for colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis [J]. *Cancer Med*, 2023, 12(24): 21579-21591.
- [12] Scappaticci F A, Skillings J R, Holden S N, et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2007, 99(16): 1232-1239.
- [13] Moik F, Ay C. Venous and arterial thromboembolism in patients with cancer treated with targeted anti-cancer therapies [J]. *Thromb Res*, 2022, 213(Suppl 1): S58-S65.
- [14] Neves K B, Montezano A C, Lang N N, et al. Vascular toxicity associated with anti-angiogenic drugs [J]. *Clin Sci*, 2020, 134(18): 2503-2520.
- [15] Gao S Y, Li Y, He Z C, et al. Thromboembolism profiles associated with cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors: A real-world pharmacovigilance study and a systematic review [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2023, 22(7): 599-609.
- [16] Setyawan J, Azimi N, Strand V, et al. Reporting of thromboembolic events with JAK inhibitors: Analysis of the FAERS database 2010 - 2019 [J]. *Drug Saf*, 2021, 44(8): 889-897.
- [17] Moik F, Chan W S E, Wiedemann S, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of venous and arterial thromboembolism in immune checkpoint inhibitor therapy [J]. *Blood*, 2021, 137(12): 1669-1678.
- [18] Li H, Sun X M, Sun D, et al. Thromboembolic events associated with immune checkpoint inhibitors: A real-world study of data from the food and drug administration adverse event reporting system (FAERS) database [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 98: 107818.
- [19] Li A, May S B, La J, et al. Venous thromboembolism risk in cancer patients receiving first-line immune checkpoint

- inhibitor versus chemotherapy [J]. Am J Hematol, 2023, 98(8): 1214-1222.
- [20] Ma Z, Sun X M, Zhang Y, et al. Risk of thromboembolic events in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: A Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Thromb Haemost, 2022, 122(10): 1757-1766.
- [21] Sussman T A, Vu L, Buchbinder E I, et al. Thromboembolism (TE) and association with survival in patients (pts) with melanoma receiving chemo-or immunotherapy [J]. J Clin Oncol, 2022, 40(16_suppl): 12082.
- [22] 胥丁瑜, 毛熙光. 卵巢恶性肿瘤化疗前后血红蛋白水平的变化及贫血对预后的影响 [J]. 中国医师杂志, 2019, 21(6): 876-879, 884.
- Xu D Y, Mao X G. Changes of hemoglobin levels after chemotherapy in patients with ovarian cancer and influence of anemia on prognosis [J]. J Chin Phys, 2019, 21(6): 876-879, 884.

[责任编辑 刘东博]