

· 临床研究 ·

恶性肿瘤并发静脉血栓栓塞症的临床分析

蒲 纯, 许小毛*, 乔力松, 杨 鹤, 金 金

(北京医院呼吸与危重症医学科, 北京 100730)

【摘要】目的 分析并发静脉血栓栓塞症(VTE)恶性肿瘤患者的原发肿瘤种类、分期、分化程度等,以识别高危患者,提高防治意识,减少VTE的发生。**方法** 回顾性分析北京医院2003年1月至2013年1月期间并发静脉血栓栓塞症的恶性肿瘤患者的年龄、性别、基础疾病、原发肿瘤种类、病理类型、分化程度、TNM分期、化疗方案及预后等临床信息。**结果** 在所有18 531例恶性肿瘤患者中,280例并发VTE,其中男性157例,女性123例,年龄(66.60 ± 12.60)岁。包括单纯肺栓塞(PTE)41例,单纯下肢深静脉血栓形成(DVT)189例,PTE合并DVT50例。肺癌82例,消化道肿瘤78例,泌尿系肿瘤32例,妇科肿瘤27例,血液科肿瘤27例,乳腺癌12例,其他部位肿瘤22例。相比未并发VTE肿瘤患者,并发VTE多见于肺癌、妇科肿瘤和其他肿瘤患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。151例(53.9%)并发VTE肿瘤患者病理类型为腺癌;206例(73.6%)患者发生VTE时,肿瘤处于进展期;247例有明确TNM分期患者中Ⅲ~Ⅳ期患者187例(66.8%);144例有明确病理组织分化程度报告,中、低度分化程度者120例(85.4%)。至随访结束,共有130例患者死亡,中位生存时间为(24.0 ± 7.8)个月,明确诊断VTE后3,6,9,12个月的累积死亡率分别为46.9%、69.2%、80.0%和82.3%。导致死亡的主要原因是肿瘤本身、肺栓塞和感染。**结论** 肿瘤与VTE密切相关,腺癌、进展期肿瘤、分化程度低的肿瘤患者和化疗方案中含铂类药物者更易发生VTE,临床医师应注意对这部分患者进行VTE风险评估,采取必要的预防措施,减少VTE的发生。

【关键词】 恶性肿瘤; 静脉血栓栓塞症; 肺血栓栓塞症; 深静脉血栓形成

【中图分类号】 R73;R573.6

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.11.194

Clinical analysis of cancer patients with venous thromboembolism

PU Chun, XU Xiao-Mao*, QIAO Li-Song, YANG He, JIN Jin

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Beijing Hospital, Beijing 100730, China)

【Abstract】 **Objective** To identify the clinical features of cancer patients with venous thromboembolism (VTE), including types, stages and differentiation of the primary cancers, in order to identify high-risk patients, improve awareness of prevention and control, and reduce the occurrence of the disease. **Methods** A total of 280 cancer patients who were diagnosed with VTE in our hospital from January 2003 to January 2013 were recruited in this study. Their demographic and clinical data, including age, gender, differentiation, pathological types, TNM stages, chemotherapeutic regimens and prognosis were collected and retrospectively analyzed. **Results** A total of 280 cancer patients with VTE were enrolled, including 157 males and 123 females at an age of (66.60 ± 12.60) years. There were 41 cases of isolated pulmonary thromboembolism (PTE), 189 of deep vein thrombosis (DVT) and 50 of PTE combined with DVT. Among them, 82 patients were lung cancers, 78 gastrointestinal cancer, 32 urinary tract tumor, 27 gynecological tumor, 27 haematological tumor, 12 breast cancer, and 22 other cancers. Compared with the cancer patients without VTE, VTE was more common in the patients with lung, gynecological and other cancers ($P < 0.05$). Among all the patients, 151(53.9%) were diagnosed with adenocarcinoma, and 206 patients (73.6%) presented advanced cancer when developing VTE. For the 247 patients with explicit TNM stage, 187(66.8%) of them were at stage III~IV. Among the 144 patients with definite cancer differentiation, 120(85.4%) were at moderate and poor differentiation. Till the end of follow-up, 130 patients died with a median survival time of (24.0 ± 7.8) months. The cumulative mortality rates within 3, 6, 9 and 12 months were 46.9%, 69.2%, 80.0% and 82.3% respectively. The top 3 causes of death were cancer, PTE and infection. **Conclusion** Cancer is closely associated with VTE. Adenocarcinoma, advanced cancer, low differentiation of tumor and chemotherapeutic regimens containing platinum are more prone to developing VTE.

收稿日期: 2016-05-20; 修回日期: 2016-06-23

基金项目: 国家精准医学研究课题(2016YFC0905602); 国家“十二五”科技支撑课题(2011BAI11B17); 首都卫生发展科研专项重点攻关课题(首发2011-4011-05)

通信作者: 许小毛, E-mail: xuxiaomo@163.com

Clinicians should pay attention to these patients, perform VTE risk evaluation, and take the necessary precautionary measures to reduce the incidence of VTE.

[Key words] malignant tumor; venous thromboembolism; pulmonary thromboembolism; deep vein thrombosis

This work was supported by the National Precision Medical Research Program of China (2016YFC0905602), the National "Twelfth Five-year Plan" for Science and Technology Support Program (2011BAI11B17) and the Key Tackling Project of Capital Health Research and Development (2011-4011-05).

Corresponding author: XU Xiao-Mao, E-mail: xuxiaomao@163.com

静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism,VTE)包括肺血栓栓塞症(pulmonary thromboembolism,PTE)和深静脉血栓形成(deep venous thrombosis,DVT),是恶性肿瘤最常见的并发症之一。最常引起VTE的肿瘤包括脑、肾、肺、消化道和妇科肿瘤,肿瘤相关性VTE可导致患者化疗延迟或停止^[1],影响患者的生活质量^[2]。同时,血栓事件也是导致肿瘤患者死亡的第二位原因(第一位原因为肿瘤本身),对患者的短期和长期预后可造成不利^[3-5]。因此,有效识别可能发生VTE的高危患者至关重要。本研究对北京医院2003年1月至2013年1月期间并发VTE恶性肿瘤患者的临床资料进行了分析,旨在探讨并发VTE肿瘤患者的临床特点,有助于识别高危患者,提高防治意识,改善患者预后。

1 对象与方法

1.1 研究对象

2003年1月至2013年1月期间,我院共收治恶性肿瘤患者18 531例,选取并发VTE恶性肿瘤患者280例,男性157例,女性123例,年龄(66.6 ± 12.6)岁。PTE的诊断及危险度分级参照2014年欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology,ESC)的《急性肺栓塞诊治指南》^[6],DVT的诊断参照美国临床药学会(American College of Clinical Pharmacy,ACCP)关于《DVT诊断治疗》第9版指南^[7],恶性肿瘤TNM分期标准参照美国癌症分期联合委员会(American Joint Committee on Cancer Staging,AJCC)2007版指南^[8]。排除单纯VTE及单纯肿瘤患者。

1.2 方法

通过电话及门诊随访,随访终点为全因死亡。记录患者的一般资料和肿瘤相关信息,包括肿瘤诊断时间、部位、病理组织类型、TNM分期及治疗、生存时间、终点事件和截尾数据等。生存时间:是患者从确诊到死亡或截尾的时间;截尾数据:失访患者及随访结束时仍存活的患者。

1.3 统计学处理

采用SPSS17.0统计软件对数据进行处理。计

量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组比较采用t检验。计数资料用百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 并发VTE肿瘤患者的基本情况

280例并发VTE肿瘤患者中,单纯PTE患者41例,包括肺癌20例(48.8%),消化道肿瘤12例(29.3%),泌尿系肿瘤3例(7.3%),肝肿瘤1例(2.4%),乳腺癌3例(7.3%),其他肿瘤2例(4.9%)。单纯DVT患者189例,包括肺癌46例(24.3%),消化道肿瘤48例(25.4%),泌尿系肿瘤22例(11.7%),妇科肿瘤23例(12.2%),肝肿瘤24例(12.7%),乳腺癌8例(4.2%),其他肿瘤18例(9.5%)。PTE合并DVT患者50例,包括肺癌16例(32.0%),消化道肿瘤18例(36.0%),泌尿系肿瘤7例(14.0%),妇科肿瘤4例(8.0%),肝肿瘤2例(4.0%),乳腺癌1例(2.0%),其他肿瘤2例(4.0%)。DVT患者共239例,PTE患者共91例,PTE合并DVT患者占DVT患者人数的20.9%,PTE患者人数的54.9%。

2.2 并发VTE和未并发VTE肿瘤类型比较

相比未并发VTE肿瘤患者,并发VTE多见于肺癌、妇科肿瘤和其他肿瘤患者,差异有统计学意义($P < 0.05$;表1)。

2.3 并发VTE患者的TNM分期和肿瘤组织分化程度

247例患者有明确的TNM分期:Ⅲ~Ⅳ期患者187例,Ⅰ~Ⅱ期患者60例。144例患者有明确的病理组织分化程度:中、中低及低分化程度患者120例,中高、高分化程度患者24例。206例(73.6%)患者发生VTE时肿瘤处于进展期。126例(45.0%)患者化疗后发生VTE,其中55例(43.7%)曾使用含铂类化疗方案。27例(9.6%)患者放疗后发生VTE事件。151例(53.9%)患者病理类型为腺癌,主要是肺癌、胃癌、结直肠癌、乳腺癌、前列腺癌、子宫内膜癌和卵巢癌。

表1 两组患者的肿瘤类型比较

Table 2 Comparison of tumor types between two groups

[n(%)]

Tumor type	VTE group (n=280)	Non-VTE group (n=18 251)	P value
Lung cancer	82(29.3)	3065(16.8)	<0.001
Gastrointestinal carcinomas	78(27.9)	6092(33.8)	0.051
Urologic neoplasms	32(11.4)	2655(14.5)	0.141
Gynecological tumor	27(9.6)	1174(6.4)	0.030
Hematologic malignancy	27(9.6)	1538(8.4)	0.467
Breast cancer	12(4.3)	1233(6.8)	0.101
Others	22(7.9)	814(4.5)	0.006

2.4 并发VTE肿瘤患者血小板计数比较

Ⅲ~Ⅳ期肿瘤患者和Ⅰ~Ⅱ期肿瘤患者血小板计数差异无统计学意义 [$(235.2 \pm 114.6) \times 10^9/L$ vs $(219.7 \pm 109.4) \times 10^9/L, P > 0.05$]。高分化程度肿瘤患者和中低分化程度肿瘤患者血小板计数差异无统计学意义 [$(219.4 \pm 110.3) \times 10^9/L$ vs $(228.7 \pm 121.7) \times 10^9/L, P > 0.05$]。

2.5 VTE发病率和患者生存情况

我院10年期间肿瘤患者VTE的发病率为1.5% (280/18 531),其中单纯PTE发病率为0.2% (41/18 531),PTE合并DVT发病率为0.3% (50/18 531),单纯DVT发病率为1.0% (189/18 531)。

截至随访结束时,肿瘤合并VTE患者中130例死亡,中位生存时间为 (24.0 ± 7.85) 个月,105例存活,45例失访。死亡患者中,因肿瘤自身导致死亡的患者87例(66.9%),因PTE导致死亡的患者18例(13.9%),因感染(其中肺炎8例)死亡13例(10.0%),心功能不全死亡5例(3.8%),其他原因死亡7例(5.4%)。诊断VTE后30 d内死亡患者38例,占全部死亡患者的29.2%,诊断VTE后3个月内死亡风险迅速升高,以后随着时间延长,死亡风险的增加逐渐减缓,3,6,9及12个月的累积死亡率分别为46.9%、69.2%、80.0%和82.3%。

3 讨论

近年,恶性肿瘤的发病率逐年上升,最新《2012中国肿瘤登记年报》显示,我国每分钟有6人被诊断为癌症,每年因癌症死亡病例达270万例,发病率和死亡率还在不断增加。流行病学研究显示,VTE为肿瘤患者重要的并发症,肿瘤患者发生VTE风险比非肿瘤患者高4~6倍,住院肿瘤患者VTE的发生率为5.4%^[9]。本研究显示,2003~2013年10年期间,我院恶性肿瘤患者VTE发病率为1.5%,20.0%的VTE患者同时患有肿瘤,与国外研究相似^[10,11],再次说明肿瘤与VTE关系密切。

肿瘤患者发生VTE的机制较为复杂,除Virchow三联征外,肿瘤的生物学特性改变、凝血因子活化和炎症反应在VTE的发生中也发挥重要作用^[12]。肿瘤细胞表达的各种促凝物质不仅可引起高凝状态和血液淤滞,还能释放肿瘤坏死因子、白细胞介素-1、血管内皮生长因子等多种炎性因子,作用于白细胞和内皮细胞,进一步增强促凝活性。凝血的激活在肿瘤生长、侵袭、转移的多个环节起到重要作用。例如凝血酶增加血管通透性,刺激血管新生,可以为新生血管提供必要的营养和基质,并为肿瘤提供新生血管。动物实验中观察到水蛭素可抑制裸鼠皮肤种植肿瘤的生长及转移,且治疗时间越长,水蛭素的保护作用就越强,与对照组比较明显地延长了小鼠的存活时间^[13]。凝血的激活与肿瘤生长、血管生成及肿瘤转移之间彼此关联,相互促进。因此,肿瘤患者发生VTE随肿瘤进展呈增加趋势,并与肿瘤分期相关,肿瘤转移的患者较未转移的患者VTE的发病风险增加3~14倍^[14]。Amer等^[11]的研究表明Ⅲ~Ⅳ期肿瘤患者与Ⅰ~Ⅱ期肿瘤患者VTE的发生率分别为64.8%和34.2%;Lee等^[15]的研究表明肺癌合并PTE时,80%的非小细胞肺癌(non small cell lung cancer, NSCLC)患者为Ⅲb或Ⅳ期。本研究显示,恶性肿瘤合并VTE患者中,73.6%的患者肿瘤处于进展期,TNMⅢ~Ⅳ期患者是Ⅰ~Ⅱ期患者人数的3.1倍,印证了肿瘤分期与VTE相关。

既往关于肿瘤分化程度与VTE相关性的研究较少,本组并发VTE肿瘤患者中,中分化程度以下患者人数为中高分化程度以上患者人数的5倍,提示中分化及低分化程度的肿瘤患者较易发生VTE,与Ahlbrecht等^[16]的研究结果一致。可能原因是分化程度低的肿瘤更易早期出现转移,对凝血系统的激活更加明显,从而更容易出现高凝状态,促进VTE的发生。

除TNM分期及分化程度外,肿瘤部位、组织病理类型也与VTE明显相关,血液系统肿瘤、消化道

肿瘤、脑肿瘤、妇科肿瘤、肺癌患者发生VTE的风险明显增加,最常见的病理类型为腺癌^[15]。原因可能是腺癌细胞产生的组织蛋白酶激活凝血系统,并分泌黏蛋白,引起机体变态反应,使血管内膜及周围组织发生退行性病变、纤维素样变性和上皮细胞脱落,造成局部血栓形成。本研究表明,并发VTE的肿瘤依次为肺癌、消化道肿瘤、泌尿系统肿瘤、妇科肿瘤、血液系统肿瘤和乳腺癌,53.9% (151/280) 的肿瘤组织病理类型为腺癌,明显高于其他病理类型,与非VTE肿瘤患者比较,肺癌、妇科肿瘤和其他肿瘤在两组间差异有统计学意义,与国外研究报道一致^[15,17]。

除肿瘤本身外,恶性肿瘤引起静脉血栓的机制还包括高龄、患病后活动减少、肿瘤机械性阻塞静脉、手术、放化疗造成血管内皮损伤等。化疗药物增加VTE的风险包括以下4种机制^[18]:(1)血管壁急性损伤;(2)内皮非急性损伤;(3)自然凝血抑制物的减少(如蛋白S、蛋白C或抗凝血酶III);(4)血小板活化。Huang等^[19]的研究显示,化疗患者发生VTE的发病率为10.5%,未化疗者为8.6%。Starling等^[20]的研究显示,以铂类化疗药为基础治疗方案可增加血栓风险。本研究中,45.0% (126/280) 患者化疗后出现VTE,其中,43.7%的患者是以铂类化疗药为基础治疗方案,与国外研究结果相同。

合并VTE的肿瘤患者有较高的死亡率,与不合并VTE的肿瘤患者相比,死亡率增加≥2倍^[21]。并发VTE肿瘤患者的生存时间较无VTE肿瘤患者缩短^[22],常见死亡原因为:肿瘤(70.9%)、PTE(9.2%)和感染(9.2%)^[23]。本研究中,肿瘤合并VTE患者3,6,9和12个月累积死亡率分别为46.9%、69.2%、80.0%和82.3%,接近50%死亡事件发生在VTE确诊后3个月内,而6个月时已接近70%,与国外研究结果相似^[14]。说明肿瘤患者并发VTE明确诊断后的半年,是死亡的高发时间,应加强对肿瘤患者VTE风险的评估、监测,权衡利弊,采取必要的预防措施,减少VTE的发生。而对于已经发生的VTE,应做到及时发现,早期治疗,争取使患者预后有所改善。

Grignani等^[24]的研究表明,≥30%的恶性肿瘤患者显示不同程度的血小板活性增强,晚期肺癌、结肠癌、胃癌、卵巢癌和乳腺癌等患者常反复发生血小板增多症。肿瘤细胞能诱导血小板聚集,肿瘤细胞黏附于血管内皮细胞可直接引起血管内皮的损伤,导致其抑制血小板聚集及抗凝功能下降,有利于血栓的形成。本研究中,不同分期及不同分化程度患

者的血小板计数差异无统计学意义,可能与化疗的影响有关。

综上所述,肿瘤与VTE密切相关,腺癌、进展期肿瘤、分化程度低的肿瘤患者和化疗方案中含铂类药物者更易发生VTE,临床医师应注意对这部分患者进行VTE风险评估,采取必要的预防措施,减少VTE的发生。肿瘤患者诊断VTE后的半年内,是死亡的高发时间,如能提高警惕,及时发现治疗,可使患者预后有所改善。

【参考文献】

- Mandala M, Clerici M, Corradino I, et al. Incidence, risk factors and clinical implications of venous thromboembolism in cancer patients treated within the context of phase I studies: the "SENDON experience" [J]. Ann Oncol, 2012, 23(6): 1416–1421.
- 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(10): 3484–3488.
- Sørensen HT, Mellemkjaer L, Olsen JH, et al. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism [J]. N Engl J Med, 2000, 343(25): 1846–1850.
- Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy [J]. J Thromb Haemost, 2007, 5(3): 632–634.
- Khorana AA. Venous thromboembolism and prognosis in cancer [J]. Thromb Res, 2010, 125(6): 490–493.
- Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism [J]. Eur Heart J, 2014, 35(43): 3033–3069.
- Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, et al. Diagnosis of DVT: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines [J]. Chest, 2012, 141 (2 Suppl): e351S–e418S.
- Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM [J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(6): 1471–1474.
- Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Thromboembolism in hospitalized neutropenia cancer patients [J]. J Clin Oncol, 2006, 24(3): 484–490.
- Khorana AA, Dalal M, Lin J, et al. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States [J]. Cancer, 2013, 119(3): 648–655.
- Amer MH. Cancer-associated thrombosis: clinical presentation and survival [J]. Cancer Manag Res, 2013, 5: 165–178.
- Langer F, Bokemeyer C. Crosstalk between cancer and haemostasis implications for cancer biology and cancer-associated thrombosis

- with focus on tissue factor [J]. *Hämostaseologie*, 2012, 32(2): 95–104.
- [13] Hu L, Lee M, Campbell W, et al. Role of endogenous thrombin in tumor implantation, seeding, and spontaneous metastasis [J]. *Blood*, 2004, 104(9): 2746–2751.
- [14] 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(4): 458–464.
- [15] Lee JW, Cha SI, Jung CY, et al. Clinical course of pulmonary embolism in lung cancer patients [J]. *Respiration*, 2009, 78(1): 42–48.
- [16] Ahlbrecht J, Dickmann B, Ay C, et al. Tumor grade is associated with venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(31): 3870–3875.
- [17] Tesselaar ME, Osanto S. Risk of venous thromboembolism in lung cancer [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2007, 13(5): 362–367.
- [18] Falanga A, Zacharski L. Deep vein thrombosis in cancer: the scale of the problem and approaches to management [J]. *Ann Oncol*, 2005, 16(5): 696–701.
- [19] Huang H, Korn JR, Mallick R, et al. Incidence of venous thromboembolism among chemotherapy-treated patients with lung cancer and its association with mortality: a retrospective database study [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2012, 34(4): 446–456.
- [20] Starling N, Rao S, Cunningham D, et al. Thromboembolism in patients with advanced gastroesophageal cancer treated with anthracycline, platinum, and fluoropyrimidine combination chemotherapy: a report from the UK National Cancer Research Institute Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(23): 3786–3793.
- [21] Tafur AJ, Kalsi H, Wysokinski WE, et al. The association of active cancer with venous thromboembolism location: a population-based study [J]. *Mayo Clin Proc*, 2011, 86(1): 25–30.
- [22] Amer MH. Cancer-associated thrombosis: clinical presentation and survival [J]. *Cancer Manag Res*, 2013, 5: 165–178.
- [23] Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy [J]. *J Thromb Haemost*, 2007, 5(3): 632–634.
- [24] Grignani G, Pacchiarini L, Pagliarino M. The possible role of blood platelets in tumour growth and dissemination [J]. *Haematologia*, 1986, 71(3): 245–255.

(编辑: 王彩霞)

· 消息 ·

《中华老年多器官疾病杂志》论文优先发表快速通道

为加快重大医学研究成果的交流推广,促进医学事业的发展,我刊对符合下列条件的论文开设快速通道,优先发表:(1)国家、军队、省部级基金资助项目;(2)其他具有国内领先水平的创新性科研成果论文;(3)相关领域各类最新指南解读。凡要求以“快速通道”发表的论文,作者应提供关于论文科学性和创新性的说明。我刊对符合标准的稿件,即快速审核及刊用。

地址: 100853 北京市复兴路28号,《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

电话: 010-66936756

网址: www.mode301.cn

E-mail: zhldndqg@mode301.cn