

我国肿瘤相关 VTE 预防治疗共识

河北医科大学第四医院肿瘤内科 刘嘉寅 王玉栋 北京大学肿瘤医院姑息治疗中心 刘巍

预防性抗凝治疗可明显降低患者血栓并发症的发生率,但其在我国肿瘤相关静脉血栓栓塞(VTE) 中的预防及应用还远远不足,如何更好地推动肿瘤患者VTE类疾病预防是目前我国肿瘤界所面临的紧迫问题。

目前国外针对肿瘤患者VTE的指南规范很多,主要包括美国国立综合癌症网络(NCCN)发布的《肿瘤相关静脉血栓栓塞性疾病》;2015 年加拿大新颁布《加拿大肿瘤患者静脉血栓栓塞管理共识推

荐》;另外,美国临床肿瘤学会(ASCO)、美国国立卫生研究院(NIH)、美国胸科医师学会(ACCP)、国际血栓与止血学会(ISTH)相继颁布多项指南和专家共识,均旨在规范和改善肿瘤患者VTE 的合理预防和治疗。我国于2014 由中国临床肿瘤学会(CSCO)、中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会(CRPC)及中华医学会血液分会白血病淋巴瘤委员会组织专家制定更新了《中国肿瘤相关静脉血栓栓塞症的预防与治疗专家共识》,其中重要内容如下。

肿瘤与 VTE

恶性肿瘤本身即为VTE的重要危险因素。恶性肿瘤患者多有凝血机制异常,实验室检查表现为纤维蛋白降解产物(FDP)增高、血小板计数增加、血小板聚集功能亢进、纤维蛋白溶解系统功能低下和高纤维蛋白原血症等。肿瘤患者发生VTE

的风险较非肿瘤患者至少增加4~6 倍,并导致其生存率显著下降。另外,恶性肿瘤患者应用化疗可引起血管内皮细胞的毒性反应及损伤。

科兰纳(Khorana)借助包含大约2700 例肿瘤患者的前瞻性观察试验的数据制作了一个风险评分

模型(下表),得分范围为0~7 分,分数越高表明VTE 的发生风险越高。正如ASCO 指南指出,对于Khorana 评分 ≥ 3 或胰腺癌、肺癌、胃癌患者,需要向患者介绍预防性抗凝治疗的风险和获益,可使用预防剂量的低分子量肝素或普通肝素。

表 根据 Khorana 评分进行 VTE 风险评估的模型

变量	评分	比值比(OR) (95%可信区间)
肿瘤类型		
胃癌或胰腺癌	2	4.3(1.2~15.6)
肺癌、淋巴瘤、妇科肿瘤、膀胱癌或睾丸癌	1	1.5(0.9~2.7)
血小板计数 $\geq 350\times 10^9/L$	1	1.8(1.1~3.2)
血红蛋白 $< 100\text{ g/L}$	1	2.4(1.4~4.2)
白细胞计数 $> 11\times 10^9/L$	1	2.2(1.2~4.0)
体质指数(BMI) $\geq 35\text{ kg/m}^2$	1	2.5(1.3~4.7)

注:累加各项评分计算Khorana 评分;全血细胞计数为治疗前的数据;预示低危、中位、高危的Khorana 评分分别为0、1~2、 ≥ 3 。

VTE 诊断

VTE 诊断及评估内容包括静脉血栓的形成、血栓性静脉炎、肺栓塞等情况。

静脉血栓形成典型的静脉血栓形成临床症状包括疼痛、静脉血栓形成的同侧下肢远端水肿或锁骨上区水肿,但并非所有病例均存在上述症状。实验室检查D-二聚体用于肿瘤患者的深静脉血栓(DVT)诊断可靠程度有限,缘于肿瘤患者D-二聚体均升高;这时应考虑蛋白C,如蛋白C下降应该考虑高凝的可能。物理检查方面推荐患者尽可能接受

血管超声检查。多普勒静脉超声检查是初步诊断DVT的首选静脉影像学方法。如果超声检查结果阴性或不确定,并且临床上持续高度怀疑DVT,建议采取其他成像方法(按优先顺序排列):①造影剂增强CT扫描(即间接CT静脉造影),②磁共振成像(MRI 及MR 血管造影),③静脉造影。静脉造影结果是确诊DVT的金标准。

浅表血栓性静脉炎诊断浅表血栓性静脉炎主要根据临床表现,如触痛、红斑,浅静脉相关性坚硬条索。病变进展期间,应

进行影像学随访评价。对于大隐静脉和股总静脉的隐股交界处(交界处2 厘米内)血栓的患者,鉴于累及深静脉系统和造成栓塞的风险,应接受DVT 的治疗。共识中浅表血栓性静脉炎并不包括周围导管相关性血栓症。

肺栓塞典型的临床表现包括不明原因的呼吸急促、胸痛、心动过速、情绪不安、晕厥、氧饱和度下降,但并非所有肺栓塞患者都存在这些典型的临床表现,建议CT血管造影(CTA)检查作为初步诊断肺栓塞的首选成像方法。

VTE 预防与治疗

关于预防VTE 样本量最大的两项研究——PROTECHT(化疗期间预防静脉血栓栓塞)和SAVE-ONCO 显示,预防用药后,行化疗的肿瘤患者VTE 发生率明显下降。

PROTECHT 研究入组1150 例可走动的患者,随机分配至低分子量肝素预防组和安慰剂组。结果显示,与安慰剂组动/静脉血栓栓塞发生率(3.9%)相比,低分子量肝素预防组(2.0%)下降50%($P=0.02$)。

SAVE-ONCO 研究入组3212 例可走动、化疗后的局部晚期实体瘤或转移性肿瘤患者,随机分配至预防剂量semuloparin 组和安慰剂组。VTE 发生率在semuloparin 组患者为1.2%,而在安慰剂组为3.4%($P<0.001$)。

另外,我们应看到,这两项研究未根据VTE 的风险将患者分层。

VTE 预防对VTE 预防可实施机械性预防、药物预防等措施。鼓励对所有住院肿瘤患者进行VTE 风险评估,可借助较常用的Khorana 评分,或者Caprini 评分系统及VTE 风险分析,并根据不同的评分结果提出抗凝建议。对于VTE 风险高危、无抗凝治疗禁忌的肿瘤住院患者(或临床疑似肿瘤患者),则应进行预防性抗凝治疗,抗凝治疗应贯穿整个住院期间。

VTE 治疗对于不合并抗凝禁忌证的肿瘤患者,一旦被确诊为VTE,应立即开始接受治疗(疗程5~7 天),可以使用低分子量肝素、普通肝素(静脉给药)或磺达肝癸钠。对于合并VTE 的肿瘤患者,低分子量肝素的长期治疗效果更佳。

尤其需要重视肺栓塞的治疗,诊断肺栓塞的同时,应立即进行肺栓塞

风险评估。对于无抗凝治疗相对禁忌证的患者,一旦被确诊为肺栓塞,应立即启动抗凝治疗;当评估了肺栓塞高危患者的肿瘤状况后,医生应考虑溶栓或其他治疗措施,并同时评估患者的出血风险。

肿瘤患者VTE 预防性或治疗性抗凝治疗的禁忌证如下所示:近期中枢神经系统(CNS)出血、颅内或脊髓高危出血病灶;活动性出血(大出血);24 小时输血超过2 个单位;慢性、有临床意义的可测量出血 > 48 小时;血小板减少症(血小板 $< 50\times 10^9/L$);血小板严重功能障碍(尿毒症、再生障碍性贫血等);近期进行出血风险很高的大手术;凝血障碍基础疾病;凝血因子异常;凝血酶原时间(PT)或活化部分凝血活酶时间(APTT)升高;腰麻或腰椎穿刺;高危跌倒(头部创伤)等。

肿瘤患者 VTE 预防及控制是姑息治疗的重要组成部分

姑息治疗重点关注肿瘤患者,这些患者往往伴有各种不同程度的癌痛,并且治疗过程中又可能出现各种不适症状,如恶心、呕吐、便秘、腹泻、乏力等,其中肿瘤患者VTE 预防及治疗是姑息治疗的重要组成部分。

VTE 的预防和控制将有利于改善肿瘤患者长

期生存和生活质量,有利于抗肿瘤治疗顺利进行。

VTE 可以使所有患者的并发症、死亡率和治疗复杂程度增加,同时这些并发症也可以导致肿瘤患者延误手术、化疗,另外足量抗凝治疗还会导致出血风险增加。因此,做好肿瘤患者的VTE 治疗是一种“艺术”。

虽然以上共识的制定是建立在可靠循证证据的基础上,但仍有很多问题需要探索。我们期待未来开展的随机对照研究将带来更好的治疗方案,例如:新型口服抗凝药的临床应用研究;临床研究设计更加精准,对不同VTE 风险患者进行个体化的治疗等。