

应加强对肺血栓栓塞症患者隐源性肿瘤的筛查

许建英

静脉血栓栓塞(VTE)是恶性肿瘤患者的主要并发症之一,可在恶性肿瘤之前、之后或同时发生,VTE是仅次于恶性肿瘤本身引起患者死亡的第二位原因^[1],VTE包括深静脉血栓(DVT)和肺血栓栓塞症(pulmonary thromboembolism, PTE),其中恶性肿瘤使PTE发病率增加4倍^[2]。在西方和美国,VTE位列循环障碍性疾病的第三位,每年约有30万人因此而失去生命,据估计死亡患者中约20%合并肿瘤,并且合并VTE的肿瘤患者的死亡率是不合并VTE肿瘤患者的3倍以上^[3-5]。然而目前临床医师对恶性肿瘤相关PTE的重视程度不均一,尤其是对PTE作为肿瘤患者首发症状还没有得到很好的认识。本文通过阐述PTE合并恶性肿瘤的发生机制和分析相关临床研究,提高临床医师对PTE合并恶性肿瘤的警惕性,在临床工作中加强对PTE患者隐源性肿瘤的筛查,及早诊断治疗以防误诊、漏诊。

肺栓塞(pulmonary embolism, PE)是以各种栓子阻塞肺动脉系统为其发病原因的一组疾病或临床综合征的总称,包括PTE、脂肪栓塞综合征、羊水栓塞、空气栓塞等。PTE指来自静脉系统或右心的血栓阻塞肺动脉或其分支所致疾病,以肺循环和呼吸功能障碍为主要临床和病理生理特征。引起PTE的血栓主要来源于DVT,PTE常为DVT的并发症,二者共属于VTE,为VTE的两种类型。法国医师Armand Trousseau于1865年发现并报道了胃癌患者易形成静脉血栓。随后人们将癌症患者在其发病过程中因为凝血和纤溶机制异常而出现的临床表现(主要是并发游走性血栓性静脉炎)称为Trousseau综合征^[6]。后来的多项研究也证实了肿瘤与血栓的发生有着内在的联系。2006年首版NCCN指南、2007年ASCO专题讨论及2009年JCO资料表明恶性肿瘤VTE的发生率约为10%~30%,新发VTE中,肿瘤所占比例可达15%~20%,活动性恶性肿瘤发生VTE的危险将提高4~6倍。笔者回顾分析近5年31篇国内文献报道^[7-10]的1234例恶性肿瘤合并静脉血栓的临床资料,结果显示男女比例为1.18:1,

年龄范围为31~88岁,其中位年龄或平均年龄50~65岁。有明确记载血栓类型的1179例患者中,下肢深静脉血栓占36%,PTE占66%,PTE合并下肢深静脉血栓占5%,其他类型(上肢深静脉血栓、脑栓塞等)占13%。有明确记载肿瘤发生部位的1223例患者中,呼吸系统占38%,其中肺癌占88%,肺腺癌占肺癌的64%,消化系统肿瘤占34%,乳腺癌占7.4%,妇科肿瘤占4.7%,还有淋巴瘤、前列腺癌、膀胱癌、白血病、甲状腺癌等一些少见类型肿瘤。有明确记载肿瘤病理类型的407例患者中,以腺癌最多见,占60%。有明确记载肿瘤发生时间的838例患者中,发现肿瘤前诊断静脉血栓占21%,这些肿瘤多发生于确诊深静脉血栓或PTE后半个月到10多年不等。有明确记载肿瘤分期合并恶性肿瘤的232例患者中,以2、3、4期和转移肿瘤多见。以上资料显示,恶性肿瘤合并静脉血栓的发生与多种因素有关,血栓部位以下肢深静脉血栓和PTE多见,肿瘤多发生于呼吸和消化系统,前者以肺癌多见,其中腺癌占绝大多数,静脉血栓多发生于肿瘤进展期。

恶性肿瘤患者易发生静脉血栓栓塞症,说明恶性肿瘤患者具有发生VTE的危险因素。概括起来包括以下三类^[11]:第一,患者相关的危险因素(内源性和外源性):恶性肿瘤患者中高龄、肥胖、有VTE病史、妊娠者发生VTE的风险明显增高。此外患者住院、存在并发症(例如感染)、体力衰弱、长期制动都会成为并发VTE的危险因素。当然这些因素并非肿瘤患者所特有。第二,肿瘤相关因素:这是恶性肿瘤患者所特有的。恶性肿瘤患者本身处于高凝状态,癌细胞可产生一些促凝物质,例如组织因子和癌促凝物。癌肿或肿大的淋巴结对血管的压迫引起血流淤滞也易发生血栓。恶性肿瘤晚期特别是有远处转移者合并VTE的比例明显增高,研究^[12]显示实体瘤有远处转移者并发VTE的风险是无远处转移者的19.8倍。肿瘤的组织类型也与VTE的发生风险有关。综合多项临床研究的结果,胰腺癌和颅脑肿瘤具有较高风险并发VTE,其他肿瘤如胃癌、肺癌、卵巢癌、膀胱癌、肾癌、睾丸癌也容易并发VTE。从细胞类型分析,腺癌较鳞癌患者更易合并深静脉血栓形成。此外,血液系统恶性肿瘤,如淋巴瘤、急性白血病和多发性骨髓瘤患者并发VTE

的风险也较普通人群高。一些研究显示乳腺癌患者并发 VTE 的风险较低,但由于乳腺癌发病率很高,所以在乳腺癌患者中并发 VTE 者亦非罕见。然而,乳腺癌伴远处转移的患者则 VTE 的风险会增高 6 倍。第三,治疗相关因素包括手术、中心静脉置管、化疗和其他系统治疗。一项基于人群的病例对照研究显示住院的肿瘤患者近期行手术治疗或未行手术治疗者并发 VTE 的风险分别是非住院患者的 8 倍和 22 倍^[13]。化疗也可增加肿瘤患者并发 VTE 的风险,NCCN 指南指出细胞毒性化疗药物、雌激素类药物和抗血管生成类药物的使用与 VTE 风险增高有关。有研究^[14]表明对于明确诊断为肿瘤的患者,应强调发生静脉血栓的生物标记预测因子的检测,这些因子包括 C 反应蛋白、血小板和白细胞计数、D-二聚体、凝血酶原片段 1+2、促凝血的因子 VIII、组织因子和 P 选择素等。

由此可见,恶性肿瘤患者是发生 PTE 的高危人群,且部分患者是以 PE 为首发症状。国内相关指南中提到的 PTE 诊断流程包括疑诊、确诊、求因三个步骤。在临床实际工作中许多医师满足于 PTE 的诊断,而对其形成血栓的原因不够重视,尤其是对于 PTE 患者隐性肿瘤的筛查。笔者在临床工作中曾遇到一例 35 岁男性患者,以左下肢疼痛伴突发呼吸困难来诊,经下肢、心脏超声和 CTPA 确诊为 PTE、左下肢深静脉血栓形成。但仔细阅读胸部 CT 发现右上肺有一结节病灶,不能完全用 PTE 解释,同时在右锁骨上窝可触及一黄豆大小的淋巴结,因此高度怀疑静脉血栓形成与恶性肿瘤形成有关。患者经抗凝治疗过程中发现右锁骨上淋巴结增大,后经淋巴结活检病理证实为淋巴结转移性腺癌。在这个病例中我们看到该病诊治过程中求因的重要性,对无明确易栓因素的 DVT-PTE 患者一定要注意隐性肿瘤的筛查。

对原发性静脉血栓形成或 PTE 初次发作时是否应对潜在恶性肿瘤作常规广谱筛查的价值仍有争议,目前尚未推荐。英国最近出版的国家卫生和临床优化研究指南^[15]提出付出多大努力去找出静脉血栓患者的隐性肿瘤一直是有争议的。而且有文献报道^[16]对原发性静脉血栓进行隐性肿瘤的广谱筛查有很大的局限性,获益没有预想的好。在临床上对肿瘤相关静脉血栓风险模型的确定和筛查非常重要^[17],它可以帮助我们鉴别和确定高危患者,并行进一步的检查确诊,但目前为止还没有统一的对静脉血栓患者发生隐性肿瘤高危模型的初筛标准。新近有文献报道^[18]静脉血栓患者中双侧静脉血栓形成且 D-二聚体高于 3.8 μg/ml 与癌发

生高度相关,而且在静脉血栓发生后两年内发生癌症的患者中 D-二聚体、纤维蛋白单体、可溶性 P 选择素明显升高。因此对符合以上条件的 DVT-PTE 确诊患者,要高度重视。此外,对于一些中老年患者不明原因反复多处深静脉血栓形成,排除易栓症等一些常见病因而抗凝治疗效果不佳时,应警惕恶性肿瘤。对其任何伴随症状均应注意寻找病因,积极地进行肿瘤的筛查,做到早诊断、早治疗^[19]。

参考文献

- [1] Kortew W. Cancer and thrombosis: an increasingly important association. *Support Care Cancer*, 2008, 16: 223.
- [2] Lee AY. Epidemiology and management of venous thromboembolism in patients with cancer. *Thromb Res*, 2003, 110: 167-172.
- [3] Heit JA, Cohen AT, Anderson FA Jr, et al. On behalf of the VTE Impact Assessment Group. Estimated annual number of incident and recurrent, non-fatal and fatal venous thromboembolism (VTE) events in the US. *ASH Annual Meeting Abstracts*, 2005, 106: 910.
- [4] Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med*, 2002, 162: 1245-1248.
- [5] Sorensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH, et al. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2000, 343: 1846-1850.
- [6] Lee AY. Thrombosis and cancer: the role of secreting for occult cancer and recognizing the underlying biological mechanisms. *Hematology Amsoc Hematol Educprogram*, 2006, 2006: 438.
- [7] 朱涛, 伏小亮. 80 例恶性肿瘤合并肺血栓栓塞症临床分析. *医护论坛*, 2010, 17: 156.
- [8] 肖恭卫, 彭小东. 恶性肿瘤合并肺血栓栓塞症 198 例临床分析. *实用临床医学*, 2010, 11: 12-15.
- [9] 董志鹏, 张锦, 卞淼. 恶性肿瘤合并肺血栓栓塞症 67 例临床研究. *宁夏医科大学学报*, 2011, 33: 373-376.
- [10] 片玲玲, 王旭, 牛超, 等. 恶性肿瘤合并静脉血栓栓塞 107 例临床分析. *临床荟萃*, 2012, 27: 1226-1229.
- [11] Michael B, Streiff MD, Paula L, et al. Venous thromboembolic disease: clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*, 2011, 9: 714-777.
- [12] Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, et al. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*, 2005, 293: 715-722.
- [13] Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med*, 2000, 160: 809-815.
- [14] Hanna DL, White RH, Wun T. Biomolecular markers of cancer-associated thromboembolism. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2013, 88: 19-29.
- [15] Keeling D, Alikhan R. Management of venous thromboembolism-controversies and the future. *Br J Haematol*, 2013, 161: 755-763.
- [16] Kleinjan A, van Doornaal FF, Prins MH, et al. Limitations of screening for occult cancer in patients with idiopathic venous thromboembolism. *Neth J Med*, 2012, 70: 311-317.
- [17] Barsam SJ, Patel R, Arya R. Anticoagulation for prevention and treatment of cancer-related venous thromboembolism. *Br J Haematol*, 2013, 161: 764-777. [Epub ahead of print]
- [18] Chevallier-Grenot M, Bulabois B, Seinturier C, et al. Identification of patients at high risk of cancer after a venous thromboembolic disease. *J Mal Vasc*, 2013, 38: 172-177.
- [19] 孙岩, 孔祥骞, 袁海, 等. 以原发性静脉血栓形成为首发表现的恶性肿瘤 22 例分析. *临床误诊误治*, 2012, 25: 66.

(收稿日期: 2013-03-28)

(本文编辑: 张岚)