

肿瘤相关静脉血栓栓塞症的风险评估及预防策略——基于放疗科“无栓病房”的临床实践

黄云霞, 康雅静, 林慧娟, 林勤

基金项目: 福建省自然科学基金项目(编号:2020J011220); 厦门市医疗卫生重点项目(编号:3502Z20209002)

作者单位: 361003 福建, 厦门大学附属第一医院肿瘤放疗科, 厦门市肿瘤中心, 厦门市放射肿瘤学重点实验室, 福建医科大学第三临床医学院

作者简介: 黄云霞, 医学硕士, 住院医师, 研究方向: 常见肿瘤的放射治疗。E-mail: hyxdoc@163.com

通信作者: 林勤, 医学博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 头颈部肿瘤、胸部肿瘤的诊疗。E-mail: linqin05@xmu.edu.cn



林勤, 厦门大学附属第一医院党委副书记, 医学博士, 二级主任医师, 教授, 厦门大学博士研究生导师。享受国务院特殊津贴人员, 福建省高层次人才, 厦门市第十批拔尖人才, 厦门市海纳百川人才。M. D. Anderson Cancer Center 访问学者。从事肿瘤放疗临床与基础研究 28 年, 主要研究领域为分子影像引导下的恶性肿瘤精准放疗和放射外科治疗(SBRT)等。擅长鼻咽癌及头颈部肿瘤、胸部肿瘤、肺癌 SBRT 治疗。近 3 年累计以第一作者或通信作者在 SCI 源期刊发表学术论文 30 余篇, 累计 IF 达到 106.037, 其中 SCI 一区论文 5 篇。相关研究获得中国抗癌协会科技进步一等奖、福建省科学技术奖三等奖及厦门市科学进步一等奖等。近年来累计承

担国家自然科学基金项目、省市课题 12 项, 科研经费 585 万, 合作开展的关于鼻咽癌的多中心 III 期临床研究报告被评为第 57 届美国放射与肿瘤治疗学会(ASTRO)最佳文摘。带领科室参与多项肿瘤放疗联合药物治疗相关的多中心研究课题, 在 *J Clin Oncol*、*Radiother Oncol* 等医学知名期刊发表了团队成员参与的多项全国多中心、随机对照、III 期临床研究等。

[摘要] 肿瘤相关静脉血栓栓塞症(CAT)是指恶性肿瘤合并静脉血栓栓塞症, 包括深静脉血栓形成、浅表性血栓性静脉炎和肺栓塞, 是肿瘤患者常见的并发症和死亡原因。肿瘤疾病存在复杂性, 血栓风险和出血风险随肿瘤类型、分期和疾病进展而变化。“无栓病房”是一种全新的医护管理模式, 对住院患者采用静脉血栓栓塞症风险评估表进行评分, 根据评估结果将患者分为低危和高危患者并进行适当干预, 以更好地监测患者的实时栓塞风险, 及早预防静脉血栓栓塞症的发生。通过打造“无栓病房”, 有效提高医护人员对血栓的诊疗水平, 强化患者和家属对血栓的认识。该文基于该院放疗科“无栓病房”的临床实践, 对 CAT 的现状、风险评估以及预防策略进行综述。

[关键词] 肿瘤相关静脉血栓栓塞症; 风险评估; 预防; 无栓病房

[中图分类号] R 730.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2022)04-0298-06

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2022.04.04

Risk assessment and prevention strategy of cancer-associated venous thromboembolism—based on the clinical practice of “thrombosis-free ward” in the radiotherapy department HUANG Yun-xia, KANG Ya-jing, LIN Hui-juan, et al. Department of Radiation Oncology, the First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen Cancer Center, Xiamen Key Laboratory of Radiation Oncology, the Third Clinical Medical College, Fujian Medical University, Fujian 361003, China

[Abstract] Cancer-associated venous thromboembolism(CAT) refers to malignant tumor complicated with venous thromboembolism, including deep vein thrombosis, superficial thrombophlebitis and pulmonary embolism. It is a common complication and cause of death in tumor patients. Tumor diseases are complex, and the risk of thrombosis and bleeding

varies with tumor type, stage and disease progression. "Thrombosis-free ward" is a brand-new medical management mode. The inpatients are scored by using a venous thromboembolism risk assessment form and are divided into low-risk and high-risk patients according to the assessment results, and then appropriate interventions are carried out to better monitor the real-time embolism risk of the patients and prevent the occurrence of venous thromboembolism as soon as possible. Through the establishment of "thrombosis-free ward", the medical staff can effectively improve the diagnosis and treatment level of thrombosis, and strengthen the awareness of the patients and their families about thrombosis. Based on the clinical practice of "thrombosis-free ward" in the radiotherapy department of our hospital, this paper reviews the current situation, risk assessment and prevention strategies of CAT.

[Key words] Cancer-associated venous thromboembolism (CAT); Risk assessment; Prevention; Thrombosis-free ward

恶性肿瘤综合治疗手段的进步使得肿瘤患者生存期得以延长,但相应的治疗并发症发生率也大大增加。其中,肿瘤相关静脉血栓栓塞症(cancer-associated venous thromboembolism, CAT)的发生可造成多方面不良影响,如增加住院死亡风险、需长期进行抗凝治疗、影响生活质量及耗费医疗资源等^[1]。CAT往往起病隐匿,了解CAT的发生机制,利用合适的风险评估工具识别血栓风险高危人群,选择性地对高危人群进行早期预防尤为重要。本文基于放疗科“无栓病房”的临床实践对CAT的风险评估及预防策略进行阐述。

1 CAT的现状

静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)是一种非常普遍且可能致命的疾病。它是继急性冠状动脉疾病和中风之后的第三大心血管死亡原因,每年导致全球超过300万人死亡^[1-2]。活动性肿瘤是VTE发生的高危因素。研究表明,肿瘤患者VTE的发生率是非肿瘤患者的4~7倍,在所有首次发生静脉血栓的病例中20%~30%与肿瘤相关^[3]。我国广西单中心小样本回顾性研究显示,恶性肿瘤组和对照组VTE发生率分别为9.6%和3.1%^[4]。CAT是肿瘤患者的第二大死因,仅次于肿瘤本身。一项以112 738例活动性恶性肿瘤患者为基础的队列研究发现,诊断CAT一年后全因死亡率为64.5%,10年后全因死亡率为88.1%^[5]。

2 CAT的机制和危险因素

1856年,Rudolf Virchow最早假设了血栓形成的理论,由三个独立又重叠的因素组成:内皮损伤、循环停滞和凝血成分异常(高凝状态)^[6]。肿瘤患者的血栓形成过程相比于非肿瘤人群具有其独特性,三个因素常同时存在。肿瘤细胞可释放促组织因子或凝血因子激活物(如半胱氨酸),使血液处于获得性高凝状态,是CAT发生的主要原因。肿瘤细胞释放的细胞外囊泡质膜为各类凝血因子和凝血酶原提供

了催化表面^[7]。患者接受化疗或靶向治疗导致血管内皮细胞损伤,从而启动激活凝血过程,同时诱导血小板活化、聚集。肿瘤相关炎症微环境的活化促使中性粒细胞在损伤的血管内皮表面聚集,进而放大血小板活化^[8]。另外,由于手术或疾病进展导致卧床时间延长,血流缓慢进一步增加了血栓形成的风险。CAT的危险因素可以概括为以下三个方面:(1)患者特征。与非肿瘤患者血栓形成的危险因素类似,患者的自身特征如年龄、性别、肥胖、种族、合并其他内科疾病(如高血压、糖尿病、心肺疾病、肾病等)等因素均影响CAT的形成^[9-10]。(2)肿瘤相关因素。肿瘤部位、病理类型和分期与CAT发生风险密切相关。自19世纪后期以来,人们已经知道某些类型的肿瘤与血液黏度增加及血栓形成倾向有关^[11]。发生在胰腺、脑、卵巢、胃和肺的患者CAT风险较高^[12]。同一部位不同病理类型其风险不尽相同,例如非小细胞肺癌是小细胞肺癌的15~21倍,肺腺癌是肺鳞癌的2~3倍^[13]。并且,越晚期患者越容易发生CAT,肿瘤发生转移进一步增加了血栓风险^[14]。(3)治疗相关因素。积极的抗肿瘤治疗(如化疗、靶向治疗、免疫治疗、手术、中心静脉导管置入、激素治疗等)与CAT风险增加相关^[15-16]。化疗的应用使患者血栓形成的风险增加了6.5倍^[17]。不同化疗方案其风险不尽相同,在胃食管癌患者中发现以顺铂为基础的化疗方案比奥沙利铂为基础的化疗方案血栓风险增加了2倍^[18]。手术患者(尤其是盆腔及腹部手术)由于应激状态和制动更容易生成静脉血栓,术后VTE风险增加2倍,肿瘤肺栓塞相关死亡风险增加4倍^[9]。研究发现接受免疫治疗的患者VTE的风险升高,可能与细胞免疫反应、炎症细胞因子和补体介导的炎症相关^[19]。

3 CAT的风险评估模型与优劣

目前,被广泛认可并熟知的肿瘤血栓风险评分是Khorana风险评估模型。Khorana风险评估模型由美

国医生 Khorana 等^[17]共同设计,用以评估接受化疗的门诊肿瘤患者血栓风险。研究回顾性纳入 2 701 例接受门诊化疗的肿瘤患者,以肿瘤部位、化疗前血红蛋白水平、白细胞计数、血小板计数以及体质量指数 (body mass index, BMI) 这 5 个临床上极易获得的因素建立了一个简单模型,研究发现 Khorana 风险评估模型评分 0 分、1~2 分以及 ≥3 分的血栓发生率分别为 0.8%、1.8% 和 7.1% (见表 1)。多项真实世界研究验证了 Khorana 风险评估模型对肿瘤患者血栓形成风险的预测效能^[20-21]。值得注意的是, Mansfield 等^[22]在一项纳入 719 例肺癌患者的前瞻性研究中进行了 Khorana 风险评估模型验证,结果发现 85% 的血栓事件发生在 Khorana 风险评估模型的中风险组,提示了此模型在肺癌中的血栓风险预测性不高。临床应用中,我们也发现 Khorana 风险评估模型的局限性:(1) Khorana 风险评估模型是基于美国患者建立的模型,美国人群肥胖率较高。然而我国 BMI ≥35 kg/m² 的肿瘤患者少之又少,低流行率降低了其在评分模型中使用的有效性。我院放疗科“无栓病房”建立以来,累计近 2 000 人次的入院患者,尚无一例患者 BMI ≥35 kg/m²。(2) Khorana 风险评估模型纳入分析的病例介于 2002—2005 年,排除了接受生物治疗、免疫治疗、急性炎症期的患者。现今肿瘤综合治疗手段日新月异,靶向治疗、免疫治疗方兴未艾,单纯化疗的患者比例不多, Khorana 风险评估模型普适性受限。(3) 目前各大指南推荐粒细胞集落刺激因子/聚

乙二醇化重组人粒细胞刺激因子用于粒细胞减少性发热中高危化疗方案患者,临床中同步放化疗患者也常预防性使用粒细胞集落刺激因子,以减少中性粒细胞减少事件,避免患者因治疗中断影响疗效。因此,临床应用 Khorana 风险评估模型存在混杂因素。(4) Khorana 研究中模型建立是采用第一次化疗前血红蛋白水平、白细胞计数和血小板计数进行评分。然而,随着疾病阶段、治疗干预措施以及病情变化,患者血栓风险随之变化。血栓风险应该是全程实时评估, Khorana 风险评估模型适应性似乎不强。多名学者在 Khorana 风险评估模型基础上进行改良,建立了 Vienna CATS 评分、PROTECHT 评分、CONKO 评分和 COMPASS-CAT 评分等血栓风险评估模型,旨在进一步提高化疗患者 CAT 风险识别能力^[23-27] (见表 1)。其中包括增加生物标志物、化疗方案、肿瘤特征等高危因素。Vienna CATS 评分将 D-二聚体作为其中一个危险因素。D-二聚体是一种由纤维蛋白降解产生的小蛋白质片段,临床中常作为评估患者血栓风险的生物标志物,高 D-二聚体水平与 VTE 风险增加有关^[28]。然而, D-二聚体在肿瘤患者中经常升高,并且不同实验室之间检测存在差异,因此对于高风险的临界值界定缺乏共识。这些 CAT 风险评估模型对于不同情况的肿瘤患者针对性更强,与之相应的临床应用也越来越复杂,且未经大规模的临床数据验证,目前尚未被推荐应用于临床。

表 1 CAT 风险评估模型

因素	Khorana 评分 ^[17] (2008)	Vienna CATS 评分 ^[23] (2010)	PROTECHT 评分 ^[24] (2012)	CONKO 评分 ^[25] (2013)
非常高危的肿瘤部位(胃、胰腺)	2	2	2	2
高危的肿瘤部位(肺、淋巴、妇科、膀胱、睾丸)	1	1	1	1
化疗前血红蛋白水平 < 100 g/L 或使用促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)	1	1	1	1
化疗前白细胞计数 > 11 × 10 ⁹ /L	1	1	1	1
化疗前血小板计数 ≥ 350 × 10 ⁹ /L	1	1	1	1
BMI ≥ 35 kg/m ²	1	1	1	-
D-二聚体 > 1.44 μg/L	-	1	-	-
可溶性 P 选择素 > 53.1 ng/L	-	1	-	-
含吉西他滨化疗方案	-	-	1	-
含铂化疗方案	-	-	1	-
功能状态(performance status, PS)评分 ≥ 2 分	-	-	-	1

对于肿瘤放疗科患者,目前尚没有针对性的评估模型。一项回顾性分析荷兰癌症数据库的 66 329 例肿瘤患者的研究表明,放疗不会增加 CAT 的发生风险^[29]。同样的结论在另一项研究中也得以证实^[30]。上述谈及 Khorana 风险评估模型适用范围并未涵盖且不太适用于肿瘤放疗科住院患者,我院放疗科“无栓病房”目前采用内科住院患者通用的 Padua 血栓风险评估模型。Padua 血栓风险评估模型是由意大利 Padua(帕多瓦)大学完成,由回顾性数据发展而来并经过临床大数据验证,1 180 例内科患者的前瞻性研究发现,VTE 高危组(评分 ≥ 4 分)和低危组(评分 < 4 分)患者 90 d 的 VTE 发生率分别为 11% 和 0.3%^[31]。其风险评估因素包含赋值 3 分的高危因素(活动性恶性肿瘤、既往血栓病史、制动、血栓形成倾向),赋值 2 分的中危因素(近期手术史),赋值 1 分的低危因素[高龄、心肺功能衰竭、急性心肌梗死或脑梗、急性感染和(或)风湿性疾病、肥胖以及激素治疗中]。见表 2。针对内科住院患者 Padua 血栓风险评估模型,中国专家建议对所有 Padua 评分 ≥ 4 分的患者进行预防。根据个体情况选择一种机械预防和(或)一种药物预防措施;预防一般需 6~14 d,预防过程中应对患者的 VTE 及出血风险进行动态评估。Padua 血栓风险评估模型将活动性肿瘤作为其中一个高危因素,并在内科住院患者中进行大数据验证,遗憾的是未在任何特定肿瘤患者中进行验证。目前 Padua 血栓风险评估模型在我院放疗科“无栓病房”应用中有以下几点体会:(1)所有患者均为活动性恶性肿瘤,再符合任一因素即为血栓风险高危组(评分 ≥ 4 分)。可耐受放疗的患者一般情况均较好,目前多数高危组患者均为高龄(活动性肿瘤+年龄=4分),个别患者为肥胖(活动性肿瘤+肥胖=4分)。此模型中,肥胖定义为 BMI ≥ 30 kg/m²,相较 Khorana 风险评估模型来说更适合亚洲人群。对于此类患者,我们建议物理预防为主,鼓励主动活动、深呼吸、有效咳嗽、禁烟酒、适量饮水及保持大便通畅。(2)对于骨盆、腹部大手术术后制动、恶液质,或肿瘤侵犯颅内或脊髓导致活动功能障碍而卧床患者(活动性肿瘤+制动=6分),我们建议予药物预防,并密切监测凝血指标及时调整药物抗凝方案。目前药物预防方案、用药持续时间尚无指南可循,主要为临床医师个人经验。(3)Padua 血栓风险评估模型界定 ≥ 4 分即为高危组,不采取预防措施血栓发生率为 11%,目前尚无指南对预防措施进行明确推荐,特别是对于肿瘤放疗患者无经验可借鉴。高危组患

者中,风险评分为 4 分、5 分、6 分甚至 6 分以上的患者,预防措施必然有所区别,应该密切评估患者的出血风险,权衡利弊再制定相应的预防方案。我们亟需更多的随访数据对高危组进行再分组,以选择受益较大的高危患者进行预防性抗凝治疗。

表 2 Padua 血栓风险评估模型

因素	赋值(分)
活动性恶性肿瘤,患者先前有局部或远端转移和(或)6个月内接受过化疗和放疗	3
既往 VTE	3
制动,患者身体原因或遵医嘱需卧床休息至少 3 d	3
有血栓形成倾向,抗凝血酶缺陷症,蛋白 C 或 S 缺乏,凝血因子 V(factor V Leiden)突变,凝血酶原 G20210A 突变,抗磷脂抗体综合征	3
近期(≤ 1 个月)创伤或外科手术	2
年龄 ≥ 70 岁	1
心脏和(或)呼吸衰竭	1
急性心肌梗死和(或)缺血性脑卒中	1
急性感染和(或)风湿性疾病	1
肥胖(BMI ≥ 30 kg/m ²)	1
正在接受激素治疗	1

4 预防性抗凝策略

尽管认识到肿瘤患者 VTE 的发病率很高,但住院肿瘤患者的血栓预防实施率很低。来自美国的数据发现,由于药物血栓预防的相对禁忌证(如血小板减少症、活动性出血或出血高风险),住院肿瘤患者实际上比非肿瘤患者更不容易接受 VTE 预防(28% vs 35%)^[32]。相似的,中国住院患者 VTE 风险特征的确定研究(Dissolve-2)结果显示,我国住院患者 VTE 风险普遍较高,但 VTE 预防实施率很低,特别是内科患者,原因可能是缺乏医学教育和执行力,或者是担心外国指南与中国患者的差异性^[33]。目前的临床指南均建议不要在未经选择的肿瘤患者中常规使用一级血栓预防措施(见表 3)。确定 CAT 形成的危险因素能够帮助临床工作中将肿瘤患者分为高风险组或低风险组,并针对受益较大的高危患者进行预防性抗凝治疗。在肿瘤住院患者的临床实践中,血栓风险评估工具还需要进一步的研究。目前支持药物抗凝的数据有限,关于肿瘤住院患者预防性抗凝最佳方案的数据也有限。既往低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH)是 VTE 的首选药物,研究表明其较华法林更能显著降低 VTE 复发的风险^[34]。如今新型口服抗凝药非维生素 K 口服抗凝剂(non-vitamin K oral anticoagulants, NOAC)因其具备给药方式的便利

性、无需实验室监测等优点,从而提供了一种有吸引力的治疗选择。Ⅲ期随机临床试验 CASSIN 和 AVERT 分别评估了利伐沙班或阿哌沙班在高 VTE 风险的肿瘤患者中作为一级血栓预防药物的表现^[35-37]。结果均支持 NOAC 对预防静脉栓塞事件的有效性(CASSIN: 2.6% vs 6.4%, $HR = 0.40, 95\% CI: 0.2 \sim 0.8, P = 0.007$; AVERT: 4.2% vs 10.2%, $HR = 0.41, 95\% CI: 0.26 \sim 0.65, P < 0.001$), 并且显示出较高的安全性, 出血风险与接受安慰剂治疗的患者的结果相似(CASSIN: 2.0% vs 1.0%, $HR = 1.96, 95\% CI: 0.59 \sim 6.49, P = 0.265$; AVERT: 2.1% vs 1.1%, $HR = 1.89, 95\% CI: 0.39 \sim 9.24$)。基于此研究成果, 临床指南将 NOAC 应用于 VTE 高危肿瘤患者血栓预防中。需要指出的

是, 以上大型随机试验研究(CASSIN 和 AVERT)纳入的是门诊接受积极肿瘤治疗的人群, 目前尚缺乏针对住院患者采用预防性抗凝治疗获益的证据。尽管缺乏肿瘤患者的大规模研究数据, 基于肿瘤住院患者 VTE 的高风险, 当前美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO) 和美国血液病学会(American Society of Hematology, ASH) 指南建议见表 3。在无禁忌证的情况下, 有活动性恶性肿瘤和急性内科疾病(心功能衰竭、急性呼吸系统疾病、急性感染和急性风湿病)或长期卧床的住院患者应接受药物血栓预防治疗。仅接受小手术或单纯化疗的患者不建议进行常规药物预防。

表 3 住院和门诊肿瘤患者血栓预防的指南建议

文 献	住院患者	门诊患者
2020CSCO	活动性肿瘤, 伴随血栓风险增加的急性活动能力下降, 行药物抗凝。	Khorana 评分 ≥ 2 分, 拟进一步系统抗肿瘤治疗的患者。药物可选择 LMWH、利伐沙班或阿哌沙班。
2020ASCO	(1) 对患有急性内科疾病或活动能力下降且无出血或其他禁忌证的患者进行药物性血栓预防。 (2) 在无出血或其他禁忌证的情况下, 可以为无其他危险因素的患者提供药物性血栓预防措施。 (3) 不应入院进行小手术、进行短期化疗输注或接受干细胞/骨髓移植治疗的患者提供常规的药物性血栓预防措施。	不推荐门诊肿瘤患者进行常规血栓预防措施, 但可以考虑选择性地对高危(在全身化疗方案前 Khorana 评分 ≥ 2 分)患者进行预防。可选择药物包括阿哌沙班、利伐沙班或 LMWH。应与患者讨论在不同药物预防情况下的相对益处和危害、药物成本和预防时间。
2020NCCN	(1) 对于无抗凝禁忌证的患者, 推荐使用 LMWH、UFH 或磺达肝葵钠, 加用或不加用 PCD(2A 级)。 (2) 建议对存在药物性血栓预防禁忌证的患者使用 PCD(2A 级)。	(1) 考虑在开始新的化疗方案的高风险肿瘤患者(Khorana 评分 ≥ 2 分)中使用长达 6 个月的阿哌沙班或利伐沙班预防血栓(2A 级)。 (2) 推荐在高危的骨髓瘤患者(IMPEDE-VTE 评分 > 3 分或 SAVED 评分 ≥ 2 分)中使用 LMWH 或 VKA(INR 2~3)(2A 级)。 (3) 推荐在低危的骨髓瘤患者(IMPEDE-VTE 评分 ≤ 3 分或 SAVED 评分 < 2 分)中使用阿司匹林或不进行预防(2A 级)。
2021ASH	对于没有 VTE 的住院癌症患者, 建议使用药物血栓预防治疗, 建议使用 LMWH, 而不是 UFH。出院后无需继续进行血栓预防治疗。	(1) 在门诊接受全身治疗的血栓低、中风险癌症患者, 建议无需采用血栓预防治疗。 (2) 在门诊接受全身治疗的血栓高风险癌症患者, 建议采用肠外血栓预防治疗(LMWH)。

注: CSCO: 中国临床肿瘤学会 (Chinese Society of Clinical Oncology); NCCN: 美国国家综合癌症网 (National Comprehensive Cancer Network); UFH: 普通肝素 (unfractionated heparin); PCD: 充气加压装置 (pneumatic compression device); VKA: 维生素 K 拮抗剂 (vitamin K antagonist); INR: 国际标准化比值 (international normalized ratio)

5 结语

CAT 是肿瘤患者非预期死亡的重要原因之一, 严重威胁患者的生命健康。CAT 可防可治, 预防尤其重要。我院放疗科“无栓病房”的建设均基于上述指南推荐并结合临床医师个人经验进行, 但由于循证医学证据不足, 多为 C 级证据的专家共识, 亟需更多大样本随机对照试验来进一步证实。

参考文献

[1] ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Thrombosis: a major contributor to global disease burden[J]. *Thromb Haemost*, 2014, 112(5): 843 - 852.
 [2] Fernandes CJCD, Jardim CVP, Alves JL Jr, et al. Reperfusion in acute pulmonary thromboembolism[J]. *J Bras Pneumol*, 2018, 44(3): 237 - 243.

[3] Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2016, 41(1): 3 - 14.
 [4] 李万浪, 巫佳明, 刘桂, 等. 恶性肿瘤与静脉血栓栓塞的关系分析[J]. *中国临床新医学*, 2010, 3(1): 52 - 54.
 [5] Cohen AT, Katholing A, Rietbrock S, et al. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism in patients with active cancer. A population-based cohort study[J]. *Thromb Haemost*, 2017, 117(1): 57 - 65.
 [6] Blann AD, Lip GY. Venous thromboembolism[J]. *BMJ*, 2006, 332(7535): 215 - 219.
 [7] Kim AS, Khorana AA, McCrae KR. Mechanisms and biomarkers of cancer-associated thrombosis[J]. *Transl Res*, 2020, 225: 33 - 53.
 [8] Elaskalani O, Abdol Razak NB, Metharom P. Neutrophil extracellular traps induce aggregation of washed human platelets independently of extracellular DNA and histones[J]. *Cell Commun Signal*, 2018, 16(1): 24.
 [9] Ashrani AA, Gullerud RE, Petterson TM, et al. Risk factors for inci-

- dent venous thromboembolism in active cancer patients: a population based case-control study[J]. *Thromb Res*, 2016,139:29-37.
- [10] Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015,12(8):464-474.
- [11] Blann AD, Dummore S. Arterial and venous thrombosis in cancer patients [J]. *Cardiol Res Pract*, 2011,2011:394740.
- [12] Walker AJ, Card TR, West J, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer—a cohort study using linked United Kingdom databases[J]. *Eur J Cancer*, 2013,49(6):1404-1413.
- [13] Fernandes CJCD. Evolution in the management of non-small cell lung cancer in Brazil[J]. *J Bras Pneumol*, 2017,43(6):403-404.
- [14] Dickmann B, Ahlbrecht J, Ay C, et al. Regional lymph node metastases are a strong risk factor for venous thromboembolism; results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study[J]. *Haematologica*, 2013, 98(8):1309-1314.
- [15] Gao S, Ma JJ, Lu C. Venous thromboembolism risk and erythropoiesis-stimulating agents for the treatment of cancer-associated anemia: a meta-analysis[J]. *Tumour Biol*, 2014,35(1):603-613.
- [16] Decousus H, Bourmaud A, Fournel P, et al. Cancer-associated thrombosis in patients with implanted ports: a prospective multicenter French cohort study (ONCOPIP) [J]. *Blood*, 2018,132(7):707-716.
- [17] Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis [J]. *Blood*, 2008,111(10):4902-4907.
- [18] 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.
- [19] Roopkumar J, Swaidani S, Kim AS, et al. Increased incidence of venous thromboembolism with cancer immunotherapy[J]. *Med(N Y)*, 2021, 2(4):423-434.
- [20] Parker A, Peterson E, Lee AYY, et al. Risk stratification for the development of venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer [J]. *J Thromb Haemost*, 2018,16(7):1321-1326.
- [21] Khorana AA, Kuderer NM, McCrae K, et al. Cancer associated thrombosis and mortality in patients with cancer stratified by Khorana score risk levels[J]. *Cancer Med*, 2020,9(21):8062-8073.
- [22] Mansfield AS, Tafur AJ, Wang CE, et al. Predictors of active cancer thromboembolic outcomes: validation of the Khorana score among patients with lung cancer[J]. *J Thromb Haemost*, 2016,14(9):1773-1778.
- [23] Ay C, Dunkler D, Marosi C, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients[J]. *Blood*, 2010,116(24):5377-5382.
- [24] Verso M, Agnelli G, Barni S, et al. A modified Khorana risk assessment score for venous thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy: the Protecht score[J]. *Intern Emerg Med*, 2012,7(3):291-292.
- [25] Pelzer U, Sinn M, Stieler J, et al. Primary pharmacological prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with advanced pancreatic cancer treated with chemotherapy? [J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2013,138(41):2084-2088.
- [26] Pabinger I, van Es N, Heinze G, et al. A clinical prediction model for cancer-associated venous thromboembolism: a development and validation study in two independent prospective cohorts[J]. *Lancet Haematol*, 2018,5(7):e289-e298.
- [27] Gerotziakas GT, Taher A, Abdel-Razek H, et al. A predictive score for thrombosis associated with breast, colorectal, lung, or ovarian cancer: the prospective COMPASS-cancer-associated thrombosis study [J]. *Oncologist*, 2017,22(10):1222-1231.
- [28] Ay C, Vormittag R, Dunkler D, et al. D-dimer and prothrombin fragment 1 + 2 predict venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study [J]. *J Clin Oncol*, 2009,27(25):4124-4129.
- [29] Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindier MJ, et al. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study[J]. *J Thromb Haemost*, 2006,4(3):529-535.
- [30] Lin J, Wakefield TW, Henke PK. Risk factors associated with venous thromboembolic events in patients with malignancy[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2006,17(4):265-270.
- [31] Barbar S, Noventa F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score[J]. *J Thromb Haemost*, 2010,8(11):2450-2457.
- [32] Burleigh E, Wang C, Foster D, et al. Thromboprophylaxis in medically ill patients at risk for venous thromboembolism[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2006,63(20 Suppl 6):S23-S29.
- [33] Zhai Z, Kan Q, Li W, et al. VTE risk profiles and prophylaxis in medical and surgical inpatients; the identification of Chinese hospitalized patients' risk profile for venous thromboembolism (Dissolve-2)—a cross-sectional study[J]. *Chest*, 2019,155(1):114-122.
- [34] Mosarla RC, Vaduganathan M, Qamar A, et al. Anticoagulation strategies in patients with cancer: JACC review topic of the week[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019,73(11):1336-1349.
- [35] Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019,380(8):720-728.
- [36] Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019,380(8):711-719.
- [37] Kimpton M, Wells PS, Carrier M. Apixaban for the prevention of venous thromboembolism in high-risk ambulatory cancer patients receiving chemotherapy: rationale and design of the AVERT trial[J]. *Thromb Res*, 2018,164 Suppl 1:S124-S129.
- [收稿日期 2022-02-24][本文编辑 吕文娟 余军]

本文引用格式

黄云霞,康雅静,林慧娟,等. 肿瘤相关静脉血栓栓塞症的风险评估及预防策略——基于放疗科“无栓病房”的临床实践[J]. 中国临床新医学,2022,15(4):298-303.