

## · 临床荟萃 ·

## 妇科肿瘤合并肺动脉栓塞患者的管理

黄玉红

(广西医科大学附属肿瘤医院妇科科, 广西)

**摘要:** 妇科肿瘤是静脉血栓栓塞症的高危因素, 而手术及放、化疗是妇科恶性肿瘤的主要治疗手段, 同时也是肺动脉栓塞的重要诱因。加强对妇科肿瘤合并肺动脉栓塞发病特点和肺动脉栓塞相关的最新诊治指南的认识, 常规对大多数妇科肿瘤患者采取相应预防措施, 及时发现、快速诊断肺动脉栓塞患者, 并准确、规范处理是减少妇科肿瘤患者发生肺动脉血栓和降低栓塞患者死亡率的关键。

**关键词:** 妇科肿瘤; 静脉血栓栓塞症; 肺动脉栓塞; 诊断; 治疗

**中图分类号:** R73      **文献标识码:** B      **DOI:** 10.19613/j.cnki.1671-3141.2019.96.250

**本文引用格式:** 黄玉红. 妇科肿瘤合并肺动脉栓塞患者的管理 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(96): 394-395, 397.

## 0 引言

子宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢癌、外阴-阴道癌、妊娠滋养细胞肿瘤是我国常见的妇科恶性肿瘤。手术及放、化疗目前仍然是妇科恶性肿瘤的主要治疗手段。由于疾病本身及治疗的影响, 部分患者在治疗前后可能会存在一些合并症或并发症。血栓栓塞性事件则是其中常见的一种, 虽然发展为严重急性肺动脉栓塞发生率不高, 但一旦发生如处理不当死亡率极高。本文主要针对妇科肿瘤合并肺动脉栓塞患者的管理进行综述。

## 1 妇科肿瘤肺动脉栓塞发病状况及其对患者生存的影响

静脉血栓栓塞症 (venous thromboembolism, VTE) 包括深静脉血栓形成 (deep venous thrombosis, DVT) 和肺动脉栓塞 (pulmonary embolism, PE), 是癌症患者常见的并发症, 具有较高的发病率和死亡率, 二者是同种疾病在不同部位不同阶段的临床表现形式<sup>[1]</sup>。PE 是指内、外源性栓子堵塞肺动脉系统继而引起肺循环障碍的临床和病理生理综合征, 是 VTE 最严重的临床表现, 据报道患者 3 个月死亡率在 8.7%~17.4%<sup>[2]</sup>。流行病学调查显示人群中 PE 总体发病率为 (39~115) 人/10 万人, ≥ 80 岁患者发病率呈上升趋势<sup>[3]</sup>。

肿瘤患者是 VTE 的易感因素早已被证实, 有研究报道在肿瘤相关的 VTE 中, 妇科肿瘤占比最高<sup>[4]</sup>。妇科手术与血栓栓塞性事件的发生密切相关, 据统计妇科术后 VTE 发生率为 0.02%~2.26%, 其中 DVT、PE 发生率分别为 0.08%~2.15% 和 0.02%~0.12%, 各单位报道存在一定差异, 由于研究方法的不同, 目前所报道的 VTE 发生率可能被低估<sup>[5]</sup>。由于统计和检测的方法不同, 妇科恶性肿瘤合并或继发 VTE 的发生率差异较大, 其中国外研究报道 VTE、PE 分别为 1.8%~40.8% 和 1.18%~1.5%<sup>[6-7]</sup>, 在国内报道分别为 2.90%~19.87%、0.75%~2.06%<sup>[5,8]</sup>, 其中癌晚期和缺乏癌症治疗是与妇科癌症患者发生 VTE 相关的两个独立危险因素<sup>[6]</sup>。不同妇科癌症类型的患者 VTE 事件发生率无显著差异<sup>[6,9]</sup>, 然而 Graul 等<sup>[7]</sup>报道卵巢癌发生率最高, 显著高于其他妇科类型。在卵巢癌中, 透明细胞癌患者 VTE 发生率为 14.4%~14.5%, 大部分患者发现于卵巢透明细胞癌诊断前或复发时<sup>[10-11]</sup>。Ye 等<sup>[12]</sup>也发现在卵巢癌合并 PE 的患者中, 术前诊断占 76.4%, 表明大部分卵巢癌 PE 患者在术前就已经发生了 PE。

癌症合并 PE 影响抗癌治疗和抗血栓治疗, 是患者不良预后因素, 显著影响患者生存期。综合研究显示癌症合并 PE 患者 30 天、1 年全因死亡率分别为 20.2%~28%、40%~55%, 均高于单纯相应癌症和非癌 PE 患者<sup>[1,13-15]</sup>。Oranratanaphan 等<sup>[16]</sup>报道的 30 例合并 VTE 的妇科肿瘤患者 (其中含 19 例 PE 患者) 中 6 例在第一次住院期间死亡, 中位总生存期仅 12 个月。

## 2 妇科肿瘤合并 PE 的特点

癌症患者发生 VTE 的发病机制复杂, 涉及细胞因子、组织因子、炎症反应、癌促凝物和血管壁损伤等因素, 是一个由多因素共同参与的过程<sup>[9]</sup>。癌细胞可通过直接和间接作用对其微环境产生血栓前效应, 如侵犯组织及血管并释放凝血因子使血液形成高凝状态、局部压迫血管引起血流缓慢、治疗后肿瘤溶解或创伤影响凝血和抗凝血及纤维溶解系统平衡<sup>[17]</sup>。癌症作为 VTE 的高危因素不但与肿瘤的部位、组织病理类型、分化程度、肿瘤分期等密切相关, 还与治疗方式, 如手术 (及术后止血药使用不当)、留置中心静

脉导管、放化疗、血管生成抑制剂、免疫调节剂、激素、红细胞生成刺激剂 etc 关系密切<sup>[18]</sup>。此外, 年龄、性别、种族、遗传、肥胖、并发感染和其它疾病也与 VTE 发生有关。

文献报道, 年龄 >60 岁、BMI >28kg/m<sup>2</sup>、恶性肿瘤、手术时间 ≥ 3 小时、腹腔镜手术和血栓相关病史是妇科肿瘤患者发生 VTE 的独立危险因素<sup>[19]</sup>。妇科肿瘤好发 VTE 除了上述与其它癌症共同的因素之外, 还具有自身特点。①肿瘤位于盆腔或外阴, 特殊的解剖部位使增大的原发肿瘤、转移病灶 (如转移淋巴结)、腹水等压迫盆、腹腔及髂血管引起下肢静脉血回流不畅; ②腹腔镜手术患者长时间保持膀胱截石位, 盆腔手术后卧床时间长, 下肢静脉血流缓慢; ③患者年纪通常较大, 卵巢功能下降, 雌激素水平低或不平衡; 或卵巢切除或放化疗损伤卵巢导致体内分泌变化也是导致血栓发生的因素之一; ④在上述 VTE 高危因素作用下患者下肢深静脉及髂内、外静脉内容易形成血栓, 当治疗使病灶去除后, 静脉压迫解除, 患者活动后血栓容易脱落进入肺循环堵塞肺动脉及其分支导致 PE 发生。

妇科肿瘤目前最常用的治疗方式是手术及放化疗, 文献报道妇科肿瘤、放疗、手术、红蛋白水平等均是 VTE 或 PE 的独立危险因素<sup>[20-21]</sup>, 在治疗过程中同时叠加了多个 VTE 危险因素使其血栓事件风险较其余肿瘤更高。

## 3 PE 的诊断和治疗

PE 的临床表现是非特异性的, 呼吸困难、胸痛、晕厥前或晕厥或咯血 (咳嗽) 是 PE 常见的症状, 当患者发生上述症状时应该怀疑患有 PE; 严重时患者有血流动力学不稳定、呼吸和右心室功能障碍表现 (如低氧血症、血压、心率或节律改变等)。然而, 据 Stein 等报道, 在 5233 例 DVT 患者中有三分之一被诊断为无症状 PE<sup>[22]</sup>, 5% 癌症患者检查时偶然发现 PE<sup>[23]</sup>。即使局限于小腿 DVT 患者也有 13.1% 存在无症状 PE<sup>[24]</sup>。由于 PE 患者临床表现的非特异性, 以及部分患者无明显症状, 因此 PE 的诊断临床上往往容易被忽略。除临床表现外, 了解患者存在的 PE 易感和诱发因素, 对 PE 临床概率的确定和辅助诊断也很重要。

对可疑的 PE, 首先需要判断患者的血流动力学状况, 视患者情况不同决定优先进一步检查和紧急处理的方法。根据《2019 年欧洲心脏病学会 (ESC) 急性肺栓塞诊断和管理指南》(以下简称“ESC 指南”), 对血液动力学不稳定的可疑高危 PE, 建议视情况进行床旁超声心动图或紧急肺血管 CT (CTPA) 检查, 并在排除禁忌后立即开始使用普通肝素进行抗凝治疗; 对血流学稳定可疑 PE 患者, 推荐使用经过验证的 PE 诊断标准<sup>[25]</sup>; 评估临床概率后, 合理选择肺血管 CT、超声心动图、心电图、年龄调整的 D 二聚体、肺血管造影、下肢加压超声等检查手段, 并且在进行诊断性检查时, 对于具有高或中等危险 PE 临床可能性的患者, 排除禁忌后建议立即开始抗凝治疗<sup>[26]</sup>。

一旦诊断成立, 对患者进行风险分层 (见表 1) 对于治疗决策的制定十分重要。该风险分层具有具体的治疗作用, 从低危患者的院外治疗到 (中) 高危患者的再灌注治疗。依据 ESC 指南<sup>[26]</sup>, PE 治疗包括支持治疗, 全身抗凝和考虑再灌注治疗。其中, 支持治疗包括氧疗和辅助通气、药物治疗急性右心衰竭、机械循环支持和氧合以及心脏骤停的高级生命支持。全身抗凝可选择皮下或静脉注射低分子或普通肝素, 或口服非维生素 K 拮抗剂 (如阿哌沙班、依多沙班和利伐沙班) 或维生素 K 拮抗剂 (如华法林)。两类口服抗凝药疗效相当, 非维生素 K 拮抗剂出血并发症低, 目前指

表 1 肺栓塞严重程度和早期 (住院期间或 30 天) 死亡风险的分类

早期死亡风险	风险指标			
	血流动力学不稳定 <sup>a</sup>	PE 严重程度和 / 或合并症的临床参数: PESI III-V 级或 sPESI $\geq$ I 级 <sup>[29]</sup>	超声心动图或 CTPA 提示右室功能障碍	肌钙蛋白水平升高
高危	+	+	+	+
中危	-	+	+	+
中低危	-	+	一个 + 或无	
低危	-	-	-	可选或 -

注: a 符合以下临床表现之一: 心脏骤停、梗阻性休克或持续性低血压。

南优先推荐使用。除全身抗凝外, 高危 PE 患者应接受再灌注治疗, 通常优先选择全身性溶栓治疗, 此外可使用导管取栓并局部溶栓治疗和外科血栓切除术。再灌注治疗在中度危险性 PE 的管理中尚存在争议, 仍需要进一步研究以明确哪些 PE 患者可从再灌注治疗中受益最大<sup>[27]</sup>。PE 的治疗强调严格遵守相关指南推荐进行, 因为研究发现不遵守指导原则与较差的结果独立相关, 死亡率、复发性静脉血栓栓塞率和出血率均显著升高<sup>[28]</sup>。

妇科肿瘤合并 PE 的诊断和处理原则无特殊要求, 但需要遵循 ESC 指南推荐的原则进行。但是某些情况下 (如手术后) 需特别注意对抗血栓治疗中可能发生的严重出血并发症观察和处理。此外, 抗血栓治疗不应该忽略抗癌治疗以免因癌症进展导致患者生存率显著下降。针对妇科肿瘤患者是否需要常规给予抗血栓预防治疗的问题, 有研究认为未经预防性抗血栓治疗的妇科微创手术患者 VTE 发生率较低 (仅 0.57%), 对常规预防 VTE 的益处值得怀疑<sup>[30]</sup>。然而 Einstein 等<sup>[31]</sup> 对妇科肿瘤合并 PE 高危风险患者在围手术期实施双重预防 (序贯加压装置和肝素) 与长期预防方案, 显著降低了 VTE 发生率且不增加出血并发症。《2019 年美国临床肿瘤学学会 (ASCO) 临床实践指南》针对癌症合并静脉血栓患者的预防问题提出了最新建议: ①大多数住院癌症患者在整个住院期间都需要预防血栓形成; ②不建议所有癌症门诊患者常规进行血栓预防; ③进行重大癌症手术的患者应在手术前开始预防, 并持续术后至少 7-10 天; ④应当定期评估癌症患者的 VTE 风险, 肿瘤学专业人员应为患者提供有关 VTE 的体征和症状的教育<sup>[32]</sup>。美国血液学会 (ASH) 指南小组则明确建议对于接受重大妇科手术的患者应常规使用低分子肝素或普通肝素预防血栓发生<sup>[33]</sup>。总之, 围手术期实施抗血栓预防是安全有效的, 临床诊疗中应该加强对妇科肿瘤患者静脉血栓风险防范意识, 对大多数患者实施不同形式的抗血栓预防治疗。

#### 4 肺栓塞反应团队在 PE 管理中的作用

急性 PE 的患者有发生严重并发症 (如, 慢性肺栓塞、肺动脉高压) 甚至死亡的风险。实践证明“快速反应系统”可减少非重症病房患者的心骤停率, 降低成年人的总医院死亡率<sup>[34]</sup>。因此, 对于血流动力学不稳定的 (中) 高危 PE 患者, ESC 指南鼓励各医学单位根据自身情况组建, 由多学科专家 (例如心脏病学、呼吸病学、血液学、血管医学、麻醉学 / 重症监护、心胸外科和 (介入) 放射学) 组成的“肺栓塞反应团队 (PERT)” 共同处理复杂 PE 病例, 以提高效率、简化服务并提高治疗质量<sup>[35]</sup>。

护理人员应该作为 PERT 的重要组成部分, 因为无论是在对患者的健康教育 - 分级预防 - 症状密切的观察 - 急性 PE 发生时的初始危险分层评估 - 快速报告和应急处理中, 还是在抗 PE 治疗过程中各项治疗方案的实施、病情观察和持续危险分层评估中, 亦或是在门诊患者的随访、健康教育、生活指导以及 PE 并发症防范管理中, 护理人员都发挥了极其重要的作用<sup>[36]</sup>。

#### 5 展望

妇科肿瘤患者具有多个 PE 的易感因素, 合并 PE 较常见, 但目前诊断率和治疗率仍不高, 患者容易出现不良结局, 死亡率较高。临床上对存在多项高危因素 (如高龄、肥胖、晚期、肿瘤巨大、下肢静脉曲张或既往有血栓病史、开腹手术且预计手术之间长等) 的患者应进行相应检查排除隐匿型 VTE 或 PE, 并常规使用药物 (如低分子肝素) 预防性抗血栓治疗。妇科、手术、麻醉等相关科室的医务人员应该强化对妇科肿瘤患者可能发生静脉血栓栓塞事件的风险防范意识, 在相应 PE 指南的指导下规范化管理患者, 以减少 PE 事件的发生, 降低因血栓栓塞事件导致的死亡率和严重并

发症。

#### 参考文献

- [1] Kraaijpoel N, Bleker SM, Meyer G, et al. Treatment and Long-Term Clinical Outcomes of Incidental Pulmonary Embolism in Patients With Cancer: An International Prospective Cohort Study[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(20): 1713-1720.
- [2] Yamashita Y, Morimoto T, Amano H, et al. Usefulness of Simplified Pulmonary Embolism Severity Index Score for Identification of Patients With Low-Risk Pulmonary Embolism and Active Cancer: From the COMMAND VTE Registry[J]. Chest, 2019.
- [3] Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects[J]. Circ Res, 2016, 118(9): 1340-1347.
- [4] 申丽华, 张忠伟, 朱彪. 肿瘤并发静脉血栓形成 196 例临床分析 [J]. 中国癌症杂志, 2016, 26(04): 338-345.
- [5] 车焱. 我国妇产科静脉血栓栓塞症发生率研究现状 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(07): 709-713.
- [6] Trugilho IA, Renni MJP, Medeiros GC, et al. Incidence and factors associated with venous thromboembolism in women with gynecologic cancer[J]. Thromb Res, 2019, 185: 49-54.
- [7] Graul A, Latif N, Zhang X, et al. Incidence of Venous Thromboembolism by Type of Gynecologic Malignancy and Surgical Modality in the National Surgical Quality Improvement Program[J]. Int J Gynecol Cancer, 2017, 27(3): 581-587.
- [8] Zhang W, Liu X, Cheng H, et al. Risk factors and treatment of venous thromboembolism in perioperative patients with ovarian cancer in China[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(31): e11754.
- [9] 李容, 黄玺玥, 杜丹. 妇科癌症患者并发静脉血栓栓塞的临床特征研究 [J]. 中国妇幼保健研究, 2017, 28(12): 1719-1721.
- [10] Takasaki K, Miyamoto M, Takano M, et al. Thrombotic events induce the worse prognosis in ovarian carcinomas and frequently develop in ovarian clear cell carcinoma[J]. Int J Clin Oncol, 2019, 24(10): 1273-1283.
- [11] Ye S, Yang J, Cao D, et al. Characteristic and prognostic implication of venous thromboembolism in ovarian clear cell carcinoma: a 12-year retrospective study[J]. PLoS Onc, 2015, 10(3): e0121818.
- [12] Ye S, Zhang W, Yang J, et al. Pattern of Venous Thromboembolism Occurrence in Gynecologic Malignancy: Incidence, Timing, and Distribution a 10-Year Retrospective Single-institutional Study[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(50): e2316.
- [13] Weeda ER, Caranfa JT, Zeichner SB, et al. External Validation of Generic and Cancer-Specific Risk Stratification Tools in Patients With Pulmonary Embolism and Active Cancer[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2017, 15(12): 1476-1482.
- [14] Donadini MP, Squizzato A, Ageno W. Treating patients with cancer and acute venous thromboembolism[J]. Expert Opin Pharmacother, 2016, 17(4): 535-543.
- [15] Moura Ferreira J, Moura-Ferreira S, Baptista R, et al. Keeping prognostic assessment simple: The value of clinical features in normotensive cancer patients with pulmonary embolism[J]. Rev Port Cardiol, 2019, 38(6): 407-415.
- [16] Oranratanaphan S, Termrungruanglert W, Khemapech N. Incidence and Clinical Characteristic of Venous Thromboembolism in Gynecologic Oncology Patients attending King Chulalongkorn Memorial Hospital over a 10 Year Period[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(15): 6705-6709.
- [17] 武贝, 陈国平, 顾建平. 恶性肿瘤相关静脉血栓栓塞症及治疗进展 [J]. 中华介入放射学电子杂志, 2019, 7(4): 322-329.
- [18] Falanga A, Russo L, Milesi V, et al. Mechanisms and risk factors of thrombosis in cancer[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2017, 118: 79-83.
- [19] Yang T, Tian S, Wang Y, et al. Evaluation of Risk Factors for Venous Thromboembolism in Patients Who Underwent Gynecological Surgery and Validation of a Fast-Rating Assessment Table[J]. Med Sci Monit, 2019, 25:

- 8814-8819.
- [20] Bustos Merlo AB, Arcelus Martinez JI, Turino Luque JD, et al. Form of presentation, natural history and course of postoperative venous thromboembolism in patients operated on for pelvic and abdominal cancer. Analysis of the RIETE registry[J]. *Cir Esp*, 2017, 95(6): 328-334.
- [21] Heijkoop B, Parker N, Kiroff G, et al. Effectiveness and safety of inpatient versus extended venous thromboembolism (VTE) prophylaxis with heparin following major pelvic surgery for malignancy: protocol for a systematic review[J]. *Syst Rev*, 2019, 8(1): 249.
- [22] Stein PD, Matta F, Musani MH, et al. Silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis: a systematic review[J]. *Am J Med*, 2010, 123(5): 426-431.
- [23] Di Nisio M, Carrier M. Incidental venous thromboembolism: is anticoagulation indicated?[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2017, 2017(1): 121-127.
- [24] Hughes MJ, Stein PD, Matta F. Silent pulmonary embolism in patients with distal deep venous thrombosis: systematic review[J]. *Thromb Res*, 2014, 134(6): 1182-1185.
- [25] Roy PM, Meyer G, Vielle B, et al. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism[J]. *Ann Intern Med*, 2006, 144(3): 157-164.
- [26] V KS, Guy M, Cecilia B, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. *The European respiratory journal*, 2019, 54(3).
- [27] Theroux CD, Aliotta JM, Mullin CJ. High-Risk Pulmonary Embolism: Current Evidence-Based Practices[J]. *R I Med J* (2013), 2019, 102(10): 43-47.
- [28] Cart L, Serzian G, Humbert S, et al. Clinical patterns and significance of non-compliance with guideline-recommended treatment of acute pulmonary embolism[J]. *Archives of Cardiovascular Diseases*, 2019.
- [29] Barco S, Mahmoudpour SH, Planquette B, et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction or elevated cardiac biomarkers in patients with low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(11): 902-910.
- [30] Bouchard-Fortier G, Geerts WH, Covens A, et al. Is venous thromboprophylaxis necessary in patients undergoing minimally invasive surgery for a gynecologic malignancy?[J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 134(2): 228-232.
- [31] Einstein MH, Kushner DM, Connor JP, et al. A protocol of dual prophylaxis for venous thromboembolism prevention in gynecologic cancer patients[J]. *Obstet Gynecol*, 2008, 112(5): 1091-1097.
- [32] Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update[J]. *J Clin Oncol*, 2019; Jco1901461.
- [33] Anderson DR, Morgano GP, Bennett C, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention of venous thromboembolism in surgical hospitalized patients[J]. *Blood Adv*, 2019, 3(23): 3898-3944.
- [34] Winters BD, Weaver SJ, Pfoh ER, et al. Rapid-response systems as a patient safety strategy: a systematic review[J]. *Ann Intern Med*, 2013, 158(5 Pt 2): 417-425.
- [35] Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. *Eur Respir J*, 2019, 54(3).
- [36] 陈慧娟, 孔祥燕. 护士在静脉血栓栓塞预防中的角色与作用 [J]. *中国实用护理杂志*, 2018, 34(31): 2468-2472.