

## 论 著

文章编号:1005-2216(2016)11-1098-05

# 卵巢癌患者并发静脉血栓形成的危险因素及预后研究

徐 臻,王 璐,王晨阳,王武亮

**摘要:**目的 探讨卵巢癌患者发生静脉血栓形成(VTE)的高危因素,以及合并VTE对生存时间的影响。方法 收集郑州大学第二附属医院自2010年7月至2014年7月共25例卵巢癌发生VTE患者的临床资料,并选取同期未发生血栓事件的卵巢癌患者50例作为对照组,对两组患者的临床参数,包括年龄、体重指数(BMI)、高血压、糖尿病、高脂血症、CA125水平、国际妇产科联盟(FIGO)分期和分级、组织学类型、化疗和生存数据进行分析 and 比较。结果 在对血栓组和非血栓组的单因素分析中,CA125水平( $Z=-1.978, P=0.048$ )、晚期癌( $\chi^2=4.653, P=0.031$ )、透明细胞癌( $\chi^2=8.248, P=0.049$ )和高脂血症( $\chi^2=4.807, P=0.028$ )是发生VTE的潜在危险因素。在多因素分析中,晚期癌和高脂血症为VTE的独立危险因素,OR值分别为10.836(95%CI 1.807~108.025,  $P=0.042$ )、4.421(95%CI 1.173~16.658,  $P=0.028$ )。血栓组25例中,没有出现因VTE直接导致死亡的事件,但血栓组的中位生存时间为41.0(4~43)个月,非血栓组的中位生存时间为55.0(1~60)个月,两组的生存时间差异有统计学意义( $P=0.004$ )。结论 卵巢癌患者发生VTE的风险高,应及时进行危险因素评估并对高危患者在围手术期和化疗期间积极采取预防性措施,以减少VTE的发生。

**关键词:**卵巢肿瘤;静脉血栓形成;危险因素

中图分类号:R711.75 文献标志码:A

**Analysis of the high risk factors and prognosis of ovarian cancer patients with venous thromboembolic complications.** XU Zhen, WANG Lu, WANG Chen-yang, WANG Wu-liang, Department of Gynecology and Obstetrics, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450014, China

Corresponding Author: WANG Wu-liang, E-mail:wangwuliang888@sina.com

**Abstract: Objective** To identify the incidence and risk factors, and the impact of venous thromboembolism (VTE) on survival of patients with ovarian cancer. **Methods** We collected the clinical information of 25 cases of ovarian cancer with VTE in the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University from July 2010 to July 2014, and randomly selected 50 cases of ovarian cancer patients without VTE with the same histological types as control group. We analyzed and compared the clinical parameters of two groups, including ages, BMI, hypertensive disease, diabetes, hyperlipemia, the level of CA125, FIGO staging and grading, histological type, chemotherapy and survival data. **Results** Univariate analysis of potential risk factors in patients with VTE and without VTE showed that the level of CA125 ( $Z=-1.978, P=0.048$ ), more advanced stage (III+IV) ( $\chi^2=4.653, P=0.031$ ), clear cell carcinoma ( $\chi^2=8.248, P=0.049$ ) and hyperlipemia ( $\chi^2=4.807, P=0.028$ ) were the potential risk factors of developing VTE. In multivariate analysis, the advanced stage (OR=10.836, [95% CI: 1.087-108.025],  $P=0.042$ ) and hyperlipemia (OR=4.421, [95% CI: 1.173-16.658,  $P=0.028$ ]) were the independent risk factors of VTE. In the 25 cases of patients with VTE, none of them had a fatal VTE event, but the mean survival time was shorter than the patients without VTE (41.0 months vs. 55.0 months,  $P=0.037<0.05$ ). **Conclusion** There is a high risk of VTE in patients with ovarian cancer. It should be done to evaluate the risk factors and take some preventive measures during perioperation and chemotherapy to reduce the occurrence of VTE.

**Keywords:** ovarian neoplasms; venous thromboembolism; risk factor

1865年 Armand Trousseau 首次报道癌症和静

脉血栓形成(VTE)之间的相关性,近些年来的研究还显示,静脉血栓的发生与一些凝血因子参与了肿瘤的生长、侵袭和转移等有关。VTE包括深静脉血栓形成(DVT)和肺栓塞(PTE)。临床上常有

DOI:10.7504/ik2016100117

作者单位:郑州大学第二附属医院妇产科,河南 郑州 450014

通讯作者:王武亮,电子信箱:wangwuliang888@sina.com

恶性肿瘤在治疗过程中并发血栓形成,给肿瘤的继续治疗带来困难。临床研究显示,血栓是仅次于恶性肿瘤本身引起患者死亡的第二位原因<sup>[1]</sup>。在妇科恶性肿瘤中,尤以卵巢癌并发血栓形成发生率最高,可达16.1%<sup>[2]</sup>。本研究收集郑州大学第二附属医院卵巢癌并发血栓形成患者的临床资料,并与同期治疗的未发生血栓形成的卵巢癌患者的临床资料进行对比,分析其危险因素,并对入组的患者进行随访,分析VTE对总生存期的影响。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 自2010年7月至2014年7月共有364例在郑州大学第二附属医院就诊并确诊的卵巢癌患者,纳入标准:(1)经临床病理确诊为卵巢上皮性癌。(2)相关辅助检查记录、手术记录、住院记录完整。(3)未合并妊娠。(4)未合并其他类型肿瘤。(5)非转移性癌。(6)无血栓性疾病病史。排除标准:在确诊卵巢癌6个月前出现VTE的患者。

按照入选和排除标准,共有VTE患者25例。在25例VTE患者中,年龄29~84岁,术前常规检查确诊PTE1例、DVT6例、PTE合并DVT5例;术后发生DVT3例,其余10例均为化疗期间诊断。除6例为常规CT或彩超检查时发现外,所有VTE事件都有典型的症状。在化疗期间诊断的10例患者中,行肿瘤细胞减灭术后化疗后发生DVT3例,其中新辅助化疗后2例,1例为下肢DVT,1例为中心静脉导管相关血栓形成;复发性卵巢癌化疗后血栓形成5例,4例为下肢DVT,1例为中心静脉导管相关血栓形成。4例在使用一线化疗方案期间确诊,6例使用二线化疗方案期间确诊。

另外,我们按上述标准1:2比例匹配选取非血栓患者50例做为对照组。年龄40~76岁。血栓患者组织学类型:浆液性癌14例,透明细胞癌7例,黏液性癌1例,子宫内膜样癌1例,其他上皮性癌2例(移行细胞癌1例,未分化癌1例);非血栓患者组织学类型:浆液性癌38例,透明细胞癌5例,黏液性癌2例,子宫内膜样癌5例。

**1.2 数据收集** 记录血栓组和非血栓组患者的临床参数,包括患者年龄,体重指数(BMI),是否有高血压、糖尿病、高脂血症、CA125水平( $\geq 500$  kU/L和 $< 500$  kU/L)<sup>[3]</sup>、组织学诊断、国际妇产科联盟(FIGO)分期和分级、手术方式、化疗和生存数据。

高血压是以未使用抗高血压药物的情况下,收缩压 $\geq 140$  mmHg,舒张压 $\geq 90$  mmHg,既往有高血压病史,经药物控制血压良好者也纳入此诊断。糖尿病是根据2010年美国糖尿病协会诊疗指南进行诊断。高脂血症根据我国2007年制定的《中国成人血脂异常防治指南》中的诊断标准(血清总胆固醇 $> 5.18$  mmol/L,血清三酰甘油 $> 1.7$  mmol/L;或血清总胆固醇和三酰甘油均超过上述标准)确诊<sup>[4]</sup>。

根据FIGO2009分期和WHO病理分级。记录发生血栓事件时化疗的周期数,是术前新辅助化疗或是术后辅助化疗。肺栓塞的诊断基于胸部CT或肺通气/灌注血流扫描显像,DVT通过超声诊断。随访从确诊卵巢癌时间到最后1次随访时间,随访终点为发生VTE或死亡。所有患者随访12~60个月,采用门诊随访和电话随访,对照组有2例失访。

**1.3 统计学处理** 用SPSS18.0软件分析数据。正态分布计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,偏态分布计量资料以中位数(四分位数间距)表示,计数资料以例数(构成比)表示;正态分布计量资料的组间比较采用独立样本 $t$ 检验;偏态分布的计量资料的组间比较采用Mann-Whitney  $U$ 检验,计数资料的组间比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法。单因素分析与VTE有关的因素应用Logistic回归模型分析。生存分析采用Kaplan-Meier法,log-rank检验比较血栓组与非血栓组生存率的差异。 $P < 0.05$ 时认为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 一般情况和危险因素** 两组患者年龄和BMI差异无统计学意义, $P$ 值分别为0.235和0.527;CA125水平的差异有统计学意义( $Z = -1.978, P = 0.048$ )。单因素分析结果显示,两组患者在高脂血症病史( $\chi^2 = 4.807, P = 0.028$ )方面的差异有统计学意义,将两组患者按肿瘤分期分为两个亚组,即I+II期和III+IV期,两亚组相比差异亦有统计学意义( $\chi^2 = 4.653, P = 0.031$ )。两组在肿瘤组织学类型方面的差异有统计学意义( $\chi^2 = 8.048, P = 0.049$ ),而在其他方面的差异无统计学意义。见表1。

为进一步确定以上危险因素与VTE的关系,以是否发生VTE作为因变量,以4种潜在的高危因素作自变量( $P < 0.05$ ) [即CA125水平( $\geq 500$  kU/L

和 < 500 kU/L)、肿瘤分期( I + II 期与 III + IV 期)、肿瘤类型(透明细胞癌与非透明细胞癌)和高脂血症]对血栓组和非血栓组进行多因素分析,结果显示,高脂血症(9/25 vs.7/50 OR=4.421, 95% CI

1.173 ~ 16.658) 和肿瘤晚期( III + IV 期)(24/25 vs.38/50 OR=10.836, 95% CI 1.087 ~ 108.025) 是卵巢癌患者发生 VTE 的独立危险因素。

表1 血栓组和非血栓组危险因素的单因素分析

组别	年龄(岁)	BMI	CA125(kU/L)	高血压(例)		糖尿病(例)		高脂血症(例)		分期(例)		分级(例)	
				有	无	有	无	有	无	I + II	III + IV	低级别	高级别
血栓组(n=25)	57.16±12.5	25.25±4.62	2507.80	7	18	5	20	9	16	1	24	2	23
非血栓组(n=50)	54.00±9.80	24.68±3.10	561.13	16	34	10	40	7	43	12	38	8	42
检验值	1.196	0.64	-1.978	0.125		0.000		4.807		4.653		0.361	
P值	0.235	0.527	0.048	0.723		1.000		0.028		0.031		0.548	

组别	组织学类型(例)					化疗情况(例)		
	浆液性癌	透明细胞癌	黏液性癌	子宫内膜样癌	其他上皮性癌	未化疗	辅助化疗	新辅助化疗
血栓组(n=25)	1	1	2	14	7	3	22	3
非血栓组(n=50)	2	5	0	38	5	1	47	2
检验值	8.248					4.287		
P值	0.049					0.094		

2.2 治疗措施与预后 两组患者术后均常规给予低分子肝素抗凝治疗并使用弹力袜。对于术前出现PTE的患者,我们常规给予低分子肝素和(或)华法林抗凝治疗,PTE合并DVT和术前、术后出现DVT以及化疗后发生下肢DVT的患者,除抗凝治疗外,一般建议抬高并制动患肢,使用弹力袜,严重者给予溶栓治疗和(或)放置下腔静脉滤器,对于化疗期间使用经外周静脉置入中心静脉导管(peripherally inserted central venous catheter, PICC)出现上肢VTE的2例患者,给予低分子肝素和华法林治疗后,症状均得到改善。血栓组25例中,没有因抗凝或溶栓治疗导致的出血事件。

血栓组25例中,没有出现因VTE直接导致死亡的事件。血栓组中位随访时间20个月,52%(13/25)的患者随访时间超过中位随访时间,44%(11/25)的患者死于卵巢癌。非血栓组中位随访时间36.5个月,除2例失访外,48%(23/48)的患者随访时间超过中位随访时间,35%(17/48)的患者死于卵巢癌。血栓组的中位生存时间为20(13.5,28)

个月,非血栓组的中位生存时间为36.5(30,45)个月,两组的生存时间差异有统计学意义(P=0.004)(见图1)。排除I、II期卵巢癌后,对两组生存时间进行比较,同样的,血栓组的生存时间仍比非血栓组明显缩短(P=0.037)(见图2)。

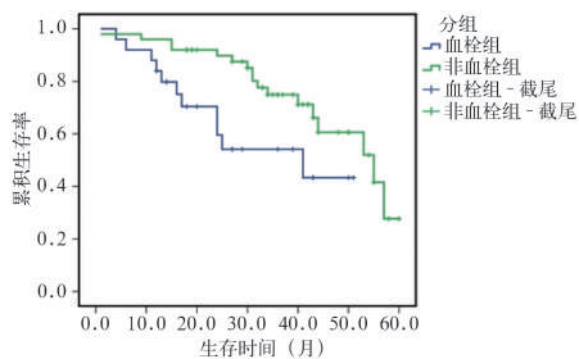


图1 血栓组与非血栓组的累积生存曲线

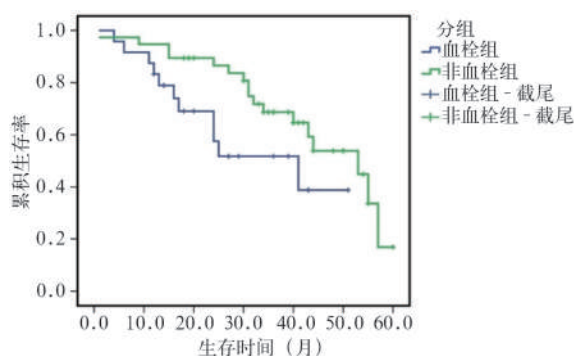


图2 III和IV期血栓组与非血栓组累积生存曲线

### 3 讨论

妇科恶性肿瘤尤其是卵巢癌有着较高的VTE发生率,严重影响了卵巢癌患者的治疗和远期预后<sup>[5]</sup>。我们推荐对入院初治的卵巢癌患者常规进行胸部CT、腹部和盆腔超声检查,以及下肢静脉超声检查,约50%合并VTE病例在治疗前能够通过上述常规检查确诊。本研究中单因素分析显示,两组患者在CA125水平、是否合并高脂血症、组织学类型、肿瘤分期和总生存期方面存在统计学差异。CA125是一个炎症指标也是一个肿瘤学指标,因此,它升高可能意味着癌症的期别更晚,但同时也可能反映了与VTE相关的炎症反应的程度,但本研究中多因素分析表明,CA125不是发生VTE事件的独立危险因素。

在多因素分析中,我们得出晚期癌(III期+IV期)是卵巢癌患者发生VTE的独立危险因素,而肿瘤的组织学类型或级别与血栓风险无关,这与von Tempelhoff等<sup>[6]</sup>的研究结论相似,但Abu等<sup>[3]</sup>研究认为除晚期癌(III期+IV期)外,透明细胞癌和高级别癌均是形成VTE的高危因素。生存分析显示,血栓组较非血栓组生存时间短;排除早期(I+II期)患者后,血栓组生存时间仍短于非血栓组。

Kuderer等<sup>[7]</sup>5年内对344例卵巢癌患者的研究中,发生血栓事件33例,血栓发生率为9.7%,其中,肥胖是发生VTE的独立危险因素。在我们的研究中,两组患者的BMI差异无统计学意义,与Kuderer等<sup>[7]</sup>的研究结论不同,这可能与欧美国家和亚洲国家不同人种的基因差异有关。但血栓组高脂血症患者的比例明显高于对照组。在多因素分析中,高脂血症为发生VTE事件的独立危险因素。在Diaz等<sup>[8]</sup>进行的一项高脂血症与DVT关系

的基础研究中,在载脂蛋白-E缺乏的高脂血症小鼠模型中,测得高脂血症小鼠的血浆酶原激活酶抑制因子-1(PAI-1)水平升高,促进了血栓的形成和生长。PAI-1通常由内皮细胞产生,但也可由肝脏和脂肪组织分泌。在各种疾病状态下(如癌症、肥胖、代谢综合征等),PAI-1的水平明显升高。上述研究进一步证实了高脂血症和血栓发生的相关性。

目前研究表明,由于化疗药物通过多种途径导致血液高凝状态,化疗明显增加了癌症患者VTE的患病风险。其机制有以下3个方面:(1)化疗药物导致血管内皮细胞损伤、促凝物质释放以及内源性抗凝物质破坏。(2)化疗药物可导致肿瘤细胞和内皮细胞凋亡、细胞因子释放,促进了组织因子表达和活性增加。(3)化疗药物可导致血小板激活及单核巨噬细胞系统的表达。本研究中,有40%(10例)的VTE事件发生在化疗期间,4例在使用一线化疗方案期间确诊,6例使用二线化疗方案期间确诊,在10例患者中,有2例患者是化疗期间使用PICC导致上肢血栓形成。虽然化疗过程中使用PICC可能增加血栓的发生率,但Young等<sup>[9]</sup>的一项812例随机对照研究表明,预防性使用华法林和不采取预防性措施在导管相关血栓的发生率上无显著差异。

盆腔手术本身就是发生VTE的高危因素。Mokri等<sup>[10]</sup>报道的卵巢癌术后30d内VTE发生率为6.5%。在我们的研究中,术后30d内发生血栓事件3例,分别于术后第6天、第9天和第11天出现单侧或双侧下肢肿痛不适,后经血管超声确诊。Einstein等<sup>[11]</sup>的研究认为,对于妇科肿瘤患者,术前1~2h皮下注射预防剂量的低分子肝素和麻醉前应用间歇充气加压装置(SCDs),以及术后持续每日3次皮下注射低分子肝素和应用SCDs直至出院,可将术后30d内VTE发生率降至1.9%且未发生出血相关并发症。美国胸科医师协会(ACCP)<sup>[12]</sup>和美国妇产科医师学会(ACOG)<sup>[13]</sup>推荐延长高危人群(癌症、盆腔手术、有合并症者)预防性抗凝药物使用时间至术后4周,以降低术后VTE发生风险,但低分子肝素(LMWH)的用药剂量和频率需在住院期间进一步评价以减少VTE发生。

DVT合并或不合并PTE是恶性肿瘤尤其是卵巢癌很常见的并发症<sup>[14]</sup>。Peedicayil等<sup>[15]</sup>的研究认为,一旦发现恶性肿瘤合并VTE通常预示着不良

的预后。在我们的研究中,VTE没有直接导致患者死亡,但没有发生VTE的患者生存时间明显长于未发生VTE的患者,即便在控制了其他可变因素的情况下,比如癌症期别,结果也是一致的。这与其他卵巢癌研究得到的结论相似<sup>[2]</sup>。

回顾性研究有其局限性,我们没有对术前或化疗前无症状的DVT患者进行分析,因此,不能认为VTE的发生是由手术的刺激或化疗药物所导致。而且我们没有得到患者VTE家族史的数据,因此,一些进展为VTE的患者可能与家族的遗传易感性有关。

综上所述,我们的研究发现晚期癌和高脂血症为VTE的独立危险因素。尽管常规使用了LMWH预防VTE,但目前的抗凝方案不足以预防所有卵巢癌患者术后VTE的发生<sup>[16]</sup>。前瞻性评价预防性抗凝药物使用剂量和使用时间的研究还在进行中。虽然VTE没有直接致死的风险,但VTE对卵巢癌患者的生存率有着不良的影响<sup>[17]</sup>。

#### 参考文献

- [1] 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.
- [2] Tateo S, Mereu L, Salamano S, et al. Ovarian cancer and venous thromboembolic risk [J]. *Gynecol Oncol*, 2005, 99(1):119-125.
- [3] Abu SF, Norris L, O'Toole S, et al. Venous thromboembolism in ovarian cancer: incidence, risk factors and impact on survival [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2013, 170(1):214-218.
- [4] 《中国成人血脂异常防治指南》制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南 [J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 47(5): 390-419.
- [5] 刘琦芳, 王丹波. 妇科手术中静脉血栓栓塞症的围手术期评估与预防 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2014, 30(11): 850-854.
- [6] von Tempelhoff GF, Pollow K, Schneider D, et al. Chemotherapy and thrombosis in gynecologic malignancy [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 1999, 5(2):92-104.
- [7] Kuderer NM, Lyman GH. Guidelines for treatment and prevention of venous thromboembolism among patients with cancer [J]. *Thromb Res*, 2014, 133(Suppl 2):S122-127.
- [8] Diaz JA, Ballard-Lipka NE, Farris DM, et al. Impaired fibrinolytic system in ApoE null mice with hyperlipidemia augments deep vein thrombosis [J]. *J Vasc Surg*, 2012, 55(3):815-822.
- [9] Young AM, Billingham LJ, Begum G, et al. Warfarin thromboprophylaxis in cancer patients with central venous catheters (WARP): an open-label randomised trial [J]. *Lancet*, 2009, 373(9663):567-574.
- [10] Mokri B, Mariani A, Heit JA, et al. Incidence and predictors of venous thromboembolism after debulking surgery for epithelial ovarian cancer [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2013, 23(9): 1684-1691.
- [11] 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.
- [12] Gould MK, Garcia DA, Wren SM, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed; American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [J]. *Chest*, 2012, 141(2 Suppl):e227S-277S.
- [13] Committee on Practice Bulletins--Gynecology, American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No.84. Prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism [J]. *Obstet Gynecol*, 2007, 110(2 Pt 1):429-440.
- [14] Montoya TI, Leclair EL, Oakley SH, et al. Venous thromboembolism in women undergoing pelvic reconstructive surgery with mechanical prophylaxis alone [J]. *Int Urogynecol J*, 2014, 25(7): 921-926.
- [15] Peedicayil A, Weaver A, Li X, et al. Incidence and timing of venous thromboembolism after surgery for gynecological cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 121(1):64-69.
- [16] 王璐, 王晨阳, 王武亮, 等. 高危型人乳头瘤病毒 E6/E7 mRNA 检测对宫颈高度鳞状上皮内病变诊断及随访价值研究 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2016, 32(6): 580-582.
- [17] 程晓东, 谢幸. 妇科恶性肿瘤手术围手术期特殊管理 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2014, 30(11): 846-849.

(2016-02-25 收稿 2016-05-29 修回)