

卵巢癌诊治

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002812

卵巢恶性肿瘤合并静脉血栓栓塞症的因素分析

刘畅浩, 黄妙玲, 卢淮武, 管媚媚, 饶群仙, 何承敏, 陈 勃

(中山大学孙逸仙纪念医院妇产科, 广州 510000)

【摘要】目的:研究卵巢恶性肿瘤患者发生静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)的危险因素。**方法:**回顾性分析 2015 年 1 月 1 日至 2018 年 6 月 30 日中山大学孙逸仙纪念医院妇科肿瘤专科收治的 345 例卵巢恶性肿瘤患者资料, 其中 31 例发生 VTE, 314 例未发生 VTE。比较卵巢恶性肿瘤患者的年龄、身高、体质量、病理分期、病理类型、肿瘤标志物水平等, 以研究卵巢恶性肿瘤患者发生静脉血栓的危险因素。**结果:**卵巢恶性肿瘤合并 VTE 组与无 VTE 组的年龄和手术病理分期差异有统计学意义($P<0.05$); 体质指数(body mass index, BMI)、病理类型的差异无统计学意义($P>0.05$)。2 组血肿瘤标志物(AFP、CEA、CA125、CA199、CA724、HE4)水平差异均无统计学意义($P>0.05$)。Logistic 分析提示手术病理分期是卵巢恶性肿瘤合并 VTE 的独立危险因素。**结论:**年龄和分期是卵巢恶性肿瘤合并 VTE 的危险因素, 对年龄大以及肿瘤晚期的患者应重点预防和监测血栓的发生。

【关键词】卵巢恶性肿瘤; 静脉血栓; 危险因素**【中图分类号】**R713.6**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2021-04-13

Investigation of risk factors for venous thromboembolism in women with ovarian malignant tumor

Liu Changhao, Huang Miaoling, Lu Huaiwu, Guan Meimei, Rao Qunxian, He Chengmin, Chen Qing

(Department of Gynecology and Obstetrics, Sun Yat-sen Memorial Hospital Sun Yat-sen University)

【Abstract】Objective: To clarify the risk factors for venous thromboembolism(VTE) in women with ovarian malignant tumor. **Methods:** The data of 345 patients with ovarian malignant tumor admitted to the department of gynecological oncology of Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University from January 1, 2015 to June 30, 2018 were analyzed retrospectively, among which 31 cases had VTE and 314 cases didn't. The patients' age, height, weight, surgical-pathological stage, pathological type and level of tumor markers were compared, so as to study the risk factors of VTE in patients with ovarian malignant tumor. **Results:** Our analysis showed that there were significant differences in surgical-pathological stage and age among the ovarian malignant tumor patients with VTE and those without($P<0.05$), and there was no significant difference between body mass index(BMI) and pathology type($P>0.05$). There was also no significant difference among tumor markers(AFP, CEA, CA125, CA199, CA724, HE4)($P>0.05$). Logistic analysis suggested that surgical-pathological stage was an independent risk factor of VTE in women with ovarian malignant tumor. **Conclusion:** Age and surgical-pathological stage are risk factors of VTE in women with ovarian malignant tumor. The prevention and monitoring of thrombosis should be focused on the elderly and patients with advanced tumor.

【Key words】ovarian malignant tumor; venous thromboembolism; risk factor

深静脉血栓(deep venous thrombosis, DVT)是血液在深静脉不正常凝结引起的静脉回流障碍性疾病

作者介绍: 刘畅浩, Email: liuchhao@mail.sysu.edu.cn,
研究方向: 妇科肿瘤。

通信作者: 陈 勃, Email: chenqb@mail.sysu.edu.cn。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20210513.1650.030.html>
(2021-05-16)

病, 血栓脱落后会引起肺动脉栓塞(pulmonary embolism, PE), DVT 与 PE 统称为静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)。VTE 严重影响患者的生活质量甚至发生死亡^[1]。而在妇科恶性肿瘤患者中, 卵巢癌是 VTE 发生率最高的^[2-3]。VTE 是卵巢恶性肿瘤患者的第二大致死因素, 并可显著降低患者

生活质量^[4]。VTE 的急性期并发症可以表现为 PE、股青肿和股白肿,而慢性期并发症则会出现血栓后综合征(post thrombotic syndrome,PTS),导致患者的患肢失去功能^[5]。此两大并发症均严重影响患者预后。本研究回顾性分析中山大学孙逸仙纪念医院妇产科近年来收治的卵巢恶性肿瘤患者资料,研究影响卵巢恶性肿瘤患者发生静脉血栓的危险因素,为临床工作中对血栓高危患者的预防、观察和改善预后提供参考。

1 材料与方法

1.1 一般资料

回顾分析 2015 年 1 月 1 日至 2018 年 6 月 30 日中山大学孙逸仙纪念医院妇科肿瘤专科收治的 345 例经手术治疗的卵巢恶性肿瘤患者资料。纳入标准:所有于该科因卵巢恶性肿瘤行初次手术治疗的患者;术后有明确的组织病理学诊断,病理学报告均由 2 位或以上的病理科医师阅片、诊断及会诊。排除标准:非初次手术的患者;术中死亡患者;术前已发生血栓性疾病或凝血功能有异常的患者。其中卵巢恶性肿瘤发生 VTE 包括 DVT 和 PE 的患者(简称 VTE 组)31 例,无发生 VTE 的患者(简称无 VTE 组)314 例。在 VTE 组中:上皮性恶性肿瘤 29 例(93.5%),非上皮性恶性肿瘤 2 例(6.5%);浆液性癌 19 例(61.3%),非浆液性癌 12 例(38.7%);早期患者(I/II 期)6 例(19.4%),晚期患者(III/IV 期)25 例(80.6%)。在无 VTE 组中,上皮性恶性肿瘤 264 例(84.1%),非上皮性恶性肿瘤 50 例(15.9%);浆液性癌 150 例(47.8%),非浆液性癌 164 例(52.2%);早期患者(I/II 期)137 例(43.6%),晚期患者(III/IV 期)177 例(56.4%)。

1.2 VTE 诊断标准

VTE 包括 DVT 和 PE。根据临床表现、彩色多普勒超声、CT、静脉造影等检查结果进行诊断^[1]。以彩色多普勒超声、CT

为主。

1.3 资料收集

收集入组患者资料,包括年龄、体质量、身高、肿瘤病理类型、肿瘤分期、术前肿瘤标志物(甲胎蛋白 AFP,癌胚抗原 CEA,糖类蛋白抗原 CA125、CA199、CA724,人附睾蛋白 HE4)及既往血栓及血液学病史等。其中病理分期依据国际妇产科联盟(The International Federation of Gynecology and Obstetrics,FIGO)手术病理分期,体质指数(body mass index,BMI)=体质量(kg)/身高(m)²。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布的计量资料以 $M_d(P_{25}, P_{75})$ 表示。组间采用 t 检验分析;计数资料采用卡方检验或 Fisher 确切概率法。多因素分析采用 logistic 回归分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 卵巢恶性肿瘤合并 VTE 的临床病理危险因素分析

单因素分析显示,VTE 组与无 VTE 组的年龄和手术病理分期差异有统计学意义(年龄 $P=0.035$,分期 $P=0.009$);BMI、病理类型的差异无统计学意义($P>0.05$)(表 1)。

2.2 卵巢恶性肿瘤合并 VTE 的血中肿瘤标志物水平危险因素分析

VTE 组与无 VTE 组的血中肿瘤标志物(AFP、CEA、CA125、CA199、CA724、HE4)水平差异均无统计学意义($P>0.05$)(表 2)。

2.3 卵巢恶性肿瘤合并 VTE 相关危险因素的分析

将上述临床病理资料和肿瘤标志物单因素分析后有意义的结果进行多因素分析,最终将年龄、分期 2 个因素纳入 logistic 分析,结果显示分期是卵巢恶性肿瘤并发 VTE 的独立危险因素($P=0.037$, $OR=2.766$,95%CI=1.064~7.191;表 3)。

表 1 VTE 组与无 VTE 组临床病理参数对照 ($\bar{x} \pm s; n, \%$)

参数	无 VTE 组	VTE 组	P 值
年龄/岁	47.14 $\pm$ 14.49	52.19 $\pm$ 12.05	0.035
BMI/(kg·m ⁻²)	22.08 $\pm$ 3.25	22.28 $\pm$ 2.44	0.756
病理类型			
上皮性	264 (84.1)	29 (93.5)	0.196
非上皮性	50 (15.9)	2 (6.5)	
浆液性癌	150 (47.8)	19 (61.3)	0.151
非浆液性癌	164 (52.2)	12 (38.7)	
分期			
I/II 期	137 (43.6)	6 (19.4)	0.009
III/IV 期	177 (56.4)	25 (80.6)	

表 2 VTE 组与无 VTE 组血中肿瘤标志物情况对照[$M_d(P_{25}, P_{75})$]

肿瘤标志物	无 VTE 组	VTE 组	P 值
AFP/(ng·mL ⁻¹)	2.55 (1.80, 3.75)	2.56 (1.84, 3.53)	0.638
CEA/(ng·mL ⁻¹)	1.50 (0.80, 2.70)	1.85 (0.93, 7.38)	0.694
CA125/(U·mL ⁻¹)	242.35 (47.83, 976.00)	611.40 (126.30, 1 106.00)	0.392
CA199/(U·mL ⁻¹)	13.30 (6.18, 42.30)	10.80 (6.15, 60.65)	0.901
CA724/(U·mL ⁻¹)	6.45 (2.08, 27.90)	10.80 (2.38, 48.73)	0.742
HE4/(pmol·L ⁻¹)	168.50 (63.70, 546.70)	468.90 (130.30, 1 170.00)	0.054

表 3 卵巢癌并发 VTE 相关危险因素 logistic 分析

参数	P	OR	95%CI
年龄	0.279	1.017	0.987~1.047
分期	0.037	2.766	1.064~7.191

3 讨 论

卵巢恶性肿瘤术后发生 VTE 的风险在各种肿瘤手术中名列前茅。不少研究提示 VTE 的发生和卵巢癌的预后有关,发生 VTE 的患者预后较差^[6-8]。虽然目前并不清楚是预后差导致 VTE 的发生,还是 VTE 的发生进一步导致预后变差,但是 VTE 发生后可能会出现肺动脉栓塞和血栓后综合征,必然严重影响患者的生活质量和死亡率^[9]。早期预防和早期发现是妇科肿瘤医生工作的重点。

3.1 卵巢恶性肿瘤合并 VTE 的临床与病理参数的危险因素

本研究纳入年龄、体质量、身高、BMI、肿瘤病理类型、肿瘤分期,经单因素分析后发现年龄、肿瘤分期均是卵巢肿瘤并发 VTE 的危险因素,进一步经多因素 logistic 分析发现肿瘤分期是并发 VTE 的独立危险因素。与平时的临床实践比较吻合的是,年龄越大,发生 VTE 的风险越高。根据国外的文献报道,患者年龄>60 岁是术后发生 VTE 的独立危险因素,60 岁以上者术后 VTE 的发生率大于 30%; 年龄增加 10 岁, VTE 的风险增加约 2 倍^[10],其原因可能和老年人体内凝血因子增加、下肢肌肉静脉瓣膜功能衰退、下肢肌肉泵功能减弱和血管内壁随年龄增加而损伤增加有关^[11]。同时在进行肿瘤分期比较的时候,本研究将国际妇产科联盟分期的 I/IV 期分成 2 组,其原因在于 I 期与 II 期卵巢肿瘤仍然局限于盆腔,而 III 期与 IV 期则出现远处转移,可能对腹腔内环境和全身状态的影响存在巨大差异。最终分析结果提示,晚期(III/IV 期)卵巢恶性肿瘤发生 VTE 风

险明显高于早期(I/II 期),并且是一个独立危险因素。在临床工作中总结发现以下几点:早期卵巢癌肿瘤较小,腹水量少,扩散范围小,手术时间短(通常的手术方式是卵巢癌标准分期手术而非减灭术);晚期卵巢癌肿瘤大,腹水量多,扩散范围大,手术时间长。肿瘤压迫和大量的腹水,都可能对盆腔的静脉造成压力,使血流缓慢^[12]。所以肿瘤体积更大、腹水更多的晚期卵巢癌患者可能发生 VTE 的风险更高。从分子层面可以看到不少研究提示肿瘤的基因突变,在癌症转移和血栓形成方面共同发生作用,其中包括 p53、第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源的基因(phosphatase and tensin homology deleted on chromosome ten, PTEN)、K-ras、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、组织因子(tissue factor, TF)等^[13-15]。而血流滞留、血管壁损伤、手术时间延长等因素会显著增加血栓发生的风险^[16]。由于晚期卵巢癌手术时间比 I/II 期卵巢癌患者长,在手术过程中可能会出现各种比常规分期手术各种意外情况如压迫止血、血管旁肿大淋巴结切除、术后肠梗阻胀气、伤口愈合不良等,而这些情况都会引起血流滞留、血管壁损伤、腹压增加导致静脉回流不畅、术后卧床时间增加等,这些不利因素都会增加 VTE 的风险。据不完全统计,一般晚期(III/IV 期)卵巢癌满意减灭术的手术时间平均 4 h,最长可达 7 h,而早期(I/II 期)卵巢癌分期手术平均时间约 3 h;早期(I/II 期)卵巢癌患者大部分进行的是卵巢癌分期手术(开腹全子宫+双附件+盆腔淋巴结清扫+腹主动脉旁淋巴结清扫+大网膜+阑尾切除术+腹膜活检)或保留生育功能的卵巢癌手术(患侧附件切除+盆腔淋巴结清扫+腹主动脉旁淋巴结清扫+大网膜+阑尾切除术+腹膜活检),晚期(III/IV 期)卵巢癌一般进行满意或不满意的卵巢癌减灭术(包括肠管切除、脾切除、肝部分切除、淋巴结切除、膈肌剥除术等);术后对无出血风险的患者均

按千克体质量采用低分子肝素治疗并且术后第 1 天要下床活动预防血栓。本研究发现血栓的发生率为 8.99%(345 例卵巢癌患者中 31 例发生血栓),略低于恶性肿瘤患者术后发生 VTE 风险的 11.4%~30.8%^[9,17-18],不排除与低分子肝素和早活动有关。然而手术病理分期仍然是 VTE 的独立危险因素,在进行晚期卵巢癌患者手术的时候,临床医生要足够重视 VTE 发生的可能性。Metcalf RL 等^[7]在其研究中发现卵巢癌发生 VTE 的风险与年龄及分期有关,年龄越大、肿瘤分期越晚则发生 VTE 的风险越高。该研究的样本量为 417 例,虽然统计的是国外人群,但是其结论与本研究近似。本研究认为,在 VTE 的危险因素方面,我国人群与国外人群差异不大。

3.2 血中肿瘤标志物水平与卵巢恶性肿瘤合并 VTE 风险的关系

本研究纳入常用的妇科肿瘤标志物指标,包括 AFP、CEA、CA125、CA199、CA724、HE4。未发现这 6 个肿瘤标志物水平与血栓的发生有关,但是在分析过程中看到 HE4 的统计学差异处于临界状态。大量研究显示 HE4 的水平和年龄相关,而年龄与血栓的发生相关,所以血中 HE4 水平可能可以一定程度上提示 VTE 发生的风险,在临床实际工作中有望作为一个参考指标。HE4 与血栓的关系有待进一步研究。另外,部分研究提示 CA125 与 DVT 发生风险有关,且影响效应并不低^[9],可供各位临床医生参考。因此,肿瘤标志物水平与血栓的确切关系有待进一步扩大样本研究。

综上所述,卵巢恶性肿瘤患者发生 VTE 受多因素影响。年龄和分期是卵巢恶性肿瘤合并 VTE 的危险因素,同时也需要注意过高的 HE4 可能提示 VTE 风险增加,对年龄大及肿瘤晚期的患者应重点预防和监测血栓的发生。

参 考 文 献

[1] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第三版)[J]. 中华血管外科杂志,2017,2(4):201-208.
[2] 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.

[3] Morimoto A,Ueda Y,Yokoi T,et al. Perioperative venous thromboembolism in patients with gynecological malignancies;a lesson from four years of recent clinical experience[J]. Anticancer Res,2014,34(7):3589-3595.
[4] Ghanima W,Wik HS,Tavoly M,et al. Late consequences of venous thromboembolism:measuring quality of life after deep vein thrombosis and pulmonary embolism[J]. Thromb Res,2017,164:170-176.
[5] 张柏根,薛冠华. 深静脉血栓形成的病因及高危因素[J]. 中国实用外科杂志,2003,23(4):197-200.
[6] Weeks KS,Herbach E,McDonald M,et al. Meta-analysis of VTE risk:ovarian cancer patients by stage,histology,cytoreduction,and ascites at diagnosis[J]. Obstet Gynecol Int,2020,2020:2374716.
[7] Metcalf RL,Fry DJ,Swindell R,et al. Thrombosis in ovarian cancer:a case control study[J]. Br J Cancer,2014,110(5):1118-1124.
[8] 黄雨涵,李 希,张 艳. 术后深静脉血栓与卵巢癌预后的相关性分析[J]. 现代妇产科进展,2019,28(11):829-832.
[9] 郎景和,王 辰,瞿 红,等. 妇科手术后深静脉血栓形成及肺栓塞预防专家共识[J]. 中华妇产科杂志,2017,52(10):649-653.
[10] Sakon M,Maehara Y,Yoshikawa H. Incidence of venous thromboembolism following major abdominal surgery;a multi-center,prospective,epidemiological study in Japan[J]. J Thromb Haemost,2006,4:581-586.
[11] 邱 天,郭曙光,方 伟,等. 下肢深静脉血栓发病的高危因素[J]. 中华医学杂志,2013,93(29):2279-2282.
[12] Carrier M,Lazo-Langner A,Shivakumar S. Screening for occult cancer in unprovoked venous thromboembolism[J]. N Engl J Med,2015,373(8):697-704.
[13] Magnus N,Garnier D,Rak J. Oncogenic epidermal growth factor receptor up-regulates multiple elements of the tissue factor signaling pathway in human glioma cells[J]. Blood,2010,116(5):815-818.
[14] Rickles FR,Patierno S,Fernandez PM. Tissue factor,thrombin, and cancer[J]. Chest,2003,124(3S):S58-S68.
[15] Falanga A,Panova-Noeva M,Russo L. Procoagulant mechanisms in tumour cells[J]. Best Pract Res Clin Haematol,2009,22(1):49-60.
[16] 饶 婕,张向宁. 妇科手术后深静脉血栓形成高危因素的临床分析[J]. 安徽医药,2018,22(4):663-666.
[17] 刘玉珍,张震宇,郭淑丽,等. 妇科盆腔手术后下肢深静脉血栓形成的临床研究[J]. 中华妇产科杂志,2006,41(2):107-110.
[18] Qu H,Li Z,Zhai Z,et al. Predicting of venous thromboembolism for patients undergoing gynecological surgery[J]. Medicine,2015,94(39):e1653.
[19] 毛竹青,徐丽萍,陈爱平. 上皮性卵巢癌并发深静脉血栓的危险因素研究[J]. 现代妇产科进展,2018,27(2):95-98.

(责任编辑:唐秋姗)