

· 临床研究 Clinical research ·

以下肢深静脉血栓为首发症状的恶性肿瘤患者 28 例
临床分析

赵开飞, 谭 瑞, 利 峰, 石荣书

【摘要】目的 分析以下肢深静脉血栓(DVT)为首发症状的恶性肿瘤患者的临床特点,探讨下肢DVT与肿瘤关系。方法 回顾性分析2013年5月至2018年5月收治的342例特发性(无明显诱因)DVT患者的临床资料。结果 住院及随诊期间诊断恶性肿瘤患者28例,占新诊断特发性DVT患者8.2%。结论 特发性DVT患者,尤其是多发血栓、溶栓效果欠佳伴凝血功能异常的患者应高度警惕恶性肿瘤的发生。

【关键词】恶性肿瘤;下肢深静脉血栓;首发症状;临床分析

中图分类号: R714 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2020)-02-0191-03

Malignant tumor with deep venous thrombosis as its initial manifestation: report of 28 patients ZHAO Kaifei, TAN Rui, LI Feng, SHI Rongshu. Department of Interventional Radiology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi, Guizhou Province 563000, China

Corresponding author: SHI Rongshu, E-mail: shirongshujiru@163.com

【Abstract】Objective To analyze the clinical features of malignant tumor patients with deep venous thrombosis of lower extremities as their initial symptom, and to discuss the correlation between deep venous thrombosis (DVT) and malignant tumors. Methods The clinical data of 342 patients with idiopathic (having no obvious inducement) DVT, who were admitted to authors' hospital from May 2013 to May 2018, were retrospectively analyzed. Results During hospitalization and follow-up period, the diagnosis of malignant tumor was confirmed in 28 patients, which accounted for 8.2% of the newly-diagnosed patients with idiopathic DVT. Conclusion For patients with idiopathic DVT, especially for patients who simultaneously had multiple thrombus, poor effect to thrombolysis therapy and abnormal coagulation function, the clinicians should be highly alert to the presence of malignant tumors. (J Intervent Radiol, 2020, 29: 191-193)

【Key words】malignant tumor; deep venous thrombosis; initial symptom; clinical analysis

恶性肿瘤患者的临床表现多以受累脏器功能障碍而出现相应的症状和体征,但仍有一部分患者以肿瘤合并症为临床表现,容易漏诊、误诊,延误治疗时机。深静脉血栓(deep vein thrombosis, DVT)是肿瘤的重要并发症之一,也是导致肿瘤患者死亡的重要原因之一^[1]。DVT通常继发于恶性肿瘤之后,但以DVT为首发症状的临床患者少见。DVT可能是隐匿性恶性肿瘤发生的表现,特发性DVT后肿瘤发生率为4%~10%^[2]。回顾性分析本中心2013年5月至2018年5月以DVT为首发症状的恶性肿瘤患者28例,分析其临床特点,以提高对DVT为初始

表现的恶性肿瘤的认识。

1 材料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析2013年5月至2018年5月在本中心诊断为DVT患者3407例,排除外伤、手术、恶性肿瘤、慢性疾病、妊娠及静脉留置导管等患者,特发性DVT患者342例,住院及随诊期间诊断恶性肿瘤患者28例。年龄7~87岁,平均62岁,其中男15例,女13例。左下肢DVT 18例,右下肢DVT 4例,双下肢DVT 6例,合并肺动脉栓塞7例。随访1个月~4

年,平均 8.4 个月。

1.2 方法

1.2.1 临床检查 分析 342 例特发性 DVT 患者临床特点,所有患者均查血常规、凝血功能、多肿瘤芯片,对肿瘤标志物阳性患者结合病史及临床表现进一步作彩色多普勒超声、CT、MRI 等影像学检查,影像学检查异常患者进一步外科手术或穿刺活检;影像学检查无阳性发现者定期随访,最终 28 例患者发现恶性肿瘤。初诊时患者各项实验室检查: D-二聚体、国际标准化比率(INR)、凝血酶原时间(PT)、PT 活动度、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(Fib)等指标,见表 1。

表 1 28 例患者初诊时 D-二聚体、凝血功能、血常规等指标变化情况

指标	例数/n	所占比例/%
D-二聚体/($\mu\text{g/L}$)		
阳性	28	100
阴性	0	0
INR		
> 1.5	3	10.7
0.85~1.50	19	67.8
< 0.85	6	21.4
APTT/s		
> 40	6	21.4
20~40	21	75.0
< 20	1	3.6
Fib/(g/L)		
> 4.00	5	18.0
2.00~4.00	13	46.4
< 2.00	10	35.6

1.2.2 治疗方案 特发性 DVT 患者入院后使用低分子肝素钙抗凝,皮下注射 100 U/kg,每 12 小时 1 次,肾功能不全患者根据具体情况酌情减少。对新鲜血栓或已有肺栓塞的患者于下腔静脉、肾静脉开口下方 1 cm 处置入下腔静脉滤器(深圳先健公司);同时进行溶栓治疗,尿激酶首剂 4 000 U/kg,30 min 内静脉注射,继以 60 万~120 万 U/d,维持 72~96 h,必要时延长至 5~7 d,密切监测抗凝、溶栓相关并发症。确诊恶性肿瘤患者,根据肿瘤类型及分期,选择外科手术、介入治疗或放化疗,部分肿瘤患者选择对症处理或签字出院。

2 结果

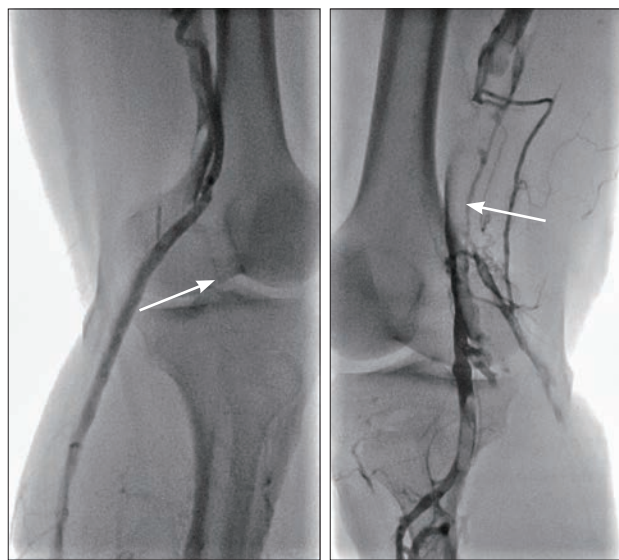
2.1 肿瘤的发生情况

342 例特发性 DVT 患者,28 例患者确诊恶性肿

瘤,占 8.2%。其中 12 例患者住院期间诊断恶性肿瘤,16 例患者在随访中诊断恶性肿瘤。28 例患者中确诊时发现远处转移 13 例,占新发现肿瘤患者 46%。主要肿瘤类型有肺癌 9 例(8 例腺癌,1 例鳞癌),急性白血病 3 例,肝脏恶性肿瘤 3 例(2 例胆管细胞癌,1 例低分化腺癌),宫颈癌 3 例,恶性淋巴瘤 2 例,膀胱癌 2 例,前列腺癌 2 例,胃癌 1 例,结肠癌 1 例,左大腿黏液腺癌 1 例,腹膜后神经源性肿瘤 1 例。

2.2 治疗效果判断

患者疗效评估:使用彩超或静脉造影复查血管通畅情况,血管完全再通为完全缓解,部分再通为部分缓解,无变化为无效。28 例肿瘤患者治疗后 DVT,5 例完全缓解,14 例部分缓解(图 1),9 例无效,其中 7 例合并肺动脉栓塞的患者,病情未继续发展。对肿瘤的处理情况,1 例患者手术切除肿瘤,2 例接受分子靶向药物治疗,4 例接受化疗与对症治疗,3 例仅接受对症治疗,18 例因患者及其家属拒绝后续治疗签字出院。对肿瘤进行干预的 10 例患者,DVT 病情得到有效控制,治疗后血栓完全缓解。



①男,38 岁,因“左下肢肿胀、疼痛 1 个月”入院,下肢静脉造影显示左下肢多发血栓形成(箭头);②经规律抗凝治疗后 1 个月出现右下肢肿胀、疼痛再次入院,下肢静脉造影显示右下肢多发静脉血栓形成(箭头),3 个月诊断急性早幼粒细胞白血病

图 1 病例介绍

2.3 随访结果

对 28 例患者随访 1 个月~4 年,平均 8.4 个月。结果显示,9 例在确诊后未治疗或拒绝后续治疗在 1 周~1 个月后死亡,占纳入研究对象 32.1%,8 例在确诊后 1 个月~1 年内死亡(28.6%),4 人在确诊后 1 年后死亡(14.3%),2 例在确诊 2 年后死亡(7.1%),1 例在化疗后 3 年死亡(3.6%),2 例手术 4 年后仍

健在(7.1%),2 例失访。

3 讨论

DVT 是恶性肿瘤患者的主要并发症之一,是仅次于恶性肿瘤本身引起患者死亡的第二位原因^[3]。大部分 DVT 患者常继发于手术、妊娠、肿瘤等,但部分患者发生 DVT 时并无明显诱因。有文献报道,首次无明显诱因 DVT 发生后,1 年内癌症的发病率为 5.06%,有半数的癌症患者在肺动脉血管成像检查肺栓塞时被诊断^[4]。

恶性肿瘤患者常存在凝血和纤溶系统的异常^[5],这不仅会导致血栓形成或出血,还与肿瘤的生长、浸润、转移及预后密切相关^[6]。恶性肿瘤细胞及其产物导致患者血液高凝状态,引起机体防御血栓形成的功能减低^[7],DVT 在不同癌症患者的发生可能由多种途径共同引起^[8]。恶性疾病的特点是出凝血不平衡,通常向促凝方向偏移,血栓并发症发生率高^[9]。本组患者纤维蛋白原升高 5 例,占 18%,纤维蛋白原降低的 10 例,占 35.6%,可能是恶性肿瘤引起凝血因子消耗过多有关。有研究通过将多种恶性肿瘤与正常对照组比较,发现 D-D 水平均明显升高^[10]。本组 28 例患者中 D-D 均不同程度升高,伴有转移的患者有 13 例,高达 46%。由此可见,特发性 DVT 与恶性肿瘤合并脏器转移存在密切联系。随着现代精准医学模式的发展,要求个体化、精细化制定 DVT 风险评估模型以及相应预防方案^[11]。

特发性血栓患者尤其是多发血栓、溶栓效果欠佳,伴凝血功能异常的患者应高度警惕恶性肿瘤发生,有必要进一步筛查^[12-13]。除去常规病史采集、体格检查、基本实验室检查和影像学检查,还应进行年龄、性别特异性癌症筛查^[14]。在未找到血栓病因之前,常规抗凝治疗,根据血栓情况,必要时行下腔静脉滤器置入术及溶栓治疗。同时临床上防治 DVT 是恶性肿瘤治疗的一个重要组成部分。一旦确诊肿瘤,目前指南均鼓励对所有恶性肿瘤患者进行静脉血栓栓塞症(VTE)风险因素评估,可用 Khorana 评分。对高血栓且低出血风险的肿瘤患者,应进行预防性抗凝治疗,药物包括预防剂量的低分子量肝素或华法林,目前证据提示低分子量肝素的长期治疗效果更佳^[15]。

本组 28 例患者在确诊恶性肿瘤前,发现 DVT 后立即进行抗凝、溶栓及下腔静脉滤器置入等治疗,19 例(67.9%)病患血栓病情获得缓解,且 7 例合并肺栓塞的患者病情未继续加重。其中 10 例(35.7%)

确诊恶性肿瘤后并对肿瘤干预的患者,仍坚持血栓治疗,DVT 病情得到有效控制,治疗后血栓完全缓解。本组大部分患者确诊恶性肿瘤时已是晚期,同时加上巨大经济负担,导致放弃治疗。因此在 DVT 患者治疗中应尽可能寻找血栓病因,了解发病机制,降低漏诊、误诊,以免延误患者治疗时机^[16]。

[参考文献]

- [1] 马 军, 吴一龙, 秦叔逵, 等. 中国肿瘤相关静脉血栓栓塞症预防与治疗专家指南(2015 版)[J]. 中国实用内科杂志, 2015, 35: 907-920.
- [2] Hussein Zadeh H, Carrier M. Occult cancer detection in patients with hemostatic disorder and venous thromboembolism[J]. Thromb Res, 2018, 163: 242-245.
- [3] 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: 338-345.
- [4] Delluc A, Ianotto JC, Tromeur C, et al. Real-world incidence of cancer following a first unprovoked venous thrombosis: results from the EPIGETBO study[J]. Thromb Res, 2018, 164: 79-84.
- [5] 王 翔, 张雨洁. 恶性肿瘤患者凝血功能异常的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24: 1325-1328.
- [6] Khosa F, Otero HJ, Prevedello LM, et al. Imaging presentation of venous thrombosis in patients with cancer[J]. AJR Am J Roentgenol, 2010, 194: 1099-1108.
- [7] Hisada Y, Geddings JE, Ay C, et al. Venous thrombosis and cancer: from mouse models to clinical trials[J]. J Thromb Haemost, 2015, 13: 1372-1382.
- [8] Hisada Y, Mackman N. Cancer-associated pathways and biomarkers of venous thrombosis[J]. Blood, 2017, 130: 1499-1506.
- [9] Falanga A, Marchetti M. Hemostatic biomarkers in cancer progression[J]. Thromb Res, 2018, 164: S54-S61.
- [10] Yu J, Li D, Lei D, et al. Tumor-specific D-dimer concentration ranges and influencing factors: a cross-sectional study[J]. PLoS One, 2016, 11: e0165390.
- [11] 张 杰, 季颖群, 张中和. 住院患者静脉血栓栓塞症风险评估[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38: 483-485.
- [12] 金英楠, 任立参, 徐 文. 多发血栓为首发症状的恶性肿瘤 3 例报告并文献复习[J]. 肿瘤防治研究, 2014, 41: 184-187.
- [13] Jara-Palmares L, Otero R, Jimenez D, et al. Validation of a prognostic score for hidden cancer in unprovoked venous thromboembolism[J]. PLoS One, 2018, 13: e0194673.
- [14] Khorana AA, Carrier M, Garcia DA, et al. Guidance for the prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolism[J]. J Thromb Thrombolysis, 2016, 41: 81-91.
- [15] 范洪玮, 向 倩, 徐 玲, 等. 149 例恶性肿瘤患者血栓发生风险因素分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34: 983-985.
- [16] 谭 瑞, 赵开飞, 石荣书, 等. 以静脉血栓栓塞症为初始表现的急性早幼粒细胞白血病 1 例[J]. 介入放射学杂志, 2019, 28: 102-103.

(收稿日期: 2019-02-26)

(本文编辑: 俞瑞纲)