

· 临床研究 ·

## 3种静脉血栓栓塞量表对住院肿瘤患者的评估比较

王晓盈,朱文字,蒲晓麟,蒋 华\*

南京医科大学附属常州第二人民医院肿瘤中心,江苏 常州 213100

**[摘要]** 目的:比较Caprini量表、Padua量表及Khorana量表对住院肿瘤患者静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)风险的评估价值。方法:选取2012年12月—2017年6月在南京医科大学附属常州第二人民医院确诊的69例肿瘤伴VTE住院患者为研究对象,同时选取69例无VTE的肿瘤住院患者为阴性对照。分别使用Caprini、Padua及Khorana量表进行评分,对VTE组的临床特征以及两组不同量表的评分结果进行统计分析。结果:两组患者的Padua量表及Caprini量表评分差异均有统计学意义( $P < 0.001$ )。两组患者的Khorana量表评分差异无统计学意义( $P = 0.647$ )。Padua量表评分的AUC面积高于Caprini量表,差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。结论:Caprini量表及Padua量表均可用于住院肿瘤患者的VTE风险评估。Padua量表简单有效,对住院肿瘤患者更为适用。

**[关键词]** 肿瘤;静脉血栓栓塞;Caprini;Padua;Khorana

**[中图分类号]** R543.6

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2019)03-375-04

**doi:**10.7655/NYDXBNS20190312

静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)是肿瘤患者的常见并发症,包括深静脉血栓(deep venous thrombosis, DVT)和肺血栓栓塞症(pulmonary embolism, PE)。约20%的VTE患者与肿瘤有关。除了肿瘤本身,手术、放化疗、抗血管生成等抗肿瘤治疗均可增加VTE的发生风险<sup>[1-2]</sup>。肿瘤患者发生VTE,不但延长住院时间,增加医疗支出,还严重影响患者的生活质量并增加死亡风险。目前临床使用VTE风险评估量表作为血栓发生风险的一种量化监测手段,对评分高危的患者给予抗凝预防。然而,至今还没有针对住院肿瘤患者的VTE风险评估量表。尽管Khorana量表是为肿瘤化疗患者设计的,但因其纳入分析的数据来自门诊肿瘤患者,对住院患者是否适用还需进一步验证。Caprini量表适用于内外科患者<sup>[3]</sup>,但因包括多项VTE高危因素,量表设计相对复杂。Padua量表相对简单,适用于内科患者的血栓风险评估。但该量表验证研究所纳入的样本量小,还需进一步大样本数据验证<sup>[4]</sup>。

目前,我国住院化疗的肿瘤患者占大多数,且肿瘤患者VTE发生有其自身特点,上述3种量表对

住院肿瘤化疗患者是否适用?各量表的评估性能有无差别?本研究拟回顾性分析Khorana、Caprini以及Padua量表对肿瘤VTE患者的评估价值,从而为住院肿瘤患者的VTE风险评估提供临床依据。

### 1 对象和方法

#### 1.1 对象

选取南京医科大学附属常州第二人民医院2012年12月—2017年6月经多普勒超声或肺动脉CT血管造影确诊的肿瘤伴VTE住院患者69例为VTE组,这些患者均接受过化疗,其中DVT 33例,PE 33例,DVT+PE 3例;男31例,女38例;肺癌23例、结直肠癌10例、胃癌9例、妇科肿瘤8例、肝胆肿瘤4例、食管癌3例、乳腺癌3例、前列腺癌3例、其他6例(胰腺癌2例、膀胱癌2例、多发性骨髓瘤1例、慢性淋巴细胞白血病1例)。年龄最大90岁,最小33岁,≥60岁49例,平均年龄(64.9±12.2)岁。同时纳入与VTE组分期、诊断相匹配的无VTE肿瘤住院患者69例作为阴性对照(无VTE组)。

#### 1.2 方法

采用回顾性病例对照方式,对69例肿瘤伴VTE住院患者以及69例无VTE肿瘤住院患者,分别采用Caprini、Padua及Khorana量表进行评分,对不同量表在两组患者中的评分结果进行分析。Caprini量

**[基金项目]** 江苏省卫生计生委项目(Z201615)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail:lygcancer@126.com

表评分0~2分中低危, ≥3分高危; Padua量表评分0~3分低危, ≥4分高危; Khorana量表评分0~2分中低危, ≥3分高危。

1.3 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件进行数据分析, 计量资料采用构成比, 组间差异性分析采用卡方检验, 计数资料服从正态性的采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 组间差异性分析采用独立样本t检验, 绘制ROC曲线下面积进行比较, 以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肿瘤VTE住院患者的基本特征

69例肿瘤VTE住院患者的基本特征详见表1。IV期患者血栓发生率最高, 占59.4%; 确诊肿瘤至血栓发生时间以3个月内比例最高, 达40.6%, >3~12个月发生率占34.8%, 12个月以后发生率降为24.6%。在美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分这方面, 3分患者占52.2%, 其次为2分患者, 占31.9%, 4分患者比例最低为15.9%。不同瘤种发生率高低排序依次为: 肺癌33.3%、结直肠癌14.5%、胃癌13.1%、妇科肿瘤11.6%、胰腺癌仅占2.9%。接受血栓药物预防患者占33.3%, 接受机械预防患者比例仅占2.9%。接受放疗、靶向治疗的患者比例分别是10.4%、17.4%。

2.2 3种量表对住院肿瘤患者的评分比较

3种量表的评分结果统计分析显示(表2): Padua量表和Caprini量表在VTE组和无VTE组的评分上差异均有统计学意义( $P < 0.001$ ), VTE组Padua评分和Caprini评分均高于无VTE组, 而Khorana量表在两组评分中未见统计学差异( $P=0.647$ )。进一步对不同量表评估VTE的ROC曲线下面积进行比较(表3): Padua量表和Caprini量表对住院肿瘤患者VTE风险评估的ROC曲线下面积均有统计学意义( $P$ 均 $< 0.001$ ), Khorana量表对住院肿瘤患者VTE风险评估的ROC曲线下面积无统计学意义( $P=0.906$ )。组间差异的ROC曲线见图1, Padua量表的曲线下面积高于Caprini量表, 差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。

表1 肿瘤VTE住院患者的临床特征

指标	例数	百分比(%)
肿瘤分期		
I期	1	1.5
II期	13	18.8
III期	14	20.3
IV期	41	59.4
确诊肿瘤至血栓发生时间		
≤3个月	28	40.6
>3~12个月	24	34.8
>12个月	17	24.6
ECOG评分		
2分	22	31.9
3分	36	52.2
4分	11	15.9
瘤种		
肺癌	23	33.3
结直肠癌	10	14.5
胃癌	9	13.1
妇科肿瘤	8	11.6
其他	19	27.5
药物预防	23	33.3
机械预防	2	2.9
放疗	7	10.4
靶向治疗	12	17.4

表2 3种量表在住院肿瘤患者中的评分比较

量表	无VTE组	VTE组	t值	P值
Padua	3.52 ± 1.03	5.38 ± 1.80	7.418	<0.001
Caprini	4.64 ± 1.30	5.75 ± 1.83	4.117	<0.001
Khorana	1.38 ± 0.86	1.48 ± 1.12	0.459	0.647

3 讨论

肿瘤与VTE密切相关, 肿瘤细胞不仅可以产生凝血酶, 还可以通过刺激内皮细胞及单核细胞产生促凝因子, 导致血液呈高凝状态; 肿瘤本身压迫周围血管又进一步导致静脉血流缓慢甚至瘀滞; 手术、化疗、抗血管生成等治疗则通过损伤血管内皮而激活凝血系统, 上述因素共同促进了肿瘤相关VTE的发生。在此基础上对肿瘤VTE患者的基本特征进行了分析, 数据显示肿瘤分期与血栓发生率

表3 3种量表评估住院肿瘤患者VTE风险的ROC曲线下面积

量表	AUC	SE	P值	95%CI	Z值 <sup>a</sup>	P值 <sup>a</sup>
Padua	0.820	0.037	<0.001	0.748~0.892	2.386	<0.001
Caprini	0.681	0.045	<0.001	0.593~0.769		
Khorana	0.508	0.075	0.906	0.362~0.654		

a: Z值表示Padua量表与Caprini量表曲线下面积比较,  $P < 0.001$ 。

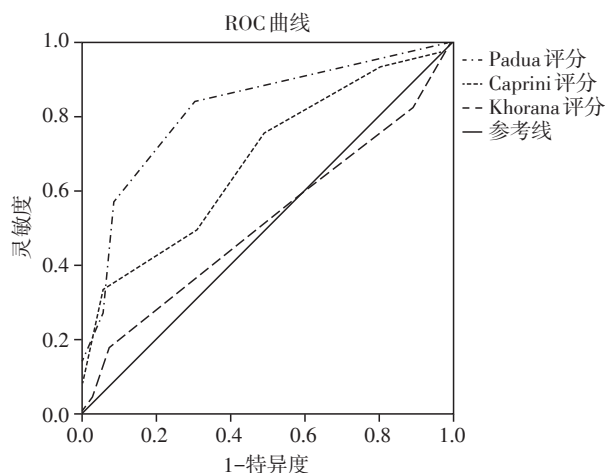


图1 3种量表评估住院肿瘤患者VTE风险的ROC曲线

成正比,随分期增加,VTE发生率明显升高。Khorana量表中将胃、胰腺、脑划分为VTE风险非常高的肿瘤类型,而本研究中VTE发生率最高的是肺癌(33.3%),其次为结直肠癌(14.5%),胃癌仅占第3位(13.1%),胰腺癌仅有2例(2.9%),无原发脑肿瘤患者。认为造成这种差异的可能原因是:Khorana量表所确定的VTE风险非常高的肿瘤类型仅是从瘤种角度评价,而本研究中肿瘤患者继发VTE是多个高危因素共同作用的结果。

一般情况下,患者体能评分越差,卧床时间越长,血栓发生风险越高。本研究数据显示ECOG 3分患者血栓发生比例达52.2%,而ECOG 4分患者比例仅占15.9%,考虑与较多ECOG 4分肿瘤患者放弃进一步诊治或转当地医院姑息治疗有关。在所有肿瘤VTE患者中,接受物理预防及药物预防的比例分别为2.9%和33.3%,提示临床医护人员仍需进一步强化VTE的防治理念。与既往临床研究结果一致<sup>[2]</sup>,确诊肿瘤3个月内VTE发生率最高,考虑与接受手术及抗肿瘤治疗有关,提示确诊肿瘤后以及治疗过程中均应及时进行量表评估,对高危患者给予个体化VTE防治措施。

VTE是肿瘤患者死亡的第2大病因,仅次于因肿瘤死亡<sup>[1]</sup>,同时VTE又是一种最有可能预防的疾病。CONKO-004研究表明低分子肝素能有效降低肿瘤化疗患者的血栓发生风险<sup>[5]</sup>。尽管该研究并未将纳入人群按血栓发生风险进行分层,但仍得出有统计学意义的阳性结论。可以设想,如果能将肿瘤患者按血栓发生风险进行分层,并给予相应预防措施,从而实现个体化诊疗,不仅是临床实践的需要,而且能在降低VTE发生风险的同时降低医疗费用支出、减少不必要的抗凝相关并发症。因而如何科

学评估肿瘤患者的血栓发生风险并给予针对性的防治措施是临床研究的重要问题。

VTE的发生常继发于多种危险因素,难以具体量化,在此基础上多项临床研究总结出目前常用的几种VTE风险评估量表,包括Caprini、Padua及Khorana等。每种量表的设计都有其最佳应用人群。然而,目前并没有针对住院肿瘤患者的VTE风险评估量表,而且肿瘤患者发生VTE有其自身特征,因此,上述量表对住院肿瘤患者是否适用仍需进一步探讨。本研究针对这一问题对Caprini、Padua及Khorana量表进行了比较。Caprini量表相对成熟,对内外科患者尤其是外科患者较为适用,涵盖了恶性肿瘤、手术等肿瘤相关高危因素。Padua量表则更侧重于内科患者的VTE风险评估,被2015年《内科住院患者静脉血栓栓塞症预防中国专家建议》推荐使用<sup>[6]</sup>。它不仅包含肿瘤本身,而且将肿瘤放疗化疗归为VTE的高危因素。本研究数据显示:Caprini量表和Padua量表均可用于住院肿瘤患者的VTE风险评估。其中,Padua量表的ROC曲线下面积大于Caprini量表,差异有统计学意义( $P < 0.001$ ),可认为Padua量表对住院肿瘤患者VTE的评估价值高于Caprini量表。同时,Caprini量表因涵盖多项内外科高危因素,临床应用相对复杂,且未包括放疗化疗等因素,而Padua量表相对简单,因而对住院肿瘤患者更为适用。

作为现有的针对肿瘤门诊化疗患者的VTE风险评估量表,Khorana量表在本研究中未显示出确切的评估价值。可能原因是接受门诊化疗的肿瘤患者体能评分相对较好,而本研究中 $ECOG \geq 3$ 分的肿瘤血栓患者占比高达68.1%。同时该量表并不包括患者基础疾病等VTE高危因素,因而对伴有多种VTE高危因素的住院肿瘤患者并不适用。其次,该量表将瘤种分为非常高风险肿瘤类型(包括胃、胰腺、脑)以及高风险肿瘤类型(包括肺、淋巴、消化道、膀胱、睾丸、肾),而前列腺癌、乳腺癌、妇科肿瘤等则未纳入量表。临床上未接受化疗的肿瘤患者以及未纳入量表的瘤种患者也会发生VTE,提示Khorana量表的适用人群范围相对较小。近年来随着量表的广泛应用,有文献对Khorana量表的可行性提出了质疑。Abdel-Razeq等<sup>[7]</sup>使用Khorana量表对156例接受化疗的肿瘤VTE患者进行了评估,高危患者仅有31例(占比19.9%),而中危患者高达81例(占比51.9%),低危患者有44例(占比28.2%)。Rupamatysek等<sup>[8]</sup>和van Es等<sup>[9]</sup>也分别报道了Khorana量表用于淋巴瘤以及胰腺癌患者VTE风险评估的敏感



性欠佳,进一步表明Khorana量表的适用人群有待进一步确认。在此基础上,最近Gerotziafas等<sup>[10]</sup>提出了COMPASS-CAT量表,该量表纳入了更多肿瘤相关高危因素,包括使用蒽环类药物或内分泌治疗、确诊肿瘤≤6个月、中心静脉导管、肿瘤分期、心血管高危因素、近期急性疾病住院史、VTE既往史以及血小板计数。初步研究表明该量表的灵敏度和特异度良好,进一步验证研究正在进行中,期待它能为住院肿瘤患者的VTE预防提供一个更好选择。

综上所述,本研究证明Khorana量表对住院肿瘤患者并不适用;而Caprini量表及Padua量表均可用于住院肿瘤患者的VTE风险评估,其中Padua量表相对简单有效,因而更为适用。临床医师在诊断治疗肿瘤患者的过程中,应使用合适的量表对VTE的风险进行动态评估,并根据评估结果给予相应预防措施,以最大程度减少VTE的发生。

[参考文献]

[1] 中国临床肿瘤学会肿瘤与血栓专家共识委员会. 肿瘤相关静脉血栓栓塞症的预防与治疗中国专家指南(2015版)[J]. 中国肿瘤临床, 2015, 42(20): 979-991

[2] Ay C, Pabinger I, Cohen AT. Cancer-associated venous thromboembolism: Burden, mechanisms, and management [J]. Thromb Haemost, 2017, 117(2): 219-230

[3] Sterbling HM, Rosen AK, Hachey KJ, et al. Caprini risk , model decreases venous thromboembolism rates in thoracic surgery cancer patients [J]. Ann Thorac Surg, 2018, 105 (3): 879-885

[4] Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in

nonsurgical patients antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines [J]. Chest, 2012, 141(2, S): E195S-E226S

[5] Pelzer U, Opitz B, Deuschinoff G, et al. Efficacy of prophylactic low-molecular weight heparin for ambulatory patients with advanced pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-004 trial [J]. J Clin Oncol, 2015, 33 (18) : 2028-2034

[6] 《内科住院患者静脉血栓栓塞症预防的中国专家建议》写作组. 内科住院患者静脉血栓栓塞症预防中国专家建议[J]. 中华老年医学杂志, 2015, 34(4), 345-352

[7] Abdel-Razeq H, Mansour A, Saadeh SS, et al. The application of current proposed venous thromboembolism risk assessment model for ambulatory patients with cancer [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2018, 24(3): 429-433

[8] Rupa-Matysek J, Gil L, Kaźmierczak M, et al. Prediction of venous thromboembolism in newly diagnosed patients treated for lymphoid malignancies: validation of the Khorana risk score [J]. Med Oncol, 2017, 35(1): 5

[9] van Es N, Franke VF, Middeldorp S, et al. The Khorana score for the prediction of venous thromboembolism in patients with pancreatic cancer [J]. Thromb Res, 2017, 150: 30-32

[10] Gerotziafas GT, Taher A, Abdel-Razeq HA, 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

[收稿日期] 2018-06-07

