

• 国外医学报道 •

乳腺癌术后静脉血栓栓塞的发生及预防

静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE) 包括深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)和肺栓塞(pulmonary embolism, PE),是肿瘤患者的常见并发症和死亡原因。癌症患者 VTE 的年发生率约为 0.48%,是普通人群的4倍。这一方面可能与肿瘤导致的血液高凝状态有关,另一方面则与患者接受的治疗(包括手术、化疗、激素治疗、放射治疗及留置中心静脉导管)有关。腹盆腔肿瘤患者术后发生 VTE 的风险评估体系已经建立,但乳腺癌术后的 VTE 风险尚未确定,预防措施亦不完善。为此,美国得克萨斯大学安德森癌症中心肿瘤外科对 2000 年 1 月 1 日至 2003 年 9 月 30 日手术的乳腺癌患者按标准化临床路径治疗,尽可能降低个体治疗的差异,以明确术后 60 d 内 VTE 的发病率,探讨 VTE 的预防措施。

该回顾性研究共入组患者 3898 例,均已确诊或疑诊乳腺癌并依据标准化临床路径完成手术和其他治疗。全部患者于麻醉时开始应用膝长型抗血栓弹力袜和小腿间歇充气加压装置;术后嘱患者早期下床活动,卧床时则继续应用弹力袜和气压装置。观察全部患者的一般资料和手术情况;记录术后 60 d 内发生 VTE 患者的影像学资料(包括彩色多普勒超声检查、胸部 CT、肺通气/灌注扫描、计算机肺血管造影等),乳腺癌治疗方案以及血液系统用药史, VTE 的诊断和治疗方法及栓塞部位同样需要记录。

研究期间安德森癌症中心对 3898 例患者行手术 4416 例次,主要为乳腺区段切除术+前哨淋巴结活检,约 18%的患者加行一期乳房再造。术后 60 d 内共 7 例患者出现 VTE,发生率 0.16%(按手术台次计)。7 例患者均为女性,均在全麻状态下完成手术,手术时间平均为 278 min,与行相同手术而未出现静脉血栓患者的手术时间无明显差别(256 min, $P=0.70$),而大于全部病例的总平均手术时间,但差异未达到统计学意义(186 min, $P=0.15$)。从手术至确诊 VTE 的中位时间为 14 d(2~60 d, 平均 22 d)。此 7 例患者中 3 例仅出现 DVT,表现为下肢肿胀和(或)疼痛,经 X 线摄片确诊;3 例仅出现 PE,其中 2 例表现为呼吸困难和胸膜炎性胸痛,1 例仅表现为呼吸困难。此 3 例患者均有胸部放射影像学证据,而下肢超声检查未见深静脉血栓的形成;

另有 1 例患者同时诊断为 DVT 和 PE。4 例发生 PE 的患者无 1 例在围手术期行中心静脉插管,亦未使用机械通气。全部患者确诊 VTE 后首先连续静脉输注普通肝素或低分子质量肝素(依诺肝素或达肝素),而后除 1 例复发性乳腺癌患者以皮下注射肝素维持外,其余 6 例均改为口服华法林长期治疗。经抗凝治疗 4~18 月(中位时间 11 月),无 1 例出现 VTE 复发,无 1 例因 VTE 死亡。

1994 年 Clahsen 等曾观察欧洲癌症治疗研究组织乳腺癌辅助治疗试验 10854(EORTC 10854)中部分患者出现静脉血栓的情况,发现乳腺癌术后 6 周内 VTE 的总发病率为 0.8%,去除其中血栓性浅静脉炎所占比例,VTE 的真实发病率为 0.3%(按人次计);同时发现,行乳房切除术患者和绝经后患者的 VTE 发病率高,分别为 2.3%和 2.0%。而安德森癌症中心的研究结果显示,经术中和术后早期应用弹力袜和气压装置,乳腺癌患者术后 60 d 内 VTE 的发生率仅为 0.16%;手术时间长、手术操作复杂的患者具有 VTE 的高危倾向,但数据无统计学意义。分析其 VTE 发病率低的原因,可能涉及以下几个方面:第一,遗漏了亚临床 VTE 患者,而此部分患者可能达到全部 VTE 患者的 60%;第二,该试验随访时间最低 60 d,随访率约 95%,失访患者的数据可能影响试验结果;第三,标准化临床路径,包括早期下床活动和机械装置的应用,可能对 VTE 的预防发挥了积极作用。

安德森癌症中心的 7 例 VTE 患者中,病理分期 0 期 1 例(导管原位癌),I~III 期各 2 例,VTE 发病率与肿瘤分期无相关性。这一结果与 20 世纪 90 年代 Clahsen、Levine 及 Saphner 等的研究相同。但上述研究均病例数少,不能充分说明 VTE 与肿瘤分期的关系。

关于肿瘤外科患者 VTE 的具体预防措施仍存在争议。围手术期未行预防性抗凝治疗的患者,其 DVT 发病率为 20%~40%,致命性 PE 的发病率约 1%;而常规应用小剂量普通肝素(5000 U,皮下注射,2~3 次/日)能够将 DVT 发病率降至 8%,PE 发病率降至 0.01%;低分子质量肝素亦有同样效果。需要注意的是,乳腺癌患者围手术期应用肝素可使术后出血和血肿形成的风险增加 2~3 倍,因此,更多的外科医师倾向于选择弹力袜和(或)间歇气压装置来预防术后静脉血栓形成。多项研究显示,机械装置对肿瘤手术后 VTE 的预防价值与低分子质量肝素相同,但不会增加出血等并发症的发生。

肿瘤患者术后 VTE 的治疗尚未形成临床共识。安德森癌症中心对全部 VTE 患者均施行长期抗凝治疗(至少 4 月),治疗期间未再有血栓栓塞复发。但该研究病例数过少,不能据此确定 VTE 的最佳治疗方案和疗程。有研究

者推荐在肿瘤活跃期或行抗肿瘤治疗期间即可开始抗凝治疗,但此观点也未得到广泛认可。

总之,安德森癌症中心的研究显示,术后早期活动联合应用弹力袜和间歇气压装置可显著减少乳腺癌患者术后静脉血栓栓塞的发生。因此,不推荐对物理预防 VTE 的患者再施行系统的化学预防治疗。

(赵彬 摘译 范林军 审校)

(收稿日期:2008-12-31)

(本文编辑:罗承丽)

赵彬 摘译. 乳腺癌术后静脉血栓栓塞的发生及预防[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版,2009,3(3): 363—365.