

肿瘤相关静脉血栓栓塞症预防与治疗指南(2019 版)

中国临床肿瘤学会肿瘤与血栓专业委员会

关键词 静脉血栓栓塞症 肺血栓栓塞症 深静脉血栓形成 治疗 预防
doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2019.13.765

肿瘤相关静脉血栓栓塞症(tumor-associated venous thromboembolism, TAVTE)指恶性肿瘤患者合并静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE),发病率为4%~20%。流行病学研究分析发现,在所有首次发生VTE的病例中20%~30%和肿瘤相关;而肿瘤症患者VTE的发生率比非肿瘤患者高4~7倍,且呈逐年上升趋势。肿瘤患者发生VTE的累积发生率为1%~8%。VTE为肿瘤的重要并发症之一,也是导致肿瘤患者死亡的原因之一。

肿瘤患者为VTE发生的高危人群。国外循证医学研究发现,在肿瘤患者中VTE形成风险升高4.1倍,而在接受化疗的患者中则升高6.5倍。在所有VTE患者中,肿瘤患者占20%,其中接受化疗的患者约占所有VTE患者的13%^[1-3]。为此,2010年国内首先由中国临床肿瘤学会(CSCO)及哈尔滨血液病肿瘤研究所制定了《肿瘤相关静脉血栓栓塞症的预防与治疗专家共识》。2014年8月专家组对该共识进行修订,制定了《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)》^[4],引起肿瘤界相关医护研

人员的重视,成为肿瘤VTE防治的指导性文献。

为加强对肿瘤患者的VTE防治工作,提高肿瘤患者的生存率,结合美国国立综合癌症网络(NCCN)和国际血栓与止血学会(ISTH)相关指南更新,采纳国内临床肿瘤及血液学和止血血栓专家对肿瘤患者VTE的发生率、危险因素、预防方法与治疗原则的更新建议,最终形成中国肿瘤相关静脉血栓栓塞症预防与治疗指南(2019版),供临床肿瘤医师参考。

2019版指南更新要点:1)增加了导管相关血栓的诊治流程;2)抗凝药物推荐中,增加了口服直接Xa因子抑制剂(如利伐沙班)。

1 VTE 的诊断

1.1 深静脉血栓

深静脉血栓(deep venous thrombosis, DVT)典型的临床症状包括疼痛、静脉血栓形成的同侧下肢远端水肿和沉重或锁骨上区水肿,但并非所有病例均存在下述症状(图1和表1~2)。

1.2 浅表血栓性静脉炎

浅表血栓性静脉炎的诊断主要根据临床症状(如触痛、红斑、浅静脉相关性坚硬条索)和超声检查DVT的阴性结果。诊断流程与DVT诊断相同。症状进展期间,应进行随访影像学评价。

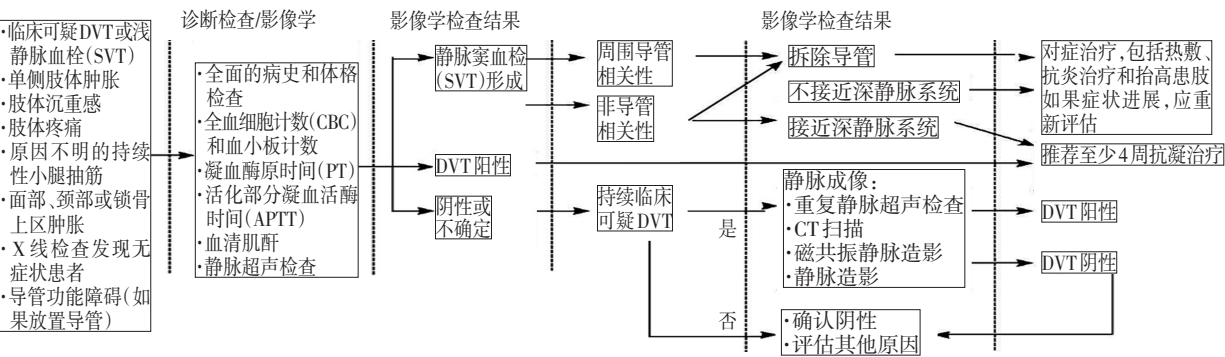


图1 DVT和浅静脉血栓的诊断流程

表1 常用影像学检查方法(按优先顺序排列)

检查方法	主要作用	备注
多普勒超声检查	初步诊断DVT的首选影像学方法	血管加压检查评估更权威
CT静脉成像	用于下肢主干静脉或下腔静脉血栓的诊断	-
磁共振成像	评价盆腔静脉和腔静脉	-
静脉造影	DVT诊断的金标准,但临床使用有限	有创性检查,应严格掌握适应证

表2 常用实验室检测指标

检查方法	主要作用	备注
D-二聚体	排除DVT的可能性,不能用于 敏感性高,特异性差 确诊	
蛋白C/S活性测定	活性下降时可考虑患者具有 高凝风险	-

1.3 肺栓塞

肺栓塞(pulmonary embolism, PE)典型的临床症状包括不明原因的呼吸急促、胸痛、心动过速、情绪不安、呼吸急促、晕厥、血氧饱和度下降,但并非所有PE均存在上述临床典型症状(图2和表3~4)。

2 VTE的治疗

抗凝治疗为VTE治疗的基础。在诊断为VTE后,无抗凝禁忌证的情况下应立即进行抗凝治疗。可用药

物包括肠外抗凝剂[普通肝素(UFH)、低分子肝素(LMWH)、磺达肝癸钠(fondaparinux)],华法林以及口服直接Xa因子抑制剂(如利伐沙班),详细介绍可参见VTE治疗中的抗凝药物(2.5)。肿瘤DVT患者应接受3~6个月以上的抗凝治疗,而合并PE的患者应接受6~12个月以上的治疗。对于患有活动性肿瘤或持续危险因素的患者,应考虑无限期抗凝^[5-7]。

2.1 DVT的治疗

肿瘤DVT患者无抗凝治疗禁忌证,应在确诊DVT后立即启动抗凝治疗。同时,使用溶栓药物可促进血栓溶解,有助于减少长期并发症,如血栓后综合征(post-thrombotic syndrome, PTS)。可用的溶栓药物包括尿激酶、链激酶,以及新型重组组织型纤溶酶原激活剂如阿替普酶、瑞替普酶和替奈普酶。需要注意的是,溶栓药物有增加出血并发症的可能性。

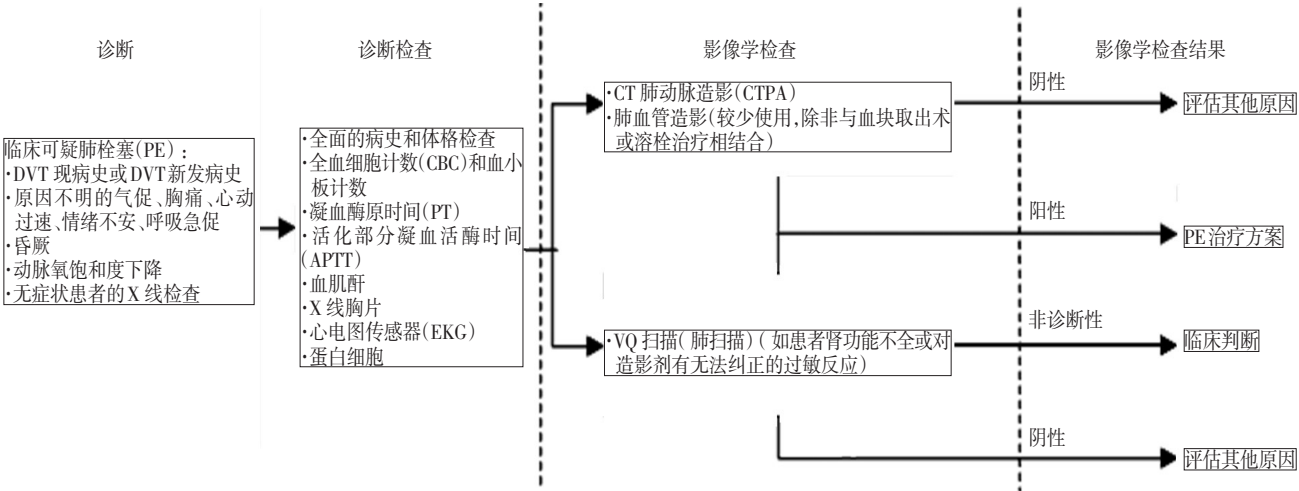


图2 PE的诊断流程

表3 常用影像学检查方法(按优先顺序排列)

检查方法	主要作用	备注
CT肺动脉造影(CTPA)	确诊PE的首选检查方法	对PE诊断的敏感性和特异性均较高,且无创、便捷
核素肺通气/灌注(V/Q)显像	优先应用于临床可能性低的门诊患者、年轻患者(尤其是女性患者)、妊娠、对造影剂过敏和严重的肾功能不全等患者	在结果判定上较为复杂,需密切结合临床进行判读
磁共振肺动脉造影(MRPA)	可以直接显示肺动脉内的栓子及PE所致的低灌注区,无辐射、不使用含碘造影剂,适用于肾功能严重受损、对碘造影剂过敏或妊娠患者	对仪器和技术要求高,检查时间长,对肺段以下水平的PE诊断价值有限
肺动脉造影	PE诊断的金标准,但临床使用有限	有创性检查,应严格掌握适应证

表4 常用实验室检测指标及其他

检查方法	主要作用	备注
D-二聚体	排除PE的可能性,不能用于确诊	敏感性高,特异性差
血浆肌钙蛋白	升高提示急性PE患者预后不良	-
脑钠肽(BNP)和N-末端脑钠肽前体(NT-proBNP)	可用于评估急性PE的预后	-
心电图	大多数病例表现为非特异性的心电图异常,有助于预测急性PE不良预后	-
胸部X线片	有助于诊断合并症或有相似临床表现的疾病,也有助于解释肺通气/灌注扫描的结果	-

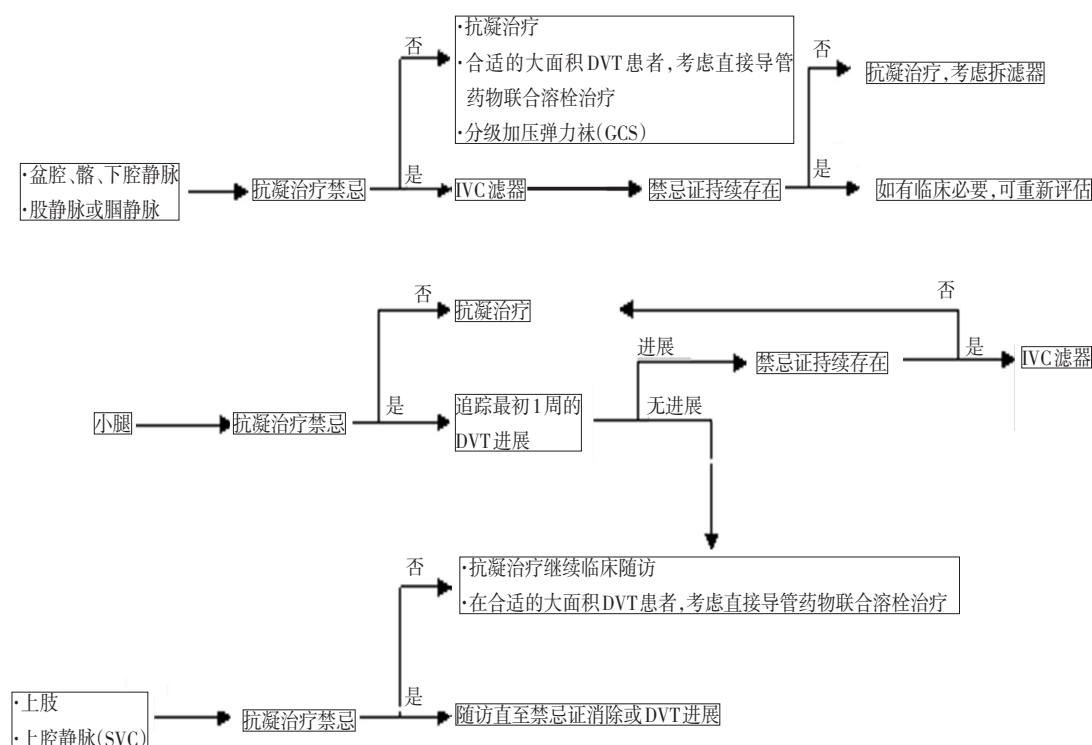
对于有抗凝治疗绝对禁忌证的急性近端下肢 DVT 或 PE 患者,应考虑下腔静脉(inferior vena cava, IVC)滤器放置^[8-11]。由于滤器长期置入可导致 IVC 阻塞和较高的 DVT 复发率等并发症,为减少这些远期并发症,建议首选可回收或临时滤器,待发生 PE 的风险解除后取出滤器。DVT 的治疗见图 3。

2.2 PE 的治疗

无抗凝治疗禁忌证的患者,一旦确诊 PE,应立即启动抗凝治疗;诊断 PE 的同时或一旦获得相关数据,应立即进行风险评估。美国胸科医师学会(ACCP)指南建议在选定的患者中使用溶栓治疗,如 PE 伴有低血压或血

流动力学不稳定,且无高出血风险者。

溶栓(局部或全身给药)绝对禁忌证包括:结构性颅内疾病、出血性脑卒中病史、3 个月内缺血性脑卒中、活动性出血、近期脑或脊髓手术、近期头部骨折性外伤或头部损伤、出血倾向(自发性出血)。相对的溶栓禁忌证包括:年龄>75 岁、收缩压>180 mmHg、舒张压>110 mmHg、近期非颅内出血、近期侵入性操作、近期手术、3 个月或以上缺血性脑卒中、口服抗凝药物(如华法林)、创伤性心肺复苏、心包炎或心包积液、糖尿病视网膜病变、妊娠。



1)导管直接溶栓治疗的标准治疗方案包括尿激酶(12~18)万 U/h,重组阿替普酶(rtPA)0.5~1.0 mg/h,重组瑞替普酶0.25~0.75 U/h 或替奈普酶0.25~0.50 mg/h;2)DVT 治疗疗程至少 3~6 个月

图3 DVT 的治疗

对于有禁忌证的 PE 患者或溶栓后不稳定的患者,可考虑使用导管或手术取栓术和溶栓治疗。此外,这类患者可以考虑使用 IVC 滤器^[12]。对于抗凝无效的 PE 患者(2B 类),非依从性抗凝治疗的患者(2B 类),心脏或肺功能障碍患者复发 PE 严重到可导致危及生命,以及有多发 PE 和慢性血栓栓塞性肺动脉高压的患者(2B 类)也应考虑使用 IVC 滤器(2B 类)。由于滤器长期置入可导致 IVC 阻塞和较高的 DVT 复发率等并发症,为减少这些远期并发症,建议首选可回收或临时滤器,待发生 PE 的风险解除后取出滤器。PE 严重指数简化版(sPESI)见表 5。PE 的治疗见图 4。

2.3 浅表血栓性静脉炎的治疗

推荐消炎药、热敷及抬高患肢作为浅表性血栓性静脉炎的初期治疗。对于血小板计数<(20~50)×10⁹/L 或严重血小板功能障碍的患者,应避免使用阿司匹林和非甾体抗炎药(NSAID)。

表5 PE 严重指数简化版(sPESI)

预测因素	评分(分)
年龄(>80 岁)	1
心力衰竭病史	1
脉搏≥110 次/min	1
动脉氧饱和度<90%	1
收缩压<100 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)	1
肿瘤病史	1

抗炎药物仅推荐用于浅表性血栓性静脉炎的对症治疗,而不作为 DVT 的预防性治疗。对于简单的、自限性浅表血栓性静脉炎,不建议预防性抗凝治疗。对于症状恶化的浅表血栓性静脉炎患者或累及邻近大隐静脉与股总静脉交界处大隐静脉近心端的患者,应考虑抗凝治疗(如至少 4 周静脉注射普通肝素或低分子肝素)。静脉用药应急治疗后可以选择过渡到口服抗凝药物。

2.4 导管相关血栓的治疗

发现临床疑似导管相关血栓(症状可为单侧肢体肿胀、锁骨上间隙或颈部疼痛或导管功能障碍等),可通过静脉超声、CT 静脉成像、MRI 静脉成像或 X 线静脉成像进行确诊。对于确诊的导管相关血栓,可以参考图 5 的流程进行治疗。在导管相关血栓治疗的过程中,导管移除不是必需的^[13]。

2.5 抗凝药物

2.5.1 肠外抗凝剂(UFH、LMWH 或 fondaparinux)
肠外抗凝剂可用于急性期抗凝,治疗时间至少应为 5~7 天。在长期治疗近端 DVT 或 PE 的前 6 个月内,可考虑使用 LMWH 单药治疗,但也需要考虑患者偏好,用药的可行性和费用等问题。由于在肿瘤患者中未评估过使用时间超过 6 个月的 LMWH,因此对于

需要更长时间抗凝治疗的患者应考虑转为口服抗凝药物治疗。

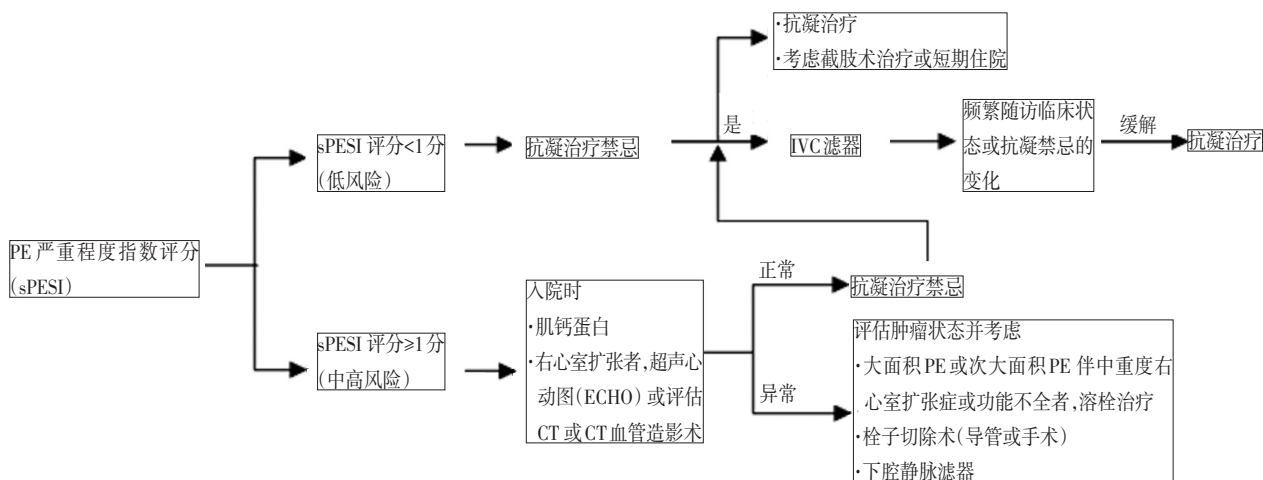
2.5.2 口服直接 Xa 因子抑制剂 口服直接 Xa 因子抑制剂利伐沙班具有治疗窗宽,无需常规凝血功能监测的优势,是抗凝治疗的首选单药治疗方案之一,从急性期即可开始使用。此推荐是基于 SELECT-D 研究结果^[14],同样的推荐也出现在 NCCN、美国临床肿瘤协会(ASCO)和 ISTH 相关指南中^[13,15-16]。利伐沙班的治疗推荐剂量是前 3 周剂量为 15 mg,每日 2 次,之后维持治疗及降低 DVT 和 PE 复发风险的剂量为 20 mg,每日 1 次。

2.5.3 华法林 华法林可用于 VTE 肿瘤患者的长期抗凝治疗,在使用时应该有至少 5 天的肠外抗凝剂过渡期,在此期间肠外抗凝剂与华法林重叠使用,直至患者国际标准化比值(INR)达到 2~3。为确保华法林使用的疗效和安全性,必须要定期监测 INR。

注:对于出血风险较高的肿瘤患者推荐使用 LMWH,特定的口服直接 Xa 因子抑制剂是可替换方案。出血风险较高的患者人群包括:原发病灶完整的胃肠道癌;泌尿生殖道、膀胱和肾盂输尿管高出血风险肿瘤;活动性胃肠道黏膜异常(如十二指肠溃疡、胃炎、食管炎或结肠炎)患者^[15]。

3 VTE 的预防

预防 VTE 的流程见图 6。



1)阿替普酶(t-PA)50 mg 或 100 mg,静脉滴注 2 h 以上,是适合溶栓治疗的 PE 患者推荐溶栓疗法;2)PE 治疗疗程至少 6~12 个月

图 4 PE 的治疗

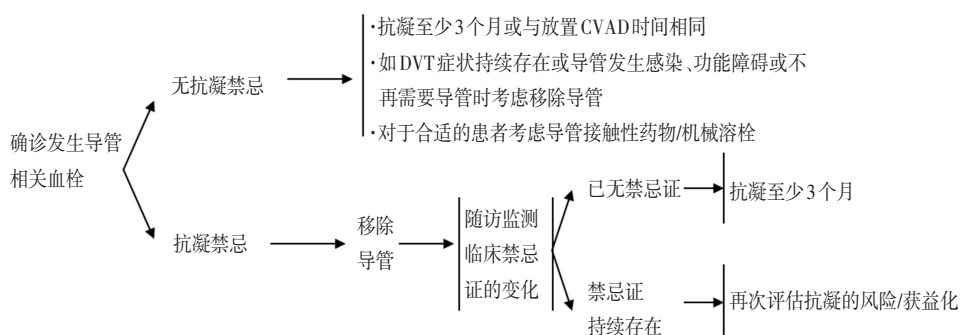


图 5 导管相关血栓的治疗

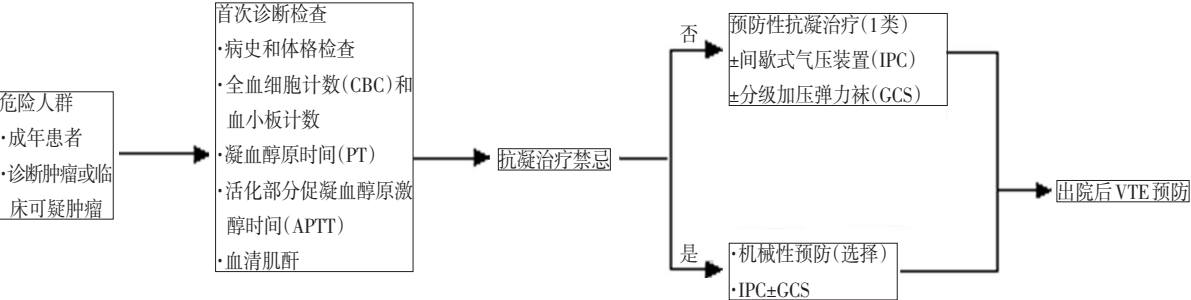


图6 预防VTE的流程图

3.1 住院患者

建议对所有诊断为活动性肿瘤或临床怀疑患有肿瘤并且没有此类治疗禁忌证的住院患者进行预防性抗凝治疗,见表6。

表6 抗凝治疗预防方法和适应证

预防方法	适用证
药物预防	无药物抗凝禁忌
机械预防	存在抗凝禁忌,且无机械性预防禁忌证(如外周动脉疾病、开放性伤口、充血性心力衰竭、急性浅表静脉炎或DVT等)

3.2 门诊患者

出院后患者和下床活动的高危肿瘤患者的VTE

预防见图7。

建议对VTE风险较高的外科肿瘤手术患者进行4周的抗凝以预防血栓事件。VTE风险较高的外科肿瘤患者的特征包括行消化道恶性肿瘤手术的患者、有VTE病史的患者、麻醉时间≥2 h、晚期疾病、围手术期卧床休息几天或更长时间以及年龄≥60岁患者。手术后4周抗凝预防可减少50%以上血栓事件。

对于患有多发性骨髓瘤的患者,专家组推荐基于国际骨髓瘤工作组发布的风险评估模型来确定预防策略。LMWH(如依诺肝素40 mg/d)或剂量调整的华法林(INR 2~3)推荐用于多发性骨髓瘤患者预防VTE的发生(表7)。

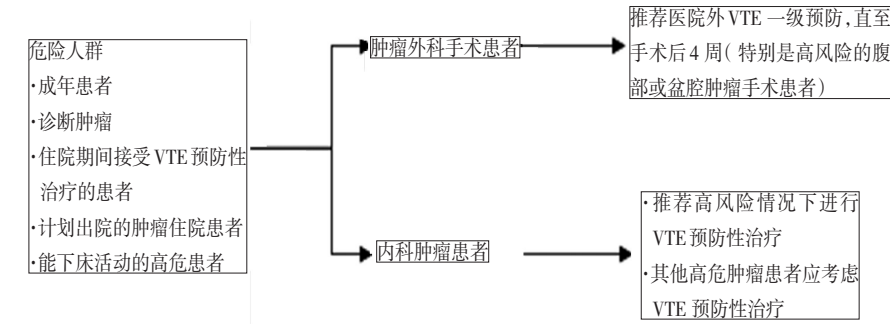


图7 VTE预防流程图

表7 多发性骨髓瘤患者的VTE预防

危险因素	推荐
个体危险因素	无危险因素或仅1项个体危险因素/骨髓瘤相关危险因素: •阿司匹林81~325 mg/d ≥2种个体危险因素/骨髓瘤相关危险因素: •LMWH(相当于依诺肝素40 mg/d),或 •足剂量华法林(目标INR 2~3)
骨髓瘤相关危险因素	
•肥胖(BMI≥30 kg/m ²)	
•既往VTE	
•中心静脉通路或起搏器	
•相关疾病:心脏病,慢性肾脏病,糖尿病,急性感染,制动	
•手术:一般手术,任何麻醉,创伤	
•使用促红细胞生成素	
骨髓瘤治疗	采用骨髓瘤相关治疗: •LMWH(相当于依诺肝素40 mg/d),或 •足剂量华法林(目标INR 2~3)
•骨髓瘤诊断	
•高黏血症	
•高剂量地塞米松(≥480 mg/月)	
•多柔比星	
•多药联合化疗	

对于VTE高风险的门诊化疗肿瘤患者(基于Khorana风险评估3分或更高)可以考虑进行VTE预防。最新CASSINI研究显示,对于血栓高风险的门诊癌症患者(Khorana评分 ≥ 2 分),服用利伐沙班10 mg,每日1次,可较安慰剂显著减少VTE和VTE相关死亡的发生(2.6% vs. 6.4%, HR=0.40, 95%CI:0.2~0.8, $P=0.007$);同时并不增加大出血的发生率(2.0% vs. 1.0%, HR=1.96, 95%CI:0.59~6.49, $P=0.265$)^[17]。基于CASSINI研究,最新的ASCO肿瘤血栓指南和ISTH指南均推荐在起始化疗,对起始化疗、Khorana评分 ≥ 2 分、无药物间相互作用且无出血高风险(如胃肠道肿瘤)的门诊肿瘤患,建议采用利伐沙班作为血栓一级预防^[18]。VTE的Khorana风险评估标准见表8。

表8 VTE的Khorana风险评估模型(2014年)

项目	危险评分(分)
胃癌或胰腺癌	2
肺、淋巴、妇科、膀胱或睾丸肿瘤	1
血小板计数 $\geq 350 \times 10^9/L$	1
血红蛋白 $< 100 g/L$	1
白细胞计数 $> 11 \times 10^9/L$	1
体质量指数 $\geq 35 kg$	1

Khorana评分:0分,低危;1~2分,中危; ≥ 3 分,高危

4 抗凝禁忌与出血管理

4.1 抗凝治疗的禁忌

- 近期中枢神经系统(CNS)出血、颅内或脊髓高危出血病灶

- 活动性出血(大出血):24 h内输血超过2 U
- 慢性、有临床意义的可测量出血 $> 48 h$
- 血小板减少症(血小板计数 $< 50 \times 10^9/L$)
- 血小板严重功能障碍(尿毒症、用药、再生障碍性贫血)
- 近期进行出血风险很高的大型手术
- 凝血障碍性基础疾病
- 凝血因子异常(如Ⅷ因子缺乏症,严重肝病)
- 凝血酶原时间(PT)或活化部分凝血活酶时间(APTT)升高(狼疮抑制剂除外)
- 腰麻或腰椎穿刺
- 高危跌倒(头部创伤)

4.2 出血管理

一旦患者在抗凝过程中发生出血,应首先询问抗凝药物的末次使用时间;采血测肌酐清除率、血红蛋白;快速评估凝血状态,甚至药物血浆浓度(如可能)。根据出血的严重程度采取相应的治疗措施:

- 1)轻度出血:延迟用药或或停止用药。针对患者情况对症治疗。可结合患者的合并用药情况,调整抗凝药物的种类和剂量;
- 2)非致命性大出血:停用抗凝药物,针对患者情况,选择适当的支持措施,包括机械按压、内镜止血(如胃肠道出血)、手术止血、补液、输血、新鲜冰冻血浆和血小板替代等,也可以考虑使用拮抗剂;
- 3)致命性出血:立即停药,使用拮抗剂对症处理(见附录)。

附录:常见抗凝药物及逆转药物的使用

药物名称	VTE 预防	VTE 治疗	逆转药物
普通肝素	5 000 U皮下注射,1次/8 h	静脉给药,负荷剂量80 U/kg,继以每小时18 U/kg 输注。治疗目标为使APTT达到2.0~2.5倍正常值	•鱼精蛋白1 mg/100 U肝素(考虑到普通肝素0.5~1.0 h的半衰期),缓慢静脉输入(不能超过5 mg/min) •密切监测活化部分凝血活酶时间 •最大剂量50 mg(例如患者在推注5 000 U普通肝素后立即出血,则给予50 mg鱼精蛋白。患者每1 h给予1 250 U时出现出血,则给予24 mg鱼精蛋白,以逆转最后4 h输注的残留肝素的作用)
低分子肝素(LMWH)	皮下注射,(2~5) kU,1次/日,80~100 U/kg,皮下注射,1次/12 h 或(2.0~2.5) kU,2次/日		•如果在给药后8 h内给予,1 mg鱼精蛋白/100 U那曲肝素,或1 mg鱼精蛋白(1 mg依诺肝素),或1 mg/100 U达肝素 •如果在给药后 $> 8 h$ 给予,0.5 mg鱼精蛋白/100 U那曲肝素,或0.5 mg鱼精蛋白/1 mg依诺肝素,或0.5 mg/100 U达肝素钠 •如果在给药后 $> 12 h$ 给予,则根据临床情况(如LMWH剂量、肾功能、出血严重程度)决定是否鱼精蛋白用药指征 •鱼精蛋白给药为缓慢静脉输入(不能超过5 mg/min) •最大剂量50 mg
磺达肝癸钠	2.5 mg,皮下注射,1次/日	50~100 kg 7.5 mg,1次/日; $< 50 kg$ 时5 mg,1次/日; $> 100 kg$ 时10 mg,1次/日	用重组人Ⅶ因子(rhFⅦa)90 $\mu g/kg$ 静脉逆转治疗剂量的磺达肝癸钠的作用

附录:常见抗凝药物及逆转药物的使用 (续附表)

药物名称	VTE 预防	VTE 治疗	逆转药物
华法林		2.5 ~ 5 mg 口服,1次/日;调整-量使国际标准化比值(INR)在2~3,用于长期治疗预防复发	华法林的半衰期为20~60 h INR<5,无出血或INR 5~9,无出血 ·暂停华法林给药;高危出血患者考虑小剂量口服维生素K1 (phytonadione) 1.0~2.5 mg;密切监测INR,有无出血 ·暂停华法林给药;小剂量口服维生素K1 (phytonadione) 2.5 mg,特别是高危出血的患者;密切监测INR;严重出血(不论INR为何值)或威胁生命的出血 ·暂停华法林给药;给予维生素K1 10 mg 经静脉60 min 内给药;给予浓缩凝血酶原复合物(PCC) 25~50 U/kg+新鲜冷冻血浆(FFP) 2~3 U或FFP 15 mL/kg (如果没有PCC)或rhFVIIa 20 µg/kg 静脉给药;密切监测INR,必要时重复给予PCC或FFP
利伐沙班	10 mg,1次/日*	口服用药,急性期初始治疗推荐剂量是前3周15 mg,2次/日;在初始治疗期后,后续治疗的推荐剂量为20 mg,1次/日	·停止服用药物 ·使用特异性拮抗剂ANDEXXA(中国尚未上市) ·静脉注射aPCC(活化的凝血酶原复合物)25~50 U/Kg ·4因子PCC(凝血酶原复合物) 25~50 U/kg ·静脉注射rhFVIIa 20~120 mcg/Kg
艾多沙班		必须先使用5~10 d肠外抗凝剂,然后方可换用艾多沙班。正常剂量为60 mg,1次/日(肌酐清除率30~50 mL/min或体质量<60 kg或使用p-糖蛋白抑制剂的患者需减量到30 mg,1次/日)	·如4因子PCC不可用或患者在过去12个月内对肝素过敏和(或有HIT病史,则给予3因子PCC 50 U/Kg

*:基于研究结果,暂无适应证

专家共识委员会

执笔:

马军、秦叔逵、吴一龙、李进、朱军、季加孚、石远凯

编委(按照姓名拼音字母先后排序)

- 蔡三军 复旦大学附属肿瘤医院
- 蔡修宇 中山大学肿瘤医院
- 常建华 复旦大学附属肿瘤医院
- 陈余清 蚌埠医学院附属医院安徽省肿瘤医院
- 程 颖 吉林省肿瘤医院
- 冯继锋 江苏省肿瘤医院江苏省肿瘤防治研究所
- 郭 军 北京大学肿瘤医院
- 赫 捷 中国医学科学院肿瘤医院
- 胡 豫 武汉协和医院
- 华海清 解放军81医院
- 黄慧强 中山大学附属肿瘤医院
- 贾宝庆 解放军301总医院
- 江泽飞 解放军307医院
- 郎锦义 四川省肿瘤医院
- 李惠平 北京大学肿瘤医院
- 李 进 复旦大学附属肿瘤医院
- 林桐榆 中山大学附属肿瘤医院
- 梁 军 北大国际医院
- 陆 舜 上海交通大学附属胸科医院
- 罗素霞 河南省肿瘤医院
- 毛伟敏 浙江省肿瘤医院

- 邵秀茹 哈尔滨血液病肿瘤研究所
- 邵志敏 复旦大学附属肿瘤医院
- 施德兵 复旦大学附属肿瘤医院
- 史振宇 复旦大学附属中山医院
- 王杰军 第二军医大学附属上海长征医院
- 王 洁 中国医学科学院肿瘤医院
- 吴令英 中国医学科学院肿瘤医院
- 邢晓静 辽宁省肿瘤医院
- 徐兵河 中国医学科学院肿瘤医院
- 徐瑞华 中山大学附属肿瘤医院
- 许俊堂 北京大学人民医院
- 叶定伟 复旦大学附属肿瘤医院
- 于世英 华中科技大学同济医学院附属同济医院
- 张伯龙 哈尔滨血液病肿瘤研究所
- 张会来 天津医科大学肿瘤医院
- 张纪蔚 上海交通大学医学院附属仁济医院
- 张 力 中山大学附属肿瘤医院
- 支修益 首都医科大学北京宣武医院
- 周彩存 上海市肺科医院
- 朱 军 北京大学肿瘤医院

指导及审阅:

孙燕、廖美琳、管忠震、沈志祥

参考文献

[1] Langer F, Bokemeyer C. Crosstalk between cancer and haemostasis. Implications for cancer biology and cancer-associated thrombosis with

- focus on tissue factor[J]. *Hamostaseol*, 2012, 32(2):95-104.
- [2] Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy[J]. *Chest*, 2004, 126(3 Suppl):338s-400s.
- [3] Khorana AA. Venous thromboembolism prevention in cancer outpatients[J]. *J NCCN*, 2013, 11(11):1431-1438.
- [4] 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 肿瘤与血栓专家共识委员会. 肿瘤相关静脉血栓栓塞症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.
- [5] Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer[J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(13):975-980.
- [6] Karthaus M, Kretzschmar A, Kroning H, et al. Dalteparin for prevention of catheter-related complications in cancer patients with central venous catheters: final results of a double-blind, placebo-controlled phase III trial[J]. *Ann Oncol*, 2006, 17(2):289-296.
- [7] Kovacs MJ, Kahn SR, Rodger M, et al. A pilot study of central venous catheter survival in cancer patients using low-molecular-weight heparin (dalteparin) and warfarin without catheter removal for the treatment of upper extremity deep vein thrombosis (The catheter study)[J]. *J Thrombosis and Haemostasis*, 2007, 5(8):1650-1653.
- [8] Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines[J]. *Chest*, 2012, 141(2 Suppl):e419S-e496S.
- [9] Jaff MR, McMurry MS, Archer SL, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American heart association[J]. *Circulation*, 2011, 123(16):1788-1830.
- [10] Elting LS, Escalante CP, Cooksley C, et al. Outcomes and cost of deep venous thrombosis among patients with cancer[J]. *Arch Int Med*, 2004, 164(15):1653-1661.
- [11] Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prevention du risque d'Embolie pulmonaire par interruption cave study group[J]. *N Engl J Med*, 1998, 338(7):409-415.
- [12] Ansell J, Hirsh J, Poller L, et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy[J]. *Chest*, 2004, 126(3 Suppl): 204s-233s.
- [13] NCCN guidelines. Cancer-associated venous thromboembolic disease version 2.2018-August 27, 2018 www.nccn.org.
- [14] Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an oral factor xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D)[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(20):2017-2023.
- [15] Khorana AA, Noble S, Lee AYY, et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH[J]. *J Thrombosis and Haemostasis*, 2018, 16(9):1891-1894.
- [16] Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37:1-27. DOI:10.1200/JCO.19.01461
- [17] Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(8):720-728.
- [18] Wang ZF, Zwicker JI, Cihan AY, et al. The use of direct oral anticoagulants for primary thromboprophylaxis in ambulatory cancer patients: Guidance from the SSC of the ISTH[J]. *J Thrombosis and Haemostasis*, 2019, 17(7):1-7. DOI:10.1111/jth.14564

(2019-06-30 收稿)

(编辑:孙喜佳 校对:张侃)