

肺癌相关静脉血栓栓塞症的危险因素及预测模型研究进展

袁冰绡, 叶明翔综述, 宋 勇审校

【摘要】 静脉血栓栓塞症(VTE)是肺癌最常见的并发症之一。VTE 不仅会干扰凝血系统的平衡,还会影响肿瘤的进展和预后。患有 VTE 的癌症患者可能更易发生 VTE 复发和出血并发症,故预防及治疗肺癌相关 VTE 发生时需平衡出血与 VTE 发生的风险。为了识别肺癌相关 VTE 发生的高危患者,既往研究中已发现多种危险因素,开发并验证了相应的临床风险评估模型。随着肺癌治疗模式的进展,仍需进一步研究新型治疗模式对 VTE 发生的影响,探索新的危险因素及新型预测模型。文章主要就 VTE 预测和风险评估的进展进行综述。

【关键词】 静脉血栓栓塞症;肺癌;危险因素;风险评估模型

【中图分类号】 R734.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2023)01-0075-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2023.01.015

Research advances of venous thromboembolism in patients with lung cancer

YUAN Bingxiao, YE Mingxiang reviewing, SONG Yong checking

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Jinling Clinical College of Medicine, Nanjing Medical University/General Hospital of Eastern Theater Command, PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

【Abstract】 Venous thromboembolism (VTE) is one of the most common complications of lung cancer. VTE interferes with the homeostasis of the coagulation system and affects tumor progression and prognosis. Cancer patients with VTE may be more prone to VTE recurrence and bleeding complications, so prevention and treatment of lung cancer-associated VTE requires balancing the risk of bleeding and VTE occurrence. In order to identify patients at high risk of developing lung cancer-associated VTE, various risk factors have been identified in previous studies, and corresponding clinical risk assessment models have been developed and validated. With the development of antineoplastic protocols, it is necessary to further investigate the impact of novel antineoplastic protocols on VTE occurrence and to explore new risk factors and novel prediction models. In this review, we summarize advances in VTE prediction and risk assessment models, focusing on the early diagnosis and treatment of lung cancer-associated VTE.

【Key words】 venous thromboembolism; lung cancer; risk factors; risk assessment model

0 引 言

静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)包括深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)和肺栓塞(pulmonary embolism, PE)。癌症是 VTE 的主要危险因素,在癌症患者中,VTE 的发生率为 4%~20%,较非癌症患者高 4~7 倍^[1],同时,VTE 是仅次于癌症本身的第二大死因^[2]。癌症

诱发 VTE 的确切机制仍有待充分阐明,不同的研究表明,肺癌细胞可通过产生组织因子(tissue factor, TF)、微粒、癌症促凝剂、炎症因子和细胞因子,直接激活凝血级联反应,导致血栓形成^[3]。

目前已开发出多种风险评估模型,用于评估不同癌症患者发生 VTE 的风险,包括 Khorana 评分^[4]、COMPASS-CAT 评分^[5]等。然而,随着肺癌治疗方案的进展,越来越多的肺癌患者受益于新的治疗方案,如靶向治疗、免疫治疗等,实现了长期生存。本文就肺癌患者发生 VTE 的危险因素和风险评估模型作一综述。

作者单位:210002 南京,南京医科大学金陵临床医学院(东部战区总医院)呼吸与危重症医学科(袁冰绡、叶明翔、宋 勇)
通信作者:宋 勇, E-mail: yong_song6310@yahoo.com

1 肺癌相关 VTE 的危险因素

1.1 患者相关危险因素 多项研究报告称,年龄是癌症相关 VTE 风险的一个促成因素^[6]。然而,一项调查原发性肺癌患者中 VTE 发病率的研究表明,年龄较小(≤ 45 岁)与非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)诊断后 1 年内发生 VTE 的风险较高有关^[7]。此外,房颤、慢性肾脏疾病^[8]、静脉曲张^[9]、心血管疾病^[5]等合并症,非亚洲人群^[7]以及住院治疗也会增加 VTE 的风险。

1.2 癌症相关危险因素 晚期癌症分期和转移与发生 VTE 的风险显著相关^[7]。根据维也纳癌症和血栓形成研究的分析,高级别肿瘤患者比低级别肿瘤患者经历更多的血栓事件^[10]。另一项丹麦随访研究也提示,癌症患者 VTE 的风险似乎强烈依赖于癌症分期,在 I、II、III 和 IV 期癌症患者中调整后的相对危险度(Relative Risk, RR)分别为 2.9、2.9、7.5 和 17.1^[11]。

腺癌和鳞癌都与促血栓状态的建立有关。在腺癌中,这可能是粘蛋白产生的结果,粘蛋白可导致促凝血剂分泌增加和血小板激活^[12],导致微血栓形成^[13]。与其他组织学亚型相比,肺腺癌患者发生 VTE 的风险似乎更高。一项包含 10 598 名肺癌患者的大型队列研究在 14 年的长期随访后显示,腺癌亚型是 VTE 的独立危险因素^[14]。

肿瘤血管生成可能受到多种突变基因的影响。突变的表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)可导致血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和许多其他血管生成调节因子的过度表达。一项荟萃分析提示,在 NSCLC 患者中,间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)突变的存在与发生 VTE 的比例和 RR 较高有关($P < 0.001$)^[15]。一项病例对照研究还描述了 NSCLC 队列中 Kirsten 鼠肉瘤病毒原癌基因(kirsten rat sarcoma viral oncogene, KRAS)突变与 VTE 风险增加的关联($P = 0.014$)^[16]的。作者提出,NSCLC 中激活的突变 KRAS 等位基因的表达可能会诱导 TF 的上调,这也可能在 KRAS 依赖的致癌过程中发挥重要作用。这些突变在肺癌血管生成及肺癌相关血栓形成的关系尚未确定,但仍需进一步研究。

1.3 治疗相关危险因素 接受手术治疗是 VTE 的强危险因素。一项调查肺癌患者和良性肺病患者凝血情况的前瞻性研究表明,手术前后肺叶处于高凝状态的患者都容易出现血栓^[17]。另一项回顾性研究对 232 名接受肺癌手术的患者进行了详细调查,其中 5.2% 在 60 d 后发展为 VTE。

不可切除的肺癌患者接受个体化治疗方案。在许多研究中,化疗已被确定为肺癌患者 VTE 事件的危险因素,而大多数 VTE 发生在化疗开始后的 6 个月内^[14]。一项大型回顾性分析证实^[18],在以顺铂为基础的治疗期间或化疗后 4 周内,血栓栓塞事件的发生率高达 18.1%。这可能与化疗引起的血管内皮损伤有关。

靶向治疗可能是肺癌患者 VTE 的重要危险因素。表皮生长因子酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)在肺癌患者 VTE 发展中的作用仍不清楚。一项研究发现,接受酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)治疗的肺腺癌患者发生 VTE 的风险降低^[16]。然而,另一项单中心回顾性研究发现,在接受各种一线全身治疗的 NSCLC 患者中,接受靶向治疗的患者 VTE 累积发病率最高^[19]。因此需要进一步研究证实两者关系。

免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI),已经成为了医学肿瘤学的新治疗选择。ICI 通过靶向程序性细胞死亡蛋白-1(Programmed cell death 1, PD-1)及其配体(Programmed cell death ligand 1, PD-L1)或细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白-4(Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)来削弱肿瘤免疫逃逸机制。一项回顾性研究表明,在 8.5 个月的中位随访期间,接受 ICI 治疗的患者 VTE 的累计发生率为 12.9%^[20]。西班牙医学肿瘤学会的多中心回顾性研究也证实,免疫治疗会增加肺癌患者发生 VTE 与动脉血栓栓塞(arterial thromboembolism, ATE)的风险,从而影响患者的生存时间($P = 0.0049$)^[21]。

1.4 生物标志物 D-二聚体是一种可溶的纤维蛋白降解物质,是由血浆蛋白介导的交联纤维蛋白降解产生的。一项研究表明,化疗前新型高灵敏度 D-二聚体检测可以改善肺癌患者的 VTE 风险预测^[22]。也有研究提示肺癌患者血小板增多可能与 VTE 的发生有关^[23]。但其独立预测作用需要进一步研究。

P-选择素作为一种细胞黏附分子,似乎是 VTE 的一种新型生物标志物。一项前瞻性队列发现癌症患者中可溶性 P-选择素水平升高(≥ 53.1 ng/mL)与 VTE 的发生相关($P = 0.009$)^[24]。P-选择素对肺癌 VTE 的预测价值值得进一步评估。

微粒(microparticle, MP)是从活化细胞、损伤细胞或凋亡细胞释放的小囊泡,含有表面蛋白,如 TF 和磷脂酰丝氨酸。TF(+)MP 主要来源于肿瘤细胞,是促凝剂,可能促进肿瘤相关 VTE 的形成^[25]。

然而,MP 和 TF(+)MP 对肺癌相关 VTE 的预测价值仍有待明确。一项病例对照研究结果显示,在多因素分析中 VTE 患者的 MP 和 TF(+)MP 比例高于无 VTE 的患者($P<0.001$)^[26]。因此,TF(+)MP 似乎是一种能够提高肿瘤相关血栓形成的早期诊断效率的新型标志物。

许多实验室指标在预测肺癌血栓形成事件方面发挥了不同的作用。一项关于中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)和血小板/淋巴细胞比值(PLR)用于预测非住院癌症患者 VTE 风险的单中心分析表明,高炎症标志物(NLR>3,PLR>16)与 VTE 风险增加近 2 倍相关,高 NLR 或 PLR 患者的 1 年无 VTE 生存率最差^[27]。此外,纤溶酶原激活物抑制剂 1 型、凝血酶、因子Ⅷ、纤维蛋白单体、炎性细胞因子、血清白蛋白、凝血酶-抗凝血酶Ⅲ复合物(TAT)等血液学生物标志物也被认为与肺癌相关 VTE 的发生有关^[28],但需要更多的证据来证实其预测价值。

2 肺癌相关 VTE 的风险评估模型

2.1 Khorana 评分 Khorana 评分在 2008 年根据治疗开始前测量的临床和实验室指标开发和验证的评分,是第一个也是最常被研究的癌症患者 VTE 风险预测模型,包含以下 5 个预测指标:癌症部位、血小板计数、白细胞计数、血红蛋白和体重指数(BMI)^[4]。根据得分将癌症患者分为不同的风险级别,Khorana 评分 ≥ 3 分为高危组,1-2 分为中危组,0 分为低危组。对于 VTE 高风险的门诊化疗肿瘤患者可以考虑进行 VTE 预防。

Khorana 评分的主要优点在于所有使用的预测因子都在常规测量的临床或实验室指标中。而其一个局限性在于,大部分患者被分为中危组,这部分患者是否需要进一步进行血栓预防仍有待进一步研究。第二,BMI 在该评分中的阈值更适合西方人群而非亚洲人群,可改为更适合亚洲人群的阈值进行开发和验证。而由前可知,化疗等癌症治疗也是肺癌患者 VTE 的重要危险因素,然而 Khorana 评分并未纳入患者治疗信息,这也将影响其在肺癌患者 VTE 风险预测上的表现。

2.2 对 Khorana 评分的修正 Khorana 评分在肺癌中表现不佳,自推出以来经过多次修改,开发出多种风险预测模型。PROTECHT 评分在 Khorana 评分基础上添加治疗相关因素,使用吉西他滨化疗得 1 分,使用顺铂或卡铂化疗得 1 分,两药联用则加 2 分^[29]。CONKO 评分是在晚期胰腺癌患者中建立的风险评估模型,在 Khorana 评分基础上去掉 BMI,

增加了体力状态评分,东部合作肿瘤组(ECOG)表现状态(PS) ≥ 2 得 1 分^[30]。PROTECHT 评分和 CONKO 评分已经在非卧床肺癌患者中得到验证,两者的高危组患者更多,但高低危组之间 VTE 发生率无显著差异^[31]。Vienna(CATS)评分在 Khorana 评分基础上添加了 D-二聚体和可溶性 P-选择素两项预测指标^[32]。虽然可溶性 P-选择素在临床上并未常规检测,但该模型风险分层结果得到了显著改善,高风险组的 VTE 发生率明显高于低风险组。CATS-MICA 评分在两个独立的前瞻性队列中开发和验证,仅包含肿瘤部位和连续 D-二聚体浓度 2 个预测因子,可用于实际上已经开始化疗的患者^[33]。但应用于肺癌这一高风险肿瘤时,VTE 风险分层仅依赖于基线 D-二聚体水平,预测 VTE 能力有限^[31]。

Ferroni 等^[22]在 Khorana 评分为 1 或 2 分的中危肺癌患者中使用高敏(HS)D-二聚体作为预测因子进行 VTE 风险分层,该模型能对中危组患者进一步进行 VTE 风险分层,但仅考虑化疗前基线 D-二聚体水平,未纳入化疗后的动态指标变化。ONKOTEV 评分在 Khorana 评分 >2 的高危患者中,使用了既往 VTE 史、肿瘤对血管/淋巴结构的压迫以及转移性疾病等临床指标^[34]。上述模型大部分都适用于肺癌治疗的初始阶段,还需要更多的外部验证。

2.3 COMPASS-CAT 评分 COMPASS-CAT 评分纳入了更多的影响因素,包括蒽环类药物或抗激素治疗、癌症确诊 ≤ 6 个月时间、中心静脉导管使用、癌症晚期、心血管危险因素至少 2 个、近期因急性内科疾病住院、VTE 史和血小板计数升高^[5]。COMPASS-CAT 评分包括可靠且易于收集的 VTE 风险预测因子,与 Khorana 评分相反,适用于开始抗癌治疗后的常见实体瘤患者,并已在肺癌患者中得到验证^[35]。

Rupa-Matysek 等^[8]比较了肺癌患者的 Khorana 评分、PROTECHT 评分、CONKO 评分和 COMPASS-CAT 评分等 VTE 风险评估模型。只有 COMPASS-CAT 评分能够完全识别在诊断后 2.5 个月内发生 VTE 的患者。该评分在治疗初始阶段及治疗过程中都有潜在的价值。

2.4 肺癌患者模型的建立 Alexander 等^[31]在 NSCLC 患者中建立的动态模型包含两个指标,基线纤维蛋白原 ≥ 4.0 g/L 和基线 D-二聚体 ≥ 0.5 mg/L(1 分)、基线 D-二聚体 ≥ 1.5 mg/L(1 分)、第 1 个月 D-二聚体 ≥ 1.5 mg/L(1 分),当患者正接受化疗,且得分 ≥ 1 ,则被分为高风险组。该模型简单实用,可用于临床决策,以进行有针对性的血栓预防,但可能不适用于未接受化疗的肺癌患者。ROADMAP-

CAT 模型是在肺腺癌门诊患者中开发的,将促凝磷脂依赖凝血时间(Procoag-PPL) <44 s 和凝血酶生成平均速率指数(MRI) <125 nM/min 的患者划为 VTE 高风险患者^[35]。在 6 个月的随访期内,高风险组和低风险组的 VTE 发生率分别为 12.2% 和 3.4%。该模型可用于最多接受一个周期化疗的门诊肺腺癌患者,与 COMPASS-CAT 评分关联可提高评估准确性,但这两项实验室指标并不常规检测。

目前已有中国学者回顾性研究我国的肺癌患者群体,在此基础上开发相应的 VTE 风险评估模型。其中一项代表性研究纳入 3398 名肺癌患者,构建了一个包括 Karnofsky 体能状态(KPS)、VTE 史、重组人内皮抑素、EGFR-TKI 和血小板计数 5 个预测指标的简化模型,更适用于现实生活中的临床环境^[36]。但未来仍需前瞻性研究和多中心研究进行外部验证。

3 肺癌相关 VTE 的治疗和预防

目前对于肺癌患者 VTE 的预防和治疗还没有专门的指南。因此,我们参考了肿瘤相关 VTE 预防与治疗指南和肺癌并发 VTE 的相关文献,探讨了肺癌患者药物预防和治疗 VTE 的问题。根据最新的 ASCO 指南推荐,Khorana 评分 ≥ 2 分的患者可采用利伐沙班作为血栓一级预防^[37]。肺癌相关 VTE 的治疗主要包括使用低分子肝素(low-molecular-weight heparin, LMWH)、直接口服抗凝剂(direct oral anti-coagulant, DOAC)、普通肝素(unfractionated heparin, UFH)、磺达肝癸钠、维生素 K 拮抗剂(vitamin K antagonist, VKA)和下腔静脉滤器(inferior vena cava filter, IVC^F)^[38]。目前 LMWH 和 DOAC 是最常用于治疗癌症相关 VTE 的抗凝药。在无禁忌症的情况下,对于已确诊的急性癌症相关 VTE, LMWH 或 DOAC 应至少使用 6 个月^[38]。与 LMWH 或华法林相比, DOAC 的复发性 VTE 风险较低^[39]。有大量关于不同常用抗凝药治疗癌症相关 VTE 的疗效和安全性比较的研究,一些研究表明,与 LMWH 相比, DOAC 在治疗癌症相关 VTE 方面更有效,但出血风险增加^[40]。另一些研究表明,与 LMWH 相比, DOAC 更有效,两者出血风险相当^[41],这需要进一步的验证和探讨。

4 结 语

肺癌患者可通过抗凝治疗来预防 VTE,但这种治疗也增加了出血的风险,因此应该通过风险评估模型挑选出合适的 VTE 高风险患者以预防 VTE 发

生。本综述总结了肺癌患者 VTE 的危险因素、风险评估模型、治疗等情况。随着肺癌治疗的进展,仍需进一步研究更准确的风险预测模型来指导临床,管理肺癌患者中的 VTE 发生情况。

【参考文献】

- [1] 马 军, 秦叔逵, 吴一龙, 等. 肿瘤相关静脉血栓栓塞症预防与治疗指南(2019 版)[J]. 中国肿瘤临床, 2019, 46(13): 653-660.
- [2] Khorana AA, Francis CW, Culakova E, *et al.* Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy[J]. *J Thromb Haemost*, 2007, 5(3): 632-634.
- [3] Date K, Ettelaie C, Maraveyas A, Tissue factor-bearing microparticles and inflammation: a potential mechanism for the development of venous thromboembolism in cancer[J]. *J Thromb Haemost*, 2017, 15(12): 2289-2299.
- [4] Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, *et al.* Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis[J]. *Blood*, 2008, 111(10): 4902-4907.
- [5] Gerotziakas GT, Taher A, Abdel-Razeq H, *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.
- [6] Roselli M, Riondino S, Mariotti S, *et al.* Clinical models and biochemical predictors of VTE in lung cancer [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2014, 33(2-3): 771-789.
- [7] Chew HK, Davies AM, Wun T, *et al.* The incidence of venous thromboembolism among patients with primary lung cancer[J]. *J Thromb Haemost*, 2008, 6(4): 601-608.
- [8] Rupa-Matysek J, Lembicz M, Rogowska EK, *et al.* Evaluation of risk factors and assessment models for predicting venous thromboembolism in lung cancer patients [J]. *Med Oncol*, 2018, 35(5): 63.
- [9] Königsbrügge O, Lötsch F, Reitter EM, *et al.* Presence of varicose veins in cancer patients increases the risk for occurrence of venous thromboembolism [J]. *J Thromb Haemost*, 2013, 11(11): 1993-2000.
- [10] Ahlbrecht J, Dickmann B, Ay C, *et al.* Tumor Grade Is Associated With Venous Thromboembolism in Patients With Cancer: Results From the Vienna Cancer and Thrombosis Study [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(31): 3870-3875.
- [11] Cronin-Fenton DP, Søndergaard F, Pedersen LA, *et al.* Hospitalisation for venous thromboembolism in cancer patients and the general population: a population-based cohort study in Denmark, 1997 - 2006[J]. *Br J Cancer*, 2010, 103(7): 947-953.
- [12] Loreto MF, De Martinis M, Corsi MP, *et al.* Coagulation and cancer: implications for diagnosis and management [J]. *Pathol Oncol Res*, 2000, 6(4): 301-312.
- [13] Blom JW, Osanto S, Rosendaal FR. The risk of a venous thrombotic event in lung cancer patients: higher risk for adenocarcinoma than squamous cell carcinoma [J]. *J Thromb Haemost*, 2004, 2(10): 1760-1765.

- [14] Walker AJ, Baldwin DR, Card TR, *et al.* Risk of venous thromboembolism in people with lung cancer: a cohort study using linked UK healthcare data [J]. *Br J Cancer*, 2016, 115(1): 115-121.
- [15] Abufarhaneh M, Pandya RK, Alkhaja A, *et al.* Association between genetic mutations and risk of venous thromboembolism in patients with solid tumor malignancies: A systematic review and meta-analysis [J]. *Thromb Res*, 2022, 213: 47-56.
- [16] Corrales-Rodriguez L, Soulières D, Weng X, *et al.* Mutations in NSCLC and their link with lung cancer-associated thrombosis: A case-control study [J]. *Thromb Res*, 2014, 133(1): 48-51.
- [17] 徐澄澄, 付向宁. 肺癌患者手术前后凝血状态的变化 [J]. *中国肺癌杂志*, 2010, 13(2): 136-139.
- [18] Moore RA, Adel N, Riedel E, *et al.* High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(25): 3466-3473.
- [19] Hill H, Robinson M, Lu L, *et al.* Venous thromboembolism incidence and risk factors in non-small cell lung cancer patients receiving first-line systemic therapy [J]. *Thromb Res*, 2021, 208: 71-78.
- [20] Moik F, Chan W-SE, Wiedemann S, *et al.* Incidence, risk factors, and outcomes of venous and arterial thromboembolism in immune checkpoint inhibitor therapy [J]. *Blood*, 2021, 137(12): 1669-1678.
- [21] Cánovas MS, Garay DF, Moran LO, *et al.* Immune checkpoint inhibitors-associated thrombosis in patients with lung cancer and melanoma: a study of the Spanish society of medical oncology (SEOM) thrombosis and cancer group [J]. *Clin Translat Oncol*, 2022, 24(10): 2010-2020.
- [22] Ferroni P, Martini F, Portarena I, *et al.* Novel high-sensitive D-dimer determination predicts chemotherapy-associated venous thromboembolism in intermediate risk lung cancer patients [J]. *Clin Lung Cancer*, 2012, 13(6): 482-487.
- [23] Kadlec B, Skrickova J, Merta Z, *et al.* The Incidence and Predictors of Thromboembolic Events in Patients with Lung Cancer [J]. *Scient World J*, 2014, 2014: 1-9.
- [24] Ay C, Simanek R, Vormittag R, *et al.* High plasma levels of soluble P-selectin are predictive of venous thromboembolism in cancer patients: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS) [J]. *Blood*, 2008, 112(7): 2703-2708.
- [25] Campello E, Spiezia L, Radu CM, *et al.* Endothelial, platelet, and tissue factor-bearing microparticles in cancer patients with and without venous thromboembolism [J]. *Thromb Res*, 2011, 127(5): 473-477.
- [26] 刘燕娥, 顾阳春, 易福梅, 等. 283 例系统性治疗的肺癌患者静脉血栓栓塞症的危险因素分析 [J]. *中国肺癌杂志*, 2019, 22(7): 419-426.
- [27] Ferroni P, Riondino S, Formica V, *et al.* Venous thromboembolism risk prediction in ambulatory cancer patients: Clinical significance of neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio [J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5): 1234-1240.
- [28] Anghel L, Sascău R, Radu R, *et al.* From Classical Laboratory Parameters to Novel Biomarkers for the Diagnosis of Venous Thrombosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(6): 1920.
- [29] Verso M, Agnelli G, Barni S, *et al.* A modified Khorana risk assessment score for venous thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy: the Protecht score [J]. *Intern Emerg Med*, 2012, 7(3): 291-292.
- [30] Pelzer U, Sinn M, Stieler J, *et al.* Primäre medikamentöse Thromboembolieprophylaxe bei ambulanten Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom unter Chemotherapie [J]? *Deutsch Med Wochenschr*, 2013, 138(41): 2084-2088.
- [31] Alexander M, Ball D, Solomon B, *et al.* Dynamic Thromboembolic Risk Modelling to Target Appropriate Preventative Strategies for Patients with Non-Small Cell Lung Cancer [J]. *Cancers*, 2019, 11(1): 50.
- [32] Ay C, Dunkler D, Marosi C, *et al.* Prediction of venous thromboembolism in cancer patients [J]. *Blood*, 2010, 116(24): 5377-5382.
- [33] Pabinger I, van Es N, Heinze G, *et al.* A clinical prediction model for cancer-associated venous thromboembolism: a development and validation study in two independent prospective cohorts [J]. *Lancet Haematol*, 2018, 5(7): e289-e298.
- [34] Cella CA, Di Minno G, Carlomagno C, *et al.* Preventing Venous Thromboembolism in Ambulatory Cancer Patients: The ONKOTEV Study [J]. *Oncologist*, 2017, 22(5): 601-608.
- [35] Syrigos K, Grapsa D, Sangare R, *et al.* Prospective Assessment of Clinical Risk Factors and Biomarkers of Hypercoagulability for the Identification of Patients with Lung Adenocarcinoma at Risk for Cancer-Associated Thrombosis: The Observational ROADMAP-CAT Study [J]. *Oncologist*, 2018, 23(11): 1372-1381.
- [36] Lei H, Zhang M, Wu Z, *et al.* Development and Validation of a Risk Prediction Model for Venous Thromboembolism in Lung Cancer Patients Using Machine Learning [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 845210.
- [37] 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*, 2020, 38(5): 496-520.
- [38] Farge D, Frere C, Connors JM, *et al.* 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(10): e566-e581.
- [39] Tsoukalas N, Tsapakidis K, Galanopoulos M, *et al.* Real world data regarding the management of cancer-associated thrombosis [J]. *Curr Opin Oncol*, 2020, 32(4): 289-294.
- [40] Haykal T, Zayed Y, Deliwala S, *et al.* Direct oral anticoagulant versus low-molecular-weight heparin for treatment of venous thromboembolism in cancer patients: An updated meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Thromb Res*, 2020, 194: 57-65.
- [41] Ueyama H, Miyashita H, Takagi H, *et al.* Network meta-analysis of anticoagulation strategies for venous thromboembolism in patients with cancer [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2021, 51(1): 102-111.

(收稿日期:2022-04-15; 修回日期:2022-06-30)

(责任编辑:刘玉巧; 英文编辑:朱一超)