

血液系统恶性肿瘤中的静脉血栓栓塞症防治进展

汪星霖 蒙星烨 张晓辉

[关键词] 血液系统恶性肿瘤; 静脉血栓栓塞症; 预防; 治疗

在血液系统恶性肿瘤的治疗中,静脉血栓栓塞症(VTE)一直是临床医生关注的重点。一方面,血液系统恶性肿瘤往往会影 响患者血液系统的稳定性,导致静脉血栓形成和栓塞事件;另一方面,VTE 的存在又使患者病情复杂化,影响其生活质量和死亡率。以往普遍认为血栓并发症多见于实体瘤患者,而出血和弥散性血管内凝血(DIC)多见于血液系统恶性肿瘤患者^[1]。但越来越多的研究显示,VTE 在血液系统恶性肿瘤中的发生率与高危实体瘤不相上下^[2]。血液系统恶性肿瘤的类型和疾病负荷、患者因素、医源性因素等均可能增加 VTE 的发生风险。肿瘤本身的复杂性及其可能合并的血小板减少使 VTE 的预防和治疗过程极具挑战性。关于如何预防及治疗血液系统恶性肿瘤中的 VTE,目前尚无临床循证指南,临床医生只能参考实体瘤治疗方案中相关部分的指南意见^[3]。考虑到上述情况,我们现对不同血液系统恶性肿瘤中 VTE 的预防及治疗作一综述,旨在为血液系统恶性肿瘤中 VTE 的管理提供参考。

一、流行病学

不同类型血液系统恶性肿瘤的 VTE 发病率差异较大,为 1.4% ~ 12.0% 不等。VTE 发病率较高的血液系统恶性肿瘤类型包括:多发性骨髓瘤(MM,3% ~ 12%)、急性早幼粒细胞白血病(APL,8% ~ 11%)、急性淋巴细胞白血病(ALL,2% ~ 12%)和侵袭性淋巴瘤(4% ~ 11%);而在非 M3 型急性髓系白血病(AML)和惰性淋巴瘤患者中 VTE 发病率较低(1.4% ~ 1.7%)。造血干细胞移植(HSCT)患者中 VTE 发病率约为 4%。血液系统恶性肿瘤中 VTE 发病率还与患者因素和治疗因素相关。患者因素主要包括:既往 VTE 病史、慢性合并症(包括肝病、高血压病、糖尿病、高脂血症等)、

肥胖、老年、女性和长期制动;治疗因素主要包括:中心静脉置管(CVC)和药物(左旋天冬酰胺酶、沙利度胺、来那度胺、大剂量地塞米松和蒽环类药物等)^[4]。

二、VTE 的临床预防

北美地区一项针对血液科临床医师的问卷调查结果显示,仅半数医生支持在急性白血病(AL)治疗的诱导缓解和巩固化疗阶段使用药物预防 VTE,另有部分仅采用机械性预防,其他医生则基于以下原因选择“不推荐任何 VTE 预防”:VTE 在白血病患者中发生率较低;白血病患者出血风险较高及抗凝治疗证据不足^[5]。多项针对 VTE 及其预防的大规模临床试验均未提供关于血液系统恶性肿瘤的代表性数据^[6-8],这也导致了相关证据和循证指南的缺乏。需要在血液系统恶性肿瘤患者中进行大规模前瞻性随机临床试验,以建立预防和治疗 VTE 的最佳方案。预防措施需要考虑能否有效降低 VTE 的风险,以及这些干预措施是否会增加出血等不良事件的发生率。图 1 总结了血液系统恶性肿瘤患者中血栓风险与出血倾向之间的平衡问题^[9]。由此可见,如能在进一步研究的基础上实现个体化的 VTE 风险分层及预防需求评估,临床治疗选择将更加有据可循。

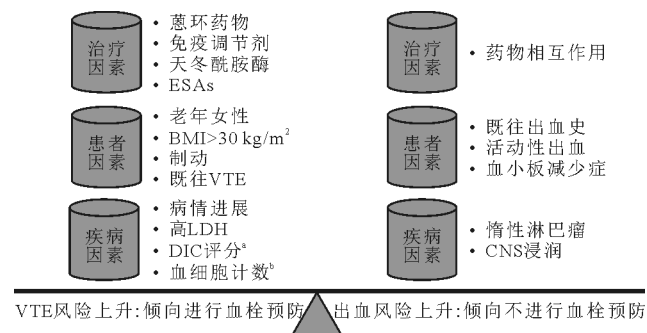


图 1 血液系统恶性肿瘤血栓预防中需考虑的危险因素及平衡问题 (*: DIC 评分同国际血栓与止血学会(ISTH)指南;^b: Khorana 评分中将血小板计数 $\geq 350 \times 10^9/L$ 、血红蛋白 $< 100 g/L$ 和白细胞计数 $> 11 \times 10^9/L$ 列为恶性肿瘤患者发生 VTE 的高危因素; ESAs: 促红细胞生成素类药物; LDH: 乳酸脱氢酶; CNS: 中枢神经系统)

DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.01.004

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81670116); 国家重点研发计划(2017YFA0105500, 2017YFA0105503)

作者单位: 100044 北京大学人民医院血液病研究所

通讯作者: 张晓辉, E-mail: zhangxh100@sina.com

1. 住院患者的 VTE 预防

美国胸科医师学会 (ACCP) 和美国临床肿瘤学会 (ASCO) 指南均支持对血液系统恶性肿瘤的住院患者 (尤其是病情严重或活动能力下降时) 进行药物性血栓预防^[10-11]。排除出血或重度血小板减少症等抗凝禁忌证, 这类患者只要处于住院期间, 无论有无其他危险因素, 均应预防 VTE。图 2 概括了血液系统恶性肿瘤患者中 VTE 预防的临床流程^[9], 其中包含对疾病及治疗因素、VTE 风险评估和出血风险、抗凝禁忌证等方面的综合考虑。然而, 一项关于白血病住院患者 VTE 预防方案的研究结果显示, 采用药物联合机械预防方案的患者 VTE 发生率比单纯进行机械预防或无预防组更高^[12]。由此可见, 在白血病患者的 VTE 药物预防方案中, 具体用药种类、剂量和疗程还需要进一步研究。总的来说, 目前仍建议对无禁忌证的白血病住院患者使用药物预防 VTE。

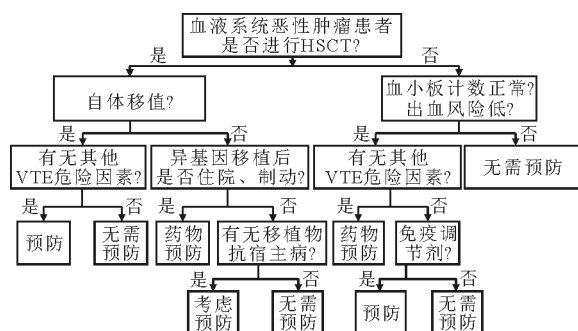


图 2 血液系统恶性肿瘤患者进行 VTE 预防的临床流程

(1) 急性白血病的 VTE 预防

Lee 等^[5]于 2015 年开展的一项调查统计了 AL 患者中的 VTE 预防措施, 发现约半数患者均仅接受了机械性预防 (节段加压装置或弹力袜, 36%) 或无预防措施 (13%)。另有约半数患者接受药物预防, 皮下注射肝素是 AL 患者诱导缓解和巩固化疗阶段的首选方案。

已有较多研究支持在 AL 患者中应用抗凝药物预防 VTE 的安全性。Couban 等^[13]在一项低剂量华法林预防 CVC 相关性血栓的安慰剂对照研究 (其中约 24% 的病例为 AL 患者) 中观察到患者对抗凝药物耐受良好。这一结论在后续研究中得到验证^[14]。预防性应用低分子肝素在儿童^[15]和成人 AL 患者^[16]中的安全性也得到了前瞻性研究的支持。目前关于 AL 患者中 VTE 预防有效性的证据较少。Verso 等^[17]对 385 例癌症患者 (其中 33 例为血液系统恶性肿瘤) 的一项前瞻性研究并未得出预防性治疗可以减少 CVC 相关血栓事件的结论, 但该研究并未进行血液系统恶性肿瘤的亚组分析。在 AL 患者中, 已有小样本研究报告表明低分子肝素预防可降低 VTE 的发生率^[16], 但抗凝药

物预防性治疗的有效性尚待进一步研究证实。

(2) 淋巴瘤的 VTE 预防

淋巴瘤患者使用抗凝药物可能增加其出血风险, 因此, 预防性抗凝治疗必须在评估 VTE 风险后慎重选择, 而这种决策依赖于更精确的风险分层^[4]。血栓形成的潜在危险因素包括患者自身因素 (如肥胖、高龄)、肿瘤因素 (级别高、分期晚、特定亚型) 和治疗相关因素 (如使用 CVC) 等, 在考虑是否应用药物预防时, 需对上述因素进行全面评估; 用于个体化风险分层的积分系统亦在发展中^[18-19], 其临床应用价值尚待大样本前瞻性研究验证。

(3) 多发性骨髓瘤的 VTE 预防

国际骨髓瘤工作组 (IMWG) 发布的风险评估模型^[20]可用于预测 MM 患者的血栓风险, 并依据个体化评估结果选择 VTE 预防措施。MM 患者的 VTE 危险因素包括个体危险因素 (如肥胖、既往 VTE、合并症)、骨髓瘤相关因素 (如高粘滞血症) 和骨髓瘤治疗因素 (如应用多柔比星)。对于无或仅有 1 项危险因素的患者, 推荐使用阿司匹林预防; 对于有 1 项以上危险因素的患者, 则推荐使用低分子肝素 (LMWH) 进行预防^[20]。关于具体预防治疗方案, 既往研究的结果仍有较大差异, 因此需要进一步的随机对照试验提供可靠依据^[21-22]。

2. 门诊患者的 VTE 预防

大多数指南并不支持在门诊进行常规血栓预防, 但 VTE“极高危”的患者除外^[10-11]。现有较完善的血栓风险分层评分系统如 Khorana 评分等, 仅适用于实体瘤^[23], 其可靠性尚未在血液系统恶性肿瘤患者中得到验证^[19]。此外, 预防血栓可能加重出血风险, 在出血倾向较重的患者中需要具体指南来指导临床决策。最近有研究支持了预防性抗凝治疗在成年 ALL 患者中的安全性^[16]。

当前指南中, 明确的 VTE 预防指征仅限于接受免疫调节剂治疗的 MM 患者, 其抗凝方案可选择低剂量阿司匹林或 LMWH^[10]。对这两种药物的疗效进行 Meta 分析结果显示, LMWH 降低 VTE 风险的效果可能更佳^[22]。不同抗凝药物的疗效尚需通过前瞻性研究进一步比较, 从而为指南制定提供更明确的依据。

血液系统恶性肿瘤患者常合并血小板减少。对于此类患者的 VTE 预防, 无论是在门诊或住院, 均缺乏明确的指南依据。美国国立综合癌症网络 (NCCN) 指南提出, 血小板计数 $< 50 \times 10^9/L$ 是预防性抗凝治疗的相对禁忌证^[24]。然而血小板减少症并不能使 VTE 的风险降低, 在这类患者中如何安全有效地预防 VTE 还需要更多的研究提供依据^[25]。

3. 造血干细胞移植患者的 VTE 预防

在 HSCT 患者的 VTE 预防中需重视患者的血小板减少情况, 异基因 HSCT 还需考虑黏膜炎症、静脉闭塞性疾病 (VOD) 等因素所导致的出血风险升高。早期临床研究已经揭示, 在 HSCT 患者中预防性应用抗凝药物存在较大的安全隐患, 且疗效尚不明确^[26-27]。为了进一步分析移植患者血栓预防的风险与获益, 还需进行大量的前瞻性临床试验。

三、VTE 的临床治疗

如前所述, 关于血液系统恶性肿瘤患者中 VTE 的治疗, 目前仅可参考实体瘤的相关指南。然而, 血液系统恶性肿瘤中的 VTE 治疗比在实体瘤中更为复杂, 因为实体瘤中的血小板减少通常被认为与治疗有关, 是一种可预测、可逆的化疗或放疗相关损害, 但在血液系统恶性肿瘤中则并非如此。血液系统恶性肿瘤患者可能因疾病浸润骨髓、治疗相关因素、HSCT 预处理和免疫介导等多方面影响, 从而发生血小板减少症。除了血小板减少, 疾病侵犯特殊部位或并发移植物抗宿主病等也可能导致血液病患者发生急性 VTE 的风险升高。

由于 LMWH 治疗的总体出血事件发生率与 VTE 复发率较华法林更低, ASCO 和 NCCN 指南更推荐在癌症患者中使用 LMWH^[11]。NCCN 指南进一步指出, 对于无法使用 LMWH 的患者, 直接口服抗凝剂阿哌沙班和利伐沙班是可接受的替代方案。ACCP 指南强调确定治疗方案需要权衡出血风险和血栓复发风险^[11, 28]。2018 年的一项临床试验考察了复发性 VTE 和大出血两个终点事件, 发现依多沙班 (Edoxaban) 的疗效不劣于 LMWH^[29], 该研究为直接口服抗凝剂在癌症相关 VTE 中的应用提供了新证据。虽然依多沙班治疗的 VTE 复发率较低, 但其出血事件发生率较高, 因此其在血小板减少症患者中的应用仍存在争议。

合并血小板减少的癌症患者存在出血和血栓复发的双重风险^[30], 因此在抗凝治疗时, 持续监测血小板计数尤为重要。近期一项研究纳入了 13 例血小板计数 $< 50 \times 10^9/L$ 的血液系统恶性肿瘤患者, 予以血小板输注和全剂量的肝素抗凝治疗, 结果仅观察到 1 例 2 级出血事件^[31]。遗憾的是, 该研究并未记录患者出院后的抗凝情况, 因此未报道远期出血事件和 VTE 复发率。另一项研究对发生 VTE 后 30 天内血小板计数 $< 50 \times 10^9/L$ 的患者进行血小板输注治疗, 但仍有 11% 的患者发生了 3 级或更严重的出血事件^[32]。一项回顾性队列研究将 78 例急、慢性 VTE 患者分为两组, 一组始终接受全剂量抗凝治疗 (持续抗凝组), 另一组在血小板计数 $< 50 \times 10^9/L$ 时停止抗凝治疗

(条件抗凝组)。持续抗凝组中 27% 的患者在血小板计数低至 $50 \times 10^9/L$ 以下的 100 天内出现了临床出血事件, 而这一数据在另一组中仅为 3%。VTE 复发率在持续抗凝组和条件抗凝组中分别为 2% 和 15%。该研究得出的结论是: 当血小板下降至 $50 \times 10^9/L$ 以下时, 停止抗凝可以减少出血, 但可能导致 VTE 复发风险升高^[33]。类似研究在自体 HSCT 并发 VTE 的患者中也有开展, 结果显示在血小板减少的第 1 个月内, 两组患者重大出血事件发生率和 VTE 复发率无显著差异^[34]。可见, 如何为血小板减少合并 VTE 的患者提供安全的抗凝管理, 仍需要前瞻性研究提供依据。

ISTH 指南提供了癌症相关血栓和血小板减少症的管理方案, 可应用于血液系统恶性肿瘤患者^[35]。需要注意的是, 由于现有研究尚未证实下腔静脉滤器可减少有症状性肺栓塞的发生, 指南建议仅在抗凝禁忌证的情况下使用下腔静脉滤器^[36]。Memorial Sloan Kettering 癌症中心为合并血小板减少的癌症患者的 VTE 管理提供了最新数据, 在该研究中, 血小板计数 $> 50 \times 10^9/L$ 的患者接受全剂量 LMWH, 血小板计数在 $25 \sim 50 \times 10^9/L$ 的患者使用半剂量依诺肝素, 血小板计数 $< 25 \times 10^9/L$ 的患者不进行抗凝治疗。当坚持该剂量调整策略时, 并未发现 VTE 复发或重大出血事件^[37]。而据其他中心观察, 由于缺乏血小板减少合并癌症相关血栓的标准治疗策略, VTE 复发和出血事件仍很常见。一项来自加拿大的调查显示, 合并血小板减少的癌症相关 VTE 患者出血发生率为 17.6%^[30]。这些临床实践结果表明, 如何在这些患者中制定明确的管理方案仍将是未来的重点议题。

根据上述提到的 ISTH 指南及临床研究, 血液恶性肿瘤患者中 VTE 的治疗选择可参考以下思路:

(1) 血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$ 时: 全剂量抗凝治疗。

(2) 血小板计数 $< 50 \times 10^9/L$ 时: ①若在诊断 VTE 后的 2~4 周内, 则输注血小板并进行全剂量抗凝, 以使血小板计数达到 $> 50 \times 10^9/L$; ②若已度过急性期, 则根据血小板计数调整抗凝剂量: 血小板计数为 $25 \sim 50 \times 10^9/L$ 时将抗凝剂量减半, 甚至减至预防剂量; 血小板计数 $< 25 \times 10^9/L$ 时不进行抗凝治疗。

(3) 对于急性下肢近端 VTE 和高危出血风险、无法接受血小板输注或血小板输注无效的患者, 可考虑置放下腔静脉滤器。

抗凝药物的选择由临床医师决定。目前尚无在合并血小板减少症的癌症患者中应用直接口服抗凝剂治疗的循证证据。上述血小板参考阈值的依据为小样本研究, 临床上仍有必要对抗凝的获益和风险进行个体化评估。

四、总结

由于目前缺乏可靠的临床数据来指导血液系统恶性肿瘤的 VTE 预防及治疗,在进行临床决策时需要综合考虑诸多因素(恶性肿瘤类型、原疾病治疗方案、住院/门诊类型、VTE 的其他危险因素如 VTE 病史、肥胖、制动、年龄和性别),对患者血栓形成与出血的风险进行个体化评估。同样,VTE 的治疗方案也可能需要根据患者情况进行个体化调整,如抗凝强度通常根据血小板计数或其他出血风险来进行调整。关于血液系统恶性肿瘤患者的 VTE 预防及治疗,仍亟需大量研究为相关指南的制定提供数据支持,从而为临床决策提供依据,以达到临床最大获益的目的。

参 考 文 献

- [1] Lee AY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes[J]. Circulation, 2003, 107(23 Suppl 1): 117-121.
- [2] Falanga A, Marchetti M. Venous thromboembolism in the hematologic malignancies[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(29): 4848-4857.
- [3] Carrier M, Khorana AA, Zwickler J, et al. Management of challenging cases of patients with cancer-associated thrombosis including recurrent thrombosis and bleeding: guidance from the SSC of the ISTH[J]. J Thromb Haemost, 2013, 11(9): 1760-1765.
- [4] Annibaldi O, Napolitano M, Avvisati G, et al. Incidence of venous thromboembolism and use of anticoagulation in hematological malignancies: Critical review of the literature[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2018, 124: 41-50.
- [5] Lee EJ, Smith BD, Merrey JW, et al. Patterns of Venous Thromboembolism Prophylaxis During Treatment of Acute Leukemia: Results of a North American Web-Based Survey[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2015, 15(12): 766-770.
- [6] Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G, et al. Tinzaparin vs Warfarin for Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients With Active Cancer: A Randomized Clinical Trial[J]. JAMA, 2015, 314(7): 677-686.
- [7] Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study[J]. Lancet Oncol, 2009, 10(10): 943-949.
- [8] Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, et al. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer[J]. N Engl J Med, 2012, 366(7): 601-609.
- [9] Kekre N, Connors JM. Venous thromboembolism incidence in hematologic malignancies[J]. Blood Rev, 2019, 33: 24-32.
- [10] Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)[J]. Chest, 2008, 133(6 Suppl): 381s-453s.
- [11] Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline update 2014[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(6): 654-656.
- [12] Ferrajoli A, Cheng L, Watkins JL, et al. Incidence rate of venous thromboembolism(VTE) and utilization of a VTE prophylaxis order set module in hospitalized patients with leukemia[J]. Blood, 2013, 122: 2946.
- [13] Couban S, Goodyear M, Burnell M, et al. Randomized placebo-controlled study of low-dose warfarin for the prevention of central venous catheter-associated thrombosis in patients with cancer[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(18): 4063-4069.
- [14] Del Principe MI, Buccisano F, Maurillo L, et al. Infections increase the risk of central venous catheter-related thrombosis in adult acute myeloid leukemia[J]. Thromb Res, 2013, 132(5): 511-514.
- [15] Elhasid R, Lanir N, Sharon R, et al. Prophylactic therapy with enoxaparin during L-asparaginase treatment in children with acute lymphoblastic leukemia[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2001, 12(5): 367-370.
- [16] Grace RF, DeAngelo DJ, Stevenson KE, et al. The use of prophylactic anticoagulation during induction and consolidation chemotherapy in

- adults with acute lymphoblastic leukemia[J]. J Thromb Thrombolysis, 2018, 45(2): 306-314.
- [17] Verso M, Agnelli G, Bertoglio S, et al. Enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism associated with central vein catheter: a double-blind, placebo-controlled, randomized study in cancer patients[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(18): 4057-4062.
- [18] 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.
- [19] Antic D, Milic N, Nikolovski S, et al. Development and validation of multivariable predictive model for thromboembolic events in lymphoma patients[J]. Am J Hematol, 2016, 91(10): 1014-1019.
- [20] Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma[J]. Leukemia, 2008, 22(2): 414-423.
- [21] Carrier M, Le Gal G, Tay J, et al. Rates of venous thromboembolism in multiple myeloma patients undergoing immunomodulatory therapy with thalidomide or lenalidomide: a systematic review and meta-analysis[J]. J Thromb Haemost, 2011, 9(4): 653-663.
- [22] Al-Ani F, Bermejo JM, Mateos MV, et al. Thromboprophylaxis in multiple myeloma patients treated with lenalidomide-A systematic review[J]. Thromb Res, 2016, 141: 84-90.
- [23] Antic D, Jelacic J, Vukovic V, et al. Venous thromboembolic events in lymphoma patients: Actual relationships between epidemiology, mechanisms, clinical profile and treatment[J]. Blood Rev, 2018, 32(2): 144-158.
- [24] Streiff MB, Bockenstedt PL, Cataland SR, et al. Venous thromboembolic disease[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2013, 11(11): 1402-1429.
- [25] Napolitano M, Valore L, Malato A, et al. Management of venous thromboembolism in patients with acute leukemia at high bleeding risk: a multi-center study[J]. Leuk Lymphoma, 2016, 57(1): 116-119.
- [26] Forrest DL, Thompson K, Dorcas VG, et al. Low molecular weight heparin for the prevention of hepatic veno-occlusive disease (VOD) after hematopoietic stem cell transplantation: a prospective phase II study[J]. Bone Marrow Transplant, 2003, 31(12): 1143-1149.
- [27] Attal M, Huguet F, Rubie H, et al. Prevention of hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation by continuous infusion of low-dose heparin: a prospective, randomized trial[J]. Blood, 1992, 79(11): 2834-2840.
- [28] Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report[J]. Chest, 2016, 149(2): 315-352.
- [29] Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism[J]. N Engl J Med, 2018, 378(7): 615-624.
- [30] Kopolovic I, Lee AY, Wu C. Management and outcomes of cancer-associated venous thromboembolism in patients with concomitant thrombocytopenia: a retrospective cohort study[J]. Ann Hematol, 2015, 94(2): 329-336.
- [31] Campbell PM, Ippoliti C, Parmar S. Safety of anticoagulation in thrombocytopenic patients with hematologic malignancies: A case series[J]. J Oncol Pharm Pract, 2017, 23(3): 220-225.
- [32] Samuelson Bannow BT, Walter RB, Gernsheimer TB, et al. Patients treated for acute VTE during periods of treatment-related thrombocytopenia have high rates of recurrent thrombosis and transfusion-related adverse outcomes[J]. J Thromb Thrombolysis, 2017, 44(4): 442-447.
- [33] Houghton DE, Key NS, Zakai NA, et al. Analysis of anticoagulation strategies for venous thromboembolism during severe thrombocytopenia in patients with hematologic malignancies: a retrospective cohort[J]. Leuk Lymphoma, 2017, 58(11): 2573-2581.
- [34] Li A, Davis C, Wu Q, et al. Management of venous thromboembolism during thrombocytopenia after autologous hematopoietic cell transplantation[J]. Blood Adv, 2017, 1(12): 707-714.
- [35] Samuelson Bannow BT, Lee A, Khorana AA, et al. Management of cancer-associated thrombosis in patients with thrombocytopenia: guidance from the SSC of the ISTH[J]. J Thromb Haemost, 2018, 16(6): 1246-1249.
- [36] Mismetti P, Laporte S, Pellerin O, et al. Effect of a retrievable inferior vena cava filter plus anticoagulation vs anticoagulation alone on risk of recurrent pulmonary embolism: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2015, 313(16): 1627-1635.
- [37] Mantha S, Miao Y, Wills J, et al. Enoxaparin dose reduction for thrombocytopenia in patients with cancer: a quality assessment study[J]. J Thromb Thrombolysis, 2017, 43(4): 514-518.

(收稿日期:2020-01-13)

(本文编辑:张一冰)