



天津医科大学

TIANJIN MEDICAL UNIVERSITY



天津市肿瘤医院

TJ MEDICAL UNIVERSITY CANCER INSTITUTE & HOSPITAL



乳腺癌术后患者住院期间静脉血栓栓塞症的风险预测模型的构建

学位：专业学位

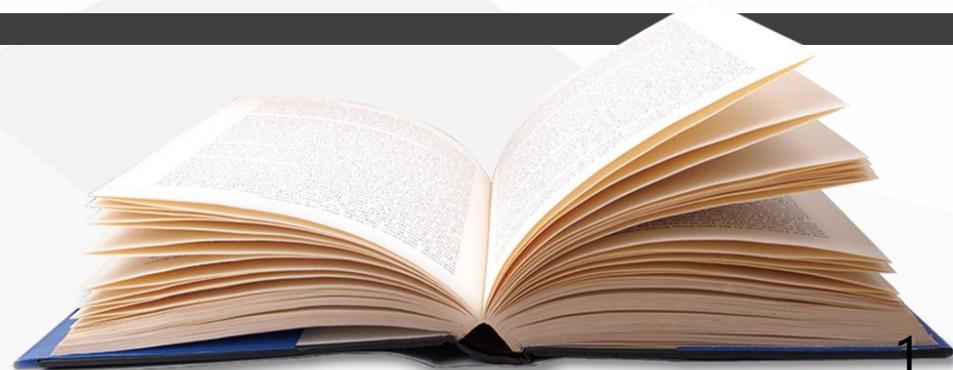
答辩时间：2020-5-26



导师：强万敏



答辩人：李静





目录

Contents

01

研究背景和现状

02

研究目的和意义

03

研究内容

04

结论与展望

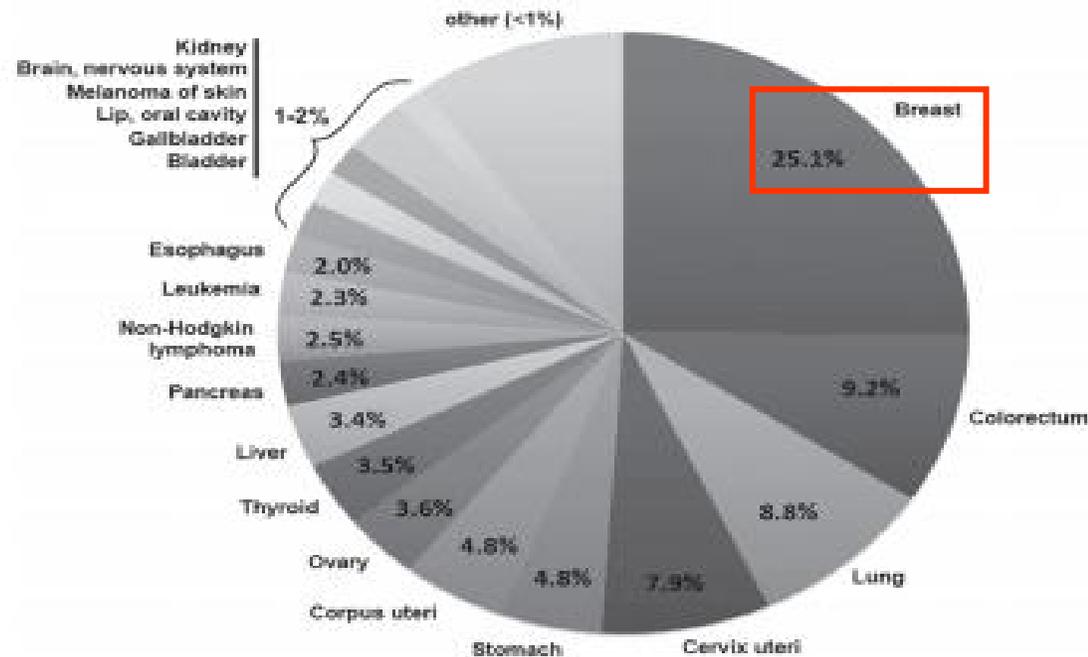
05

科研成果及致谢

研究背景

- 静脉血栓栓塞症（VTE）指血液在静脉内不正常地凝结成血栓，造成血管完全或不完全阻塞，包括深静脉血栓形成（DVT）和肺血栓栓塞（PE）；
- 女性癌症相关的VTE发生率和死亡率，乳腺癌分别占**25.1%**和**14.7%**；
- 乳腺癌患者一旦发生VTE，死亡风险增加一倍以上，其中**13%**的患者会出现血栓后综合征。

A VTE Incidence



B Mortality Rate

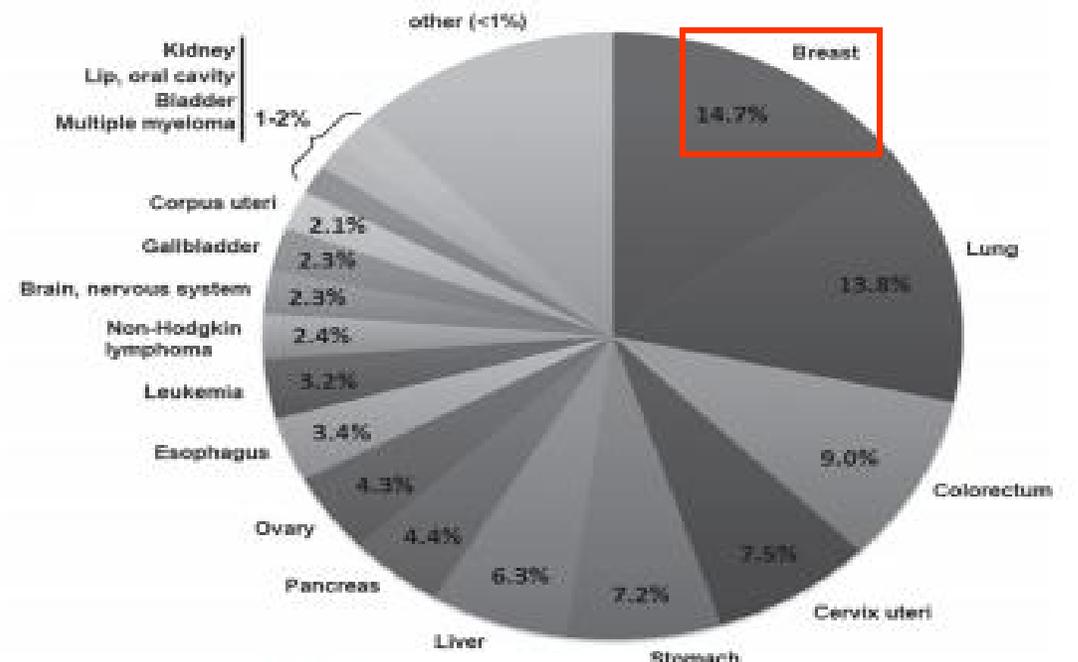


Fig. 1. VTE incidence and mortality rates associated with cancers in women.

国内外研究现状

- 高质量的血栓风险评估模型识别血栓高危患者可有效降低血栓的发生^[1-2]。

● 常用的癌症患者VTE评估工具

➢ 自1991年以来，国际上开始出现多种癌症患者 VTE 的评估工具，但各有侧重和局限。

Caprini风险评估表

多维度评估，评估结果准确客观，外科学普适；
条目较多，临床操作复杂；
特异度低，误诊率高；

年龄 (岁)	分值	体重指数(BMI) 体重 (kg) / 身高 (m) ²	分值	活动	分值
10-30 岁	0	低体重 <18.5	0	自由活动	0
31-40	1	平均体重 18.5-22.9	1	自行使用助行工具	1
41-50	2	超重 23.0-24.9	2	需要他人协助	2
51-60	3	肥胖 25.0-29.9	3	使用轮椅	3
61-70	4	过度肥胖 ≥30	4	绝对卧床	4
70 以上	5				
创伤风险 (术前评分项目)		特殊风险	分值	评估指引	
头部受伤	1	口服避孕药		分值范围 (分) 危险等级	
胸部受伤	1	20-35 岁	1	≤10	低风险
脊柱受伤	2	35 岁以上	2	10-14	中风险
骨盆受伤	3	激素治疗	2	≥15	高风险
下肢受伤	4	怀孕/产褥期	3		
		血栓形成	4		
高危疾病		外科手术 (只选择一个合适的手术)	分值		
溃疡性结肠炎	1	小手术 <30min	1		
红细胞增多症	2	择期大手术	2		
静脉曲张	3	急诊大手术	3		
慢性心脏病	3	胸部手术	3		
急性心肌梗死	4	腹部手术	3		
恶性肿瘤	5	泌尿系手术	3		
脑血管疾病	6	神经系统手术	3		
静脉栓塞病史	7	妇科手术	3		
		骨科 (腰部以下) 手术	4		

[1] Streiff MB, H B, Angelini D, Ashrani A. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Ca

[2] 马军, 吴一龙, 秦叔逵, 等. 中国肿瘤相关静脉血栓栓塞症预防与治疗专家指南(2015版)[

国内外研究现状

● 常用的癌症患者VTE评估工具

Wells DVT 量表

条目较少，外科普适，临床应用广泛，其评估内容侧重血栓的症状和体征

Khorana 评分及其系列修订版

门诊化疗癌症患者最广泛应用的血栓评估工具；

对乳腺癌患者住院VTE的评估效果不佳^[3]

病史及临床表现	分数
肿瘤	1
瘫痪或近期下肢石膏固定	1
近期卧床>3天或近4周内大手术	1
沿深静脉走行的局部压痛	1
全下肢水肿	1
与健侧相比，小腿周径增大>3cm	1
DVT病史	1
凹陷性水肿（症状侧下肢）	1

Patient characteristic	Risk score
Site of cancer	
Very high risk (stomach, pancreas)	2
High risk (lung, lymphoma, gynecologic, bladder, testicular)	1
Prechemotherapy platelet count $350 \times 10^9/L$ or more	1
Hemoglobin level less than 100 g/L or use of red cell growth factors	1
Prechemotherapy leukocyte count more than $11 \times 10^9/L$	1
BMI 35 kg/m^2 or more	1

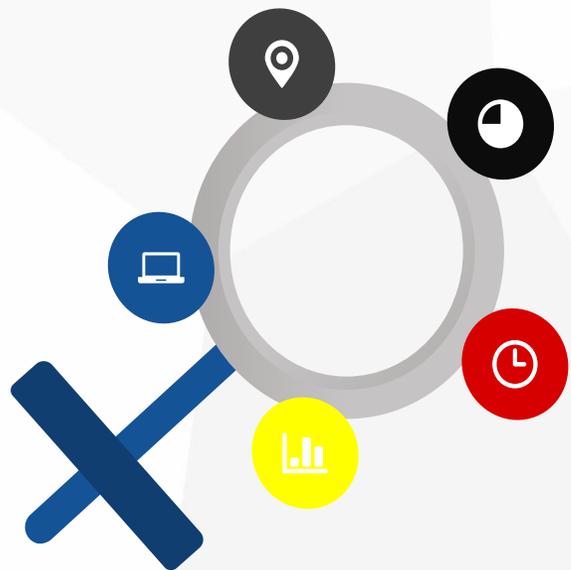
● 目前并没有非常合适的工具，专用于专科乳腺癌术后住院患者的VTE风险评估！

[3]王首骏, 王帅兵, 王彤, 等. 乳腺癌术后发生下肢深静脉血栓的危险因素及血栓风险评估[J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(23): 1199-1203.

国内外研究现状

- **疾病风险评估模型 (Risk Prediction Models, RPMs)** 是以疾病的常见危险因素为依据，运用统计学的方法建立模型，将多种危险因素和疾病发生概率确定为一种定量关系，以预测和评估个体疾病发生的可能性。
 - Framingham RAMs
 - Rothman-Keller RAMs
 - Logistic回归、Cox比例风险模型、神经网络模型等
- **目前较多的研究探讨了乳腺癌患者的VTE的危险因素，但尚没有RPMs被构建。**
 - 个人特征：年龄、肥胖程度等
 - 疾病特征：病理类型，临床分期等
 - 疾病治疗：手术、化疗、内分泌治疗等

研究目的及意义



● 目的

- ✓ 明确乳腺癌患者静脉血栓栓塞症（VTE）发生的主要危险因素
- ✓ 构建乳腺癌术后患者住院期间VTE风险预测模型，并以列线图形式呈现

● 意义

- ✓ 早期有针对性地采取物理或药物预防，降低 VTE 的发病率和病死率
- ✓ 改善患者生活质量及延长生存时间
- ✓ 提高成本效益，减少医疗资源的浪费

研究内容

1

采用循证医学Meta分析的方法，将关于乳腺癌患者VTE危险因素的文獻进行系统的检索、整合和分析，筛选出独立危险因素。

2

采用病例对照研究的设计，以第一阶段血栓形成的相关危险因素为基础，收集临床资料，构建风险预测模型，并对模型进行验证。



第一阶段
乳腺癌患者静脉血栓栓塞症危险因素Meta分析

1.文献检索



- **检索数据库** Cochrane Library、JBI循证卫生保健数据库、MEDLINE、RANO、EMBASE、Web of Science、中国知网(CNKI)、维普数据库(VIP)、万方数据库、中国生物医学文献数据库 (CBM)
- **检索策略** 检索词采取主题词和自由词相结合的方法。(以Pubmed和CNKI为例)

Search	Add to builder	Query	Items found	Time
#5	Add	Search (((((((thrombosis[MeSH Terms]) OR venous thrombo*[Title/Abstract]) OR deep vein thrombo*[Title/Abstract]) OR thrombus[Title/Abstract]) OR embolism[Title/Abstract]) OR blood clot[Title/Abstract]) OR Phlebothrombosis[Title/Abstract])) AND (((breast cancer[Title/Abstract]) OR breast neoplasm[MeSH Terms]) OR breast tumor*[Title/Abstract]) OR mammary cancer[Title/Abstract]) OR breast malignant neoplasm*[Title/Abstract])) AND ((population at risk[Title/Abstract]) OR risk factors[Title/Abstract]) Sort by: Best Match	125	10:55:29
CNKI		#1 主题=乳腺肿瘤 or 主题=乳腺癌 #2 主题=血栓 #3 主题=危险因素 or 主题=影响因素 or 主题=原因 #1 and #2 and #3		



● 文献纳入标准：PECO原则

- ① P (Population) 目标人群：为经病理组织明确诊断为乳腺癌且年龄 ≥ 18 周岁；
- ② E (Exposure) 暴露因素：能够影响患者发生血栓的暴露因素且有明确定义；
- ③ C (Control) 对照：没有暴露因素；
- ④ O (Outcome) 结局指标：静脉血栓发生率。经超声检查确定是否有血栓的形成；
- ⑤ D (Design) 研究类型：队列研究和病例对照研究，语种仅限中英文。

● 文献排除标准：

- ① 信息不全，数据不完整的文献；
- ② 统计描述不全面或统计方法不恰当的文章；
- ③ 未提供可直接使用或转化后可用的比值比 (OR) 或相对危险度 (RR) 及 95%可信区间 (CI) 等资料的文献。



● 质量评价 纽卡斯尔-渥太华量表 (Newcastle-Ottawa Scale, NOS)

- 最高分 9 分, ≥ 7 分为中等质量研究, 小于7 分为低质量研究
- **本研究最终纳入的是 7分及以上的研究**

表1 队列研究的NOS评价标准^[6]

表1 队列研究的NOS评价标准 ^[6]		表2 病例-对照研究的NOS评价标准 ^[7]	
栏目	条目 [#]	栏目	评价标准
研究人群	研究人群选择	病例确定是否恰当 (1分)	①恰当, 有独立的确定方法或人员 [*] ; ②恰当, 如基于档案记录或自我报告; ③未描述
		病例的代表性 (1分)	①连续或有代表性的系列病例 [*] ; ②有潜在选择偏倚或未描述
		对照的选择 (1分)	①与病例同一人群的对照 [*] ; ②与病例同一人群的住院人员为对照; ③未描述
		对照的确定 (1分)	①无目标疾病史 (端点) [*] ; ②未描述来源
组间可比性	设计和统计分析时考虑病例和对照的可比性 (2分)		①研究控制了最重要的混杂因素 [*] ; ②研究控制了任何其他的混杂因素 [*] (此条可以进行修改用以说明特定控制第二重要因素)
结果测量	暴露因素的测量	暴露因素的确定 (1分)	①固定的档案记录 (如外科手术记录) [*] ; ②采用结构式访谈且不知访谈者是病例或对照 [*] ; ③采用未实施盲法的访谈 (即知道病例或对照的情况); ④未描述
		采用相同的方法确定病例和对照组暴露因素 (1分)	①是 [*] ; ②否
		无应答率 (1分)	①病例和对照组无应答率相同 [*] ; ②描述了无应答者的情况; ③病例和对照组无应答率不同且未描述

注: #: 给分条目;

*: 给分点



● 资料提取

- 2名研究者分别提取纳入文献中的数据;
- 提取内容: 研究者及发表年份、研究地点、研究类型、血栓组与非血栓组的例数、总病例数、暴露因素等。

● 统计分析 用OR值及95%CI作为合并效应量。

- **检测发表偏倚**: 研究数量在10个以上因素, 进行*Begg's*秩相关检验法和*Egger's*回归分析法。
- **异质性分析**: 采用 I^2 值进行异质性检验, I^2 值越大, 提示异质性越大。
- **亚组分析**: 对较大可能的异质性来源进行亚组分析。
- **敏感性分析**: 检测结果是否稳定。



- 共纳入的22篇研究，涉及研究因素有104个。
- 纳入meta分析的影响因素共15个 [表1]。仅以下两种情况：
 - 合并研究文献 ≥ 4 篇的因素
 - 研究文献仅 3 篇，但总样本量达10000例以上的因素。
- 结果显示12个因素与乳腺癌患者发生静脉血栓的危险增加显著相关。
分别是高龄 (≥ 45 岁)、肥胖 ($\geq 30\text{kg}/\text{m}^2$)、合并高血压、糖尿病、冠心病、有既往血栓史、绝经、浸润性导管癌、乳腺手术、化疗、口服他莫昔芬进行内分泌治疗和中心静脉置管。

表1. Meta分析结果及异质性分析汇总表

危险因素	分组	研究数量	病例数	样本量	固定/随机效应模型		I ² (%)
					OR	95%CI	
年龄	高龄vs 低龄	12	19786	293621	1.40	1.19, 1.65	91
年龄*	≥45 vs <45	2	125	1193	3.24	1.70, 6.17	3
BMI	高BMI vs 低BMI	9	1908	16522	1.71	1.45, 2.01	34
BMI*	> 30 vs <30	6	1 595	14997	1.89	1.56, 2.28	15
吸烟	是 vs 否	5	580	69370	0.95	0.58, 1.56	58
高血压	是 vs 否	11	19806	281682	2.09	1.54, 2.83	76
高血压^	是 vs 否	8	1 136	4427	1.71	1.32, 2.23	15
糖尿病	是 vs 否	12	19 856	282962	1.42	1.12, 1.80	55
冠心病	是 vs 否	8	19 654	280086	3.04	2.39, 3.88	86
冠心病^	是 vs 否	4	794	3084	2.24	1.45, 3.47	0
既往血栓史	是 vs 否	6	763	54145	5.66	2.91,11.01	53
月经状态	绝经vs未绝经	5	926	2860	1.60	1.34, 1.92	0

危险因素	分组	研究数量	病例数	样本量	固定/随机效应模型		$I^2(\%)$
					OR	95%CI	
远处转移	是 vs 否	5	19 459	289788	1.48	1.12, 1.95	82
远处转移 [△]	是 vs 否	3	884	13760	1.05	0.78, 1.41	0
病理类型	浸润性导管癌vs其他	4	862	2063	3.05	1.76, 5.29	22
乳腺手术(3月内)	是 vs 否	3	884	13357	1.59	1.36, 1.86	44
化疗	是 vs 否	3	683	13760	1.47	1.19, 1.80	5
内分泌治疗	是 vs 否	5	1005	14245	2.15	0.88, 5.26	83
他莫昔芬治疗	是 vs 否	3	732	13687	3.74	1.72, 8.11	50
CVC	是 vs 否	5	419	2103	1.82	1.21, 2.72	17

注：*按照不同分界值进行亚组分析某一分层内结果；▲，危险因素按照种族进行亚组分析黄色人种的结果；[△]，危险因素进行敏感性分析的结果；红色字体显示的为Meta综合结果有显著差。



第二阶段
乳腺癌术后患者住院期间静脉血栓栓塞症风险预测模型的构建



● 研究设计

- **回顾性病例对照研究。**回顾2016年12月-2018年12月收治的乳腺癌术后住院患者。研究方案已由机构审查委员会批准。

● 结局事件

- 包括症状性或偶发性VTE，下肢远端或近端DVT、上肢DVT和PE；
- 必须通过以下其中1种方法确诊：彩色超声多普勒、计算机断层扫描、血管造影或磁共振成像；
- 数据采集开始时间为患者拟接受乳腺癌手术并办理住院的日期开始；截止时间为确诊VTE日期（有血栓）；次要截止时间为患者出院日期（无血栓）。



● 纳入标准

- ①年龄 ≥ 18 周岁患者;
- ②经本院组织病理确诊为乳腺癌并接受乳腺癌手术治疗的患者;
- ③自患者入院之日起至手术完后出院之日的时期内, 病历资料完整

● 排除标准

- ①合并其他类型的癌症患者;
- ②正在怀孕或哺乳期的患者;
- ③双侧乳腺癌患者;
- ④住院前3个月内有VTE史或者有急性冠脉综合征的患者;
- ⑤术后住院期间使用抗凝剂者;
- ⑥手术后的置入中心静脉导管的患者、进行化学治疗和(或)内分泌治疗的患者
- ⑦恶病质、身体机能严重衰竭者;

1. 资料和方法

● 资料收集

Meta: 12个危险因素 + 专家咨询临床病历条目

一般资料

- 年龄
- 性别
- BMI
- 住院时长
- Khorana 评分

病史

- 吸烟
- 合并症 (高血压、糖尿病、冠心病、高血脂等)

疾病的诊断及治疗

- 乳腺癌临床分期
- 分子分型
- 病理类型
- 新辅助化疗
- 手术方式

术前实验室检查

- 血红蛋白
- D-二聚体
- 纤维蛋白原
- 白细胞计数
- 血小板计数
- 同型半胱氨酸
- 第八因子

● 统计学方法

➤ 模型构建方法

- 连续资料以中位数（四分位数）表示，分类资料以频数（百分比）表示；
- 建模组和验证组的组间比较，连续变量采用Wilcoxon秩和检验，分类变量采用的卡方检验；
- 血液参数在进入单因素分析前进行 \log_2 转换，使其满足线性回归条件；
- 选择单因素logistic回归分析中 $P < 0.05$ 的变量进入到多因素logistic回归分析中；
- 连续变量通过最优尺度回归结合ROC的最佳截断值的方法，转换为分类变量；
- 使用方差膨胀因子对即将纳入模型中的变量进行共线性诊断。

➤ 模型构建方法

- **区别度**：受试者工作特征曲线（ROC曲线）
- **分类度**：灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值
- **符合度**：校准图
- **临床有效性**：决策曲线分析法（DCA曲线）

2. 构建模型



● 纳入研究对象基本特征

共收集5508例→排除753→纳入4755例

发生血栓：216例，所有患者均报告DVT
无PE事件

单侧下肢:119例
双下肢:95例
右上肢:2例

发生时间:
最短：术后3天
最长：术后42天
中位数：术后6天

建模组和验证组的基线特征均没有统计学差异 ($P < 0.05$) , [详见 Table1](#)

Table 1: Baseline characteristics of the study cohorts

	Derivation cohort (n=3310)	validation cohort (n=1445)	Z/ χ^2	P
Age at entry (years)	52(45~60)	52(45~61)	-0.251	0.802
Hospital length of stay(days)	13(9~16)	12(9~15)	-1.331	0.183
Body-mass index (kg/m²)			3.216	0.200
Normal(<24.0)	1834	793		
Overweight (24.0-28.0)	1213	556		
Obesity (\geq 28.0)	263	96		
Cardiovascular risk factors			5.992	0.200
None	2105	936		
1	907	379		
2	245	118		
3 or more	53	20		
Other comorbidities			0.626	0.429
Yes	288	136		
No	3022	1309		
Smoke			1.196	0.274
Yes	281	109		
No	3029	1336		
Blood transfusion history			0.410	0.522
Yes	153	73		
No	3157	1372		
Neoadjuvant chemotherapy			1.450	0.229
Yes	467	185		
No	2843	1260		
Surgical treatment			6.587	0.086
Lumpectomy or mastectomy	356	178		
Modified/typical radical mastectomy or combined implant reconstruction	2906	1246		
Mastectomy+autologous tissue breast reconstruction	48	21		
Operative time(min)	90(70~100)	90(70~90)	-1.703	0.089
Tumor type			1.545	0.462
Ductal	2738	1213		
Lobular	454	179		
other	118	53		
Tumor stage (TNM)				
I~II	2745	1204	0.109	0.741
III~IV	565	241		
Molecular subtypes			2.518	0.472
Luminal A	684	316		
Luminal B	1286	563		
HER 2+	620	311		
Basal-like	556	255		
Haemoglobin (g/dL)	132 (124~140)	132 (124~139)	-1.291	0.197
Leucocyte count ($\times 10^{12}$ per L)	5.73 (4.65~6.71)	5.68(4.63~6.78)	-0.447	0.655
Platelet count ($\times 10^{12}$ per L)	254 (214~293)	257(215~298)	-0.909	0.363
Hcy (umol/L)	8.7 (6.3~12.1)	8.7(6.2~12.1)	-0.686	0.493
Fibrinogen (g/L)	2.297 (2.028~2.632)	2.271(2.017~2.590)	-0.664	0.507
Antithrombin-III(%)	92.4 (85.1~99.3)	91.8(84.2~98.6)	-1.679	0.093
Factor VIII(%)	139.0 (118.6~161.2)	137.9(116.8~161.2)	-0.992	0.321
D-dimer (μg/mL)	0.30 (0.22~0.45)	0.302(0.211~0.448)	-1.089	0.276
Khorana score			1.456	0.693
0 point	80	28		
1point	2964	1330		
2points	253	113		
\geq 3points	13	4		

2.构建模型



● 分组 时间顺序

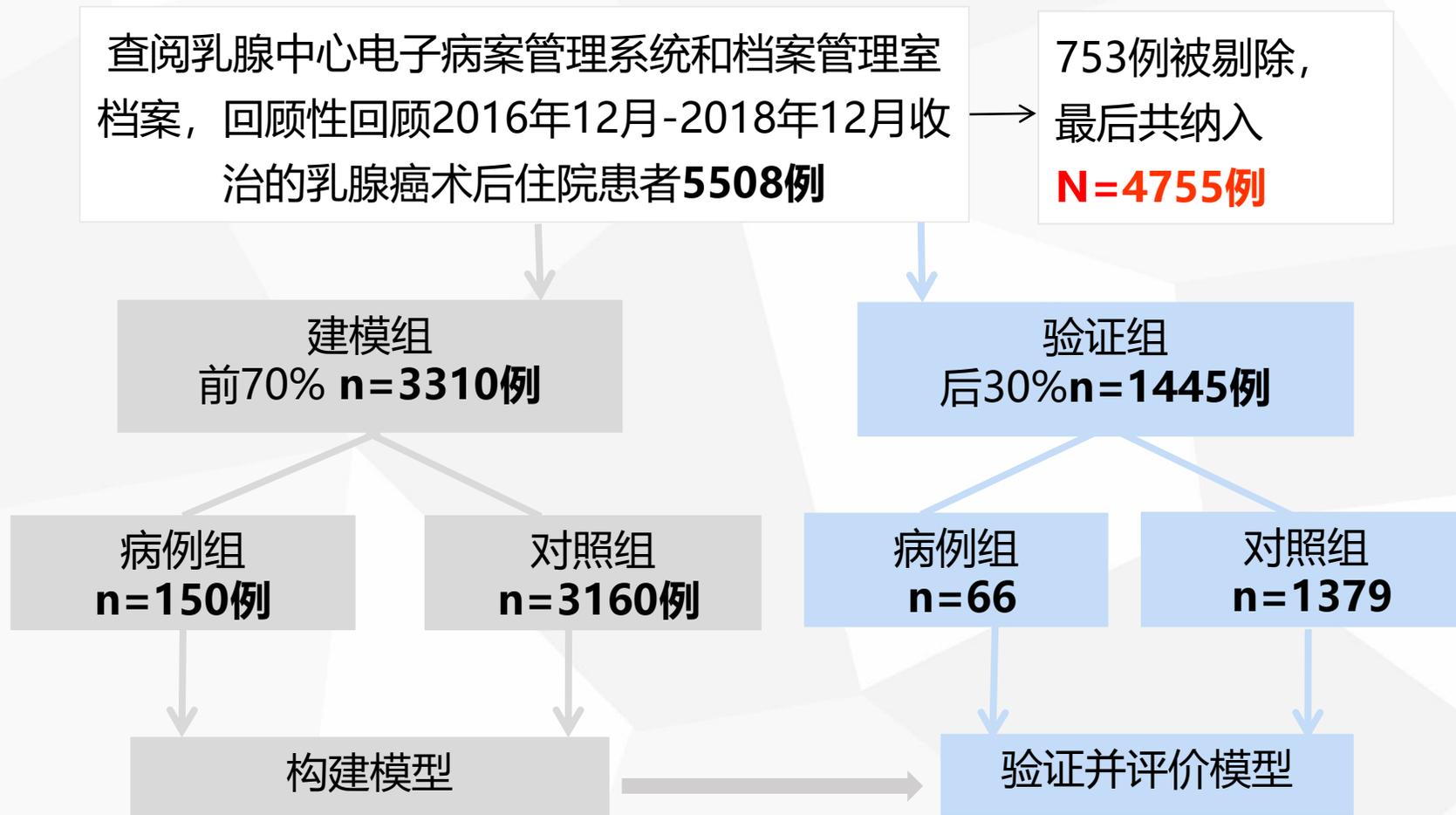


图2.1 风险预测模型构建及验证的路线图

2. 构建模型



➤ 单因素logistic回归分析

具有统计学意义的因素有11个变量。

➤ 多因素logistic回归分析

以上11个变量中，**共8个变量最终进入回归方程**。

表2.2 建模组预测VTE的单因素和多因素logistic回归分析

	单因素分析			多因素分析		
	OR	95% CI	P值	OR	95% CI	P值
年龄	1.05	[1.03-1.07]	0.00**	1.04	[1.02-1.06]	0.00**
住院时长	1.06	[1.04-1.09]	0.00**	1.07	[1.04-1.10]	0.00**
BMI	1.16	[1.09-1.24]	0.00**	5.39	[3.62-8.03]	0.00**
心血管合并症数量#	1.81	[1.29-2.52]	0.00**	1.34	[1.06-1.68]	0.01
吸烟	0.60	[0.29-1.23]	0.16	NA	NA	-
新辅助化疗	1.63	[1.08-2.45]	0.02	2.09	[1.35-3.24]	0.00**
手术方式	2.89	[1.61-5.19]	0.00**	2.35	[1.20-4.59]	0.01

2. 构建模型



	单因素分析			多因素分析		
	OR	95% CI	P值	OR	95% CI	P值
病理类型	1.17	[0.79-1.42]	0.43	NA	NA	-
<u>TNM分期</u>	1.43	[1.18-1.74]	0.00**	NA	NA	-
分子分型	0.86	[0.73-1.02]	0.09	NA	NA	-
血红蛋白*	0.95	[0.22-4.19]	0.94	NA	NA	-
白细胞计数*	1.23	[0.71-2.13]	0.47	NA	NA	-
血小板计数*	0.79	[0.44-1.43]	0.44	NA	NA	-
Hcy*	3.54	[2.53-5.00]	0.00**	3.55	[2.44-5.16]	0.00**
<u>纤维蛋白原*</u>	6.20	[2.80-13.72]	0.00**	NA	NA	-
<u>第八因子*</u>	4.15	[2.17-7.94]	0.00**	NA	NA	-
D-二聚体*	2.29	[1.79-2.94]	0.00**	1.877	[1.44-2.45]	0.00**
Khorana 评分≥3	0.80	[0.57-1.54]	0.8	NA	NA	-

注：* 该变量经过自然对数的转换纳入logistic回归模型；OR，比值比；CI，可信区间；# 心血管合并症包括高血压、糖尿病、冠心病和高血脂；** $P < 0.01$ ；

2. 构建模型



➤ **变量转换** 最优尺度回归和ROC最佳截断值法

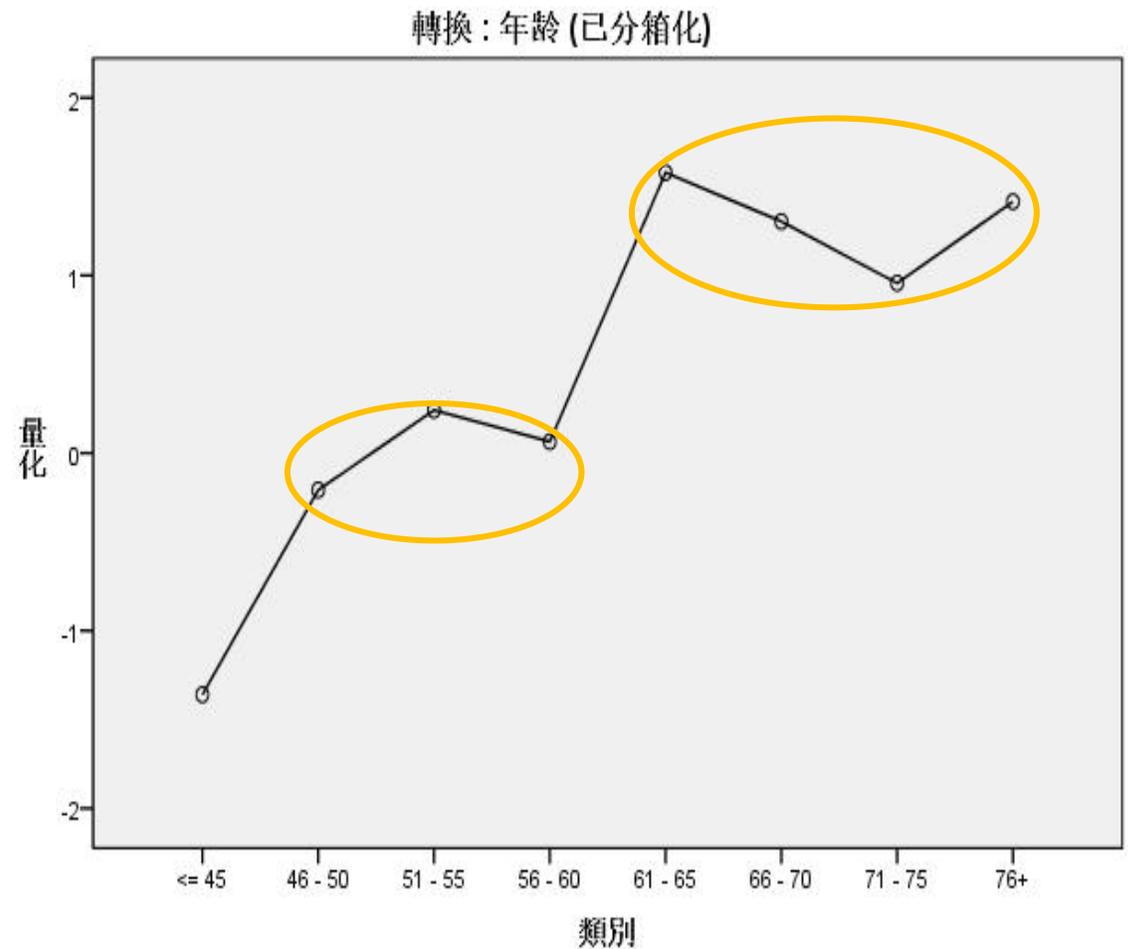
➤ 年龄、住院时长、术前D-二聚体是连续型变量，转变为有序分类变量

➤ **最优尺度回归** 年龄举例

- 45岁及以下
- 46岁-60岁
- 61岁及以上

➤ **ROC最佳截断值**

- 约登指数



最適尺度層級：名義。

測試版：.107。



表2.4 乳腺癌VTE风险预测模型各预测变量的权重

	β	OR	95% CI	P value
年龄*				.000
< 45		Ref	1.00	
46-50	.960	2.612	[1.286-5.307]	.008
51-60	1.257	3.516	[1.840-6.718]	.000
> 60	1.519	4.569	[2.447-8.533]	.000
BMI				.000
正常或超重		Ref	1.00	
肥胖	1.684	5.388	[3.618-8.025]	.000
住院时长*				.000
< 12d		Ref	1.00	
12-18d	.608	1.837	[1.213-2.781]	.004
> 18d	1.159	3.188	[1.944-5.229]	.000

2. 构建模型



心血管合并症数量						.003
	没有或者1种		Ref	1.00		
	2种	.837	2.309	[1.279-4.167]		.005
	3种及以上	1.110	3.034	[1.139-8.083]		.026
是否接受过新辅助化疗						.000
	否		Ref	1.00		
	是	1.061	2.889	[1.893-4.408]		.000
手术类型						.021
	乳房全切术或肿瘤局部切除术		Ref	1.00		
	改良/经典根治术和（或）假体乳房再造术	1.371	3.939	[1.383-11.215]		.010
	改良/经典根治术和（或）自体乳房再造术	1.928	6.872	[1.593-29.653]		.010
术前高Hcy						.000
	否		Ref	1.00		
	是	1.412	4.103	[2.757-6.107]		.000
术前D-二聚体 (ug/mL)[▲]						.000
	< 0.5		Ref	1.00		
	0.5-1.0	.605	1.831	[1.193-2.809]		.006
	> 1.0	1.617	5.036	[2.631-9.641]		.000

*预测因子分层是经过最优尺度回归；▲分界值的选择时根据ROC曲线和之前的研究经验。

2. 构建模型



➤ 共线性诊断 方差膨胀因子(VIF)

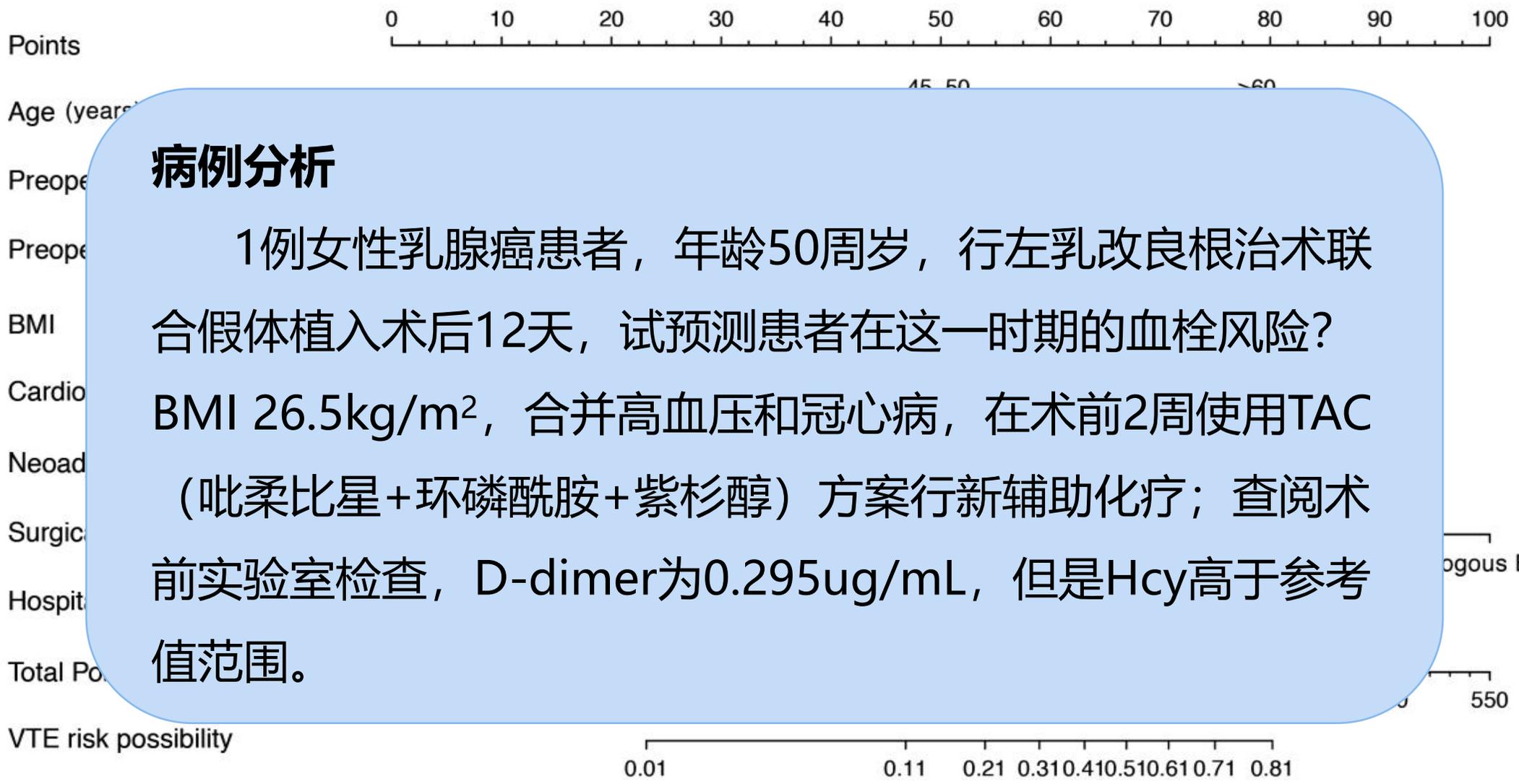
- 方差膨胀因子(VIF) < 10 , 说明自变量间不存在严重共线性。
- 以上8个变量间均可作为预测因子全部纳入模型中。

➤ R软件编程, 绘制列线图

係數^a

模型		共線性統計資料	
		允差	VIF
1	年齡new1	.993	1.007
	住院時長new	.947	1.056
	Ddimer500	.995	1.005
	同型半胱氨酸new	.992	1.008
	手術方式	.943	1.060
	新輔助化療	.982	1.018
	心血管合併症new	.990	1.010
	BMInew	.999	1.001

a. 應變數: 血栓是否發生



病例分析

1例女性乳腺癌患者，年龄50周岁，行左乳改良根治术联合假体植入术后12天，试预测患者在这一时期的血栓风险？

BMI 26.5kg/m²，合并高血压和冠心病，在术前2周使用TAC（吡柔比星+环磷酰胺+紫杉醇）方案行新辅助化疗；查阅术前实验室检查，D-dimer为0.295ug/mL，但是Hcy高于参考值范围。

• 50周岁

• Hcy高

• Dimer: 0.295

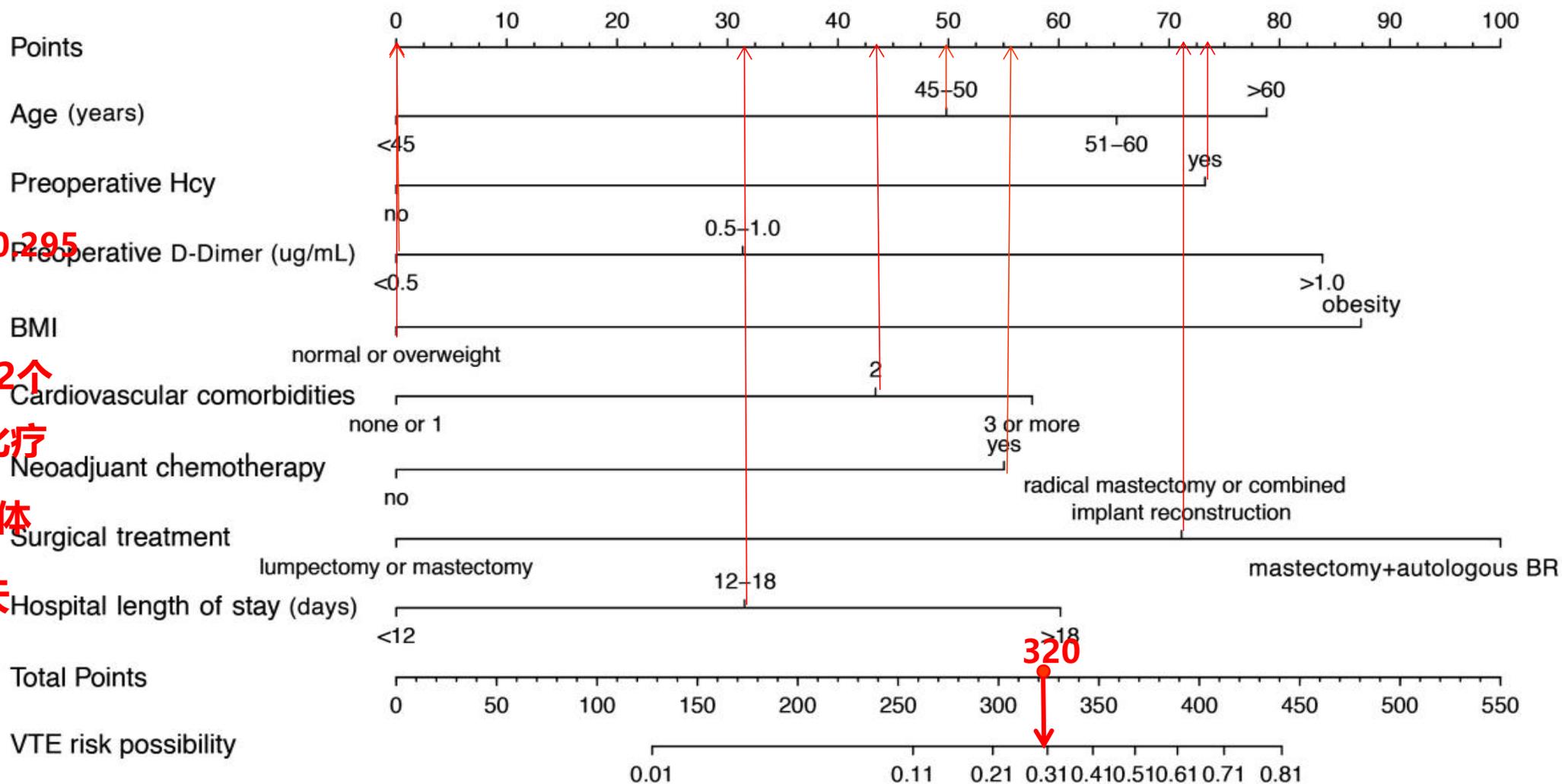
• 超重

• Cardio-2个

• 新辅助化疗

• 根治+假体

• 术后12天

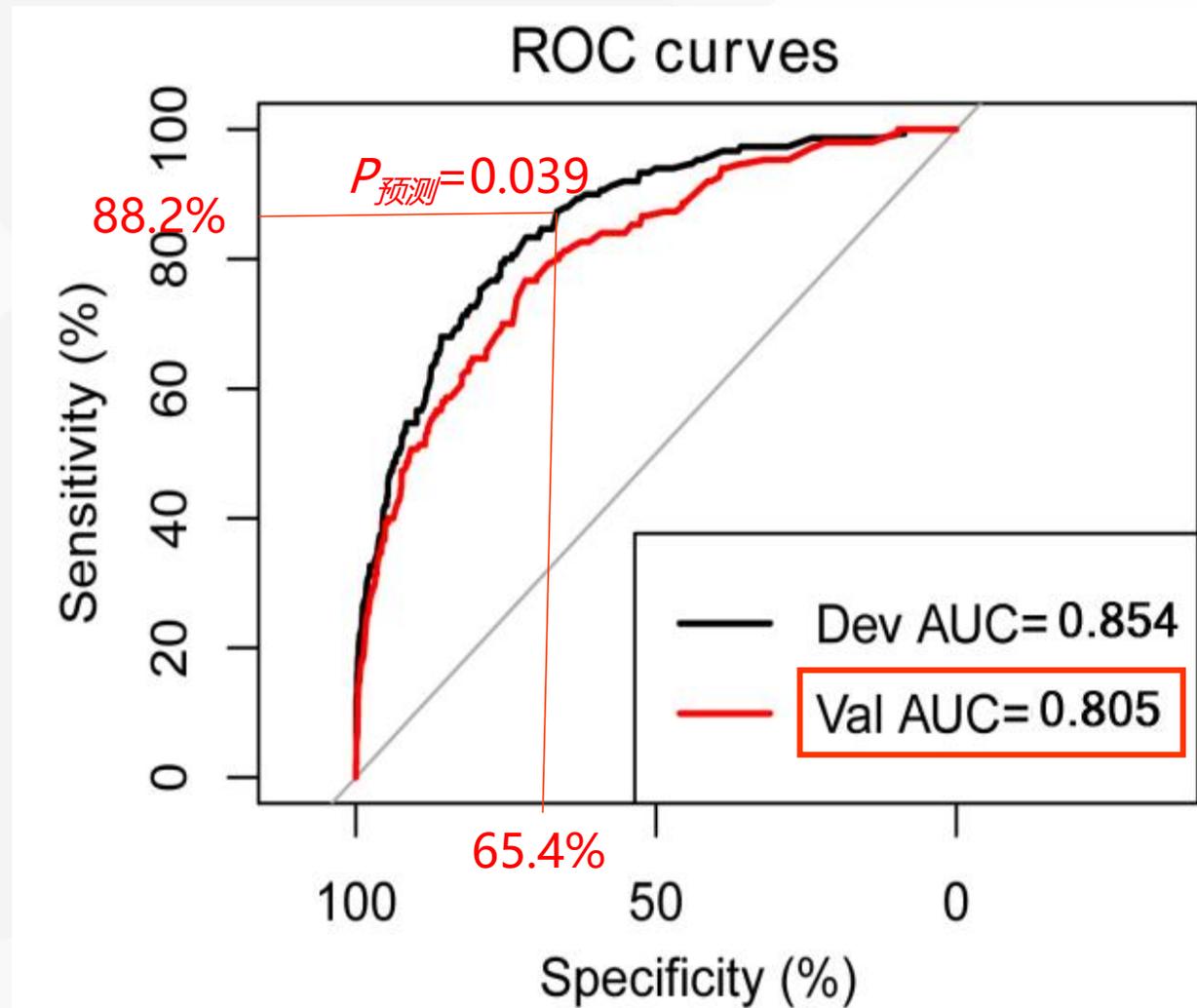




● 区别度评价 受试者操作特征

(ROC) 曲线

- 验证组曲线下面积 = **0.805** , 区别能力处于中等水平
- 最佳切点值 $P_{\text{预测}}=0.039$ (3.9%) , 因此3.9%作为患者VTE发生的高风险和低风险的分界值。



3.验证与评价



- **分类度评价** 灵敏度、特异性、阳性预测值 (PPV)、阴性预测值 (NPV)

➢ 高/低风险的分界值 $P_{\text{预测}}=3.9\%$

模型预测与实际发生对比的四格表

验证组:

灵敏度: 68.2% (45/66)

特异度: 73.6% (1015/1379)

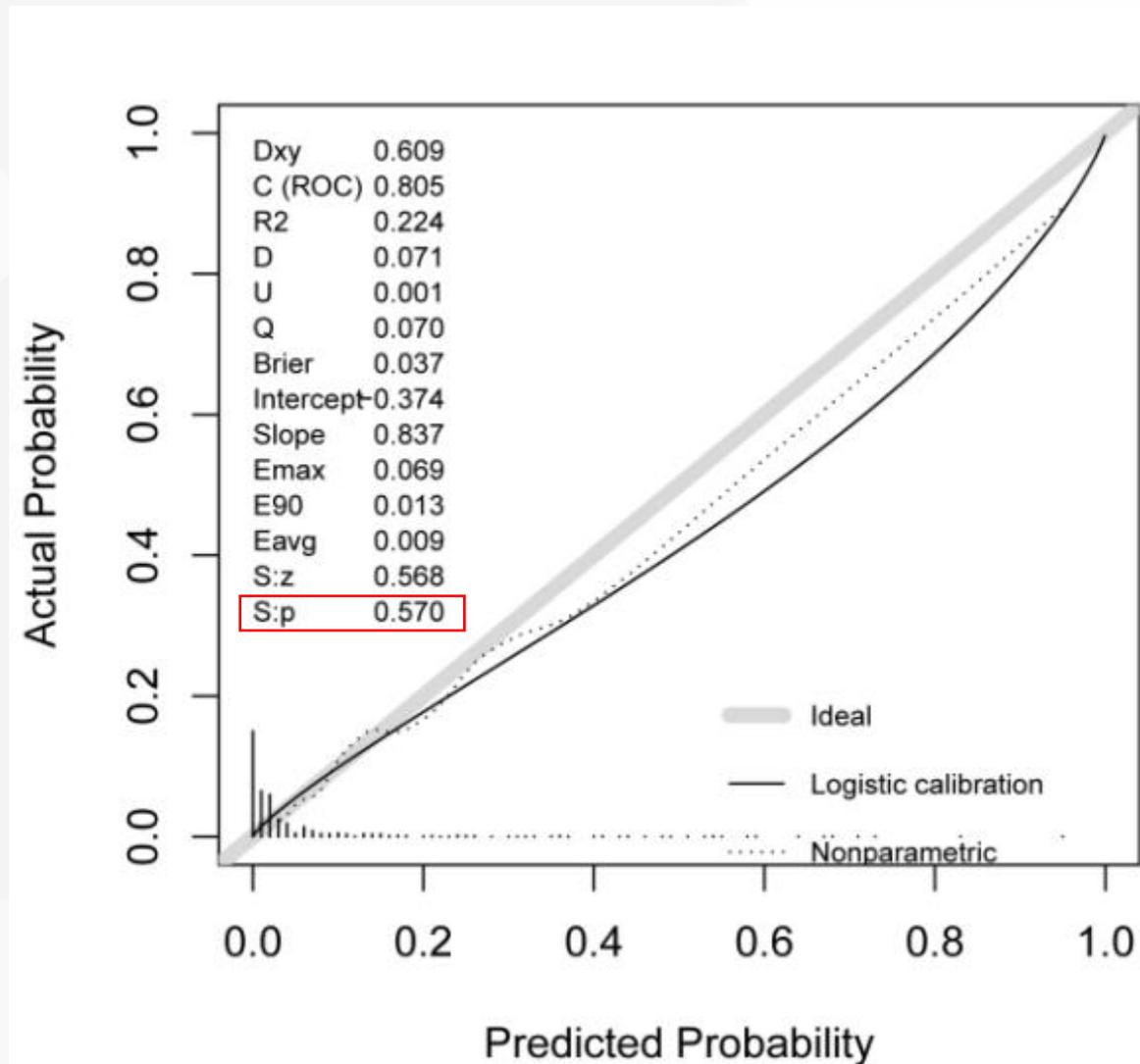
PPV: 11.0% (45/409)

NPV: 98.0% (1015/1036)

	实际VTE发生	实际VTE未发生	合计
建模组			
高危 ($P_{\text{预测}} \geq 3.9\%$)	118	860	978
低危 ($P_{\text{预测}} < 3.9\%$)	32	2300	2332
合计	150	3160	3310
验证组			
高危 ($P_{\text{预测}} \geq 3.9\%$)	45	364	409
低危 ($P_{\text{预测}} < 3.9\%$)	21	1015	1036
合计	66	1379	1445

● 符合度评价 校准图 (Calibration plot)

- 当 $P_{\text{预测}} = 0\%-20\%$ 时，拟合曲线与标准曲线的重合较好，说明模型未高估也未低估VTE风险；
- 当 $P_{\text{预测}} > 20\%$ 时，列线图低估了VTE的发生风险。
- **拟合优度： $P=0.570 > 0.05$** ，说明预测风险和实际观察两者之间的一致性较高。

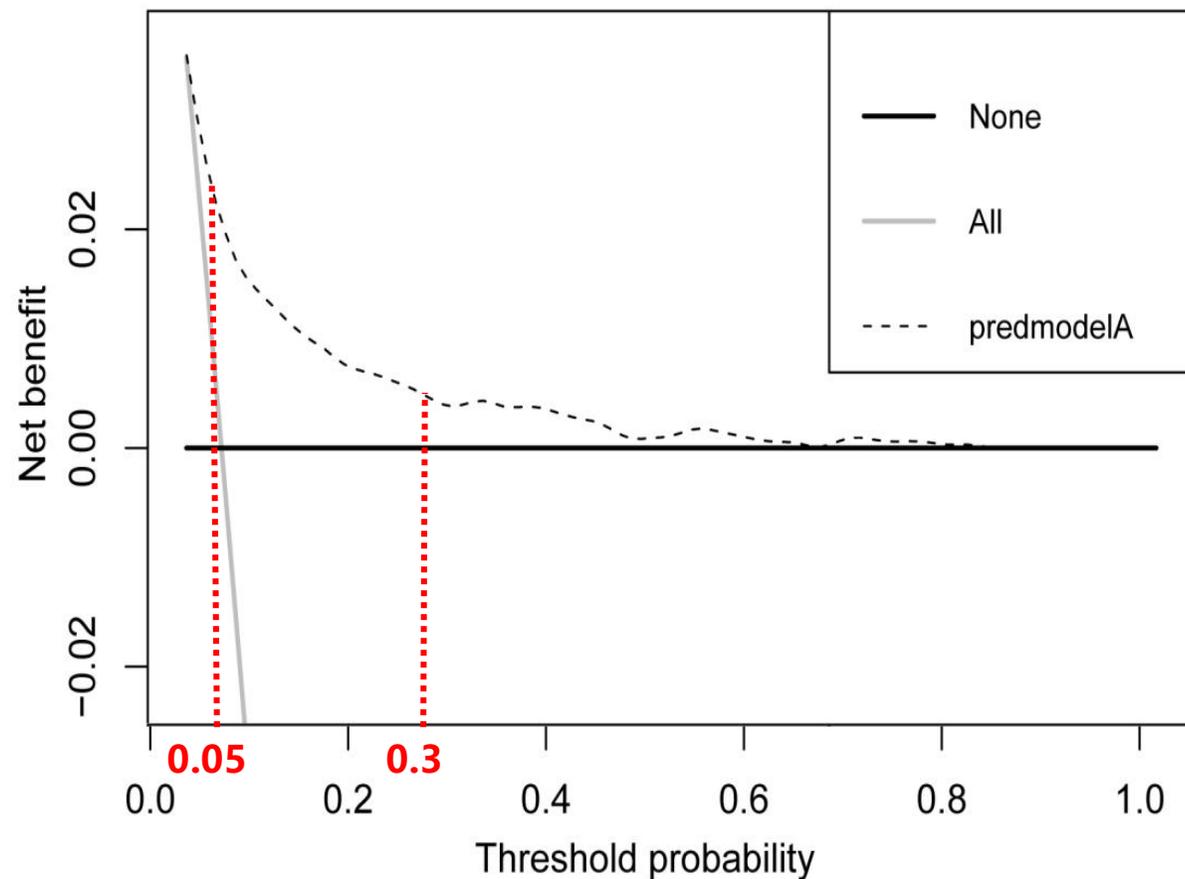




● 临床有效性 决策曲线分析

(Decision-curve analysis)

- 阈值概率 (Pt)、净临床获益
- 模型的获益高于极端曲线的Pt范围大致在5%-30%，Pt可选范围大，模型相对安全



局限性

阶段1

- ◆ 部分研究中**单因素分析后的OR/RR值**，这有可能使合并效应量掺有混杂因素的效应；
- ◆ 除年龄、高血压和糖尿病3个危险因素外，无法明确其他12个危险因素合并效应值是否受**发表偏倚**的影响；
- ◆ **总体证据等级偏低**，可能对结论的准确性造成影响。

阶段2

- ◆ **单中心**，降低了模型的外部适用性；**病例对照研究**，易导致危险因素收集不全；
- ◆ **血栓的评判相对主观**，医生根据患者症状和体征安排检查，并不是所有人都做，可能低估了真实的VTE发生率；
- ◆ **未有PE事件报告**，可能低估了真实的VTE发生率。

结论与展望

1

- 本研究明确了乳腺癌患者发生VTE的**12个危险因素**;
- 但由于Meta分析固有的缺陷和证据等级总体偏低，未来仍需关注该方面的高质量前瞻性原始研究，及时更新此Meta分析，以保证结论的准确性。

2

- **乳腺癌患者术后住院期间VTE风险预测模型列线图**
 - **6个临床因子**：年龄、住院时长、BMI、心血管合并症数量、新辅助化疗和手术方式
 - **2个生物标志物**：术前同型半胱氨酸和术前D-二聚体
- 该预测模型具有较好的预测准确度和临床实用价值，可在临床上试用。
- 仅内部验证，未来仍需多中心，前瞻性的队列研究对该模型进行外部验证

科研成果

- [1]. **李静**, 唐磊, 强万敏. 认知行为疗法对乳腺癌术后患者创伤后成长影响的Meta 分析[J]. 护理研究, 2020, 34(04): 625-631.
- [2]. **李静**, 张方圆, 李笑阳, 等. 乳腺癌患者并发静脉血栓栓塞症风险预测模型的构建[J]. 护理研究 (录用)
- [3]. **Jing L**, Wan-min Qiang, Yan Wang, Xiao-yuan Wang, et al. Development and Validation of a Risk Prediction Nomogram for Venous Thromboembolism Associated with Hospitalized Postoperative Chinese Breast Cancer Patients[J]. JOURNAL OF ADVANCED NURSING (退修)
- [4]. **Jing L**, Fang-yuan Zhang. Venous Thromboembolism Risk Assessment Tools in Cancer Patients: A Scoping Review[J]. Supportive care in cancer. (审稿)
- [5]. 唐磊, **李静**, 强万敏. 中青年乳腺癌术后患者康复期创伤后成长的质性研究[J]. 护士进修杂志, 2019, 34(08): 747-750.
- [6]. 任佳蕾, **李静**, 王燕, 等. 乳腺癌患者乳房重建真实体验的Meta整合[J]. 护士进修杂志 (录用)
- [7]. 王燕, 王小媛, **李静**等, 乳腺癌乳房再造手术患者决策辅助方案的构建及应用[J]. 中华护理杂志, 2020, 55(1): 90-95.
- [8]. Ying W, Min QW, Lei T, Na ZX, Li L, **Jing L**. The health effects of Baduanjin exercise (a type of Qigong exercise) in breast cancer survivors: A randomized, controlled, single-blinded trial[J]. European journal of oncology nursing : the official journal of European Oncology Nursing Society, 2019, 39: 90-97.

致谢

- **导师：强万敏主任**
- **感谢我的团队**
 - 乳房再造科：王燕护士长、王晓媛、程垚老师
 - 乳腺康复中心：唐磊老师
 - 护理部：王盈老师、张方圆老师、焦杰和武佩佩老师
 - 同门师姐妹
- **感谢天津市肿瘤医院病案管理室**
- **感谢各位答辩专家**



天津醫科大學

TIANJIN MEDICAL UNIVERSITY



天津市腫瘤醫院

TJ MEDICAL UNIVERSITY CANCER INSTITUTE & HOSPITAL



敬請各位專家批評指正



導師：強萬敏



答辯人：李靜

