

新型口服抗凝剂治疗癌症患者静脉血栓栓塞有效性及安全性的Meta分析^Δ

王祖秀^{1*}, 李旭欢¹, 尤培蒙², 朱挺德¹, 陈黎旭¹, 燕肄群³, 潘永平^{1#}(1. 南昌大学第四附属医院全科医学科, 南昌 330003; 2. 江西省肿瘤医院胸部肿瘤放疗科, 南昌 330029; 3. 江西省肿瘤医院全科医学科, 南昌 330029)

中图分类号 R973+2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2024)07-0842-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.07.13



摘要 目的 系统评价癌症相关静脉血栓栓塞(VTE)患者使用新型口服抗凝剂(NOAC)的有效性和安全性。方法 检索PubMed、Cochrane Library、Embase、Web of Science、中国知网、万方数据库,检索时限为各数据库建库起至2023年8月,收集低分子肝素(LMWH, 对照组)对比NOAC(试验组)治疗癌症相关VTE患者疗效的随机对照试验(RCT),对纳入临床研究进行资料提取后,采用RevMan 5.0统计软件进行Meta分析。结果 共计纳入7项RCT,合计3 790例癌症相关VTE患者。与对照组相比,试验组患者的VTE复发率(RR=0.65, 95%CI为0.51~0.82, $P=0.000 4$)显著降低,而其大出血发生率略高于对照组,但差异无统计学意义(RR=1.13, 95%CI为0.83~1.53, $P=0.45$)。试验组患者的临床相关非主要大出血(RR=1.69, 95%CI为1.34~2.13, $P<0.000 01$)、消化道出血(RR=1.96, 95%CI为1.15~3.34, $P=0.01$)发生率均较对照组显著升高。两组患者颅内出血发生率、全因死亡率、致死性肺栓塞发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论 对于癌症相关VTE患者,NOAC在预防VTE复发方面优于LMWH,在大出血、颅内出血、全因死亡、致死性肺栓塞方面不劣于LMWH。

关键词 癌症; 静脉血栓栓塞; 抗凝药; 低分子肝素; 新型口服抗凝剂

Meta-analysis of the efficacy and safety of novel oral anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism in cancer patients

WANG Zuxiu¹, LI Xuhuan¹, YOU Peimeng², ZHU Tingde¹, CHEN Lixu¹, YAN Yiqun³, PAN Yongping¹(1. Dept. of General Medicine, the Fourth Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330003, China; 2. Dept. of Chest Tumor Radiotherapy, Jiangxi Cancer Hospital, Nanchang 330029, China; 3. Dept. of General Medicine, Jiangxi Cancer Hospital, Nanchang 330029, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To systematically evaluate the efficacy and safety of novel oral anticoagulants (NOAC) in the treatment of cancer-related venous thromboembolism (VTE) patients. **METHODS** Retrieved from PubMed, Cochrane Library, Embase, Web of Science, CNKI, and Wanfang database from the establishment of each database to August, 2023, randomized controlled trials (RCTs) about the efficacy of low-molecular-weight heparin (LMWH, control group) versus NOAC (trial group) in the treatment of cancer-related VTE patients were collected. After extracting the data from included clinical studies, meta-analysis was performed by using RevMan 5.0 statistical software. **RESULTS** A total of 7 RCTs were included, with a total of 3 790 patients. Compared with the control group, the recurrence rate of VTE in the trial group was significantly reduced (RR=0.65, 95%CI 0.51-0.82, $P=0.000 4$), while the incidence of major bleeding was slightly higher than in the control group, but the difference was not statistically significant (RR=1.13, 95%CI 0.83-1.53, $P=0.45$). The incidence of clinically relevant non-major bleeding (RR=1.69, 95%CI 1.34-2.13, $P<0.000 01$) and gastrointestinal bleeding (RR=1.96, 95%CI 1.15-3.34, $P=0.01$) in the trial group was significantly higher than in the control group. There was no statistically significant difference in the incidence of intracranial hemorrhage, all-cause mortality, and fatal pulmonary embolism between 2 groups ($P>0.05$). **CONCLUSIONS** For cancer-related VTE patients, NOAC is superior to LMWH in preventing venous thrombosis recurrence, and is not inferior to

LMWH in terms of major bleeding, intracranial hemorrhage, all-cause mortality, and fatal pulmonary embolism.

KEYWORDS cancer; venous thromboembolism; anticoagulant drugs; low-molecular-weight heparin; novel oral anticoagulants

Δ 基金项目 江西省卫生健康委科技计划项目(No. SKJP-220210373)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向:老年静脉血栓防治与老年慢性病预防。E-mail:413008210002@email.ncu.edu.cn

通信作者 主任医师,教授,硕士生导师。研究方向:老年慢性病预防。E-mail:664001464@qq.com

静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)是癌症患者的第二大死亡原因,其发生率为4%~20%^[1-2]。VTE主要包括肺栓塞(pulmonary embolism, PE)和深静脉血栓形成(deep vein thrombosis, DVT)两种形式。我国一项单中心VTE患者临床资料分析显示,9年内201例VTE患者中有57例(28.4%)患者的基础疾病为肿瘤^[2]。研究指出,活动性癌症使VTE的发生风险增加6倍^[3]。VTE的发生增加了癌症患者的治疗难度,使其生存质量、生存率下降,给医疗系统带来了巨大的经济负担。

近年来,低分子肝素(low-molecular-weight heparin, LMWH)一直是临床治疗癌症相关VTE的主要药物,因为与维生素K拮抗剂相比,皮下注射LMWH的癌症患者VTE复发风险较低^[4-5]。然而,LMWH治疗存在以下不足:首先,LMWH需皮下注射,可能导致患者局部血淤和血肿;其次,LMWH的成本较高,药品费用负担较大;第三,肾功能衰竭在癌症或癌症相关治疗中很常见,然而肾功能衰竭是LMWH使用的禁忌证。因此,临床有必要为癌症相关VTE患者寻找适宜的抗凝药物来替代LMWH。

新型口服抗凝剂(novel oral anticoagulants, NOAC)是治疗VTE的固定剂量替代品,可避免皮下注射和剂量监测^[6],并且没有严重的肾脏损害。近年来,有随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)比较了NOAC和LMWH治疗癌症相关VTE的疗效^[7-13],其中部分试验表明,与LMWH相比,NOAC与患者更高的出血风险相关^[11,13],而部分试验则无此结论^[7-8]。上述研究结果的不同可能与纳入患者特征的差异、研究结果定义的异质性或随访期分析的差异等因素有关。因此,关于NOAC与LMWH在癌症相关VTE患者治疗中的总体获益风险比仍然存在疑问。本研究拟采用Meta分析方法,整理最新的RCT证据,对比NOAC和LMWH治疗癌症相关VTE的有效性及其安全性,以期为临床治疗癌症相关VTE提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

检索PubMed、Cochrane Library、Embase、Web of Science、中国知网、万方数据库。中文检索词包括“恶性肿瘤”“癌症”“静脉血栓栓塞”“深静脉血栓形成”“肺栓塞”“新型口服抗凝剂”“利伐沙班”“依度沙班”“阿哌沙班”“达比加群”“低分子肝素”“依诺肝素”“达肝素”“随机对照试验”,英文检索词包括“cancer”“tumor”“venous thromboembolism”“direct oral anticoagulants”“new oral anticoagulants”“Xa inhibitors”“apixaban”

“rivaroxaban”“edoxaban”“dabigatran”“dalteparin”“randomized controlled trial”。采用主题词与自由词相结合的方式检索。检索时限为数据库建库起至2023年8月。本研究已在PROSPERO注册,注册号为CRD420-23468387。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 研究类型

本研究纳入的文献为检索数据库公开发表的RCT,语种限定为中英文。

1.2.2 研究对象

本研究纳入患者的标准包括:(1)使用客观诊断测试诊断为PE或DVT,或偶然发现有PE或DVT的癌症患者;(2)抗凝治疗的预期持续时间至少3个月;(3)年龄 ≥ 18 岁;(4)各组患者失访率不超过20%。

1.2.3 干预措施

试验组患者给予NOAC治疗,对照组患者给予LMWH治疗,用药剂量不限。

1.2.4 结局指标

本研究的结局指标包括主要终点事件和次要终点事件。(1)主要终点事件:VTE复发率、大出血发生率(符合国际血栓与止血学会或出血学术研究会联合会制定的大出血标准)。(2)次要终点事件:临床相关非主要出血(clinically relevant non-major bleeding, CRNMB)发生率(指未达到大出血标准,但与医疗干预、需要约谈医师、指定治疗中断、不适或日常生活活动受损有关的出血)、全因死亡率、消化道出血发生率、颅内出血发生率、致死性PE发生率。

1.2.5 排除标准

本研究的排除标准包括:(1)重复发表的文献;(2)试验设计不严谨的文献;(3)不能获取全文或无法提取有效数据的文献或综述。

1.3 文献筛选与资料提取

由2名研究者各自根据上述纳入与排除标准选择符合条件的研究并进行交叉核对;如果出现分歧,讨论后征求第3名研究者的意见;若资料不完整,则联系作者补充。提取资料且交叉核对,通过标题和摘要排除明显不相关研究后,再进一步通过阅读全文决定是否纳入研究。提取的信息主要包括发表时间、第一作者、研究类型、样本量、试验组和对照组患者的基本情况、干预措施、结局指标、随访情况等。

1.4 纳入文献质量评价

采用Cochrane系统评价手册5.1.0对纳入文献的质量进行评价。2名研究者独立评价纳入研究的方法学质量,如出现意见不一致时则由第3名研究者评价后讨论

决定。评价内容包括:是否随机分配、是否分配隐藏、是否采用盲法、结果数据是否完整、有无选择性报告研究结果、其他偏倚。对每项内容作出“低风险”“高风险”“不确定”的判断。

1.5 统计学方法

采用 RevMan 5.4 软件进行 Meta 分析。采用 q 检验和 I^2 检验进行异质性分析,若 $P \geq 0.1$ 且 $I^2 \leq 50\%$, 表明研究间存在统计学同质性,采用固定效应模型;若 $P < 0.1$ 或 $I^2 > 50\%$, 表明研究间存在统计学异质性,若无明显临床异质性采用随机效应模型并寻找异质性来源,若异质性明显 ($I^2 > 75\%$) 或无法寻找异质性来源时则改用描述性分析。必要时进行敏感性分析、亚组分析及 Meta 回归来探讨异质性来源并降低异质性。二分类变量以相对危险度 (relative risk, RR)、风险差异 (relative deviation, RD) 为统计量,各效应量均以 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 表示。采用漏斗图分析是否存在发表偏倚。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 文献检索结果与纳入研究基本信息

初检共获得 3 654 篇相关文献,通过阅读标题、摘要及全文逐层筛选后,最终纳入 7 篇 (项) RCT^[7-13], 共有 3 790 例患者。文献筛选流程见图 1, 纳入研究基本信息见表 1。

2.2 纳入文献质量评价结果

文献质量评价结果显示,纳入文献总体偏倚风险较低。7 篇文献选择偏倚均为低风险;所有文献均未使用盲法;7 项研究中有 6 项研究^[7-8,10-13]对结局进行了盲法和独立评价,另一项研究^[9]未明确说明是否使用盲法对结局进行评价。具体质量评价结果见图 2、图 3。

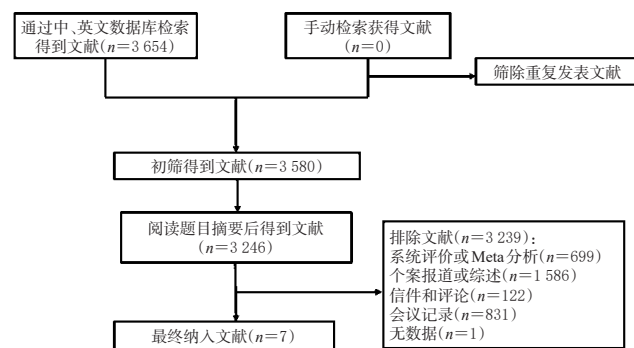


图 1 文献筛选流程

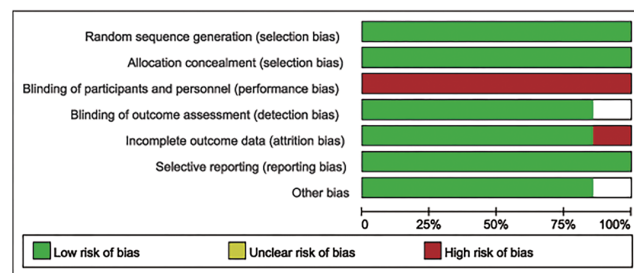


图 2 偏倚风险条形图

表 1 纳入研究基本信息

第一作者及发表年份	例数		平均年龄/岁	男性占比/%	纳入患者类型	癌症发生部位及占比 ^a	干预措施		随访时间/月	结局指标
	试验组	对照组					试验组	对照组		
Agnelli 2020 ^[7]	576	579	67	49	活动性癌症伴症状性 DVT 或偶发性 PE	结直肠 20%; 肺 17%; 乳房 13%; 泌尿生殖系统 9%; 女性生殖系统 10%; 胰腺或肝胆 8%; 上消化道 5%; 血液系统 7%; 其他 11%	阿哌沙班 10 mg, bid, 连续 7 d; 然后 5 mg, bid	达肝素 200 IU/kg, qd, 连续 1 个月; 然后 150 IU/kg, qd	6	①②③④⑤⑥⑦
McBane II 2019 ^[8]	145	142	64	48	活动性癌症伴症状性 DVT 或偶发性 PE	结直肠 16%; 肺 17%; 乳房 9%; 泌尿生殖系统 9%; 女性生殖系统 10%; 胰腺或肝胆 16%; 上消化道 4%; 血液系统恶性肿瘤 8%; 其他 11%	阿哌沙班 10 mg, bid, 连续 7 d; 然后 5 mg, bid	达肝素 200 IU/kg, qd, 连续 1 个月; 然后 150 IU/kg, qd	6	①②③④⑤⑥
Mokadem 2020 ^[9]	50	50	61	58	活动性癌症伴症状性 DVT	结直肠 42%; 乳房 11%; 泌尿生殖系统 19%; 女性生殖系统 22%; 肝 6%	阿哌沙班 10 mg, bid, 连续 7 d; 然后 5 mg, bid	LMWH、依诺肝素 1 mg/kg, 每 12 h 1 次	6	①②⑦
Planquette 2022 ^[10]	74	84	69	49	活动性癌症伴症状性 DVT 或偶发性 PE	胃肠道 20%; 肺 18%; 乳房 12%; 泌尿生殖系统 13%; 女性生殖系统 8%; 血液系统 8%; 其他 21%	利伐沙班 15 mg, bid, 连续 21 d; 然后 20 mg, bid	达肝素 200 IU/kg, qd, 连续 1 个月; 然后 150 IU/kg, qd	3	①②③④
Raskob 2018 ^[11]	522	524	64	52	活动性癌症伴症状性 DVT 或偶发性 PE	结直肠 15%; 肺 15%; 乳房 12%; 泌尿生殖系统 13%; 女性生殖系统 11%; 胰腺或肝胆 9%; 上消化道 5%; 血液系统 11%; 其他 10%	LMWH 治疗至少 5 d, 然后依度沙班 30 或 60 mg, qd	达肝素 200 IU/kg, qd, 连续 1 个月; 然后 150 IU/kg, qd	12	①②③④⑤⑥⑦
Schrag 2023 ^[12]	330	308	63	45	活动性癌症伴症状性 DVT 或偶发性 PE	结直肠 35%; 肺 18%; 乳房 15%; 泌尿生殖系统 8%; 女性生殖系统 2%; 血液系统 8%; 其他 14%	根据患者病情和美国 FDA 批准的药品说明书共同决定每种 NOAC 的剂量	根据美国 FDA 批准的药品说明书酌量决定任何已获批准 LMWH 的剂量	6	①②③④
Young 2018 ^[13]	203	203	61	53	活动性癌症伴症状性 DVT 或偶发性 PE	结直肠 25%; 肺 12%; 胸部 10%; 泌尿生殖系统 17%; 女性生殖系统 10%; 胰腺或肝胆 8%; 上消化道 10%; 血液系统 8%; 其他 10%	利伐沙班 15 mg, bid, 连续 21 d; 然后 20 mg, bid	达肝素 200 IU/kg, qd, 连续 1 个月; 然后 150 IU/kg, qd	6	①②③④⑤⑥⑦

a: 部分患者有多部位癌症, 故占比相加不为 100%; ①: VTE 复发率; ②: 大出血发生率; ③: CRNMB 发生率; ④: 全因死亡率; ⑤: 消化道出血发生率; ⑥: 颅内出血发生率; ⑦: 致死性 PE 发生率。

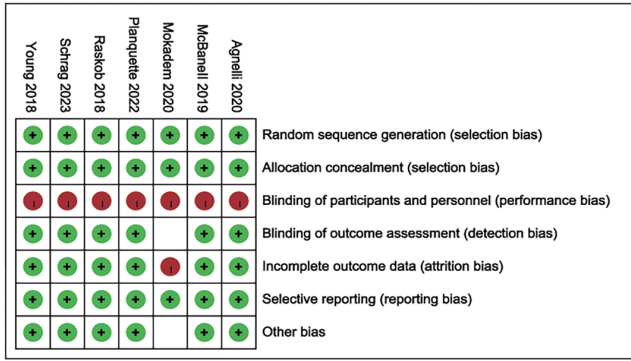


图3 偏倚风险总图

2.3 Meta分析结果

2.3.1 VTE复发率

7项研究^[7-13]均报道了VTE复发率。各研究间无统计学异质性($P=0.63, I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,与对照组相比,试验组患者的VTE复发风险显著降低($RR=0.65, 95\%CI$ 为 $0.51\sim 0.82, P=0.0004$),详见图4。

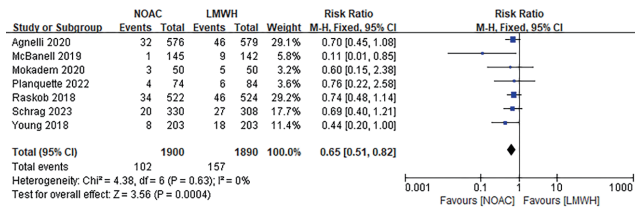


图4 两组患者VTE复发率的Meta分析森林图

2.3.2 大出血发生率

7项研究^[7-13]均报道了大出血发生率。各研究间无统计学异质性($P=0.35, I^2=10\%$),采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,试验组患者的大出血率虽较对照组有所增加,但差异无统计学意义($RR=1.13, 95\%CI$ 为 $0.83\sim 1.53, P=0.45$),详见图5。

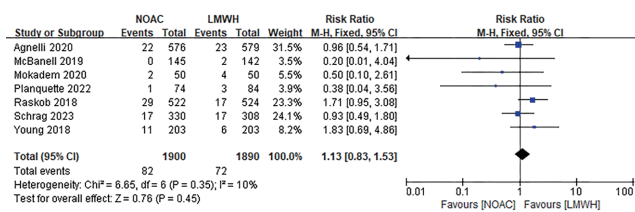


图5 两组患者大出血发生率的Meta分析森林图

2.3.3 CRNMB发生率

6项研究^[7-8,10-13]报道了CRNMB发生率。各研究间无统计学异质性($P=0.44, I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,与接受LMWH治疗的患者相比较,接受NOAC治疗的患者发生CRNMB的概率更高($RR=1.69, 95\%CI$ 为 $1.34\sim 2.13, P<0.0001$),详见图6。

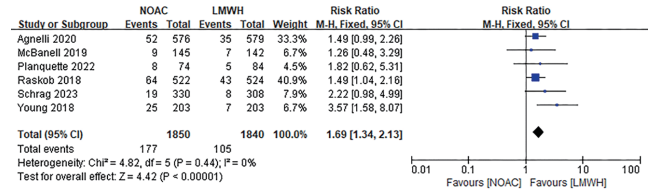


图6 两组患者CRNMB发生率的Meta分析森林图

2.3.4 全因死亡率

6项研究^[7-8,10-13]报道了全因死亡率。各研究间无统计学异质性($P=0.33, I^2=13\%$),采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,2组患者的全因死亡率相似,差异无统计学意义($RR=1.02, 95\%CI$ 为 $0.90\sim 1.14, P=0.79$),详见图7。

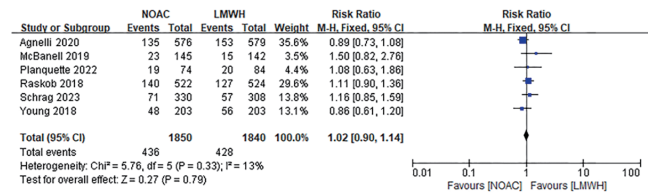


图7 两组患者全因死亡率的Meta分析森林图

2.3.5 消化道出血发生率

4项研究^[7-8,11,13]报道了消化道出血发生率。各研究间无统计学异质性($P=0.21, I^2=35\%$),采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,试验组患者的消化道出血发生率显著高于对照组($RR=1.96, 95\%CI$ 为 $1.15\sim 3.34, P=0.01$),详见图8。

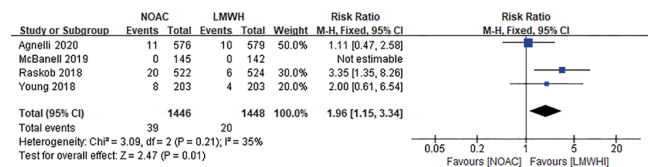


图8 两组患者消化道出血发生率的Meta分析森林图

2.3.6 颅内出血发生率

4项研究^[7-8,11,13]报道了颅内出血发生率。各研究间无统计学异质性($P=0.87, I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,对照组患者的颅内出血发生率低于试验组,但差异无统计学意义($RR=0.37, 95\%CI$ 为 $0.10\sim 1.41, P=0.15$),详见图9。

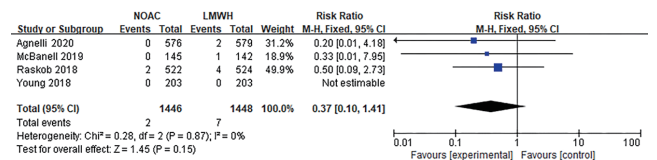


图9 两组患者颅内出血发生率的Meta分析森林图

2.3.7 致死性PE发生率

4项研究^[7,9,11,13]报道了致死性PE发生率。各研究间无统计学异质性($P=0.86, I^2=0$),采用固定效应模型进

行Meta分析。结果显示,试验组患者的致死性PE发生率略高于对照组,但差异无统计学意义($RR=1.26$, $95\%CI$ 为 $0.34\sim 4.66$, $P=0.73$),详见图10。

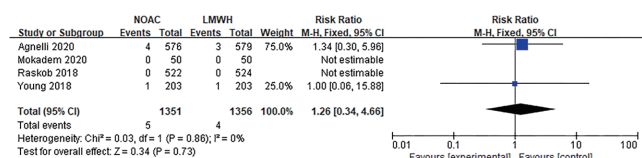


图10 两组患者致死性PE发生率的Meta分析森林图

2.4 敏感性分析

对各项结局指标进行敏感性分析,发现依次剔除各研究后,大部分研究结局的分析结果并没有发生显著改变,具有稳健性。但在消化道出血这一结局指标中发现,剔除Raskob等^[11]或Agnelli等^[7]研究后异质性显著降低;剔除Raskob等^[11]研究后,合并结果发生了方向上的改变。因此,应当慎重解读这项结果。结果见图11。

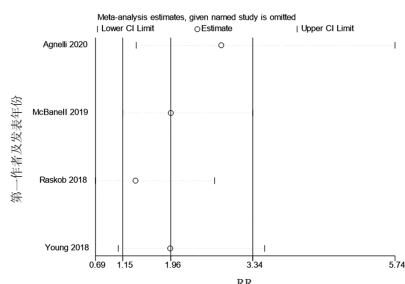


图11 消化道出血发生率的敏感性分析图

3 讨论

癌症是VTE的高危因素,其机制可能是癌细胞侵入血管壁或者成簇分布在血栓当中从而促进血栓的形成^[14]。此外,癌细胞中肿瘤坏死因子和平足蛋白的表达,以及与坏死有关的损伤相关分子模式的暴露均可能促进凝血反应和血小板聚集^[14]。有研究估计,发生VTE的癌症患者1年后的死亡风险相较于未发生VTE的同类癌症患者高出约3倍^[15-16]。近年来,如达比加群、依度沙班、利伐沙班和阿哌沙班等NOAC在预防房颤卒中^[17]及治疗急性VTE^[18]等领域表现出一定优势。而LMWH在使用过程中的缺陷可导致患者的依从性较差,癌症相关VTE患者治疗效果无法达到预期。因此,临床上需要一种方便、安全、有效的药物来替代LMWH。

本文共纳入7项RCT,对NOAC和LMWH治疗癌症相关VTE的有效性和安全性进行比较,结果显示,在预防恶性肿瘤患者VTE复发方面,NOAC的疗效明显优于LMWH。笔者认为,试验组患者VTE复发率相较于对照组显著下降,原因可能是NOAC为口服药物,与LMWH相比,使用NOAC的患者在3个月时对指定抗凝治疗的依从性明显更高。此外,本研究结果还显示,试验组患者的大出血发生率要略高于对照组,但差异无统

计学意义,提示在有出血倾向的患者中,应当避免使用NOAC。本研究进一步对不同出血类型进行分析,结果显示,试验组与对照组患者颅内出血发生率比较差异无统计学意义;而试验组患者消化道出血发生率显著高于对照组。消化道出血与总体大出血发生率所得结果稍有差异,其原因可能为所纳入的研究中,消化道癌症患者所占比例较其他系统更高。在消化道出血这一结局指标中,Raskob等^[11]和Agnelli等^[7]这两项研究是其异质性的主要来源。Raskob等^[11]的研究中,试验组患者使用的是依度沙班,该药物的消化道出血发生率较其他NOAC高;在Agnelli等^[7]的研究中,试验组患者使用的是阿哌沙班,该药物的消化道出血发生率较其他NOAC低。

在最新发表的CANVAS研究中,NOAC组和LMWH组在大出血方面没有差异^[12]。在之前的RCT中,使用阿哌沙班的患者大出血发生率与使用LMWH的患者相比并没有明显差异。CANVAS研究中试验组患者使用阿哌沙班治疗占比一半以上,笔者考虑可能为阿哌沙班占比比较多导致此结果。与之前的研究不同,此研究还纳入了晚期癌症和脑转移、功能受损、肝肾功能下降的患者,研究结果可能更符合临床所治疗的癌症患者。

Frere等^[9]纳入了6项RCT,发现癌症患者使用NOAC较LMWH可降低复发性VTE的风险。相较于上述研究,本文在提取CANVAS研究的基本信息时,获取到了患者的平均年龄、具体癌症类型、试验组与对照组具体用药情况等资料,这是Frere等^[9]研究未能获得的。因此,本研究有更多的参考依据,对纳入研究的质量评价、异质性及研究指标的分析更加全面。此外,本文还纳入了Mokadem等^[9]的研究,进一步丰富了研究证据,提高了个体分析的普遍性。

本研究纳入的癌症患者包括不同分期和癌症类型,这些基本资料的不同可能导致偏倚的产生。NOAC包括不同种类,每种药物的效果可能存在差异。本研究纳入了Mokadem等^[9]的研究,该研究仅纳入伴有急性症状或偶然发现DVT的癌症患者,未纳入伴有急性症状或偶然发现PE的癌症患者,样本量小且缺乏长期随访,可能成为研究偏倚的来源。此外,大多数研究被设计为非劣效性研究,因此在评估NOAC相对于LMWH的有效性或安全性方面精度有限。

综上所述,本研究证明了NOAC类药物在癌症相关VTE患者治疗中的安全性和有效性,且与LMWH相比,NOAC能有效降低患者的VTE复发率。然而,考虑到LMWH目前仍然是癌症相关VTE患者的标准治疗方

案,也是具有出血风险患者的首要选择^[20],因此尚需更多高质量的文献来进一步验证本研究结果,为临床治疗提供更有价值的参考。

参考文献

[1] KHORANA A A, FRANCIS C W, 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.

[2] 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的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. Consensus Committee of Cancer and Thrombosis Experts of the Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO). Prevention and treatment of tumor-associated venous thromboembolism in China: 2015 edition[J]. *Chin J Clin Oncol*, 2015, 42(20):979-991.

[3] HEIT J A, SILVERSTEIN M D, MOHR D N, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study[J]. *Arch Intern Med*, 2000, 160(6):809-815.

[4] LEE A Y, LEVINE M N, BAKER R I, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(2):146-153.

[5] LEE A Y Y, KAMPHUISEN P W, 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.

[6] HUTTEN B A, PRINS M H, GENT M, et al. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis[J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(17):3078-3083.

[7] AGNELLI G, BECATTINI C, MEYER G, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(17):1599-1607.

[8] MCBANELL R D, WYSOKINSKI W E, LE-RADEMACHER J G, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: the ADAM VTE trial[J]. *J Thromb Haemost*, 2019, 28(2):411-421.

[9] MOKADEM M, HASSAN A, ALGABY A Z. Efficacy and safety of apixaban in patients with active malignancy and acute deep venous thrombosis[J]. *Vascular*, 2020, 5(5):745-750.

[10] PLANQUETTE B, BERTOLETTI L, CHARLES-NELSON A, et al. Rivaroxaban vs. dalteparin in cancer-

associated thromboembolism: a randomized trial[J]. *Chest*, 2022, 161(3):781-790.

[11] RASKOB G E, 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.

[12] SCHRAG D, UNO H, ROISOVSKY R, et al. Direct oral anticoagulants vs. low-molecular-weight heparin and recurrent VTE in patients with cancer: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2023, 329(22):1924-1933.

[13] YOUNG A M, 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.

[14] GI T, KUWAHARA A, YAMASHITA A, et al. Histopathological features of cancer-associated venous thromboembolism: presence of intrathrombus cancer cells and prothrombotic factors[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2023, 43(1):146-159.

[15] CHEW H K, WUN T, HARVEY D, et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers[J]. *Arch Intern Med*, 2006, 166(4):458-464.

[16] SØRENSEN H T, MELLEMKJAER L, OLSEN J H, et al. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism[J]. *N Engl J Med*, 2000, 343(25):1846-1850.

[17] CONNOLLY S J, EIKELBOOM J, JOYNER C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(9):806-817.

[18] Einstein Investigators, BAUERSACHS R, BERKOWITZ S D, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(26):2499-2510.

[19] FRERE C, FARGE D, SCHRAG D, et al. Direct oral anticoagulant versus low molecular weight heparin for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: 2022 updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1):69.

[20] 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.

MA J, QIN S K, WU Y L, et al. Guidelines for prevention and treatment of tumor-associated venous thromboembolism: 2019 edition[J]. *Chin J Clin Oncol*, 2019, 46(13):653-660.

(收稿日期:2023-10-09 修回日期:2024-02-08)
(编辑:刘明伟)