

癌症併發血管栓塞之影響、預防及治療策略

楊宗翰¹ 吳寶榮¹

¹ 國軍高雄總醫院左營分院 內科部心臟內科

摘要

目前已進入生物科技年代，醫療器材與技術、治療藥物的效果以及老年人照護觀念的進步已有目共睹，醫療常規上對於可能罹患深層靜脈栓塞的高風險性族群已建議例行給予深層靜脈栓塞之預防治療，然而深層靜脈栓塞的盛行率卻仍與二、三十年前無異，至少每一千人就有一人罹患此病，特別是當已發生肺動脈栓塞時，死亡率上升將無法避免，而假使轉為慢性病後也會導致心肺衰竭而增加醫療成本及長期照護費用，因此早期發現危險因子及適時採取預防措施就相形重要。癌症病患常因腫瘤因素而處於高凝血狀態及容易因內外科手術治療而導致長期臥床，以上均使病患產生深層靜脈栓塞或肺動脈栓塞的機率升高不少，目前已有許多大型研究指出癌症病患併發深層靜脈栓塞將導致病患死亡率上升，最高甚至可提高6倍。本文將討論癌症病患與血管栓塞的預防、治療策略及對預後的影響。

關鍵詞：癌症(Cancer)
肺動脈栓塞(Pulmonary embolism)
深層靜脈栓塞(Venous thromboembolism)
預防性抗栓塞藥物(Prophylactic antithrombotic therapy)

前言

根據學者Henrik Toft Sorensen採用丹麥癌症資料庫中約34000個病患資料統計結果指出，靜脈栓塞最常與肺部、前列腺、大腸直腸、乳房及胰臟腫瘤合併出現。無論栓塞發生的時間是在癌症診斷之前或之後都代表著疾病惡性程度較高、較容易發生轉移現象而相對的預後也較差¹。另一個由學者Khorana AA所統計指出，血管栓塞包括靜脈或動脈(例如腦中風、心肌梗塞、缺血性腸道疾病等)排行癌症病患經化學治療中併發症死亡原因的第一位(表一)，而有發生栓塞之癌症病患死亡率又高於未發生者，約升高2.2倍²；另外癌症病患在接受外科手術

30天內死亡原因中，靜脈栓塞也排行第一位³。但根據兩個國際大型研究 International Medical Prevention Registry on venous Thromboembolism (IMPROVE registry)及 Venous thromboembolism

表一：癌症化療病患死亡原因排行

癌症進展惡化	70.9%
血管栓塞	9.2%
感染	9.2%
呼吸衰竭	3.5%
出血	1.4%
吸入性肺炎	1.4%
其他	6.4%
不明原因	3.5%

(因有病患合併多個問題，故總計超過100%)
資料來自 Khorana et al.²

risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE registry)⁴資料所呈現，現今卻只有不到五成接受外科手術的癌症病患及不到一成非手術癌症病患接受預防性抗栓塞藥物之治療^{3,4}。故如何挑選適合的病患接受合適的抗栓塞藥物以降低其死亡率就是一個重要的課題。

癌症病患併發靜脈栓塞危險因子

癌症病人罹患栓塞的危險因子與非癌症病患並無太大的差異，常見的如重大外科手術會引起高於20倍的機率、嚴重外傷約12倍、住院臥床或居住護理之家病患約高於8倍、假使曾接受中央靜脈導管置放術、心律調節器植入或神經疾病引起肢體偏癱也會增加約4-5倍高的機率^{5,6,7}。而對癌症病患而言，其是否容易併發栓塞的特殊風險則包括本身體重愈重或年紀愈大、血液的狀態，如白血球過高、血小板過高或血紅素過低、腫瘤本身或產生轉移的淋巴結是否壓迫到血管以及過去是否有靜脈栓塞病史等³。無論接受化療或免疫治療都提高了約4到7倍靜脈栓塞的機率，幾乎高達20%癌症病患會罹患此病，特別是固態、血液型態癌症或已造成遠處轉移之病患^{2,8}；原因包括腫瘤本身會分泌黏液蛋白(mucin)、半胱氨酸蛋白酶(cysteine proteases)及腫瘤表面充滿容易引發血栓的組織因子(tissue factor)皆是引發栓塞的原因^{8,9}；另一方面也因為現代癌症整體治療的進步使得病患存活率延長而使得發生栓塞的機率相對提高。

而何種癌症最容易發生靜脈栓塞呢？根據學者Jeanet W. Blom統計3220位病患資料進而分析指出，血液惡性腫瘤排行第一位(如淋巴瘤lymphoma、白血病leukemia或非何杰金氏淋巴瘤non-Hodgkins' lymphoma)，其次是肺部惡性腫瘤，而腸胃道惡性腫瘤，特別是胃癌及胰臟癌則排行第三，並指出腺癌又比鱗狀上皮癌發生的機率較高；而癌症病患個別發生的機率又以已發生遠處轉移者為高；時間點方面則以發現癌症前三個月機率为最高(約53倍)，兩年後才會明顯下降，15年後才會跟非癌症病患一樣¹⁰；另外遺傳方面也可能是造成個別差異的原

因，例如有幾個研究指出第五凝血因子(Factor V Leiden)或凝血酶原20210A (Prothrombin)有產生突變的患者發生栓塞機率偏高，但仍需更多大型的研究來證實^{8,10}。

而為何病患接受化學治療後也會增加靜脈栓塞罹病的機率，學者Khorana AA也針對這現象作出觀察，納入3003位剛開始接受化學治療的門診病患來分析，發現假使化療前血小板濃度已過高(>350000/mm³)則其併發栓塞的機率將大於3倍。其他包括血紅素值(<10g/dl)或白血球數目(>11000/mm³)也是可參考的危險因子^{9,11,12}。

栓塞診斷

臨床上常用來評估病患是否罹患肺動脈栓塞及深層靜脈栓塞疾病的是兩個不同用途的Wells criteria (表二及表三)再加上D-dimer，但目前是否完全適用於癌症病患的風險預估尚無定論。學者Sohne M.曾統計3306位臨床上疑似罹患靜脈栓塞或肺動脈栓塞的病患所得的資料來作分析，得到的結論是當一般病患利用Wells criteria計算出低可能性(low possibility)與正常值的D-dimer來排除栓塞疾病診斷是相對安全的，但在癌症病患分組中其偽陽性機率就相對偏高，例如即使臨床上已用肺部斷層排除肺動脈栓塞，但D-dimer異常上升的機率仍高於一般組病患的3倍，故臨床診斷這類的病患必須更加的小心^{3,13}。常用來懷疑及診斷靜脈栓塞與肺動

表二：預測肺動脈栓塞可能性 Wells criteria

危險因子	分數
臨床疑似深層靜脈栓塞	3
除肺栓塞外，無其它可能臨床診斷	3
心跳大於每分鐘100跳	1.5
臥床大於3日或四週內經歷手術	1.5
過去曾罹患深層靜脈栓塞及肺動脈栓塞	1.5
咳血	1
癌症(目前或過去6個月接受治療)	1
分數	可能性
0-2	低
3-6	中
> 6	高

表三：預測深層靜脈栓塞可能性 Wells criteria

危險因子	分數
癌症(目前或過去6個月接受治療)	1
小腿腫脹(小腿圍與正常肢比較大於3公分)	1
患側表淺靜脈浮腫	1
患側凹陷性水腫	1
過去曾罹患深層靜脈栓塞	1
整個下肢腫脹	1
患側局部壓痛	1
患側無力或曾以石膏固定	1
臥床大於3日或十二週內經歷重大手術	1
有其他可能性較高之診斷	-2

分數	可能性
< 1	低
1-2	中
> 2	高 (28%)

分數	罹病機率
< 2	6%
≥ 2	28%

脈栓塞有以下幾種方法：

一、理學檢查與症狀

根據 MASTER registry 統計：深層靜脈栓塞最常表現的症狀為肢體水腫(80%)、疼痛(75%)、紅腫(26%)；而肺動脈栓塞則是呼吸喘(85%)、胸痛(40%)、心搏過快(29%)¹⁴。

二、靜脈都普勒超音波(Doppler venous ultrasonography)

疑似肢體深層靜脈栓塞可利用靜脈都普勒超音波當作第一線的檢查，因為是相對便宜、可在病床旁執行且非侵入性的檢查，可評估靜脈血流量及可壓迫性(compressibility)。但靜脈超音波對診斷中央靜脈栓塞或肺動脈栓塞則無應用價值。

三、電腦斷層顯影(Contrast-enhanced Computed Tomography)

電腦斷層顯影檢查是診斷深層靜脈栓塞與肺動脈栓塞相當準確的一個工具，缺點就是必須使用顯影劑以及輻射劑量的曝露。

四、核磁共振成像-靜脈攝影(Magnetic resonance venography, MRV)

可以提供高準確性的影像診斷以及可根據病患腎功能好壞來選擇是否要使用含釷顯影劑(gadolinium)或單純用非顯影劑的方法來檢查(non-enhanced magnetic resonance venography)，優點是無輻射暴露，但缺點是費用偏高及需要較長的成像時間，不一定適用每位病患。

五、標準靜脈血管攝影(Venography)

過去曾被視為最標準的診斷工具，但因對病患侵入性高已漸被其他檢查所取代。

六、肺部灌注/通氣核子醫學掃描(Lung Perfusion/Ventilation scan)

對診斷肺動脈栓塞其敏感性比電腦斷層顯影低，特別是年齡大的病人，當影像顯示其可能性處於中度或低度時要小心可能存在的偽陰性。優點是需要較少量的顯影劑及曝露較少輻射劑量，適合用於腎功能異常、顯影劑過敏或懷孕的病患。

治療考量與選擇

如上所述，是否需要早期使用預防性抗栓塞藥物及如何篩選病患是相當重要的課題，有兩個大型臨床研究曾針對癌症病患做隨機研究：

一、The PROTECHT (Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy) trial¹⁵：

總共 1150 位各類癌症病患參與，隨機分為兩組，一組給予預防性抗栓塞藥物 nadroparin (low-molecular weight heparin, LMWH)，而另一組給予安慰劑(placebo)，結果抗栓塞藥物組的病患罹患靜脈或動脈栓塞的機率比安慰劑組減少 50% (2.0% vs. 3.9%, P=0.02)。

二、The SAVE-ONCO (Semuloparin for Thromboprophylaxis in Patients Receiving Chemotherapy for Cancer) trial¹⁶：

總共 3212 位罹患固態腫瘤(包括已轉移)且正接受化學治療病患參與，隨機分為兩

組，一組給予預防性抗栓塞藥物semuloparin (LMWH)，而另一組給予安慰劑，結果抗栓塞藥物組的病患罹患靜脈或動脈栓塞的機率比安慰劑組減少大於50% (1.2% vs. 3.4%, $P < 0.001$)。

至於如何篩選病患，學者Khorana AA研究及分析2700位病患進而設計出一個Khorana-Risk-Scoring model (表四)^{2,9,12}用來預測癌症病患罹患靜脈栓塞的風險，評估項目包括了腫瘤種類、位置、血紅素、白血球、血小板及身體質量指數(Body-Mass Index, BMI)。危險度則從低風險(0分, 0.3%)、中度風險(1-2分, 2.0%)到高風險(≥ 3 分, 6.7%)。目前已有多個根據Khorana-Risk-Scoring model評分而進行的大型研究成功證實如依風險分數高低來決定是否給予預防性抗栓塞用藥，將改善病患預後並提高存活率^{1,17,18}。

藥物選擇方面，根據National Comprehensive Cancer Network (NCCN)³、American Society of Clinical Oncology (ASCO)¹⁷、American College of Chest Physicians (ACCP)¹⁸治療準則所述，目前可用於預防深層靜脈栓塞或肺動脈栓塞的藥物種類包括傳統肝素(Conventional unfractionated heparin)、低分子量肝素(LMWH)、維他命K拮抗劑(Vitamin K antagonist, warfarin)與阿斯匹靈(Aspirin)等。(表五)

而針對癌症病患合併深層靜脈栓塞的藥物選擇以及那些病人會建議使用預防藥物呢？根據以上所述三個Guidelines所發表之預防與治療建議，可分以下情況：

一、三個Guidelines皆不建議常規使用抗栓塞藥物於可正常活動的癌症病患身上。

二、當癌症病患住院接受重大手術治療時，建議常規使用7到10天的預防性抗凝血藥物。針對高風險病患可考慮延長藥物使用到1個月。

三、當病患罹患的是多發性骨髓瘤而需接受化療或類固醇合併thalidomide或lenalidomide時，因此類病患曾有報告指出高達23-75%的靜脈栓塞率，故三個Guidelines皆建議使用預防性抗血栓藥物，如每日一次的40毫克低分子量肝素enoxaparin皮下注射或維他命K拮抗劑warfa-

表四：靜脈栓塞危險分數評估 (Khorana Score)

危險因子	分數	危險比率 odds ratio (95% CI)
癌症種類		
胃癌或胰臟癌	2	4.3 (1.2-15.6)
肺癌/淋巴瘤/婦癌/膀胱癌/睪丸癌	1	1.5 (0.9-2.7)
血小板數目 ($>350000/\text{mm}^3$)	1	1.8 (1.1-3.2)
血紅素 ($<10\text{g/dl}$)	1	2.4 (1.4-4.2)
白血球 ($>11000/\text{mm}^3$)	1	2.2 (1.2-4.0)
Body-Mass Index (≥ 35)	1	2.5 (1.3-4.7)

資料來自 Khorana et al.⁹

表五：癌症病患預防性抗凝血藥物選擇及劑量

低分子量肝素	
Dalteparin	5000 units subcutaneous daily
Enoxaparin	40 mg subcutaneous daily
Tinzaparin	4500 units (fixed dose) subcutaneous daily or 75 units/kg subcutaneous daily
Fondaparinux	2.5 mg subcutaneous daily
Unfractionated heparin	5000 units subcutaneous 3 times daily
Aspirin	81-325 mg/d (for low-risk multiple myeloma outpatients only)
Warfarin	adjusted to INR 2-3

National Comprehensive Cancer Network (NCCN)³.

rin。而如果選擇使用 warfarin，目標是保持PT INR 監測值介於2.0-3.0之間(ASCO建議1.5)。

四、當病患罹患的是有高度栓塞風險的腫瘤，如胃癌或胰臟癌，如再加上病患其他的危險因子(Khorana score大於3分)，ACCP建議使用LMWH抗栓塞藥物；ASCO及NCCN則建議評估其出血傾向及與病患個別討論後決定。

五、當病患罹患的是有中度栓塞風險的腫瘤，如肺癌、卵巢癌、膀胱癌、淋巴瘤或中樞神經系統癌症，如再加上病患其他的危險因子(Khorana score大於3分)，ACCP建議使用LMWH抗凝血藥物；ASCO建議與評估其出血傾向及與病患個別討論後決定；NCCN則不建議使用。

六、當病患罹患的為低栓塞風險的腫瘤，如再加上病患其他的危險因子(Khorana score大於3分)，ACCP仍建議使用LMWH抗凝血藥

物；ASCO建議與評估其出血傾向及與病患個別討論後決定；NCCN一樣不建議使用。

七、若癌症住院病患罹患腿部深層靜脈栓塞或肺動脈栓塞，則建議以低分子量肝素治療5到10天為優先，之後再換成維他命K拮抗劑，主要因為癌症病患住院常須執行各種侵入性治療(如腹水、胸水引流等…)，如使用維他命K拮抗劑容易造成止血不易；但如不便使用低分子量肝素時，則也可以使用維他命K拮抗劑，總計建議治療時間為6個月。

八、如罹患深層靜脈栓塞癌症病患正在使用維他命K拮抗劑，當面對手術時建議術前4-5天停藥並改用LMWH抗凝血藥物，術前12-18小時停用；而術後6小時後續用LMWH，恢復進食後加上維他命K拮抗劑，並當PT INR \leq 2時停用LMWH。

九、如急性深層靜脈栓塞或急性肺動脈栓塞因某些因素(如進行中的出血或預計近期進行重大手術等)而無法使用抗栓塞藥物時，置入可移除式的下腔靜脈過濾器(Inferior Vena Cava filter)是可以考慮的過渡治療選項，但一旦用藥禁忌症已排除，仍建議儘快恢復使用抗栓塞藥物並移除下腔靜脈過濾器；因如留置體內過久將反而容易引發更嚴重的栓塞。

十、如栓塞病患病情許可，應鼓勵病患早期下床活動而非持續臥床。

十一、須定期重新評估癌症病患靜脈栓塞

的風險因子以便隨時調整預防性抗凝血藥物的使用計畫。

十二、目前三個準則截至2013年為止，針對癌症病患都因無大型研究得以佐證其效果，故尚未建議優先使用新型抗凝血劑NOACs (Novel Oral Anti-Coagulants)治療栓塞(如第十凝血因子抑制劑Rivaroxaban或直接抑制凝血酵素的Dabigatran)，仍以低分子量肝素或維他命K拮抗劑為第一選擇。但2014年一篇由學者Martin H Prins發表於Lancet的文章，分析癌症病患罹患深層靜脈栓塞時，假如使用rivaroxaban時其效果並不亞於低分子量肝素或維他命K拮抗劑等傳統治療，出血的副作用也不會升高¹⁹。

新型抗凝血藥物NOACs

一、禁忌症：

目前美國FDA與歐洲EMA皆不建議NOACs使用於機械性心臟瓣膜的患者身上，因為根據RE-ALIGN試驗，其造成腦中風、心肌梗塞、血栓形成及出血的機率比傳統治療高²⁰。

二、手術介入前NOACs需停藥時間

因為NOACs並無拮抗劑，故根據腎功能高低來決定需事前停藥的時間，無出血風險局部手術停藥一天即可，而低到高出血風險的手術根據腎功能高低則需停藥一到四天不等²¹。(表六)

表六：手術介入前NOACs需停藥時間

	Dabigatran		Rivaroxaban	
	> 12 小時		> 24 小時	
無出血風險				
低出血風險	CCr \geq 80ml/min	\geq 24小時	CCr \geq 80ml/min	\geq 24小時
	CCr 50-80ml/min	\geq 36小時	CCr 50-80ml/min	\geq 24小時
	CCr 30-50ml/min	\geq 48小時	CCr 30-50ml/min	\geq 24小時
	CCr 15-30ml/min	無建議	CCr 15-30ml/min	\geq 36小時
高出血風險	CCr \geq 80ml/min	\geq 48小時	CCr \geq 80ml/min	\geq 48小時
	CCr 50-80ml/min	\geq 72小時	CCr 50-80ml/min	\geq 48小時
	CCr 30-50ml/min	\geq 96小時	CCr 30-50ml/min	\geq 48小時
	CCr 15-30ml/min	無建議	CCr 15-30ml/min	\geq 48小時

CCr: Creatinine Clearance.

復發危險評估

深層靜脈栓塞或肺動脈栓塞治療後再次復發的機率相當的高，學者 John A. Heit 曾做一個 25 年世代分析，研究曾經罹患栓塞的一般病患復發的時間點與機率：於 7 天、30 天、180 天、1 年及 10 年產生疑似復發/(確定復發)的機率分別為 1.6%/(0.2%)、5.2%/(1.4%)、10.1%/(4.1%)、12.9%/(5.6%) 及 30.4%/(17.6%)²²。屬於高風險癌症病患的復發機率又比一般病患的機率高出 2 倍，而正在接受化學治療的病患更高達 4 倍，所以抗栓塞藥物通常需要使用通常至少六個月，最理想的是使用一年。

癌症病患復發的危險因子跟一般病患大同小異，包括本身同時存在的疾病，如：發炎性腸道疾病、陳舊性腦中風併肢體偏癱、慢性肺病或腎病、鬱血性心衰竭、腎病症候群或腿部靜脈曲張等。較特別的是根據統計當接受化療後的男性癌症患者與未接受化療的女性癌症病患這兩類病人的復發機率比相對的族群偏高¹⁹。癌症病患病情短時間內常有戲劇性的變化，故須反覆地檢討病患是否仍適用預防性或治療性用藥。反之也容易因為各種因素停藥進而導致栓塞的復發。(表七)

結 論

癌症病患若罹患靜脈栓塞或肺動脈栓塞，常使病情複雜度、死亡率及醫療費用提高不少，故針對高風險癌症病患族群預防性的使用抗栓塞藥物對病患的預後應有可預期的助益，

表七：常見無法繼續使用預防性抗凝血藥物狀況

腎功能不佳
血小板低下
腦出血
其他部位出血
肝功能不佳
活動性胃潰瘍
臨床需使用 aspirin
臨床需使用 NSAIDs

但仍需更大型的研究來證實；相反的病患也常因為正在使用中的抗栓塞藥物而導致凝血功能不良而需延後重大手術、必要的侵入性處置或化學治療的進行，進而影響病情。所以該如何挑選最適當的病患接受最適當的抗栓塞藥物治療，期望減少栓塞的風險又能盡量減低出血的併發症就是臨床上一個值得討論及注意的問題。

參考文獻

1. Sørensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of Cancers Associated with Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 343: 1846-50.
2. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 632-4.
3. Streiff MB, Bockenstedt PL, Cataland SR, et al. Venous Thromboembolic Disease. *J Natl Compr Canc Netw* 2011; 9: 714-77.
4. Martínez-Zubieta R. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE II study): results of a Mexican national cross-sectional study. *Cir Cir* 2010; 78: 328-35.
5. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton III LJ. Risk Factors for Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: A Population-Based Case-Control Study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 809-15.
6. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton III LJ. Trends in the Incidence of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: A 25-Year Population-Based Study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 585-93.
7. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, et al. Relative Impact of Risk Factors for Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: A Population-Based Study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1245-8.
8. Ay C, Dunkler D, Marosi C, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood* 2010; 116: 5377-82.
9. Connors JM. Prophylaxis against Venous Thromboembolism in Ambulatory Patients with Cancer. *N Engl J Med* 2014; 370: 2515-9.
10. Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, Prothrombotic Mutations, and the Risk of Venous Thrombosis. *JAMA* 2005; 293: 715-22.
11. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008; 111: 4902-7.
12. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Lyman GH. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer* 2005; 104: 2822-9.

13. Sohne M, Kruij MJHA, Nijkeuter M, et al. Accuracy of clinical decision rule, D-dimer and spiral computed tomography in patients with malignancy, previous venous thromboembolism, COPD or heart failure and in older patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1042-6.
14. Agnelli G, Verso M, Ageno W, et al. The MASTER registry on venous thromboembolism: Description of the study cohort. *Thromb Res* 2008; 121: 605-10.
15. 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. *Lancet Oncology* 2009; 10: 943-9.
16. Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, et al. Semuloparin for Thromboprophylaxis in Patients Receiving Chemotherapy for Cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 601-9.
17. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2189-204.
18. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: 419-94.
19. Prins MH, Lensing AWA, Brighton TA, et al. Oral rivaroxaban versus enoxaparin with vitamin K antagonist for the treatment of symptomatic venous thromboembolism in patients with cancer (EINSTEIN-DVT and EINSTEIN-PE): a pooled subgroup analysis of two randomized controlled trials. *Lancet Haematology* 2014; 1: 37-46.
20. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves. *N Engl J Med* 2013; 369: 1206-14.
21. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. EHRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J* 2013; 34: 2094-106.
22. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, et al. Predictors of Recurrence After Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: A Population-Based Cohort Study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 761-8.

Therapeutic Strategies for Venous Thromboembolism in Patients with Cancer

Tsung-Han Yang¹, and Bao-Jueng Wu¹

¹*Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Kaohsiung Armed Forces General Hospital, Tsoying branch, Kaohsiung, Taiwan*

The association between cancer and venous thromboembolism is well established. The risk is up to six times as high among patients with cancer as among persons without this disease. About 20% of cancer patients may develop the venous thromboembolism. It is highest for patients with certain types of solid tumors and hematologic cancers and is increased for patients who are receiving chemotherapy or radiotherapy, who have undergone operative procedures, who have metastatic disease, or who have inherited thrombophilias. The use of prophylactic anticoagulation therapy in most hospitalized patients with cancer and in patients undergoing surgery for cancer has been endorsed despite limited data. Here, we discussed the clinical therapeutic strategies for the venous thromboembolism in patients with cancer. (*J Intern Med Taiwan* 2015; 26: 13-19)