

# 利伐沙班对预防肺癌相关肺血栓栓塞的研究进展

杨玉婷, 杨 华\*

湖北民族大学附属民大医院, 湖北 恩施

Email: 984211972@qq.com, \*yanghua8111@126.com

收稿日期: 2021年8月17日; 录用日期: 2021年9月9日; 发布日期: 2021年9月18日

---

## 摘 要

肺血栓栓塞症(pulmonary thromboembolism, PTE)是肺癌的严重相关并发症之一, 也是肺癌患者死亡的主要原因之一。新型口服抗凝药利伐沙班, 是国内上市最早的直接因子Xa抑制剂, 相对于传统的低分子肝素及华法林预防具有更大的优势。基于此, 本文将近年利伐沙班对预防肺癌相关PTE的研究进行总结, 旨在为阐述利伐沙班在肺癌相关PTE中的预防地位优势及其临床医生用药提供参考。

## 关键词

利伐沙班, 肺癌, 肺血栓栓塞症, 预防, 进展

---

# Research Progress of Rivaroxaban in Preventing Lung Cancer-Related Pulmonary Thromboembolism

Yuting Yang, Hua Yang\*

Minda Hospital of Hubei Minzu University, Enshi Hubei

Email: 984211972@qq.com, \*yanghua8111@126.com

Received: Aug. 17<sup>th</sup>, 2021; accepted: Sep. 9<sup>th</sup>, 2021; published: Sep. 18<sup>th</sup>, 2021

---

## Abstract

**Pulmonary thromboembolism (PTE) is one of the serious related complications of lung cancer and**

\*通讯作者。

one of the main causes of death in patients with lung cancer. Rivaroxaban, a new oral anticoagulant, is the earliest direct factor Xa inhibitor on the market in China, and has greater advantages over traditional low-molecular-weight heparin and warfarin prevention. Based on this, this article summarizes the research of rivaroxaban on the prevention of lung cancer-related PTE in recent years, and aims to provide a reference for elucidating the advantages of rivaroxaban in the prevention of lung cancer-related PTE and the use of drugs by clinicians.

## Keywords

Rivaroxaban, Lung Cancer, Pulmonary Thromboembolism, Prevention, Progress

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

肺癌是当下发病率最高的恶性肿瘤之一。肺癌患者在发病及治疗过程中血液普遍呈现高凝状态,使得发生 PTE 的风险显著高于一般人群。PTE 是指来自于右心或者静脉系统的血栓阻塞肺动脉及其分支,主要表现为肺循环障碍及呼吸衰竭的疾病。肺癌患者相关 PTE 是肺癌患者死亡不可忽视的原因之一[1]。以往预防 PTE 在实践指南中低分子肝素抑制是首选方法。而直接口服抗凝药利伐沙班的上市为肿瘤合并 PTE 的患者提供了新的选择[2]。本文总结了利伐沙班在预防 PTE 临床实验的证据,这些证据提供了基于数据及临床应用的建议,以供临床医生及肺癌患者在预防 PTE 时进行选择。

## 2. 肺癌相关 PTE

恶性肿瘤是血栓形成的危险因素这个结论是得到普遍认可的[3]。肿瘤细胞导致的组织因子的释放及血管内皮的损伤还有机体炎症反应或变态反应,都可以导致恶性肿瘤患者相对于非癌症患者出现静脉血栓的风险高出高 4 至 7 倍[4], PTE 则是癌症患者死亡的第二大原因。PTE 的风险在肺癌患者病情进展及治疗过程中持续存在,化疗药物[5], 基因靶向药物, 免疫疗法[6]的应用等的使用使得 PTE 风险增加。

PTE 在肺癌患者中很常见,合并发生率为 3.7%。研究发现肺癌患者发生 PTE 的可能性是没有癌症的对照组的 6 倍,并且是很多患者的死亡直接原因[7]。肺栓塞多发生在肺癌患者病程的中期, Jian Guo 等人的研究指出腺癌、化疗、D 二聚体是肺癌患者相关 PTE 合并发生的最强相关因素[8]。PTE 也预示着患者预后不良,增加了短期死亡率和住院次数,而且降低生存率和患者生存质量,增加治疗困难,延误了原发肿瘤的治疗时机缩短病人的生存时间[9]。因此肺癌相关 PTE 的早期识别早期预防不得被忽视。

## 3. 利伐沙班的作用机制及优势

### 3.1. 利伐沙班作用机制

利伐沙班是国内上市最早的 Xa 因子直接抑制剂,具有可预期的药动学和药效学。其口服利用度高,口服生物利用度约为 80%~100%。并且其效迅速,短时间可达药物峰浓度,在血浆中也主要为原型存在[10]。在药理机制上利伐沙班可阻断内源性凝血也能抑制外源性凝血,作用机制主要是直接、选择性和可逆抑制靶向抑制 Xa 因子上凝血酶原结合位点,直接阻止凝血酶原转化为凝血酶,同时也抑制纤维蛋白原向纤维蛋白的转化[11]。在作用过程中,利伐沙班却不直接影响血小板聚集,与相对于传统抗凝药物需要

辅基的参与, 利伐沙班也具有优势。在排出过程中, 主要通过三种方式排除体外, 大约 36% 的剂量通过 P-gp 和 BCRP (ABCG2) 的活性转运蛋白介导分泌由肾脏排出。

### 3.2. 利伐沙班的应用优势

#### 3.2.1. 便捷性

相对于传统的低分子肝素及口服华法林等预防手段, 利伐沙班具有较低的出血风险, 相对于低分子肝素使用过程中院外注射不方便, 频繁注射产生心理负担, 同时在使用期间需长期监测凝血功能, 利伐沙班的应用为患者提供了方便性[12]。尤其在特殊人群, 例如恶性肿瘤患者大多数在住院时间以外情况发生静脉血栓栓塞。因此高危患者更应该注重便捷的门诊血栓预防[13]。对于大多数常规患者, 口服利伐沙班过程中不必常规血液检测和频繁调整剂量, 且更加易于用药的指导和管理的, 使得该方案依从性很高。在 Margaret C 等人的研究中调查了 2217 例患者, 其中 969 例采用新型口服抗凝药, 1248 例服用华法林[14]。通过抗凝治疗量表 (ACTS) 评估了治疗满意度, 分为 ACTS 负担和 ACTS Benefits 分数。新型口服抗凝药与华法林的平均 ACTS 负担 (50.18 v 48.01,  $p < 0.0001$ ) 和 ACTS Benefits 评分 (10.21 v 9.84,  $p = 0.046$ ) 分别更高, 分数越高表示满意度越高。

#### 3.2.2. 安全性

相对于其他抗凝药物, 利伐沙班主要为双重排泄途径, 同时经过肾脏和肝脏排除体外。相对于阿哌沙班其血浆消除半衰期短, 约为 5~9 小时, 血浆中的峰浓度也相对较低, 暴露量更小[15]。具有明确的可以预测的药代动力学和药效学[16]。到目前为止, 只观察到利伐沙班与有效的细胞色素 P450 3A4 抑制剂存在相互作用, 但与普通药物之间几乎没有副作用和药物相互作用。在一项针对口服抗凝药与其他抗血栓形成药物之间颅内出血 (ICH) 的风险 meta 分析中[17], Tingting Wu 等研究人员纳入了 55 个随机对照实验数据, 得出结论与维生素 K 拮抗剂相比, 利伐沙班将 ICH 的风险减少 41%。Alex C Spyropoulos 与其同事纳入了 4909 名病人进行双盲实验得出结论[18], 在住院的内科病人中延长利伐沙班的持续时间可以使致命和主要血栓栓塞事件减少 28%, 并且相对于其他抗凝药物并没有显著增加大出血。Waldemar E Wysokinski 的实验[19]针对采用不同抗凝药物的高危癌症患者进行随访, 数据显示利伐沙班治疗组患者的死亡率低于阿哌沙班和依诺肝素治疗组。我们不难看出结论, 利伐沙班相对于其他传统抗凝药物出血风险低, 风险-获益比更好, 安全性更高。

#### 3.2.3. 经济性

利伐沙班相对于低分子肝素及华法林等传统治疗, 不用频繁检测 APTT 及 INR 等凝血指标, 同时也不用频繁来院调整剂量, 直接口服的优势也省去了频繁注射带来的成本, 在很大程度上减轻了患者经济负担[20]。在日本的一项研究中发现[21], 纳入研究的 671 名患者 70% 的 DOAC 患者在 3 年时间内坚持抗凝治疗, 具有高度的依从性 (超过 90%)。其中利伐沙班 (69%) 3 年的药物持久性高于达比加群 (57%) 和阿哌沙班 (67%)。高度的依从性体现出患者无需多次调整治疗方案, 治疗成本得到控制。我们可以发现, 这些口服抗凝药物的治疗选择为部分患者的门诊预防治疗肺栓塞打开了机会, 从而降低了住院带来的费用负担。

## 4. 利伐沙班在肺癌相关 PTE 预防中的应用

我们已经知道, 肺癌患者获得 PTE 的风险增加, PTE 又于早期死亡风险增加相关。在一项全球性、前瞻性的分析中[22], 研究者们纳入 2011 年至 2012 年登记的 1980 名肺癌患者, 随访前 6 个月, 121 例患者发生静脉血栓栓塞 (6.1%), 其中 47% 有 PTE。对于不同类型的肺癌, 有研究发现 ALK 重排的非小细

胞肺癌(NSCLC)特异性分子亚型中, PTE 的发生事件已超过 46.4% [23]。因此早期干预及预防 PTE 对于肺癌患者的治疗效果具有积极意义。

现阶段, PTE 的预防治疗已经有了很大的变化, 主要归因于直接口服抗凝药治疗的上市。当肺癌患者处于晚期或者转移情况下, 过去的指南建议在治疗过程中使用低分子肝素或者华法林进行预防血栓形成。虽然关于癌症相关静脉血栓栓塞的最佳预防仍存在诸多争议, 但是有文献指出口服抗凝剂如利伐沙班的应用的确成为一种更有利的预防及治疗选择[24] [25]。美国临床肿瘤学会(ASCO)更新了其临床实践指南, 更新内容是将口服抗凝剂引入作为预防恶性肿瘤患者 VTE 及 PTE 的预防和治疗[26]。中国的肿瘤静脉血栓栓塞症预防与治疗指南(2019 版)中也指出[27], 对于高风险癌症患者, 可以选择利伐沙班 15 mg, 每天口服两次, 维持 21 天后每天一次口服 20 mg 来经行有效预防。西班牙肿瘤学会(SEOM)的静脉血栓栓塞和癌症的临床指南在 2019 年的更新中指出[28], 对于低风险出血患者, 持续 6 个月的口服抗凝剂例如利伐沙班等, 是癌症患者静脉血栓栓塞长期干预的首选药物, 且没有显著的药物-药物相互作用, 证据级别为 1A 级。

在成伟丽等人的临床实验中[29], 选取了 92 例符合要求的肺癌患者经行血栓预防治疗, 对照组采用低分子肝素联合华法林, 研究组采用利伐沙班联合低分子肝素, 两组均进行 3 个月。经统计分析治疗后研究组 D-D、PAI-1、tPA 低于对照组( $P < 0.05$ ), 同时研究组的血液流变指标和血清基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、血管内皮生长因子(VEGF)水平都明显低于对照组。两组实验的结果证明研究组血栓发生率(2.17%)低于对照组(17.39%) ( $P < 0.05$ )。经过该实验, 可以得到证实的是, 相对于传统的方案, 利伐沙班的加入可以更加有效的降低患者血液高凝状态, 同时还可以降低 VEGF 及 MMP-9 血清水平, 更有效的降低肺癌患者 PTE 发生风险。

在临床中, 我们还面对一个问题, 对于已经存在静脉血栓的癌症患者, 如何进行静脉血栓栓塞复发的预防。在肺癌患者中, 血栓栓塞复发率是大出血发生率的两倍。Andrea Marshall 和他的同事对于这个问题进行了临床研究[30], 他们对有复发风险的不同类型活动性癌症患者进行抗凝治疗, 在进行第一轮实验治疗后, 对于 136 名符合条件的患者其中 92 名被随机分配接受第二轮实验利伐沙班或安慰剂治疗。在随机分组后 6 个月后, 静脉血栓事件的累积复发率为 14% (安慰剂)和 4% (利伐沙班) (危险比, 0.32; 95% 置信区间[CI], 0.06~1.58)。在本实验中肺癌患者最初纳入了 47 名, 其中 5 名接受了利伐沙班预防治疗, 在实验观察第一个月, 1 例患者出现了消化道出血情况。利伐沙班在预防复发上具有明显效果, 但消化道出血是否直接与其相关我们仍需要进一步探讨。

不难看出, 预防 PTE 是一个挑战, 因为预防血栓形成的风险必须与出血的风险相平衡。研究人员对如何安全有效的使用利伐沙班进行预防做了一个前瞻性实验[31]。实验人员纳入了 200 例癌症患者, 其中包括肺癌患者 23 例, 实验使用利伐沙班作为全程抗凝药物, 对数据经行分析发现实验 6 个月内新发或复发性 VTE 的累积发生率是 4.4% (95%CI = 1.4%~7.4%), 主要出血是 2.2% (95%CI = 0%~4.2%), 全因死亡率 17.6% (95%CI = 11.7%~23.0%)。在该实验中利伐沙班全因死亡率相对于过去发表的同类低分子肝素研究更低。可见知道利伐沙班在肺癌患者 PTE 的预防中, 安全性和有效性可以得到保证。

在一项来自法国的药物成本研究中指出利伐沙班为代表的新型口服抗凝药在经济性上更具有优势[32]。研究者采用了法国卫生系统临床数据建立了一种经济模型来评估法国原发性肺癌患者静脉血栓栓塞的治疗和预防成本。研究模型评估了法国每年 49,000 例原发性肺癌患者年度管理成本, 研究发现每位肺癌患者在确诊后一年内, 抗凝预防的费用占据了治疗成本的一半。作为肺癌相关血栓预防的长期方案, 低分子肝素在法国治疗和/或预防肺癌相关血栓时间的年平均费用估计为 836 欧元, 第二种使用新型口服抗凝剂的策略为 203 欧元, 第二种策略的成本减少了 76%。在本研究中得出结论, 相对于低分子肝素, 直接口服抗凝剂可降低高达 76% 的治疗成本。这一结果也在 Alok A Khorana 等人的研究中得到反映[33],

研究人员总结了近年相关临床实验数据得出结论, 口服抗凝剂例如利伐沙班等可以被推荐给符合条件的癌症患者用于门诊预防 PTE 等事件的发生, 一定程度降低患者住院次数和费用, 更加便捷经济的进行癌症患者管理预防。

在 Hanno Riess 的综述中对利伐沙班的优势进行了总结[34]。在该篇文章中, 作者总结了多个随机临床实验数据, 及更新的临床药物指南, 提出不同于低分子肝素具有的出血风险及注射负担, 口服抗凝药的出现提高了肿瘤患者抗凝治疗的依从性和持久性。2019 年国家综合癌症网络(NCCN)指南将低分子肝素后的利伐沙班列为推荐的静脉血栓栓塞治疗性抗凝治疗的单一治疗方案之一。我们可以从中得出结论, 在肺癌相关 PTE 的预防措施中, 利伐沙班可以被认为是可以接受的更有效的替代品。但是文章也指出, 在某些高危患者中使用利伐沙班等可能会增加出血风险, 包括管状消化道癌症患者, 有生殖泌尿道、膀胱或肾造瘘管出血风险的癌症患者;或有活动性胃肠道黏膜异常如十二指肠溃疡、胃炎、食管炎或结肠炎的患者。所以我们也不能忽视个体化治疗的重要性。

不可忽视的是, 任何抗凝药物的过早停用, 都会增加血栓事件和复发事件的风险, 利伐沙班也不例外。因此强调规律用药和个性化用药成为预防 PTE 的基础[35]。某些特殊情况下, 例如对于与口服抗凝药有药物-药物相互作用的患者或原发性胃食管癌患者, 低分子肝素可以作为一种选择。对于老年基础疾病较多身体基础较差的患者, 也应该进行特殊检测[36]。

## 5. 结语

在这篇综述中我们采纳了近年部分肺癌患者预防 PTE 方案的实验数据, 总结了最新指南及建议, 并归纳了以上数据所得出的建议和指导意见。利伐沙班为许多但非全部肺癌患者预防 PTE 提供了更好的选择。我们要评估不同患者风险状况和偏好来选择预防方案, 利伐沙班在一定程度上优化了肺癌病人预防 PTE 的风险和利益。

## 参考文献

- [1] 杨欢欢, 陈虹. 肺癌合并肺栓塞的研究进展[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(7): 577-581.
- [2] Panahi, L., Horseman, M., Weston, J., et al. (2021) Review of Medical Therapies for the Management of Pulmonary Embolism. *Medicina*, **57**, 110. <https://doi.org/10.3390/medicina57020110>
- [3] Grilz, E., Posch, F., Nopp, S., et al. (2021) Relative Risk of Arterial and Venous Thromboembolism in Persons with Cancer vs. Persons without Cancer—A Nationwide Analysis. *European Heart Journal*, **42**, 2299-2307. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab171>
- [4] Becattini, C., Franco, L., Lee, A., et al. (2021) Treatment of Venous Thromboembolism in Cancer Patients: The Dark Side of the Moon. *Cancer Treatment Reviews*, **96**, Article ID: 102190. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2021.102190>
- [5] Moik, F., van Es, N., Posch, F., et al. (2020) Gemcitabine and Platinum-Based Agents for the Prediction of Cancer-Associated Venous Thromboembolism: Results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *Cancers*, **12**, 2493. <https://doi.org/10.3390/cancers12092493>
- [6] Joanna, R.S.S., Kim, A.S., Thapa, B., et al. (2021) Increased Incidence of Venous Thromboembolism with Cancer Immunotherapy. *Med (N Y)*, **2**, 423-434. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2021.02.002>
- [7] Wang, W.W., Ning, S.W., et al. (2018) Lung Cancer and Pulmonary Embolism: What Is the Relationship? A Review. *Journal of Cancer*, **9**, 3046-3057. <https://doi.org/10.7150/jca.26008>
- [8] Guo, J., et al. (2019) Comparison among Different Presentations of Venous Thromboembolism Because of Lung Cancer. *The Clinical Respiratory Journal*, **13**, 574-582. <https://doi.org/10.1111/crj.13060>
- [9] Liu, B., Zheng, Y., et al. (2020) Analysis on Risk Factors of Lung Cancer Complicated with Pulmonary Embolism. *The Clinical Respiratory Journal*, **15**, 65-73. <https://doi.org/10.1111/crj.13270>
- [10] Chaudhary, R., et al. (2020) Direct Oral Anticoagulants: A Review on the Current Role and Scope of Reversal Agents. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, **49**, 271-286. <https://doi.org/10.1007/s11239-019-01954-2>
- [11] Shnayder, N.A., Petrova, M.M., Shesternya, P.A., et al. (2021) Using Pharmacogenetics of Direct Oral Anticoagulants

- to Predict Changes in Their Pharmacokinetics and the Risk of Adverse Drug Reactions. *Biomedicines*, **9**, 451. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9050451>
- [12] Iglesias, T.P.D. (2020) Venous Thromboembolism Treatment and Prevention in Cancer Patients: Can We Use Pills Yet? *Current Treatment Options in Oncology*, **21**, 102-112. <https://doi.org/10.1007/s11864-020-00744-w>
- [13] Khorana, A.A., Liebman, H., Rosovsky, R., *et al.* (2021) Prediction and Prevention of Cancer-Associated Thromboembolism. *The Oncologist*, **26**, e2-e7. <https://doi.org/10.1002/onco.13569>
- [14] Margaret, C.F., Alan, S.G., Priya, A.P., *et al.* (2021) Anticoagulant Treatment Satisfaction with Warfarin and Direct Oral Anticoagulants for Venous Thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*.
- [15] Goto, E., Ishimitsu, T. and Kato, T. (2020) Factor Xa Inhibitors in Clinical Practice: Comparison of Pharmacokinetic Profiles. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, **35**, 151-159. <https://doi.org/10.1016/j.dmpk.2019.10.005>
- [16] Dunois, C. (2021) Laboratory Monitoring of Direct Oral Anticoagulants (DOACs). *Biomedicines*, **9**, 445. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9050445>
- [17] Wu, T.T., Wu, L.S., Chen, W.J., *et al.* (2021) Risk of Intracranial Hemorrhage with Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Neurology*, 1-9.
- [18] Spyropoulos, A.C., Ageno, W., Albers, G.W., *et al.* (2020) Post-Discharge Prophylaxis with Rivaroxaban Reduces Fatal and Major Thromboembolic Events in Medically Ill Patients. *Journal of the American College of Cardiology*, **75**, 3140-3147. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.071>
- [19] Wysokinski, W.E., Casanegra, A.I., Vlazny, D.T., *et al.* (2019) Comparison of Apixaban to Rivaroxaban and Enoxaparin in Acute Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *American Journal of Hematology*, **94**, 1185-1192. <https://doi.org/10.1002/ajh.25604>
- [20] 王声祥, 任艳平, 李楠, 等. 阿哌沙班、利伐沙班、达比加群酯、依诺肝素预防髋膝关节置换术后静脉血栓形成的成本-效果分析[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(2): 208-212.
- [21] Yagi, N., Nagai, K., Tanaka, T., *et al.* (2021) Current Status of Oral Anticoagulant Adherence in Japanese Patients with Atrial Fibrillation: A Claims Database Analysis. *Journal of Cardiology*. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2021.02.007>
- [22] Kuderer, N.M., Culakova, E., Lyman, G.H., *et al.* (2018) Predictors of Venous Thromboembolism and Early Mortality in Lung Cancer: Results from a Global Prospective Study (CANTARISK). *The Oncologist*, **23**, 247-255. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0205>
- [23] Chiari, R., Landi, L., Morelli, A.M., *et al.* (2020) ROS1-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer Is Associated with a High Rate of Venous Thromboembolism: Analysis from a Phase II, Prospective, Multicenter, Two-Arms Trial (METROS). *Clinical Lung Cancer*, **21**, 15-20. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2019.06.012>
- [24] O'Connell, C., Goldhaber, S.Z., *et al.* (2021) Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism with Low-Molecular-Weight Heparin or Direct Oral Anticoagulants: Patient Selection, Controversies, and Caveats. *The Oncologist*, **26**, e8-e16. <https://doi.org/10.1002/onco.13584>
- [25] 马旭, 韩森, 方健. 肿瘤相关静脉血栓栓塞症中新型口服抗凝药应用进展[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2021, 28(3): 237-242.
- [26] Verso, M. and Di Nisio, M. (2020) Management of Venous Thromboembolism in Cancer Patients: Considerations about the Clinical Practice Guideline Update of the American Society of Clinical Oncology. *European Journal of Internal Medicine*, **71**, 4-7. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.10.033>
- [27] 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.
- [28] Muñoz Martín, A.J., Escobar, I.G., Montero, R.M., *et al.* (2020) SEOM Clinical Guideline of Venous Thromboembolism (VTE) and Cancer (2019). *Clinical and Translational Oncology*, **22**, 171-186. <https://doi.org/10.1007/s12094-019-02263-z>
- [29] 成伟丽, 陈媛, 李金凤. 利伐沙班配合低分子肝素对肺癌患者血栓发生率及凝血功能的影响观察[J]. 中国实验诊断学, 2020, 24(10): 1623-1626.
- [30] Marshall, A., Hill, C., Hale, D., *et al.* (2020) Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism: 12-Month Outcomes of the Placebo versus Rivaroxaban Randomization of the SELECT-D Trial (SELECT-D: 12m). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **18**, 905-915. <https://doi.org/10.1111/jth.14752>
- [31] Mantha, S., Miao, Y.M., Sarasohn, D.M., *et al.* (2017) Safe and Effective Use of Rivaroxaban for Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease: A Prospective Cohort Study. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, **43**, 166-171. <https://doi.org/10.1007/s11239-016-1429-1>
- [32] Howlett, J., Fagnoni, P. and Quantin, C. (2020) Are Direct Oral Anticoagulants an Economically Attractive Alternative to Low Molecular Weight Heparins in Lung Cancer Associated Venous Thromboembolism Management? *Journal of*

- Thrombosis and Thrombolysis*, **50**, 642-651. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02047-1>
- [33] Khorana, A.A., Carrier, M., Meyer, G., *et al.* (2020) Prevention of Venous Thromboembolism in Ambulatory Patients with Cancer. *ESMO Open*, **5**, E000948. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2020-000948>
- [34] Riess, H., Weitz, J.I., *et al.* (2021) Treatment of Cancer-Associated Thrombosis: The Evolution of Anticoagulant Choice and Clinical Insights into Practical Management. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **157**, Article ID: 103125. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.103125>
- [35] Duffett, L., *et al.* (2020) Pulmonary Embolism: Update on Management and Controversies. *The BMJ*, **370**, m2177. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2177>
- [36] Zhang, X., Wang, X.H., Liao, K., *et al.* (2021) Current Use of Rivaroxaban in Elderly Patients with Venous Thromboembolism (VTE). *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 1-9. <https://doi.org/10.1007/s11239-021-02415-5>