直接経口抗凝固薬によるがん関連静脈血栓塞栓症治療の進歩 —無症候例への適応の検討—

長谷川祐三, 瀬戸口大毅, 細野 純二, 堺田 司, 井内 俊彦

●要 約: 【目的】がん関連静脈血栓塞栓症 (VTE) は治療適応・期間など不明な点が多い。【方法】2016–2018年にVTEを認めたがん患者を対象とし症候性再発・大出血・血栓残存のリスクを多変量解析した。【結果】対象は151例で無症候が74.8%を占めた。1年再発率は6.5%, 大出血率15.4%で, 再発リスクは診断時Dダイマー 3.0 $\mu\text{g/mL}$ 以上 (ハザード比 (HR) >10, $P=0.003$) と抗血小板薬併用 (HR 7.59, $P=0.039$), 大出血リスクはPerformance status (PS) 3以上 (HR 3.94, $P=0.007$) だった。血栓残存期間中央値は29日で残存リスクは肺塞栓非合併 (HR 1.75, $P=0.015$) とがん再発期 (HR 1.66, $P=0.021$) であった。【考察】無症候例も治療対象と考える。多くの血栓は3カ月以内に消失し, がんの寛解や早期抗凝固療法終了は再発リスクではなく, 診断時Dダイマーが治療継続を判断する良い指標となる。

●索引用語: がん関連静脈血栓塞栓症, 新規経口抗凝固薬, Dダイマー, 無症候

静脈学 2020; 31(1): 45–51

はじめに

がん関連静脈血栓塞栓症 (Cancer-associated venous thromboembolism: Cancer-VTE) は, 変動しやすいがん患者の体調や併用する抗がん剤との相互作用などから従来のVTE標準治療薬であるワルファリンは血中濃度を治療域に保つことが難しく, より有効性の高い低分子ヘパリン (本邦では保険適用外のためより出血リスクの高い未分画ヘパリン) も点滴・皮下注射を必要とするなど, がん治療と並行して抗凝固療法を施行していくのに困難を要した¹⁾。トロンピンやXa因子を選択的に阻害する新規抗凝固薬である直接経口抗凝固薬 (Direct oral anti-coagulant: DOAC) の登場により, がん患者においても安全・簡便にVTEの治療が可能となり^{2,3)}, 疾患自体もCancer-VTEとして改めて脚光を浴び, 積極的に抗凝固療法が行われるようになってきている。

一方でVTE予防ガイドラインが2004年に初めて策定⁴⁾され肺血栓塞栓予防管理料が保険診療として算定可能となって以降, 周術期のVTE予防は広く普及してきており, さらに2017年には日本医療安全調査機構の医療事故再発防止に向けた提言の第2号⁵⁾として急性肺血栓塞栓症に係る死亡事例の分析が掲げられ, 医療者が取り組むべき喫緊の課題ともなっている。

このような疾患自体の治療適応の広がりや医療者側の意識の高まりに伴い, 無症候の微小血栓塞栓 [亜区域枝の肺塞栓 (Pulmonary embolism: PE) や下腿に局限した深部静脈血栓 (Deep vein thrombosis: DVT)] に遭遇することが近年増加しているが, がん患者においてこれらを治療すべきかどうかを判断する十分なエビデンスがないのが現状である。そこで当院で経験したCancer-VTEを後方視的に分析し, 無症候例への治療適応や, 適切な治療期間について検討を加えた。

対象と方法

2016年4月から2018年3月の間に, 当院で発症したがん患者のVTEを対象として, 後方視的に解析した。症候性血栓塞栓再発 (動脈血栓塞栓および静脈血栓塞

千葉県がんセンター脳神経外科

受付: 2019年12月9日 受理: 2020年2月18日

doi: 10.7134/phlebol.19-28

栓）・大出血（致死出血・重要な部位臓器の出血・Hb 2 g/dL以上の低下・2単位以上の輸血）・血栓消失をエンドポイントとして、それぞれのリスク因子をJMP software（version 11, SAS Institute, Cary NC, USA）を用いて多変量解析で検証した。

リスク因子に使用した項目はすべてVTE診断時のもので、連続変数を二値化するには、ROC曲線（Receiver Operating Characteristic Curve）を用いて感度・特異度が最適となるカットオフ値を設定した。

VTEの診断・治療後の血栓消失の評価・VTEの再発診断はすべて造影CTを用いて行った。撮像にはシーメンスの256列Dual Energy CT Definition flashを用い、造影剤はイオメプロール612.4 mg（ヨード量として300 mg）/100 mLを4.5 cc/秒で注入した。肺領域は注入22秒後にスライス厚1 mmで撮影し、肺血流を反映したヨードマップを作製した。下肢領域は180秒後に骨盤から足関節まで5 mmスライスで撮影した。

患者の全身状態をPerformance status（PS）で評価した。PSの定義は以下。0：まったく問題なく活動できる。発症前と同じ日常生活が制限なく行える。1：肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。2：歩行可能で、自

分の身のまわりのことはすべて可能だが、作業はできない。日中の50%以上はベッド外で過ごす。3：限られた自分の身のまわりのことしかできない。日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす。4：まったく動けない。自分の身のまわりのことはまったくできない。完全にベッドか椅子で過ごす。

結 果

1. 集団の特徴

2016年から2018年の間に当院で発症したCancer-VTE連続151例の特徴をTable 1に示した。VTE発症時の年齢の中央値は68歳（42–87）で女性がやや多く（55.6%）、Dダイマー中央値は7.2 µg/mL（0.7–59.4）だった。76.2%がPS2以下で無症候例が74.8%と多数を占めた。PEが半数を超える58.3%に認められたが無症候例の多くが垂区域枝の微小血栓塞栓であった。DVTは大腿から下大静脈への中枢進展を認める例が全体の21.2%で下腿/膝下に限局する例の方が37.7%と多かった。上肢や頸部、腹腔内などその他の領域の静脈血栓も10.6%に認められた。

がんの初発時および再発時のVTE発症が93.4%と大多数を占め、転移を有する例を77.5%に認めた。がん腫

Table 1 Characteristics of patients with cancer-VTE

Consecutive 151 patients with cancer-VTE		
Patients:		
Age	Median (years)	68 (42–87)
Sex	Male/Female	67/84
Weight	Median (kg)	57 (32–92)
eGFR	Median (mL/min/1.73 m ²)	84.0 (30.8–195.1)
Platelet	Median (10 ⁴ /µL)	22.6 (3.3–77.9)
D-dimer	Median (µg/mL)	7.2 (0.7–59.4)
Performance status	Good (0/2)/Poor (3–4)	115/36
VTE:		
Symptom	Symptomatic 38/Asymptomatic 113	
Pattern	PE 88/central DVT 32/Peripheral DVT 57/the other DVT 16	
Cancer:		
Phase	New onset cancer 75/Remission period 10/Recurrent cancer 66	
No. of tumors	Single local lesion 34/Multiple metastatic lesions 117	
Cancer type	Gastrointestinal 50/Gynecologic 29/Brain 28/Lung 19/Hepatobiliary and pancreatic 8/Blood 6/Breast 5/Urinary 4/The others 2	
Treatment:		
Drugs	DOAC 123/VKA 17/Observation 12	
Intensive care	Heparin 46/DOAC (twice) 36	
Duration	Median (months)	4.2 (0.1–46.2)
Anti-platelet	Parallel use 8	

VTE: Venous thromboembolism, eGFR: estimated glomerular filtration rate, PE: Pulmonary embolism, DVT: Deep vein thrombosis, DOAC: Direct oral anticoagulants, VKA: Vitamin K antagonist.

Fig. 1 Kaplan-Meier curve of overall survival (A), time to symptomatic thromboembolism (B), time to major bleeding (C) and time to thrombus disappearance (D).

Thrombus disappearance was confirmed by contrast-enhanced computed tomography (1 mm thickness).

は消化器がん・婦人科がん・脳腫瘍の順に多く、3者で70.9%を占めた。

抗凝固療法の施行率は92.7%で、54.3%でヘパリン(46例)ないしDOAC倍量(36例)を用いた強化療法が施行された。維持療法に使用されたDOACの内訳はエドキサバン47例、リバーロキサバン34例、アピキサバン32例であった。抗凝固療法の治療期間中央値は4.2カ月だった。

2. 全生存期間・症候性再発・大出血・血栓残存

全生存期間、症候性再発、大出血および血栓消失までの期間を**Fig. 1**に示した。一年生存率は58.9%で、VTEの症候性一年累積再発率は6.5%であった。一年累積大出血率は15.4%で、1カ月累積大出血率が10.4%と抗凝固療法開始後早期に出血合併症が集中していた。血栓残存期間中央値は29日で血栓の残存率は3カ月で28.5%、6カ月で25.3%と、消失する血栓に関しては3カ月で十分に融解が得られていた。

3. それぞれの危険因子

それぞれの危険因子を**Table 2**に示した。症候性再発のリスクはVTE診断時のDダイマー高値(3 $\mu\text{g/mL}$ 以上、ハザード比(HR)>10, $P=0.003$)と抗血小板薬の併用[HR 7.59, 95%信頼区間(Confidence interval: CI) 1.14–30.80, $P=0.039$]だった。抗血小板薬併用例8例中2例で再発を認め1例がPE、もう1例が膀胱がんで高血圧・脳梗塞の既往があり、VTE発症5日後にがん関連脳梗塞をきたした。6カ月以内の血栓再発を除く治療終了(血栓消失による能動的な終了以外に副作用や出血、状態悪化による中止も含む)や6カ月時点でのがんの寛解の有無、発症時の症候無症候は症候性再発と関連がなかった。

大出血のリスクはPS3以上(HR 3.94, 95% CI 1.48–10.66, $P=0.007$)のみで、消化器がんは出血のリスクではなかった。また低体重や低eGFR、抗血小板薬の併用も関連がなかった。血栓の残存リスクはPE非合併(HR 1.75, 95% CI 1.11–2.80, $P=0.015$)とがん再発期(HR 1.66, 95% CI 1.08–2.58, $P=0.021$)であった。PE非合併はPE合併より中枢型DVTを多く含み($P=0.043$)、中枢型DVTは末梢型DVTと比較すると有意に血栓残存リスクが高かった(HR 2.70, 95% CI 1.18–7.29, $P=0.017$)。Dダイマーや血小板の値は関連がなかった。また症候の有無は再発・出血・血栓残存いずれとも関連がなかった。

Table 2 Risk factors for symptomatic thromboembolism (A), major bleeding (B) and residual thrombosis (C)

(A)					
Risk for symptomatic thromboembolism		Univariate		Multivariate	
		Hazar ratio (95% CI)	P	Hazar ratio (95% CI)	P
Age	≥ 65	4.0 (0.88–13.68)	0.070	1.85 (0.36–7.13)	0.425
Sex	Male	1.16 (0.34–3.72)	0.800		
Weight	≥ 60	1.17 (0.36–3.80)	0.784		
eGFR	< 60	2.02 (0.53–6.69)	0.283		
Platelet	≥ 25	1.09 (0.31–3.63)	0.886		
D-dimer	≥ 3.0	> 10.00	0.004	> 10.00	0.003
Performance status	Poor (≥ 3)	1.82 (0.40–6.27)	0.400		
VTE: symptom	Symptomatic	1.22 (0.32–3.99)	0.751		
PE	No	1.29 (0.40–4.12)	0.664		
DVT	Central	2.63 (0.73–9.48)	0.134		
Phase of cancer	New	1.07 (0.32–4.11)	0.919		
No. of tumors	Single	1.49 (0.40–4.73)	0.527		
Cancer type	not GI	1.40 (0.40–6.21)	0.632		
Treatment	DOAC	1.94 (0.32–38.59)	0.526		
Intensive care	Yes	1.37 (0.41–5.24)	0.616		
Anti-platelet	Yes	6.16 (0.93–24.58)	0.058	7.59 (1.14–30.80)	0.039
Therapy duration	< 6 months	1.89 (0.23–15.84)	0.530		
Cancer at 6 months	CR	1.45 (0.19–8.77)	0.689		

(B)					
Risk for major bleeding		Univariate		Multivariate	
		Hazar ratio (95% CI)	P	Hazar ratio (95% CI)	P
Age	≥ 65	2.39 (0.55–7.34)	0.214		
Sex	Female	1.70 (0.64–5.31)	0.300		
Weight	< 60	2.80 (1.00–9.92)	0.049	2.52 (0.90–8.96)	0.080
eGFR	< 60	1.07 (0.34–29.91)	0.900		
Platelet	<25	1.64 (0.62–5.12)	0.332		
D-dimer	≥ 3.0	2.83 (0.80–17.90)	0.332		
Performance status	Poor (≥ 3)	3.82 (1.48–9.86)	0.006	3.94 (1.48–10.66)	0.007
VTE: symptom	Asymptomatic	2.08 (0.68–9.03)	0.214		
PE	Yes	1.47 (0.57–4.26)	0.432		
DVT	Central	1.18 (0.31–3.77)	0.789		
Phase of cancer	Recurrence	1.47 (0.56–3.93)	0.428		
No. of tumors	Single	1.39 (0.44–3.75)	0.545		
Cancer type	GI	1.31 (0.45–3.39)	0.598		
Treatment	VKA	1.00 (0.16–3.66)	0.998		
Intensive care	Yes	1.72 (0.65–5.05)	0.280		
Anti-platelet	Yes	2.34 (0.37–8.31)	0.310		

考 察

DOACの出現以降、Cancer-VTEは積極的に探索・治療されるようになってきており、当院においても症例は年々増加傾向で、偶発的ないしスクリーニングによってみつかると無症候例が74.8%を占めていた。本邦の肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関す

るガイドライン（2017年改訂版⁶⁾では、「末梢型DVTには画一的に抗凝固療法を施行しない」（推奨クラスI/エビデンスレベルB）となっており、末梢型は中枢伸展・PE発症のリスクが少ないことが示されている⁷⁾。無症候性末梢型DVTは、症候性よりさらにリスクが少ないと考えられ超音波検査での経過観察が推奨されているが、VTE既往例・担がん患者・下肢整形外科手術患者などVTEリ

Table 2 continued

(C)		Univariate		Multivariate	
Risk for residual thrombus		Hazar ratio (95% CI)	P	Hazar ratio (95% CI)	P
Age	< 65	1.13 (0.46–2.33)	0.775		
Sex	Male	1.29 (0.76–2.25)	0.350		
Weight	< 60	1.51 (0.88–2.58)	0.130		
eGFR	< 60	1.05 (0.58–2.06)	0.869		
Platelet	<25	1.50 (0.89–2.53)	0.124		
D-dimer	≥ 3.0	1.62 (0.83–2.96)	0.150		
Performance status	Good (< 3)	1.15 (0.59–2.08)	0.668		
VTE: symptom	Symptomatic	1.37 (0.77–2.60)	0.298		
PE	No	2.24 (1.27–4.18)	0.005	1.75 (1.11–2.80)	0.015
DVT	Central	1.41 (0.67–3.36)	0.380		
Phase of cancer	Recurrence	2.73 (1.52–5.16)	0.001	1.66 (1.08–2.58)	0.021
No. of tumors	Multiple	2.13 (1.25–3.58)	0.006	1.05 (0.59–1.85)	0.861
Cancer type	GI	2.13 (1.17–4.14)	0.012	1.05 (0.56–1.98)	0.870
Treatment	VKA	1.09 (0.47–3.15)	0.857		
Intensive care	No	1.60 (1.04–2.52)	0.034	1.17 (0.72–1.92)	0.535
Anti-platelet	No	1.10 (0.43–2.32)	0.826		

eGFR: estimated glomerular filtration rate, VTE: Venous thromboembolism, PE: Pulmonary embolism, DVT: Deep vein thrombosis, GI: Gastrointestinal cancer, DOAC: Direct oral anticoagulants, VKA: Vitamin K antagonist, CR: Complete remission.

スクの高い術前症例では、伸展リスクや出血リスクを慎重に検討し管理法を決定するとある⁸⁾。また亜区域枝に局限するPEに関しては、心肺機能が良好でDVTがなくPEのリスクが解消される条件を満たせば治療が必要ないことが示されている⁹⁾が、リスクが解消しないがん患者ではやはり利益不利益を勘案して決定することとなる。

近年Cancer-VTEに焦点をあてた米国臨床腫瘍学会(American Society of Clinical Oncology: ASCO)¹⁰⁾のガイドラインが改訂され、特筆すべきは、活動がん患者で急性疾患もしくは運動器疾患を有する入院患者は予防的抗凝固療法(本邦では保険適用外)を行うこと、無症候性VTEは症候性と同等の予後を示す^{11, 12)}ため同様の抗凝固療法を行うこと、治療期間は6カ月で、以降もがんが治癒しない場合は継続することが推奨されている点で、積極的に治療介入する方向で改訂がなされている。一方で亜区域枝に局限するPEや内臓静脈孤発血栓に関しては症例によって判断すべきとの記載になっている。

当院においても発見されたVTEの92.7%が治療されており、治療導入されなかった理由のほとんどは、全身状態不良や出血の高リスクであった。本研究では症候の有無に加え、PEの有無やDVTが中枢型かどうかとも症候性再発とは無関係であり、Dダイマー 3.0 μg/mL以上が有意なリスクであった。このことからがん患者において

は発覚したVTEに対して症候無症候に関わらず積極的にDOACを導入すべきであり、一部に局限する微小血栓に関してはDダイマー高値や付随するリスク(抗がん剤治療・手術・入院など)があれば積極的に検討してよいものと考えられる。

一方本研究では動脈性および静脈性再発に関わるリスク因子として抗血小板薬の併用があがった。脾がんは静脈血栓・動脈血栓を含むがん関連血栓症(Cancer-associated thrombosis: CAT)を最もきたしやすいがん腫の一つであり、VTEを初発症状として脾がんがみつき、初期治療中に1カ月と待たず脳梗塞を併発するような状況は稀ならず経験される。Cancer-VTEとがん関連脳梗塞はおこしやすいがん腫・凝固能亢進の原因を共有しており、Cancer-VTEの診療においてがん関連脳梗塞も念頭に置く必要があると考える。われわれはがん関連脳梗塞を通常の脳梗塞から見分ける簡便なツールを開発しておりあわせてご参照いただきたい¹³⁾。

治療期間に関してはCancer-VTEにおけるDOACの効能を示した二つの試験^{2, 3)}において6カ月が選択されているため同様に6カ月が推奨されており、非がん患者のVTEの推奨治療期間3カ月の倍となっている。本研究では血栓残存期間中央値は29日であり、3カ月と6カ月で血栓残存率に大きな差がなかったことから血栓消失だけ

を考えれば3カ月の治療で十分と考えられる。また6カ月以内の治療終了も症候性再発の有意なリスクではなかった。このことからとくに抗凝固療法の絶対的適応ではない微小血栓患者においては、付随するリスクの消失と共に6カ月を待たず早期に抗凝固療法を終了するのも選択肢の一つと考えられる。

一方で6カ月以降の治療継続に関しては、本邦のガイドラインやASCOガイドラインではがんが治癒しない限りは継続というエビデンスレベルの低い推奨がなされているが、本研究では6カ月時点でのがん残存は再発リスクではなかった。それよりもがんに伴う血液凝固能異常を反映していると思われるVTE診断時のDダイマー高値が継続を考える上で良い指標と考えられる。Cancer-VTEではないが診断時Dダイマー高値¹⁴⁾や抗凝固療法終了後のDダイマー増悪¹⁵⁾が再発リスクとなるという報告もなされている。

出血に関しては1カ月以内に集中しており、抗凝固療法開始時にとくに注意が必要である。一方で6カ月を超えて大出血をきたすことは比較的稀であり、6カ月安全に施行できた患者においてその後DOACを継続していくことは、PSの低下や新たな出血リスクの出現がない限り大きなリスクとならない可能性が高いので、診断時Dダイマー高値であった患者に関しては終了期限を定めずに継続していくことも妥当であると考えられる。

がん患者においてがん診断時・再発時はVTEを合併するリスクが高く、同時期に行われる抗がん剤治療や手術、入院もVTE発症のリスクとなることから、がん診断時や再発時にDダイマーを用いてスクリーニングを行いVTEを積極的に探索し、発見した場合は無症候でもDOACによる抗凝固療法を導入していくことが将来の症候性血栓塞栓症を未然に防ぐことにつながる可能性が高いと考えられた。

結 語

当院におけるCancer-VTE症例の症候性再発リスクを解析した。症候無症候に関わらず治療適応を広げると共に、治療期間に関しては6カ月以上の継続を標準とするも、診断時Dダイマー低値の微小血栓例に関しては早期終了も状況に応じて考慮して良いのではないかと考えられた。

利益相反

本論文に関して、著者が開示すべき利益相反関係はありません。

付 記

学会発表：第39回日本静脈学会総会（2019年、名古屋）。

後ろ向き観察研究で千葉県がんセンター倫理審査委員会の承認を受けて、オプトアウトして実施している（承認番号：H30-239）。

文 献

- 1) Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators: Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; **349**: 146–153
- 2) Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al; Hokusai VTE Cancer Investigators: Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018; **378**: 615–624
- 3) Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al; Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patient with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018; **36**: 2017–2023
- 4) 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン作成委員会：肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン。東京、2004, Medical Front International Limited
- 5) 日本医療安全調査機構：急性肺血栓塞栓症に係る死亡事例の分析。 https://www.medsafe.or.jp/modules/advocacy/index.php?content_id=1（2020.3.17確認）
- 6) 日本循環器学会と合同研究班参加学会ガイドライン改定班：肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン（2017年改訂版）。 <https://js-phlebology.jp/?p=1428>（2020.3.17確認）
- 7) Schwarz T, Buschmann L, Beyer J, et al; Therapy of isolated calf muscle vein thrombosis: a randomized, controlled study. *J Vasc Surg* 2010; **52**: 1246–1250
- 8) Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al; Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; **141** Suppl: e419S–e496S
- 9) Stein PD, Goodman LR, Hull RD, et al; Diagnosis and management of isolated subsegmental pulmonary embolism: review and assessment of the options. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012; **18**: 20–26
- 10) Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al; Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2020; **38**: 496–520
- 11) den Exter PL, Hooijer J, Dekkers OM, et al; Risk of recurrent venous thromboembolism and mortality in patients with cancer incidentally diagnosed with pulmonary embolism: a comparison with symptomatic patients. *J Clin Oncol* 2011; **29**: 2405–2409
- 12) Menapace LA, Peterson DR, Berry A, et al; Symptomatic and incidental thromboembolism are both associated with mortality in pancreatic cancer. *Thromb Haemost* 2011; **106**: 371–378
- 13) Hasegawa Y, Setoguchi T, Sakaida T, et al; Utility of a scoring sys-

- tem for differentiating cancer-associated stroke from cryptogenic stroke in patients with cancer. *Neurol Sci* 2020; doi: 10.1007/s10072-019-04231-5
- 14) Bjøri E, Johnsen HS, Hansen JB, et al: D-dimer at venous thrombosis diagnosis is associated with risk of recurrence. *J Thromb Haemost* 2017; **15**: 917–924
- 15) Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al; PROLONG Investigators: D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med* 2006; **355**: 1780–1789

Abstract

Development of Treatment of Cancer-associated Venous Thromboembolism with Direct Oral Anticoagulants

Yuzo Hasegawa, Taiki Setoguchi, Junji Hosono, Tsukasa Sakaida, and Toshihiko Iuchi

Division of Neurological Surgery, Chiba Cancer Center

Key words: cancer-associated venous thromboembolism, direct oral anti-coagulant, D-dimer, asymptomatic

BACKGROUND: Though direct oral anticoagulants are also used for venous thromboembolism (VTE) in patients with cancer, it is unclear for how long patients should be treated and whether the treatment is appropriate for asymptomatic patients.

METHODS: We retrospectively examined data of patients with cancer and VTE between 2016 and 2018. Cumulative incidence of recurrent symptomatic thromboembolism, major bleeding and time to thrombus disappearance were assessed, and risk factors for these were identified by multivariate analysis.

RESULTS: Of 151 consecutive VTE, asymptomatic cases constituted 74.8%. One-year cumulative incidences of thromboembolism and major bleeding were 6.5% and 15.4%, respectively. Significant risk for recurrence was high D-dimer concentration ($\geq 3.0 \mu\text{g/mL}$) at diagnosis of VTE [hazard ratio (HR) >10 , $P=0.003$] and concomitant use of anti-platelet drugs [HR 7.59, 95% confidence interval (CI) 1.14–30.80, $P=0.039$]. The only risk for bleeding was bad performance status (≥ 3) [HR 3.94, 95% CI 1.48–10.66, $P=0.007$]. Median time to thrombus disappearance was 29 days. Three and six-month cumulative incidence of thrombus disappearance was 71.8% and 74.9%. Risk for residual thrombus was deep vein thrombosis without pulmonary embolism [HR 1.75, 95% CI 1.11–2.80, $P=0.015$] and recurrent cancer [HR 1.66, 95% CI 1.08–2.58, $P=0.021$].

CONCLUSION: Asymptomatic patients experienced symptomatic recurrence with the same probability as symptomatic patients and should therefore undergo anti-coagulation therapy. Three quarters of thrombi disappeared within three months. Complete remission of cancer at six months and early termination of treatment were not predictors for recurrence. High D-dimer concentration at diagnosis was a good predictor for symptomatic recurrence.

Jpn J Phlebol 2020; **31**(1): 45–51