

Венозные тромбозы во время системной противоопухолевой терапии: риски, прогноз, лечение

М.Ю. Федянин^{✉1–3}, А.А. Румянцев³, А.А. Трякин³

¹ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Венозные тромбозы (ВТ) и тромбоэмболии (ТЭ) у онкологических пациентов представляют собой сложный и многокомпонентный процесс, в котором задействованы различные немодифицируемые и модифицируемые факторы, повышающие или снижающие риски патологического тромбообразования. Парадигма профилактики и лечения ВТ у онкологических пациентов претерпела существенные изменения после появления новых пероральных антикоагулянтов, но выбор индивидуального препарата остается по-прежнему нетривиальной задачей для практикующих врачей. Целью данного обзора явились рассмотрение механизмов развития ВТ у онкологических пациентов, сравнение различных шкал в эффективности предсказания развития ВТ, сравнение эффективности и переносимости терапии антикоагулянтами в различных клинических ситуациях.

Ключевые слова: канцерассоциированный тромбоз, химиотерапия, антикоагулянты

Для цитирования: Федянин М.Ю., Румянцев А.А., Трякин А.А. Венозные тромбозы во время системной противоопухолевой терапии: риски, прогноз, лечение. Современная Онкология. 2024;26(1):12–19. DOI: 10.26442/18151434.2024.1.202618

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Venous thrombosis during systemic antitumor therapy: risks, prognosis, treatment. A review

Mikhail Fedyanin^{✉1–3}, Alexey A. Rumyantsev³, Alexey A. Tryakin³

¹Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russia;

²Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”, Moscow, Russia;

³Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Abstract

Venous thromboembolic events (VTE and TE) in cancer are a complex and multicomponent process involving various non-modifiable and modifiable factors that increase or reduce the risk of abnormal thrombus formation. The paradigm of prevention and treatment of VTE in cancer patients has significantly changed with the introduction of new oral anticoagulants; however, the choice of a particular agent remains challenging for practitioners. This review aims to address the VTE development mechanisms in cancer patients, compare different scales in predicting VTE occurrence, and compare the effectiveness and tolerability of anticoagulant therapy in various clinical situations.

Keywords: cancer-associated thrombosis, chemotherapy, anticoagulants

For citation: Fedyanin M, Rumyantsev AA, Tryakin AA. Venous thrombosis during systemic antitumor therapy: risks, prognosis, treatment. A review. Journal of Modern Oncology. 2024;26(1):12–19. DOI: 10.26442/18151434.2024.1.202618

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Федянин Михаил Юрьевич** – д-р мед. наук, зав. каф. онкологии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова», рук. службы химиотерапевтического лечения ГБУЗ «ММЦ «Коммунарка», ст. науч. сотр. онкологического отд-ния лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: fedyaninmu@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5615-7806; SPIN-код: 4381-5628

Румянцев Алексей Александрович – канд. мед. наук, зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии №4 отд. лекарственного лечения НИИ клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0003-4443-9974

Трякин Алексей Александрович – д-р мед. наук, зав. онкологическим отд-нием лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №2, зам. дир. по науке НИИ клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0003-2245-214X

[✉]**Mikhail Fedyanin** – D. Sci. (Med.), Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: fedyaninmu@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5615-7806; SPIN code: 4381-5628

Alexey A. Rumyantsev – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0003-4443-9974

Alexey A. Tryakin – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0003-2245-214X

Патогенез тромбообразования в онкологии

В 1823 г. J. Builland и в 1867 г. A. Trousseau впервые описали взаимосвязь злокачественных опухолей и венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), включающих тромбоз глубоких вен и тромбоэмболию легочной артерии [1]. С тех пор изучались причины этой взаимосвязи, что вылилось в классическую триаду Вирхова: гемодинамические нарушения, повреждение или дисфункция эндотелия, нарушения состава крови [2, 3]. Накопленные знания позволяют разделить факторы риска ВТЭО у онкологических пациентов на 4 группы: характеристики пациента, опухоль-ассоциированные факторы, факторы, связанные с противоопухолевым лечением, и биомаркеры системы гемостаза.

Характеристики пациента и риск тромбообразования

Онкологические заболевания чаще развиваются у пожилых людей, при этом возраст сам по себе предрасполагает к повышенному риску ВТЭО. При анализе когорты онкологических пациентов отмечено, что ВТЭО чаще развивались у женщин, у лиц африканского происхождения, а также при наличии сопутствующей патологии – сердечной недостаточности, инфекции или эпизода венозного тромбоза (ВТ) [4].

Низкий функциональный статус пациента со злокачественным новообразованием приводит к гиподинамии и также коррелирует с высоким риском тромбообразования. Так, C. White и соавт. отмечают, что у 30% онкологических пациентов, направленных в паллиативные учреждения, выявляли ВТЭО [5]. Диарея, рвота, нарушения питания могут приводить к дегидратации пациента, что, в свою очередь, ухудшает реологические свойства крови.

К факторам со стороны пациента можно отнести и ряд лабораторных показателей. При тромбоцитозе, анемии, лейкоцитозе повышен риск тромбообразования [6, 7]. Опухолевые клетки способны создавать матрикс для агрегации тромбоцитов с помощью продукции гликопротеинов, Р-селектина, различных молекул адгезии. Муцины могут активировать и молекулы L-селектина, которые стимулируют лейкоциты, и в результате межклеточных взаимодействий уже тромбоциты запускают каскад коагуляции [8]. Лейкоциты также могут связываться с активированными тромбоцитами и формировать микротромбы в микроциркуляторном русле [9]. Гиперкоагуляция может коррелировать с повышением концентрации D-димера, отражающего повышенные риски ВТЭО: например, при колоректальном раке при уровне D-димера более 0,3 мг/л частота ВТЭО достигает 20% [10, 11].

Необходимо помнить, что повышенный уровень эстрогенов и гормонов щитовидной железы также ассоциирован с ВТ [12]. Так, гормон тироксин – Т4 – активирует интегринавые рецепторы $\alpha v \beta 3$ на поверхности тромбоцитов, что способствует агрегации тромбоцитов и их дегрануляции [13]. Он способствует также пролиферации и метастазированию опухолевых клеток [14]. Эстрогены в рамках заместительной гормонотерапии или в составе контрацептивов ассоциированы с ВТ [15–17]. Такая ассоциация с риском тромбообразования обусловлена, по-видимому, тем, что тромбоциты и мегакарициты экспрессируют рецепторы к эстрогенам, и на моделях у мышей введение высоких доз эстрогенов приводило к активации тромбоцитов [18, 19]. Высокие концентрации эстрогенов приводят к повышению уровней VII и X факторов свертывания крови практически на 170%, фибриногена – на 10–20%, а уровень протеина S при этом снижается на 50% [20].

Опухоль-ассоциированные факторы

Риски ВТЭО при различных злокачественных опухолях повышены, но крайне неравномерно – наиболее высокие риски этих осложнений при раке поджелудочной железы (РПЖ), желудка, почек, яичников, легких (РЛ), эндометрия и головного мозга, а также онкогематологических заболеваниях [21, 22]. В частности, по данным анализа пациентов Калифорнийского ракового регистра при РПЖ ВТЭО отмечены у 20% больных, при раке желудка – у 17%, а при раке молочной железы и предстательной железы – всего 2,8 и 0,9%

соответственно [23]. Учитывая такую взаимосвязь локализации опухоли и риска тромбообразования, можно предположить, что определенные опухоли более склонны к экспрессии протромботических факторов или их протромбогенное влияние определяется большей вероятностью компрессии кровеносных сосудов [24].

Кроме органопринадлежности, на риск тромбообразования может влиять и локализация опухоли в самом органе. Например, при колоректальном раке частота тромбоза воротной вены выше при локализации опухоли в нисходящей и поперечной ободочной кишке [25, 26]. Может влиять и гистологический подтип опухоли: например, при немелкоклеточном РЛ несколько чаще выявляется ВТ при аденокарциномах в сравнении с плоскоклеточным раком [27]. При светлоклеточном раке яичников гиперкоагуляция также встречается чаще в сравнении с обычным серозным раком, возможно, за счет повышения экспрессии тканевого фактора. Также, по данным популяционного исследования, риск тромбообразования повышается в 58 раз при наличии отдаленных метастазов в сравнении с неонкологическими пациентами и в 4 раза – в сравнении с пациентами без отдаленных метастазов [28, 29].

Отмечена взаимосвязь риска развития тромбоза с молекулярно-генетическими характеристиками опухоли. Так, мутации в генах *KRAS* и *TP53* ассоциированы с повышением экспрессии тканевого фактора, а также выходом из клеток микровезикул с тканевым фактором, что поддерживает прокоагулянтные и проангиогенные условия [30], а это, в свою очередь, может в 3 раза повышать риск развития тромбоза глубоких вен [31]. Вирус папилломы человека, в частности его онкопротеин Е6, повышает экспрессию сосудистого эндотелиального фактора (VEGF) и приводит к формированию патологической сосудистой сети в опухоли и, как следствие, созданию прокоагулянтных условий [32, 33].

Опухолевые клетки способны секретировать продукты – прокоагулянты, которые обладают способностью повышать свертываемость крови, в частности гепариназы – эндогликозидазы млекопитающих, которые деградируют гепарина сульфат на поверхности клеток и в экстрацеллюлярном матриксе. Гепариназы в норме экспрессируются тромбоцитами в плаценте, а также их гиперэкспрессия наблюдается в клетках опухоли. При этом в исследованиях *in vivo* гиперэкспрессия гепариназы приводит к деградации эндогенного гепарина и повышению экспрессии тканевого фактора [34], что сопровождается укорочением активированного частичного тромбопластинового времени [35] – гиперкоагуляцией. Возможно, за счет действия гепариназ при лечении низкомолекулярными гепаринами (НМГ) в стандартных дозах ВТЭО у онкологических пациентов достигается только субтерапевтическая анти-Ха-активность [36].

Противоопухолевая терапия и ВТЭО

Системная противоопухолевая терапия сама по себе повышает риск тромбообразования, как венозного, так и артериального. Так, при применении тамоксифена в исследовании NSABP-B-14 в адъювантном режиме при раке молочной железы частота ВТЭО составила 0,9% в сравнении с 0,15% в группе плацебо [37]. Интересно, что при сочетании с химиотерапией (ХТ) частота выявления ВТЭО при применении тамоксифена увеличилась в исследовании NSABP-B-20 до 6,5% в сравнении с 1,8% при монотерапии тамоксифеном [38]. Выявленные находки являются одной из причин, почему тамоксифен не назначают совместно с ХТ, а ждут окончания ее проведения. Высокий риск ВТЭО – 9,1 случая на 100 пациенто-лет – ассоциирован и с применением ингибитора CDK4/6 абемациклиба в реальной клинической практике, что существенно превышает ранее представленные данные в рандомизированных исследованиях [39].

Проведение ХТ значимо увеличивает риск ВТЭО. Механизм повышения риска тромбообразования при действии химиопрепаратов, возможно, связан с прямым повреждающим действием на эндотелиоциты, снижением концентрации

антикоагулянтов и повышением уровня прокоагулянтных белков [40–42]. Так, цисплатин индуцирует апоптоз эндотелиальных клеток, активирует тромбоциты, повышает активность протромботических факторов [43]. При анализе когорты из 17 284 пациентов со злокачественными новообразованиями в течение 12 мес после начала ХТ у 12,6% отмечено развитие ВТЭО в сравнении с 1,4% в группе пациентов без проведения ХТ [44]. Среди пациентов, которым проводилась терапия цисплатином, по данным ретроспективного анализа базы данных клиники MSKCC, тромбозы развились у 18,1% больных; у большинства (88%) – в первые 100 дней с даты 1-го курса [45]. Можно было бы предположить, что не сам цисплатин, а заболевания, при которых он применяется (герминогенные опухоли – ГГО, онкогинекологические заболевания), ассоциированы с ВТЭО. Однако при проведении метаанализа рандомизированных исследований риск развития ВТЭО действительно был значимо выше среди пациентов, которым проводили терапию с включением именно цисплатина: относительный риск в этой группе составил 1,67 (1,92% – в группе цисплатина и 0,79% – при применении альтернативных схем лечения) [46]. При сравнении риска ВТЭО у пациентов с опухолями желудочно-пищеводного перехода в рамках рандомизированного проспективного исследования, которым проводили терапию с включением эпирубина, фторпиримидинов с добавлением цисплатина, данный показатель составил 15,1% в сравнении с 7,6% в группе с использованием другого производного платины – оксалиплатина ($p=0,0003$) [47]. У пациентов с ГГО риск развития венозных и артериальных тромбоэмболических событий максимален во время проведения ХТ с включением цисплатина и остается повышенным спустя многие годы после завершения противоопухолевого лечения [48].

Еще один препарат, при применении которого значимо повышается риск развития тромбозов, – талидомид. Данный препарат ингибирует образование интерлейкина-6, что приводит к подавлению пролиферации и активации апоптоза в клетках миеломы [49]. В исследовании III фазы по сравнению эффективности и переносимости комбинации талидомида с дексаметазоном с монотерапией дексаметазоном при множественной миеломе частота ТЭО составила 19,6% в группе с талидомидом против 2,9% в группе сравнения [50]. Применение аспаргиназы в лечении пациентов с лимфобластным лейкозом также ассоциировано с развитием ТЭО у 4,2–5,2% [51–53].

Появление таргетной терапии онкологических заболеваний не прошло незамеченным в отношении риска развития ВТЭО. Ленватиниб – мультитирозинкиназный ингибитор рецепторов, в том числе рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR), рецепторов факторов роста фибробластов, рецептора тромбобитарного фактора роста α , по результатам II фазы исследования у пациентов с распространенным радиодрейфрактным раком щитовидной железы привел к развитию ТЭО у 3% больных [54]. Применение осимертиниба, препарата, который избирательно блокирует рецептор к эпидермальному фактору роста, было ассоциировано с риском развития ТЭО при немелкоклеточном РЛ у 2,4% [55, 56]. Применение моноклонального антитела к VEGF – бевацизумаба – в ряде исследований не подтвердило взаимосвязи с развитием ТЭО [57], тем не менее по результатам метаанализа 5 рандомизированных исследований по сравнению комбинации ХТ с бевацизумабом или применение ХТ в самостоятельном варианте риск развития артериальных ТЭО при добавлении данного таргетного препарата повышается в 2 раза [58], что численно составляет 3% [59]. При этом оказывала влияние на риск развития ТЭО при применении бевацизумаба и локализация первичной опухоли – максимальный риск наблюдался при раке почки (отношение рисков – ОР 3,72), наименьший – при раке толстой кишки (ОР 1,89) [60]. Применение другого моноклонального антитела, уже к VEGFR2, – рамцизумаба – по результатам I фазы приводило к развитию тромбоза глубоких вен у 5,4% пациентов [61]. В то же время по результатам рандомизированного исследования III фазы при метастатическом

раке толстой кишки добавление данного препарата к ХТ статистически не значимо увеличивало частоту тромбоза глубоких вен – 8,2% против 6,3% в группе плацебо [62].

Лучевая терапия как с химиопрепаратами, так и без таковых также ассоциируется с повышенным риском ВТ [12]. Например, среди онкологических пациентов с тромбозами 13% ранее получали лучевую терапию [63]. На патофизиологическом уровне проведение лучевой терапии приводит к повышению уровня D-димера, активности VIII фактора свертывания крови, тканевого фактора и фактора Виллебранда, что в дальнейшем проявляется дисфункцией эндотелия и тромбозом [64, 65].

Еще одним фактором, при котором повышается риск развития ВТ, является наличие центрального венозного доступа. Исследователи из Австралии оценили статус 4920 центральных доступов у 3130 пациентов. Частота развития тромбоза венозного катетера составила 3,6% с медианой времени возникновения – 12 дней с даты установки. Наиболее часто тромбоз развивался при применении периферически имплантируемого центрального венозного катетера – PICC line (ОР 22,2, 95% доверительный интервал – ДИ 2,9–170,6). Интересно, что у лиц старше 61 года риск тромбоза центрального катетера был ниже (ОР 0,63, 95% ДИ 0,45–0,89). Если ранее уже был тромбоз, то риск повторного тромбоза был выше (ОР 1,81, 95% ДИ 1,19–2,77). Наибольший риск тромбоза был у пациентов с лимфомой, ГГО и раком пищевода [66, 67]. В метаанализе, который включил данные 25 тыс. пациентов, 3430 пациентов были с онкологическими заболеваниями, среди которых тромбоз венозного доступа реализовался у 6,7% [68].

Факторы свертывания крови

Опухолевые клетки способны активировать тромбоциты путем опухоли-ассоциированной агрегации тромбоцитов. В этот процесс вовлечены секреция тромбина, активация факторов свертывания крови V, VIII, XI и XIII и экспрессия аденозина дифосфата, с одной стороны [12, 69–71]. С другой стороны, в опухоли тканевой фактор инициирует коагуляционный каскад и, способствуя экспрессии VEGF, поддерживает ангиогенез [72]. Тканевой фактор в большей степени продуцируется опухолевыми клетками, нежели эндотелием сосудов, и напрямую активирует X фактор (приводит к формированию тромбина и в последующем фибрина) или VII фактор (продуцируется макрофагами и моноцитами) [73, 74]. Моноциты и макрофаги также экспрессируют тканевой фактор, но в неактивной форме, для активации которого необходимо действие агонистов по типу бактериальных липополисахаридов или РМА (форбол-12-миристан-13-ацетат) с последующей инициацией коагуляции [75]. Тканевой фактор может быть экспрессирован и на поверхности микровезикул: везикулы, окруженные мембраной, поступают в экстрацеллюлярное пространство из нормальных, апоптотических и опухолевых клеток [76]. Высокая частота детекции таких микровезикул при РПЖ, возможно, объясняет высокую частоту ВТЭО при данном заболевании [77].

Не следует забывать также и о наличии опухолевых прокоагулянтов – протеаз, которые экспрессированы на поверхности опухолевых клеток и напрямую способны активировать X фактор независимо от VII фактора [78]. Опухолевые клетки поддерживают воспалительный состав микроокружения, что ассоциировано с экспрессией цитокинов – фактора некроза опухоли α , интерлейкина-1 и 1β , которые повышают экспрессию фактора Виллебранда и тканевого фактора на эндотелиальных клетках и моноцитах [79–82]. Наряду с прокоагуляционной активностью перечисленные цитокины могут ингибировать тромбомодулин и протеин С-опосредованный антикоагулянтный сигнальный путь [82].

Опухоль-инфильтрирующие нейтрофилы способны формировать нейтрофильные экстрацеллюлярные ловушки – сетеподобные структуры, которые продуцируются нейтрофилами и представляют собой ДНК, окутанные гистонами и протеазами [83]. Данные структуры могут освобождать фактор Виллебранда через активацию эндотелиальных клеток, что

приводит к адгезии тромбоцитов и их агрегации с формированием тромбов; нейтрофильные экстрацеллюлярные ловушки сами могут являться матрицей для адгезии и агрегации тромбоцитов [84, 85]. Опухолевые клетки также за счет действия цитокинов могут рекрутировать данные структуры [86].

Все перечисленное определяет необходимость оценки риска тромбообразования у онкологических пациентов для назначения профилактических мероприятий.

Шкалы прогнозирования рисков развития ВТЭО у онкологических пациентов

Рандомизированные исследования по изучению эффективности профилактического применения антикоагулянтных препаратов при онкологических заболеваниях показывали снижение частоты ВТЭО. Так, в 2 крупных исследованиях с данными 4362 пациентов, которым проводили ХТ, применение НМГ в течение 6 мес приводило к значимому снижению частоты тромбообразования [87, 88]. Однако абсолютный риск развития тромбозов у онкологических пациентов, которым проводят амбулаторное лечение, довольно низкий и составляет примерно 4%, что не позволяет рекомендовать рутинную тромбопрофилактику всем онкологическим больным. В связи с этим актуально создание моделей, предсказывающих риск ВТЭО.

Наиболее простой и распространенной является шкала Khorana [6, 89]. Система подразумевает суммирование баллов в соответствии с локализацией опухоли, индексом массы тела, наличием лейкоцитоза, анемии, тромбоцитоза у пациентов перед началом амбулаторной ХТ. Высоким риском считается наличие 3 баллов и более, промежуточным – 2 баллов, низким риском – 0–1 балла. Высокий риск в соответствии со шкалой является показанием к тромбопрофилактике, однако в некоторых исследованиях тромбопрофилактику проводили начиная с промежуточного риска. Несмотря на такой отбор пациентов, эффективность антикоагулянтов с целью профилактики ВТЭО на всей популяции пациентов остается невысокой. Кроме этого, шкала не позволяет достаточно точно разделить пациентов промежуточного и высокого риска и показала низкую эффективность при ряде нозологий, например при РЛ [90, 91], поэтому продолжают попытки создания более чувствительных шкал по предсказанию риска тромбообразования. Так, в Венской системе оценки риска развития тромбоза при онкологических заболеваниях валидировали шкалу Khorana, но с добавлением таких факторов, как уровни Р-селектина и D-димера [92, 93]. В системе PROTECHT к шкале Khorana добавили характер химиотерапевтического режима [94] (табл. 1). Венская система и система PROTECHT несколько улучшили выделение группы высокого риска [89]. Все 3 шкалы имели свои ограничения в виде низкой чувствительности в предсказании риска тромбообразования при РЛ и РПЖЖ [95, 96]. Более того, практически 50% пациентов попадали в группу промежуточного риска, и клиницистам не всегда понятно, проводить или нет в этой группе тромбопрофилактику [97]. В проспективном исследовании по независимой их валидации отмечена низкая способность шкал в предсказании развития ВТ, причем также в группе промежуточного риска [93].

В 2023 г. А. Li и соавт. опубликовали анализ 2 ретроспективных баз пациентов и путем регрессионного анализа практически на 980 пациентах выделили факторы, ассоциированные с тромбообразованием, которые в дальнейшем валидировали на популяции из более чем 80 тыс. онкологических пациентов. Наряду с локализацией опухоли исследователи в качестве значимых факторов ВТЭО отметили наличие ВТ в анамнезе, иммобилизацию или парез, предшествующие госпитализации, расовую принадлежность. По сумме баллов авторы разделили популяцию пациентов по риску тромбообразования на 6 групп, дальнейший анализ которых в итоге привел к финальной модели, которая включала только 2 группы (низкого риска – 0–2 балла и высокого риска – 3–51 балл). В сравнении со шкалой Khorana новая модель расклассифицировала ситуацию по данному риску у каждого 4-го пациента. Тем не менее

Таблица 1. Шкалы определения риска тромбообразования
Table 1. Scales to predict the risk of thrombosis

Факторы риска	Баллы по системам		
	Khorana	Венская	PROTECHT
Локализация опухоли очень высокого риска (рак желудка, РПЖ)	2	2	2
Локализация опухоли высокого риска (РЛ, онкогинекологические заболевания, лимфома, рак мочевого пузыря, ГГО)	1	1	1
Уровень гемоглобина менее 100 г/л или применение эритропозтинов	1	1	1
Уровень тромбоцитов перед началом ХТ 350 и более, $\times 10^9/\text{л}$	1	1	1
Уровень лейкоцитов перед началом ХТ 100 и более, $\times 10^9/\text{л}$	1	1	1
Индекс массы тела 35 и более, $\text{кг}/\text{м}^2$	1	1	1
Уровень D-димера более 1,44 мг/л	–	1	–
Уровень растворимого Р-селектина более 53,1 нг/л	–	1	1
Гемцитабинсодержащая ХТ	–	–	1
ХТ с включением препаратов платины	–	–	1

отмечено только незначительное увеличение чувствительности предсказания тромбоза как в основной когорте пациентов (0,71 против 0,68 для шкалы Khorana), так и в валидационной (0,65 против 0,6 для шкалы Khorana) [98].

А. Muñoz и соавт. построили свое исследование отличным от предыдущей работы образом. Наряду с клиническими факторами, которые входят в шкалу Khorana, исследователи учли стадию заболевания по системе TNM (tumor, nodus и metastasis) и оценили генетический риск развития тромбоза (GRS – Genetic risk score). Новая шкала получила название ONCOTHROMB. В исследование включены 406 пациентов со злокачественными опухолями поджелудочной железы, желудочно-пищеводной и колоректальной локализацией и РЛ. Новая шкала валидирована на независимой популяции пациентов [99, 100]. В качестве генетических факторов, ассоциированных с риском тромбообразования, выбраны 9 из 51 полиморфизмов генов факторов свертываемости V, XI, XIII, ингибиторов сериновых протеаз, включая PAI-1 и липопротеиновую липазу, генов аполипопротеинов, которые ранее были выявлены в исследовании Genome-Wide Association Studies как ассоциированные с риском тромбообразования [101]. Интересно, что ранее полиморфизм гена V фактора свертываемости крови не был ассоциирован с риском тромбообразования в первые 6 мес лечения, но оказался значимым в предсказании тромбоза в течение 12 и 18 мес [102]. Сравнив результаты шкал Khorana и ONCOTHROMB в предсказании развития тромбоза, исследователи пришли к выводу о том, что последний обладает большей чувствительностью (0,781 против 0,58 в основной когорте и 0,72 против 0,561 – в валидационной), особенно в плане реклассификации пациентов из группы низкого риска в высокий. В то же время у шкалы Khorana были выше специфичность и позитивное предикторное значение. В качестве недостатков исследования следует отметить, что в валидационной когорте преобладали больные РЛ (48%), а в основной – рака толстой кишки (41%), что ограничивает расширение показаний для применения новой модели для всех онкологических заболеваний. Кроме того, нельзя не отметить, что шкала Khorana стала наиболее популярной именно вследствие исключительного использования простых и рутинно доступных клинических факторов.

Попытки сравнить эффективность шкалы Khorana с более расширенными клиническими шкалами и системами по оценке генетических рисков тромбообразования были проведены и ранее. Однако авторы показали схожую эффективность всех подходов в прогнозировании риска тромбообразования [103].

Таким образом, риск тромбообразования в онкологии необходимо оценивать всегда: на каждом курсе, каждой госпитализации. Проводить профилактику нужно индивидуально, но эта широкая тема выходит далеко за рамки данной обзорной статьи.

Выбор терапии ВТЭО в онкологии

Долгие годы лечение онкоассоциированных ВТЭО включало короткий (5–7 дней) индукционный этап терапии нефракционированным гепарином с последующим применением антагонистов витамина К на протяжении 6 мес. В то же время длительное применение антагонистов витамина К несет определенные сложности для онколога: это учет межлекарственных взаимодействий, непредсказуемая биодоступность препарата, необходимость контроля показателя международного нормализованного отношения. Появившиеся позже НМГ были лишены таких недостатков и демонстрировали более высокую эффективность – по результатам метаанализа 11 рандомизированных исследований НМГ в сравнении с антагонистами витамина К практически вдвое снижали частоту ВТЭО (отношение шансов – ОШ 0,58, 95% ДИ 0,45–0,75) при сравнимых рисках развития больших кровотечений (ОШ 0,99) [104]. Однако применение НМГ – более дорогостоящее и определяет дискомфорт для пациентов в связи с парентеральным введением препаратов, развитием экхимоза, гематом, что приводит к снижению комплаентности к продолжению антикоагулянтной терапии (медиана длительности терапии всего 3,3 мес) [105].

Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) лишены перечисленных недостатков, у них предсказуемая фармакокинетика и фармакодинамика, короткий период полувыведения, отсутствие необходимости контроля свертываемости крови, кроме того, в исследованиях у пациентов с тромбозами без онкологических заболеваний они показали лучшую эффективность в сравнении с НМГ [106]. Не будем останавливаться на описании каждого из исследований у онкологических пациентов, но приведем результаты одного из последних метаанализов по сравнению ПОАК и НМГ у онкологических пациентов с ВТ. В исследовании I. Riaz и соавт. при прямом сравнении ПОАК значимо снижали шанс развития рецидива тромбозомических событий в сравнении с далтепарином (ОШ 0,59, 95% ДИ 0,41–0,86) с тенденцией к увеличению шанса развития выраженных кровотечений (ОШ 1,34, 95% ДИ 0,83–2,18) и статистически значимо увеличивали шанс развития клинически важных небольших кровотечений (ОШ 1,65, 95% ДИ 1,3–12,42). При этом показаны статистически значимое увеличение шанса выраженных кровотечений из мочеполовых путей (ОШ 5,03, 95% ДИ 1,08–23,34) и тенденция к увеличению шанса кровотечений из органов желудочно-кишечного тракта – ЖКТ (ОШ 1,94, 95% ДИ 0,96–3,95) [107]. Такие результаты транслируются из одного метаанализа в другой. Однако нужно понимать, что все 3 препарата, которые относятся к группе ПОАК (апиксабан, ривароксабан, эдоксабан), принимавшие участие в сравнительных исследованиях у онкологических пациентов, имеют особенности.

В частности, препараты различаются по ряду фармакокинетических составляющих. Так, ривароксабан и эдоксабан показывают рН-зависимую растворимость. Абсорбция данных препаратов происходит в дистальном отделе желудка и проксимальных отделах тонкой кишки. Биодоступность их снижается после гастрэктомии или при операциях с формированием обходных желудочных анастомозов [108]. Апиксабан абсорбируется вне зависимости от рН среды, но до 1/2 препарата абсорбируется в дистальной части тонкой кишки и входящем отделе ободочной кишки [109]. При сравнении эффективности и токсичности различных вариантов ПОАК у пациентов с неклапанной формой фибрилляции предсердий апиксабан также был безопаснее ривароксабана с точки зрения рисков желудочно-кишечных кровотечений [110]. Аналогичные данные получены и в других сетевых метаанализах: при сравнении апиксабана и ривароксабана – ОР 0,59, 95% ДИ 0,41–0,83 [111]; ОР 0,59, 95% ДИ 0,43–0,86 [112]; ОР 0,61, 95% ДИ 0,43–0,85 [113]; при сравнении апиксабана и эдоксабана – ОР 0,71, 95% ДИ 0,51–0,99 [114].

Принимая во внимание эти данные, в представленном ранее метаанализе I. Riaz и соавт. не остановились только на общем сравнении эффективности переносимости терапии ПОАК и НМГ, но провели сетевой метаанализ, который позволил сравнить по отдельности препараты у онкологических пациентов. Оказалось, что оба препарата: и ривароксабан (ОШ 0,41, 95% ДИ 0,16–0,95), и апиксабан (ОШ 0,58, 95% ДИ 0,37–0,9) значимо уменьшали шанс развития повторных тромбозомических событий в сравнении с далтепарином. Эдоксабан значимо повышал шанс развития выраженных кровотечений в сравнении с далтепарином (ОШ 1,73, 95% ДИ 1,04–3,16). Ривароксабан значимо увеличивал шанс развития клинически важных небольших кровотечений в сравнении с далтепарином (ОШ 4,09, 95% ДИ 1,79–10,59), далее следовал эдоксабан (ОШ 2,99, 95% ДИ 1,21–8,26), более безопасным в статистической оценке был апиксабан (ОШ 2,73, 95% ДИ 1,08–7,71). Апиксабан также занимал 1-е место по безопасности в отношении развития выраженных кровотечений при значимом уменьшении риска рецидива тромбоза (общая клиническая выгода) даже в сравнении с далтепарином (ОШ 0,66, 95% ДИ 0,46–0,95). Не отмечено различий между сравниваемыми препаратами в показателях смертности пациентов [115]. Данный метаанализ показал эффективность применения ПОАК в лечении тромбоза у онкологических больных, при этом подчеркнул неравнозначность препаратов в отношении риска развития у них кровотечений.

В то же время риск кровотечений на антикоагулянтах повышается при наличии опухолей ЖКТ в сравнении с другими локализациями [116]. Особенно это показательно в исследовании по сравнению далтепарина и эдоксабана (Hokusai VTE Cancer Study) – в группе ПОАК при наличии опухоли ЖКТ выраженные кровотечения зарегистрированы у 12,7% против 3,6% в группе НМГ (ОР 4, 95% ДИ 1,5–10,6; $p < 0,001$) [117]. Аналогичные результаты получены и в исследовании с ривароксабаном – SELECT-D [118]. Однако в подгрупповом анализе исследования Caravaggio (рандомизированное исследование III фазы по сравнению апиксабана и далтепарина у онкологических пациентов с ВТ) при наличии опухолей ЖКТ частота выраженных кровотечений не различалась между группами апиксабана и далтепарина – по 4,8% в каждой группе. При этом группы были сопоставимы и по частоте развития кровотечений 3–4-й степени тяжести: 27,3% против 21,7% соответственно [119]. К сожалению, все представленные данные – это незапланированные поданализы, и их доказательная значимость не может рассматриваться как высокая. В то же время в дополнение к ним можем обратиться к крупному наблюдательному исследованию из реальной клинической практики. В исследование A. Cohen и соавт. включены 3393 пациента, которым проводили терапию апиксабаном, 6108 пациентов, которым проводили терапию НМГ, и 4585 пациентов с онкологическими нозологиями, которым проводили терапию варфарином по поводу ВТ. Как и в приведенном метаанализе рандомизированных исследований, данные клинической практики показали, что риск повторных тромботических событий был ниже при применении апиксабана (ОР 0,61, 95% ДИ 0,47–0,81) в сравнении с НМГ, также был ниже риск развития и выраженных кровотечений (ОР 0,63, 95% ДИ 0,47–0,86), в том числе и среди пациентов с опухолями ЖКТ: в группе апиксабана 18,2 на 100 человеко-лет против 23,8 на 100 человеко-лет в группе НМГ (ОР 0,74, 95% ДИ 0,38–1,42; $p = 0,608$) [120].

Как в рандомизированных исследованиях, так и в ретроспективных работах всегда есть некоторое смещение данных. Так, в исследования не включали пациентов с интракраниальными проявлениями болезни, что привело к очень низкому проценту внутримозговых кровоизлияний в исследовании Caravaggio – 0,3% [121]. Аналогично у нас нет данных по возможности назначения того или иного препарата у пациентов с хроническим небольшим кровотечением из неудаленной первичной опухоли, поскольку рандомизированные исследования таких пациентов не включали, а в клинической практике для них преимущественно выбирают терапию тромбоза НМГ. Если сравнивать между собой применение

различных ПОАК при опухолях ЖКТ, особенно при лимфатических формах, то данные ретроспективных исследований различных клиник показывают противоречивые результаты. Тем не менее представленные данные изменили международные и отечественные рекомендации, и в частности в рекомендациях Национального противоракового института США по лечению тромбозов у онкологических пациентов на 1-м месте стоит назначение ПОАК, но с оговоркой – у пациентов без локализации опухоли в желудке и пищеводно-желудочном переходе, кроме того, имеется сноска над апиксабаном: в сравнении с эдоксабаном и ривароксабаном апиксабан может быть безопаснее у пациентов с данной локализацией опухоли [122]. В последних рекомендациях Национального института здравоохранения и совершенствования медицинской помощи Великобритании и Американского общества гематологов ПОАК также стали рассматриваться как предпочтительная опция лечения онкоассоциированных ВТЭО [123, 124].

Заключение

Таким образом, развитие ВТЭО у онкологических пациентов представляется сложным и многокомпонентным процессом, в котором задействованы различные немодифицируемые и модифицируемые факторы, повышающие или снижающие риски патологического тромбообразования. Разработка моделей для индивидуального предсказания рисков ВТЭО – не решенная в настоящее время задача, так как ни одна из существующих моделей не обеспечивает достаточной точности. Однако шкала Khorana и подобные ей модели позволяют выделить пациентов с относительно высоким риском, для которых профилактическое назначение антикоагулянтов представляется оправданным. Парадигма профилактики и лечения

ВТЭО у онкологических больных претерпела существенные изменения после появления новых ПОАК, но выбор индивидуального препарата остается по-прежнему нетривиальной задачей для практикующих врачей. С точки зрения безопасности предпочтительный ПОАК – апиксабан, который продемонстрировал в исследовании CARAVAGGIO сходные с НМГ показатели частоты кровотечений, в том числе и у пациентов с раком ЖКТ.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

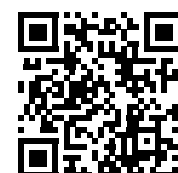
- Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. In: Lectures on Clinical Medicine, delivered at the Hôtel-Dieu, Paris. London: New Sydenham Society, 1872.
- Dickson BC. Venous thrombosis: On the history of Virchow's triad. *Univ Tor Med J*. 2004;81:166–71.
- Chiu JJ, Chien S. Effects of disturbed flow on vascular endothelium: Pathophysiological basis and clinical perspectives. *Physiol Rev*. 2011;91(1):327–87. DOI:10.1152/physrev.00047.2009
- Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer*. 2007;110(10):2339–46. DOI:10.1002/cncr.23062
- White C, Noble SIR, Watson M, et al. Prevalence, symptom burden, and natural history of deep vein thrombosis in people with advanced cancer in specialist palliative care units (HIDDen): A prospective longitudinal observational study. *Lancet Haematol*. 2019;6(2): e79–e88. DOI:10.1016/S2352-3026(18)30215-1
- Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008;111(10):4902–7. DOI:10.1182/blood-2007-10-116327
- Warny M, Helby J, Birgens HS, et al. Arterial and venous thrombosis by high platelet count and high hematocrit: 108 521 individuals from the Copenhagen General Population Study. *J Thromb Haemost*. 2019;17(11):1898–911. DOI:10.1111/jth.14574
- Wahrenbrock M, Borsig L, Le D, et al. Selectin-mucin interactions as a probable molecular explanation for the association of Trousseau syndrome with mucinous adenocarcinomas. *J Clin Invest*. 2003;112(6):853–62. DOI:10.1172/JCI18882
- Lee EC, Cameron SJ. Cancer and thrombotic risk: The platelet paradigm. *Front Cardiovasc Med*. 2017;4:67. DOI:10.3389/fcvm.2017.00067
- Stender MT, Frøkjær JB, Larsen TB, et al. Preoperative plasma D-dimer is a predictor of postoperative deep venous thrombosis in colorectal cancer patients. *Dis Colon Rectum*. 2009;52(3):446–51. DOI:10.1007/DCR.0b013e318197e2b2
- Ay C, Vormittag R, Dunkler D, et al. D-dimer and prothrombin fragment 1+2 predict venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol*. 2009;27(25):4124–9. DOI:10.1200/JCO.2008.21.7752
- Hamza MS, Mousa SA. Cancer-Associated Thrombosis: Risk Factors, Molecular Mechanisms, Future Management. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020;26:1076029620954282. DOI:10.1177/1076029620954282
- Davis PJ, Mousa SA, Schechter GP, et al. ATP, thyroid hormone receptor on integrin $\alpha v \beta 3$ and cancer metastasis. *Horm Cancer*. 2020;11(1):13–6. DOI:10.1007/s12672-019-00371-4
- Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindier MJ, et al. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66 329 cancer patients: Results of a record linkage study. *J Thromb Haemost*. 2006;4(3):529–35. DOI:10.1111/j.1538-7836.2006.01804.x
- Canonica M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008;336(7655):1227–31. DOI:10.1136/bmj.39555.441944.BE
- Caine YG, Bauer KA, Barzegar S, et al. Coagulation activation following estrogen administration to postmenopausal women. *Thromb Haemost*. 1992;68(4):392–5. PMID:1333098
- Rott H. Contraception, venous thrombosis and biological plausibility. *Minerva Med*. 2013;104(2):161–7. PMID:23514992
- Nealen ML, Vijayan KV, Bolton E, Bray PF. Human platelets contain a glycosylated estrogen receptor. *Circ Res*. 2001;88(4):438–42. DOI:10.1161/01.res.88.4.438
- Dupuis M, Severin S, Noirrit-Esclassan E, et al. Effects of estrogens on platelets and megakaryocytes. *Int J Mol Sci*. 2019;20(12):3111. DOI:10.3390/ijms20123111
- Levi M, Middeldorp S, Büller HR. Oral contraceptives and hormonal replacement therapy cause an imbalance in coagulation and fibrinolysis which may explain the increased risk of venous thromboembolism. *Cardiovasc Res*. 1999;41(1):21–4. DOI:10.1016/s0008-6363(98)00210-7
- Khorana AA, Connolly GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(29):4839–47. DOI:10.1200/JCO.2009.22.3271
- Esmon CT. The protein C pathway. *Chest*. 2003;124(3 Suppl.):26S–32S. DOI:10.1378/chest.124.3_suppl.26s
- Chew HK, Wun T, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med*. 2006;166(4):458–64. DOI:10.1001/archinte.166.4.458
- Noble S. The challenges of managing cancer related venous thromboembolism in the palliative care setting. *Postgrad Med J*. 2007;83(985):671–4. DOI:10.1136/pgmj.2007.061622
- Otani K, Ishihara S, Hata K, et al. Colorectal cancer with venous tumor thrombosis. *Asian J Surg*. 2018;41(3):197–202. DOI:10.1016/j.asjsur.2016.07.013
- Nakase H, Kawanami C, Itoh T, et al. Diffuse colon cancer with tumor thrombus in the portal vein. *Gastrointest Endosc*. 2002;55(2):239–40. DOI:10.1067/mge.2001.118963
- Chew HK, Davies AM, Wun T, et al. The incidence of venous thromboembolism among patients with primary lung cancer. *J Thromb Haemost*. 2008;6(4):601–8. DOI:10.1111/j.1538-7836.2008.02908.x
- Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005;293(6):715–22. DOI:10.1001/jama.293.6.715

29. Ma Z, Zhang, T, Wang, R, et al. Tissue factor-factor VIIa complex induces epithelial ovarian cancer cell invasion and metastasis through a monocytes-dependent mechanism. *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21(4):616–24. DOI:10.1097/IGC.0b013e3182150e98
30. Rak J, Yu JL, Luyendyk J, Mackman N. Oncogenes, Trousseau syndrome, and cancer-related changes in the coagulome of mice and humans. *Cancer Res*. 2006;66(22):10643–6. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-06-2350
31. Ades S, Kumar S, Alam M, et al. Tumor oncogene (KRAS) status and risk of venous thrombosis in patients with metastatic colorectal cancer. *J Thromb Haemost*. 2015;13(6):998–1003. DOI:10.1111/jth.12910
32. Rak J, Klement G. Impact of oncogenes and tumour suppressor genes on deregulation of haemostasis and angiogenesis in cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2000;19(1–2):93–6. DOI:10.1023/a:1026516920119
33. López-Ocejo O, Vilorio-Petit A, Bequet-Romero M, et al. Oncogenes and tumor angiogenesis: The HPV-16 E6 oncoprotein activates the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene promoter in a p53 independent manner. *Oncogene*. 2000;19(40):4611–20. DOI:10.1038/sj.onc.1203817
34. Nadir Y, Brenner B, Zetser A, et al. Heparanase induces tissue factor expression in vascular endothelial and cancer cells. *J Thromb Haemost*. 2006;4(11):2443–51. DOI:10.1111/j.1538-7836.2006.02212.x
35. Nasser NJ, Sarig G, Brenner B, et al. Heparanase neutralizes the anticoagulation properties of heparin and low-molecular-weight heparin. *J Thromb Haemost*. 2006;4(3):560–5. DOI:10.1111/j.1538-7836.2006.01792.x
36. Nasser NJ, Na'amad M, Weinberg I, Gabizon AA. Pharmacokinetics of low molecular weight heparin in patients with malignant tumors. *Anticancer Drugs*. 2015;26(1):106–11. DOI:10.1097/CAD.0000000000000176
37. Fisher B, Costantino J, Redmond C, et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med*. 1989;320(8):479–84. DOI:10.1056/NEJM1989022323200802
38. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89(22):1673–82. DOI:10.1093/jnci/89.22.1673
39. Watson NW, Wander SA, Shatzel JJ, Al-Samkari H. Venous and arterial thrombosis associated with abemaciclib therapy for metastatic breast cancer. *Cancer*. 2022;128(17):3224–32. DOI:10.1002/cncr.34367
40. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2000;160(6):809–15. DOI:10.1001/archinte.160.6.809
41. Cool RM, Herrington JD, Wong L. Recurrent peripheral arterial thrombosis induced by cisplatin and etoposide. *Pharmacotherapy*. 2002;22(9):1200–4. DOI:10.1592/phco.22.13.1200.33524
42. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, et al. American Society of Clinical Oncology guideline: Recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(34):5490–505. DOI:10.1200/JCO.2007.14.1283
43. Abdel-Razeq H, Mansour A, Abdulah H, et al. Thromboembolic events in cancer patients on active treatment with cisplatin-based chemotherapy: Another look! *Thromb J*. 2018;16:2. DOI:10.1186/s12959-018-0161-9
44. Khorana AA, Dalal M, Lin J, Connolly GC. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer*. 2013;119(3):648–55. DOI:10.1002/cncr.27772
45. Moore RA, Adel N, Riedel E, et al. High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: A large retrospective analysis. *J Clin Oncol*. 2011;29(25):3466–73. DOI:10.1200/JCO.2011.35.5669
46. Seng S, Liu Z, Chiu SK, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer treated with Cisplatin: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2012;30(35):4416–26. DOI:10.1200/JCO.2012.42.4358
47. Starling N, Rao S, Cunningham D, et al. Thromboembolism in patients with advanced gastroesophageal cancer treated with anthracycline, platinum, and fluoropyrimidine combination chemotherapy: A report from the UK National Cancer Research Institute Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group. *J Clin Oncol*. 2009;27(23):3786–93. DOI:10.1200/JCO.2008.19.4274
48. Lauritsen J, Hansen MK, Bandak M, et al. Cardiovascular risk factors and disease after male germ cell cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38(6):584–92. DOI:10.1200/JCO.19.01180
49. Anderson KC. Lenalidomide and thalidomide: Mechanisms of action-similarities and differences. *Semin Hematol*. 2005;42(4 Suppl. 4):S3–8. DOI:10.1053/j.seminhematol.2005.10.001
50. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, et al. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: A clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2006;24(3):431–6. DOI:10.1200/JCO.2005.03.0221
51. Gugliotta L, Mazzucconi MG, Leone G, et al. Incidence of thrombotic complications in adult patients with acute lymphoblastic leukaemia receiving L-asparaginase during induction therapy: A retrospective study. *Eur J Haematol*. 1992;49(2):63–6. DOI:10.1111/j.1600-0609.1992.tb00032.x
52. Caruso V, Iacoviello L, Di Castelnuovo A, et al. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: A meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. *Blood*. 2006;108(7):2216–22. DOI:10.1182/blood-2006-04-015511
53. Qureshi A, Mitchell C, Richards S, et al. Asparaginase-related venous thrombosis in UKALL 2003–re-exposure to asparaginase is feasible and safe. *Br J Haematol*. 2010;149(3):410–3. DOI:10.1111/j.1365-2141.2010.08132.x
54. Jänne PA, Yang JC, Kim DW, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(18):1689–99. DOI:10.1056/NEJMoa1411817
55. Cabanillas ME, Schlumberger M, Jarzab B, et al. A phase 2 trial of lenvatinib (E7080) in advanced, progressive, radioiodine-refractory, differentiated thyroid cancer: A clinical out-comes and biomarker assessment. *Cancer*. 2015;121(16):2749–56. DOI:10.1002/cncr.29395
56. Shiroyama T, Hayama M, Satoh S, et al. Successful retreatment with osimertinib after osimertinib-induced acute pulmonary embolism in a patient with lung adenocarcinoma: A case report. *Respir Med Case Rep*. 2016;20:25–7. DOI:10.1016/j.rmcr.2016.11.009
57. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(23):2335–42. DOI:10.1056/NEJMoa032691
58. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(16):1232–9. DOI:10.1093/jnci/djm086
59. Ranpura V, Hapani S, Chuang J, Wu S. Risk of cardiac ischemia and arterial thromboembolic events with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Oncol*. 2010;49(3):287–97. DOI:10.3109/02841860903524396
60. Alahmari AK, Almalki ZS, Alahmari AK, Guo JJ. Thromboembolic events associated with bevacizumab plus chemotherapy for patients with colorectal cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Health Drug Benefits*. 2016;9(4):221–32. PMID:27688834
61. Sprattlin JL, Mulder KE, Mackey JR. Ramucicirumab (IMC-1121B): A novel attack on angiogenesis. *Future Oncol*. 2010;6(7):1085–94. DOI:10.2217/fon.10.75
62. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, et al. Ramucicirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): A randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(5):499–508. DOI:10.1016/S1470-2045(15)70127-0
63. Guy JB, Bertolotti L, Magné N, et al. Venous thromboembolism in radiation therapy cancer patients: Findings from the RIETE registry. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;113:83–9. DOI:10.1016/j.critrevonc.2017.03.006
64. Byrne M, Reynolds JV, O'Donnell JS, et al. Long-term activation of the pro-coagulant response after neoadjuvant chemoradiation and major cancer surgery. *Br J Cancer*. 2010;102(1):73–9. DOI:10.1038/sj.bjc.6605463
65. Boerma M, Kruse JJ, van Loenen M, et al. increased deposition of von willebrand factor in the rat heart after local ionizing irradiation. *Strahlenther Onkol*. 2004;180(2):109–16. DOI:10.1007/s00066-004-1138-0
66. Ellis ML, Okano S, McCann A, et al. Catheter-related thrombosis incidence and risk factors in adult cancer patients with central venous access devices. *Intern Med J*. 2020;50(12):1475–82. DOI:10.1111/imj.14780
67. Fankhauser CD, Tran B, Pedregal M, et al. Risk-benefit analysis of prophylactic anticoagulation for patients with metastatic germ cell tumours undergoing first-line chemotherapy. *Eur Urol Focus*. 2021;7(5):1130–6. DOI:10.1016/j.euf.2020.09.017
68. Chopra V, Anand S, Hickner A, et al. Risk of venous thromboembolism associated with peripherally inserted central catheters: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2013;382(9889):311–25. DOI:10.1016/S0140-6736(13)60592-9
69. Xu XR, Zhang D, Oswald BE, et al. Platelets are versatile cells: New discoveries in hemostasis, thrombosis, immune responses, tumor metastasis and beyond. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2016;53(6):409–30. DOI:10.1080/10408363.2016.1200008
70. De Candia E. Mechanisms of platelet activation by thrombin: A short history. *Thromb Res*. 2012;129(3):250–6. DOI:10.1016/j.thromres.2011.11.001
71. Menter DG, Tucker SC, Kopetz S, et al. Platelets and cancer: A casual or causal relationship: Revisited. *Cancer Metastasis Rev*. 2014;33(1):231–69. DOI:10.1007/s10555-014-9498-0
72. Mege D, Panicot-Dubois L, Dubois C. Mechanisms of cancer-associated thrombosis. *Hemasphere*. 2019;3(Suppl.):19–21. DOI:10.1097/HS9.0000000000000239
73. Mukai M, Oka T. Mechanism and management of cancer-associated thrombosis. *J Cardiol*. 2018;72(2):89–93. DOI:10.1016/j.jjcc.2018.02.011
74. Taubman MB. Tissue factor in cancer angiogenesis and coagulopathy. In: Khorana AA, Francis CW, Eds. *Cancer-Associated Thrombosis: New Findings in Translational Science, Prevention, and Treatment*. New York: Informa Healthcare, 2007.
75. Peshkova AD, Le Minh G, Tutwiler V, et al. Activated monocytes enhance platelet-driven contraction of blood clots via tissue factor expression. *Sci Rep*. 2017;7(1):5149. DOI:10.1038/s41598-017-05601-9
76. Abdol Razak NB, Jones G, Bhandari M, et al. Cancer-associated thrombosis: An overview of mechanisms, risk factors, and treatment. *Cancers (Basel)*. 2018;10(10):380. DOI:10.3390/cancers10100380

77. Zwicker JI, Liebman HA, Neuberger D, et al. Tumor-derived tissue factor-bearing micro-particles are associated with venous thromboembolic events in malignancy. *Clin Cancer Res.* 2009;15(22):6830–40. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-09-0371
78. Hillen HF. Thrombosis in cancer patients. *Ann Oncol.* 2000;11(Suppl. 3):273–6. DOI:10.1093/annonc/11.suppl_3.273
79. Dosquet C, Weill D, Wautier JL. Cytokines and thrombosis. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1995;25(Suppl. 2): S13–9. DOI:10.1097/00005344-199500252-00004
80. Puhlmann M, Weinreich DM, Farma JM, et al. Interleukin-1 β induced vascular permeability is dependent on induction of endothelial tissue factor (TF) activity. *J Transl Med.* 2005;3:37. DOI:10.1186/1479-5876-3-37
81. Zucchella M, Pacchiarini L, Meloni F, et al. Effect of interferon alpha, interferon gamma and tumor necrosis factor on the procoagulant activity of human cancer cells. *Haematologica.* 1993;78(5):282–6. PMID:8314156
82. Grignani G, Maiolo A. Cytokines and hemostasis. *Haematologica.* 2000;85(9):967–72. PMID:10980636
83. Thälén C, Hisada Y, Lundström S, et al. Neutrophil extracellular traps. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39(9):1724–38. DOI:10.1161/ATVBAHA.119.312463
84. Von Brühl ML, Stark K, Steinhart A, et al. Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice in vivo. *J Exp Med.* 2012;209(4):819–35. DOI:10.1084/jem.20112322
85. Lam FW, Cruz MA, Parikh K, Rumbaut RE. Histones stimulate von Willebrand factor release in vitro and in vivo. *Haematologica.* 2016;101(7):e277–9. DOI:10.3324/haematol.2015.140632
86. Mauracher LM, Posch F, Martinod K, et al. Citrullinated histone H3, a biomarker of neutrophil extracellular trap formation, predicts the risk of venous thromboembolism in cancer patients. *J Thromb Haemost.* 2018;16(3):508–18. DOI:10.1111/jth.13951
87. Agnelli G, Gussone 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 Oncol.* 2009;10(10):943–9. DOI:10.1016/S1470-2045(09)70232-3
88. Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, et al. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(7):601–9. DOI:10.1056/NEJMoa108898
89. Ay C, Dunkler D, Marosi C, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood.* 2010;116(24):5377–82. DOI:10.1182/blood-2010-02-270116
90. Roselli M, Riondino S, Mariotti S, et al. Clinical models and biochemical predictors of VTE in lung cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2014;33(2–3):771–89. DOI:10.1007/s10555-014-9500-x
91. Mansfield AS, Tafur AJ, Wang CE, et al. Predictors of active cancer thromboembolic outcomes: Validation of the Khorana score among patients with lung cancer. *J Thromb Haemost.* 2016;14(9):1773–8. DOI:10.1111/jth.13378
92. Connolly GC, Francis CW. Cancer-associated thrombosis. *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2013; 684–691.
93. van Es N, Di Nisio M, Cesarmán G, et al. Comparison of risk prediction scores for venous thromboembolism in cancer patients: A prospective cohort study. *Haematologica.* 2017;102(9):1494–1501. DOI:10.3324/haematol.2017.169060
94. Verso M, Agnelli G, Barni S, et al. A modified Khorana risk assessment score for venous thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy: The PROTECT score. *Intern Emerg Med.* 2012;7(3):291–2. DOI:10.1007/s11739-012-0784-y
95. Alexander M, Burbury K. A systematic review of biomarkers for the prediction of thromboembolism in lung cancer – Results, practical issues and proposed strategies for future risk prediction models. *Thromb Res.* 2016;148:63–9. DOI:10.1016/j.thromres.2016.10.020
96. van Es N, Franke VF, Middeldorp S, et al. The Khorana score for the prediction of venous thromboembolism in patients with pancreatic cancer. *Thromb Res.* 2017;150:30–2. DOI:10.1016/j.thromres.2016.12.013
97. Riondino S, Ferroni P, Panzotto FM, et al. Predicting VTE in cancer patients: Candidate biomarkers and risk assessment models. *Cancers (Basel).* 2019;11(1):95. DOI:10.3390/cancers11010095
98. Li A, La J, May SB, et al. Derivation and validation of a clinical risk assessment model for cancer-associated thrombosis in two unique US health care systems. *J Clin Oncol.* 2023;41(16):2926–38. DOI:10.1200/JCO.22.01542
99. Muñoz A, Ay C, Grilz E, et al. A clinical-genetic risk score for predicting cancer-associated venous thromboembolism: A development and validation study involving two independent prospective cohorts. *J Clin Oncol.* 2023;41(16):2911–25. DOI:10.1200/JCO.22.00255
100. Muñoz Martín AJ, Ortega I, Font C, et al. Multivariable clinical-genetic risk model for predicting venous thromboembolic events in patients with cancer. *Br J Cancer.* 2018;118(8):1056–61. DOI:10.1038/s41416-018-0027-8
101. Soria JM, Morange PE, Vila J, et al. Multilocus genetic risk scores for venous thromboembolism risk assessment. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(5):e001060. DOI:10.1161/JAHA.114.001060
102. Pabinger I, Ay C, Dunkler D, et al. Factor V Leiden mutation increases the risk for venous thromboembolism in cancer patients – Results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *J Thromb Haemost.* 2015;13(1):17–22. DOI:10.1111/jth.12778
103. Guman NAM, van Geffen RJ, Mulder FI, et al. Evaluation of the Khorana, PROTECT, and 5-SNP scores for prediction of thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost.* 2021;19(12):2974–83. DOI:10.1111/jth.15503
104. Kirkkilesis GI, Kakkos SK, Tsolakis IA. Editor's choice – A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of anticoagulation in the treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2019;57(5):685–701. DOI:10.1016/j.ejvs.2018.11.004
105. Lee AYY. Anticoagulant therapy for venous thromboembolism in cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1650–2. DOI:10.1056/NEJMe2004220
106. McBane RD 2nd, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: the ADAM VTE trial. *J Am Heart Assoc.* 2024;13(3):e031880. DOI:10.1161/JAHA.123.031880
107. Riaz IB, Harry EF, Naqvi SAA, et al. Direct oral anticoagulants compared with dalteparin for treatment of cancer-associated thrombosis: A living, interactive systematic review and network meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2022;97(2):308–24. DOI:10.1016/j.mayocp.2020.10.041
108. Hakeam HA, Al-Sanea N. Effect of major gastrointestinal tract surgery on the absorption and efficacy of direct acting oral anticoagulants (DOACs). *J Thromb Thrombolysis.* 2017;43(3):343–51. DOI:10.1007/s11239-016-1465-x
109. Byon W, Nepal S, Schuster AE, et al. Regional gastrointestinal absorption of apixaban in healthy subjects. *J Clin Pharmacol.* 2018;58(7):965–71. DOI:10.1002/jcph.1097
110. Cohen AT, Hill NR, Luo X, et al. A systematic review of network meta-analyses among patients with nonvalvular atrial fibrillation: A comparison of efficacy and safety following treatment with direct oral anticoagulants. *Int J Cardiol.* 2018;269:174–81. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.06.114
111. Baker WL, Phung QJ. Systematic review and adjusted indirect comparison meta-analysis of oral anticoagulants in atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012;5:711–9.
112. Fu W, Guo H, Guo J, et al. Relative efficacy and safety of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation by network meta-analysis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2014;15(12):873–9. DOI:10.2459/JCM.0000000000000206
113. Mitchell SA, Simon TA, Raza S, et al. The efficacy and safety of oral anticoagulants in warfarin-suitable patients with nonvalvular atrial fibrillation: Systematic review and meta-analysis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2013;19(6):619–31. DOI:10.1177/1076029613486539
114. Verdecchia P, Angeli F, Lip GY, et al. Edoxaban in the evolving scenario of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants imputed placebo analysis and multiple treatment comparisons. *PLoS One.* 2014;9(6):e100478. DOI:10.1371/journal.pone.0100478
115. Riaz IB, Harry EF, Naqvi SAA, et al. Direct oral anticoagulants compared with dalteparin for treatment of cancer-associated thrombosis: A living, interactive systematic review and network meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2022;97(2):308–24. DOI:10.1016/j.mayocp.2020.10.041
116. Angelini DE, Radvovitch T, McCrae KR, Khorana AA. Bleeding incidence and risk factors among cancer patients treated with anticoagulation. *Am J Hematol.* 2019;94(7):780–5. DOI:10.1002/ajh.25494
117. Kraaijpoel N, Di Nisio M, Mulder FI, et al. Clinical impact of bleeding in cancer-associated venous thromboembolism: Results from the Hokusai VTE Cancer Study. *Thromb Haemost.* 2018;118(8):1439–49. DOI:10.1055/s-0038-1667001
118. Young AM, 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 Clin Oncol.* 2018;36(20):2017–23. DOI:10.1200/JCO.2018.78.8034
119. Agno W, Vedovati MC, Cohen A, et al. Bleeding with apixaban and dalteparin in patients with cancer-associated venous thromboembolism: Results from the Caravaggio Study. *Thromb Haemost.* 2021;121(5):616–24. DOI:10.1055/s-0040-1720975
120. Cohen AT, Keshishian A, Lee T, et al. Effectiveness and safety of apixaban, LMWH, and warfarin among high-risk subgroups of VTE patients with active cancer. *Curr Med Res Opin.* 2021;37(9):1467–82. DOI:10.1080/03007995.2021.1932448
121. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1599–607. DOI:10.1056/NEJMoa1915103
122. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Available at: https://web.archive.org/web/20121109143827/http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp. Accessed: 20.06.2023.
123. National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines. Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2020.
124. Lyman GH, Carrier M, Ay C, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: Prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv.* 2021;5(4):927–74. DOI:10.1182/bloodadvances.2020003442

Статья поступила в редакцию /
The article received: 24.01.2024

Статья принята к печати /
The article approved for publication: 05.03.2024



OMNIDOCTOR.RU