

Лечение рак-ассоциированного тромбоза: от рекомендаций к реальной клинической практике

О.В.Сомонова[✉], А.Л.Елизарова, В.Н.Блиндарь, М.Б.Добровольская, Ю.А.Нестерова, Н.Н.Борисенко, У.А.Корнюшенко, Т.В.Давыдова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России.

115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 24

[✉]somonova@mail.ru

Аннотация

Цель. Осветить современные возможности лечения и вторичной профилактики рецидивов венозных тромботических осложнений у пациентов с онкологическим заболеванием.

Материалы и методы. Рассмотрены данные 40 научных источников, опубликованных в российской и зарубежной печати в 1997–2018 гг.

Результаты. Онкологические больные подвержены высокому риску тромботических осложнений, которые ухудшают исходы противоопухолевого лечения и занимают одно из лидирующих мест среди причин смерти. Низкомолекулярные гепарины (НМГ) являются препаратами первого выбора для лечения рак-ассоциированных тромбозов. Учитывая сложности применения НМГ, многие пациенты либо прекращают прием рекомендованной терапии, либо переходят на прием пероральных форм антикоагулянтов. Например, по данным проспективного регистра Garfield, прямые оральные антикоагулянты назначаются 25% онкологических больных. Наиболее перспективным препаратом в этой группе является ривароксабан (Ксарелто). В настоящее время проводится ряд исследований в рамках программы CALLISTO, направленных на изучение разных вопросов ведения пациентов с онкоассоциированными тромбозами: первичная и вторичная профилактика тромбозов с помощью ривароксабана, оценивается качество жизни и приверженность терапии. В ретроспективном исследовании The Mayo Clinic Thrombophilia database продемонстрирована сопоставимая эффективность ривароксабана и НМГ, а в исследованиях US claims analysis и US Humana database отмечено снижение числа рецидивов тромбоемболических осложнений при лечении ривароксабаном по сравнению с НМГ при одинаковой частоте больших кровотечений. В субанализе проспективного исследования XALIA показан благоприятный профиль эффективности и безопасности при терапии ривароксабаном у онкологических больных, т.е. результаты подтверждены данными реальной практики.

Заключение. Результаты представленных исследований позволили ряду международных обществ, таких как Международное общество по проблемам тромбоза и гемостаза и Общество национальной сети многопрофильных онкологических учреждений США в 2018 г. рекомендовать ривароксабан в качестве одного из вариантов терапии пациентов с онкоассоциированными тромбозами при низком риске кровотечения и отсутствии лекарственных взаимодействий с текущей системной терапией. Ривароксабан может быть рассмотрен как альтернатива низкомолекулярным гепаринам для лечения и вторичной профилактики тромбозов у онкологических больных.

Ключевые слова: онкологические больные, тромботические осложнения, низкомолекулярные гепарины, прямые оральные антикоагулянты.

Для цитирования: Сомонова О.В., Елизарова А.Л., Блиндарь В.Н. и др. Лечение рак-ассоциированного тромбоза: от рекомендаций к реальной клинической практике. Современная Онкология. 2019; 21 (1): 60–65. DOI: 10.26442/18151434.2019.1.190247

Review

Treatment of cancer-related thrombosis: from recommendations to real clinical practice

Oksana V. Somonova[✉], Anna L. Elizarova, Valentina N. Blindar, Marina B. Dobrovolskaya, Yulia A. Nesterova, Natalia N. Borisenko, Ustin A. Korniyushenko, Tatiana V. Davidova

N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation.

24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, Russian Federation

[✉]somonova@mail.ru

Abstract

Aim. To highlight the modern treatment and secondary prevention of recurrent thrombotic complications in patients with cancer.

Materials and methods. We studied 40 scientific sources published in the Russian and foreign press in the period of 1997 to 2018.

Results. Oncology patients are at higher risk of thrombotic complications which can worsen outcomes of antitumor treatment and occupy one of the leading places among causes of death. Low molecular weight heparins (LMWHs) are the drugs of first choice for the treatment of cancer-associated thrombosis. Taking into account the complexity of LMWH application, many patients stop receiving the recommended therapy and are switching to oral anticoagulants. For instance, according to the GARFIELD-AF prospective registry direct oral anticoagulants (DOACs) are used in 25% of cancer patients. The most promising drug in this group is rivaroxaban (Xarelto). Multiple studies are currently undergoing in the framework of CALLISTO Program, designed to study various issues of managing patients with cancer-associated thrombosis: primary and secondary prevention of thrombosis using rivaroxaban, to study quality of life and the treat-

tment adherence. In the Mayo Clinic Thrombophilia database retrospective study was demonstrated comparable efficacy of rivaroxaban and LMWH and in the studies US claims analysis and US Humana database were noted the reduction of recurrences of thromboembolic complications on using rivaroxaban treatment in comparison with LMWH on the same frequency of severe bleeding. In subanalysis of the prospective XALIA study was showed a favorable profile of efficacy and safety of rivaroxaban therapy in cancer patients, so the results proved the results of real practice.

Conclusion. In 2018 the results of submitted studies helped several international societies, such as International Society on Thrombosis and Hemostasis and The National Comprehensive Cancer Network, to recommend rivaroxaban as one of the treatment options for patients with cancer-associated thrombosis with low risk of bleeding and no drug-drug interactions with current systemic therapy. Rivaroxaban can be considered as an alternative to low molecular weight heparins for treatment and secondary prevention of thrombosis in cancer patients.

Key words: oncological patients, thrombotic complications, low molecular weight heparins, direct oral anticoagulants.

For citation: Somonova O.V., Elizarova A.L., Blindar V.N. et al. Treatment of cancer-related thrombosis: from recommendations to real clinical practice. Journal of Modern Oncology. 2019; 21 (1): 60–65. DOI: 10.26442/18151434.2019.1.190247

Для онкологических больных характерен высокий риск развития тромботических осложнений, в том числе тромбозов глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Эти осложнения ухудшают исходы противоопухолевого лечения и занимают одно из лидирующих мест среди причин смерти больных со злокачественными новообразованиями [1, 2]. В современных исследованиях показано, что онкологическое заболевание повышает риск развития тромботических осложнений в 4–7 раз, а некоторые агрессивные опухоли могут повышать риск тромбоза в 40–60 раз [3, 4]. Так, на аутопсии признаки тромботических осложнений обнаруживаются у 50% онкологических пациентов; ТЭЛА являлась причиной смерти у 15% больных, а у 43% пациентов – фоном для других смертельных осложнений [5]. Онкологические больные с тромбозами чаще имеют отдаленные метастазы, и однолетняя выживаемость у таких пациентов хуже, чем у больных без тромбозов [1, 6]. По данным H.Sorenson и соавт. (2000 г.), годовая выживаемость онкологических больных при появлении у них тромбозов вен составляет 12%, тогда как у пациентов без развития тромбоза глубоких вен – 36% [7, 8].

С другой стороны, идиопатический тромбоз может быть первым проявлением злокачественного процесса у 10–20% пациентов, при этом большинство новообразований выявляются в течение первых 6–12 мес после тромботического эпизода [9].

Хотя связь между тромбозом и раком была установлена еще в XIX в., механизмы тромбообразования у онкологических пациентов все еще полностью не раскрыты. Тромбоз у онкологического больного рассматривается многими исследователями как многофакторный процесс, основанный на триаде Р.Вирхова (1846–1856 гг.), включающей: повреждение сосудистой стенки, замедление скорости кровотока и повышенную склонность крови к свертыванию. Из этих элементов классической триады Вирхова именно гиперкоагуляция, индуцированная опухолевыми клетками, является особенно значимым и определяющим фактором у больных со злокачественными новообразованиями.

Опухолевые клетки выделяют в кровоток высокоактивный тканевой фактор, тканевой фактор, несущий микрочастицы, раковый прокоагулянт, которые непосредственно взаимодействуют с компонентами гемостаза. Высвобожденные цитокинов (фактора некроза опухоли, интерлейкина-1, сосудисто-эндотелиального фактора роста) из опухолевых клеток ведет к повышению прокоагулянтных свойств сосудистой стенки и неангиогенезу [10, 11]. Кроме того, в последние годы установлено, что нейтрофильные внеклеточные ловушки (NETs), образующиеся из активированных нейтрофилов, принимают активное участие в активации тромбоцитов, дисфункции эндотелия и формировании тромбов [12]. Подопланин, или трансмембранный сиалогликопротеин, выделяемый опухолевыми клетками, вызывает активацию и агрегацию тромбоцитов и связан с опухолевой прогрессией [13]. Активация прокоагулянтного и тромбоцитарного звеньев гемостаза ведет к появлению тромбина и локальному отложению фибрина вокруг опухолевых клеток. Это формирует матрицу для опухолевого роста и ангиогенеза, а также способствует развитию венозного тромбоза и синдрома диссеминированного свертывания

крови. Современные исследования свидетельствуют, что существует тесная взаимосвязь между биологией опухоли и риском развития венозных тромботических осложнений, а постоянная активация свертывания крови является показателем агрессивности опухоли и низкой выживаемости онкологических пациентов [14, 15].

Исследования системы гемостаза, проведенные нами более чем у 3500 больных с разными злокачественными новообразованиями, показали, что у 70–90% больных еще до начала лечения имеет место повышение концентрации фибриногена в 1,5 раза по сравнению со здоровыми людьми. У онкологических больных выявлено повышение маркеров внутрисосудистого свертывания крови: увеличены содержание фибрин-мономеров и концентрация D-димера, одного из надежных и чувствительных маркеров тромбообразования, в 4–4,5 раза, уровень фактора Виллебранда. Кроме того, у больных установлено снижение уровня антитромбина III и протеина С, защищающих организм от тромбообразования. Указанные изменения свидетельствуют о развитии у онкологических больных еще до начала лечения гиперкоагуляции с признаками хронического внутрисосудистого свертывания крови. Наиболее выраженные признаки внутрисосудистого свертывания крови наблюдались у больных с распространенными стадиями заболевания [16].

Длительная иммобилизация в процессе оперативного вмешательства и выброс тканевого тромбопластина в кровоток при иссечении тканей дополнительно значимо активируют систему свертывания крови у больных со злокачественными новообразованиями. Анализ исследований, опубликованных как часть согласительных руководящих положений по профилактике и лечению венозных тромботических осложнений под руководством профессора Куррос Nicolaidas показал, что на фоне замедления венозного кровотока у 50–60% онкологических больных, подвергающихся операциям, развивается тромбоз глубоких вен нижних конечностей после операции, при этом большинство тромбозов протекает бессимптомно [17, 18]. Следовательно, хирургическое вмешательство является независимым фактором риска развития тромботических осложнений.

К настоящему времени имеется достаточно сообщений об увеличении тромботических осложнений не только при хирургическом лечении, но и при использовании разных схем лекарственной противоопухолевой терапии, а также таргетных препаратов, воздействующих на специфические молекулы в опухолевых клетках. Метаанализ с включением более 9 тыс. онкологических больных показал, что применение сунитиниба и сорафениба повышает риск развития артериальных тромботических осложнений, а применение бевацизумаба – риск развития артериальных и венозных тромботических осложнений. Ежегодное число случаев возникновения венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у онкологических пациентов, получающих химиотерапию, оценивается в пределах 10%. Риск развития ВТЭ может увеличиваться до 15–20% в зависимости от класса и комбинации назначаемых химиотерапевтических препаратов. Неблагоприятными с точки зрения возможного развития тромбозов представляются сочетания цитостатических агентов с гормональными средствами или иммуномодуля-

Таблица 1. Клинические рекомендации по профилактике и лечению тромбозов у онкологических больных
Table 1. Clinical guidelines for the prevention and treatment of thrombosis in cancer patients

Название рекомендаций	Информация
ACCP, 2016 г.	Первые 3 мес предпочтение НМГ перед варфарином, дабигатраном, ривароксабаном, апиксабаном или эдоксабаном (2С)
Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis (UK), 2015 г.	Первые 6 мес – НМГ (1А) Альтернатива – варфарин или другие антикоагулянты (1А)
Российские флебологические рекомендации, 2015 г.	Первые 3–6 мес НМГ, с дальнейшим продлением на неопределенно долгий срок или до излечения онкологического заболевания (1В)

Таблица 2. Исследования по изучению эффективности и безопасности ривароксабана для лечения онкоассоциированных тромбозов
Table 2. The study on the efficacy and safety of rivaroxaban for the treatment of cancer-associated venous thrombosis

Исследование	Тип исследования	Препарат	n	Рецидивы венозных тромбозэмболических осложнений, %	Большие кровотечения, %	Смертность, %
XALIA*	Проспективное наблюдательное исследование	Ривароксабан	146	3,4	1,4	4,8
		НМГ	223	4,5	3,6	24,7
The Mayo Clinic Thrombophilia database	Ретроспективное исследование	Ривароксабан	135	2,8	2,2	30**
		НМГ	121	1,7	5,8	41**
US Claims Analysis	Ретроспективный анализ	Ривароксабан	3370	8,7**	4,4	NR
		НМГ	4313	11,7**	4,9	NR
US Humana database	Ретроспективный анализ	Ривароксабан	707	16,5**	NR	NR
		НМГ	660	22,2**	NR	NR

*Пациенты получали терапию ривароксабаном сразу или гепарином или фондапаринуксом в течение 48 ч до перехода на терапию ривароксабаном. **p<0,05.

торами, а также комбинация противоопухолевой химиотерапии и лучевого лечения [15]. Наиболее точно частота венозных тромбозэмболических осложнений (ВТЭ) во время проведения химиотерапии была изучена у больных раком молочной железы. Эти изучения показали, что риск тромбоза у больных раком молочной железы на начальных стадиях в отсутствие противоопухолевой терапии незначительно повышен. Этот риск увеличивается до 1–2% при назначении адъювантной химиотерапии. При сочетании химиотерапии и гормональных средств риск развития ВТЭ составляет 5–7%. У больных с распространенным раком молочной железы при использовании комбинированной химиотерапии риск ВТЭ возрастает до 18% [19–22].

Основными механизмами активации системы гемостаза при проведении противоопухолевого лекарственного лечения являются повреждение клеток эндотелия сосудов, прямая активация тромбоцитов, повышение уровня фактора Виллебранда, снижение фибринолитической активности, снижение естественных антикоагулянтов вследствие гепатотоксичности и, наконец, освобождение прокоагулянтов и цитокинов опухолевыми клетками, поврежденными цитостатической терапией. Кроме того, применение иммуномодуляторов (талидомид и леналидомид) стимулирует выброс вторичных цитокинов – интерлейкина-6 и интерлейкина-1, что усугубляет гиперкоагуляцию [21, 22].

Таким образом, противоопухолевая лекарственная терапия является еще одним независимым фактором риска развития у больных венозных и артериальных тромбозэмболических осложнений. Тромбозэмболические осложнения нередко являются причиной госпитализации, снижения эффективности и даже прекращения лечения злокачественной опухоли.

Каковы же клинические рекомендации в отношении лечения тромбозов у онкологических больных?

Согласно Международным клиническим рекомендациям (ACCP, 2016; Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis-UK, 2015) и Российским флебологическим рекомендациям (2015 г.) для лечения и вторичной профилактики тромбозэмболических осложнений у пациентов с онкологической патологией необходима терапия низкомолекулярными гепаринами – НМГ (табл. 1).

При этом длительность лечения рак-ассоциированного тромбоза должна составлять 3–6 мес, до тех пор, пока больной получает активное противоопухолевое лечение или

действуют дополнительные факторы риска развития тромбозов [17, 23, 24].

В исследовании CLOT было показано, что вероятность клинически выраженного рецидива проксимального тромбоза глубоких вен или ТЭЛА у онкологических больных (n=676), получавших НМГ (дабигепарин), достоверно ниже (8%) по сравнению с последовательной терапией дальтепарин + антагонисты витамина К (АВК) – 15,8% (относительный риск – ОР 52%; 95% доверительный интервал – ДИ) [25]. Согласно рекомендациям ACCP (2016 г.) для онкологических больных рекомендуется длительная монотерапия НМГ [23]. В 2014 г. метаанализ рандомизированных контролируемых исследований с включением 1908 онкологических больных с тромбозами показал, что длительная терапия НМГ по сравнению с АВК значительно снижает частоту рецидива ВТЭ – на 53% (ОР 0,47, 95% ДИ) без увеличения риска кровотечений [26].

Однако в реальной клинической практике лишь около половины пациентов со злокачественными новообразованиями получают НМГ для лечения тромбозов. Сложности применения НМГ и АВК ограничивают соблюдение клинических рекомендаций. НМГ требуют инъекционного введения, необходим подбор дозы в зависимости от массы тела, возможен риск развития гепарининдуцированной тромбоцитопении. АВК имеют узкое терапевтическое окно, выраженные пищевые и лекарственные взаимодействия.

Ретроспективный анализ базы данных с включением 52 911 человек показал, что 50% амбулаторных пациентов с рак-ассоциированным тромбозом получают варфарин, несмотря на рекомендации в отношении НМГ; 28% этих пациентов затем переключаются на другой антикоагулянт; 40% получают НМГ, из которых впоследствии 44% пациентов переключаются на другой антикоагулянт [27].

В последние годы активно применяются пероральные препараты с узконаправленным механизмом действия и длительным терапевтическим эффектом – из группы прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК): прямой ингибитор II фактора (дабигатран) и ингибиторы Ха-фактора свертывания крови – ривароксабан, апиксабан, эдоксабан (не зарегистрирован в Российской Федерации).

По данным проспективного регистра GARFIELD-VTE (2017 г.) ПОАК назначаются 25% онкологических больных [28].

Таблица 3. Клинические рекомендации по профилактике и лечению тромбозов у онкологических больных
Table 3. Clinical guidelines for the prevention and treatment of thrombosis in cancer patients

Название рекомендаций	Информация
Международное общество по проблемам тромбоза и гемостаза (ISTH), 2018 г.	Решение о выборе антикоагулянтной терапии должно проводиться совместно с пациентом. ПОАК (ривароксабан и эдоксабан) рекомендованы в качестве препарата выбора у пациентов с онкоассоциированными венозными тромбоемболическими осложнениями при низком риске кровотечения и отсутствии лекарственных взаимодействий с текущей системной терапией. НМГ являются приемлемой альтернативой У пациентов высокого риска препаратами выбора являются НМГ. При невозможности применения НМГ (отказ пациента) и при отсутствии лекарственного взаимодействия – ривароксабан и эдоксабан могут быть приемлемой альтернативой
Общество национальной сети многопрофильных онкологических учреждений (NCCN), 2018 г.	Ривароксабан и эдоксабан могут быть рекомендованы для лечения онкоассоциированных тромбозов в качестве одного из возможных вариантов

Наиболее перспективными препаратами в этой группе являются высокоселективные ингибиторы Ха-фактора свертывания крови, в частности, ривароксабан (Ксарелто).

К настоящему времени проведено несколько больших рандомизированных исследований по изучению эффективности и безопасности применения ривароксабана для лечения и вторичной профилактики тромботических осложнений, в том числе – и у онкологических больных.

Наиболее интересными представляются исследования EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE, в которых изучался ривароксабан для лечения симптомных тромбозов глубоких вен и ТЭЛА [30–32]. Больные были рандомизированы в соотношении 1:1; часть из них получали ривароксабан (15 мг 2 раза в день 3 нед, затем 20 мг 1 раз в день продолжительностью 3, 6 или 12 мес); пациенты другой группы получали так называемую стандартную терапию, которая включала эноксапарин (1 мг/кг 2 раза в день) 5 или более дней, затем непрямые антикоагулянты под контролем международного нормализованного отношения (N=2-3). В исследование были включены более 8 тыс. пациентов, в том числе и онкологические больные (n=655). При включении в исследование было выявлено 3 группы онкологических больных:

- 1-я группа имела онкологическое заболевание в анамнезе;
- у пациентов 2-й группы выявлено онкологическое заболевание при включении, т.е. наличие активного рака исходно (менее 6 мес) или его рецидива или метастазирования (n=462);
- у больных 3-й группы установлен активный рак во время исследования (новый диагноз рака); n=193.

Число онкологических пациентов было примерно таким же, как в вышеуказанном исследовании CLOT с дальтепаринном. По результатам субанализа исследований EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE у онкологических пациентов были получены следующие результаты: ривароксабан продемонстрировал сопоставимую эффективность со стандартной терапией (ОР 0,67, 95% ДИ) при снижении на 58% риска больших кровотечений (ОР 0,42, 95% ДИ). Кроме того, у пациентов с активным онкологическим заболеванием и нарушением функции почек применение ривароксабана не увеличивало риск развития кровотечений [29–31].

Ретроспективный анализ базы данных US Humana Database показал, что пациенты со злокачественными новообразованиями, принимающие ривароксабан, чаще продолжают назначенную терапию, чем пациенты, получающие НМГ [32]. Согласно анализу базы данных Truven Health Analytics MarketScan databases с включением 12 457 пациентов с активным раком лечение тромбозов с помощью ривароксабана было связано со значительно меньшим числом рецидивов ВТЭ, чем НМГ и варфарина; при этом число больших кровотечений было одинаково [33].

В настоящее время проводится ряд исследований в рамках программы CALLISTO, направленных на изучение разных вопросов ведения пациентов с онкоассоциированными тромбозами: первичная и вторичная профилактика тромбозов с помощью ривароксабана, оцениваются качество жизни и приверженность терапии [34–36]. В наблюдательных исследованиях (табл. 2) оценивались эффективность и безопасность применения ривароксабана по сравнению с НМГ. В ретроспективном исследовании The Mayo Clinic Thrombophilia database была продемонстрирована сопоставимая эффективность ривароксабана и НМГ, а в исследованиях US Claims Analysis и US Humana Database отмечено снижение числа рецидивов тромбоемболических осложнений при лечении ривароксабаном по сравнению с НМГ при сопоставимой частоте больших кровотечений. В субанализе проспективного наблюдательного исследования XALIA был продемонстрирован благоприятный профиль эффективности и безопасности при терапии ривароксабаном у онкологических больных, таким образом, результаты были подтверждены данными реальной практики [36].

В июле 2018 г. были опубликованы результаты проспективного рандомизированного открытого пилотного исследования III фазы Select-D [37], в котором проводилось изучение ривароксабана и дальтепарина для лечения тромбоемболических осложнений у 406 пациентов с активным онкологическим заболеванием. Результаты исследования показали, что в группе пациентов, получавших ривароксабан, частота рецидивов была ниже (4%), чем частота рецидивов у пациентов, получавших дальтепарин, – 11% (ОР 0,43, 95% ДИ). При этом наблюдались сопоставимая частота больших кровотечений (6 и 4% соответственно; ОР 1,83, 95% ДИ) и отсутствие статистически значимой разницы в общей выживаемости. Общая выживаемость составила в группе ривароксабана 75% (69–81%) и в группе дальтепарина – 70% (63–76%).

Результаты представленных исследований позволили ряду международных обществ, таких как Международное общество по проблемам тромбоза и гемостаза (International Society on Thrombosis and Haemostasis – ISTH) и Общество национальной сети многопрофильных онкологических учреждений США (National Comprehensive Cancer Network – NCCN), в 2018 г. рекомендовать ривароксабан в качестве одного из вариантов терапии пациентов с онкоассоциированными тромбозами при низком риске кровотечения и отсутствии лекарственных взаимодействий с текущей системной терапией (табл. 3) [38, 39].

Таким образом, ривароксабан может рассматриваться в качестве альтернативы НМГ для лечения и вторичной профилактики тромбозов у онкологических больных.

Обзор подготовлен к публикации при участии фармацевтической компании «Байер». Мнение авторов может не совпадать с позицией компании.

Литература/References

1. Agnelli G, Verso M. Management of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2011; 9 (Suppl. 1): 316–24. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04346x
2. Barsam SJ, Patel R, Arya. Anticoagulation for prevention and treatment of cancer-related venous thromboembolism. *Br J Haematol* 2013; 161 (Iss. 6): 764–77. DOI: 10.1111/bjh.12314

3. Wun T, White RH. Epidemiology of cancer-related venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009; 22 (1): 9–23. DOI: 0.1016/j.beba.2008.12.001
4. Shaib W, Deng Y, Zilberman D et al. Assessing risk and mortality of venous thromboembolism in pancreatic cancer patients. *Anticancer Res* 2010; 30 (10): 4261–4.
5. Kakkar AK, Haas S, Walsb D et al. Prevention of perioperative venous thromboembolism: outcome after cancer and non-cancer surgery (abstract). *Thromb Haemost* 2001; 86 (Suppl.): 0c1732. DOI: 10.5144/0256-4947.2015.95
6. Ogren M, Bergqvist D, Wablander K et al. Trousseau's syndrome – what is the evidence? A population – based autopsy study. *Thromb Haemost* 2006; 95: 541–5. DOI: 10.1160/TH05-10-0694
7. Liebman HA. Cancer prognosis in patients with venous thromboembolism (VTE) and patients with clinical and laboratory biomarkers predictive of VTE risk. *Thromb Res*; 2018; 164 (Suppl. 1): S19–22. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.01.040.
8. Sorensen HT, Mellemkjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 343: 1846–50. DOI: 10.1056/NEJM200012213432504
9. Robin P, Carrier M. Revisiting occult cancer screening in patients with unprovoked venous thromboembolism. *Thromb Res* 2018; 164 (Suppl. 1): S7–S11. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.12.024
10. Magnus N, D'Asti E, Meehan B et al. Oncogenes and the coagulation system – forces that modulate dormant and aggressive states in cancer. *Thromb Res* 2014; 133 (Suppl. 2): S1–S9. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(14\)50001-1](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(14)50001-1)
11. Falanga A, Marchetti M. Hemostatic biomarkers in cancer progression. *Thromb Res* 2018; 164 (Suppl. 1): S54–S61. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.01.017
12. Cedervall J, Hamidi A, Olsson A-K. Platelets, NETs and cancer. *Thromb Res* 2018; 164 (Suppl. 1): S48–S52. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.01.049
13. Nazari PMS, Riedy J, Pabinger I, Cibian Ay. The role of pododlanin in cancer-associated thrombosis. *Thromb Res* 2018; 164 (Suppl. 1): S34–S39. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.01.020
14. Ten CH, Falanga A. Overview of the postulated mechanisms linking cancer and thrombosis. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2007; 36: 122–30. DOI: 10.1159/000175150
15. Agneli G, Verso M. Thromboprophylaxis during chemotherapy in patients with advanced cancer. *Thromb Res* 2010; 125 (Suppl. 2): S17–S20. DOI: 10.1016/S0049-3848(10)70007-4
16. Сомонова О.В. Диагностика нарушений гемостаза и принципы их коррекции при тромботических осложнениях в онкологии. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008. [Somonova O.V. Diagnostika narushenii gemostaza i printsipy ikh korrektsii pri tromboticheskikh oslozheniiakh v onkologii. Dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 2008 (in Russian).]
17. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболий (ВТЭО). Флебология. 2015; 9 (4; Вып. 2): 2–52. [Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniiu i profilaktike venoznykh tromboembolicheskikh oslozhenenii (VTEO). Flebologiya. 2015; 9 (4; Вып. 2): 2–52 (in Russian).]
18. Franchini M, Bonfanti C, Lippi G. Cancer-associated thrombosis: investigating the role of new oral anticoagulants. *Thromb Res* 2015; 135 (5): 777–81. DOI: 10.1016/j.thromres.2015.02.024
19. Mandala M, Tondini C. Adjuvant therapy in breast cancer and venous thromboembolism. *Thromb Res* 2012; 130: S66–S70. DOI: 10.1634/theoncologist.2012-0261
20. Levine MN. Prevention of thrombotic disorders in cancer patients undergoing chemotherapy. *Thromb Haemost* 1997; 78: 133–6.
21. Goodnough L, Saito A, Manni A. Increased incidence of thromboembolism in stage IV breast cancer patients treated with five-drug chemotherapy regimen: a study of 150 patients. *Cancer* 1984; 78: 133–6. DOI: 10.4061/2011/394740
22. Otten HM, Matbijnssen J, Ten CH et al. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy: an underestimated phenomenon. *Arch Inter Med* 2004; 164: P190–4. DOI: 10.1001/archinte.164.2.190
23. Kearon C, Akl EA, Ornelas J et al. Antithrombotic therapy for VTE disease. *Chest* 2016; 149 (2): 315–52. DOI: 10.1016/j.chest.2015.11.026
24. Watson HG, Keeling DM, Laffan M et al. On behalf of British Committee for Standards in Haematology. Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis. *Br J Haematol* 2015; 170 (Issue 5): 640–8. DOI: 10.1111/bjh.13556
25. Lee AY, Levine MN, Baker MD et al. Low-Molecular-Weight Heparin versus a Coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 146–53. DOI: 10.1056/NEJMoa025313
26. Piran S, Schulman S. Management of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer: a review. *Thromb Res* 2018; 164 (Suppl. 1): S172–S177. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.12.019
27. Kborana AA, Yannicelli D, McGrae KR et al. Evaluation of US prescription patterns: are treatment guidelines for cancer-associated venous thromboembolism being followed? *Thromb Res* 2016; 14: 51–3. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.07.013
28. Weitz J et al. Clinical characteristics and initial treatment of patients with CAT. Results from Garfield VTE registry. Poster PB 460 presented at ISTH 2017.
29. Prints MH, Lensing AW, Bauersachs R et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J* 2013; 11: 21–31. <https://doi.org/10.1186/1477-9560-11-21>
30. Prints MH, Lensing AWA, Brighton TA et al. Oral rivaroxaban versus enoxaparin with vitamin K antagonist for the treatment of symptomatic venous thromboembolism in patients with cancer (EINSTEIN-DVT and EINSTEIN-PE): a pooled subgroup analysis of two randomized controlled trials. *Lancet Haematol* 2014; 1: e37–e46. DOI: 10.1016/S2352-3026(14)70018-3
31. Büller HR, Prins MH, Lensin AW et al. Oral Rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1287–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1113572
32. Van der Hulle T, den Exter PL, Kooiman J et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with cancer-associated acute venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2014; 12 (7): 1116–20. DOI: 10.1111/jth.12605
33. Kborana AA, McCrae K, Milentijevic D et al. VTE recurrence and safety of anticoagulants among patients with cancer treated for venous thromboembolism. *Blood* 2017; 130: 4631.
34. McBane RD et al. presented at ACC 2016, abstract 1243M-05. DOI: 10.7899/JCE-13-14
35. Kborana AA et al. presented at ASH 2017, abstract 4631.
36. Ageno W, Mantovany LG, Haas S et al. Subgroup analysis of patients with cancer in XALLA: a noninterventional study of rivaroxaban versus standard anticoagulation for VTE. *TH Open* 2017; 1 (1e): e33–e42. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1603924>
37. 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
38. Kborana AA, Noble S, Lee AY et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018; 16: 1891–4. DOI: 10.1111/jth.14219
39. Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D et al. NCCN Guidelines Insights. Cancer-associated venous thromboembolic disease, version 2.2018. Featured updates to the NCCN Guidelines. *J. of the National Comprehensive cancer network*. 2018; 16(11): 1289–303. DOI: 10.6004/jnccn.2018.0084

Информация об авторах / Information about the authors

Сомонова Оксана Васильевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». E-mail: somonova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4706-2439>

Елизарова Анна Львовна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Блиндарь Валентина Николаевна – д-р биол. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Добровольская Марина Борисовна – канд. биол. наук, науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Нестерова Юлия Александровна – мл. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Борисенко Наталья Николаевна – науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Корнюшенко Устин Александрович – мл. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Давыдова Татьяна Владимировна – зав. лаб. клинико-диагностической ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Oksana V. Somonova – MD, Ph.D., Leading Researcher, N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: somonova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4706-2439>

Anna L. Elizarova – Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Valentina N. Blindar – Ph.D biology, Leading Researcher, N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Marina B. Dobrovolskaya – Cand. Sci. (Biol.), Researcher, N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Yulia A. Nesterova – Research Assistant, N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Natalia N. Borisenko – Researcher, N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Ustin A. Korniyushenko – Research Assistant, N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Tatiana V. Davidova – Head of Clinical Laboratory Diagnostics. N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.01.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.03.2019

MA-XAR-RU-0065-1