Плохова Е. В., Дундуа Д. П.

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России», 115682, г. Москва, Ореховый бульвар д. 28

ПРОБЛЕМА ТРОМБОЗА У ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Ключевые слова: тромбоз, тромбоэмболия, рак, кардиоонкология

Ссылка для цитирования: Плохова Е. В., Дундуа Д. П.

Проблема тромбоза у пациентов со злокачественными заболеваниями. Кардиология. 2018;58(9):19–28

РЕЗЮМЕ

На протяжении десятилетий тромбоз рассматривался как осложнение ССЗ, однако данная проблема долгое время редко принималась во внимание при наличии рака. Хотя связь между онкологическим заболеванием и тромбозом была признана почти 150 лет назад, только недавно сложилось мнение, что рак является протромботическим заболеванием. Тромбоз для многих пациентов становится одним из первых и ранних симптомов рака и в то же время считается частой причиной смерти у онкобольных. Тромботические события оказывают значимое влияние на качество жизни пациентов, ухудшают краткосрочный и долгосрочный прогнозы. Последние исследования показали рост частоты тромбоза, ассоциированного с раком. Цель данного обзора – обобщить современные взгляды на патофизиологию, а также изложить новые подходы к оценке риска, профилактике и лечению тромбоза при онкологических заболеваниях.

Plokhova E. V., Dundua D. P.

Federal Research Clinical Center FMBA of Russia, Orekhovy Avenue, 28, Moscow 115682

THROMBOSIS IN PATIENTS WITH MALIGNANCY

Keywords: thrombosis, thromboembolism, cancer, cardioangiopathy

For citation: Plokhova E.V., Dundua D.P. Thrombosis in patients with malignancy. Kardiologiia. 2018;58(9):19–28

SUMMARY

Thrombosis traditionally considered as a complication of cardiovascular disease, however, this problem until recently was rarely taken into account in the presence of cancer. Although the association between cancer and thrombosis has been known almost 150 years ago, awareness of the impact of thrombotic complications have increased only now. Cancer is an independent major risk factor for venous thromboembolism (VTE), which is the leading cause of death of cancer patient. The incidence of VTE is steadily increasing in these patients. Thrombotic events have a significant impact on the quality of life of patients, and are associated with worsening of their short-term and long-term survival. The objective of this review is to summarize modern views on pathophysiology, as well as to outline new approaches to risk assessment, prevention and treatment of thrombosis in cancer patients.

Идиопатический венозный тромбоз может быть единственным клиническим симптомом недиагностированного рака [1]. Такую связь впервые определил еще в 1865 г. французский врач Арман Труссо [2]. В то же время тромбоз может развиться на любой стадии онкологического заболевания и является второй по частоте причиной смерти (после рецидивов опухоли и рака другой локализации) при многих видах рака. Венозная тромбоэмболия (ВТЭ) в 2,2 раза увеличивает риск смерти у онкобольных [3].

При этом тромботические осложнения относятся к наиболее частым паранеопластическим синдромам и встречаются у 19% больных со злокачественными заболеваниями. Риск тромбоза при раке в 4–7 раз выше, чем у здоровых людей [4]. Кроме того, лечение рака, в том числе многие стандартные схемы системной химиотера-

пии, увеличивают риск развития тромбоза до 6,5 раз [3]. При злокачественных новообразованиях активация коагуляции неразрывно связана с биологией опухоли, а также с ангиогенезом. Понимание патофизиологии тромбообразования при раке позволит определить ФР развития тромбоза, основные мишени для воздействия и оптимизировать принципы профилактики тромбоза.

Патофизиология тромбообразования у пациентов со злокачественными заболеваниями

Определение патофизиологических механизмов тромбоза у онкологических пациентов базируется на теории Р. Вирхова. У больных раком, как правило, присутствуют все три компонента триады Вирхова (повреждение сосудистой стенки, замедление кровотока и гиперкоагуля-

ция), которые предрасполагают к развитию протромботического состояния, варьирующего от бессимптомного изменения лабораторных тестов до массивного венозного тромбоза [5].

Венозный застой может быть результатом длительной иммобилизации пациента, компрессии сосудов опухолью, лимфатическими узлами или непосредственной инвазии опухоли в стенку сосуда. Повреждение сосудистой стенки нередко обусловлено хирургическим лечением, использованием венозных катетеров, воздействием цитотоксических лекарственных средств, а также циркулирующими воспалительными цитокинами (TNF- α или IL1 β) [6]. Многочисленные экспериментальные и клинические данные подтверждают связь прогрессирования раковых заболеваний с активацией свертывания крови. Опухолевые клетки способны оказывать прокоагулянтное, антифибринолитическое и проагрегантное действие [7].

Тромбоцитарное звено. Важная роль в развитии тромбоза при опухолевых заболеваниях принадлежит гиперактивации тромбоцитов. В исследовании CATS (Vienna Cancer and Thrombosis Study) с участием 1779 пациентов было показано, что при некоторых локализациях рака (легкие, желудочно-кишечный тракт, почки, молочные железы, предстательная железа и др.) наблюдаются увеличение количества тромбоцитов, повышение их агрегационной способности, а также специфических для тромбоцитов маркеров активации – растворимого Р-селектина, тромбоцитарного фактора-4, тромбоспондина и β -тромбоглобулина, что ассоциировано с риском развития тромбоза [8]. Наиболее значимыми независимыми предикторами тромбоза у больных раком оказались высокий уровень растворимого Р-селектина [9] и увеличение количества тромбоцитов [10]. Способность раковых клеток напрямую активировать тромбоциты *in vitro* была доказана неоднократно. В то же время их активация может быть опосредована влиянием тканевого фактора, продуцируемого опухолью. Активированные тромбоциты, в свою очередь, могут запускать каскад коагуляции через внутренний путь свертывания крови [11].

С недавних пор активно обсуждается гипотеза, согласно которой активация тромбоцитов может способствовать метастазированию опухоли за счет образования агрегатов с опухолевыми клетками, а некоторые тромбоцитарные факторы стимулируют рост ряда опухолей. Эти данные позволили рассматривать тромбоциты в качестве потенциальных мишеней в терапии рака. Тем не менее до конца не ясно, являются ли гиперактивация тромбоцитов и тромбоцитоз причинными факторами прогрессирования рака или его следствием [12].

Коагуляционное звено. Исследования последних лет показали тесную связь онкогенеза, ангиогенеза опухоли

и метастазирования с генерацией факторов свертывания крови (тканевого фактора, фактора Ха, тромбина) и ингибиторов фибринолиза (ингибитора активатора плазминогена типа 1 [PAI-1]) [7].

Наиболее изучена роль тканевого фактора в развитии тромбоза, ассоциированного с раком. Тканевой фактор – это гликопротеин, который при взаимодействии с фактором VII инициирует активацию тромбина и тем самым запускает процесс внутрисосудистого свертывания крови. Тканевой фактор выделен из большинства опухолевых тканей. Экспрессия тканевого фактора опухолевыми клетками приводит к активации системы гемостаза посредством прямого контакта с коагуляционными протеазами путем инвазии опухолевых клеток в просвет сосудов или попадания метастатических раковых клеток в системный кровоток [5].

При этом было отмечено, что прогрессия злокачественных новообразований ассоциирована с развитием гиперкоагуляционного состояния. Например, частый выброс онкоген-зависимого фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в раковых клетках способствует росту сосудов, их ремоделированию, повышению проницаемости и экспрессии тканевого фактора эндотелиальными клетками [13]. Более того, экспрессия тканевого фактора может моделироваться различными онкогенными мутациями. Активированные онкогены или инактивированные опухолевые супрессоры индуцируют выброс тканевого фактора. Так, было показано, что под действием онкогенных мутаций гена K-ras и подавления гена-супрессора опухолей p53 в клетках колоректального рака человека наблюдается повышенная экспрессия тканевого фактора [14]. В клетках глиомы человека инактивация гена-супрессора опухоли PTEN (кодирует одноименную фосфатазу PTEN [англ. phosphatase and tensin homologue]) также приводила к повышению выброса тканевого фактора [15]. При этом фармакологические антагонисты некоторых из этих трансформирующих генов (например, ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста) способны уменьшать экспрессию тканевого фактора как локально, так и системно, и, следовательно, эти препараты можно рассматривать, как потенциальные не прямые и специфичные к раку антикоагулянты, в дополнение к их прямому противоопухолевому действию [13].

С другой стороны, экспериментальные данные показали, что тканевой фактор играет важную роль в росте и метастазировании опухоли. Тканевой фактор увеличивает локальную генерацию коагуляционных протеаз (фактора VIIa, Ха и тромбина), что ведет к активации внутриклеточных сигнальных путей в опухолевых клетках, экспрессии ангиогенных факторов (VEGF и IL-8), изменению метастатических свойств опухоли [5]. Таким

образом, тканевой фактор является ключевым элементом во взаимосвязи опухолевых клеток и системы гемостаза, участвует в процессах онкогенеза и ангиогенеза и может стать новой мишенью в комбинированном лечении рака.

Клинические проявления и ФР тромбоза у пациентов со злокачественными заболеваниями

Клинически тромботические осложнения онкологического процесса могут проявляться как венозными, так и артериальными тромбозами.

Венозная тромбоэмболия при злокачественных заболеваниях включает в себя тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), а также тромбоз висцеральных вен (портальных, селезеночных, брыжеечных вен). ВТЭ имеет высокую распространенность у онкологических пациентов и является наиболее распространенной причиной смерти после операции, встречается у 20% госпитализированных пациентов и часто остается нераспознанной [16]. Так, к примеру, при обследовании пациентов с раком поджелудочной железы на долю случайно выявленной ТЭЛА приходилось 33,3%, ТГВ – 21,4% и тромбоза висцеральных вен – 100% [17]. Ретроспективный анализ показал, что во всех своевременно не диагностированных случаях ТЭЛА у 75% больных наблюдались симптомы (одышка и усталость), в то время как 25% пациентов оказались бессимптомными [18]. Нередко у пациентов со злокачественными заболеваниями встречаются тромбозы атипичных локализаций, в частности, вен верхних конечностей, внутричерепных, подключичных, яремных и висцеральных сосудов. Факторами риска являются недавнее оперативное вмешательство на органах брюшной полости, панкреатит, цирроз печени, тромбофилия, прием эстрогенсодержащих препаратов, миелопролиферативные заболевания [4].

Распространенность артериального тромбоза (ИМ, инсульт) в меньшей степени изучена при наличии злокачественного заболевания. При анализе ресурсов PubMed только 25% работ посвящено артериальному тромбозу при раке. В нескольких исследованиях, включавших относительно небольшое число пациентов, было показано, что артериальные события могут составлять от 10 до 60% тромботических осложнений у онкологических больных [19]. Между тем как при post-hoc анализе рандомизированных клинических исследований распространенность артериального тромбоза оказалась не выше 1,6% [20]. В основном артериальный тромбоз наблюдается при метастатическом поражении поджелудочной и молочных желез, колоректальном раке и раке легких, а также на фоне химиотерапии антрациклинами, ингибиторами фактора роста эндотелия, ингибиторами тирозинкиназы и препаратами платины [21]. Частота

Для тех, кто любит жизнь всем сердцем!

*Эспиро снижает смертность у пациентов
с сердечной недостаточностью
и перенесших инфаркт миокарда*

акрихин

Информация для медицинских
и фармацевтических работников

Снижает внезапную смертность на 1/3¹
Снижает количество госпитализаций²
Улучшает функцию миокарда³

1 - Pitt B et al. Eur. J Heart Fail/ 2006; 8: 295-301.

2 - Zannad et al., N Engl J Med. (10.1056/NEJM oa 1009492) November 14, 2010

3 - Udelson.JF. Et d., Circ. Heart Fail. 2010;3: 347-353

Производитель – фармацевтический завод «Польфарма» АО, Польша
АО «АКРИХИН», 142 450, Московская область, Ногинский район,
г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29, телефон/факс (495) 702-95-03

артериального тромбоза также выше при применении ингибиторов ароматазы по сравнению с тамоксифеном у пациентов с раком молочной железы, что можно объяснить положительным влиянием последнего на липидный профиль [22]. Во многом сердечно-сосудистые события стали клинически значимыми у онкологических больных ввиду улучшения их выживаемости на фоне появления новых схем терапии рака. Поэтому риск артериального тромбоза определяется не только типом рака, выбором химиотерапии, но в том числе и сопутствующими ФР ССЗ.

Для пациентов со злокачественными новообразованиями наиболее характерны частые эмболии, рецидивы тромбоза и склонность к затяжному течению. Несмотря на адекватную антикоагулянтную терапию около 5–7% пациентов имеют повторные эпизоды тромбоза. Риск рецидива может быть связан с высвобождением прокоагулянтов опухолевыми клетками, что делает пациентов с раком устойчивыми к действию антикоагулянтов. Кроме того, онкобольные имеют высокий риск не только повторных тромбозов, но и геморрагических событий. Так, на фоне постоянной антикоагулянтной терапии риск кровотечений ежегодно увеличивается на 12%, а риск рецидива тромбоза до 21%. Следует отметить, что по мере прогрессирования онкологического заболевания риск повторного тромбоза, а также риск кровотечения увеличиваются до 5 раз [23].

Другими клиническими проявлениями могут быть мигрирующий тромбофлебит, тромботический небакардиальный эндокардит, различные системные коагулопатии, такие как синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), гемолитическая тромботическая микроангиопатия. ДВС синдром часто наблюдается при острой лейкемии и характеризуется развитием жизнеугрожающего кровотечения в результате избыточного потребления факторов свертывания крови и тромбоцитов. Изменения в системе гемостаза наблюдаются у 90% пациентов с метастатическим раком [5].

Факторы риска тромбоза у больных раком изучались в многочисленных клинических исследованиях, большинство из них представлены в таблице 1. Они были использованы во многих моделях по оценке риска тромбоза у пациентов со злокачественными новообразованиями.

Исследования показали связь тромбоза с локализацией опухоли, ее гистологическим типом и стадией рака [25]. Наибольшая частота ВТЭ, выраженная в виде событий на 100 пациентов-лет, наблюдалась у пациентов с метастатической стадией рака поджелудочной железы (20,0), желудка (10,7), мочевого пузыря (7,9), матки (6,4), почек (6,0) и рака легких (5,0) [26]. Высокий риск ВТЭ также имеют пациенты со злокачественными гематологическими заболеваниями. Так, при некоторых типах лимфом частота ВТЭ достигала 59,5%, а при множественной миеломе – 58% [27]. Для сравнения: колоректальный рак имеет более низкие показатели ВТЭ (3,1–10,2%), а при раке молочной железы и предстательной железы – самые низкие (0,4–8,1 и 0,5–1,3% соответственно) [26, 28, 29].

При этом риск ВТЭ различается в зависимости от гистологического подтипа. Например, у пациентов с немелкоклеточным раком легких при аденокарциноме риск ВТЭ выше, чем у пациентов с плоскоклеточной карциномой [29]. Большое значение имеют стадия рака, наличие метастатического процесса. Пациенты с отдаленными метастазами имели в 1,9-кратный повышенный риск ВТЭ [28]. Кроме того, более высокий риск развития тромбоза наблюдается в первые 6 месяцев после диагностики рака и возвращается к исходному уровню к 1-му году [30]. Риск ВТЭ в первые 3 месяца составляет 53,5 (95% ДИ: 8,6–333,3), в интервале от 3 месяцев до 1 года снижается до 14,3 (95% ДИ: 5,8–35,2) и до 3,6 (95% ДИ: 2,0–6,5) в интервале от 1 до 3 лет соответственно [29].

Развитие тромбоза может быть ассоциировано с лечением рака, в частности, с химиотерапией, введением эритропоэз-стимулирующих препаратов (эритропоэтина), а также с гормональной терапией (например, тамоксифеном) [30]. Химиотерапия приводит к 2,2-кратному увеличению риска ВТЭ, а гормональная терапия –

Таблица 1. ФР ВТЭ у онкологических пациентов, адаптировано из [24]

ФР, связанные с раком	ФР, связанные с лечением	ФР, связанные с пациентом
<ul style="list-style-type: none"> первичный очаг рака (легкие, толстая/прямая кишка, желудок, поджелудочная железа, яичники, предстательная железа, мочевого пузыря, почки, головной мозг, лимфома, миелома) гистология (аденокарцинома) стадия злокачественного новообразования: поздняя стадия опухолевого процесса, метастатический процесс время от начала заболевания: чаще в первые 3–6 мес. заболевания региональное значимое увеличение лимфатических узлов со сдавлением прилежащих сосудов 	<ul style="list-style-type: none"> большая хирургическая операция госпитализация химиотерапия и антиангиогенные препараты, гормональная терапия гемотрансфузии, препараты, стимулирующие эритропоэз наличие центрального венозного катетера 	<ul style="list-style-type: none"> демографические данные: пожилой возраст, женский пол ожирение, курение, низкий уровень физической активности сопутствующие заболевания (фибрилляция предсердий, СН, инфекционные заболевания, сепсис, болезни почек и печени, заболевания легких, системные заболевания, СД) тромбоз в анамнезе наследственная тромбофилия количество тромбоцитов до терапии $\geq 350 \times 10^9/\text{л}$, количество лейкоцитов до терапии $> 11 \times 10^9/\text{л}$, уровень гемоглобина $< 100 \text{ г/л}$

к 1,6-кратному [28]. Среди химиотерапевтических препаратов следует отметить ингибиторы ангиогенеза (леналидомид, талидомид), ингибиторы, блокирующие фактор роста эндотелия сосудов (бевацизумаб), а также препараты платины (цисплатин) (табл. 2). Талидомид, леналидомид вызывают преходящее повышение уровня фактора VIII и фактора фон Виллебранда и снижение растворимого тромбомодулина, что может объяснить увеличение тромбоэмболии. Бевацизумаб воздействует на эндотелиальные клетки сосудов и способствует гиперкоагуляции. Цисплатин вызывает повреждение сосудов и индуцирует активацию тромбоцитов [30]. Риск тромбоза значительно увеличивается при проведении комбинированной химиотерапии, а также в сочетании с глюкокортикостероидами.

Оперативное вмешательство исторически считается ФР ВТЭ. Однако недавние исследования показали, что частота тромбоза у онкологических пациентов после хирургических вмешательств достоверно ниже, чем при других вмешательствах, что объясняется проведением адекватной тромбопрофилактики [28]. К основным факторам, увеличивающим риск тромбоза в хирургической практике, относят возраст более 60 лет, ВТЭ в анамнезе, длительность анестезии более 2 часов и постельный режим более 3 дней [31]. Риск ВТЭ повышает также использование центрального венозного катетера, особенно при неоднократных попытках его постановки, использовании катетера ранее, левостороннем расположении, а также при положении конца катетера в верхней полой вене по сравнению с положением в правом предсердии [32]. Влияние лучевой терапии на риск ВТЭ оценивалось в небольшом количестве исследований, достоверной связи получено не было [29].

Немаловажную роль играют ФР, связанные с пациентом. К значимым следует отнести наличие ВТЭ в анамнезе, иммобилизацию, ожирение, сопутствующие заболевания (СД) и наличие тромбогенных мутаций (мутация V фактора, гена протромбина, дефицит антитромбина, протеина C, S) [29].

Кроме того, в настоящее время активно изучаются биомаркеры, позволяющие с высокой долей вероятности предсказать развитие тромбоза у онкобольных. К таким предикторам в настоящее время относят количество тромбоцитов и лейкоцитов до химиотерапии, уровень гемоглобина (табл. 1). В исследовании CATS [25, 33] были изучены дополнительные биомаркеры, такие как Д-димер, фрагмент протромбина 1+2, растворимый Р-селектин, активность фактора свертывания VIII, тканевой фактор, потенциал генерации тромбина. Увеличение Д-димера в крови было связано с повышенным риском

ВТЭ почти в 2 раза (ОР=1,8; 95% ДИ: 1,0–3,2; $p=0,048$) [33]. Однако до сих пор нет консенсуса в отношении предельных значений Д-димера, ассоциированных с развитием тромбоза. Другим потенциальным биомаркером может стать тканевой фактор. Была показана взаимосвязь повышения уровня тканевого фактора с риском ВТЭ у пациентов с раком поджелудочной железы, раком яичников [34]. В то же время пока нет стандартизованного анализа определения тканевого фактора и требуются дополнительные исследования для оценки такой ассоциации при других видах рака. Обнадеживающие данные были получены для растворимого Р-селектин. Так, в проспективном наблюдательном исследовании 687 пациентов с раком повышенные уровни растворимого в плазме Р-селектин ($>53,1$ нг/мл) оказались предикторами ВТЭ (ОР=2,6; 95% ДИ: 1,4–4,9; $p=0,003$) [9]. Другие маркеры – фрагмент протромбина 1+2, активность фактора свертывания VIII – пока активно изучаются.

Профилактика тромботических осложнений у пациентов со злокачественными заболеваниями

Профилактика тромбоза у амбулаторных пациентов на фоне химиотерапии

Большинство пациентов с онкологическими заболеваниями в настоящее время получают лечение амбулаторно. Согласно современным рекомендациям [4, 35] первичная профилактика ВТЭ с помощью низкомолекулярных гепаринов (НМГ), антагонистов витамина К (АВК) или прямых пероральных антикоагулянтов рутинно не показана для амбулаторных пациентов с раком, получающих противоопухолевую терапию (класс рекомендаций 1В). Исключение составляют пациенты с раком поджелудочной железы (локализованным или метастатическим), получающие противоопухолевую терапию при наличии низкого риска кровотечений (класс рекомендаций 1В). Следует также рассмотреть проведение тромбопрофилактики у пациентов, получающих талидомид или леналидомид в сочетании с глюкокортикостероидами, особенно при множественной миеломе (класс рекомендаций 1А). Однако вопрос о целесообразности проведения фармакологической профилактики у амбулаторных пациентов до сих пор неоднозначен. Нет качественных исследований в пользу антикоагулянтной профилактики у данной категории пациентов. В то же время было отмечено, что 78% всех ВТЭ были диагностированы на амбулаторном этапе лечения¹.

Важно выявить пациентов с высоким риском тромбоза, у которых проведение тромбопрофилактики будет

¹ – Khorana AA, Dalal M, Tangirala K, Miao R. Higher Incidence of Venous Thromboembolism in the Outpatient Versus the Inpatient Setting Among U. S. Cancer Patients. Blood. 2011;118: Abstract 674.

перевешивать риск осложнений, связанный с антикоагулянтной терапией. Прежде всего следует оценить наличие ФР. К настоящему времени разработано множество моделей по оценке риска. Для амбулаторных пациентов, получающих химиотерапию, риск ВТЭ можно рассчитать по шкале Khorana (табл. 3). Факторы риска ВТЭ, использованные в данной модели, изучались в случайно отобранной когорте (n=2701) амбулаторных пациентов с раком, которым проводилась химиотерапия. Модель риска была подтверждена в независимой когорте из 1365 пациентов того же исследования. В результате получено 5 переменных с высокой предсказательной способностью. Наличие 3 баллов и выше свидетельствует о высоком риске ВТЭ, и проведение тромбопрофилактики у этой категории пациентов оправдано. Однако данная шкала показала низкую чувствительность. Авторы отмечали, что только у 35,7% пациентов с диагностированным ВТЭ значение шкалы Khorana соответствовало высокому риску, и лишь у 6,7% пациентов, имевших 3 балла (высокий риск), впоследствии развилась ВТЭ [36].

Позже данная модель была дополнена внедрением двух дополнительных биомаркеров – D-димера и растворимого Р-селектина, показавших высокую прогностическую ценность (шкала Vienna CAT). Согласно этой модели пациенты с 5 баллами и более имеют 35%-й риск развития ВТЭ в пределах 6 месяцев после диагностирования рака [37]. Также было отмечено, что большинство пациентов с онкологическими заболеваниями имеют дефицит массы тела и такой параметр, как ИМТ, в шкале Khorana утрачивает свое значение. В связи с этим была создана шкала CONCO, в которой ИМТ заменен на перформанс-статус по классификации ВОЗ [38]. В недавнем проспективном исследовании сравнивалась прогностическая способность приведенных шкал [39]. Для шкалы Khorana риск развития ВТЭ в течение 6 месяцев составил для низкого и высокого риска 6,7 и 7,0% соответственно, для шкалы CONCO – 6,3 и 7,5% соответственно. Несколько лучше показала себя шкала Vienna CAT (5,8 и 9,7% соответственно). Необходимы дальнейшие исследования для получения новых более точных инструментов для прогноза ВТЭ у пациентов с раковыми опухолями.

Профилактика тромбоза на фоне хирургического лечения

Профилактика ВТЭ показана всем больным со злокачественными заболеваниями, которым планируется хирургическое лечение. В зависимости от риска тромбоза и кровотечений применяют фармакологический и/или механический методы тромбопрофилактики. В любом случае всем пациентам показана ранняя активизация. Перед проведением оперативного вмешательства рекомендовано дуплексное сканирование вен нижних

Таблица 2. Химиопрепараты, ассоциированные с развитием тромбоза, адаптировано из [30]

Лекарственный препарат	Частота применения	Частота случаев тромбоза, %
Алкилирующие препараты. Цисплатин	+++	8,5–16,7
Ингибиторы ангиогенеза. Леналидомид Талидомид	+++ ++	3–75 1–58
Ингибиторы гистондеацетилазы. Вориностат	++++	4,7–8,0
Ингибиторы, блокирующие фактор роста (VEGF). Бевацизумаб	+++	6,0–15,1
Ингибиторы mTOR. Эверолимус	++++	1–4
Ингибиторы тирозинкиназы. Акситиниб Дабрафениб Эрлотиниб Нилотиниб Пазопаниб Сунитиниб Траметиниб	++++ ++++ ++++ ++++ ++++ ++++ ++++	3 7 3,9–11,0 1–10 1–5 3 7

Таблица 3. Оценка риска ВТЭ у онкологических больных, получающих химиотерапию (шкала Khorana), адаптировано из [36]

Характеристика пациента		Баллы
Локализация первичного рака		
Очень высокий риск – рак желудка, поджелудочной железы		2
Высокий риск – рак легких, лимфома, опухоли женской репродуктивной системы, мочевого пузыря, яичек		1
Количество тромбоцитов до начала терапии $\geq 350 \times 10^9 / \text{л}$		1
Содержание лейкоцитов в крови $> 11 \times 10^9 / \text{л}$		1
Гемоглобин $< 100 \text{ г/л}$ и/или использование препаратов, стимулирующих эритропоэз		1
Ожирение (ИМТ $> 35 \text{ кг/м}^2$)		1
Баллы	Категория риска	Риск ВТЭ
0	низкая	0,8–3,0%
1–2	средняя	1,8–8,4%
≥ 3	высокая	7,1–41%

конечностей для исключения бессимптомного тромбоза глубоких вен. Антикоагулянтная терапия показана при лапаротомии, лапароскопии или торакокопии длительностью более 30 мин. Однако при наличии дополнительных факторов следует рассмотреть назначение антикоагулянтов также при менее длительных процедурах.

Для профилактики ВТЭ у хирургических пациентов рекомендовано применение НМГ или нефракциониро-

ванного гепарина (НФГ) в профилактических дозах (класс рекомендаций 1А). Нет данных, позволяющих сделать однозначный вывод о преимуществе какого-либо НМГ, в том числе о преимуществе фондапаринукса над НМГ и НМГ над НФГ. Начинать введение следует за 2–12 ч до операции и продолжать в течение не менее 7–10 дней. Увеличение сроков тромбопрофилактики вплоть до 4 недель следует рассмотреть для пациентов после большого оперативного вмешательства (на органах брюшной полости, малого таза) с высоким риском ВТЭ и низким риском кровотечения (класс рекомендаций 1В). Механические методы профилактики (компрессионный трикотаж, перемежающаяся пневматическая компрессия) не рекомендованы при отсутствии фармакологической профилактики, за исключением случаев, когда есть противопоказания к антикоагулянтам (класс рекомендаций 2В) [4, 35].

Профилактика тромбоза при госпитализации

Госпитализация для онкологических пациентов, как известно, является ФР ВТЭ. Поэтому для профилактики ВТЭ у всех госпитализированных пациентов со злокачественным заболеванием и сниженной мобильностью рекомендовано применение НМГ, НФГ или фондапаринукса (класс рекомендаций 1В). Прямые оральные антикоагулянты в данном случае не показаны. Антикоагулянтную терапию следует проводить в течение всего срока госпитализации [35].

Профилактика тромбоза, ассоциированного с применением центральных венозных катетеров

Применение антикоагулянтов с целью профилактики катетер-индуцированных тромбозов не показано. Венозный катетер следует устанавливать в яремную вену справа, его дистальный конец должен быть расположен на стыке верхней полой вены и правого предсердия (класс рекомендаций 1B). Адекватный контроль за состоянием катетера, промывка, уход и своевременная замена – лучшие способы профилактики тромбоза центральных вен [35].

Лечение тромботических осложнений у онкологических пациентов

При подтвержденной ВТЭ показано назначение парентеральных антикоагулянтов на срок до 3–6 месяцев (класс рекомендаций 1A), предпочтительнее НМГ (класс рекомендаций 1B), могут быть также рекомендованы НФГ и фондапаринукс (класс рекомендаций 2b). Спустя 3–6 месяцев вопрос о прекращении или продолжении антикоагулянтной терапии (НМГ/НФГ, варфарин или прямые пероральные антикоагулянты) должен решаться индивидуально в зависимости от соотношения риск/польза, переносимости, предпочтений пациента и активности рака [4, 35].

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Трипликсам®

[illegible]

* Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

АО «Сервье»
125047, РФ, Москва, ул. Лесная, д. 7
Тел.: +7 (495) 937-07-00, факс: +7 (495) 937-07-01
www.servier.ru

Таблица 4. Профилактические и терапевтические дозы антикоагулянтов для профилактики и лечения ВТЭ у онкологических пациентов, адаптировано из [3]

Профилактические дозы	Терапевтические дозы
<ul style="list-style-type: none"> – НФГ 5000 ЕД каждые 8–12 ч п/к (7500 ЕД каждые 8 ч п/к*) – эноксапарин 40 мг 1 раз/сутки п/к (40 мг 1 раз/сутки каждые 12 ч п/к*) – дальтепарин 5000 ЕД 1 раз/сутки п/к (7500 ЕД 1 раз/сутки п/к*) – фондапаринукс 2,5 мг 1 раз/сутки п/к (5 мг 1 раз/сутки п/к*) 	<ul style="list-style-type: none"> – НФГ 80 ЕД/кг в/в однократно, затем 18 ЕД/кг/ч, АЧТВ в 2,0–2,5 выше нормы – НФГ 333 ЕД/кг п/к однократно, затем 250 ЕД/кг каждые 12 ч – эноксапарин 1 мг/кг каждые 12 ч п/к** – дальтепарин 200 ЕД/кг 1 раз/сутки п/к – фондапаринукс 5 мг/сутки (вес <50 кг), 7,5 мг (50–100 кг), 10 мг (>100 кг)

П/к – подкожно; в/в – внутривенно, НФГ – нефракционированный гепарин, ЕД – единиц.

* – при индексе массы тела >40 кг/м²; ** – при количестве тромбоцитов 25–50×10⁹/л – эноксапарин 0,5 мг/кг каждые 12 ч.

Низкомолекулярные гепарины предпочтительнее варфарина для лечения ВТЭ у пациентов с онкологическим заболеванием. Мета-анализ рандомизированных клинических исследований показал, что у онкологических пациентов НМГ превосходят варфарин в снижении риска рецидива ВТЭ при отсутствии достоверных различий по частоте кровотечений и смертности [40]. Недавний анализ показал также преимущество НМГ над НФГ в отношении снижения смертности в первые 3 месяца лечения, в то время как частота повторной ВТЭ была сопоставима [41].

Текущие данные о применении прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) ограничиваются анализом подгруппы пациентов с раком в рамках крупных исследований, сравнивающих эти препараты со стандартной терапией – НМГ/варфарином. В исследовании EINSTEIN [42] с участием 597 пациентов с раком был изучен ривароксабан (15 мг 2 раза/день 3 недели, затем 20 мг в день). Дабигатран (НМГ/НФГ в течение 5 дней, затем дабигатран 150 мг 2 раза/день) был оценен в исследовании RE-COVER [43], которое включало 335 больных раком. В AMPLIFY [44], где сравнивали апиксабан (10 мг 2 раза/день, затем 5 мг 2 раза/день) со стандартной терапией, 534 пациента имели диагностированный рак. Исследование HOKUSAI-VTE с исследованием эдоксабана включало 771 пациента с раком [45]. В целом в этих исследованиях не было никаких различий в отношении рецидива ВТЭ или кровотечений между ПОАК и НМГ/варфарином в данной категории пациентов. С другой стороны, не получено и отрицательных результатов применения ПОАК для лечения ВТЭ у онкологических больных, что свидетельствует о возможности их применения.

Согласно рекомендациям [4, 35] ПОАК для лечения ВТЭ могут быть рекомендованы пациентам со стабильным течением онкологического заболевания, не получающим противоопухолевую терапию, а также пациентам, имеющим ограничения для приема АВК. Данные препараты относят к терапии второй линии. В настоящее время доступны: прямой ингибитор тромбина

(дабигатран) и ингибиторы фактора Ха (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан). Следует учитывать лекарственные взаимодействия ПОАК с химиотерапевтическими препаратами. Например, ингибиторы тирозинкиназы и гормональная терапия блокируют Р-гликопротеин и СYP3A4, а доксорубин, винбластин и дексаметазон, наоборот, индуцируют, что может привести к ослаблению ответа на химиотерапию и повышению риска кровотечения за счет изменения концентрации антикоагулянтов в сыворотке крови [46]. Серьезным ограничением к приему ПОАК у больных раком может стать частая рвота (до 50% больных имеют данный симптом), снижающая всасывание препарата и ограничивающая его действие.

Следует отметить, что при наличии злокачественного новообразования даже на фоне адекватной антикоагулянтной терапии могут быть рецидивы ВТЭ. В случае, если рецидив ВТЭ произошел на фоне приема АВК, то рекомендован переход с АВК на НМГ, если на фоне НМГ – увеличение дозы НМГ на 20–25%. При неэффективности антикоагулянтной терапии или при наличии противопоказаний к ней возможно рассмотреть вопрос об имплантации кава-фильтра. После имплантации кава-фильтра, в случае отсутствия противопоказаний к антикоагулянтной терапии, рекомендовано ее продолжить [35]. Однако клиническая выгода кава-фильтра в настоящее время подвергается сомнению [47]. Имплантация кава-фильтра для первичной профилактики ВТЭ не показана [35].

Учитывая высокий риск рецидива ВТЭ у онкологических пациентов, сроки лечения необходимо рассматривать индивидуально в зависимости от курбельности рака, риска кровотечения, ожидаемой продолжительности жизни и дополнительных ФР. Антитромботическую терапию следует продолжать до окончания противоопухолевого лечения, достижения ремиссии, а также при наличии немодифицируемых ФР. В случае катетер-индуцированного тромбоза антикоагулянтную терапию проводят до удаления катетера, продолжительность лечения должна быть не менее 3 месяцев [4, 24].

Вопрос о проведении тромболиза следует рассматривать индивидуально. Необходимо учитывать риск кровотечений, локализацию опухоли (избегать назначения при опухоли или метастазах в головном мозге) [35].

При тромбозах атипичных локализаций, остром тромбозе печенной вены, портальной, селезеночной или брыжеечных вен давностью ≤ 8 недель рекомендовано проведение антикоагулянтной терапии по принципам, описанным выше. При хроническом тромбозе давностью более 8 недель следует оценить соотношение риск/польза антикоагулянтной терапии, нарушение функции внутренних органов [4].

В случае артериального тромбоза (ИМ или инсульта) лечение должно проводиться в соответствии с действующими рекомендациями под контролем кардиоонкологической команды, требуется более строгий учет ФР как тромбоза, так и кровотечения, а при необходимости дополнительное исследование на предмет тромбофилии [48].

Для профилактики и лечения тромбоза у онкологических пациентов используют стандартные схемы назначения антикоагулянтов (табл. 4).

Заключение

Рак является основным независимым ФР ВТЭ, которая, в свою очередь, ассоциируется с увеличением

смертности у онкобольных. Онкологический процесс сам по себе активирует свертывающую систему крови, вызывает повреждение эндотелия, методы лечения рака и хирургическая операция также повышают риск венозного тромбоза. Частота симптомных и бессимптомных тромбозов неуклонно растет у этих пациентов, и они имеют склонность к рецидивированию. В то же время у больных раком отмечается и повышенная кровоточивость, что вызывает сложности в ведении таких пациентов. Несмотря на проводимые клинические исследования, наличие рекомендаций, остается много вопросов в отношении патофизиологии тромбообразования при онкологических заболеваниях, прогноза, а также профилактики и лечения тромбоза. Особую сложность представляет первичная профилактика тромбоза у амбулаторных пациентов, получающих противоопухолевое лечение. Применение ПОАК у онкологических больных также требует оценки в рандомизированных клинических исследованиях. Если эффективность этих препаратов будет доказана, такое лечение может улучшить качество жизни и, возможно, прогноз пациентов с раком.

Авторы заявляют

об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

- Piccioli A, Prandoni P. Idiopathic venous thromboembolism as a first manifestation of cancer. *Haemostasis*. 2001;31 Suppl 1:37–9. PMID:11990473
- Trousseau A. *Phlegmasia alba dolens*. Clinique medicale de l'Hotel-Dieu de Paris. 2nd ed. -Paris: Ballière; 1865. 878 p.
- Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2007;5 (3):632–4. DOI:10.1111/j. 1538–7836.2007.02374. x
- Streiff MB, Holmstrom B, Ashrani A, Bockenstedt PL, Chesney C, Eby C et al. Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 1.2015. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015;13 (9):1079–95. PMID:26358792
- Rak J, Yu JL, Luyendyk J, Mackman N. Oncogenes, Trousseau Syndrome, and Cancer-Related Changes in the Coagulome of Mice and Humans. *Cancer Research*. 2006;66 (22):10643–6. DOI:10.1158/0008–5472. CAN-06–2350
- Gupta PK, Charan VD, Kumar H. Cancer related thrombophilia: clinical importance and management strategies. *J Assoc Physicians India*. 2005;53:877–82. PMID:16459532
- Rickles FR. Mechanisms of cancer-induced thrombosis in cancer. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2006;35 (1–2):103–10. DOI:10.1159/000093551
- Riedl J, Hell L, Kaider A, Koder S, Marosi C, Zielinski C et al. Association of platelet activation markers with cancer-associated venous thromboembolism. *Platelets*. 2016;27 (1):80–5. DOI:10.3109/09537104.2015.1041901
- Ay C, Simanek R, Vormittag R, Dunkler D, Alguet G, Koder S et al. High plasma levels of soluble P-selectin are predictive of venous thromboembolism in cancer patients: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Blood*. 2008;112 (7):2703–8. DOI: 10.1182/blood-2008-02-142422
- Simanek R, Vormittag R, Ay C, Alguet G, Dunkler D, Schwarzingner I et al. High platelet count associated with venous thromboembolism in cancer patients: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010;8 (1):114–20. DOI:10.1111/j. 1538–7836.2009.03680. x
- Meikle CKS, Kelly CA, Garg P, Wuescher LM, Ali RA, Worth RG. Cancer and Thrombosis: The Platelet Perspective. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* [Internet]. 2017 [cited 2018];4. DOI:10.3389/fcell. 2016.00147
- Ji W, Chen J, Mi Y, Wang G, Xu X, Wang W. Platelet-activating factor receptor activation promotes prostate cancer cell growth, invasion and metastasis via ERK1/2 pathway. *International Journal of Oncology*. 2016;49 (1):181–8. DOI:10.3892/ijo. 2016.3519
- Rak J, Millsom C, May L, Klement P, Yu J. Tissue Factor in Cancer and Angiogenesis: The Molecular Link between Genetic Tumor Progression, Tumor Neovascularization, and Cancer Coagulopathy. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2006;32 (01):054–70. DOI:10.1055/s-2006-933341
- Yu JL. Oncogenic events regulate tissue factor expression in colorectal cancer cells: implications for tumor progression and angiogenesis. *Blood*. 2005;105 (4):1734–41. DOI:10.1182/blood-2004-05-2042
- Rong Y, Post DE, Pieper RO, Durden DL, Van Meir EG, Brat DJ. PTEN and Hypoxia Regulate Tissue Factor Expression and Plasma Coagulation by Glioblastoma. *Cancer Research*. 2005;65 (4):1406–13. DOI:10.1158/0008–5472. CAN-04–3376
- Lecumberri R, Marqués M, Panizo E, Alfonso A, García-Mouriz A, Gil-Bazo I et al. High incidence of venous thromboembolism despite electronic alerts for thromboprophylaxis in hospitalised cancer patients. *Thrombosis and Haemostasis*. 2013;110 (07):184–90. DOI:10.1160/TH13-02-0131
- Menapace LA, Peterson DR, Berry A, Sousou T, Khorana AA. Symptomatic and incidental thromboembolism are both associated

- with mortality in pancreatic cancer. *Thrombosis and Haemostasis*. 2011;106 (08):371–8. DOI:10.1160/TH10-12-0789
18. O'Connell CL, Boswell WD, Duddalwar V, Caton A, Mark LS, Vigen C et al. Unsuspected Pulmonary Emboli in Cancer Patients: Clinical Correlates and Relevance. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24 (30):4928–32. DOI:10.1200/JCO.2006.06.5870
19. Kuenen BC, Rosen L, Smit EF, Parson MRN, Levi M, Ruijter R et al. Dose-Finding and Pharmacokinetic Study of Cisplatin, Gemcitabine, and SU5416 in Patients With Solid Tumors. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20 (6):1657–67. DOI:10.1200/JCO.2002.20.6.1657
20. Saphner T, Tormey DC, Gray R. Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 1991;9 (2):286–94. DOI:10.1200/JCO.1991.9.2.286
21. Aronson D, Brenner B. Arterial thrombosis and cancer. *Thrombosis Research*. 2018;164: S23–8. DOI:10.1016/j.thromres.2018.01.003
22. Ewer MS, Glück S. A woman's heart: The impact of adjuvant endocrine therapy on cardiovascular health. *Cancer*. 2009;115 (9):1813–26. DOI:10.1002/cncr.24219
23. Prandoni P. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*. 2002;100 (10):3484–8. DOI:10.1182/blood-2002-01-0108
24. Zamorano JL, Lancellotti P, Muñoz DR, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Kardiologia Polska*. 2016;74 (11):1193–233. DOI:10.5603/KP.2016.0156
25. Königsbrügge O, Pabinger I, Ay C. Risk factors for venous thromboembolism in cancer: novel findings from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Thrombosis Research*. 2014;133: S39–43. DOI:10.1016/S0049-3848 (14) 50007-2
26. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of Venous Thromboembolism and Its Effect on Survival Among Patients With Common Cancers. *Archives of Internal Medicine*. 2006;166 (4):458. DOI:10.1001/archinte.166.4.458
27. Falanga A, Marchetti M, Russo L. Venous thromboembolism in the hematologic malignancies: Current Opinion in Oncology. 2012;24 (6):702–10. DOI:10.1097/CCO.0b013e3283592331
28. Blom JW, Vanderschoot JPM, Oostindier MJ, Osanto S, Van Der Meer FJM, Rosendaal FR. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66329 cancer patients: results of a record linkage study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2006;4 (3):S29–35. DOI:10.1111/j.1538-7836.2006.01804.x
29. Khorana AA, Connolly GC. Assessing Risk of Venous Thromboembolism in the Patient With Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27 (29):4839–47. DOI:10.1200/JCO.2009.22.3271
30. Chang H-M, Okwuosa TM, Scarabelli T, Moudgil R, Yeh ETH. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70 (20):2552–65. DOI:10.1016/j.jacc.2017.09.1095
31. Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, Scarpa RM, Tonelli F, Bonizzoni E et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Ann Surg*. 2006;243 (1):89–95. PMID:16371741
32. Tesselaar MET, Ouwkerk J, Nooy MA, Rosendaal FR, Osanto S. Risk factors for catheter-related thrombosis in cancer patients. *European Journal of Cancer*. 2004;40 (15):2253–9. DOI:10.1016/j.ejca.2004.06.023
33. Ay C, Vormittag R, Dunkler D, Simanek R, Chiriac A-L, Drach J et al. D-Dimer and Prothrombin Fragment 1 + 2 Predict Venous Thromboembolism in Patients With Cancer: Results From the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27 (25):4124–9. DOI:10.1200/JCO.2008.21.7752
34. Thaler J, Ay C, Mackman N, Bertina RM, Kaider A, Marosi C et al. Microparticle-associated tissue factor activity, venous thromboembolism and mortality in pancreatic, gastric, colorectal and brain cancer patients: MP-TF activity, VTE and mortality in cancer. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2012;10 (7):1363–70. DOI:10.1111/j.1538-7836.2012.04754.x
35. Farge D, Bounameaux H, Brenner B, Cajfinger F, Debourdeau P, Khorana AA et al. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *The Lancet Oncology*. 2016;17 (10):e452–66. DOI:10.1016/S1470-2045 (16) 30369-2
36. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008;111 (10):4902–7. DOI:10.1182/blood-2007-10-116327
37. Ay C, Dunkler D, Marosi C, Chiriac A-L, Vormittag R, Simanek R et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood*. 2010;116 (24):5377–82. DOI:10.1182/blood-2010-02-270116
38. van Es N, Di Nisio M, Cesarman G, Kleijman A, Otten H-M, Mahé I et al. Comparison of risk prediction scores for venous thromboembolism in cancer patients: a prospective cohort study. *Haematologica*. 2017;102 (9):1494–501. DOI:10.3324/haematol.2017.169060
39. van Es N, Franke VF, Middeldorp S, Wilmsink JW, Büller HR. The Khorana score for the prediction of venous thromboembolism in patients with pancreatic cancer. *Thrombosis Research*. 2017;150:30–2. DOI:10.1016/j.thromres.2016.12.013
40. Akl EA, Kahale LA, Barba M, Neumann I, Labedi N, Terrenato I et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Gynaecological, Neuro-oncology and Orphan Cancer Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 2014 [cited 2018]; DOI:10.1002/14651858. CD006650. pub4
41. Hakoum MB, Kahale LA, Tsoikian IG, Matar CF, Yosuco VE, Terrenato I et al. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in people with cancer. *Cochrane Gynaecological, Neuro-oncology and Orphan Cancer Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 2018 [cited 2018]; DOI:10.1002/14651858. CD006649. pub7
42. Prins MH, Lensing AW, Bauersachs R, van Bellen B, Bounameaux H, Brighton TA 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. *Thrombosis Journal*. 2013;11 (1):21. DOI:10.1186/1477-9560-11-21
43. Schulman S, Goldhaber SZ, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H et al. Treatment with dabigatran or warfarin in patients with venous thromboembolism and cancer. *Thrombosis and Haemostasis*. 2015;114 (07):150–7. DOI:10.1160/TH14-11-0977
44. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Gallus AS, Lee TC, Pak R et al. Oral apixaban for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: results from the AMPLIFY trial. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2015;13 (12):2187–91. DOI:10.1111/jth.13153
45. Raskob GE, van Es N, Segers A, Angchaisuksiri P, Oh D, Boda Z et al. Edoxaban for venous thromboembolism in patients with cancer: results from a non-inferiority subgroup analysis of the Hokusai-VTE randomised, double-blind, double-dummy trial. *The Lancet Haematology*. 2016;3 (8):e379–87. DOI:10.1016/S2352-3026 (16) 30057-6
46. Lee AYY, Carrier M. Treatment of cancer-associated thrombosis: perspectives on the use of novel oral anticoagulants. *Thrombosis Research*. 2014;133: S167–71. DOI:10.1016/S0049-3848 (14) 50027-8
47. Barginear MF, Gralla RJ, Bradley TP, Ali SS, Shapira I, Greben C et al. Investigating the benefit of adding a vena cava filter to anticoagulation with fondaparinux sodium in patients with cancer and venous thromboembolism in a prospective randomized clinical trial. *Supportive Care in Cancer*. 2012;20 (11):2865–72. DOI:10.1007/s00520-012-1413-z
48. Villemur B, Payraud E, Seetha V, De Angelis M-P, Magne JL, Perrenou D et al. Thromboses itératives de pontages artériels et cancer: à propos de trois cas. *Journal des Maladies Vasculaires*. 2014;39 (1):14–7. DOI:10.1016/j.jmv.2013.09.003