



Оригинальная статья / Original article

Характеристика пациентов с активным онкологическим процессом и венозными тромбозмболическими осложнениями, получающих курс химиотерапии (по данным реальной клинической практики ГБУЗ «МГОБ №62 ДЗМ»)

Ю.А. Федоткина¹, <https://orcid.org/0000-0002-4562-1471>, juliafedotkina@mail.ruО.О. Фролкова², <https://orcid.org/0000-0002-0900-2331>, olga.o.frolkova@yandex.ruД.Ю. Каннер², <https://orcid.org/0000-0002-0649-6452>, KannerDY@zdrav.mos.ruА.А. Калыгин², <https://orcid.org/0000-0003-4539-0009>, kalygin.onc@mail.ruЕ.П. Панченко¹, <https://orcid.org/0000-0002-1174-2574>, lizapanchenko@mail.ru¹ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а² Московская городская онкологическая больница №62; 143423, Россия, Московская область, Красногорский район, пос. Истра, д. 27, стр. 1–26

Резюме

Введение. В структуре смертности онкобольных на тромбозмболию легочной артерии (ТЭЛА) приходится около 10%, что является второй по частоте причиной смерти.

Цель исследования. На основе ретроспективного анализа медицинской документации МГОБ №62 за период с 01.2018 по 04.2020 г. найти и охарактеризовать пациентов с активным раком и ВТЭО, получающих химиотерапию (ХТ).

Материалы и методы. Были проанализированы случаи лечения 3 912 пациентов, получавших циклические курсы ХТ в отделениях МГОБ №62. Были отобраны 227 (5,8%) пациентов, у которых течение основного заболевания осложнилось ВТЭО. Локализация первичной опухоли, n (%): желудок – 37 (16,3); толстая и прямая кишка – 36 (15,9); матка, шейка матки, яичники – 31 (13,7); легкие – 23 (10,1); почки, мочеточники и мочевого пузыря, яички – 19 (8,4); поджелудочная железа – 18 (7,9); мягкие ткани – 14 (6,2); молочная железа – 13 (5,7); лимфома, миелома – 8 (3,5); опухоли лор-органов – 7 (3); другие – 21 (9,3).

Результаты. Сумма баллов по шкале Khorana < 3 отмечалась у большинства пациентов – 176 (77,5%), ≥ 3 баллов по шкале Khorana – у 51 (22,5%) пациента, что соответствует высокому тромботическому риску. Умерли 29 (12,7%) пациентов. Оценка причин смерти, по мнению лечащих врачей: 16 пациентов – от ТЭЛА, из них у 13 (81%) сумма баллов по шкале Khorana < 3 баллов; у 13 пациентов причина смерти – прогрессирование онкологического заболевания.

Выводы. Чаще всего ВТЭО возникали у больных раком ЖКТ (32,2%) и раком МПС (22,1%). Половина (54,5%) ВТЭО возникали в первые 3 мес. ХТ. Шкала Khorana несовершенна в реальной клинической практике (только 22,5% больных с верифицированным ВТЭО имели высокий тромботический риск, а 81% больных, умерших от ТЭЛА, имели низкий и средний риск ВТЭО).

Ключевые слова: рак-ассоциированные венозные тромбозы, стратификация риска развития рак-ассоциированных тромбозов, медикаментозная тромбопрофилактика, антикоагулянтная терапия, химиотерапия

Для цитирования: Федоткина Ю.А., Фролкова О.О., Каннер Д.Ю., Калыгин А.А., Панченко Е.П. Характеристика пациентов с активным онкологическим процессом и венозными тромбозмболическими осложнениями, получающих курс химиотерапии (по данным реальной клинической практики ГБУЗ «МГОБ №62 ДЗМ»). *Атеротромбоз*. 2021;11(2):44–54. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-2-44-54>.

Конфликт интересов: для проведения исследования был получен грант от компании Pfizer. Компания Pfizer не принимала участие в сборе, обработке и анализе данных, а также в написании данной статьи. Мнение авторов может отличаться от мнения компании Pfizer.

Characteristics of patients with active cancer and venous thromboembolic complications receiving a chemotherapy treatment cycle (according to the 'real-life' clinical practice of Publicly Funded Health Facility: Moscow City Oncology Hospital No. 62 of Moscow Healthcare Department)

Julia A. Fedotkina¹, <https://orcid.org/0000-0002-4562-1471>, juliafedotkina@mail.ruOlga O. Frolkova², <https://orcid.org/0000-0002-0900-2331>, olga.o.frolkova@yandex.ruDmitry Yu. Kanner², <https://orcid.org/0000-0002-0649-6452>, KannerDY@zdrav.mos.ruAndrey A. Kalygin², <https://orcid.org/0000-0003-4539-0009>, kalygin.onc@mail.ruElizaveta P. Panchenko¹, <https://orcid.org/0000-0002-1174-2574>, lizapanchenko@mail.ru

¹ National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia

² Moscow City Oncological Hospital No. 62; 27, Bldg. 1–26, Settlement Istra, Krasnogorsky District, Moscow Region, 143423, Russia

Abstract

Introduction. Pulmonary embolism (PE) accounts for about 10% in the mortality pattern among cancer patients, which is the second most frequent cause of death.

Aim. To identify and characterize patients with active cancer and VTEC receiving chemotherapy (CT) based on the retrospective review of medical records provided by Moscow City Oncology Hospital No. 62 (MCOH No. 62) for the period from 01.2018 to 04.2020.

Materials and methods. Medical records of 3,912 patients receiving chemotherapy treatment cycles in the departments of MCOH No. 62 were reviewed. 227 (5.8%) patients in whom the underlying disease course was complicated by VTEC were selected. Sites of primary tumours, n (%): stomach – 37 (16.3); colon and rectum – 36 (15.9); uterus, cervix, ovaries – 31 (13.7); lungs – 23 (10.1); kidneys, ureters and bladder, testicles – 19 (8.4); pancreas – 18 (7.9); soft tissues – 14 (6.2); mammary gland – 13 (5.7); lymphoma, myeloma – 8 (3.5); Ear Nose Throat (ENT) tumours – 7 (3); others – 21 (9.3).

Results. The majority of patients (176 (77.5%)) had a sum Khorana score <3, 51 (22.5%) patients had Khorana scores ≥ 3, which corresponds to a high thrombotic risk. 29 (12.7%) patients died. The hospital physicians assessed the causes of death as follows: 16 patients died from pulmonary embolism, of which 13 (81%) had a sum Khorana score <3; 13 patients died due to progression of cancer.

Conclusions. VTEC most commonly occurred in patients with gastrointestinal cancer (32.2%) and genito-urinary system cancer (22.1%). Half (54.5%) of VTEC occurred in the first 3 months of chemotherapy treatment. The Khorana scale is non-perfect in 'real-life' clinical practice (only 22.5% of patients with verified VTEC had a high thrombotic risk, and 81% of patients who died due to PE had low and medium risk of VTEC).

Keywords: cancer-associated venous thrombosis, stratification of the risk of cancer-associated thrombosis, drug thromboprophylaxis, anticoagulant therapy for venous thromboembolic complications, chemotherapy and the risk of venous thromboembolic complications

For citation: Fedotkina J.A., Frolkova O.O., Kanner D.Yu., Kalygin A.A., Panchenko E.P. Characteristics of patients with active cancer and venous thromboembolic complications receiving a chemotherapy treatment cycle (according to the 'real-life' clinical practice of Publicly Funded Health Facility: Moscow City Oncology Hospital No. 62 of Moscow Healthcare Department). *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2021;11(2):44–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-2-44-54>.

Conflict of interest: We have received a grant for our research from Pfizer. Pfizer was not involved in data collection, processing and analysis or in writing this article. Authors' opinion may differ from that of Pfizer.

ВВЕДЕНИЕ

Рак и венозные тромбоемболические осложнения (ВТЭО) тесно взаимосвязаны. В структуре смертности онкобольных на тромбоемболию легочной артерии (ТЭЛА) приходится около 10%, что, наряду с инфекциями, является второй по частоте причиной смерти. Из всех больных, страдающих ВТЭО, онкологические болезни составляют до 20%, из них около 13% – это больные, получающие химиотерапию [1]. По данным регистра GARFIELD-VTE, отследившего в течение одного года судьбу больных с недавно возникшим ВТЭО, причиной смерти в половине случаев оказался рак [2].

Кроме стандартных факторов риска ВТЭО (возраст, пол, наличие сопутствующих заболеваний и тромбофилий), у пациента со злокачественным новообразованием (ЗНО) имеются факторы риска ВТЭО, связанные с особенностью опухоли, включая локализацию, гистологическую характеристику, стадию

заболевания; связанные с лечением, предполагающим, как правило, большой объем хирургического вмешательства, сопровождающегося массивным выбросом тканевого фактора, запускающего каскад свертывания крови. Также к факторам риска следует отнести и длительную иммобилизацию пациента в послеоперационном периоде, специфическую терапию рака, включающую химиотерапию (ХТ), иммунотерапию, применение препаратов, стимулирующих эритропоэз, а также установку «портов» и центральных венозных катетеров [3].

Обязательная профилактика ВТЭО у больных активным раком проводится низкомолекулярными гепаринами (НМГ) в период госпитализации, до и после операции. Современные руководства не рекомендуют рутинную медикаментозную тромбопрофилактику онкологическим больным, которые получают курс ХТ в амбулаторных условиях [4, 5]. Именно поэтому для уменьшения

времени и последствий ВТЭО важно определить популяцию онкологических больных с самым высоким риском ВТЭО, в которой можно ожидать самую большую пользу от тромбопрофилактики.

Современные представления о риске ВТЭО у получающих ХТ базируются на факторах риска, включенных в шкалу Khorana (табл. 1) [6]. Высоким риском считается величина ≥ 3 баллов, что является основанием для назначения медикаментозной тромбопрофилактики.

Российская статистика количества ВТЭО в стационарах онкологического профиля крайне малочисленна. Задачами настоящего исследования является оценка частоты встречаемости

ВТЭО, а также сбор и анализ данных по методам профилактики и лечения ВТЭО у онкологических пациентов в условиях рутинной медицинской практики.

Цель исследования: на основе ретроспективного анализа медицинской документации МГОБ №62 за период с 01.2018 по 04.2020 г. найти и охарактеризовать пациентов с активным раком, получающих ХТ, у которых течение основного заболевания осложнилось развитием ВТЭО.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были проанализированы истории болезни 3 912 пациентов, получавших циклические курсы ХТ в отделениях МГОБ №62 с 1.01.2018

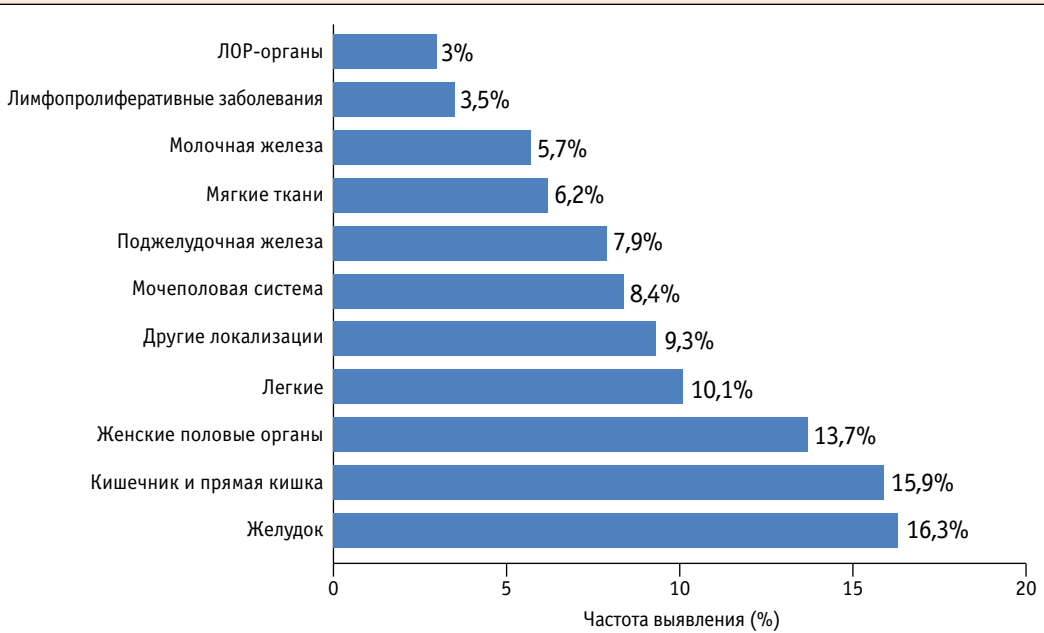
ТАБЛИЦА 1. Оценка риска ВТЭО для принятия решения о проведении тромбопрофилактики у амбулаторных больных с активным ЗНО, получающих курс химиотерапии [6]
TABLE 1. VTEC risk assessment to decide on thromboprophylaxis in outpatients with cancer, receiving a chemotherapy cycle [6]

Факторы риска	Баллы
Локализация опухоли	
Очень высокий риск (желудок, поджелудочная железа)	2
Высокий риск (легкие, лимфома, кровь, яички, яичники, матка)	1
Количество тромбоцитов в крови перед началом ХТ $\geq 350\ 000/\text{мл}^3$	1
Уровень гемоглобина менее 10 г/дл или использование эритропоэтинов	1
Количество лейкоцитов в крови перед началом ХТ $> 11\ 000/\text{мл}^3$	1
Ожирение (индекс массы тела выше 35 кг/м ²)	1
Высокий риск ВТЭО	сумма баллов ≥ 3
Средний риск ВТЭО	сумма баллов 1–2
Низкий риск ВТЭО	сумма баллов 0

ТАБЛИЦА 2. Клиническая характеристика пациентов
TABLE 2. Clinical characteristics of the patients

Параметры	Значение
Количество пациентов, n	227
Мужчин, n	95 (41,8%)
Женщин, n	132 (58,2%)
Возраст, Me (min–max), лет	62 (22–91)
ИМТ кг/м ² , Me (min–max)	26,62 (17–45)
Наличие метастатического поражения, n (%)	107 (47,1%)
Стадии роста опухоли, n (%):	
T1	25 (11)
T2	45 (19,8)
T3	80 (35,2)
T4	55 (24,2)
Нет данных	22 (9,7)
Хирургическое лечение, n	117 (51,5%)
Д-димер, Me (min–max), нг/мл	2220 (210–47 220)
Гемоглобин ≤ 100 г/л, n (%)	59 (28,5%)
Тромбоциты $\geq 350 \times 10^9/\text{л}$, n (%)	28 (13,5%)
Лейкоциты $> 11 \times 10^9/\text{л}$, n (%)	47 (22,7%)

РИСУНОК 1. Характеристика локализации первичной опухоли, n (%)
FIGURE 1. Characteristics of sites of primary tumour, n (%)



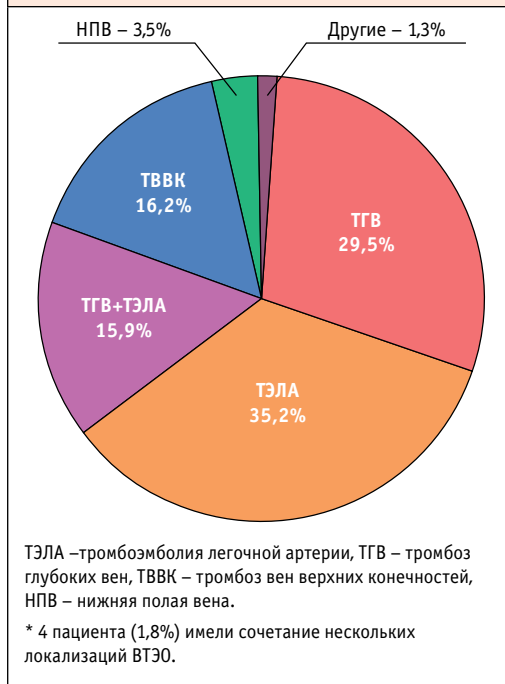
Желудок – 37 (16,3); толстая и прямая кишка – 36 (15,9); матка, шейка матки, яичники – 31 (13,7); легкие – 23 (10,1); почки, мочеточники и мочевого пузыря, яички – 19 (8,4); поджелудочная железа – 18 (7,9); мягкие ткани – 14 (6,2); молочная железа – 13 (5,7); заболевания крови (лимфома, миеломная болезнь) – 8 (3,5); опухоли лор-органов – 7 (3); другие – 21 (9,3).

по 30.04 2020 г., медиана (Me) наблюдения за пациентами составила 270 дней (минимум 1 день, максимум 276 дней). У 227 пациентов течение основного заболевания осложнилось ВТЭО, объединившим тромбоз глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоемболию легочной артерии (ТЭЛА), что составило 5,8% от общего числа проанализированных медицинских карт больных. В анализ включали пациентов, перенесших ВТЭО, подтвержденное специальными методами исследования: для ТГВ – ультразвуковое дуплексное ангиосканирование (УЗДАС) вен нижних конечностей, для ТЭЛА – мульти-спиральная компьютерная (МСКТ) ангиопульмонография легких.

Результаты. Клиническая характеристика пациентов представлена в *табл. 2*.

Как видно из данных, представленных в *табл. 2*, среди пациентов с активным раком и ВТЭО женщин было почти 60%, метастазы отмечались у 47,1% больных, у половины пациентов имело место хирургическое вмешательство по поводу онкозаболевания. Медиана Д-димера составила 2220 нг/мл, снижение гемоглобина менее 100 г/л отмечалось у 28,5% больных, тромбоцитоз более $350 \times 10^9/\text{л}$ – у 13,5% пациентов, лейкоцитоз более $11 \times 10^9/\text{л}$ – у каждого пятого пациента. Локализация злокачественных новообразований (ЗНО) представлена на *рис. 1*. Наиболее часто ВТЭО отмечались при опухолях желудочно-кишечного тракта – 32,2%, гинекологических опухолях – 13,7%, при раке легкого – 10,1%, мочеполовой системы – 8,4%, раке поджелудочной железы – 7,9%.

РИСУНОК 2. Локализация венозных тромбоземболических осложнений, n = 227 (%)
FIGURE 2. Sites of venous thromboembolic complications, n = 227 (%)



Локализация ВТЭО представлена на рис. 2. Самым частым ВТЭО была ТЭЛА (35,5%), у 15,9% больных были зафиксированы одновременно ТГВ и ТЭЛА, изолированный ТГВ был обнаружен у 29,5% больных, тромбоз вен верхних конечностей – у 16,2%. Из редких локализаций ВТЭО следует отметить тромбоз нижней полой вены – у 3,5%. У четырех пациентов (1,8%) имелось сочетание нескольких локализаций ВТЭО.

Как уже упоминалось выше, хирургическое лечение опухоли было проведено у 117 (51,5% от общего числа пациентов с ВТЭО). Среди них у 24% ВТЭО развились до оперативных вмешательств. Обращает на себя внимание длительно сохраняющаяся высокая частота ВТЭО после операции: 18,8% – в первый месяц, 22,2% – в течение первого года и у 35% больных ВТЭО

возникли спустя один год после оперативного вмешательства.

Медикаментозную профилактику ВТЭО перед и после операции получали 19,6%. У всех пациентов, получавших профилактику парентеральными антикоагулянтами, венозные тромбозы развились в первый месяц после хирургического лечения опухоли. Из особенностей тромбопрофилактики следует отметить, что у 47,8% медикаментозная тромбопрофилактика НМГ была начата за 12 ч до операции и была продолжена в послеоперационном периоде. У половины пациентов медикаментозная профилактика ВТЭО проводилась только в послеоперационном периоде.

Лечение ВТЭО представлено на рис. 3. Большинству больных (70,5%) были назначены парентеральные антикоагулянты, у 5,3% на фоне введения парентеральных антикоагулянтов был имплантирован кава-фильтр, тромболитическая терапия проведена 2,2% больных, 5,7% – получали терапию парентеральными антикоагулянтами с переходом на прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК), 6% получали только ПОАК и 0,88% – антагонисты витамина К, 9,2% антиромботическую терапию не получали.

Непосредственно перед началом курса ХТ у всех пациентов с ВТЭО и активным раком мы подсчитали величину индекса Khorana, который используется для оценки риска ВТЭО у подобных больных. Как известно, сумма баллов ≥ 3 указывает на высокий риск ВТЭО. Подавляющее большинство наших пациентов – 176 (77,5%) с верифицированным ВТЭО соответствовало низкому и умеренному риску развития венозного тромбоза, а высокий риск венозного тромбоза по шкале Khorana определялся лишь у 22,5% пациентов.

Уровень Д-димера был повышен у всех больных, Me Д-димера составила 3 120 нг/мл.

У 110 человек удалось установить время от начала ХТ до развития ВТЭО. У половины больных (n = 60; 54,5%) ВТЭО возникло в первые

РИСУНОК 3. Лечение ВТЭО
FIGURE 3. Treatment of VTEC

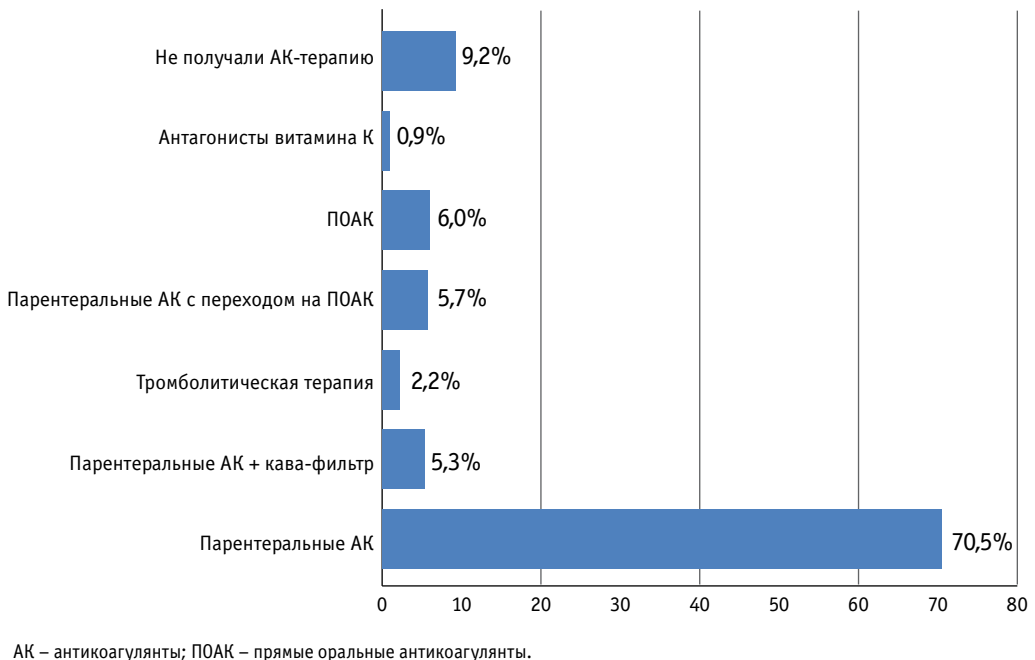
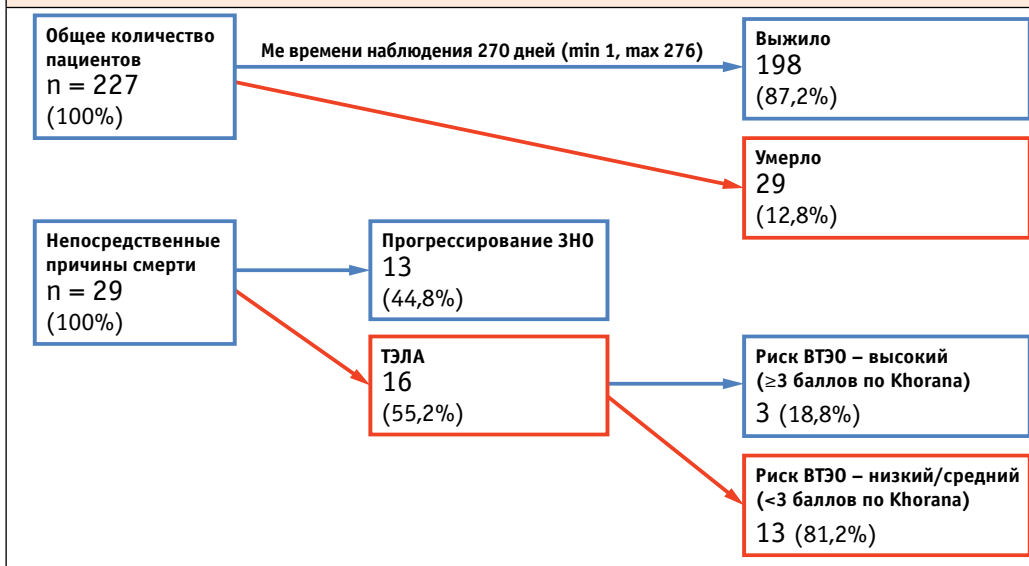


РИСУНОК 4. Исходы пациентов с ЗНО и ВТЭО
FIGURE 4. Outcomes of patients with cancer and VTEC



3 мес. В период с 3-го по 12-й мес. ХТ венозные тромбозы случились у 8 пациентов (7,2%), а 16 (14,5%) перенесли ВТЭО спустя 12 мес. от начала ХТ. У 1/4 больных (n = 26; 23,6%) ВТЭО явилось первым симптомом онкологического заболевания.

Из 227 пациентов с ВТЭО большинство (87,2%) пережили период наблюдения (медиана времени 270 дней). Умерли 29 (12,7%) пациентов, среди них непосредственной причиной смерти у 16 (55,2%) больных послужила ТЭЛА. Прогрессирование ЗНО стало причиной смерти оставшихся 13 (44,8%) больных. Следует отметить, что у большинства (81%) больных, умерших от ТЭЛА, риск ВТЭО по шкале Khorana не был высоким (< 3 баллов). Среди умерших от ТЭЛА сумма баллов по шкале Khorana ≥ 3 отмечалась всего у 3 больных (18,8%). Исходы представлены на рис. 4.

ОБСУЖДЕНИЕ

По нашим данным, частота венозных тромбозов почти у 4 000 больных активным раком, получающих химиотерапию, составила 5,8%. Следует отметить, что в нашем случае речь идет о симптомном верифицированном венозном тромбозе. Некоторые авторы указывают на более частое обнаружение венозного тромбоза у больных активным раком¹. Так, по данным статистики, в 2021 г. в США будет выявлено 1,9 млн новых случаев рака, у каждого пятого пациента разовьется ВТЭО, что составит 20% от всех случаев. В исследовании AVERT [7], посвященном профилактике ВТЭО у больных с ЗНО, получающих химиотерапию, частота ТТВ/ТЭЛА в группе плацебо составила 10,2%, а в исследовании CASSINI – 8,8% [8].

Рак-ассоциированные тромбозы в 4 раза увеличивают вероятность смерти пациентов с онкологическим заболеванием [9]. По данным

регистра GARFIELD-VTE [2], проанализировавшего судьбу почти 10 000 пациентов с недавно возникшим ВТЭО на протяжении трех лет наблюдения, установлено, что накопительная частота смерти за этот период составила 12%. Среди причин смерти почти половина (48,6%) пришлась на онкологические заболевания.

Как известно, не все опухоли одинаково тромбогенны. В нашем исследовании у больных с ВТЭО наиболее частой (32%) была локализация опухоли в желудочно-кишечном тракте. На втором месте по частоте были гинекологические опухоли (13,7%), рак легких был у 10%, поджелудочной железы – у 7,9%. Данные литературы по этому вопросу различаются, но в целом наши данные по наиболее тромбогенным ракам совпадают с большинством исследований [10–14]. В исследовании Khorana [15], в котором ретроспективно проанализирована когорта 63 453 больных США с диагностированным раком в период с 2004 по 2009 г., было показано, что ВТЭО имели место у 19,2% больных с раком поджелудочной железы, у 15,8% пациентов с раком желудка, у 13,9% больных с раком легких. Частота ВТЭО у пациентов с раком яичников составила 11%, с колоректальным раком – 10,6%, с раком мочевого пузыря – 8,2%. С другой стороны, данные регистра GARFIELD-VTE [16] свидетельствуют, что наиболее часто венозный тромбоз был у больных раком легкого (14,5%), на втором месте – колоректальный рак (11%), далее по локализации рака была молочная железа и гинекологические раки (10%). В наше исследование не вошли пациенты с ЗНО головного мозга, при которых часто встречаются ВТЭО [17], а также пациенты с онкогематологическими заболеваниями, что было связано с анализом медицинской документации пациентов, проходивших лечение только в МГОб №62.

Наши данные показали, что половина (54,5%) всех венозных тромбозов клинически проявилась в первые три месяца химиотерапии, а у 1/4 больных венозный тромбоз оказался первым

¹ Cancer Facts and Statistics American Cancer Society. Cancer.org. Available at: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics.html>.

проявлением ЗНО. О наибольшем риске венозных тромбозом в дебюте онкозаболевания и в первые месяцы от начала химиотерапии сообщали и другие авторы [10, 18].

Наши данные подтверждают тот факт, что риск развития ВТЭО возрастает у пациентов, подвергшихся хирургическому лечению, т. к. у половины наших пациентов возникновению венозного тромбоза предшествовало хирургическое лечение. Похожие результаты были получены и в других исследованиях [10]. Следует отметить, что, по нашим данным, у половины больных, подвергшихся хирургическому лечению, высокий риск ВТЭО сохраняется как минимум в течение одного года после операции.

В отличие от других авторов [6, 13, 14, 17], мы не нашли взаимосвязи ВТЭО с возрастом, увеличением уровня тромбоцитов, лейкоцитов, снижением уровня гемоглобина, индексом массы тела. Большинство этих показателей входят в шкалу Khorana, предназначенную для оценки риска ВТЭО у онкологических больных. Возможно, что это связано с ретроспективным анализом медицинской документации и конкретной популяцией пациентов, включенных в исследование.

Большинство (70,5%) больных с диагностированным ВТЭО в нашем исследовании лечились парентеральными антикоагулянтами, что соответствует общепринятым рекомендациям. Прямые оральные антикоагулянты для лечения ВТЭО получали только 12,7% больных. С 2019 г. в европейском документе по диагностике и лечению ТЭЛА появилась рекомендация, касающаяся возможности назначения ПОАК (эдоксабана и ривароксабана) у данной категории больных [19]. Позже, после обнародования результатов исследования CARAVAGGIO в марте 2020 г. [20], перечень ПОАК для лечения рак-ассоциированного венозного тромбоза был расширен за счет апиксабана, который оказался не только эффективным, но и наиболее безопасным препаратом. В 2021 г. апиксабан, ривароксабан и

эдоксабан заняли свое место и в рекомендациях американского гематологического общества по лечению рак-ассоциированного тромбоза [21]. Основной проблемой медикаментозной профилактики венозных тромбозов являются кровотечения. При объединенном анализе больших кровотечений в двух вышеупомянутых исследованиях AVERT и CASSINI риск их развития у больных, получавших ривароксабан/апиксабан, оказался в два раза выше, чем в группе плацебо (ОР 1,96; 95%ДИ 0,88–4,35) [22].

В основе деления наших пациентов на группы высокого, низкого и среднего риска ВТЭО легла шкала Khorana [6], предназначенная для оценки риска ВТЭО у пациентов с активным раком, получающих химиотерапию. В этой шкале используются переменные, которые легко оценить и которые обычно учитывают перед началом химиотерапии. Согласно шкале Khorana маловероятно, что пациенты, отнесенные к группе низкого и среднего риска, выиграют от тромбопрофилактики. Но пациенты из группы высокого риска должны иметь преимущество в отношении ВТЭО. Так, они имеют почти 7%-ный риск развития ВТЭО при наблюдении в течение 2,5 мес. (2,7% в месяц). Этот риск сопоставим с риском развития ВТЭО у пациентов, госпитализированных по медицинским показаниям, для которых доказана и эффективность, и безопасность медикаментозной тромбопрофилактики [23]. Однако в нашем исследовании, проведенном на основе ретроспективного анализа медицинской документации, шкала Khorana оказалась несовершенной для предсказания риска ВТЭО (только 22,5% больных с верифицированным ВТЭО имели высокий тромботический риск, а 81% больных, умерших от ТЭЛА, имели низкий или средний риск ВТЭО). Среди возможных причин следует упомянуть обнаруженное нами отсутствие взаимосвязи ВТЭО с основными составляющими шкалы Khorana.

О несовершенстве шкалы Khorana указывали и другие авторы. Именно с этим связаны попытки

модифицировать ее диагностическую ценность за счет введения в нее таких показателей, как Д-димер, Р-селектин (шкала Vienna CATS) [24], или наиболее тромбогенных препаратов платины и гемцитабина, а для больных с миеломной болезнью – талидомида и леналидомида (шкала PROTECHT) [25]. Перспективным представляется дальнейший поиск новых лабораторных предикторов развития ВТЭО у онкологических больных с целью объективизации критериев отбора пациентов для первичной медикаментозной профилактики ВТЭО в период проведения ХТ.

Ограничения исследования

Наше исследование представляет ретроспективный анализ историй болезни и амбулаторных карт, поэтому имеет ряд ограничений, связанных с возможностью анализа только медицинской документации. Кроме того, проведенный анализ представляет данные, полученные в крупной, но одной онкологической больнице, что явилось причиной отсутствия в нашем анализе больных с раком мозга и гемобластомами.

Выводы

Ретроспективный анализ медицинской документации 227 пациентов с активным раком и ВТЭО, получавших ХТ в онкологической клинике г. Москвы в период с 2018 по 2020 г., показал, что чаще всего ВТЭО возникают у больных с раком желудочно-кишечного тракта (32,2%) и мочеполовой системы (22,1%).

Больным с рак-ассоциированным венозным тромбозом парентеральные антикоагулянты назначают в 70,5%, прямые оральные антикоагулянты – в 12,7%.

Наиболее опасными в отношении возникновения ВТЭО являются первые три месяца химиотерапии (половина всех ВТЭО возникли в этот период).

У каждого четвертого пациента венозный тромбоз явился первым проявлением онкозаболевания.

Шкала Khorana требует усовершенствования для предсказания риска ВТЭО у больных активным раком в реальной клинической практике.

Поступила / Received 11.11.2021

Поступила после рецензирования / Revised 29.11.2021

Принята в печать / Accepted 30.11.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Khorana A., Connolly G. Assessing Risk of Venous Thromboembolism in the Patient With Cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(29):4839–4847. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.22.3271>.
2. Weitz J.I., Haas S., Ageno W., Angchaisuksiri P., Bounameaux H., Nielsen J.D. et al. Global Anticoagulant Registry in the Field – Venous Thromboembolism (GARFIELD-VTE). *Thromb Haemost.* 2016;116(6):1172–1179. <https://doi.org/10.1160/TH16-04-0335>.
3. Панченко Е.П., Балахонова Т.В., Данилов Н.М., Комаров А.Л., Кропачева Е.С., Саидова М.А. и др. Диагностика и лечение тромбозов легочной артерии: клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов для практических врачей (2021). *Евразийский кардиологический журнал.* 2021;(1):44–77. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-1-44-77>.
Panchenko E.P., Balahonova T.V., Danilov N.M., Komarov A.L., Kropachyova E.S., Saidova M.A. et al. Diagnosis and management of pulmonary embolism Eurasian Association of Cardiology (EAC) clinical practice guidelines (2021). *Evrasijskiy kardiologicheskiy zhurnal = Eurasian Heart Journal.* 2021;(1):44–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-1-44-77>.
4. Geerts W.H., Pineo G.F., Heit J.A., Bergqvist D., Lassen M.R., Colwell C.W., Ray J.G. Prevention of Venous Thromboembolism. *Chest.* 2004;126(3 Suppl.):338S–400S. https://doi.org/10.1378/chest.126.3_suppl.338S.

5. Wagman L.D., Baird M.F., Bennett C.L., Bockenstedt P.L., Cataland S.R., Fanikos J. et al. Venous Thromboembolic Disease. *J Natl Compr Canc Netw*. 2006;4(9):838–869. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2006.0071>.
6. Khorana A., Kuderer N., Culakova E., Lyman G., Francis C. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008;111(10):4902–4907. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-10-116327>.
7. Carrier M., Abou-Nassar K., Mallick R., Tagalakis V., Shivakumar S., Schattner A., Kuruville P. et al. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(8):711–719. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814468>.
8. Khorana A.A., Soff G.A., Kakkar A.K., Vadhan-Raj S., Riess H., Wun T. et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(8):720–728. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814630>.
9. Levitan N., Dowlati A., Remick S.C., Tahsildar H.I., Sivinski L.D., Beyth R., Rimm A.A. Rates of Initial and Recurrent Thromboembolic Disease Among Patients with Malignancy Versus Those without Malignancy: Risk Analysis Using Medicare Claims Data. *Medicine (Baltimore)*. 1999;78(5):285–291. <https://doi.org/10.1097/00005792-199909000-00001>.
10. Blom J.W., Doggen C.J., Osanto S., Rosendaal F.R. Malignancies, Prothrombotic Mutations, and the Risk of Venous Thrombosis. *JAMA*. 2005;293(6):715–722. <https://doi.org/10.1001/jama.293.6.715>.
11. Khorana A., Francis C., Culakova E., Lyman G. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer*. 2005;104(12):2822–2829. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16284987/>.
12. Sallah S., Wan J.Y., Nguyen N.P. Venous Thrombosis in Patients with Solid Tumors: Determination of Frequency and Characteristics. *Thromb Haemost*. 2002;87(4):575–579. <https://doi.org/10.1055/S-0037-1613051>.
13. Chew H., Wun T., Harvey D., Zhou H., White R. Incidence of Venous Thromboembolism and Its Effect on Survival Among Patients With Common Cancers. *Arch Intern Med*. 2006;166(4):458–464. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.4.458>.
14. Stein P., Beemath A., Meyers F., Skaf E., Sanchez J., Olson R. Incidence of Venous Thromboembolism in Patients Hospitalized with Cancer. *Am J Med*. 2006;119(1):60–68. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.06.058>.
15. Khorana A., Dalal M., Lin J., Connolly G. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer*. 2012;119(3):648–655. <https://doi.org/10.1002/cncr.27772>.
16. Weitz J.I., Haas S., Ageno W., Goldhaber S.Z., Turpie A.G.G., Goto S. et al. Cancer associated thrombosis in everyday practice: perspectives from GARFIELD-VTE. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(2):267–277. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02180-x>.
17. Horsted F., West J., Grainge M.J. Risk of Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Med*. 2012;9(7):e1001275. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001275>.
18. Blom J.W., Vanderschoot J.P.M., Oostindier M.J., Osanto S., van der Meer F.J.M., Rosendaal F.R. 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):529–535. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01804.x>.
19. Farge D., Frere C., Connors J.M., Ay C., Khorana A.A., Munoz A. et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2019;20(10):e566–e581. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30336-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30336-5).
20. Agnelli G., Becattini C., Meyer G., Muñoz A., Huisman M.V., Connors J.M. et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1599–1607. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915103>.
21. Lyman G.H., Carrier M., Ay C., Di Nisio M., Hicks L.K., Khorana A.A. 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):927–974. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003442>.
22. Agnelli G. Direct Oral Anticoagulants for Thromboprophylaxis in Ambulatory Patients with Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(8):781–783. <https://doi.org/10.1056/NEJM1816060>.
23. Francis C. Clinical practice. Prophylaxis for Thromboembolism in Hospitalized Medical Patients. *N Engl J Med*. 2007;356(14):1438–1444. <https://doi.org/10.1056/NEJMc067264>.

24. 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):5377–5382. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-02-270116>.
25. Verso M., Agnelli G., Barni S., Gasparini G., LaBianca R. A modified Khorana risk assessment score for venous thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy: the Protecht score. *Intern Emerg Med*. 2012;7(3):291–292. <https://doi.org/10.1007/s11739-012-0784-y>.

Информация об авторах:

Федоткина Юлия Александровна, к.м.н., научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а; juliafedotkina@mail.ru

Фролкова Ольга Олеговна, заведующая отделом медицинской статистики, врач-кардиолог, Московская городская онкологическая больница №62; 143423, Россия, Московская область, Красногорский район, пос. Истра, д. 27, стр. 1–26; olga.o.frolkova@yandex.ru

Каннер Дмитрий Юрьевич, к.м.н., главный врач, Московская городская онкологическая больница №62; 143423, Россия, Московская область, Красногорский район, пос. Истра, д. 27, стр. 1–26; KannerDY@zdrav.mos.ru

Калыгин Андрей Александрович, заместитель главного врача по медицинской части, Московская городская онкологическая больница №62; 143423, Россия, Московская область, Красногорский район, пос. Истра, д. 27, стр. 1–26; kalygin.onc@mail.ru

Панченко Елизавета Павловна, д.м.н., профессор, руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а; lizapanchenko@mail.ru

Information about the authors:

Julia A. Fedotkina, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; juliafedotkina@mail.ru

Olga O. Frolkova, Head of the Department of Medical Statistics, Cardiologist, Moscow City Oncological Hospital No. 62; 27, Bldg. 1–26, Settlement Istra, Krasnogorsky District, Moscow Region, 143423, Russia; olga.o.frolkova@yandex.ru

Dmitry Yu. Kanner, Cand. Sci. (Med.), Chief Medical Officer, Moscow City Oncological Hospital No. 62; 27, Bldg. 1–26, Settlement Istra, Krasnogorsky District, Moscow Region, 143423, Russia; KannerDY@zdrav.mos.ru

Andrey A. Kalygin, Deputy Chief Medical Officer, Moscow City Oncological Hospital No. 62; 27, Bldg. 1–26, Settlement Istra, Krasnogorsky District, Moscow Region, 143423, Russia; kalygin.onc@mail.ru

Elizaveta P. Panchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; lizapanchenko@mail.ru