

Распространенность тромбозмболических осложнений при опухолях мочеполовой системы, факторы риска и профилактика

С.В. Попов¹, Р.Г. Гусейнов^{1,2}, И.Н. Исакова-Сивак¹, К.В. Сивак¹, О.Н. Скрябин¹, В.В. Перепелица¹,
Д.И. Сенгирбаев³, Н.С. Буненков^{1,4,5}, П.Г. Осипов⁶, Т.А. Лелявина¹

¹СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Чугунная, 46;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9;

³НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова»; Республика Казахстан, 050000 Алматы, ул. Толе би, 94;

⁴ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

⁵ФГБУ «Национальный исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;

⁶ОГБУЗ «Городская больница № 2 г. Белгорода»; Россия, 308036 Белгород, ул. Губкина, 46

Контакты: Николай Сергеевич Буненков bunenkov2006@gmail.com

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о снижении общей выживаемости онкологических больных, у которых развились тромбозмболические осложнения. В статье представлен обзор литературы по вопросам тромбозмболических осложнений у больных раком почки, мочевого пузыря и предстательной железы. Анализ публикаций свидетельствует о разнообразных факторах риска и неоднородной частоте тромбозмболий у больных со злокачественными новообразованиями мочеполовой системы. Профилактика тромбозмболий проводится на всех этапах лечения – амбулаторном, после хирургического вмешательства, во время химиотерапии, однако сопровождается достаточно высоким риском геморрагических осложнений и рецидивов. Прямые пероральные антикоагулянты являются альтернативой низкомолекулярному гепарину для профилактики рак-ассоциированных тромбозмболий в связи с их удобством, эффективностью и безопасностью для большинства пациентов. Важной задачей является отбор пациентов для первичной тромбопрофилактики на основе стратификации риска тромбозмболических осложнений с использованием прогностических шкал.

Ключевые слова: рак почки, рак мочевого пузыря, рак предстательной железы, тромбозмболия, заболеваемость, фактор риска, профилактика

Для цитирования: Попов С.В., Гусейнов Р.Г., Исакова-Сивак И.Н. и др. Распространенность тромбозмболических осложнений при опухолях мочеполовой системы, факторы риска и профилактика. Онкоурология 2024;20(1):164–73. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-1-164-173>

Thromboembolic complications in urogenital cancers: incidence, risk factors and prevention

S.V. Popov¹, R.G. Guseynov^{1,2}, I.N. Isakova-Sivak¹, K.V. Sivak¹, O.N. Skryabin¹, V.V. Perepelitsa¹, D.I. Sengirbaev³,
N.S. Bunenkov^{1,4,5}, P.G. Osipov⁶, T.A. Lelyavina¹

¹St. Luka's Clinical Hospital; 46 Chugunnaya St., Saint Petersburg 194044, Russia;

²Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia;

³S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University; 94 Tole bi St., Almaty 050000, Republic of Kazakhstan;

⁴I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;

⁵V.A. Almazov National Medical Research Centre; Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia;

⁶Belgorod City Hospital No. 2; 46 Gubkina St., Belgorod 308036, Russia

Contacts: Nikolay Sergeevich Bunenkov bunenkov2006@gmail.com

Numerous studies indicate a decrease in overall survival among cancer patients who have developed thromboembolic complications. The article presents a review of literature on thromboembolic complications in patients with kidney, bladder, and prostate cancer. The analysis of publications indicates a variety of risk factors and heterogeneous frequency of thromboembolism in patients with malignant neoplasms of the genitourinary system. Prevention of thromboembolism is carried out at all stages of treatment: outpatient, after surgery, during chemotherapy, but is accompanied by a fairly high risk of hemorrhagic complications and recurrences. Direct oral anticoagulants are an alternative to low-molecular-weight heparin for prevention of cancer-associated thromboembolism due to their convenience, efficacy and safety for most patients. An important task is to select patients for primary thromboprophylaxis based on stratification of the risk of thromboembolic complications using prognostic scales.

Keywords: kidney cancer, bladder cancer, prostate cancer, thromboembolism, morbidity, risk factor, prevention

For citation: Popov S.V., Guseynov R.G., Isakova-Sivak I.N. et al. Thromboembolic complications in urogenital cancers: incidence, risk factors and prevention. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(1):164–73. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-1-164-173>

Введение

Опухоли мочеполовой системы продолжают оставаться актуальной проблемой современной медицины в связи с их высокой распространенностью, часто поздней диагностикой, снижением качества жизни пациентов и их высокой инвалидизацией, а также с большими экономическими потерями государства [1–4]. Согласно данным онкологической базы GLOBOCAN, в 2020 г. в мире было зарегистрировано 19,3 млн новых случаев рака (среди них 1 414 259 (7,3 %) новых случаев рака предстательной железы (РПЖ), 573 278 (3,0 %) — рака мочевого пузыря (РМП), 431 288 (2,2 %) — рака почки (РП)) и почти 10 млн смертей от него (375 304 (7,8 %), 212 536 (2,1 %) и 179 368 (3,8 %) случаев смерти от РПЖ, РМП и РП соответственно) [5]. В России в 2021 г. в общей структуре онкологической заболеваемости РПЖ составил 6,9 %, РП — 3,8 %, РМП — 2,7 % [6].

Пациенты с онкологическими заболеваниями, в том числе с опухолями мочеполовой системы, имеют повышенный риск тромбоэмболии, включая венозную тромбоэмболию (ВТЭ) и артериальный тромбоз [7]. Наиболее распространенным вариантом ВТЭ является тромбоз глубоких вен нижних конечностей, далее следуют тромбоз глубоких вен верхних конечностей, тромбоэмболия легочной артерии, тромбоз сосудов головного мозга, тромбоз синусов и поверхностные тромбофлебиты [8, 9]. Установлено, что частота ВТЭ у пациентов со злокачественными новообразованиями составляет 10–20 %, артериальная тромбоэмболия встречается существенно реже — в 1–4,7 % случаев [10–12]. Результаты недавнего популяционного когортного исследования показали, что наличие рака увеличивает риск ВТЭ в 9 раз [11]. По другим данным, ежегодная заболеваемость ВТЭ у онкологических пациентов составляет 0,5 % по сравнению с 0,1 % в общей популяции, причем в последние годы отмечается тенденция к увеличению частоты ВТЭ в этой когорте пациентов [13]. Данное обстоятельство связывают с увеличе-

нием распространенности рака в целом, постарением населения, а также с улучшением качества обследования онкологических пациентов [13]. По данным В.В. Navi и соавт., риск артериальных тромбоэмболических осложнений начинает увеличиваться за 150 дней до постановки диагноза рака и достигает максимума к 30-му дню до установления этого диагноза [14].

Патогенез ВТЭ у онкологических больных сложен и обусловлен взаимодействием между прокоагулянтными свойствами злокачественных клеток, системой гемостаза и индивидуальными особенностями организма пациента [10, 15]. К основным патогенетическим факторам относят прямую активацию свертывания крови, активацию тромбоцитов, индукцию воспалительных реакций и ингибирование фибринолиза [16–18].

Известно, что онкологические больные с ВТЭ имеют худший прогноз, чем пациенты без ВТЭ [18]. Рак-ассоциированные тромбоэмболии представляют собой 2-ю по значимости причину смерти у онкологических больных после основного заболевания. Развитие тромбоэмболических осложнений сопровождается более высокой потребностью в госпитализации; высокой частотой побочных эффектов во время лечения, в частности кровотечений; повышенным риском рецидива во время и после антитромботической терапии; отсрочкой противоопухолевого лечения; снижением общей выживаемости пациентов и качества их жизни [19, 20]. Кроме этого, активация тромбоцитов и гиперкоагуляция, индуцируемые раковыми клетками, активно способствуют развитию и распространению опухоли [21]. В связи с этим тромбопрофилактика у пациентов с раком имеет важное клиническое значение [22, 23].

Цель обзора — изучить современную литературу по вопросам тромбоэмболических осложнений у больных РПЖ, РП и РМП. Проведен анализ зарубежных и отечественных публикаций за период с 2018 по 2023 г. в базах данных PubMed, eLibrary.ru, Google Scholar.

Заболееваемость тромбозмболиями при опухолях мочеполовой системы

В ретроспективное общенациональное исследование «случай—контроль», проведенное в Швеции на основе ракового регистра, были включены 44 685 онкологических пациентов, у которых в течение года диагностирована ВТЭ [24]. Среди 813 пациентов с РП в 1,82 % случаев были выявлены ВТЭ, при этом женщин было 326 (1,46 %), мужчин — 487 (2,18 %). Среди 7169 пациентов с РПЖ ВТЭ имели место у 16,04 % мужчин. Среди 2572 пациентов с РМП и уротелиальным раком ВТЭ зарегистрированы в 5,76 % случаев, женщин было 643 (2,88 %), мужчин — 1929 (8,64 %).

По данным Датского ракового регистра, РП, РМП и РПЖ имеют промежуточный риск развития ВТЭ в течение года с момента установления диагноза [11]. Были проанализированы данные 12 333 пациентов с РП, 16 051 больного РМП и 68 334 мужчин с РПЖ. Совокупная заболеваемость ВТЭ за 12 мес после постановки диагноза РП составила 2,66 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 2,38–2,95 %), РМП — 2,74 % (95 % ДИ 2,50–3,01 %), РПЖ — 1,21 % (95 % ДИ 1,13–1,30 %). Уровень заболеваемости в течение 12 мес после постановки диагноза варьировал от 34,2 (95 % ДИ 30,5–38,0) на 1 тыс. человеко-лет при РП и 34,5 (95 % ДИ 31,3–37,8) на 1 тыс. человеко-лет при РМП до 12,9 (95 % ДИ 12,0–13,8) на 1 тыс. человеко-лет при РПЖ.

Анализ Калифорнийского онкологического регистра выявил 7271 (11,7 %) случай рак-ассоциированного тромбоза среди 180807 мужчин с РПЖ. Среди пациентов с РМП ($n = 24964$) аналогичный показатель составил 2295 (3,7 %) случаев, а среди пациентов с РП ($n = 44345$) — 2781 (4,5 %) [9]. По локализации ВТЭ распределение было следующим: тромбозмболии легочной артерии с тромбозом глубоких вен или без него встречались чаще всего и при РПЖ составили 53,3 %, при РМП — 43,4 %, при РП — 54,2 %. Проксимальный тромбоз глу-

боких вен диагностирован в 24,3 % случаев РПЖ, у 34,6 % пациентов с РМП и у 28,5 % при РП. Частота изолированного дистального тромбоза глубоких вен равнялась 12,6 % при РПЖ, 12,2 % при РМП и 11,2 % при РП. Наконец, неуточненный тромбоз глубоких вен нижних конечностей имел место у 9,7 % пациентов с РПЖ, в 9,9 % случаев при РМП и у 6,1 % больных РП. Следует отметить, что большинство случаев тромбозмболий произошли в течение 6 мес после постановки диагноза рака и продолжали увеличиваться в течение 12 мес.

В ретроспективном исследовании среди 2762 пациентов с почечно-клеточным раком, перенесших радикальную или частичную нефрэктомия, совокупная частота ВТЭ за 1 и 5 лет составила $0,5 \pm 0,1$ и $1,5 \pm 0,3$ % соответственно [25].

При этом в современных рекомендациях Национальной онкологической сети США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) [26] и Американского общества гематологов (American Society of Hematology, ASH) [27], а также в соответствии с прогностической шкалой Khorana [28] РП, РМП и РПЖ относят к категории высокого риска в отношении развития ВТЭ.

По данным систематического обзора 38 публикаций, представленного О. Abdullah и соавт., РМП был классифицирован как опухоль высокого риска развития ВТЭ [29]. Общая частота ВТЭ у пациентов с РМП в Великобритании оценивалась в 1,9–4,7 %. При этом у пациентов, перенесших цистэктомию, частота ВТЭ варьировала от 3 до 17,6 %, а при метастатическом РМП — от 3,1 до 5,1 %.

Таким образом, анализ публикаций свидетельствует, что данные о частоте тромбозмболий у пациентов с опухолями мочеполовой системы неоднородны.

Факторы риска тромбозмболий

Факторы риска тромбозмболий у онкологических больных достаточно хорошо изучены и включают

Таблица 1. Основные факторы риска тромбозмболий у пациентов с раком мочеполовой системы

Table 1. Main thromboembolism risk factors in patients with urogenital cancers

Факторы риска Risk factors	Признаки Signs
Связанные с опухолью Tumor-associated	III–IV стадии опухоли; биомаркеры: высокие уровни тромбоцитов, лейкоцитов, D-димера, Р-селектина, С-реактивного белка, протромбина Tumor stages III–IV; biomarkers: high platelet, leukocyte counts, high levels of D-dimer, P-selectin, C-reactive protein, prothrombin
Связанные с пациентом Patient-associated	Пожилой и старческий возраст, ожирение, наследственная тромбофилия, тромбозы в анамнезе, сопутствующие заболевания, длительная иммобилизация, частые госпитализации Older age, obesity, hereditary thrombophilia, history of thrombosis, concomitant diseases, long-term immobilization, frequent hospitalizations
Связанные с лечением Treatment-associated	Хирургическое вмешательство на органах малого таза, химиотерапия на основе платины, иммунотерапия, установка центрального венозного катетера Surgical intervention on pelvic organs, platinum-based chemotherapy, immunotherapy, central venous catheter

факторы, связанные с опухолью, пациентом и лечением (табл. 1) [7, 26, 30].

Известно, что частота тромбоэмболий зависит от стадии онкологического процесса [9]. Так, совокупная заболеваемость за 12 мес, скорректированная с учетом конкурирующего риска смерти и общей локализации рак-ассоциированного тромбоза, при РПЖ I стадии составляет 0,52 %, II стадии — 0,76 %, III стадии — 1,09 %, а на IV стадии достигает 3,31 %. Аналогичный показатель при РМП I стадии равен 1,70 %, II стадии — 5,69 %, III стадии — 8,16 %, тогда как на IV стадии — уже 12,30 %. При РП соответствующие показатели составляют 1,58; 1,78; 5,22 и 9,02 %. Приведенные данные свидетельствуют, что даже при опухолях с потенциально высоким риском тромбоэмболий на ранних стадиях риск ВТЭ невысок, что еще раз подчеркивает необходимость ранней диагностики злокачественных новообразований.

Факторы риска тромбоэмболий, связанные с пациентом, включают пожилой и старческий возраст, ожирение, наследственную тромбофилию, тромбозы в анамнезе, а также наличие сопутствующих заболеваний [7, 8, 31]. Следует отметить, что большинство пациентов с опухолями мочеполовой системы — лица старше 60 лет, поэтому потенциально имеют высокий риск ВТЭ. В России средний возраст установления диагноза РПЖ — 69,6 года, РП — 62,8 года, РМП — 66,9 года [6].

Негативное влияние коморбидности на частоту ВТЭ особенно актуально для пациентов с РП, причем самый высокий риск рак-ассоциированных тромбозов отмечается у лиц с 3 и более сопутствующими заболеваниями (отношение шансов (ОШ) 1,48; 95 % ДИ 1,25–1,75; $p < 0,0001$ по сравнению с лицами без коморбидности) [9].

На сегодняшний день установлены биомаркеры высокого риска тромбоэмболий: повышение уровней тромбоцитов, лейкоцитов, D-димера, P-селектина, C-реактивного белка, протромбина [32].

Частые госпитализации пациента, неподвижность после операции и внешнее сдавление кровеносных сосудов опухолями вызывают венозный стаз, способствующий ВТЭ [33]. Наличие центральных венозных катетеров и прямая инвазия опухоли вызывают повреждение эндотелиальных клеток, усиливая их тромбогенный потенциал [10].

В исследовании Z. Klaassen и соавт. показано, что у пациентов с радикальной простатэктомией по поводу РПЖ степень риска ВТЭ и кровотечения может быть стратифицирована на основе следующих факторов: возраст >75 лет, индекс массы тела >35 кг/м², наличие ВТЭ у родственника I степени, личный анамнез ВТЭ, способ операции (открытая, лапароскопическая, роботизированная) и объем тазовой лимфаденэктомии [34]. У пациентов с наименьшим риском ожидаемая частота ВТЭ составляет 0,4–0,8 %, а у пациентов

с наибольшим риском — 1,5–15,7 %. Частота серьезных кровотечений варьируется от 0,4 до 1,4 %.

В другом исследовании показано, что факторами риска ВТЭ после роботизированной радикальной простатэктомии по поводу РПЖ являются неоадьювантная андрогенная депривация, высокие уровни D-димера после операции и формирование лимфоцеле. В данной работе среди 209 пациентов, перенесших роботизированную радикальную простатэктомию, в 5,7 % случаев выявлена ВТЭ [35].

Пациенты, перенесшие радикальную цистэктомию по поводу РМП, также подвергаются высокому риску ВТЭ, частота которой составляет от 3 до 11,6 %, при этом более 50 % случаев происходят после выписки из стационара [36].

Химиотерапия опухолей на основе платины, гормональная терапия приводят к состоянию гиперкоагуляции, также способствуя ВТЭ. Антиангиогенная терапия, ингибиторы протеинкиназы и иммунотерапия повышают риск ВТЭ [11]. Противоопухолевые препараты вызывают протромботическое состояние посредством нескольких механизмов, включая повреждение эндотелия сосудов, снижение уровней эндогенных антикоагулянтов, индукцию прокоагулянтной активности тканевого фактора и активацию тромбоцитов.

Ретроспективное исследование, проведенное в Швеции, включало 255 пациентов, перенесших радикальную цистэктомию по поводу РМП. Частота возникновения тромбоэмболических осложнений перед цистэктомией у пациентов, не получавших неоадьювантную химиотерапию, составила всего 10 %, в то время как у пациентов, получавших неоадьювантную химиотерапию до цистэктомии, — 48 %, причем в 64 % случаев выявлена достоверная связь с установкой центрального венозного катетера [37].

Одним из современных направлений лечения злокачественных новообразований мочеполовой системы, особенно в случае метастазирования, является иммунотерапия, основанная на ингибировании иммунных контрольных точек [38, 39]. Однако имеются данные о повышенной частоте тромбоэмболий на фоне иммунотерапии рака [40, 41].

Так, в ретроспективном исследовании A. Kartolo и соавт. частота ВТЭ после начала лечения ингибиторами иммунных контрольных точек при медиане наблюдения 11,1 мес составила 8 % [42]. При этом по сравнению с иммунотерапией одним препаратом двойная иммунотерапия достоверно коррелировала с более высокой частотой ВТЭ (ОШ 4,196; 95 % ДИ 1,527–11,529; $p = 0,005$), как и последующая системная терапия (ОШ 2,599; 95 % ДИ 1,169–5,777; $p = 0,019$).

В исследовании I.Y. Sheng и соавт. показано, что совокупная частота тромбоэмболий у больных метастатической почечно-клеточной карциномой через 6 мес после начала иммунотерапии составила 4,4 %, а через

12 мес — 9,8 %. В 72 % случаев пациенты с тромбозом-болией нуждались в госпитализации; частота летальных исходов, связанных с тромбозом-болией, составила 9 %; в 21 % случаев запланированное лечение злокачественного новообразования пришлось отложить в связи с наличием тромбозом-болии. Интересно, что в этом исследовании не выявлено никаких прогностических факторов в отношении риска развития тромбозом-болии [43].

На основании известных факторов риска были разработаны балльные модели оценки индивидуального риска для стратификации пациентов. Шкалы Khorana, Vienna CATS, PROTECHT могут быть использованы для стратификации риска ВТЭ на основе анамнеза и показателей крови пациентов [28, 44, 45]. Пациентам с высоким риском тромбозом-болии рекомендована первичная тромбопрофилактика [46].

Модель Khorana была первой и до сих пор является наиболее широко используемой прогностической шкалой ВТЭ. Шкала содержит 5 прогностических переменных: первичный очаг опухоли, количество тромбоцитов $>350 \times 10^9/\text{л}$, концентрация гемоглобина $<100 \text{ г/л}$ или применение препаратов, стимулирующих эритропоэз, количество лейкоцитов $>11 \times 10^9/\text{л}$, индекс массы тела $>35 \text{ кг/м}^2$ [47]. Среди пациентов группы высокого риска отмечено трехкратное повышение риска ВТЭ по сравнению с пациентами, имеющими низкий или средний уровень риска. Согласно данной шкале пациенты с раком органов мочеполовой системы имеют высокий риск тромбозом-болии.

В то же время в работе U. Iqbal и соавт. шкала Khorana показала низкую точность при оценке риска ВТЭ после роботизированной радикальной цистэктомии по поводу РМП, что подчеркивает необходимость разработки инструментов, более специфичных для каждой хирургической процедуры [48].

Профилактика тромбозом-болии при хирургических вмешательствах

Как было отмечено ранее, онкологические пациенты, перенесшие операции на органах малого таза, подвергаются повышенному риску развития ВТЭ [49]. Риск тромбозом-болии остается высоким в течение нескольких недель после операции и может достигать 29 % без применения первичной тромбопрофилактики [50].

В течение многих лет длительная периоперационная тромбопрофилактика низкомолекулярным гепарином (НМГ) была стандартом предупреждения тромбозом-болических осложнений у больных после хирургического лечения злокачественных новообразований [22]. Анализ данных 8 рандомизированных контролируемых исследований с участием 2327 пациентов свидетельствует, что НМГ более эффективен в отношении профилактики ВТЭ, чем антагонисты витамина К [51].

В то же время спорным остается вопрос продолжительности гепаринопрофилактики. В обзоре E. Rausa и соавт. была проведена оценка эффективности и безопасности длительной (4 нед) и обычной (1 нед) тромбопрофилактики НМГ у пациентов после хирургического лечения. Показано, что длительная профилактика НМГ существенно снижала частоту послеоперационной ВТЭ и не сопровождалась повышенным риском послеоперационного кровотечения. Также следует отметить, что большинство ВТЭ после операций на брюшной полости и органах малого таза протекали бессимптомно и ограничивались нижними конечностями, поэтому имели низкий потенциал к эмболизации. Частота послеоперационной тромбозом-болии легочной артерии была одинаковой в группах стандартной и длительной гепаринопрофилактики, однако достоверно оценить влияние длительной профилактики НМГ на тромбозом-болию легочной артерии сложно из-за общей низкой частоты этого осложнения [52].

Несмотря на доказанную эффективность НМГ, несоблюдение режима приема препарата может увеличить риск послеоперационного тромбоза [49]. Распространенными причинами низкой приверженности к НМГ являются необходимость ежедневных инъекций и связанные с этим затраты, реакция в месте инъекции и боль.

Появление на фармацевтическом рынке прямых пероральных антикоагулянтов и их благоприятный профиль безопасности позволили рассматривать эти препараты для первичной и вторичной профилактики рак-ассоциированных тромбозов [53]. На сегодняшний день убедительно продемонстрировано, что прямые пероральные антикоагулянты снижают риск ВТЭ и артериальной тромбозом-болии, являясь достойной альтернативой НМГ, к тому же за счет перорального приема не требуют рутинного лабораторного контроля показателей свертываемости [54]. Изучению эффективности пероральных прямых антикоагулянтов у онкологических пациентов посвящено достаточно много исследований.

В многоцентровом проспективном исследовании не выявлено различий в частоте кровотечений и тромботических осложнений при профилактическом пероральном приеме апиксабана в сравнении с подкожным введением эноксапарина натрия [55]. Однако удовлетворенность пациентов легкостью приема лекарства была значительно выше в группе апиксабана.

В исследовании Nokusai VTE Cancer сравнивали эдоксабан в дозе 60 мг 1 раз в день с подкожным введением дальтепарина натрия в дозе 200 МЕ/кг 1 раз в день в течение месяца с последующим введением дальтепарина натрия в дозе 150 МЕ/кг 1 раз в день для вторичной профилактики ВТЭ у 1046 онкологических пациентов. При применении эдоксабана частота рецидивов ВТЭ была ниже, чем при использовании дальтепарина натрия (7,9 и 11,3 % соответственно), однако через 12 мес

наблюдения значительно чаще встречались крупные кровотечения (6,9 и 4,0 % соответственно) [23].

В многоцентровом рандомизированном открытом пилотном исследовании SELECT-D, проведенном в Соединенном Королевстве, выполнен сравнительный анализ применения дальтепарина натрия (200 МЕ/кг ежедневно в течение 1 мес, затем 150 МЕ/кг ежедневно в течение 2–6 мес) и ривароксабана (15 мг 2 раза в день в течение 3 нед, затем 20 мг 1 раз в день в течение 6 мес) в качестве вторичной профилактики ВТЭ у 400 пациентов. Рецидив ВТЭ наблюдался у 26 пациентов: у 18 – в группе дальтепарина натрия, у 8 – в группе ривароксабана. За период наблюдения кумулятивная частота рецидивов ВТЭ составила 11 % при приеме дальтепарина натрия и 4 % при использовании ривароксабана, кумулятивная частота серьезных кровотечений – 4 и 6 % соответственно. Однако частота клинически значимого небольшого кровотечения оказалась выше в группе ривароксабана – 13 % против 4 % в группе дальтепарина натрия [56].

Схожие данные получены в исследовании В. Planquette и соавт., в котором 158 пациентов были рандомизированы в группы ривароксабана ($n = 74$) и дальтепарина натрия ($n = 84$). Совокупная частота рецидивов ВТЭ при применении ривароксабана и дальтепарина натрия составила 6,4 и 10,1 %, сильное кровотечение произошло в 1,4 % против 3,7 % случаев соответственно. Клинически значимые небольшие кровотечения имели место у 12,2 и 9,8 % пациентов соответственно. В группах ривароксабана и дальтепарина натрия умерли 25,7 и 23,8 % пациентов соответственно [57].

В исследовании ADAM VTE рецидив ВТЭ наблюдался у 0,7 % пациентов группы апиксабана и у 6,3 % пациентов группы дальтепарина натрия. Серьезных кровотечений в группе апиксабана не было, а в группе дальтепарина натрия они зарегистрированы в 1,4 % случаев [58].

Схожие данные получены в исследовании CARVAGGIO, в котором апиксабан не уступал дальтепарину натрия в предотвращении рецидивов ВТЭ (5,6 % против 7,9 % случаев; $p < 0,001$) при сопостави-

мой частоте крупных кровотечений – 3,8 и 4,0 % соответственно ($p = 0,60$) [59].

Важным аспектом адекватной тромбопрофилактики является выбор дозы антикоагулянта. В настоящее время инициировано исследование API-CAT, в котором изучается эффективность длительного применения сниженной дозы апиксабана (2,5 мг 2 раза в день) [60].

Практический интерес представляет исследование J.C. Dai и соавт., в котором показано, что однократная доза предоперационного эноксапарина натрия существенно не изменила периоперационные исходы после роботизированной частичной нефрэктомии по поводу РП [61]. Выявлена сопоставимая частота тромботических осложнений и кровотечений у пациентов, получавших фармакологическую профилактику эноксапарином натрия, и у тех, кто ее не получал.

Таким образом, пациентам после хирургических вмешательств рекомендуется длительная профилактика рак-ассоциированных тромбозов в течение 4 нед. Основные препараты, рекомендованные для профилактики тромбоэмболий у пациентов с опухолями мочеполовой системы, представлены в табл. 2 [26].

Вместе с тем имеются данные, что через год после прекращения приема антикоагулянтов примерно у 10 % пациентов наблюдался рецидив ВТЭ [62]. В связи с этим вторичная профилактика ВТЭ является не менее важной, чем первичная.

Профилактика тромбоэмболий у амбулаторных пациентов

В настоящее время первичная тромбопрофилактика ривароксабаном, апиксабаном или НМГ рекомендуется амбулаторным онкологическим пациентам с высоким риском тромбоэмболий (оценка по шкале Khorana 2 и более до начала системной химиотерапии) при отсутствии значимых факторов риска кровотечений и потенциального негативного лекарственно-го взаимодействия [63].

Недавно в 2 рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях оценивалось

Таблица 2. Основные препараты для профилактики тромбоэмболий у пациентов с опухолями мочеполовой системы

Table 2. Main medications for thromboembolism prevention in patients with urogenital cancers

Препарат Drug	Доза, способ введения Dose, administration route	Длительность приема Administration duration
Дальтепарин натрия Dalteparin sodium	5000 Ед подкожно ежедневно 5000 U subcutaneously daily	28 дней 28 days
Эноксапарин натрия Enoxaparin sodium	40 мг подкожно ежедневно 40 mg subcutaneously daily	
Апиксабан Apixaban	2,5 мг перорально 2 раза в день 2.5 mg orally 2 times a day	

использование непрямых антикоагулянтов для тромбопрофилактики у амбулаторных пациентов с раком высокого риска.

В исследовании AVERT назначение апиксабана сопровождалось значительно более низкой частотой ВТЭ по сравнению с плацебо. В данном исследовании 563 амбулаторных пациента со средним или высоким риском ВТЭ (оценка по шкале Khorana ≥ 2), получающих химиотерапию, были рандомизированы в группы апиксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в день ($n = 288$) и плацебо ($n = 275$) в течение 180 дней. ВТЭ выявлена у 4,2 % пациентов группы апиксабана и у 10,2 % пациентов группы плацебо (ОШ 0,41; 95 % ДИ 0,26–0,65; $p < 0,001$). Значимое кровотечение произошло в 3,5 % случаев в группе апиксабана и в 1,8 % – в группе плацебо (ОШ 2,00; 95 % ДИ 1,01–3,95; $p = 0,046$) [64].

В исследовании CASSINI амбулаторные пациенты, получающие химиотерапию и имеющие высокий риск ВТЭ, были рандомизированы в группы ривароксабана ($n = 420$) и плацебо ($n = 421$). Продemonстрировано, что ривароксабан существенно снижает частоту ВТЭ – тромбоемболические осложнения зарегистрированы у 6,9 % пациентов против 11,6 % в группе плацебо (ОШ 0,57; 95 % ДИ 0,36–0,90; $p = 0,01$) [65].

Следует подчеркнуть, что текущие рекомендации NCCN включают ривароксабан и апиксабан для первичной амбулаторной профилактики у пациентов со средним и высоким риском развития ВТЭ [26, 66].

Группа исследователей из Китая в метаанализе 19 рандомизированных контролируемых исследований сравнила эффективность и безопасность апиксабана, ривароксабана, НМГ, семулопарина натрия, аспирина и варфарина для профилактики ВТЭ у амбулаторных онкологических больных. Всего были изучены данные 11 430 пациентов. Апиксабан (5 мг) оказался более эффективным относительно профилактики ВТЭ, чем плацебо (ОШ 0,36; 95 % ДИ 0,18–0,71), НМГ (ОШ 0,5; 95 % ДИ 0,39–0,63) или варфарин (ОШ 0,75; 95 % ДИ 0,35–1,59). Безопасность апиксабана (ОШ 1,41; 95 % ДИ 0,33–5,93) была выше, чем НМГ (ОШ 1,96; 95 % ДИ 0,99–3,86) и варфарина (ОШ 3,06; 95 % ДИ 1,03–9,08), т. е. риск кровотечения был самым низким при приеме апиксабана [67].

У. Balabanova и соавт. на примере больных РПЖ показали, что наибольший возможный эффект в снижении риска повторной ВТЭ был достигнут при амбулаторном применении антикоагулянтов в течение более 9 мес при тромбоемболии легочной артерии и более 3–6 мес при тромбоемболии глубоких вен нижних конечностей, при этом риск сильного кровотечения в целом был низким во всех случаях [68].

Несмотря на то что профилактика тромбоемболий нередко проводится с применением эноксапарина натрия, его экономическая эффективность и уровень приверженности были поставлены под сомнение. Опрос практикующих онкоурологов в США ($n = 121$, большинство респондентов имели опыт работы не менее 5 лет и выполняли более 10 цистэктомий в год) показал, что большинство из них (96 %) назначают пациентам после радикальной цистэктомии по поводу РМП для тромбопрофилактики эноксапарин натрия в виде подкожных инъекций и только 3 респондента выбрали пероральные препараты, такие как ривароксабан и варфарин [69]. В то же время отмечена низкая приверженность пациентов к приему эноксапарина натрия вследствие необходимости самостоятельных инъекций и финансовых барьеров (высокая стоимость препарата), что свидетельствует о целесообразности более широкого применения пероральных антикоагулянтов в послеоперационном периоде.

Таким образом, тромбопрофилактика не показана всем амбулаторным пациентам с опухолями мочевого тракта, в основном из-за повышенного риска кровотечений [70]. Основным принципом эффективной амбулаторной медикаментозной профилактики ВТЭ с минимизацией кровотечений в онкологии является тщательный отбор пациентов группы высокого риска на каждом этапе лечения злокачественного новообразования [71]. Амбулаторная тромбопрофилактика рекомендуется на срок до 6 мес с применением НМГ или пероральных антикоагулянтов (ривароксабана или апиксабана) для пациентов со средним или высоким риском развития рака (оценка по шкале Khorana ≥ 2) [26].

Заключение

Данные о частоте тромбоемболических осложнений у больных РПЖ, РП и РМП неоднородны, а факторы риска многочисленны. Высокий риск тромбоемболий у больных со злокачественными новообразованиями мочевого тракта требует профилактики на всех этапах лечения – амбулаторном, после хирургического лечения, во время химиотерапии. Однако профилактика ВТЭ у больных этой категории является сложной задачей, что обусловлено высоким риском геморрагических осложнений и рецидивирующим характером течения тромбоемболий. Прямые пероральные антикоагулянты являются альтернативой НМГ для профилактики рак-ассоциированных тромбоемболий в связи с их удобством, эффективностью и безопасностью для большинства пациентов. Отбор пациентов для первичной тромбопрофилактики проводится на основе стратификации риска тромбоемболических осложнений с использованием прогностических шкал.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cornejo K.M., Rice-Stitt T., Wu C.L. Updates in staging and reporting of genitourinary malignancies. *Arch Pathol Lab Med* 2020;144(3):305–19. DOI: 10.5858/arpa.2019-0544-RA
2. Netto G.J., Amin M.B., Berney D.M. et al. The 2022 World Health Organization Classification of tumors of the urinary system and male genital organs – part B: prostate and urinary tract tumors. *Eur Urol* 2022;82(5):469–82. DOI: 10.1016/j.eururo.2022.07.002
3. Williams S.B., Ray-Zack M.D., Hudgins H.K. et al. Impact of centralizing care for genitourinary malignancies to high-volume providers: a systematic review. *Eur Urol Oncol* 2019;2(3):265–73. DOI: 10.1016/j.euo.2018.10.006
4. Сомов А.Н., Суслин С.А. Рак предстательной железы. Эпидемиология, факторы риска и раннее выявление. Профилактическая медицина 2020;23(3):149–55. DOI: 10.17116/profmed202023031149
Somov A.N., Suslin S.A. Prostate cancer. Epidemiology, risk factors and early detection. *Profilakticheskaya meditsina = The Russian Journal of Preventive Medicine* 2020;23(3):149–55. (In Russ.). DOI: 10.17116/profmed202023031149
5. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
6. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с. Malignant tumors in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022. 252 p. (In Russ.).
7. Соменова О.В., Елизарова А.Л., Борисенко Н.Н., Корнюшенко У.А. Тромбоз у онкологического больного и рак у пациента с тромбозом: как быть? Злокачественные опухоли 2018;(3s1):110–4. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s1-110-114
Somonova O.V., Elizarova A.L., Borisenko N.N., Kornushenko U.A. Thrombosis in an oncological patient and cancer in a patient with thrombosis: What to do? *Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors* 2018;(3s1):110–4. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s1-110-114
8. Shah S., Karathanasi A., Revythis A. et al. Cancer-associated thrombosis: a new light on an old story. *Diseases* 2021;9(2):34. DOI: 10.3390/diseases9020034
9. Mahajan A., Brunson A., Adesina O. et al. The incidence of cancer-associated thrombosis is increasing over time. *Blood Adv* 2022;6(1):307–20. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021005590
10. Mukai M., Oka T. Mechanism and management of cancer-associated thrombosis. *J Cardiol* 2018;72(2):89–93. DOI: 10.1016/j.jcc.2018.02.011
11. Mulder F.I., Horváth-Puhó E., van Es N. et al. Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study. *Blood* 2021;137(14):1959–69. DOI: 10.1182/blood.2020007338
12. Розенко Д.А., Ушакова Н.Д., Тихонова С.Н. и др. Эффективное применение экстракорпоральной мембранной оксигенации в хирургическом лечении больной раком почки с опухолевым тромбозом. Южно-Российский онкологический журнал 2022;3(3):32–40. DOI: 10.37748/2686-9039-2022-3-3-4
Rozenko D.A., Ushakova N.D., Tikhonova S.N. et al. Effective use of extracorporeal membrane oxygenation in surgical treatment of kidney cancer patient with tumor thrombosis. *Yuzhno-Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal = South Russian Journal of Cancer* 2022;3(3):32–40. (In Russ.). DOI: 10.37748/2686-9039-2022-3-3-4
13. Fernandes C.J., Morinaga L.T.K., Alves J.L. Jr et al. Cancer-associated thrombosis: the when, how and why. *Eur Respir Rev* 2019;28(151):180119. DOI: 10.1183/16000617.0119-2018
14. Navi B.B., Reiner A.S., Kamel H. et al. Arterial thromboembolic events preceding the diagnosis of cancer in older persons. *Blood* 2019;133(8):781–9. DOI: 10.1182/blood-2018-06-860874
15. Петров В.И., Горбатенко В.С., Шаталова О.В., Герасименко А.С. Венозные тромбозомболические осложнения у онкологических больных: этиопатогенез и профилактика. Лекарственный вестник 2020;14(3):16–22.
Petrov V.I., Gorbatenko V.S., Shatalova O.V., Gerasimenko A.S. Venous thromboembolic complications in oncological patients: Etiopathogenesis and prevention. *Lekarstvennyi vestnik = Drug Bulletin* 2020;14(3):16–22. (In Russ.).
16. Suzuki-Inoue K. Platelets and cancer-associated thrombosis: focusing on the platelet activation receptor CLEC-2 and podoplanin. *Blood* 2019;134(22):1912–8. DOI: 10.1182/blood.2019001388
17. Kim A.S., Khorana A.A., McCrae K.R. Mechanisms and biomarkers of cancer-associated thrombosis. *Transl Res* 2020;225:33–53. DOI: 10.1016/j.trsl.2020.06.012
18. Costa J., Araújo A. Cancer-related venous thromboembolism: from pathogenesis to risk assessment. *Semin Thromb Hemost* 2021;47(6):669–76. DOI: 10.1055/s-0040-1718926
19. Khorana A.A., Mackman N., Falanga A. et al. Cancer-associated venous thromboembolism. *Nat Rev Dis Primers* 2022;8(1):11. DOI: 10.1038/s41572-022-00336-y
20. Chuang L.H., Gumbs P., van Hout B. et al. Health-related quality of life and mortality in patients with pulmonary embolism: a prospective cohort study in seven European countries. *Qual Life Res* 2019;28(8):2111–24. DOI: 10.1007/s11136-019-02175-z
21. Suzuki-Inoue K. Roles of the CLEC-2-podoplanin interaction in tumor progression. *Platelets* 2018;1–7. DOI: 10.1080/09537104.2018.1478401
22. Frere C., Benzidia I., Marjanovic Z., Farge D. Recent advances in the management of cancer-associated thrombosis: new hopes but new challenges. *Cancers (Basel)* 2019;11(1):71. DOI: 10.3390/cancers11010071
23. Raskob G.E., van Es N., Verhamme P. et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;378(7):615–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1711948
24. Glise Sandblad K., Hansson P.O., Philipson J. et al. Prevalence of cancer in patients with venous thromboembolism: a retrospective nationwide case–control study in Sweden. *Clin Appl Thromb Hemost* 2023;29:10760296231158368. DOI: 10.1177/10760296231158368
25. Park H., Jeong C.W., Yuk H. et al. Influence of tumor thrombus on occurrence of distant venous thromboembolism and survival in patients with renal cell carcinoma after surgery. *Clin Appl Thromb Hemost* 2019;25:1076029618823288. DOI: 10.1177/1076029618823288
26. Streiff M.B., Holmstrom B., Angelini D. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: cancer-associated venous thromboembolic disease, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2021;19(10):1181–201. DOI: 10.6004/jnccn.2021.0047
27. Lyman G.H., Carrier M., Ay C. et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv* 2021;5(4):927–74. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003442
28. Guman N.A.M., van Geffen R.J., Mulder F.I. et al. Evaluation of the Khorana, PROTECHT, and 5-SNP scores for prediction of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2021;19(12):2974–83. DOI: 10.1111/jth.15503
29. Abdullah O., Parashar D., Mustafa I.J., Young A.M. Venous thromboembolism rate in patients with bladder cancer according to the type of treatment: a systematic review. *Cureus* 2022;14(3):e22945. DOI: 10.7759/cureus.22945
30. Ибрагимова Н.Ш., Юсупова М.А. Факторы риска венозных тромбозомболических осложнений в онкохирургии. Авиценна 2020;66:17–9.

- Ibragimova N.Sh., Usupova M.A. Risk factors of venous thromboembolic complications in oncological surgery. *Avitsenna* = *Avicenna* 2020;66:17–9. (In Russ.).
31. Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О., Тян А.Г. и др. Факторы риска тромбозов у онкологических больных. *Вестник РАМН* 2021;76(5):465–75. DOI: 10.15690/vramn1459
- Slukhanchuk E.V., Bitsadze V.O., Tyan A.G. et al. Thrombosis risk factors in oncological patients. *Vestnik RAMN* = *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences* 2021;76(5):465–75. (In Russ.). DOI: 10.15690/vramn1459
32. Pabinger I., van Es N., Heinze G. et al. A clinical prediction model for cancer-associated venous thromboembolism: a development and validation study in two independent prospective cohorts. *Lancet Haematol* 2018;5(7):e289–98. DOI: 10.1016/S2352-3026(18)30063-2
33. Sevestre M.A., Soudet S. Epidemiology and risk factors for cancer-associated thrombosis. *J Med Vasc* 2020;45(6S):6S3–7. DOI: 10.1016/S2542-4513(20)30513-7
34. Klaassen Z., Wallis C.J.D., Lavallée L.T., Violette P.D. Perioperative venous thromboembolism prophylaxis in prostate cancer surgery. *World J Urol* 2020;38(3):593–600. DOI: 10.1007/s00345-019-02705-x
35. Meguro S., Kataoka M., Endo Y.U. et al. Low risk of venous thromboembolism after robot-assisted radical prostatectomy through systemic image assessment: a prospective study. *In Vivo* 2022;36(5):2384–91. DOI: 10.21873/in vivo.12971
36. Klaassen Z., Arora K., Goldberg H. et al. Extended venous thromboembolism prophylaxis after radical cystectomy: a call for adherence to current guidelines. *J Urol* 2018;199(4):906–14. DOI: 10.1016/j.juro.2017.08.130
37. Ottosson K., Pelander S., Johansson M. et al. The increased risk for thromboembolism pre-cystectomy in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive urinary bladder cancer is mainly due to central venous access: a multicenter evaluation. *Int Urol Nephrol* 2020;52(4):661–9. DOI: 10.1007/s11255-019-02338-4.
38. Коротаева А.А., Апанович Н.В., Брага Э.А. и др. Современные достижения в иммунотерапии рака почки. *Онкоурология* 2019;15(4):30–8. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-4-30-38
- Korotaeva A.A., Apanovich N.V., Braga E.A. et al. Current advances in kidney cancer immunotherapy. *Onkourologiya* = *Cancer Urology* 2019;15(4):30–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-4-30-38
39. Моисеенко Ф.В. Будущее системной терапии в онкоурологии: таргетная терапия и/или иммунотерапия. *Практическая онкология* 2019;20(2):137–43.
- Moiseenko F.V. Future of systemic therapy in oncurology: targeted and immunotherapy. *Prakticheskaya onkologiya* = *Practical Oncology* 2019;20(2):137–43. (In Russ.).
40. Moik F., Chan W.E., Wiedemann S. et al. Incidence, risk factors, and outcomes of venous and arterial thromboembolism in immune checkpoint inhibitor therapy. *Blood* 2021;137(12):1669–78. DOI: 10.1182/blood.2020007878
41. Kacimi S.E.O., Moeinafshar A., Haghighi S.S. et al. Venous thromboembolism in cancer and cancer immunotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2022;178:103782. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2022.103782
42. Kartolo A., Yeung C., Moffat G.T. et al. Venous thromboembolism events in patients with advanced cancer on immune checkpoint inhibitors. *Immunotherapy* 2022;14(1):23–30. DOI: 10.2217/imt-2021-0151
43. Sheng I.Y., Gupta S., Reddy C.A. et al. Thromboembolism in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with immunotherapy. *Target Oncol* 2021;16(6):813–21. DOI: 10.1007/s11523-021-00852-z
44. Di Nisio M., van Es N., Rotunno L. et al. Long-term performance of risk scores for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients. *J Thromb Thrombolysis* 2019;48(1):125–33. DOI: 10.1007/s11239-019-01845-6
45. Волкова М.И., Вашакмадзе Н.Л., Климов А.В. и др. Прогноз оперированных больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом: опыт клиники урологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. *Онкоурология* 2021;17(3):19–28. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-19-28
- Volkova M.I., Vashakmadze N.L., Klimov A.V. et al. Prognosis of patients operated on for renal cell carcinoma and tumor venous thrombosis: experience of the Urology Clinics, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. *Onkourologiya* = *Cancer Urology* 2021;17(3):19–28. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-19-28
46. Garas S.N., McAlpine K., Ross J. et al. Venous thromboembolism risk in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for bladder cancer. *Urol Oncol* 2022;40(8):381.e1–7. DOI: 10.1016/j.urolonc.2022.04.006
47. Van Es N., Ventresca M., Di Nisio M. et al. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: An individual patient data meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2020;18(8):1940–51. DOI: 10.1111/jth.14824
48. Iqbal U., Elsayed A.S., Ozair S. et al. Validation of the Khorana score for prediction of venous thromboembolism after robot-assisted radical cystectomy. *J Endourol* 2021;35(6):821–7. DOI: 10.1089/end.2020.0800
49. Сушинская Т.В., Стуков Н.И., Доброхотова Ю.Э. Гемостаз и рак-ассоциированный тромбоз: современная профилактика и лечение. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена* 2018;7(4):64–72. DOI: 10.17116/onkolog20187464
- Sushinskaya T.V., Stuklov N.I., Dobrokhotova Yu.E. Hemostasis and cancer-associated thrombosis: modern prevention and treatment. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena* = *P.A. Herzen Journal of Oncology* 2018;7(4):64–72. (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog20187464
50. Elshoury A., Schaefer J.K., Lim M.Y. et al. Update on guidelines for the prevention of cancer-associated thrombosis. *J Natl Compr Canc Netw* 2022;20(13). DOI: 10.6004/jncn.2021.7108
51. Kahale L.A., Hakoum M.B., Tsoiakian I.G. et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;6(6):CD006650. DOI: 10.1002/14651858.CD006650.pub5
52. Rausa E., Kelly M.E., Asti E. et al. Extended *versus* conventional thromboprophylaxis after major abdominal and pelvic surgery: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Surgery* 2018;164(6):1234–40. DOI: 10.1016/j.surg.2018.05.028
53. Бредихин Р.А., Ахметзянов Р.В., Хайруллин Р.Н. Расширение возможностей лечения и профилактики венозных тромбозов и осложнений у пациентов с онкологическими заболеваниями. Роль пероральных антикоагулянтов. *Клиницист* 2022;16(2):17–26. DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-2-K667
- Bredikhin R.A., Akhmetzyanov R.V., Khayrullin R.N. Expanding the possibilities of treatment and prevention of venous thromboembolic complications in cancer patients. The role of oral anticoagulants. *Klinitsist* = *The Clinician* 2022;16(2):17–26. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-2-K667
54. Mosarla R.C., Vaduganathan M., Qamar A. et al. Anticoagulation strategies in patients with cancer: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2019;73(11):1336–49. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.01.017
55. Guntupalli S.R., Brennecke A., Behbakht K. et al. Safety and efficacy of apixaban *vs* enoxaparin for preventing postoperative venous thromboembolism in women undergoing surgery for gynecologic malignant neoplasm: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2020;3(6):e207410. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.7410
56. Young A.M., 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

57. Planquette B., Bertoletti L., Charles-Nelson A. et al. Rivaroxaban vs dalteparin in cancer-associated thromboembolism: a randomized trial. *Chest* 2022;161(3):781–90. DOI: 10.1016/j.chest.2021.09.037
58. McBane R.D. 2nd, Wysokinski W.E., Le-Rademacher J.G. et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: the ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost* 2020;18(2):411–21. DOI: 10.1111/jth.14662
59. Agnelli G., Becattini C., Meyer G. et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med* 2020;382(17):1599–607. DOI: 10.1056/NEJMoa1915103
60. Mahé I., Agnelli G., Ay C. et al. Extended anticoagulant treatment with full- or reduced-dose apixaban in patients with cancer-associated venous thromboembolism: rationale and design of the API-CAT study. *Thromb Haemost* 2022;122(4):646–56. DOI: 10.1055/a-1647-9896
61. Dai J.C., Morgan T.N., Kusin S. et al. Use of Pre-operative pharmacologic venous thromboembolism prophylaxis for robotic partial nephrectomy. *Urology* 2021;154:177–83. DOI: 10.1016/j.urol.2021.03.043
62. Lapébie F.X., Bura-Rivière A., Espitia O. et al. Predictors of recurrence of cancer-associated venous thromboembolism after discontinuation of anticoagulant therapy: a multicenter cohort study. *J Thromb Haemost* 2023;21(8):2189–201. DOI: 10.1016/j.jth.2023.04.010
63. Key N.S., Khorana A.A., Kuderer N.M. et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2020;38(5):496–520. DOI: 10.1200/JCO.19.01461
64. Carrier M., Abou-Nassar K., Mallick R. et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2019;380(8):711–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1814468
65. Khorana A.A., McNamara M.G., Kakkar A.K. et al. Assessing full benefit of rivaroxaban prophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer: thromboembolic events in the randomized CASSINI trial. *TH Open* 2020;4(2):e107–12. DOI: 10.1055/s-0040-1712143
66. Agnelli G. Direct oral anticoagulants for thromboprophylaxis in ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med* 2019;380(8):781–3. DOI: 10.1056/NEJMe1816060
67. Xin Z., Liu F., Du Y. et al. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Palliat Med* 2020;9(5):2970–81. DOI: 10.21037/apm-20-47
68. Balabanova Y., Farahmand B., Stattin P. et al. Population-based study of long-term anticoagulation for treatment and secondary prophylaxis of venous thromboembolism in men with prostate cancer in Sweden. *BMC Urol* 2022;22(1):15. DOI: 10.1186/s12894-022-00967-z
69. Dall C.P., Shaw N., Egan J. et al. Practice patterns for extended venous thromboembolism chemoprophylaxis among urologic oncologists after radical cystectomy. *Urol Oncol* 2020;38(11):849.e19–23. DOI: 10.1016/j.urolonc.2020.05.030
70. Prisco D., Tufano A., Cenci C. et al. Position paper of the Italian Society of Internal Medicine (SIMI) on prophylaxis and treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Intern Emerg Med* 2019;14(1):21–38. DOI: 10.1007/s11739-018-1956-1
71. Федоткина Ю.А., Панченко Е.П. Современные подходы к профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений у пациентов с активным раком. *Атеротромбоз* 2022;12(2):44–62. DOI: 10.21518/2307-1109-2022-12-2-44-62
- Fedotkina Yu.A., Panchenko E.P. Modern approaches to the prevention of venous thromboembolic complications in patients with active cancer. *Aterotromboz = Atherothrombosis* 2022;12(2):44–62. (In Russ.) DOI: 10.21518/2307-1109-2022-12-2-44-62

Вклад авторов

С.В. Попов: разработка дизайна статьи, написание текста статьи, редактирование статьи;
Р.Г. Гусейнов, И.Н. Исакова-Сивак, О.Н. Скрябин, В.В. Перепелица, Д.И. Сенгирбаев, П.Г. Осипов, Т.А. Лелявина: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;
К.В. Сивак, Н.С. Буненков: написание текста статьи.

Authors' contributions

S.V. Popov: developing the article design, article writing, article editing;
R.G. Guseynov, I.N. Isakova-Sivak, O.N. Skryabin, V.V. Perepelitsa, D.I. Sengirbaev, P.G. Osipov, T.A. Lelyavina: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
K.V. Sivak, N.S. Bunenkov: article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.В. Попов / S.V. Popov: <https://orcid.org/0000-0003-2767-7153>
Р.Г. Гусейнов / R.G. Guseynov: <https://orcid.org/0000-0001-9935-0243>
И.Н. Исакова-Сивак / I.N. Isakova-Sivak: <https://orcid.org/0000-0002-2801-1508>
К.В. Сивак / K.V. Sivak: <https://orcid.org/0000-0003-4064-5033>
О.Н. Скрябин / O.N. Skryabin: <https://orcid.org/0000-0002-6664-2861>
В.В. Перепелица / V.V. Perepelitsa: <https://orcid.org/0000-0002-7656-4473>
Д.И. Сенгирбаев / D.I. Sengirbaev: <https://orcid.org/0000-0003-1416-7517>
Н.С. Буненков / N.S. Bunenkov: <https://orcid.org/0000-0003-4331-028X>
П.Г. Осипов / P.G. Osipov: <https://orcid.org/0009-0008-3865-628X>
Т.А. Лелявина / T.A. Lelyavina: <https://orcid.org/0000-0001-6796-4064>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 15.06.2023. **Принята к публикации:** 12.09.2023.

Article submitted: 15.06.2023. **Accepted for publication:** 12.09.2023.