

ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ: ЭТИОПАТОГЕНЕЗ И ПРОФИЛАКТИКА

В. И. Петров, В. С. Горбатенко, О. В. Шаталова, А. С. Герасименко

Кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии ВолгГМУ

Злокачественные новообразования (ЗНО) на протяжении долгого времени остаются одной из самых актуальных проблем здравоохранения и одной из ведущих причин смертности в развитых странах. Кроме того, ЗНО ассоциированы с серьезными затратами системы здравоохранения и материальными потерями для самого больного. Риск венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) значительно выше у пациентов с активным раком, чем в целом у населения [24].

ВТЭО является частой причиной госпитализаций (8,4 %) у пациентов с диагнозом рак. Расходы на госпитализации, вызванные тромбоэмболическими осложнениями ЗНО в среднем выше на 52 %, чем стоимость госпитализации у онкологических пациентов без ВТЭО [27]. Кроме того, ВТЭО являются частой причиной приостановки курса химиотерапии (ХТ). Поэтому профилактика развития тромбоэмболических осложнений так важна.

Венозные тромбоэмболические осложнения, включающие тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) представляют собой одну из важнейших причин смерти среди пациентов с ЗНО. Внутрибольничная смертность у пациентов с ЗНО в среднем составляет 5 %, у пациентов с сопутствующими тромбоэмболическими осложнениями 15 % [2].

В датском исследовании было показано, что в течение первого года после выявления рака выживаемость у пациентов с ВТЭО в три раза меньше, чем без сопутствующих тромбоэмболических осложнений [3].

Таким образом, нарушения гемостаза, ассоциированные с ВТЭО, являются предиктором более высокого риска смерти и увеличение стоимости госпитализации в 2 раза.

Эпидемиология

В крупных исследованиях показано, что частота регистрации ВТЭО у пациентов с верифицированным раком достигает 10–20 % [4].

При прочих равных частота развития ВТЭО в 54 раза выше у пациентов с активным раком, чем у пациентов без него [19]. Достаточно часто тромбоэмболические осложнения протекают бессимптомно, данные аутопсии показывают, что у 10–35 % выявляют признаки фатальной ТЭЛА [19]. Риск возникновения тромбоэмболических осложнений самый высокий в течение первых 12 месяцев после установки диагноза ЗНО [24, 25]. В когортном исследовании, проведенном в Нидерландах и включавшем в себя более 66 тыс. пациентов было установлено, что высочайший риск ВТЭО отмечается в первые 3 месяца после выявления рака [25]. Повышать риск венозных тромбозов в дебюте заболевания могут несколько факторов: хирургическое лечение и последующий постельный режим, лучевая терапия, химиотерапия и сам тип опухоли.

Механизм формирования рак-ассоциированных тромбозов

На систему гемостаза могут оказывать влияние как сами опухоли, так и методы лечения этой патологии. Злокачественные новообразования обладают протромбогенным эффектом с помощью нескольких механизмов: выделение клетками новообразования высокоактивного тканевого фактора (ТФ) и ракового прокоагулянта, влияние на клетки крови и сосудистой стенки.

Клетки многих тканей, за исключением клеток крови и эндотелия, экспрессируют ТФ, который, в сущности, является фактором свертывания III или тканевым тромбoplastином и содержится в мембранах большинства клеток организма. Раковые клетки поддерживают экспрессию ТФ на постоянном уровне в отличие от здоровых клеток.

Другим важным механизмом, обладающим протромбогенным эффектом, оказались нейтрофильные внеклеточные ловушки (neutrophil extracellular traps – NETs). Вначале NETs были выявлены как один из механизмов ответа им-

мунной системы на бактериальные клетки. Данные нейтрофильные внеклеточные сети могут поймать бактериальную клетку в ловушку и убить ее. В то же время было отмечено, что многие заболевания, включая подагру, муковисцидоз, диабет 1-го типа, ревматоидный артрит, протекают с повышением уровня NETs [28]. Повышение уровня внеклеточных сетей нейтрофилов отмечается у онкологических больных при метастазировании, тромбозмболических осложнениях и прогрессировании роста злокачественного новообразования [19]. Протромбогенный механизм реализуется посредством активации тромбоцитов, дисфункции эндотелия, формирования тромбов [22]. Дисфункция эндотелия проявляется снижением синтеза протеина С и антитромбина III в печени. Активированные тромбоциты повышают уровень фактора Виллебранда. У этих пациентов отмечается повышение содержания Д-димера в 4–4,5 раза – надежного маркера внутрисосудистого свертывания и повышения концентрации фибриногена в 1,5 раза по сравнению со здоровыми людьми [4]. Все вышеперечисленные изменения приводят к гиперкоагуляции и снижению антикоагулянтной и фибринолитической активности стенки сосудов, что и объясняет беспрецедентное повышение риска ВТЭО у пациентов с ЗНО в 54 раза по сравнению с пациентами без рака [19].

На данный момент разработаны классификации факторов риска развития тромбозмболических осложнений с учетом различных аспектов, связанных с опухолью, пациентом и лечением. Выделяют так называемые «опухоль-ассоциированные» факторы, зависящие от локализации опухоли, стадии, гистологического типа и времени постановки диагноза [1, 3].

Локализация опухоли является существенным фактором риска ВТЭО, опухоли поджелудочной железы, легких, желудка, мозга, миеломная болезнь увеличивают риск тромбозов независимо от гистологического варианта опухоли. Метаанализ Horsted и соав. показал, что высочайший риск тромбозмболических осложнений отмечается у пациентов с раком поджелудочной железы [33]. Также есть убедительные данные, что разные гистологические типы рака могут повышать частоту ВТЭО [36]. В первые

3 месяца после выявления ЗНО риск тромбозмболических явлений увеличивается в десятки раз [24]. На более поздних стадиях и при наличии отдаленных метастазов риск повышается многократно [19]. В датском исследовании рассчитан относительный риск ВТЭО в зависимости от стадии рака: для I стадии риск повышался в 2,9 раз, а для IV стадии относительный риск увеличивался в 17,1 раз [21].

Факторы риска ВТЭО, связанные с пациентом, делятся на неспецифические и специфические для ЗНО. К последним относятся тромбоцитоз, лейкоцитоз, анемия, госпитализация. Неспецифические соответствуют факторам риска ВТЭО у обычных пациентов.

Лечение опухоли может повышать риск развития ВТЭО [1, 3]. ВТЭО является частым осложнением у пациентов, подвергшихся операционному лечению рака. Это связано с травматизацией тканей, выбросом тромбопластина и длительной иммобилизацией во время операции. Риск ТГВ увеличивается в 2 раза, риск фатальной ТЭЛА более – чем в 3 раза [8]. Обычно оперативное лечение является 1-м этапом терапии, далее пациенту назначают ту или иную фармакотерапию. У пациентов, проходящих курс ХТ, риск ВТЭО увеличивается в 6–7 раз [23]. Рассмотрим отдельные препараты, обладающие протромбогенным эффектом и механизмы возникновения тромбозов.

Цисплатин является распространённым химиотерапевтическим средством, используемым для лечения различных видов опухолей. Терапия цисплатином достоверно увеличивает риск тромбозов как венозных, так и артериальных. В ретроспективном исследовании было показано, что у 18,1 % пациентов, получавших терапию цисплатином, отмечались разного рода тромбозы в течение 4 недель от начала терапии, преимущественно за счет ВТЭО в 90 % случаев [20]. Мета-анализ 38 РКИ показал увеличение риска ВТЭО в (OR = 1,67 95 % ДИ 1,25–2,23) у пациентов с цисплатином по сравнению с ХТ без него [33]. Механизм влияния цисплатина на систему гемостаза не известен. В небольшом проспективном исследовании было показано повышение фактора Вилебранда после начала терапии цисплатином [18]. В исследовании *in vitro* выявили апоптоз эндотелиальных клеток

и выброс тромбопластина [14]. В терапии острого лимфобластного лейкоза применяется L-аспарагиназа. В российских клинических рекомендациях отмечено, что пациентам с острым лимфобластным лейкозом при назначении терапии данным препаратом необходимо назначать скрининг на тромбофилии [2]. Протромбогенный механизм L-аспарагиназы связан с ее влиянием на естественные антикоагулянты, синтезирующиеся в печени. Плазменная концентрация протеина С снижается на 30 % от исходного уровня на 6–10-й день терапии L-аспарагиназой, а протеина S – на 41 % к 11–12-му дню [16].

Связь тамоксифена с тромбозом была замечена еще на заре его использования при раке молочной железы. В ряде исследований было продемонстрировано повышение риска ВТЭО в 2–4 раза, риск был максимальным в первые два года после назначения препарата [15]. В метаанализе РКИ доказано, что ингибиторы ароматазы реже вызывают тромбоэмболические события, чем тамоксифен [12].

Бевацизумаб один из первых препаратов моноклональных антител. Препарат селективно связывается и ингибирует биологическую активность факторов роста эндотелия сосудов (VEGF). На данный момент достаточно данных указывающих, что препарат повышает частоту артериальных и венозных тромбозов [38]. Применение других пероральных ингибиторов VEGF не приводит к гиперкоагуляции и тромбозам [9].

Множественная миеломная болезнь значительно увеличивает риск тромбоэмболических осложнений. У пациентов с ранее нелечеными формами миеломной болезни и противопоказаниями к трансплантации костного мозга могут назначаться схемы ХТ с леналидомидом и помалидомидом. Леналидомид, как и талидомид, в режиме монотерапии незначительно повышает риск ВТЭО. Совместное применение леналидомида с дексаметазоном увеличивает частоту ВТЭО до 11–14 %. Тромбопрофилактика, напротив, снижает частоту ВТЭО до 1–3 % [37]. На данный момент данные о частоте ВТЭО у пациентов, принимающих помалидомид, ограничены, частота событий составляет 2–3 % при условии проведения тромбопрофилактики.

Глюкокортикостероиды (ГКС) оказывают целый ряд эффектов на организм. ГКС вызывают гиперкоагуляцию у здоровых людей, повышая концентрацию VII, VIII, XI факторов и фибриногена [17].

Таким образом, применение данной группы препаратов значительно повышает частоту тромбозов.

Причины возникновения тромбоэмболических осложнений разнообразны, зависят от факторов, связанных с пациентом, типа новообразования и стратегии, выбранной для его лечения. Разработаны различные шкалы для оценки риска ВТЭО. Для пациентов, получающих курс ХТ амбулаторно, общепринятой является шкала Khorana, она представлена в таблице.

Шкала Khorana для оценки риска венозных тромбоэмболических событий у пациентов амбулаторно, получающих химиотерапию

Факторы риска	Баллы
Локализация опухоли	
Очень высокий риск (поджелудочная железа, желудок)	2
Высокий риск (легких, лимфома, яичники, матка, яички, мочевого пузыря)	1
Тромбоциты в крови перед началом химиотерапии $\geq 350 \times 10^9/\text{л}$	1
Уровень гемоглобина менее 10 г/дл или применение эритропоэтина	1
Лейкоциты перед началом химиотерапии $\geq 11 \times 10^9/\text{л}$	1
Индекс массы тела $\geq 35 \text{ кг}/\text{м}^2$	1
Высокий риск ≥ 3 баллов, средний риск = 1–2 балла, низкий риск = 0 баллов	

Оригинальная шкала, предложенная в 2008 г., удобна, поскольку основана на простых клинических и лабораторных данных, она включает: локализацию опухоли, количество тромбоцитов и лейкоцитов, уровень гемоглобина, индекс

массы тела [26]. Данная шкала подвергалась критике из-за того, что большое количество тромбоэмболических событий происходило у пациентов среднего и низкого риска. Поэтому в рамках исследования PROTECT дополнили

шкалу двумя показателями: sP-селектин и уровень Д-димера [35]. Для прогнозирования риска нужно оценить локализацию опухоли, количество тромбоцитов и лейкоцитов, уровень гемоглобина, массу тела, sP-селектин и уровень Д-димера. Если пациент набирает более трех баллов по шкале, то риск ВТЭО считается высоким [37]. В 2019 г. были опубликованы международные клинические рекомендации по лечению и профилактике ВТЭО у пациентов с ЗНО [7].

Профилактика у пациентов, получающих ХТ

Риск тромбозмболических осложнений повышается на 5–10 % у пациентов, получающих системную ХТ амбулаторно. Вероятность развития тромбоза у этих пациентов зависит от различных факторов, наиболее значимыми являются локализация опухоли и определенные группы препаратов. Тем не менее рутинная тромбопрофилактика низкомолекулярным гепарином (НМГ), антагонистами витамина К (АВК), прямыми оральными антикоагулянтами (ПОАК) всем пациентам, проходящим курс ХТ, не показана (1В) [7].

У пациентов с первичными и метастатическими опухолями поджелудочной железы, получающих ХТ амбулаторно, при условии низкого риска геморрагических осложнений рекомендована профилактика с применением НМГ (1В). Данная рекомендация основана на результатах метаанализа, показавшего принципиальное снижение риска тромбозмболических событий на 82 % (ОР = 0,18 95 % ДИ 0,08–0,40), при этом риск кровотечений на фоне терапии НМГ не увеличивался [7, 13].

У пациентов с солидными и метастатическими опухолями легких, проходящих курс ХТ амбулаторно, не рекомендована профилактика НМГ даже при условии низкого риска кровотечений (1В). Эта рекомендация основана на результатах нескольких метаанализов. Последняя работа 2018 г. с включением 4 315 пациентов снова продемонстрировала снижение риска ВТЭО на фоне терапии НМГ в сравнении с плацебо, но при этом НМГ значительно увеличивали частоту кровотечений [13, 30].

В последних международных рекомендациях появился пункт, посвященный первичной профилактике с применением ПОАК. Ривароксабан или апиксабан могут быть назначены па-

циентам, проходящим курс ХТ амбулаторно при условии среднего и высокого риска ВТЭО, обусловленного видом опухоли (поджелудочной железы) или набравшего ≥ 2 баллов по шкале Khorana, у которых на момент назначения нет признаков кровотечения или высокого риска геморрагических осложнений (1В) [13].

У пациентов с миеломной болезнью, получающих иммунную терапию в комбинации со стероидами или другими системными противоопухолевыми препаратами, рекомендована первичная профилактика ВТЭО (1А). Возможно назначение низких доз или терапевтических доз варфарина, профилактических доз НМГ, низких доз ацетилсалициловой кислоты (2С) [13].

Не рекомендована рутинная профилактика антикоагулянтами катетер-индуцированных тромбозов (1А) [13].

Длительность первичной профилактики для пациентов с высоким риском ВТЭО остается неясной, она не должна продолжаться более 6 месяцев и периодически должна переоцениваться [13].

В международных рекомендациях НМГ являются препаратами выбора для профилактики ВТЭО [13]. В Кокрановском метаанализе по первичной тромбопрофилактике у пациентов, получающих ХТ, сравнивали эффективность и безопасность любого парентерального или перорального антикоагулянта с плацебо или отсутствием тромбопрофилактики. Для анализа было отобрано 26 РКИ с суммарным количеством пациентов 12 352. Профилактические дозы НМГ обеспечили снижение риска тромбозмболических событий на 46 %, в подгруппе пациентов с миеломной болезнью НМГ оказали еще более выраженный антитромботический эффект [29]. Эффективность ПОАК у пациентов с ВТЭО в общей популяции пациентов была сопоставима с варфарином, однако ПОАК представляют собой более безопасную и удобную альтернативу [5].

Для лечения и профилактики рака, ассоциированных тромбозов НМГ являлись долгое время препаратами выбора. Однако парентеральная форма введения – это существенный недостаток, снижающий приверженность пациентов к лечению. В исследовании реальной клинической практики Khorana и соав. выявлено, что средняя длительность применения НМГ

3,3 месяцев и 7,9 месяцев у пероральных препаратов. После впервые возникшего случая ВТЭО для лечения и вторичной профилактики рекомендовано применять антикоагулянты 3–6 месяцев. Только 37 % пациентов, получавших НМГ, смогли завершить 6-месячный курс против 61 % пациентов в группе пероральных антикоагулянтов. ПОАК повышают приверженность пациентов к лечению и выглядят перспективно для первичной профилактики у пациентов высокого риска ВТЭО, получающих ХТ амбулаторно.

На данный момент имеются завершённые РКИ по первичной профилактике ВТЭО в этой клинической ситуации для ривароксабана и апиксабана.

В ходе исследовательской программы CASSINI оценивалась эффективность и безопасность ривароксабана 10 мг однократно с плацебо. В исследование были включены 841 пациент, набравших по шкале Khorana ≥ 2 баллов. У пациентов на момент включения должен был быть исключен ВТЭО. Исследование продолжалось 180 дней, каждые 8 недель пациентам проводился активный ультразвуковой скрининг ТГВ.

В качестве комбинированной точки эффективности использовалась частота всех ТГВ и ТЭЛА, в том числе бессимптомных, а также все случаи смерти, связанные ВТЭО. Безопасность оценивалась по частоте крупных и небольших кровотечений. В ходе исследования не было доказано, что терапия ривароксабаном снижает

частоту тромботических событий у пациентов с высоким риском ВТЭО, в то же время частота крупных кровотечений была в 2 раза выше в группе ривароксабана [34].

Более обнадеживающие результаты получены в исследовании AVERT, апиксабан назначался в дозе 2,5 мг – 2 раза в сутки, в группе контроля пациенты получали плацебо. В исследование включались пациенты высокого риска (Khorana ≥ 2). Средняя продолжительность лечения в группе апиксабана была 157 дней, а у плацебо – 155. Часть пациентов заканчивала курс профилактики досрочно. Средняя длительность наблюдения была более 180 дней. Апиксабан статистически достоверно снижал риск ВТЭО на 59 % по сравнению с группой плацебо [11]. В связи с существенными различиями в дизайне и гетерогенностью пациентов не представляется возможным проведения прямых сравнений результатов РКИ CASSINI и AVERT [6]. В исследовании CASSINI проводился скрининг, и пациенты с уже случившимся тромбозом не включались, в AVERT подобного скрининга не проводили. В РКИ ривароксабана только 43,7 % пациентов закончили профилактику досрочно, в РКИ апиксабана таких пациентов было менее 20 %.

Исследования CASSINI и AVERT показали, что тромбопрофилактика у пациентов, получающих ХТ амбулаторно, может успешно проводиться с использованием ривароксабана и апиксабана.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гемостаз и рак-ассоциированный тромбоз: современная профилактика и лечение / Т. В. Сушинская [и др.]. – Текст : непосредственный // Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. – 2018. – № 4. – С. 64 – 72.
2. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых лимфобластных лейкозов взрослых (редакция 2018 г.). / под ред. В. Г. Савченко – Текст : непосредственный // Гематология и трансфузиология. – 2018. – Т. 63, № 1. – С. 25 – 52.
3. Лобастов, К. В. Актуальный статус прямых оральных антикоагулянтов при лечении венозных тромбозомболических осложнений у онкологических больных / К. В. Лобастов, И. В. Счастливцев. – Текст : непосредственный // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2020 – Т. 16, № 2. – С. 286 – 295.
4. Тромбоз у онкологического больного и рак у пациента с тромбозом: как быть? / О. В. Соимова [и др.]. – Текст : непосредственный // Злокачественные опухоли. – 2018. – № 3, S 1. – С. 110 – 114.
5. Эффективность и безопасность новых пероральных антикоагулянтов у больных венозными тромбозомболическими осложнениями: мета-анализ / В. И. Петров [и др.]. – Текст : непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – № 1. – С. 31 – 39.
6. Эффективность и безопасность пероральных антикоагулянтов при венозных тромбозомболических осложнениях: не прямые сравнения / В. И. Петров [и др.]. – Текст : непосредственный // Фармакоэкономика. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. – 2016. – № 3. – С. 3 – 7.

7. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer / D. Farge [et al.]. – Direct text // *Lancet Oncol.* – 2019. – Vol. 20. – E. 566 – 581.
8. A Clinical Outcome-Based Prospective Study on Venous Thromboembolism After Cancer Surgery: The @RISTOS Project / M. G. Agnelli [et al.]. – Direct text // *Ann. Surg.* – 2006. – Vol. 243. – P. 89 – 95.
9. Akbulut, M. Onco-cardiology: Drug-drug interactions of antineoplastic and cardiovascular drugs / M. Akbulut, Y. Urun. – Direct text // *Critical Reviews in Oncology / Hematology.* – 2019. – Vol. 145. – P. 102822.
10. Anticoagulation for prevention and treatment of cancer-related venous thromboembolism / S. J. Barsam [et al.]. – Direct text // *Br J Haematol.* – 2013. – Vol. 161. – P. 764 – 777.
11. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer / M. Carrier [et al.]. – Direct text // *N Engl J Med.* – 2019. – Vol. 380. – P. 711 – 719.
12. Aromatase inhibitors alone or sequentially combined with tamoxifen in postmenopausal early breast cancer compared with tamoxifen or placebo – Meta-analyses on efficacy and adverse events based on randomized clinical trials / L. Ryden [et al.]. – Direct text // *Breast.* – 2016. – Vol. 26. – P. 106 – 114.
13. Benefit and risk of primary thromboprophylaxis in ambulatory patients with advanced pancreatic cancer receiving chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / N. M. Tun [et al.]. – Direct text // *Blood Coagul Fibrinolysis.* – 2016. – Vol. 27. – P. 270–274.
14. Chemotherapy-induced thrombin generation via procoagulant endothelial microparticles is independent of tissue factor activity / D. Lechner [et al.]. – Direct text // *J Thromb Haemost.* – 2007. – Vol. 5. – P. 2445 – 2452.
15. Correlation of the tamoxifen use with the increased risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in elderly women with breast cancer: A Case-Control Study / H. F. Lin [et al.]. – Direct text // *Medicine (Baltimore).* – 2018 – Vol. 97. – E. 12842.
16. Effect of L-asparaginase therapy for acute lymphoblastic leukemia on plasma vitamin K-dependent coagulation factors and inhibitors / A. Bezeaud [et al.]. – Direct text // *J Pediatr.* – 1986. – Vol. 108. – P. 698 – 701.
17. Effects of short-term glucocorticoids on hemostatic factors in healthy volunteers / D. J. Brotman [et al.]. – Direct text // *Thromb Res.* – 2006. – Vol. 118. – P. 247 – 252.
18. Elevated plasma von Willebrand factor levels and arterial occlusive complications associated with cisplatin-based chemotherapy / J. T. Licciardello [et al.]. – Direct text // *Oncology.* – 1985. – Vol. 42. – P. 296 – 300.
19. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism in patients with active cancer. A population-based cohort study / A. T. Cohen [et al.]. – Direct text // *Thromb Haemost.* – 2017. – Vol. 117. – P. 57 – 65.
20. High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis / R. Moore [et al.]. – Direct text // *J Clin Oncol.* – 2011. – Vol. 29. – P. 3466 – 3473.
21. Hospitalisation for venous thromboembolism in cancer patients and the general population: A population-based cohort study in Denmark, 1997–2006 / DP. Cronin-Fenton [et al.]. – Direct text // *Br. J. Cancer.* – 2010. – Vol. 103. – P. 947 – 953.
22. Impacts of Cancer on Platelet Production, Activation and Education and Mechanisms of Cancer-Associated Thrombosis / L. Plantureux [et al.]. – Direct text // *Cancers.* – 2018. – № 10. – P. 441.
23. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States / A. A. Khorana [et al.]. – Direct text // *Cancer.* – 2013. – Vol. 119. – P. 648 – 655.
24. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer – a cohort study using linked United Kingdom databases / A. J. Walker [et al.]. – Direct text // *Eur J Cancer.* – 2013. – Vol. 49. – P. 1404 – 1413.
25. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study / J. W. Blom [et al.]. – Direct text // *J Thromb Haemost.* – 2006. – P. 529 – 535.
26. Khorana, A. A. Risk prediction of cancer-associated thrombosis: Appraising the first decade and developing the future / A. A. Khorana, C. W. Francis. – Direct text // *Thromb Res.* – 2018. – Vol. 164, Sup. 1. – S. 70 – 76.
27. Morbidity, mortality and costs associated with venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer / G. H. Lyman [et al.]. – Direct text // *Thromb Res.* – 2018. – Vol. 164. – S. 112 – 118.
28. Neutrophil extracellular traps in breast cancer and beyond: current perspectives on NET stimuli, thrombosis and metastasis, and clinical utility for diagnosis and treatment / H. T. Snoderly [et al.]. – Direct text // *Breast Cancer Res.* – 2019. – Vol. 21, № 145.
29. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy / M. Di Nisio [et al.]. – Direct text // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2016. – 12. – CD008500.

30. Primary thromboprophylaxis in ambulatory patients with lung cancer receiving chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / K. Z. Thein [et al.]. – Direct text // *Asia Pac J Clin Oncol.* – 2018. – Vol. 14. – P. 210–216.
31. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. / H. T. Sorensen [et al.]. – Direct text // *N Engl J Med.* – 2000. – Vol. 343. – P. 1846–1850.
32. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer treated with Cisplatin: a systematic review and meta-analysis / S. Seng [et al.]. – Direct text // *J Clin Oncol.* – 2012. – Vol. 30. – P. 4416 – 4426.
33. Risk of Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis / F. Horsted [et al.]. – Direct text // *PLoS Med.* – 2012. – 9. – E1001275.
34. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer / A. A. Khorana [et al.]. – Direct text // *N Engl J Med.* – 2019. – Vol. 380. – P. 720 – 728.
35. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis / F. I. Mulder [et al.]. – Direct text // *Haematologica.* – 2019. – Vol. 104. – P. 1277 – 1287.
36. Tumor Grade Is Associated With Venous Thromboembolism in Patients With Cancer: Results From the Vienna Cancer and Thrombosis Study / J. Ahlbrecht [et al.]. – Direct text // *J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol. 30. – P. 3870 – 3875.
37. Venous thromboembolism in multiple myeloma / V. De Stefano. – Direct text // *Semin Thromb Hemost.* – 2014. – Vol. 40. – P. 338 – 347.
38. Venous thromboembolism risk in patients with cancer receiving chemotherapy: a real-world analysis / G. H. Lyman [et al.]. – Direct text // *Oncologist.* – 2013. – Vol. 18. – P. 1321–1329.