



Эмболия легочной артерии при раке молочной железы: этиология, патогенез и варианты лечения

Розанов И.Д.¹ • Розанова Е.А.¹ • Шириков Е.И.¹ • Балканов А.С.¹ • Гаганов Л.Е.¹ • Степанова Е.А.¹

Эмболия легочной артерии, возникающая при раке молочной железы, – одна из причин, приводящих к резкому ухудшению состояния таких пациентов. Чаще всего окклюзия ветвей легочной артерии развивается вследствие венозной тромбоэмболии. Такое состояние называют тромбоэмболией легочной артерии. Значительно реже

причиной окклюзии ветвей легочной артерии может быть ее эмболия кластером опухолевых клеток, сопровождающаяся развитием легочной опухолевой тромботической микроангиопатии. В статье обобщены сведения об этиологии и патогенезе эмболии легочной артерии, проведен сравнительный анализ диагностических

мероприятий при данной патологии, обсуждаются вопросы профилактики и лечения.

Ключевые слова: рак молочной железы, тромбоэмболия легочной артерии, опухолевый эмбол, тромбоциты, D-димер, антикоагулянты

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-5-580-586

Рак молочной железы (РМЖ) – одно из самых распространенных онкологических заболеваний среди женщин. Его доля от общего числа ежегодно выявляемой онкопатологии достигает 22,3% [1]. Среди всех злокачественных новообразований у женщин РМЖ характеризуется самым высоким уровнем заболеваемости (в частности, в Московской области – 86 на 100 тыс. женского населения) [1]. Диагноз РМЖ установлен у 10% женщин планеты, при этом заболеваемость продолжает неуклонно расти. Так, в период с 2008 по 2012 г. этот показатель вырос более чем на 20%. Увеличивается и смертность от РМЖ, но более медленными темпами – на 14% за этот же пятилетний период [2].

Известно, что эмболия легочной артерии (ЭЛА) – одна из причин резкого ухудшения

состояния пациенток с РМЖ и вторая по частоте причина их смерти [3]. Наиболее часто окклюзия ветвей легочной артерии развивается вследствие венозной тромбоэмболии – такая ЭЛА получила название «тромбоэмболия легочной артерии» (ТЭЛА). При опухолевой эмболии легочной артерии, встречающейся значительно реже, окклюзию вызывает эмбол, состоящий из конгломерата опухолевых клеток, проникающих в кровь в процессе реализации опухолью механизма ее метастазирования. В ряде случаев, попадая с током крови в мелкую легочную артерию, опухолевые клетки, формирующие эмбол, в избытке секретируют тромбоцитарный фактор роста, что приводит к пролиферации интимы сосуда и резкому уменьшению его просвета. В 1990 г. А. von Herbay и соавт. суммировали клинические данные,



характеризующие такую опухолевую ЭЛА, и назвали ее легочной опухолевой тромботической микроангиопатией (pulmonary tumor thrombotic microangiopathy – РТТМ) [4].

Заметим, что развитие ЭЛА возможно не только у онкологических пациентов. Во всем мире это патологическое состояние диагностируется примерно у 1 человека в год на 1 тыс. населения, несколько чаще оно развивается у мужчин и в возрастной группе старше 45 лет. В 10% случаев развитие ТЭЛА заканчивается смертью [5].

Этиология

У большинства онкологических пациентов ЭЛА возникает по причине тромба, образовавшегося в глубоких венах нижних конечностей или таза. Установлено, что само по себе возникновение злокачественного новообразования повышает риск развития ТЭЛА уже в 4,1 раза, а проведение химиотерапии таким пациентам – в 6,5 раза. В результате уровень заболеваемости ТЭЛА составляет 1 случай на 200 онкологических пациентов [6].

При РМЖ также отмечается высокий риск развития венозной тромбоземболии и, как следствие, ТЭЛА. У 1% пациенток с диагнозом РМЖ в течение первых 2 лет после выявления опухоли развивается венозная тромбоземболия или ТЭЛА, что обуславливает ухудшение качества их жизни, а иногда и сокращение ее продолжительности. Риск венозной тромбоземболии и ТЭЛА увеличивается по мере роста злокачественности РМЖ, после мастэктомии, в случае установки центрального венозного катетера [7]. Отдельно необходимо выделить пациенток с гормонозависимым РМЖ, который диагностируют на основании гиперэкспрессии в опухолевых клетках РМЖ рецепторов к эстрогену и прогестерону и классифицируют как люминальный подтип А или В. Таким больным длительно, в течение 5–10 лет, назначают антиэстрогены. Уже в первые 18 месяцев после проведения терапии тамоксифеном – наиболее часто применяемым при этом виде РМЖ препаратом – риск развития ТЭЛА увеличивается в 2,5 раза, и только через 3 года после лечения этот показатель снижается до уровня, выявляемого у пациенток, не получающих антиэстрогены [8]. Сочетанное применение тамоксифена и химиотерапии повышает риск ТЭЛА почти в 4 раза [6]. Развитие ТЭЛА у пациенток с РМЖ возможно и как следствие применения у них только химиотерапии. Так, у 10% женщин в постменопаузальном периоде на фоне химиотерапии может возникнуть ТЭЛА, при этом пик диагностики ТЭЛА приходится на

Розанов Иван Дмитриевич – врач радиологического отделения¹

Розанова Екатерина Андреевна – ординатор кафедры лучевой диагностики факультета усовершенствования врачей¹

Шириков Евгений Игоревич – ординатор кафедры онкологии и торакальной хирургии факультета усовершенствования врачей¹

Балканов Андрей Сергеевич – д-р мед. наук, заведующий радиологическим отделением¹
 ✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–7, Российская Федерация.
 Тел.: +7 (495) 681 19 07.
 E-mail: andreybalkanov@yandex.ru

Гаганов Леонид Евгеньевич – д-р мед. наук, заведующий патологоанатомическим отделением¹

Степанова Елена Александровна – канд. мед. наук, врач-рентгенолог отделения рентгеновской компьютерной и магнитно-резонансной томографии, ассистент кафедры лучевой диагностики факультета усовершенствования врачей¹

первые 3 дня после окончания очередного курса химиотерапии [9].

Как упоминалось выше, вероятность возникновения опухолевой ЭЛА у больных РМЖ значительно ниже, чем ТЭЛА. Посмертно микроскопические опухолевые эмболы в ветвях легочной артерии обнаруживаются у 3–26% пациентов с опухолями, в том числе и при РМЖ [10]. Имеются данные о возникновении опухолевой эмболии легочной артерии и при раке легкого, желудка, печени, почки [11] (рис. 1).

Патогенез

Механизм ТЭЛА у онкологических пациентов с РМЖ представляет собой каскад событий, начинающихся в момент образования тромба в просвете вен нижних конечностей и таза с последующим его отрывом от венозной стенки, переносом с током крови в просвет легочной артерии или ее ветвей и заканчивающихся окклюзией последних. В результате происходит выброс серотонина и тромбоксана в кровоток, приводящий к бронхоспазму, сужению сосудов и появлению легочной гипертензии. В заключительной фазе нарастает нарушение вентиляции и перфузии газов в альвеолах с развитием гипоксемии, увеличение нагрузки на правые отделы сердца, снижение сердечного выброса. Развивается опасная для жизни дыхательная сердечная недостаточность [12].

В свою очередь, патологический венозный тромбоз у пациенток с РМЖ возникает вследствие избыточной секреции клетками опухоли интерлейкинов, факторов роста и некроза опухоли, а также некоторых прокоагулянтов, активирующих систему коагуляции и фибринолиза [13]. Вызвать эти процессы могут и лечебные мероприятия. При проведении химиотерапии у пациенток с РМЖ в ряде случаев отмечается значительное увеличение концентрации в плазме эндотелиального фактора роста (VEGF), при этом наблюдается прямая корреляция с риском развития ТЭЛА: повышение уровня VEGF в плазме до 10 мкг/мл увеличивает риск ТЭЛА на 20%, до 100 мкг/мл – на 40% [9].

Патогенез опухолевой ЭЛА иной и обусловлен прежде всего циркуляцией в крови большой РМЖ опухолевых клеток. В этой связи можно считать, что опухолевая ЭЛА – прямое следствие гематогенного метастазирования. Вместе с тем следует отметить значительную роль тромбоцитов. Во-первых, в опухолевом эмболе, окклюзирующем легочную артерию, кроме опухолевых клеток чаще всего присутствуют и тромбоциты, что не исключает патологическое венозное

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

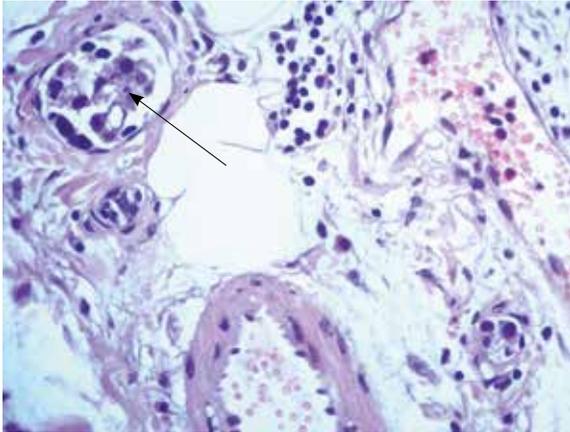


Рис. 1. В сосуде среднего калибра визуализируется (стрелка) опухолевый эмбол, состоящий из нескольких десятков плотно прилегающих друг к другу опухолевых клеток и полностью обтурирующий просвет сосуда

тромбообразование как один из этапов опухолевой ЭЛА. Во-вторых, получены данные, согласно которым тромбоциты, адгезированные к опухолевому эмболу, нейтрализуя неблагоприятные воздействия на него со стороны элементов крови (фактор некроза опухоли альфа), выполняют определенные защитные функции, что способствует прогрессированию опухолевой ЭЛА [14]. Считается, что циркулирующие в крови единичные опухолевые клетки (circulating tumor cells – СТС) не в состоянии вызывать опухолевую ЭЛА. Это возможно только при агрегации единичных СТС в кластер [15]. Процесс опухолевой эмболии начинается с секвестрации группы олигоклональных опухолевых клеток (2 и более опухолевых клеток) – опухолевого кластера – от материнской опухоли и проникновения его в просвет сосуда. Чаще всего секвестрация опухолевого кластера происходит в зонах РМЖ с высокой или промежуточной дифференцировкой и сопровождается снижением экспрессии опухолевыми клетками Е-кадгерина, участвующего в межклеточных соединениях эпителиальных клеток, и гиперэкспрессией N-кадгерина, что говорит об эпителиально-мезенхимальной трансформации таких клеток. После проникновения в просвет кровеносного сосуда опухолевый кластер становится опухолевым эмболом и его циркуляция в крови может привести к окклюзии сосуда любого органа или ткани, в том числе и к опухолевой ЭЛА [16].

Опухолевые клетки, формирующие эмбол, попадая в мелкие легочные артерии и артериолы, могут обуславливать развитие РТТМ. Суть этого состояния сводится к утолщению интимы данных сосудов, причиной которого выступает избыточная секреция опухолевыми клетками тромбоцитарного или эндотелиального факторов роста, что приводит к значительному

уменьшению просвета мелких легочных сосудов и возникновению клинической картины легочной гипертензии [17, 18].

В последнее время появились данные о том, что присутствие в крови больных РМЖ даже единичных СТС ассоциируется с увеличением риска развития венозной тромбоэмболии, о чем свидетельствует повышение D-димера в крови [19]. Это служит еще одним доказательством того, что механизм развития ЭЛА у пациенток с РМЖ может носить более сложный характер, чем принято считать, и включать одновременно участие как СТС, так и иных патологических механизмов, повышающих риск венозной тромбоэмболии у таких пациенток.

Диагностика

При РМЖ клиническая картина ЭЛА, включая ТЭЛА, характеризуется возникновением одышки и легочно-сердечной недостаточности, степень выраженности которых зависит от уровня окклюзии легочной артерии: при окклюзии ствола легочной артерии возникает массивная ТЭЛА, сопровождающаяся гемодинамическими нарушениями – гипотонией; при окклюзии ветвей легочной артерии диагностируется субмассивная, а при окклюзии мелких ветвей легочной артерии – немассивная ТЭЛА [20]. Это гемодинамически стабильные типы ТЭЛА, при развитии которых чаще всего выявляется только перегрузка правых отделов сердца [21]. Окклюзия мелких, субсегментарных, ветвей легочной артерии сопровождается бессимптомным течением и часто диагностируется во время аутопсии [22]. Гибель пациентов наиболее вероятна при массивной, гемодинамически нестабильной ТЭЛА.

Для диагностики ТЭЛА используются такие инструментальные методы, как проведение ангиографии, эхокардиографии и компьютерной томографии легких (рис. 2) [7]. Одним из наиболее информативных лабораторных методов диагностики венозной тромбоэмболии и ТЭЛА считается исследование периферической крови на содержание D-димера, уровень которого повышается в процессе преобразования протромбина в тромбин, то есть в процессе тромбообразования. В норме уровень D-димера периферической крови соответствует 0,25 мкг/мл.

Клинические проявления опухолевой ЭЛА схожи с таковыми при ТЭЛА. Первыми симптомами становятся идиопатическая одышка и выраженная утомляемость. Данное состояние быстро прогрессирует, что вызывает развитие дыхательной недостаточности, нередко приводящей



Рис. 2. Компьютернотомографическая пульмонография, мягкотканый режим (искривленная реконструкция). Виден дефект контрастирования (тромб) в дистальных отделах правой нижнедолевой субсегментарной ветви легочной артерии (стрелка)

к летальному исходу в короткие сроки после манифестации первых клинических симптомов [23]. Прижизненно опухолевая ЭЛА у больных РМЖ диагностируется значительно реже, чем ТЭЛА. У таких пациентов достаточно редко возникают изменения в коагулограмме, отмечается незначительное повышение уровня D-димера и/или тропонина. В крови также нарастают явления ацидоза, увеличивается концентрация лактата, незначительно повышаются ферменты печени, возможно развитие тромбоцитопении. Однако следует иметь в виду, что у онкологических пациентов с метастатическим поражением органов и тканей уровень D-димера может быть увеличен в 10–30 раз и без ЭЛА [3]. При проведении эхокардиографии нередко определяют расширение правых отделов сердца и явления легочной гипертензии, при компьютерной томографии в большинстве случаев не удается обнаружить признаки, указывающие на ЭЛА, но отмечаются затемнения легочных полей по типу «матового стекла». Зато довольно часто наблюдаются субсегментарные дефекты перфузии изотопа при скинтиграфии легких. Диагностировать опухолевую ЭЛА, в том числе в сочетании с РТТМ, иногда удается лишь по результатам торакоскопической биопсии легких. Тем не менее, как правило, это

клиническое состояние удастся выявить лишь посмертно [17, 18, 22, 24, 25].

Профилактика и лечение

Для профилактики ТЭЛА при РМЖ пациентам назначают аспирин, варфарин или низкомолекулярные гепарины, что приводит к снижению риска развития этого осложнения. В частности, профилактическое назначение эноксапарина натрия (низкомолекулярного гепарина) уменьшает риск развития ТЭЛА вдвое у пациентов с солидными опухолями [26]. Применение варфарина в низких дозах у пациенток с метастатическим РМЖ также считается эффективным средством профилактики и снижает риск развития ТЭЛА в 6 раз. Однако следует помнить, что использование варфарина при метастатическом поражении головного мозга у пациенток с РМЖ может привести к возникновению внутримозгового кровотечения [27].

При лечении ТЭЛА у пациенток с РМЖ используют как нефракционированный, так и низкомолекулярный гепарины. Применение низкомолекулярного гепарина считается безопасным и одновременно эффективным средством лечения ТЭЛА в условиях отсутствия ежедневного лабораторного мониторинга. Высокая биодоступность, простота применения (подкожное введение) чаще всего служат основанием для выбора антикоагулянтов именно этой группы при лечении ТЭЛА в амбулаторных условиях. У пациенток с выраженными симптомами ТЭЛА в тяжелом и нестабильном состоянии, находящихся в стационаре, целесообразно применять нефракционированный гепарин, так как он обладает более быстрым периодом полураспада, чем низкомолекулярные гепарины. Благодаря этому свойству можно экстренно реагировать на изменение состояния пациента, корректируя схему введения антикоагулянта [28]. Считается, что при лечении ТЭЛА у пациенток с РМЖ использование низкомолекулярных гепаринов почти вдвое эффективнее, чем применение варфарина [26].

Профилактическими мероприятиями по предотвращению опухолевой ЭЛА можно считать использование коагулянтов с различным механизмом действия. Так, проведение тромболитической терапии активаторами плазминогена (урокиназа) может препятствовать образованию СТС-кластеров и тем самым способствовать увеличению продолжительности жизни, в том числе за счет снижения вероятности опухолевой ЭЛА [29]. С аналогичной целью ряд клиницистов рекомендует применение гепарина, который способен блокировать трансмембранный гликопротеин



селектин, участвующий во взаимодействии между лейкоцитами, тромбоцитами и СТС. Блокируя селектин, гепарин предупреждает образование опухолевого эмбола и, как следствие, развитие опухолевой ЭЛА [30].

Следует признать, что на данный момент эффективных схем лечения опухолевой ЭЛА у пациенток с РМЖ не существует. Предлагается несколько подходов для лечения таких пациенток. Некоторые авторы при возникновении опухолевой ЭЛА у пациенток с РМЖ применяют эноксапарин, однако, по их же мнению, такой подход часто оказывается малоэффективным [24]. Появляются публикации об использовании иматиниба, ингибитора рецепторов тромбоцитарного фактора роста, при опухолевой ЭЛА, сопровождающейся развитием РТТМ [31]. Иногда регрессия клиники легочно-сердечной недостаточности и картины «матового стекла» при рентгеновской компьютерной томографии возможна при назначении системной химиотерапии, основанной на морфологической и гормональной природе РМЖ [10, 32, 33].

Заключение

Пациентки с РМЖ и особенно те из них, кто получает гормональную терапию или химиотерапию по поводу распространенной формы этого онкологического заболевания, предрасположены к развитию ЭЛА, причиной которой, в свою очередь, может быть как ТЭЛА, так и эмболия чаще всего субсегментарных ветвей легочной артерии опухолевыми кластерами с развитием РТТМ.

Клиническая ситуация, возникающая в результате развития ЭЛА при РМЖ, характеризуется следующими особенностями. Во-первых, она крайне опасна с точки зрения угрозы жизни пациентки. Во-вторых, в большинстве случаев возникают непреодолимые трудности при диагностике причин данного критического состояния, как следствие – отсутствуют четкие рекомендации по его патогенетическому лечению. В-третьих, все это исключает возможность оказания специализированной медицинской помощи пациенткам с РМЖ в полном объеме, что самым неблагоприятным образом влияет на продолжительность их жизни. ☺

Литература

1. Гуров АН, Балканов АС, Катунцева НА, Огнева ЕЮ. Анализ онкозаболеваемости и смертности населения Московской области за 2014 год. Альманах клинической медицины. 2015;41:6–11. doi: 10.18786/2072-0505-2015-41-6-11.
2. Vanitha MK, Sakthisekaran D, Anandakumar P. Breast cancer: types, epidemiology & aetiology, a review. *Adv J Pharm Life Sci Res.* 2014;2(4):29–38.
3. Ay C, Dunkler D, Pirker R, Thaler J, Quehenberger P, Wagner O, Zielinski C, Pabinger I. High D-dimer levels are associated with poor prognosis in cancer patients. *Haematologica.* 2012;97(8):1158–64. doi: 10.3324/haematol.2011.054718.
4. von Herbay A, Illes A, Waldherr R, Otto HF. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy with pulmonary hypertension. *Cancer.* 1990;66(3):587–92. doi: 10.1002/1097-0142(19900801)66:3<587::AID-CNCR2820660330>3.0.CO;2-J.
5. Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol.* 2007;44(2):62–9. doi: 10.1053/j.seminhematol.2007.02.004.
6. Lee AY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation.* 2003;107(23 Suppl 1):17–21. doi: 10.1161/01.CIR.0000078466.72504.AC.
7. Розанов ИД, Семашкова АЕ, Балканов АС, Терпигорев СА, Степанова ЕА. Тромбоз эмболия легочной артерии: некоторые вопросы эпидемиологии и лечения у онкологических пациентов. Альманах клинической медицины. 2015;41:97–102. doi: 10.18786/2072-0505-2015-41-97-102.
8. Hernandez RK, Sørensen HT, Pedersen L, Jacobsen J, Lash TL. Tamoxifen treatment and risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism: a Danish population-based cohort study. *Cancer.* 2009;115(19):4442–9. doi: 10.1002/cncr.24508.
9. Kirwan CC, Byrne GJ, Kumar S, McDowell G. Platelet release of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in patients undergoing chemotherapy for breast cancer. *J Angiogenesis Res.* 2009;1:7. doi: 10.1186/2040-2384-1-7.
10. Yang Y, Choi Y, Beom SH, Kim JW, Joen YK, Kim NJ, Kim JH, Im SA, Lee KH. A case report of breast cancer with extensive pulmonary lymphovascular tumor emboli. *J Breast Cancer.* 2012;15(1):128–32. doi: 10.4048/jbc.2012.15.1.128.
11. Mehrishi S, Awan A, Mehrishi A, Fein A. Pulmonary tumor microembolism. *Hosp Physician.* 2004;40(1):23–30.
12. Kostadima E, Zakyntinos E. Pulmonary embolism: pathophysiology, diagnosis, treatment. *Hellenic J Cardiol.* 2007;48(2):94–107.
13. Kyriazi V. Breast cancer as an acquired thrombophilic state. *J Breast Cancer.* 2012;15(2):148–56. doi: 10.4048/jbc.2012.15.2.148.
14. Lal I, Dittus K, Holmes CE. Platelets, coagulation and fibrinolysis in breast cancer progression. *Breast Cancer Res.* 2013;15(4):207. doi: 10.1186/bcr3425.
15. Aceto N, Bardia A, Miyamoto DT, Donaldson MC, Wittner BS, Spencer JA, Yu M, Pely A, Engstrom A, Zhu H, Brannigan BW, Kapur R, Stott SL, Shioda T, Ramaswamy S, Ting DT, Lin CP, Toner M, Haber DA, Maheswaran S. Circulating tumor cell clusters are oligoclonal precursors of breast cancer metastasis. *Cell.* 2014;158(5):1110–22. doi: 10.1016/j.cell.2014.07.013.
16. Scully OJ, Bay BH, Yip G, Yu Y. Breast cancer metastasis. *Cancer Genomics Proteomics.* 2012;9(5):311–20.
17. Madjer T, Danner-Boucher I, Horeau-Langlard D, Haloun A, Lepoivre T, Sagan C, Magnan A. Severe pulmonary hypertension leading to heart-lung transplantation and revealing breast cancer. *Eur Respir J.* 2012;40(4):1057–9. doi: 10.1183/09031936.00182711.
18. Uruga H, Fujii T, Kurosaki A, Hanada S, Takaya H, Miyamoto A, Morokawa N, Homma S, Kishi K. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy: a clinical analysis of 30 autopsy cases. *Intern Med.* 2013;52(12):1317–23. doi: http://doi.org/10.2169/internalmedicine.52.9472.
19. Mego M, Karaba M, Minarik G, Benca J, Sedláčková T, Tothova L, Vlkova B, Cierna Z, Janega P, Luha J, Gronosova P, Pindak D, Fridrichova I, Celec P, Reuben JM, Cristofanilli M, Mardiak J. Relationship between circulating tumor cells, blood coagulation, and urokinase-plasminogen-activator system in early



- breast cancer patients. *Breast J.* 2015;21(2): 155–60. doi: 10.1111/tbj.12388.
20. Jorens PG, Van Marck E, Snoeckx A, Parizel PM. Nonthrombotic pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2009;34(2):452–74. doi: 10.1183/09031936.00141708.
21. Mabrouk B, Anis C, Hassen D, Leila A, Daoud S, Hichem K, Mohamed S, Hatem K, Mounir B. Pulmonary thromboembolism: incidence, physiopathology, diagnosis and treatment. *Tunis Med.* 2014;92(7):435–47.
22. Vlaterie M, Desar IM, van Herpen CM, Tol J. Fatal microscopic pulmonary tumour embolisms in patients with breast cancer: necessary knowledge for future medical practice. *Neth J Med.* 2014;72(1):28–31.
23. Kamouh A, Nelson A, Vats S, Powell R, Missov E. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy associated with right ventricular rupture and hemopericardium: a case report. *Journal of Cardiology Cases.* 2014;9(6):230–2. doi: 10.1016/j.jccase.2014.02.006.
24. Kim HJ, Kwak MH, Kong SY, Seong MW, Kang HS, Lee KS, Ro J. A case of locally advanced breast cancer complicated by pulmonary tumor thrombotic microangiopathy. *Cancer Res Treat.* 2012;44(4):267–70. doi: 10.4143/crt.2012.44.4.267.
25. Nakamura H, Adachi H, Sudoh A, Yagyu H, Kishi K, Oh-ishi S, Kusama H, Hashimoto T, Matsuoka T. Subacute cor pulmonale due to tumor embolism. *Intern Med.* 2004;43(5):420–2. doi: http://doi.org/10.2169/internalmedicine.43.420.
26. Agnelli G, Verso M. Management of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost.* 2011;9 Suppl 1:316–24. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04346.x.
27. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG, San Miguel J, Barlogie B, Housseau J, Zonder JA, Cavo M, Zangari M, Attal M, Belch A, Knop S, Joshua D, Sezer O, Ludwig H, Vesole D, Bladé J, Kyle R, Westin J, Weber D, Brighen S, Niesvizky R, Waage A, von Lilienfeld-Toal M, Lonial S, Morgan GJ, Orłowski RZ, Shimizu K, Anderson KC, Boccadoro M, Durie BG, Sonneveld P, Hussein MA; International Myeloma Working Group. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia.* 2008;22(2): 414–23. doi: 10.1038/sj.leu.2405062.
28. Sutherland DE, Weitz IC, Liebman HA. Thromboembolic complications of cancer: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Am J Hematol.* 2003;72(1):43–52. doi: 10.1002/ajh.10263.
29. Choi JW, Kim JK, Yang YJ, Kim P, Yoon KH, Yun SH. Urokinase exerts antimetastatic effects by dissociating clusters of circulating tumor cells. *Cancer Res.* 2015;75(21):4474–82. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-0684.
30. Borsig L. Selectins facilitate carcinoma metastasis and heparin can prevent them. *News Physiol Sci.* 2004;19:16–21. doi: 10.1152/nips.01450.2003.
31. Minatsuki S, Miura I, Yao A, Abe H, Muraoka H, Tanaka M, Imamura T, Inaba T, Maki H, Hatanano M, Kinugawa K, Yao T, Fukayama M, Nagai R, Komuro I. Platelet-derived growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, imatinib, is effective for treating pulmonary hypertension induced by pulmonary tumor thrombotic microangiopathy. *Int Heart J.* 2015;56(2):245–8. doi: 10.1536/ihj.14-220.
32. Tsoi DT, Rowsell C, McGregor C, Kelly CM, Verma S, Pritchard KI. Disseminated tumor embolism from breast cancer leading to multiorgan failure. *J Clin Oncol.* 2010;28(12):e180–3. doi: 10.1200/JCO.2009.25.1009.
33. Ishiguro T, Takayanagi N, Ando M, Yanagisawa T, Shimizu Y, Sugita Y. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy responding to chemotherapy. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* 2011;49(9):681–7.
1. Gurov AN, Balkanov AS, Katuntseva NA, Ogneva EYu. Analiz onkozabolevaemosti i smertnosti naseleniya Moskovskoy oblasti za 2014 god [The analysis of cancer incidence and mortality among the population of the Moscow Region in 2014]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny [Almanac of Clinical Medicine].* 2015;41:6–11 (in Russian). doi: 10.18786/2072-0505-2015-41-6-11.
2. Vanitha MK, Sakthisekaran D, Anandakumar P. Breast cancer: types, epidemiology & aetiology, a review. *Adv J Pharm Life Sci Res.* 2014;2(4):29–38.
3. Ay C, Dunkler D, Pirker R, Thaler J, Quehenberger P, Wagner O, Zielinski C, Pabinger I. High D-dimer levels are associated with poor prognosis in cancer patients. *Haematologica.* 2012;97(8): 1158–64. doi: 10.3324/haematol.2011.054718.
4. von Herbay A, Illes A, Waldherr R, Otto HF. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy with pulmonary hypertension. *Cancer.* 1990;66(3):587–92. doi: 10.1002/1097-0142(19900801)66:3<587::AID-CNCR2820660330>3.0.CO;2-J.
5. Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol.* 2007;44(2): 62–9. doi: 10.1053/j.seminhematol.2007.02.004.
6. Lee AY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation.* 2003;107(23 Suppl 1):I17–21. doi: 10.1161/01.CIR.0000078466.72504.AC.
7. Rozanov ID, Semashkova AE, Balkanov AS, Terpigorev SA, Stepanova EA. Tromboemboliya legochnoy arterii: nekotorye voprosy epidemiologii i lecheniya u onkologicheskikh patsientov [Pulmonary embolism: some issues of epidemiology and treatment in cancer patients]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny [Almanac of Clinical Medicine].* 2015;41:97–102 (in Russian). doi: 10.18786/2072-0505-2015-41-97-102.
8. Hernandez RK, Sørensen HT, Pedersen L, Jacobsen J, Lash TL. Tamoxifen treatment and risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism: a Danish population-based cohort study. *Cancer.* 2009;115(19):4442–9. doi: 10.1002/cncr.24508.
9. Kirwan CC, Byrne GJ, Kumar S, McDowell G. Platelet release of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in patients undergoing chemotherapy for breast cancer. *J Angiogenesis Res.* 2009;1:7. doi: 10.1186/2040-2384-1-7.
10. Yang Y, Choi Y, Beom SH, Kim JW, Joen YK, Kim NJ, Kim JH, Im SA, Lee KH. A case report of breast cancer with extensive pulmonary lymphovascular tumor emboli. *J Breast Cancer.* 2012;15(1): 128–32. doi: 10.4048/jbc.2012.15.1.128.
11. Mehrishi S, Awan A, Mehrishi A, Fein A. Pulmonary tumor microembolism. *Hosp Physician.* 2004;40(1):23–30.
12. Kostadima E, Zakyntinos E. Pulmonary embolism: pathophysiology, diagnosis, treatment. *Hellenic J Cardiol.* 2007;48(2): 94–107.
13. Kyriazi V. Breast cancer as an acquired thrombophilic state. *J Breast Cancer.* 2012;15(2):148–56. doi: 10.4048/jbc.2012.15.2.148.
14. Lal I, Dittus K, Holmes CE. Platelets, coagulation and fibrinolysis in breast cancer progression. *Breast Cancer Res.* 2013;15(4):207. doi: 10.1186/bcr3425.
15. Aceto N, Bardia A, Miyamoto DT, Donaldson MC, Wittner BS, Spencer JA, Yu M, Pely A, Engstrom A, Zhu H, Brannigan BW, Kapur R, Stott SL, Shioda T, Ramaswamy S, Ting DT, Lin CP, Toner M, Haber DA, Maheswaran S. Circulating tumor cell clusters are oligoclonal precursors of breast cancer metastasis. *Cell.* 2014;158(5): 1110–22. doi: 10.1016/j.cell.2014.07.013.
16. Scully OJ, Bay BH, Yip G, Yu Y. Breast cancer metastasis. *Cancer Genomics Proteomics.* 2012;9(5):311–20.
17. Madjer T, Danner-Boucher I, Horeau-Langlard D, Haloun A, Lepoivre T, Sagan C, Magnan A. Severe pulmonary hypertension leading to heart-lung transplantation and revealing breast cancer. *Eur Respir J.* 2012;40(4):1057–9. doi: 10.1183/09031936.00182711.
18. Uruga H, Fujii T, Kurosaki A, Hanada S, Takaya H, Miyamoto A, Morokawa N, Homma S, Kishi K. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy: a clinical analysis of 30 autopsy cases. In-



- tern Med. 2013;52(12):1317–23. doi: <http://doi.org/10.2169/internalmedicine.52.9472>.
19. Mego M, Karaba M, Minarik G, Benca J, Sedláčková T, Tothova L, Vlkova B, Cierna Z, Janežga P, Luha J, Gronosova P, Pindak D, Fridrichova I, Celec P, Reuben JM, Cristofanilli M, Mardiak J. Relationship between circulating tumor cells, blood coagulation, and urokinase-plasminogen-activator system in early breast cancer patients. *Breast J.* 2015;21(2):155–60. doi: 10.1111/tbj.12388.
 20. Jorens PG, Van Marck E, Snoeckx A, Parizel PM. Nonthrombotic pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2009;34(2):452–74. doi: 10.1183/09031936.00141708.
 21. Mabrouk B, Anis C, Hassen D, Leila A, Daoud S, Hichem K, Mohamed S, Hatem K, Mounir B. Pulmonary thromboembolism: incidence, pathophysiology, diagnosis and treatment. *Tunis Med.* 2014;92(7):435–47.
 22. Vlenterie M, Desar IM, van Herpen CM, Tol J. Fatal microscopic pulmonary tumour embolisms in patients with breast cancer: necessary knowledge for future medical practice. *Neth J Med.* 2014;72(1):28–31.
 23. Kamouh A, Nelson A, Vats S, Powell R, Missov E. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy associated with right ventricular rupture and hemopericardium: a case report. *Journal of Cardiology Cases.* 2014;9(6):230–2. doi: 10.1016/j.jccase.2014.02.006.
 24. Kim HJ, Kwak MH, Kong SY, Seong MW, Kang HS, Lee KS, Ro J. A case of locally advanced breast cancer complicated by pulmonary tumor thrombotic microangiopathy. *Cancer Res Treat.* 2012;44(4):267–70. doi: 10.4143/crt.2012.44.4.267.
 25. Nakamura H, Adachi H, Sudoh A, Yagyu H, Kishi K, Oh-ishi S, Kusama H, Hashimoto T, Matsuo T. Subacute cor pulmonale due to tumor embolism. *Intern Med.* 2004;43(5):420–2. doi: <http://doi.org/10.2169/internalmedicine.43.420>.
 26. Agnelli G, Verso M. Management of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost.* 2011;9 Suppl 1:316–24. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04346.x.
 27. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG, San Miguel J, Barlogie B, Harousseau J, Zonder JA, Cavo M, Zangari M, Attal M, Belch A, Knop S, Joshua D, Sezer O, Ludwig H, Vesole D, Bladé J, Kyle R, Westin J, Weber D, Bringhen S, Niesvizky R, Waage A, von Lilienfeld-Toal M, Lonial S, Morgan GJ, Orłowski RZ, Shimizu K, Anderson KC, Boccadoro M, Durie BG, Sonneveld P, Hussein MA; International Myeloma Working Group. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia.* 2008;22(2):414–23. doi: 10.1038/sj.leu.2405062.
 28. Sutherland DE, Weitz IC, Liebman HA. Thromboembolic complications of cancer: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Am J Hematol.* 2003;72(1):43–52. doi: 10.1002/ajh.10263.
 29. Choi JW, Kim JK, Yang YJ, Kim P, Yoon KH, Yun SH. Urokinase exerts antimetastatic effects by dissociating clusters of circulating tumor cells. *Cancer Res.* 2015;75(21):4474–82. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-0684.
 30. Borsig L. Selectins facilitate carcinoma metastasis and heparin can prevent them. *News Physiol Sci.* 2004;19:16–21. doi: 10.1152/nips.01450.2003.
 31. Minatsuki S, Miura I, Yao A, Abe H, Muraoka H, Tanaka M, Imamura T, Inaba T, Maki H, Hatanano M, Kinugawa K, Yao T, Fukayama M, Nagai R, Komuro I. Platelet-derived growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, imatinib, is effective for treating pulmonary hypertension induced by pulmonary tumor thrombotic microangiopathy. *Int Heart J.* 2015;56(2):245–8. doi: 10.1536/ihj.14-220.
 32. Tsoi DT, Rowsell C, McGregor C, Kelly CM, Verma S, Pritchard KI. Disseminated tumor embolism from breast cancer leading to multiorgan failure. *J Clin Oncol.* 2010;28(12):e180–3. doi: 10.1200/JCO.2009.25.1009.
 33. Ishiguro T, Takayanagi N, Ando M, Yanagisawa T, Shimizu Y, Sugita Y. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy responding to chemotherapy. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* 2011;49(9):681–7.

Pulmonary embolism in breast cancer: etiology, pathophysiology and treatment approaches

Rozanov I.D.¹ • Rozanova E.A.¹ • Shirikov E.I.¹ • Balkanov A.S.¹ • Gaganov L.E.¹ • Stepanova E.A.¹

Pulmonary embolism in breast cancer is one of the causes of major deterioration of health status of the patients. Pulmonary artery occlusion is most often a consequence of venous thromboembolism; this condition is referred to as "pulmonary thromboembolism". Significantly less common cause of occlusion of the pulmonary artery branches can be embolism by a cluster of tumor cells, accompanied by development of pulmonary

tumor thrombotic microangiopathy. This paper reviews data on the etiology and pathogenesis of pulmonary embolism in breast cancer, and approaches to its prevention and treatment.

Key words: breast cancer, pulmonary thromboembolism, tumor embolus, platelets, D-dimer, anticoagulant

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-5-580-586

Rozanov Ivan D. – MD, Department of Radiology¹

Rozanova Ekaterina A. – Resident, Chair of Diagnostic Radiology, Postgraduate Training Faculty¹

Shirikov Evgeniy I. – Resident, Chair of Oncology and Thoracic Surgery, Postgraduate Training Faculty¹

Balkanov Andrey S. – MD, PhD, Head of Department of Radiology¹

✉ 61/2–7 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 681 19 07.
E-mail: andreybalkanov@yandex.ru

Gaganov Leonid E. – MD, PhD, Chief of Department of Pathological Anatomy¹

Stepanova Elena A. – MD, PhD, Roentgenologist, Department of X-ray Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging; Assistant Lecturer, Chair of Diagnostic Radiology, Postgraduate Training Faculty¹

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation