



# Тромбоэмболия легочной артерии: некоторые вопросы эпидемиологии и лечения у онкологических пациентов

Розанов И.Д. • Семашкова А.Е. • Балканов А.С. • Терпигорев С.А. • Степанова Е.А.

У онкологических больных риск развития тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) в 4–7 раз превышает таковой у пациентов других категорий. ТЭЛА – вторая по частоте причина смерти в первый год после установления диагноза рака. У пациентов со злокачественными опухолями головного мозга ТЭЛА развивается в 7,5% случаев, при раке желудочно-кишечного тракта – от 1 до 25%, при раке молочной железы – от 4,5 до 17,5%, при раке легких – от 4 до 10%. Риск ТЭЛА увеличивается при проведении оперативных вмешательств, химиотерапии, а также в случае генерализации опухолевого

процесса. В 13% случаев ТЭЛА может выступать первым клиническим проявлением манифестировавшего онкологического заболевания. Для профилактики и лечения ТЭЛА используют низкомолекулярный гепарин или варфарин. Применение низкомолекулярного гепарина вдвое уменьшает вероятность повторной эмболии. На фоне терапии низкомолекулярным гепарином или варфарином в 14–19% случаев развиваются кровотечения. Использование кава-фильтра показано только в случае неэффективности антикоагулянтной терапии. У онкологических пациентов не применяют

так называемые новые пероральные антикоагулянты – селективные ингибиторы тромбина или фактора свертывания крови Ха. Таким образом, в современной онкологии диагностика и лечение ТЭЛА представляется весьма актуальной проблемой, обуславливающей необходимость поиска новых подходов к ее решению.

**Ключевые слова:** тромбоэмболия легочной артерии, онкологический пациент, низкомолекулярный гепарин, варфарин.

doi: 10.18786/2072-0505-2015-41-97-102

**Т**ромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – патологическое состояние, характеризующееся полной или частичной окклюзией тромбом просвета легочной артерии или ее ветвей. Известно, что первое описание ТЭЛА, датированное позапрошлым веком, принадлежит французскому ученому Рене Лаэннеку (René Laënnec), который назвал ее «легочной апоплексией». Впоследствии уже выдающийся немецкий патолог Рудольф Вирхов (Rudolf Virchow) экспериментально доказал, что тромбы в венах нижних конечностей служат источником эмболии ветвей легочной артерии. Первой русской фундаментальной работой, посвященной этой проблеме, была монография И.Ф. Клейна «О тромбозе, эмболии», опубликованная в 1863 г. В современном мире ТЭЛА, возникающая как осложнение тромбоза вен нижних конечностей и таза, достаточно распространенная патология, регистрируемая у 35–40 человек на 100 тыс. населения [1]. В 20–30% случаев (0,1% населения в экономически развитых странах) ТЭЛА приводит к гибели пациента [2].

## Эпидемиология ТЭЛА среди пациентов с онкологической патологией

В XIX в. была установлена взаимосвязь между наличием опухоли у пациента и увеличением вероятности возникновения ТЭЛА. С учетом ежегодного роста заболеваемости злокачественными опухолями, а также в связи с тем, что ТЭЛА значительно усложняет лечение основного онкологического заболевания и приводит к сокращению общей выживаемости таких пациентов, диагностика и лечение этого патологического состояния представляется актуальной проблемой современной онкологии. В среднем риск возникновения ТЭЛА у онкологических пациентов в 4–7 раз выше, чем в других группах больных. ТЭЛА является второй по частоте причиной смерти в первый год после установления онкологического диагноза [3, 4].

Частота возникновения ТЭЛА у онкологических пациентов зависит как от локализации злокачественной опухоли, так и от способа ее лечения. Так, у пациентов со злокачественной опухолью головного мозга в 7,5% случаев диагностируют тромбоз глубоких вен голени, сопровождающийся



**Розанов Иван Дмитриевич** – врач радиологического отделения<sup>1</sup>

**Семашкова Анна Евгеньевна** – мл. науч. сотр., терапевтическое отделение № 1<sup>1</sup>

**Балканов Андрей Сергеевич** – д-р мед. наук, заведующий радиологическим отделением<sup>1</sup>  
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–7, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 681 19 07. E-mail: andreybalkanov@yandex.ru

**Терпигорев Станислав Анатольевич** – д-р мед. наук, заведующий отделением профпатологии и врачом-трудоустройственной экспертизы<sup>1</sup>

**Степанова Елена Александровна** – канд. мед. наук, врач-рентгенолог отделения рентгеновской компьютерной и магнитно-резонансной томографии, ассистент кафедры лучевой диагностики факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>

ТЭЛА, которая становится причиной смерти 12% таких пациентов. Установлены следующие факторы, способствующие развитию ТЭЛА: проведение краниотомии, гемипарез, пожилой возраст, гипертоническая болезнь и морфологические признаки злокачественности опухоли. Эти неблагоприятные факторы повышают риск развития ТЭЛА вдвое [5].

Риск возникновения ТЭЛА у пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта несколько ниже. Частота развития ТЭЛА у больных с раком прямой кишки, которым проводится химиотерапия, составляет от 1 до 4% [6], в 17% случаев ТЭЛА выступает причиной послеоперационной летальности таких пациентов [7]. При гастроэзофагеальном раке ТЭЛА наблюдается в 7,6% случаев [8], после гастрэктомии – в 0,2% [9]. По данным зарубежных исследователей, риск возникновения ТЭЛА у больных с диагнозом аденокарциномы желудка очень высок и составляет 25%, при этом смертность от ТЭЛА может достигать 18% [10].

Риск развития ТЭЛА у пациенток с местно-распространенной формой рака молочной железы составляет 4,5%. В случае генерализации рака молочной железы ТЭЛА регистрируется уже гораздо чаще – у 17,5% пациенток. От 2 до 4,5% пациенток с диагнозом рака молочной железы погибают вследствие ТЭЛА [2, 11].

М.Е. Tesselaar и соавт. приводят данные обследования пациентов с раком легкого: у 4–10% из них обнаружена ТЭЛА. При этом пациенты с аденокарциномой легкого имеют более высокий риск развития ТЭЛА, чем с плоскоклеточной формой рака легкого. Риск возникновения ТЭЛА вдвое выше у больных с немелкоклеточным раком, чем с мелкоклеточным. Увеличивает риск возникновения ТЭЛА выполнение пункционной биопсии, проведение химиотерапии, а также наличие метастазов. Установлено, что пациенты с диагнозом рака легкого имеют крайне высокий процент смертности от ТЭЛА – летальный исход наблюдается в 19% случаев [12].

У людей, страдающих раком предстательной железы, также отмечено повышение риска развития ТЭЛА. Частота ТЭЛА в этом случае составляет 1,1% и увеличивается в ответ на проведение андрогенной депривации и при метастазировании [13].

В ряде случаев возникновение клинической картины ТЭЛА у онкологических пациентов становится следствием окклюзии легочной артерии опухолевым эмболом, что характерно для рака молочной железы [2] и опухоли почки [11]. Причиной возникновения клиники ТЭЛА может быть и такое редкое онкологическое заболевание, как саркома легочной артерии [14].

Важно отметить, что в 13% случаев венозный тромбоз и/или ТЭЛА может быть первым симптомом, указывающим на наличие у пациента опухолевой патологии [15].

## Патоморфоз ТЭЛА у онкологических пациентов

Механизмы, способствующие развитию ТЭЛА у онкологических пациентов, полностью не изучены. Среди наиболее вероятных причин выделим длительную иммобилизацию пациентов, приводящую к ухудшению оттока крови из нижних конечностей; гиперкоагуляцию, связанную с высвобождением воспалительных цитокинов и факторов свертывания крови в ответ на рост опухоли; химиотерапию и использование центрального венозного катетера [1, 3].

## Классификация ТЭЛА

В руководстве Европейского кардиологического общества (European Society of Cardiology – ESC; 2000 г.) ТЭЛА подразделяется на 1) массивную, гемодинамически нестабильную (гипотония – артериальное давление менее 90 мм, шок, остановка сердца) – диагностируется в 5% случаев и сопровождается высокой смертностью в более чем 15% случаев; 2) субмассивную, гемодинамически стабильную (артериальное давление в норме, перегрузка правого желудочка, признаки повреждения миокарда) – смертность в этой группе достигает 3–15%; 3) немассивную, гемодинамически стабильную (нормальное артериальное давление, нет перегрузки правых отделов) – диагностируется у 50% пациентов, смертность среди которых не превышает 3% [16].

## Диагностика ТЭЛА

Набор диагностических мероприятий при подозрении на ТЭЛА у онкологических пациентов не отличается от перечня, рекомендуемого при подозрении на ТЭЛА при иных патологических состояниях, и включает в себя проведение лабораторных (общий анализ крови, коагулограмма, биохимический анализ крови) и инструментальных (электрокардиография, рентгенография органов грудной клетки, эхокардиография) методов исследования [1].

Лабораторными маркерами венозного тромбоза и/или ТЭЛА могут служить лейкоцитоз, тромбоцитоз, низкий уровень гемоглобина, высокий уровень в крови фрагментов протромбина 1+2, растворимого Р-селектина, фактора VIII [17]. Наиболее точным лабораторным методом диагностики ТЭЛА, в том числе у онкологических пациентов, является определение в крови D-димера,

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



который образуется при преобразовании протромбина в тромбин. В норме содержание D-димера периферической крови составляет 0,25 мкг/мл. При массивной ТЭЛА этот показатель возрастает до 12–15 мкг/мл. У пациентов с венозным тромбозом без ТЭЛА уровень D-димера также увеличен, но не превышает 3,8–6,5 мкг/мл [1].

В диагностике ТЭЛА важную роль играет мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки, использование которой позволяет верифицировать ТЭЛА даже в отсутствие жалоб и клинических симптомов, указывающих на ее развитие. Такая клиническая ситуация в англоязычной литературе получила обозначение “incidental pulmonary embolism” (дословно: ТЭЛА как случайная находка). Современная мультиспиральная компьютерная томография позволяет в деталях оценить объем и особенности поражения. Компьютерная томографическая ангиография считается точным, неинвазивным методом в диагностике ТЭЛА главных, долевых и сегментарных легочных артерий. Основными преимуществами компьютерной томографической ангиографии перед стандартной легочной ангиографией выступают малая инвазивность, меньшая стоимость и широкая доступность.

По результатам бесконтрастного компьютерно-томографического исследования оценивается состояние легочной паренхимы: с сохраненным или сниженным кровотоком, мозаичностью перфузии, наличием свежих фокусов инфарктной пневмонии или старых рубцовых процессов. При анализе результатов контрастного сканирования изменения в легочных артериях дифференцируют по характеру дефектов контрастирования с определением внутрисосудистого или пристеночного тромбоза, либо полной обтурации просвета сосуда (рисунок).

Острая ТЭЛА сопровождается увеличением диаметра пораженного сосуда. В дальнейшем

возможна реканализация тромба или развитие фиброзных изменений, характеризующихся сужением просвета тромбированной артерии и ее ветвей.

Еще одним «золотым стандартом» диагностики ТЭЛА признана ангиопульмонография, но в связи с тяжестью состояния многих онкологических пациентов проведение данного исследования у них затруднительно. Эхокардиография считается наиболее информативным средством диагностики перегрузки правых отделов сердца при ТЭЛА [16, 18].

### Профилактика ТЭЛА у онкологических пациентов

Мероприятия по профилактике ТЭЛА у онкологических пациентов направлены на снижение риска возникновения тромбоза глубоких вен нижних конечностей. Рекомендовано ношение компрессионного белья [19], электростимуляция икроножных мышц [20], пневматическое сжатие нижних конечностей, уменьшающее венозную застой и повышающее системный фибринолиз [21], реже – установка кава-фильтра [22]. Основным средством профилактики ТЭЛА в онкологии является применение антикоагулянтов [23].

Медикаменты, обладающие противосвертывающими свойствами, подразделяются на прямые (стандартный и низкомолекулярный гепарин) и непрямые (варфарин) антикоагулянты, ингибиторы фактора II (тромбина) и фактора Ха.

Наиболее часто для профилактики ТЭЛА у онкологических пациентов используют низкомолекулярный гепарин, что приводит к снижению риска ТЭЛА, в частности, у пациентов с опухолью головного мозга, на 6,2–12,5% [24]. Возможно также использование непрямых антикоагулянтов, в частности варфарина, механизм действия которого основан на блокаде витамин-К-зависимого синтеза факторов свертывания крови. Дозировку варфарина следует подбирать, основываясь на ежедневном показателе свертываемости

Острая ТЭЛА.

**А** – нативное исследование, легочное окно. В обоих легких видны массивные участки инфарктов треугольной и округлой формы с вершиной, обращенной к центру, и отсутствием симптома воздушной бронхографии при ТЭЛА, осложненной инфарктными пневмониями.

**Б** и **В** – аксиальные компьютерные томограммы на фоне болюсного контрастирования (другой пациент): **Б** – центральный дефект контрастирования (внутрипросветный тромб) в просвете левой нижнедолевой ветви левой легочной артерии (стрелка); **В** – пристеночный тромб в расширенной правой ветви легочной артерии с полной обтурацией просвета (стрелка)

крови – международном нормализованном отношении (при правильном подборе дозы он должен колебаться в диапазоне 2–3). Однако следует иметь в виду, что применение варфарина у онкологических пациентов может сопровождаться некротическими изменениями кожных покровов [25], кровотечением и/или образованием гематомы, например, в экстрадуральном пространстве спинного мозга [26]. Следует также помнить: на фоне химиотерапии у онкологических пациентов возможно увеличение риска развития ТЭЛА при проведении ее профилактики варфарином [27]. Для профилактики ТЭЛА у онкологических пациентов ингибиторы факторов II и Ха практически не используются. Одна из причин – их взаимодействие с химиотерапевтическими и/или гормональными препаратами (дексаметазон), что вызывает рост частоты побочных эффектов, прежде всего кровотечения [28].

Профилактика антикоагулянтами приводит к снижению смертности от ТЭЛА у онкологических пациентов с 44 до 25% [29].

Профилактика ТЭЛА у онкологических пациентов при помощи кава-фильтра возможна, но только при наличии противопоказаний к применению низкомолекулярного гепарина. При использовании кава-фильтра фиксируется высокий риск возникновения таких осложнений, как пневмоторакс, присоединение внутрибольничной инфекции, кровотечение и повреждение фильтра [30].

### Лечение ТЭЛА у онкологических пациентов

Применение антикоагулянтов считается ведущим методом лечения в случае возникновения ТЭЛА у онкологического пациента. Абсолютным противопоказанием для антикоагулянтной терапии является кровотечение, обусловленное либо самой опухолью, либо ее метастазами в головной мозг. Наиболее часто, в 14% случаев, причиной внутричерепного кровотечения становятся метастазы в головной мозг рака щитовидной железы, меланомы и рака почки. Но при возникновении метастазов рака легкого и молочной железы в головной мозг наблюдается низкий риск (1–5%) внутричерепного кровотечения. У пациентов с глиомой головного мозга риск внутричерепного кровотечения незначительный и наблюдается всего в 0,8% случаев [31]. Последние данные свидетельствуют о том, что у ряда онкологических пациентов с метастазами в головной мозг в случае возникновения ТЭЛА возможно применение низкомолекулярного гепарина, при этом следует уменьшить дозировку вводимого препарата [31, 32].

У онкологических пациентов с массивной ТЭЛА в качестве основного метода лечения также

рекомендуется использование низкомолекулярного гепарина. Применение системного тромболитика по поводу массивной ТЭЛА у этой группы пациентов не оправдано, так как не приводит к снижению смертности от ТЭЛА и не уменьшает риска ее рецидива. Применение варфарина не рекомендуют, поскольку этот препарат способен повысить риск кровотечения в 2–5 раз за счет усиления антикоагулянтного эффекта другими медикаментами (например, тамоксифеном), химиотерапией или противовоспалительными нестероидными препаратами [31, 33]. Кроме того, после 6-месячного лечения далтепарином (низкомолекулярный гепарин) в дозе 150–200 ЕД/кг риск развития рецидива тромбоэмболии оказался вдвое ниже, чем после сравнимого по продолжительности применения варфарина (8 и 16% соответственно). В этой связи заметим, что риск кровотечения при применении низкомолекулярного гепарина и варфарина одинаков и наблюдается в 14–19% случаев [34, 35]. Получены данные о возможном прямом противоопухолевом влиянии низкомолекулярного гепарина при его использовании у онкологических пациентов [11].

В случае возникновения рецидива ТЭЛА стратегия лечения заключается в эскалации дозы низкомолекулярного гепарина или назначении антикоагулянта из другой лекарственной группы [35].

У онкологических пациентов с почечной недостаточностью риск возникновения ТЭЛА, в том числе со смертельным исходом, крайне высок (в 6,6 раза выше, чем у больных с неопухоловой патологией). У таких пациентов рекомендовано использовать низкомолекулярный гепарин в профилактических дозах или гепарин с высоким молекулярным весом. Следует также помнить, что при лечении ТЭЛА антикоагулянтами у таких пациентов в 6 раз возрастает риск фатального кровотечения. Причиной увеличения частоты кровотечения служит замедление выведения препарата [34].

В случае развития ТЭЛА у онкологических пациентов с тромбоцитопенией рекомендуют следующий алгоритм действий: если уровень тромбоцитов менее  $20 \times 10^9/\text{л}$ , следует использовать кава-фильтр; если количество тромбоцитов определяется на уровне  $20\text{--}49 \times 10^9/\text{л}$ , то сначала назначают инфузию тромбоцитарной массы, а применение низкомолекулярного гепарина в терапевтической дозе осуществляют только после того, как уровень тромбоцитов превысит  $50 \times 10^9/\text{л}$ . Если гемотрансфузия невозможна, используют уменьшенную на 50% дозу низкомолекулярного гепарина. Считается, что риск кровотечения минимален при содержании тромбоцитов крови на



уровне  $50 \times 10^9/\text{л}$  и более – в такой ситуации лечение ТЭЛА сразу начинают с низкомолекулярного гепарина [34].

Частота случайного выявления бессимптомной ТЭЛА (эмболия субсегментарных легочных артерий) у онкологических пациентов составляет 2,6%. Отказ от применения антикоагулянтов у таких больных не приводит к росту смертности, увеличению риска рецидива ТЭЛА или кровотечения, что послужило основанием для назначения в таких случаях активного контроля за состоянием пациента [36].

Использование ингибиторов тромбина и фактора Ха для лечения ТЭЛА у онкологических пациентов не рекомендовано. Причин тому несколько: во-первых, эффективность этих препаратов ниже, чем низкомолекулярного гепарина; во-вторых, применение таблетированных антикоагулянтов у онкологических пациентов с высоким риском дисфункции желудочно-кишечного тракта менее оправдано по сравнению с применением парентеральных антикоагулянтов [28].

Кава-фильтр для лечения ТЭЛА у онкологических пациентов применяется только в случае наличия противопоказаний для применения антикоагулянтов или при рецидиве ТЭЛА несмотря на адекватную антикоагулянтную терапию [37].

Длительность проведения антикоагулянтной терапии в этой группе пациентов с ТЭЛА окончательно не определена. Обычно в случае выявления ТЭЛА антикоагулянты назначают в течение 3–6 месяцев. Существует также мнение, что введение антикоагулянтов должно продолжаться до достижения ремиссии в лечении самой опухоли [31].

В заключение напомним: возникновение ТЭЛА у онкологических пациентов сопровождается высоким риском гибели, не дает возможности проведения полноценной противоопухолевой терапии, что и предопределяет неудовлетворительные показатели выживаемости. Все это диктует необходимость разработки новых методик диагностики, профилактики и лечения ТЭЛА у онкологических больных. ©

## Литература / References

- Sciacca FL, Ciusani E, Silvani A, Corsini E, Frigerio S, Pogliani S, Parati E, Croci D, Boiardi A, Salmaggi A. Genetic and plasma markers of venous thromboembolism in patients with high grade glioma. *Clin Cancer Res.* 2004;10(4):1312–7.
- 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.
- Elyamany G, Alzahrani AM, Bukhary E. Cancer-associated thrombosis: an overview. *Clin Med Insights Oncol.* 2014;8:129–37. doi: 10.4137/CMO.S18991.
- Mansour A, Ismael Y, Abunasser M, Hammode E, Turfa R, Abdel-Razeq H. The application of clinical variables and models to predict pulmonary embolism in cancer patients: a comprehensive single cancer center experience. *Patient Prefer Adherence.* 2013;7: 1111–6. doi: 10.2147/PPA.S46372.
- Chaichana KL, Pendleton C, Jackson C, Martinez-Gutierrez JC, Diaz-Stransky A, Aguayo J, Olivi A, Weingart J, Gallia G, Lim M, Brem H, Quinones-Hinojosa A. Deep venous thrombosis and pulmonary embolisms in adult patients undergoing craniotomy for brain tumors. *Neurol Res.* 2013;35(2):206–11. doi: 10.1179/1743132812Y.0000000126.
- Peeters M, Strickland AH, Lichinitser M, Suresh AV, Manikhas G, Shapiro J, Rogowski W, Huang X, Wu B, Warner D, Jain R, Tebbutt NC. A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study of trebananib (AMG 386) in combination with FOLFIRI in patients with previously treated metastatic colorectal carcinoma. *Br J Cancer.* 2013;108(3):503–11. doi: 10.1038/bjc.2012.594.
- Canivet JL, Damas P, Desai C, Lamy M. Operative mortality following surgery for colorectal cancer. *Br J Surg.* 1989;76(7):745–7.
- Khanna A, Reece-Smith AM, Cunnell M, Madhusudan S, Thomas A, Bowrey DJ, Parsons SL. Venous thromboembolism in patients receiving perioperative chemotherapy for esophagogastric cancer. *Dis Esophagus.* 2014;27(3):242–7. doi: 10.1111/dote.12084.
- Saka M, Morita S, Fukagawa T, Nijjar R, Katai H. Incidence of pulmonary thromboembolism in gastric cancer surgery using routine thromboprophylaxis. *Gastric Cancer.* 2010;13(2):117–22. doi: 10.1007/s10120-010-0551-6.
- Seol SH, Park BM, Jin HY, Kim DI. Fatal acute right heart failure in gastric cancer patients. *Heart Views.* 2013;14(4):179–81. doi: 10.4103/1995-705X.126883.
- Lee AY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation.* 2003;107(23 Suppl 1):17–21.
- Tesselaar ME, Osanto S. Risk of venous thromboembolism in lung cancer. *Curr Opin Pulm Med.* 2007;13(5):362–7.
- Van Hemelrijck M, Adolffsson J, Garmo H, Bill-Axelsson A, Bratt O, Ingelsson E, Lambe M, Stattin P, Holmberg L. Risk of thromboembolic diseases in men with prostate cancer: results from the population-based PCBaSe Sweden. *Lancet Oncol.* 2010;11(5):450–8. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70038–3.
- Coskun U, Sinan UY, Calpar I, Yildizeli B, Yanartas M, Filinte D, Kucukoglu MS. Pulmonary artery sarcoma masquerading as chronic pulmonary thromboembolism. *Tex Heart Inst J.* 2014;41(5):518–22. doi: 10.14503/THIJ-13-3598.
- Schulman S, Lindmarker P. Incidence of cancer after prophylaxis with warfarin against recurrent venous thromboembolism. *Duration of Anticoagulation Trial.* *N Engl J Med.* 2000;342(26):1953–8.
- Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2000;21(16):1301–36.
- Pabinger I, Thaler J, Ay C. Biomarkers for prediction of venous thromboembolism in cancer. *Blood.* 2013;122(12):2011–8. doi: 10.1182/blood-2013-04-460147.
- Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, LEEPERS KV Jr, Popovich J Jr, Quinn DA, Sos TA, Sostman HD, Tapson VF, Wakefield TW, Weg JG, Woodard PK; PIOPEP II Investigators. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2006;354(22):2317–27.
- Bucci MN, Papadopoulos SM, Chen JC, Campbell JA, Hoff JT. Mechanical prophylaxis of venous thrombosis in patients undergoing craniotomy: a randomized trial. *Surg Neurol.* 1989;32(4):285–8.



20. Boström S, Holmgren E, Jonsson O, Lindberg S, Lindström B, Winsö I, Zachrisson B. Post-operative thromboembolism in neurosurgery. A study on the prophylactic effect of calf muscle stimulation plus dextran compared to low-dose heparin. *Acta Neurochir (Wien)*. 1986;80(3–4):83–9.
21. Turpie AG, Hirsh J, Gent M, Julian D, Johnson J. Prevention of deep vein thrombosis in potential neurosurgical patients. A randomized trial comparing graduated compression stockings alone or graduated compression stockings plus intermittent pneumatic compression with control. *Arch Intern Med*. 1989;149(3):679–81.
22. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, Clarke-Pearson D, Flowers C, Jahanzeb M, Kakkar A, Kuderer NM, Levine MN, Liebman H, Mendelson D, Raskob G, Somerfield MR, Thodiyil P, Trent D, Francis CW; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(34):5490–505.
23. Knovich MA, Lesser GJ. The management of thromboembolic disease in patients with central nervous system malignancies. *Curr Treat Options Oncol*. 2004;5(6):511–7.
24. Iorio A, Agnelli G. Low-molecular-weight and unfractionated heparin for prevention of venous thromboembolism in neurosurgery: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2000;160(15):2327–32.
25. Abdel-Wahab OI, Rosovsky RP, Warth JA. Warfarin-induced skin necrosis in a patient with heparin-induced thrombocytopenia: two diseases or one? *Acta Haematol*. 2008;120(2):117–22. doi: 10.1159/000174756.
26. Kobayashi Y, Nakada J, Kuroda H, Sakakura N, Usami N, Sakao Y. Spinal epidural hematoma during anticoagulant therapy for pulmonary embolism: postoperative complications in a patient with lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;20 Suppl:493–6. doi: 10.5761/atcs.cr.13-00177.
27. Suzuki T, Koga H, Yamazaki S, Saeki H, Tanaka H, Nishimura M, Nakaseko C, Nakasa H, Nakamura H, Ariyoshi N, Kitada M. Probable interaction between warfarin and antitumor agents used in R-ESHAP chemotherapy. *Clin Ther*. 2008;30(6):1155–9. doi: 10.1016/j.clinthera.2008.06.008.
28. Short NJ, Connors JM. New oral anticoagulants and the cancer patient. *Oncologist*. 2014;19(1):82–93. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0239.
29. Fagnani D, Franchi R, Porta C, Pugliese P, Borronovo K, Bertolini A, Duro M, Ardizzoia A, Filipazzi V, Isa L, Vergani C, Milani M, Cimminello C; POLONORD Group. Thrombosis-related complications and mortality in cancer patients with central venous devices: an observational study on the effect of antithrombotic prophylaxis. *Ann Oncol*. 2007;18(3):551–5.
30. Levin JM, Schiff D, Loeffler JS, Fine HA, Black PM, Wen PY. Complications of therapy for venous thromboembolic disease in patients with brain tumors. *Neurology*. 1993;43(6):1111–4.
31. Piatek C, O'Connell CL, Liebman HA. Treating venous thromboembolism in patients with cancer. *Expert Rev Hematol*. 2012;5(2):201–9. doi: 10.1586/ehm.11.86.
32. Vitale FV, Rotondo S, Sessa E, Parisi A, Gaiamo V, D'Angelo A, Antonelli G, Romeo P, Ferrà F. Low molecular weight heparin administration in cancer patients with hypercoagulability-related complications and carrying brain metastases: a case series study. *J Oncol Pharm Pract*. 2012;18(1):10–6. doi: 10.1177/1078155210390254.
33. Falanga A, Zacharski L. Deep vein thrombosis in cancer: the scale of the problem and approaches to management. *Ann Oncol*. 2005;16(5):696–701.
34. Easaw JC, Shea-Budgell MA, Wu CM, Czaykowski PM, Kassis J, Kuehl B, Lim HJ, MacNeil M, Martinusen D, McFarlane PA, Meek E, Moodley O, Shivakumar S, Tagalakis V, Welch S, Kavan P. Canadian consensus recommendations on the management of venous thromboembolism in patients with cancer. Part 2: treatment. *Curr Oncol*. 2015;22(2):144–55. doi: 10.3747/co.22.2587.
35. Goodin S. Selecting an anticoagulant for recurrent venous thromboembolism in cancer. *Am J Health Syst Pharm*. 2005;62(22 Suppl 5):S10–3.
36. Carrier M, Kimpton M, LE Gal G, Kahn SR, Kovacs MJ, Wells PS, Anderson DR, Rodger MA. The management of a sub-segmental pulmonary embolism: a cross-sectional survey of Canadian thrombosis physicians. *J Thromb Haemost*. 2011;9(7):1412–5. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04306.x.
37. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P, Le Maignan C, Extra JM, Cottu P, Farge D. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med*. 2002;162(15):1729–35.

## Pulmonary embolism: some issues of epidemiology and treatment in cancer patients

Rozanov I.D. • Semashkova A.E. • Balkanov A.S. • Terpigorev S.A. • Stepanova E.A.

The risk of pulmonary embolism (PE) in cancer patients is 4–7-fold, compared to other patient categories. PE is the second most frequent cause of death in the first year after cancer diagnosis. PE is diagnosed in 7.5% of patients with malignant brain tumors, in 1 to 25% of those with gastrointestinal tumors, in 4.5 to 17.5% of those with breast cancer and in 4 to 10% of lung cancer patients. The risk of PE is higher with surgical interventions and chemotherapy, as well as in metastatic tumors. In 13% of cases, PE may be the first symptom of cancer manifestation. For prevention and treatment of PE low molecular weight heparin (LMWH) and warfarin are

used. The risk of recurrent PE is 2-fold lower with LMWH. The frequency of bleeding with LMWH and warfarin treatment is from 14 to 19%. Placement of a cava filter is indicated only if anticoagulation is inefficient. New oral anticoagulants, which act as selective thrombin or Factor Xa inhibitors, are not used in cancer patients. Thus, diagnostics and treatment of PE is a very urgent problem in oncology that requires new approaches to be looked for.

**Key words:** pulmonary embolism, cancer patient, low molecular weight heparin, warfarin.

doi: 10.18786/2072-0505-2015-41-97-102

**Rozanov Ivan Dmitrievich** – Doctor, Department of Radiology<sup>1</sup>

**Semashkova Anna Evgen'evna** – Junior Research Fellow, Internal Disease Department No. 1<sup>1</sup>

**Balkanov Andrey Sergeevich** – MD, PhD, Head of Department of Radiology<sup>1</sup>

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

**Terpigorev Stanislav Anatol'evich** – MD, PhD, Head of Department of Occupational Diseases and Medical and Labour Expertise<sup>1</sup>

**Stepanova Elena Aleksandrovna** – PhD, Roentgenologist, Department of X-ray Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging; Assistant Lecturer, Chair of Diagnostic Radiology, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>

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