

# ПОЛОЖЕНИЕ МЕЖДУНАРОДНОГО КОНСЕНСУСА. ПАЦИЕНТЫ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

**A. Nicolaides, J. Fareed, A.K. Kakkar, A.J. Comerota, S.Z. Goldhaber, R. Hull, K. Myers, M. Samama, J. Fletcher, E. Kalodiki, D. Bergqvist, J. Bonnar, J. A. Caprini, C. Carter, J. Conard, B. Eklof, I. Elalamy, G. Gerotziapas, G. Geroulakos, A. Giannoukas, I. Greer, M. Griffin, S. Kakkos, M.R. Lassen, G.D.O. Lowe, A. Markel, P. Prandoni, G. Raskob, A.C. Spyropoulos, A.G. Turpie, J.M. Walenga, D. Warwick**

*Источник: Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis 2013; 19(2): 172–176.*

*В статье представлено положение международного консенсуса о профилактике венозной тромбоземболии у онкологических больных. Выделены группы риска по возникновению этой патологии, а также даны рекомендации по профилактике при различных онкологических заболеваниях.*

**Ключевые слова:** венозная тромбоземболия, онкологические больные, бемипарин.

## STATEMENT OF INTERNATIONAL CONSENSUS. PATIENTS WITH CANCER

**A. Nicolaides, J. Fareed, A.K. Kakkar, A.J. Comerota, S.Z. Goldhaber, R. Hull, K. Myers, M. Samama, J. Fletcher, E. Kalodiki, D. Bergqvist, J. Bonnar, J.A. Caprini, C. Carter, J. Conard, B. Eklof, I. Elalamy, G. Gerotziapas, G. Geroulakos, A. Giannoukas, I. Greer, M. Griffin, S. Kakkos, M.R. Lassen, G.D.O. Lowe, A. Markel, P. Prandoni, G. Raskob, A.C. Spyropoulos, A.G. Turpie, J.M. Walenga, D. Warwick**

*The article presents the statement of international consensus on the prevention of venous thromboembolism in cancer patients. Groups of patients with risk factors for venous thromboembolism (VTE) are identified and guidelines for the prevention of this pathology in cancer patients are given.*

**Key words:** venous thromboembolism, cancer patients, bemiparin.

### Риск

Венозная тромбоземболия (ВТЭ) — одно из жизнеугрожающих осложнений у пациентов с онкологическими заболеваниями. У таких больных оно встречается в семь раз чаще, чем у пациентов без рака [12]. Результаты статистического исследования 66 329 пациентов показали, что кумулятивная частота возникновения ВТЭ в первые шесть месяцев после диагностирования онкологического заболевания составила 1,23%. При этом риск рецидива у таких пациентов в течение шести месяцев после первого случая тромботических осложнений составляет 1,84%, тогда как у онкологических больных без тромботических осложнений — 0,39% [13]. Вероятность развития ВТЭ зависит от типа онкологического заболевания.

В первые шесть месяцев после выявления онкологического процесса ВТЭ наиболее часто встречалась у пациентов с опухолями костей (37,7 на 1000), яичников (32,6 на 1000), головного мозга (32,1 на 1000) и поджелудочной железы (22,7 на 1000) [13]. Риск развития ВТЭ у онкологических больных, перенесших хирургическое вмешательство, в два раза выше, чем у других хирургических пациентов. Наиболее частой причиной летального исхода оперированных онкологических больных независимо от вида хирургического вмешательства (гинекология, урология, общая хирургия) является тромбоземболия легочной артерии (ТЭЛА) [6]. У пациентов с солидными опухолями и метастазами риск ВТЭ выше, чем у пациентов с локализованной формой рака [12, 13, 18].

По данным исследований, в первые шесть месяцев после выявления онкологического заболевания риск ВТЭ выше, а в последующем быстро снижается [12, 18, 17]. Повышенный риск ВТЭ на раннем этапе, наиболее вероятно, связан с назначением противоопухолевой терапии, в особенности химио- и гормональной терапии [12, 13, 29, 16]. В исследовании по профилактике рака молочной железы женщины с высоким риском развития рака были рандомизированы в группы плацебо и гормональной терапии тамоксифеном. Частота возникновения тромбоза глубоких вен (ТГВ) составила 0,84 на 1000 для женщин, принимавших плацебо, и 1,34 на 1000 для пациенток, принимавших тамоксифен (RR, risk ratio, отношение рисков 1,6; 95%-ый доверительный интервал [ДИ] 0,91–2,86) [27]. Частота возникновения ТЭЛА составила 0,23 на 1000 и 0,69 на 1000 (RR 3,01; 95%-ый ДИ 1,15–9,27) соответственно.

При распространенном раке молочной железы на фоне противоопухолевой терапии

увеличивается риск тромбоза: от 1% среди пациентов без метастазов в регионарных лимфатических узлах и до 17% при диссеминированном процессе [20, 26, 41, 49, 51, 59]. Частота возникновения тромбоза у пациентов с онкологической патологией различной локализации на разных стадиях представлена в табл. 1. и табл. 2.

В ходе исследований, проводившихся в Стокгольме, оценивали преимущества предоперационной лучевой терапии в отношении снижения случаев местных рецидивов у больных раком прямой кишки. В течение первых трех месяцев лечения у больных, получавших предоперационную лучевую терапию, ВТЭ встречалась чаще по сравнению с теми, кто не проходил облучения перед хирургическим вмешательством (7,5% vs. 3,5%) [54]. Более позднее когортное исследование 66 329 пациентов показало, что у получавших неoadъювантную химиотерапию отмечался более высокий риск ВТЭ по сравнению с теми, кому она не проводилась; в то время как лучевая

Таблица 1

## Распространенность тромбоза у больных раком молочной железы ранних стадий

Исследование	Терапия	Число пациентов	Пациенты с тромбозом, %
Node-negative Fisher (14)	T	1318	0,9
	Плацебо	1326	0,15
	CMFT	768	4,2
	T	771	0,8
Node-positive Levine(13)	CMFVP	102	8,8
	CMFVP+AT	103	4,9
Pritchard(17)	CMF+T	353	9,6
	T	352	1,4
Clahsen(16)	Неoadъювантная терапия FAC	1292	2,1
Rivkin(55)	No Rx	1332	0,8
	CMFVP+T	303	3,6
	CMFVP	300	1,3
Fisher(14)	T	295	0
	ACT	383	3,1
Weiss (12)	T	367	1,6
	CMFVP	143	6,3
	CMF	144	3,5

Сокращения: А — адриамицин; С — циклофосфамид; F — флуороурацил; M — метотрексат; P — преднизолон, T — тамоксифен; V — винкристин

терапия (RR 0,7; 95%-ый ДИ 0,6–0,9) и оперативное лечение (RR 1,1; 95%-ый ДИ 0,8–1,2) существенно не влияли на риск ВТЭ [13].

Несмотря на профилактику тромбообразования, пациенты с онкологическими заболеваниями остаются в группе риска тромбоэмболических осложнений. Ретроспективный анализ рандомизированного исследования изучал 23 078 пациентов, перенесших хирургическое вмешательство продолжительностью более 30 мин, которым проводилась

тромбопрофилактика гепарином. По данным аутопсии, среди онкологических пациентов, по сравнению с больными другими нозологиями (0,33% vs. 0,09%; P=0,0001) в течение 14 дней послеоперационной профилактики тромбоза была установлена более высокая частота летальности, ассоциированной с ТЭЛА [32].

Для амбулаторных онкопациентов, которым показана химиотерапия, широко применяется шкала оценки риска ВТЭ, использовавшаяся

Таблица 2

### Распространенность венозного тромбоза у пациентов с разными типами опухолей

Исследование	Тип опухоли	Пациенты (n)	Кумулятивная распространенность ВТЭ (%)	Период наблюдения
Alcalay et al.8	Колоректальный рак	68 142	3,1	2 года
Mandala et al.36	Распространенный колоректальный рак + химиотерапия	266	10,2	3,3 года
Caruso et al.10	Лимфома	18 018	5,3	1–3 года
	Неходжкинская	997	6,5	1–3 года
	Ходжкинская	2505	4,7	1–3 года
Tateo et al.56	Рак яичников	253	16,6 (6,4% за время химиотерапии)	12 лет
Brandes et al.57	Злокачественная глиома	77	26	
Weijl et al.58	Семинома	179	8,4	
Chew et al.7	Рак простаты (локализованный)	33 383	1,0	2 года
	Рак простаты (местнораспространенный)	7041	1,3	2 года
	Рак простаты (с отдаленными метастазами)	3515	1,2	2 года
	Рак молочной железы (локализованный)	27 014	0,8	2 года
	Рак молочной железы (местнораспространенный)	13 629	1,3	2 года
	Рак молочной железы (с отдаленными метастазами)	2029	2,6	2 года
	Рак матки (локализованный)	6437	1,2	2 года
	Рак матки (местнораспространенный)	1302	2,2	2 года
	Рак матки (с отдаленными метастазами)	598	4,8	2 года
	Рак легкого (локализованный)	6558	1,3	2 года
	Рак легкого (местнораспространенный)	8775	2,2	2 года
	Рак легкого (с отдаленными метастазами)	22 468	2,4	2 года
Jacobson et al.59	Рак шейки матки	436	11,7	7 лет
Jacobson et al.60	Инвазивный рак шейки матки + химиотерапия + лучевая терапия	48	16,7	≥8 месяцев

Сокращения: ВТЭ — венозная тромбоэмболия

в разных группах амбулаторных больных [10]. С помощью мультивариантной модели было выявлено шесть прогностических показателей, а именно — локализация рака (2 балла за локализацию очень высокого риска, 1 балл за локализацию высокого риска), количество тромбоцитов  $350 \times 10^9/\text{л}$  или более, гемоглобин ниже  $100 \text{ г/л}$  ( $10 \text{ г/дл}$ ), прием препаратов, стимулирующих эритропоэз, количество лейкоцитов более  $11 \times 10^9/\text{л}$  и индекс массы тела  $35 \text{ кг/м}^2$  или выше (по 1 баллу за каждый показатель). Распространенность ВТЭ в когортах деривации и валидации составила соответственно 0,8% и 0,3% при низком риске (количество баллов = 0), 1,8% и 2% при среднем риске (количество баллов = 1–2), 7% и 6,7% при высоком риске (количество баллов  $\geq 3$ ) за средний период наблюдения 2,5 месяца (С-индексы = 0,7 для обеих когорт). Эта шкала позволяет выявить пациентов с клиническими проявлениями, у которых риск развития ВТЭ за короткий период составляет 7%, и может быть использована в догоспитальном периоде для назначения профилактической антикоагулянтной терапии.

### Профилактические меры и рекомендации

#### Общие положения

*Хирургические пациенты.* У хирургических пациентов с онкологическим заболеванием нефракционированный гепарин (НФГ) в низких дозах снижает риск ТГВ и летального исхода от ТЭЛА [8, 19, 22, 48, 51], при этом низкомолекулярные гепарины (НМГ) не менее эффективны [6, 25, 40, 44, 45]. В ряде исследований оценивался режим дозирования антикоагулянтной терапии перед оперативным вмешательством. У пациентов с онкогинекологической патологией при назначении НФГ в низких дозах два раза в день не отмечалось преимуществ по сравнению с пациентами, которым не проводились превентивные мероприятия [21]. Однако при режиме дозирования три раза в сутки этот метод доказал свою эффективность (RR 0,47; 95%-ый ДИ 0,22–0,98) [22]. В исследовании

2 070 пациентов, из которых 65% проводилась лапароскопическая операция по поводу удаления опухолей, оценивали две различные схемы лечения НМГ (далтепарин натрия). У пациентов, получавших 5000 Ед один раз в день, по сравнению с пациентами, получавшими 2500 Ед анти-Ха, частота ВТЭ снизилась с 14,9% до 8,5% (RR 0,52; 95%-ый ДИ 0,37–0,74) без существенного увеличения риска интраоперационных кровотечений.

По данным венографии, продолжение курса НМГ в течение четырех недель после выписки из стационара снижает риск бессимптомного ТГВ с 13,8% до 5,5% (RR 0,36; 95%-ый ДИ 0,16–0,79) [10]. Эти данные подтвердились также в систематическом обзоре статей, сравнивающих эффективность и безопасность четырехнедельного курса лечения с ограниченным периодом тромбопрофилактики НМГ у больных раком, которым были проведены полостная операция или оперативное вмешательство на органах малого таза (RR 0,21; 95%-ый ДИ 0,05–0,94). В то же время увеличение срока тромбопрофилактики способствовало повышению риска кровотечений к четвертой неделе (RR 2,94; 95%-ый ДИ 0,12–71,85), также не отмечалось снижения летальности в течение трех месяцев (RR 0,49; 95%-ый ДИ 0,12–1,94) [19].

В двойном слепом рандомизированном исследовании (CANBESURE) 625 пациентов, поступивших в стационар для полостной операции или оперативного вмешательства на органах малого таза по поводу рака, в течение восьми дней получали бемипарин один раз в сутки, а затем в течение 20 дней — бемипарин или плацебо [33]. Хотя увеличение продолжительности курса лечения бемипарином в качестве профилактики тромбообразования не сопровождалось улучшением основных показателей эффективности, ТГВ, по данным венографии, нефатальная ТЭЛА и смерть от всех причин составили 10,1% в группе бемипарина vs 13,3% в группе плацебо (RR reduction [RRR], снижение RR 24,4%; 95%-ый ДИ 23,7–53,8%;  $P = 0,26$ ), распространенность серьезных тромбоэмболических осложнений (проксимальный ТГВ, нефатальная ТЭЛА и смерть, связанная

с ВТЭ) снизилась (0,8% vs. 4,6%; RRR 82,4%; 95%-ый ДИ 21,5–96,1%;  $P = 0,010$ ), при этом не отмечалось увеличения риска крупных кровотечений.

*Терапевтические больные с онкологическими заболеваниями.* НМГ продемонстрировали эффективность в профилактике тромбозомболических осложнений у пациентов с острой терапевтической патологией (см. раздел «Терапевтические больные» оригинального издания).

В проспективном исследовании 311 амбулаторных пациентов с метастатическим раком молочной железы, получавших химиотерапию, были рандомизированы на группу варфарина в низких дозах (международное нормализованное отношение [МНО] 1,3–1,9) и группу плацебо [42]. Частота возникновения ВТЭ с клиническими проявлениями снизилась с 4,5% в группе плацебо до 0,8% в группе варфарина (точный критерий Фишера 0,038; RR 0,14; 95%-ый ДИ 0,02–1,18).

В двойном слепом рандомизированном исследовании амбулаторных пациентов с метастатическим или локализованным раком 1 150 пациентам назначались НМГ (надропарин 3800 Ед анти-Ха один раз в день подкожно) или плацебо [2]. Распространенность венозных или артериальных осложнений снизилась вдвое в группе НМГ (2,0% для надропарина vs. 3,9% для плацебо; одностороннее  $P = 0,02$ ), такие же результаты были получены в отношении частоты случаев ВТЭ (1,4% vs. 2,9% соответственно). Частота возникновения крупных кровотечений между двумя группами не различалась (0,7% vs. 0% соответственно; двусторонний  $P = 0,18$ ).

В недавнем большом исследовании пациентов, получавших химиотерапию амбулаторно, сравнивались семулопарин 20 мг один раз в день подкожно и плацебо [3]. Средняя продолжительность лечения составила 3,5 месяца. В результате исследования ВТЭ была выявлена у 20 (1,2%) из 1 608 пациентов, получавших семулопарин, в то время как в группе плацебо это осложнение было отмечено у 55 (3,4%) из 1 604 больных (RR 0,36; 95%-ый ДИ 0,21–0,60) независимо от лока-

лизации, стадии рака и исходного риска ВТЭ. Распространенность клинически значимых кровотечений составила 2,8% и 2,0% в группе семулопарина и плацебо соответственно (RR 1,40; 95%-ый ДИ, 0,89–2,21). Крупные кровотечения наблюдались у 19 (1,2%) из 1589 пациентов, получавших семулопарин, и у 18 (1,1%) из 1583, получавших плацебо (RR 1,05; 95%-ый ДИ 0,55–1,99).

Метаанализ трех рандомизированных исследований больных раком легкого показал, что сопутствующая терапия в сочетании с варфарином ассоциируется с увеличением риска кровотечений (odds ratio, отношение шансов 1,7; 95%-ый ДИ 1,2–2,6), в то время как при применении НМГ подобной взаимосвязи не было выявлено [39].

Специализированных исследований по оценке преимуществ тромбопрофилактики у лежачих госпитальных больных не проводилось. Таким образом, данные последних исследований по оценке значимости НМГ для профилактики тромбозомболических осложнений у больных с острой терапевтической патологией должны быть экстраполированы на популяцию онкологических больных.

Профилактическое назначение варфарина в качестве антикоагулянтной терапии значительно снижает риск ТГВ у пациентов, принимающих талидомид по разным показаниям (5,5% vs. 23,7%,  $P = 0,10$ ). Роль варфарина у онкологических больных, получающих талидомид, требует дальнейшего изучения. Исследуется потенциальное значение НМГ в отношении увеличения продолжительности жизни больных раком [37].

*Профилактика тромбозомболических осложнений у пациентов с центральными венозными катетерами.* По данным предыдущих исследований можно предположить, что у онкологических больных с центральным венозным катетером ВТЭ встречается достаточно часто. Исследования последних лет показывают, что у таких пациентов катетер-ассоциированный тромбоз возникает редко — в 5% случаев и меньше [23, 34, 38, 56], но отмечают в соответствии с данными



венографии разную, но стабильно высокую (18%) [24, 56] частоту ТГВ верхней конечности при отсутствии тромбопрофилактики.

В одном из исследований, по данным венографии, было показано, что НМГ (далтепарин натрия 2500 Ед один раз в день) у онкологических больных с центральным венозным катетером снижает риск тромбоза с 62% до 6% (RR 0,04; 95%-ый ДИ 0,01–0,42) [46]. По данным венографии, варфарин (1 мг/дл) продемонстрировал эффективность в отношении снижения риска тромбоза с 37% до 9,5% (RR 0,17; 95%-ый ДИ 0,05–0,59) [11]. Однако более поздние клинические исследования по оценке низких доз варфарина, варфарина в фиксированной дозе и НМГ [23, 28, 34, 45, 47, 55, 57, 60] так же, как и несколько метаанализов [5, 15, 17, 24] не показали преимуществ при рутинной тромбопрофилактике в такой ситуации. Это объясняется тем, что изменился сам принцип постановки катетеров нового поколения и повысилась их биосовместимость.

Для оценки преимуществ и недостатков новых антикоагулянтов у онкологических пациентов с постоянным центральным венозным катетером и у других подгрупп пациентов необходимо провести дальнейшие исследования с применением хорошего технического оснащения.

*Рекомендации.* У хирургических пациентов с онкологическими заболеваниями следует применять низкие дозы НФГ (5000 Ед, начало терапии за 8 часов до операции; уро-

вень доказательности — высокий) или НМГ (начало терапии и дозировка согласно аннотации лекарственного препарата; уровень доказательности — высокий).

Следует рассмотреть вопрос о продолжении тромбопрофилактики НМГ (эноксапарин, далтепарин и бемипарин) амбулаторно до четырех недель включительно после операции (уровень доказательности — средний). Следует рассмотреть вопрос о назначении антагонистов витамина К для поддержания уровня МНО от 1,3 до 1,9 у амбулаторных неоперабельных больных с распространенным раком молочной железы, получающих химиотерапию (уровень доказательности — средний). Альтернативный препарат — семулопарин (уровень доказательности — высокий).

Для онкологических пациентов, госпитализированных с острой терапевтической патологией, тромбопрофилактика должна проводиться на основании риска развития ВТЭ, который определяется с учетом сопутствующего заболевания. Следует применять НМГ (начало терапии и дозировка согласно аннотации препарата) или низкие дозы НФГ (5 тыс. Ед каждые 8 часов; уровень доказательности — высокий).

Онкологическим больным с центральным венозным катетером рутинное назначение тромбопрофилактики для предотвращения катетер-ассоциированного венозного тромбоза не рекомендовано (уровень доказательности — средний).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Agnelli G., Bolis G., Capussotti L., et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Ann Surg.* — 2006; 243(1): 89–95.
2. Agnelli G., Gussoni G., Bianchini C., et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol.* — 2009; 10(10): 943–949.
3. Agnelli G., George D.J., Kakkar A.K., et al. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N Engl J Med.* — 2012; 366(7): 601–609.
4. Akl E.A., Terrenato I., Barba M., Sperati F., Muti P., Schunemann H.J. Extended perioperative thromboprophylaxis in patients with cancer. A systematic review. *Thromb Haemost.* — 2008; 100(6): 1176–1180.
5. Akl E.A., Kamath G., Yosuido V., et al. Thromboprophylaxis for patients with cancer and central venous catheters: a systematic review and a meta-analysis. *Cancer.* — 2008; 112(11): 2483–2492.

6. *Akl E.A., Terrenato I., Barba M., et al.* Low-molecular-weight heparin vs unfractionated heparin for perioperative thromboprophylaxis in patients with cancer: a systematic review and metaanalysis. *Arch Intern Med.* — 2008; 168(12):1261–1269.
7. *Alcalay A., Wun T., Khatri V., et al.* Venous thromboembolism in patients with colorectal cancer: incidence and effect on survival. *J Clin Oncol.* — 2006; 24(7):1112–1128.
8. *Ballard R.M., Bradley-Watson P.J., Johnstone F.D., Kenney A., McCarthy T.G.* Low doses of subcutaneous heparin in the prevention of deep vein thrombosis after gynaecological surgery. *J Obstet Gynaecol Br Commonw.* — 1973; 80(5):469–472.
9. *Bergqvist D., Burmark U.S., Flordal P.A., et al.* Low molecular weight heparin started before surgery as prophylaxis against deep vein thrombosis: 2500 versus 5000 XaI units in 2070 patients. *Br J Surg.* — 1995; 82(4):496–501.
10. *Bergqvist D., Agnelli G., Cohen A.T., et al.* Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med.* — 2002; 346(13):975–980.
11. *Bern M.M., Lokich J.J., Wallach S.R., et al.* Very low doses of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters. A randomized prospective trial. *Ann Intern Med.* — 1990; 112(6):423–428.
12. *Blom J.W., Doggen C.J., Osanto S., Rosendaal F.R.* Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA.* — 2005; 293(6):715–722.
13. *Blom J.W., Vanderschoot J.P., Oostindier M.J., Osanto S., van der Meer F.J., Rosendaal F.R.* Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost.* — 2006; 4(3):529–535.
14. *Brandes A.A., Scelzi E., Salmistraro G., et al.* Incidence of risk of thromboembolism during treatment high-grade gliomas: a prospective study. *Eur J Cancer.* — 1997; 33(10):1592–1596.
15. *Carrier M., Tay J., Fergusson D., Wells P.S.* Thromboprophylaxis for catheter-related thrombosis in patients with cancer: a systematic review of the randomized, controlled trials. *J Thromb Haemost.* — 2007; 5(12):2552–2554.
16. *Caruso V., Di Castelnuovo A., Meschengieser S., et al.* Thrombotic complications in adult patients with lymphoma: a meta-analysis of 29 independent cohorts including 18 018 patients and 1149 events. *Blood.* — 2010; 115(26):5322–5328.
17. *Chaukiyal P., Nautiyal A., Radhakrishnan S., Singh S., Navaneethan S.D.* Thromboprophylaxis in cancer patients with central venous catheters. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost.* — 2008; 99(1):38–43.
18. *Chew H.K., Wun T., Harvey D., Zhou H., White R.H.* Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med.* — 2006; 166(4):458–464.
19. *Clagett G.P., Reisch J.S.* Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. Results of meta-analysis. *Ann Surg.* 1988; — 208(2):227–240.
20. *Clahsen P.C., van de Velde C.J., Julien J.P., Floiras J.L., Mignolet F.Y.* Thromboembolic complications after perioperative chemotherapy in women with early breast cancer: a European organization for research and treatment of cancer breast cancer o operative group study. *J Clin Oncol.* — 1994; 12(6):1266–1271.
21. *Clarke-Pearson D.L., Coleman R.E., Synan I.S., Hinshaw W., Creasman W.T.* Venous thromboembolism prophylaxis in gynecologic International Consensus Statement 175 oncology: a prospective, controlled trial of low-dose heparin. *Am J Obstet Gynecol.* — 1983; 145(5):606–613.
22. *Clark-Pearson D.L., DeLong E., Synan I.S., Soper J.T., Creasman W.T., Coleman R.E.* A controlled trial of two low-dose heparin regimens for the prevention of postoperative deep vein thrombosis. *Obstet Gynecol.* — 1990; 75(4):684–689.
23. *Couban S., Goodyear M., Burnell M., et al.* Randomized placebocontrolled study of low-dose warfarin for the prevention of central venous catheter-associated thrombosis in patients with cancer. *J Clin Oncol.* — 2005; 23(18):4063–4069.
24. *Cunningham M.S., White B., Hollywood D., O'Donnell J.* Primary thromboprophylaxis for cancer patients with central venous catheters—a reappraisal of the evidence. *Br J Cancer.* — 2006; 94(2):189–194.
25. ENOXACAN. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment. ENOXACAN Study Group. *Br J Surg.* — 1997; 84(8):1099–1103.
26. *Fisher B., Redmond C., Legault-Poisson S., et al.* Postoperative chemotherapy and tamoxifen compared with tamoxifen alone in the treatment of positive-node breast cancer patients aged 50 years and older with tumors responsive to tamoxifen: results from the national surgical adjuvant breast and bowel project B-16. *J Clin Oncol.* — 1990; 8(6):1005–1018.

27. Fisher B., Costantino J.P., Wickerham D.L., et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the national surgical adjuvant breast and bowel project p-1 study. *J Natl Cancer Inst.* 1998; — 90(18):1371–1388.
28. Heaton D.C., Han D.Y., Inder A. Minidose (1mg) warfarin as prophylaxis for central vein catheter thrombosis. *Intern Med J.* — 2002; 32(3):84–88.
29. Ikhtlaque N., Seshadri V., Kathula S., Baumann M.A. Efficacy of prophylactic warfarin for prevention of thalidomide-related deep venous thrombosis. *Am J Hematol.* — 2006; 81(6):420–422.
30. Jacobson G.M., Kamath R.S., Smith B.J., Goodheart M.J. Thromboembolic events in patients treated with definitive chemotherapy and radiation therapy for invasive cervical cancer. *Gynecol Oncol.* — 2005; 96(2):470–474.
31. Jacobson G., Lamli J., Zamba G., Hua L., Goodheart M.J. Thromboembolic events in patients with cervical carcinoma: Incidence and effect on survival. *Gynecol Oncol.* — 2009; 113(2):240–244.
32. Kakkar A.K., Haas S., Wolf H., Encke A. Evaluation of perioperative fatal pulmonary embolism and death in cancer surgical patients: the MC-4 cancer substudy. *Thromb Haemost.* — 2005; 94(4):867–871.
33. Kakkar V.V., Balibrea J.L., Martinez-Gonzalez J., Prandoni P. Extended prophylaxis with bemiparin for the prevention of venous thromboembolism after abdominal or pelvic surgery for cancer: the CANBESURE randomized study. *J Thromb Haemost.* — 2010; 8(6):1223–1229.
34. Karthaus M., Kretzschmar A., Kroning H., et al. Dalteparin for prevention of catheter-related complications in cancer patients with central venous catheters: final results of a double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann Oncol.* — 2006; 17(2):289–296.
35. Khorana A.A., Kuderer N.M., Culakova E., Lyman G.H., Francis C.W. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood.* — 2008; 111(10):4902–4907.
36. Koopman M.M., Prandoni P., Piovella F., et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecularweight heparin administered at home. The Tasman Study Group. *N Engl J Med.* — 1996; 334(11):682–687.
37. Lazo-Langner A., Goss G.D., Spaans J.N., Rodger M.A. The effect of low-molecularweight heparin on cancer survival. A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Thromb Haemost.* — 2007; 5(4):729–737.
38. Lee A.Y., Levine M.N., Butler G., et al. Incidence, risk factors, and outcomes of catheter-related thrombosis in adult patients with cancer. *J Clin Oncol.* — 2006; 24(9):1404–1408.
39. LeMaitre A., Ding K., Shepherd F.A., Leigh N., Arnold A., Seymour L. Anticoagulation and bleeding: a pooled analysis of lung cancer trials of the NCIC Clinical Trials Group. *J Thorac Oncol.* — 2009; 4:586–594.
40. Leonardi M.J., McGory M.L., Ko C.Y. A systematic review of deep venous thrombosis prophylaxis in cancer patients: implications for improving quality. *Ann Surg Oncol.* — 2007; 14(2):929–936.
41. Levine M.N., Gent M., Hirsh J., et al. The thrombogenic effect of anticancer drug therapy in women with stage II breast cancer. *N Engl J Med.* — 1988; 318(7):404–407.
42. Levine M., Hirsh J., Gent M., et al. Double-blind randomised trial of a very-lowdose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet.* — 1994; 343(8902):886–889.
43. Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. The Columbus investigators. *N Engl J Med.* — 1997; 337(10):657–662.
44. McLeod R.S., Geerts W.H., Sniderman K.W., et al. Subcutaneous heparin versus lowmolecular- weight heparin as thromboprophylaxis in patients undergoing colorectal surgery: results of the canadian colorectal DVT prophylaxis trial: a randomized, double-blind trial. *Ann Surg.* — 2001; 233(3):438–444.
45. Mismetti P., Laporte S., Darmon J.Y., Buchmuller A., Decousus H. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg.* — 2001; 88(7):913–930.
46. Monreal M., Alastrue A., Rull M., et al. Upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients with venous access devices—prophylaxis with a low molecular weight heparin (Fragmin). *Thromb Haemost.* — 1996; 75(2):251–253.
47. Niers T.M., Di Nisio M., Klerk C.P., Baarslag H.J., Buller H.R., Biemond B.J. Prevention of catheter-related venous thrombosis with nadroparin in patients receiving chemotherapy for hematologic malignancies: a randomized, placebo-controlled study. *J Thromb Haemost.* — 2007; 5(9):1878–1882.
48. Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. An international multicentre trial. *Lancet.* — 1975; 2(7924):45–51.



49. Pritchard K.I., Paterson A.H., Paul N.A., Zee B., Fine S., Pater J. Increased thromboembolic complications with concurrent tamoxifen and chemotherapy in a randomized trial of adjuvant therapy for women with breast cancer. National cancer institute of Canada clinical trials group breast cancer site group. *J Clin Oncol.* — 1996; 14(10):2731–2737.
50. Rivkin S.E., Green S., Metch B., et al. Adjuvant C.M.FVP versus tamoxifen concurrent CMFVP and tamoxifen for postmenopausal, node-positive, and estrogen receptor-positive breast cancer patients: a southwest oncology group study. *J Clin Oncol.* — 1994; 12(10):2078–2085.
51. Saphner T., Tormey D.C., Gray R. Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* — 1991; 9(2):286–294.
52. Sifontes M.T., Nuss R., Hunger S.P., Wilimas J., Jacobson L.J., Manco-Johnson M.J. The factor V Leiden mutation in children with cancer and thrombosis. *Br J Haematol.* — 1997; 96(3):484–489.
53. Tateo S., Mereu L., Salamano S., et al. Ovarian cancer and venous thromboembolic risk. *Gynecol Oncol.* — 2005; 99(1):119–125.
54. Thodiyil P.A., Walsh D.C., Kakkar A.K. Thromboprophylaxis in the cancer patient. *Acta Haematol.* — 2001; 106(1–2):73–80.
55. Verso M., Agnelli G. Venous thromboembolism associated with mlong-term use of central venous catheters in cancer patients. *J Clin Oncol.* — 2003; 21(19):3665–3675.
56. Verso M., Agnelli G., Bertoglio S., et al. Enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism associated with central vein catheter: a double-blind, placebo-controlled, randomized study in cancer patients. *J Clin Oncol.* — 2005; 23(18):4057–4062.
57. Walshe L.J., Malak S.F., Eagan J., Sepkowitz K.A. Complication rates among cancer patients with peripherally inserted central catheters. *J Clin Oncol.* — 2002; 20(15):3276–3281.
58. Weijl N.I., Rutten M.F., Zwinderman A.H., et al. Thromboembolic events during chemotherapy for germ cell cancer: a cohort study and review of the literature. *J Clin Oncol.* — 2000; 18(10):2169–2178.
59. Weiss R.B., Tormey D.C., Holland J.F., Weinberg V.E. Venous thrombosis during multimodal treatment of primary breast carcinoma. *Cancer Treat Rep.* — 1981; 65(7–8):677–679.
60. Young A.M., Billingham L.J., Begum G., et al. Warfarin thromboprophylaxis in cancer patients with central venous catheters (WARP): an open-label randomized trial. *Lancet.* — 2009; 373(9663):567–574.