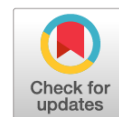


DOI: <https://doi.org/10.17816/onco107326>

Двойная угроза. Рак яичников и тромботические осложнения

А.С. Мансурова¹, С.Э. Красильников^{1,2}, В.Е. Войцицкий^{1,2}¹Национальный медицинский исследовательский центр им. академика Е.Н. Мешалкина, Новосибирск, Российская Федерация;²Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

В настоящее время уже не вызывает сомнений, что у пациентов с онкологическими заболеваниями выше вероятность развития тромбозов и тромбоэмболии. В ряде случаев симптомы тромботических осложнений могут быть первой манифестацией злокачественной опухоли. При лечении таких пациентов необходимо работать в двух направлениях: лечение онкологического заболевания и поддерживающая терапия, направленная на коррекцию коагулопатии. Антикоагулянтная и антитромбоцитарная терапии являются приоритетными в лечении этих состояний, однако не стоит забывать об обратной стороне – высоких рисках кровотечений. Данный случай наблюдения показывает ту тонкую грань между рисками тромбозов и кровотечениями, что и в том и в другом случае может угрожать жизни пациента. В данном случае мультидисциплинарный подход, своевременное и сбалансированное лечение сохранили пациенту жизнь.

Ключевые слова: рак яичников; тромботические осложнения; клинический случай.

Как цитировать:

Мансурова А.С., Красильников С.Э., Войцицкий В.Е. Двойная угроза. Рак яичников и тромботические осложнения // Российский онкологический журнал. 2021. Т. 26, № 3. С. 101–106. DOI: <https://doi.org/10.17816/onco107326>

Рукопись получена: 10.05.2022

Рукопись одобрена: 01.09.2022

Опубликована: 20.09.2022

DOI: <https://doi.org/10.17816/onco107326>

Double threat: Ovarian cancer and thrombotic complications

Alfiya S. Mansurova¹, Sergey E. Krasil'nikov^{1,2}, Vladimir E. Voitcickii^{1,2}

¹ Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation;

² Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

ABSTRACT

Currently, patients with cancer are undoubtedly more likely to develop thrombosis and thromboembolism. In some cases, symptoms of thrombotic complications could be the first signs of a malignant tumor. Thus, the treatment of such patients should follow two directions: treatment of cancer and maintenance therapy aimed at coagulopathy correction. Anticoagulant and antiplatelet therapies are high priorities in the treatment of these conditions; however, their adverse effects should not be forgotten—high risk of bleeding. There is a very fine line between the risks of thromboembolic complications and bleeding; both conditions can threaten the patient's life. Thus, a multidisciplinary approach, timing, and balanced treatment can save patients' lives.

Keywords: ovarian cancer; thrombotic complications; case report.

To cite this article:

Mansurova AS, Krasil'nikov SE, Voitcickii VE. Double threat: Ovarian cancer and thrombotic complications. *Russian Journal of Oncology*. 2021;26(3):101–106.

DOI: <https://doi.org/10.17816/onco107326>

Received: 10.05.2022

Accepted: 01.09.2022

Published: 20.09.2022

АКТУАЛЬНОСТЬ

Тромботические осложнения сопровождают развитие онкологического заболевания, протекая параллельно, а иногда и предшествуя ему клинически [1, 2].

Актуальность данной проблемы доказывает тот факт, что практически у 20% стационарных онкологических пациентов возникают венозные тромбозы и венозные тромбоземболии (ВТЭ) [1, 3], а ВТЭ также являются наиболее частой причиной смерти после хирургического лечения онкологической патологии [3]. Международный опыт, накопленный на сегодняшний день, диктует необходимость в комплексной терапии тромботических осложнений [4, 5], при этом лечение является мультидисциплинарным и персонализированным [6].

Приводим собственное наблюдение по комплексному подходу в лечении онкологического пациента с развившимся тромботическими осложнениями в условиях развитой кардиоонкологической службы.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка Д. 58 лет, 11 ноября 2020 г. в связи с развившимся левосторонним парезом, пациентка была доставлена скорой медицинской помощью в экстренном порядке в районную больницу с диагнозом «Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК)». Проводилась терапия, согласно клиническим рекомендациям, а также дообследование.

По данным МРТ в малом тазу с выходом в брюшную полость определяется кистозно-солидное васкулярное образование, исходящее из правого яичника, размерами 89*182*260 мм, с распространением до нижнего полюса селезёнки, а также смещая вверх левую почку.

Отмечалось повышение онкомаркеров СА-125 до 816 Ед/мл, НЕ 4 до 286 пмоль/л. Обследование желудочно-кишечного тракта не выполнено в связи с сопутствующей патологией (ОНМК).

После стабилизации состояния пациентка была осмотрена онкологом по месту жительства и направлена в областной онкологический диспансер, где проведён консилиум, но в связи с выраженной сопутствующей патологией пациентке отказано в лечении и рекомендована консультация кардиологов в НМИЦ им.ак. Е.Н. Мешалкина. Так пациентка попала в поле зрения онкологов НМИЦ им.ак. Е.Н. Мешалкина.

С момента ОНМК до первичного приёма в НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина прошёл 1 мес. 15 декабря 2020 г. пациентка госпитализирована в отделение онкологии для дальнейшего дообследования.

Предварительный диагноз при поступлении – «Опухоль правого яичника гигантских размеров. *Suspiciotumordexterovari*. Остаточные явления ишемического инсульта в бассейне средней мозговой артерии (СМА) справа с левосторонним гемипарезом (от 11.11.2020). Сдавление левой почки с формированием гидронефроза 3 ст.».

На момент госпитализации состояние пациентки оценивается средней степени тяжести, пациентка в сознании, контактна, ориентирована. Сохраняется очаговая неврологическая симптоматика, при осмотре отмечается левосторонний гемипарез до 2 баллов в ноге, плегии в руке, гемигипестезия слева, спинальные рефлексы S<D. Пациентка получала консервативную терапию (актовегин, кардиомагнил, препараты железа).

В условиях НМИЦ выполнено обследование. Интерпретация МР-томограмм из районной больницы (от 30.11.2020) – придатки трансформированы в кистозно-солидное образование, размером до 30 см, множественные перитонеальные импланты (в позадидаточном пространстве, латеральных каналах, большом и малом сальнике, подпечёночном, околоселезёночном, поддиафрагмальном пространстве), левый мочеточник с уровня перекреста с подвздошными сосудами расширен до 0,7 см, чашечно-лоханочная система (ЧЛС) левой почки расширена, паренхима истончена, размеры левой почки уменьшены; в остальном без очаговой патологии.

МРТ головного мозга с контрастированием – в смежных отделах лобной, теменной долей и островка и в заднем отделе височной доли правого большого полушария, в теменной доле левого большого полушария определяются зоны ишемии в поздней подострой хронической стадии, размерами до 49*41, 25*24, 11*9 мм соответственно, с признаками ламинарного некроза коры и фрагментарным мелкоочаговым накоплением контраста справа; в остальном – без выраженной патологии. Целесообразен МРТ-контроль в динамике.

Триплексное сканирование вен правой нижней конечности – признаки неокклюзивного тромбоза правой подколенной вены (ПКВ) с флотацией на протяжении 2,5 см (ширина 0,6 см). Посттромботические изменения большой подкожной вены (БПВ) справа на всём протяжении бедра и до верхней трети голени. Посттромботические изменения вен бедренно-подколенного сегментов слева, неполная реканализация. Посттромбофлебитический синдром (ПТФС) левой БПВ на уровне устья.

Дообследована в объёме – эзофагогастроудоденоскопия (ЭФГДС), колоноскопия, рентгенография лёгких – патологических изменений не выявлено.

По результатам дообследования выставлен клинический диагноз «Опухоль правого яичника гигантских размеров. *Suspiciotumordexterovari*. Паранеопластический тромбоз глубоких вен правой нижней конечности, подколенный сегмент. ПТФС подколенной вены слева. Ишемический инсульт в бассейне правой СМА от 11.11.2020, на фоне церебрального атеросклероза, паранеопластического синдрома, с левосторонним глубоким гемипарезом до плегии в руке, гемигипестезией, ранний восстановительный период. Сдавление почки слева с формированием гидронефроза 3-й степени. Хроническая железодефицитная анемия лёгкой степени тяжести, сложного генеза».

Консилиум в составе онколога, химиотерапевта, радиотерапевта, сосудистого хирурга, терапевта, невролога, кардиолога, клинического фармаколога. Со стороны неврологической патологии абсолютных противопоказаний к оперативному лечению нет, пациентка относится к группе высокого риска по развитию послеоперационных осложнений. Принято решение о проведении антикоагулянтной терапии (ривароксабан по 20 мг 1 раз в сут в течение 3 мес) с контролем УЗИ вен нижних конечностей через 1 мес.

В январе 2021 г. проведён контроль УЗИ вен нижних конечностей, по данным которого определяется ПТФС глубоких и поверхностных вен обеих нижних конечностей. В правой ПКВ лоцируется флотирующая верхушка тромба (3 см) на широком основании.

Повторный консилиум с участием онкологов, сосудистых хирургов, неврологов. Учитывая проводимую консервативную терапию, состояние пациентки, необходимость в оперативном лечении по поводу онкологической патологии, предполагаемый объём оперативного вмешательства, высокие риски ретромбоза и тромбозомболических осложнений с фатальным исходом, принято решение о проведении 1-м этапом имплантации кава-фильтра, перевод с ривароксабана на надропарин кальция 0,3 мг п/к 2 раза в день за 5 дней до оперативного вмешательства, интраоперационногиперволемическая гемодилюция. 2-м этапом лечения планируется выполнение оперативного вмешательства в объёме максимально возможной циторедукции.

15.01.2021. Операция: установка кава-фильтра в нижнюю полую вену. Кава-фильтр имеет коническую форму с 12 фильтрующими элементами и является МРТ-совместимым.

19.01.2021. 2-й этап специализированного лечения. Под комбинированной анестезией выполнена лапаротомия, при ревизии в брюшной полости визуально определяется опухолевый неподвижный конгломерат неправильной формы, исходящий из правого яичника, в виде многокамерного образования, занимающий малый таз, левый боковой канал, часть мезогастральной области, размерами 15*17 см. Данное образование плотно спаяно, местами плотно инфильтрировано с брюшиной таза справа, частично с брюшиной крестца, задней стенкой широкой связки, правой латеральной брюшины таза и Дугласова кармана, прядью большого сальника, также в свободных карманах определяется около 500 мл серозной асцитической жидкости. Выполнено срочное цитологическое исследование асцитической жидкости, получены клетки аденокарциномы. Ситуация расценена как распространённая форма рака яичников с канцероматозом брюшной полости и асцитом. В виду больших размеров образования, необходимостью удаления опухолевого конгломерата единым блоком, повышенной кровоточивостью тканей на фоне антикоагулянтной терапии с техническими сложностями выполнена оптимальная циторедуктивная

операция в объёме гистерэктомии с придатками с резекцией брюшины таза, экстирпацией большого сальника. Интраоперационно отмечено диффузное кровотечение из множественных мелких сосудов спаечной площадки удалённого опухолевого конгломерата, в связи с чем с целью окончательного гемостаза в ложе удалённой опухоли уложен рассасывающийся тканевой многокомпонентный гемостатик. Гемостаз достигнут, объём кровопотери интраоперационно составил 1000 мл.

В послеоперационном периоде проведена гемотрансфузия, продолжена профилактика тромбозомболических осложнений (надропарин кальция 0,3 мл 2 раза в сут с последующим переходом на ривароксабана 20 мг/сут + надропарин кальция 0,3мл/сут), антибактериальная терапия (цефуроксим), инфузионная терапия.

В послеоперационном периоде у пациентки выявлена высокая тромботическая готовность (высокий уровень Д-димера – до 8,33 мг/л), в динамике на фоне антикоагулянтной терапии отмечено снижение уровня Д-димера, но увеличение количества тромбоцитов до $617 \cdot 10^9/л$.

По результатам окончательного гистологического исследования выявлена эндометриоидная карцинома правого яичника G3, в просвете сосудов опухолевые эмболы, опухолевый рост по серозе яичника.

Повторно проведён консилиум с участием онколога, химиотерапевта, радиотерапевта, сосудистого хирурга, невролога, кардиолога.

Выставлен заключительный клинический диагноз – «Рак правого яичника pT2cN0M0 IIc стадия. Хирургическое лечение (2021 г.). Паранеопластический тромбоз глубоких вен правой нижней конечности, подколенный сегмент. ПТФС подколенной вены слева. 15.01.2021. Установка кава-фильтра в нижнюю полую вену. Тромботическая готовность. Вторичная тромбофилия. Вторичный тромбоцитоз. Реализовавшийся тромбоз. Ишемический инсульт в бассейне правой СМА от 11.11.2020, на фоне церебрального атеросклероза, паранеопластического синдрома, с левосторонним глубоким гемипарезом до пlegии в руке, гемигипестезией, ранний восстановительный период. Сдавление почки слева с формированием гидронефроза 3-й степени. Хроническая железодефицитная анемия лёгкой степени тяжести, сложного генеза».

Консилиумом принято решение о проведении 6 курсов полихимиотерапии в адьювантном режиме по схеме – паклитаксел 175 мг/м² и карбоплатина u с 6 с интервалом 1 раз в 21 день внутривенно капельно. Учитывая сохранение высокой тромботической готовности, пациентка выписана под наблюдение гематолога и продолжение антикоагулянтной терапии.

09.03.2021. Осмотр онколога, по результатам анализов отмечена нормализация уровня тромбоцитов ($220 \cdot 10^9/л$), снижение уровня Д-димера до 1,17 мг/л, что позволило начать химиотерапевтическое лечение и скорректировать антикоагулянтную терапию (продолжить ривароксабан 20 мг/сут). На фоне проводимой антикоагулянтной

терапии удалось провести все запланированные курсы химиотерапии в рекомендованные сроки. Лечение завершено в июле 2021 г. В последующем пациентке рекомендовано наблюдение у онколога, кардиолога, гематолога и продолжение антикоагулянтной терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Паранеопластический синдром (ПНС) – клинико-лабораторное проявление опухолевого процесса, обусловленное не его местным или метастатическим распространением, а неспецифическими реакциями со стороны различных органов и систем [5–7].

В нынешнее время в клинической практике врачам различных специальностей как терапевтического, так и хирургического профиля приходится сталкиваться с большим арсеналом клинических проявлений паранеопластического синдрома (ПНС). В некоторых случаях симптомы ПНС схожи с различными неонкологическими заболеваниями, такими как гематологические проявления, неврологические заболевания, эндокринные нарушения и другие синдромы [5].

Тромботические осложнения относятся к наиболее часто встречающимся паранеопластическим синдромам и проявляются артериальными и венозными тромбозами, эмболией лёгочной артерии, мигрирующим тромбофлебитом, небактериальным тромбозом эндокардитом, тромботической микроангиопатией [7, 2].

Не редки случаи, когда онкологическое заболевание, как пусковой механизм катастрофы в организме, выявляется уже поздно. Так, учёные из Научного центра неврологии (Москва) представили клинический случай, когда истинную причину смерти пациента удалось определить лишь при аутопсии, у пациента посмертно был верифицирован метастатический рак предстательной железы, что оказалось пусковым моментом для множественных тромбозов и тромбоэмболий (в сосудах сердца, мозга, ног, лёгких, почек, селезёнки), смерть последовала от острой сердечной недостаточности [8]. Такой пример подтверждает, что онкологический пациент оказывается в неонкологическом учреждении по причине проявления тромботических

осложнений ранее, чем онкологической патологии. И это, к сожалению, только один пример из огромного количества пациентов с ПНС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данный клинический случай подтверждает, что необходимо комплексно обследовать пациентов, т. к. вовремя верифицированное онкологическое заболевание позволяет сместить вектор лечения пациента в сторону основной проблемы, откорректировать медикаментозное лечение тромботических осложнений и, возможно, предотвратить катастрофу, давая шанс пациенту на сохранение жизни.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFO

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Согласие пациента. Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Российский онкологический журнал».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Согласие пациента. Patient signed the informed consent to publish personal medical information in Russian Journal of Oncology.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Author contribution. All authors confirm the compliance of their authorship, according to international ICMJE criteria (all authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lecumberri R., Marqués M., Panizo E., et al High incidence of venous thromboembolism despite electronic alerts for thromboprophylaxis in hospitalised cancer patients // *ThrombHaemost.* 2013. Vol. 110, N 1. P. 184–190. doi: 10.1160/TH13-02-0131
2. Khorana A.A. Risk assessment for cancer-associated thrombosis: what is the best approach? *Thromb Res.* 2012. Vol.129, N 1. P. S10–5. doi: 10.1016/S0049-3848(12)70009-9
3. Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez Muñoz D., et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices

of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) // *EurHeartJ.* 2016. Vol. 37, N 36. P. 2768–2801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211

4. Тер-Ованесов М.Д. Тромботические осложнения в онкологии: опыт, реализованный на практике / М.Д. Тер-Ованесов, А.В. Маджуга // *Практическая онкология.* 2001. Т. 2, № 1(05). С. 25–32.

5. Dammacco F., Vacca A., Procaccio P., et al. Cancer-related coagulopathy (Trousseau's syndrome): review of the literature and

experience of a single center of internal medicine // *ClinExpMed*. 2013. Vol. 13, N 2. P. 85–97. doi: 10.1007/s10238-013-0230-0

6. Дворецкий Л.И., Дядьков И.Н., Степанченко А.П., Дубровская Н.В. Венозный тромбоземболизм как первая манифестация распространенного опухолевого процесса (синдром Труссо). *Бюллетень сибирской медицины*. 2019. Vol. 18, N. 3. P. 232–237. doi: 10.20538/1682-0363-2019-3\232–237

7. Воробьев А.В., Чабров А.М., Савченко А.А., и др. Вопросы патогенеза синдрома Труссо // *Акушерство, гине-*

кология и репродукция. 2015. Т. 9. № 2. С. 99–109. doi: 10.17749/2070-4968.2015.9.2.099-109

8. Максимова М.Ю., Смирнова И.Н., Лоскутников М.А., и др. Паранеопластическая коагулопатия как причина повторных нарушений мозгового кровообращения (клинико-морфологическое наблюдение) // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2013. Т. 7, №1. С. 39–44. doi: 10.17816/psaic245

REFERENCES

1. Lecumberri R, Marqués M, Panizo E, et al. High incidence of venous thromboembolism despite electronic alerts for thromboprophylaxis in hospitalised cancer patients. *ThrombHaemost*. 2013;110(1):184–190. doi: 10.1160/TH13-02-0131

2. Khorana AA. Risk assessment for cancer-associated thrombosis: what is the best approach? *ThrombRes*. 2012;129(1):S10-5. doi: 10.1016/S0049-3848(12)70009-9

3. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *EurHeartJ*. 2016;37(36):2768–2801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211

4. Ter-Ovanesov MD. Tromboticheskie oslozhneniya v onkologii: opyt, realizovanny na praktike / MD Ter-Ovanesov, AV Madzhuga. *Prakticheskaya onkologiya*. 2001;2(05):25–32. (In Russ).

5. Dammacco F, Vacca A, Procaccio P, et al. Cancer-related coagulopathy (Trousseau's syndrome): review of the literature and experience of a single center of internal medicine. *ClinExpMed*. 2013;13(2):85–97. doi: 10.1007/s10238-013-0230-0

6. Dvoretzky LI, Dyadkov IN, Stepanchenko AP, Dubrovskaya NV. Venous thromboembolism as the first manifestation of disseminated malignancy (Trousseau's syndrome). *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019;18(3):232–237. (In Russ). doi: 10.20538/1682-0363-2019-3-232–237

7. Vorobev AV, Chabrov AM, Savchenko AA. Pathogenesis of Trousseau's syndrome. *Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2015;9(2):99–109. (In Russ). doi: 10.17749/2070-4968.2015.9.2.099-109

8. Maximova MY, Smirnova IN, Loskutnikov MA. Paraneoplasticheskaya koagulopatiya kak prichina povtornykh narusheniy mozgovogo krovoobrashcheniya (kliniko-morfologicheskoe nablyudenie). *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2013;7(1):39–44. (In Russ). doi: 10.17816/psaic245

ОБ АВТОРАХ

* **Мансурова Альфия Саматовна**, научный сотрудник; адрес: 630055, Россия, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4754-0384>; eLibrarySPIN: 5523-6787; e-mail: mansurova_a@meshalkin.ru

Красильников Сергей Эдуардович, д.м.н., профессор; e-mail: professorkrasilnikov@rambler.ru

Войццкий Владимир Евгеньевич, д.м.н., профессор; e-mail: v.vladimir2020@mail.ru

AUTHORS INFO

* **Alfiya S. Mansurova**, MD, Research associate; address: 15, Rechkunovskaya St., Novosibirsk, 630055, Russian Federation; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4754-0384>; eLibrarySPIN: 5523-6787; e-mail: mansurova_a@meshalkin.ru

Sergey S. Krasil'nikov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; e-mail: professorkrasilnikov@rambler.ru

Vladimir E. Voicitchkii, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; e-mail: v.vladimir2020@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author