

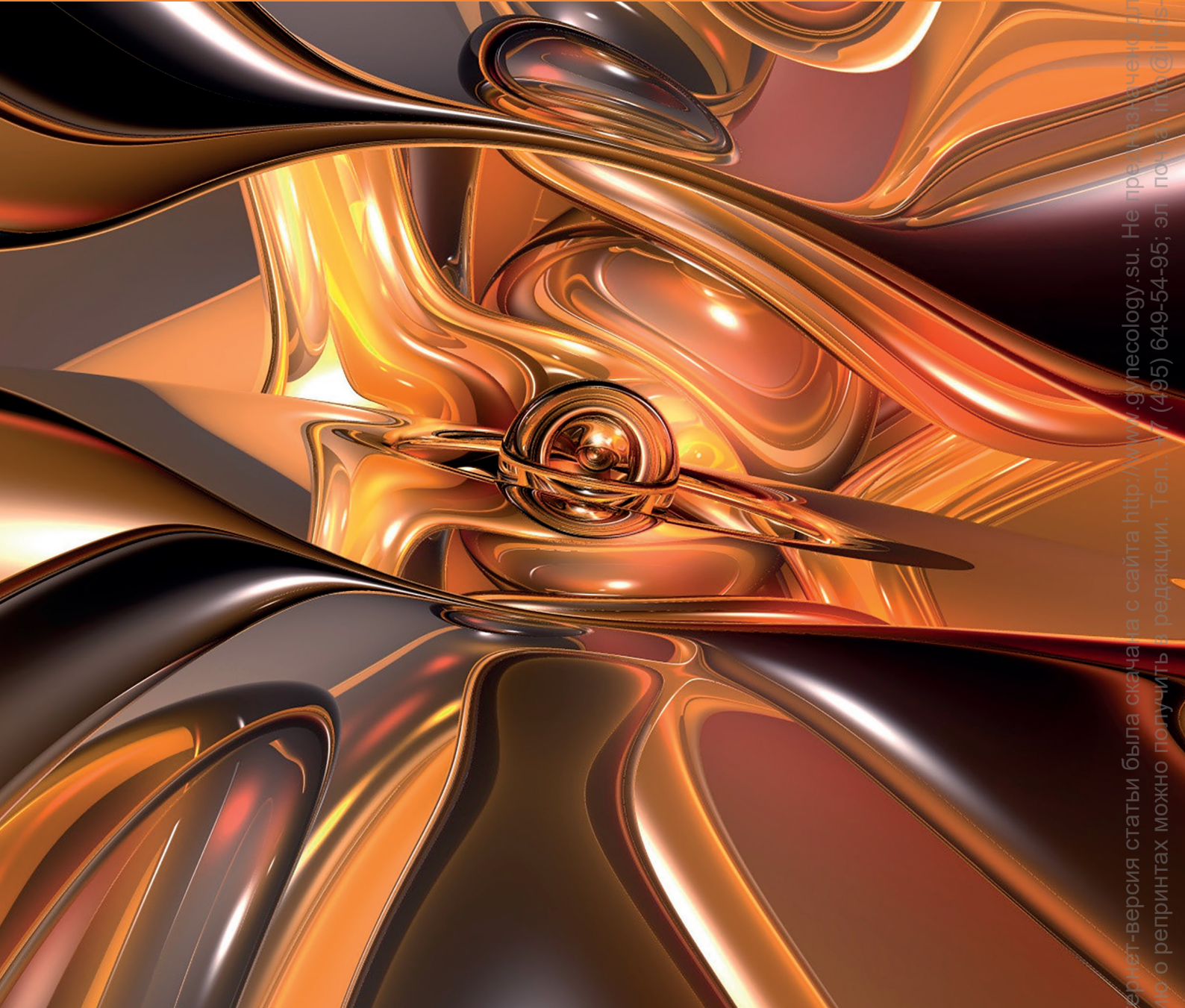
ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

# АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2025 • том 19 • № 3



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2025 Vol. 19 No 3

<https://gynecology.su>

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: [info@ibfist.ru](mailto:info@ibfist.ru).



# Система гемостаза и метастазирование: терапевтический потенциал антикоагулянтов при раке яичников

А.В. Воробьев<sup>1</sup>, В.О. Бицадзе<sup>1</sup>, Д.Х. Хизроева<sup>1</sup>, А.Г. Солопова<sup>1</sup>, Д.М. Мамчич<sup>1</sup>,  
Э.Д. Мун<sup>2</sup>, Д.В. Блинов<sup>3,4,5</sup>, Ж.-К. Гри<sup>1,6</sup>, И. Элалами<sup>1,7,8</sup>, Г. Геротзиафас<sup>1,7,8</sup>,  
П. Ван Дреден<sup>1,7,9</sup>, А.Д. Макацария<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова  
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет);  
Россия, 119048 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

<sup>2</sup>ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, д. 1;

<sup>3</sup>Институт Превентивной и Социальной Медицины; Россия, 101000 Москва, Лялин переулок, д. 11–13/1;

<sup>4</sup>АНО ДПО «Московский медико-социальный институт имени Ф.П. Гааза»;  
Россия, 123056 Москва, 2-я Брестская ул., д. 5, с. 1–1а;

<sup>5</sup>ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии Федерального  
медико-биологического агентства»; Россия, 141551 Московская область, деревня Голубое, Родниковая ул., стр. 6, к. 1;

<sup>6</sup>Университет Монпелье; Франция, 34090 Монпелье, ул. Огюста Бруссоне, д. 163;

<sup>7</sup>Медицинский Университет Сорбонны; Франция, 75006 Париж, Улица медицинского факультета, д. 12;

<sup>8</sup>Госпиталь Тенон; Франция, 75020 Париж, Китайская улица, д. 4;

<sup>9</sup>Отдел клинических исследований, Diagnostica Stago Gennevilliers, Франция

**Для контактов:** Александр Викторович Воробьев, e-mail: [alvorobev@gmail.com](mailto:alvorobev@gmail.com)

## Резюме

**Цель:** провести сравнительный анализ частоты рецидивов эпителиального рака яичников (РЯ) у пациенток, получавших длительную антикоагулянтную терапию (АКТ) в рамках вторичной профилактики тромботических осложнений, и у пациенток, не получавших антикоагулянты.

**Материалы и методы.** Проведено проспективное интервенционное нерандомизированное сравнительное исследование, включившее 126 пациенток с эпителиальным РЯ III–IV стадии. Основная группа (n = 66) получала длительную АКТ (60–72 месяцев) в рамках вторичной профилактики венозных тромбозных осложнений, группа сравнения (n = 60) антикоагулянты не получала. Обе группы были сопоставимы по возрасту, стадии заболевания и объему противоопухолевого лечения. В качестве препаратов использовались прямые оральные антикоагулянты: дабигатран, ривароксабан и апиксабан. Оценивали частоту рецидивов РЯ и тромботических осложнений.

**Результаты.** Частота рецидивов в основной группе составила 31,8 % (n = 21), тогда как в группе сравнения – 65 % (n = 39; p < 0,05). Частота тромботических осложнений была сопоставима между группами: 18,2 % против 16,7 % соответственно. Полученные данные свидетельствуют о статистически значимом снижении риска рецидива РЯ при применении длительной АКТ.

**Заключение.** Длительная АКТ у пациенток с эпителиальным РЯ, проводимая с целью профилактики рецидивирующих тромбозов, может оказывать дополнительное противоопухолевое действие. Выявленное снижение частоты рецидивов подтверждает гипотезу о вовлечении системы гемостаза в механизмы опухолевой инвазии и метастазирования. Необходимы дальнейшие рандомизированные исследования для оценки эффективности антикоагулянтов как потенциальных модификаторов прогрессирования злокачественных новообразований.

**Ключевые слова:** антикоагулянтная терапия, АКТ, рак яичников, РЯ, рецидив, метастазирование, венозная тромбоземболия, прямые оральные антикоагулянты, тромбин, фибриновый матрикс, тромбоз, инвазия опухоли, противоопухолевый эффект

**Для цитирования:** Воробьев А.В., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Солопова А.Г., Мамчич Д.М., Мун Э.Д., Блинов Д.В., Гри Ж.-К., Элалами И., Геротзиафас Г., Ван Дреден П., Макацария А.Д. Система гемостаза и метастазирование: терапевтический потенциал антикоагулянтов при раке яичников. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2025;19(3):351–359. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.644>.

## Haemostasis and metastasis: anticoagulants therapeutic potential in ovarian cancer

Alexander V. Vorobev<sup>1</sup>, Victoria O. Bitsadze<sup>1</sup>, Jamilya Kh. Khizroeva<sup>1</sup>, Antonina G. Solopova<sup>1</sup>, Daria M. Mamchich<sup>1</sup>, Emma D. Mun<sup>2</sup>, Dmitry V. Blinov<sup>3,4,5</sup>, Jean-Christophe Gris<sup>1,6</sup>, Ismail Elalamy<sup>1,7,8</sup>, Grigorios Gerotziafas<sup>1,7,8</sup>, Patrick Van Dreden<sup>1,7,9</sup>, Alexander D. Makatsariya<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sechenov University; 8 bldg. 2, Trubetskaya Str., Moscow 119048, Russia;

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova Str., Moscow, 117513, Russia;

<sup>3</sup>Institute for Preventive and Social Medicine; 11–13/1 Lyalin Pereulok, Moscow 101000, Russia;

<sup>4</sup>Moscow Haass Medical – Social Institute; 5 bldg. 1–1a, 2-ya Brestskaya Str., Moscow 123056, Russia;

<sup>5</sup>Federal Scientific and Clinical Center for Medical Rehabilitation and Balneology, Federal Medical-Biological Agency; 6 bldg. 1, Rodnikovaya Str., Village Goluboe, Moscow region 141551, Russia;

<sup>6</sup>University of Montpellier; 163 Rue Auguste Broussonnet, Montpellier 34090, France;

<sup>7</sup>Medicine Sorbonne University; 12 Rue de l'École de Médecine, Paris 75006, France;

<sup>8</sup>Hospital Tenon; 4 Rue de la Chine, Paris 75020, France;

<sup>9</sup>Clinical Research Department, Diagnostica Stago Gennevilliers, France

**Corresponding author:** Alexander V. Vorobev, e-mail: [alvorobev@gmail.com](mailto:alvorobev@gmail.com)

### Abstract

**Aim:** to perform a comparative analysis of epithelial ovarian cancer (OC) recurrence rate in patients with/without long-term anticoagulant therapy (ACT) as a part of secondary prevention of thrombotic complications.

**Materials and Methods.** A prospective interventional non-randomized comparative study was conducted with 126 stage III–IV epithelial OC patients. Main group patients (n = 66) received long-term ACT (60–72 months) for secondary prevention of venous thromboembolic complications, while comparison group patients (n = 60) received no ACT. Both groups were comparable in patient age, disease stage and amount of anticoagulant treatment. There were used direct oral anticoagulants: dabigatran, rivaroxaban and apixaban. OC recurrence and thrombotic complications rate were assessed.

**Results.** OC recurrence rate was found to be 31.8 % (n = 21) in main group and 65 % (n = 39) in comparison group (p < 0.05). The incidence of thrombotic complications was comparable between groups: 18.2 % versus 16.7 % respectively. The data show a significant decline in OC recurrence risk upon long-term ACT.

**Conclusion.** Long-term ACT in patients with epithelial OC to prevent recurrent thrombosis may exert additional antitumor effect. The observed decline in OC recurrence rate supports the hypothesis that the haemostatic system is involved in the mechanisms of tumour invasion and metastasis. Further randomized trials are needed to evaluate efficacy of anticoagulants as potential modifiers of malignant neoplasm progression.

**Keywords:** anticoagulant therapy, ACT, ovarian cancer, OC, relapse, metastasis, venous thromboembolism, direct oral anticoagulants, thrombin, fibrin matrix, thrombosis, tumor invasion, antitumor effect

**For citation:** Vorobev A.V., Bitsadze V.O., Khizroeva J.Kh., Solopova A.G., Mamchich D.M., Mun E.D., Blinov D.V., Gris J.-C., Elalamy I., Gerotziafas G., Van Dreden P., Makatsariya A.D. Hemostasis and metastasis: anticoagulants therapeutic potential in ovarian cancer. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2025;19(3):351–359. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.644>.

## Основные моменты

### Что уже известно об этой теме?

- ▶ Активация системы гемостаза способствует росту и метастазированию опухоли за счет образования фибринового матрикса, активации тромбоцитов и защиты опухолевых клеток от иммунной системы.
- ▶ Венозная тромбоэмболия у онкологических пациентов ассоциирована с более агрессивным течением опухоли и повышенным риском рецидива.
- ▶ Некоторые антикоагулянты демонстрируют противоопухолевую активность в доклинических моделях, влияя на ангиогенез, инвазию и миграцию опухолевых клеток.

### Что нового дает статья?

- ▶ Впервые на клиническом материале показано, что эффективность антикоагулянтов может проявляться не только в профилактике тромбозов, но и в снижении частоты рецидивов при длительном применении.
- ▶ Ставится под вопрос традиционная парадигма использования антикоагулянтов в онкологической практике с акцентом на их потенциальный противоопухолевый эффект в рамках адъювантной терапии.
- ▶ Подтверждена потенциальная роль антикоагулянтов как модификаторов опухолевого микроокружения и метастазирования у пациенток с распространенным раком яичников.

### Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Результаты исследования могут способствовать расширению показаний к длительной антикоагулянтной терапии у пациенток с раком яичников, особенно при высоком риске тромботических осложнений и опухолевого прогрессирования.
- ▶ Работа может стимулировать внедрение проспективного мониторинга влияния антикоагулянтов на частоту рецидивов и формирование опухолевого микроокружения в рамках клинических протоколов.
- ▶ Исследование открывает перспективу пересмотра роли антикоагулянтов как возможных модификаторов течения злокачественного процесса, что может изменить подход к ведению пациенток с распространенными стадиями заболевания.

## Highlights

### What is already known about this subject?

- ▶ Haemostasis activation promotes tumour growth and metastasis by forming a fibrin matrix, activating platelets, and protecting tumour cells from the immune system.
- ▶ Venous thromboembolism in cancer patients is associated with a more aggressive tumour progression and higher risk of recurrence.
- ▶ Some anticoagulants have been shown to demonstrate antitumour activity in preclinical models by influencing the angiogenesis, tumour cell invasion and migration.

### What are the new findings?

- ▶ For the first time, clinical data has shown that anticoagulants are not only effective in preventing thrombosis, but also in lowering recurrence rate when used long term.
- ▶ The traditional approach to using anticoagulants in oncology is being questioned, primarily focusing on their potential antitumour effect in adjuvant therapy.
- ▶ The potential of anticoagulants to modify the tumour microenvironment and metastasis in patients with advanced ovarian cancer has been validated.

### How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ The study results may contribute to expanding indications for long-term anticoagulant therapy to treat more patients with ovarian cancer, particularly those at high risk of thrombotic complications and tumour progression.
- ▶ The research may encourage introduction of prospective monitoring of anticoagulants-related effects on recurrence rates and tumour microenvironment formation within clinical protocols.
- ▶ The study suggests that the role of anticoagulants in modifying course of malignant processes should be revisited, which could transform an approach to manage patients with advanced cancer.

## Введение / Introduction

Злокачественные новообразования (ЗНО) остаются одной из ведущих причин смертности в мире. Особое место среди них занимает распространенный эпителиальный рак яичников (РЯ), характеризующийся высокой агрессивностью, частыми рецидивами и неблагоприятным прогнозом. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно диагностируется более 300 тыс. новых случаев РЯ, причем у значительного числа пациенток заболевание выявляется уже на поздних стадиях [1].

Одним из ключевых видов осложнений для онкологических пациентов является опухоль-ассоциированная венозная тромбоэмболия (ВТЭ). В это понятие включают тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), тромбоз глубоких вен нижних конечностей

(ТГВ). Данные состояния могут стать решающим фактором в продолжительности жизни пациентов, так как являются частыми причинами смерти у больных с ЗНО [2]. В целом, риск ВТЭ у пациенток с онкологическими заболеваниями в 5–9 раз выше, чем у населения в целом. Помимо прочего, вероятность ВТЭ зависит не только от наличия онкологии, но и от типа опухоли: так, рак поджелудочной железы, лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы и РЯ ассоциированы с наибольшей частотой тромбозов [3]. При высоком риске ВТЭ должна проводиться профилактика с учетом тромботических и геморрагических событий в каждом индивидуальном случае. Онкологические больные составляют около 20 % среди всех пациентов с ВТЭ [4].

Активация системы гемостаза связана с опухолевым процессом, степень активации коррелирует со

стадией онкологического процесса, типом опухоли, что не только повышает риск ВТЭ, но и активно участвует в механизмах прогрессирования опухоли и метастазирования [5–7].

Опухолевые клетки обладают прокоагулянтным действием посредством увеличения количества тромбоцитов и их агрегационной способности, экспрессии тканевого фактора (англ. tissue factor, TF) и P-селектина, которые взаимодействуют с фактором VIIa, инициируя образование тромбина [8–10]. Образование тромбина стимулирует активацию тромбоцитов, что приводит к созданию фибринового матрикса, защищающего опухолевые клетки от иммунной системы и способствующего их распространению по организму. Согласно современным представлениям, активация системы гемостаза может способствовать не только прогрессированию опухолевого процесса, но и формированию микросреды, благоприятной для его роста [11].

Данную гипотезу косвенно подтверждает исследование, проведенное в Японии. В нем авторы наглядно продемонстрировали, что факторы коагуляции, присутствующие в асцитической жидкости и плевральном выпоте, вызывают скопление раковых клеток, а введение гепарина, эдоксабана и аргатробана блокирует кластеризацию клеток. Исследование показало, что скопление раковых клеток связано с фибриногенозом; TF необходим и достаточен для кластеризации клеток, он также необходим для скопления раковых клеток *in vivo* и метастазирования в брюшную полость [12]. Перечисленные данные подтверждают гипотезу о важности факторов свертывания в развитии онкологического процесса.

**Цель:** провести сравнительный анализ частоты рецидивов эпителиального РЯ у пациенток, получавших длительную антикоагулянтную терапию (АКТ) в рамках вторичной профилактики тромботических осложнений, и у пациенток, не получавших антикоагулянты.

## Материалы и методы / Material and methods

### Дизайн исследования / Study design

Проведено проспективное интервенционное сравнительное нерандомизированное исследование, в выборку вошли 126 пациенток с РЯ III–IV стадии.

### Группы пациенток / Patient groups

Основная группа состояла из 66 женщин с РЯ III–IV стадии, которым из-за рецидивирующего тромбоза была назначена длительная АКТ с целью вторичной профилактики ВТЭ. Группа сравнения включала 60 пациенток, не получавших антикоагулянты, сопоставимых по основным характеристикам: стадия заболевания, возраст, вид проводимой противоопухолевой терапии.

### Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

**Критерии включения:** возраст 18 лет и старше; подтвержденный диагноз РЯ III–IV стадий; добровольное информированное согласие пациентки на участие в исследовании.

**Критерии исключения:** возраст менее 18 лет; наличие онкогинекологической патологии за пределами заявленных нозологических форм; отказ от участия в исследовании на любом этапе.

### Методы исследования / Study methods

Инструментальные и лабораторные исследования включали:

- магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов малого таза, компьютерную томографию (КТ) брюшной полости и грудной клетки для оценки распространенности опухолевого процесса и динамики лечения;
- коагулограмму, анализ крови на D-димер и протромбиновый индекс, мониторинг уровня тромбоцитов и гемоглобина.

### Терапия / Therapy

Все пациентки проходили стандартное комбинированное лечение:

- неoadъювантную химиотерапию: цисплатин (75 мг/м<sup>2</sup>) и паклитаксел (175 мг/м<sup>2</sup>) 3–4 курса;
- хирургическое лечение: циторедуктивные операции, направленные на удаление первичной опухоли, метастазов в малом тазу и большом сальнике;
- послеоперационную химиотерапию: дополнительно проведены 3–6 курсов полихимиотерапии.

Пациенткам основной группы (n = 66), у которых в ходе противоопухолевого лечения были зафиксированы эпизоды рецидивирующей ВТЭ, была назначена длительная АКТ, направленная на профилактику рецидивов тромбозов. Продолжительность приема антикоагулянтов составила от 60 до 72 месяцев, что соответствует современным принципам вторичной профилактики ВТЭ у онкологических пациенток с рецидивирующими тромбозами [13–15]. Подбор антикоагулянта осуществлялся индивидуально, с учетом функционального состояния почек, общего клинического профиля и лабораторных параметров, включая уровень D-димера, служивший ориентиром для оценки остаточной гиперкоагуляции и мониторинга эффективности терапии. В качестве средств профилактики использовались препараты из группы прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК): дабигатран (селективный ингибитор тромбина) в дозе 50 мг дважды в сутки после оценки клиренса креатинина; ривароксабан (ингибитор фактора Ха) – 10 мг один раз в сутки; апиксабан (ингибитор фактора Ха) – по 2,5 мг дважды в сутки. При выявлении повышения уровня D-димера, появлении клинических симптомов тромботических осложнений или признаков геморрагий проводилась

оценка состояния пациентки с возможной коррекцией дозировки антикоагулянта, либо его временной отменой. Такая тактика обеспечивала индивидуализированный подход к управлению тромботическим риском в условиях продолжительной АКТ.

### Статистический анализ / Statistical analysis

Данные пациенток вносились в электронную таблицу Microsoft Office Excel 2013 (Microsoft, США). Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программы Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Для проверки статистической значимости факторов с учетом небольшого объема выборки использовали U-критерий Манна–Уитни с проверкой нормальности распределения по критерию Шапиро–Уилка; значение  $p \leq 0,05$  свидетельствовало о наличии статистически значимых различий,  $p > 0,05$  – об отсутствии статистических различий.

### Результаты / Results

В основной группе, включавшей 66 пациенток, которым была назначена АКТ в рамках вторичной профилактики ВТЭ, рецидив опухоли в течение периода наблюдения был зафиксирован у 21 (31,8 %) женщины; в группе сравнения, включавшей 60 пациенток со схожими клинико-прогностическими характеристиками, но не получавших антикоагулянты, частота рецидивов выявлена у 39 пациенток (66 %), почти в 2 раза превышая соответствующий показатель в основной группе (рис. 1).

Таким образом, было продемонстрировано статистически ( $p < 0,05$ ) и клинически значимое различие

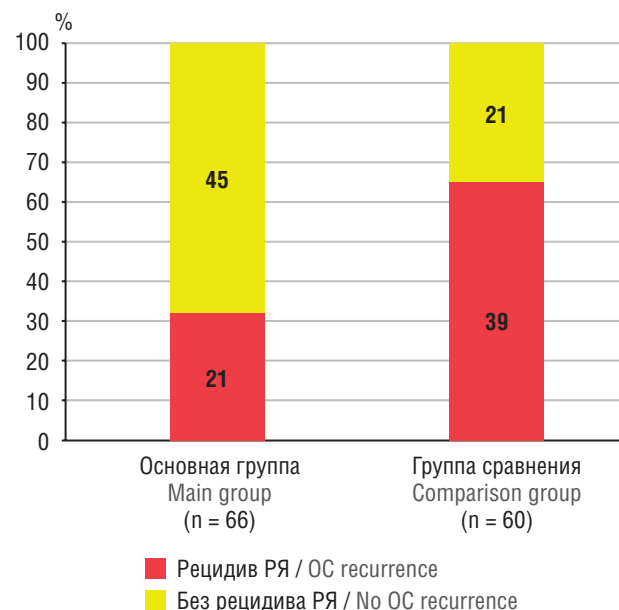


Рисунок 1. Частота рецидивов рака яичника (РЯ) в ходе длительного наблюдения.

Figure 1. Recurrence rate of ovarian cancer (OC) and bleeding during long-term follow-up.

в частоте рецидивов эпителиального РЯ между пациентками, получавшими длительную АКТ, и теми, кто не получал антикоагулянтов.

Дополнительно была проведена оценка частоты тромботических осложнений в обеих группах. В основной группе тромбозы были зарегистрированы у 12 (18,2 %) пациенток: ТГВ – у 8 (12,1 %), ТЭЛА – у 4 (6,1 %), тогда как в группе сравнения – у 10 (16,7 %) пациенток: ТГВ – у 7 (11,7 %), ТЭЛА – у 3 (5,0 %). Таким образом, несмотря на сравнимую частоту тромботических событий среди пациенток, получавших АКТ, применение данной стратегии сопровождалось выраженным снижением частоты рецидивов опухолевого процесса.

Полученные результаты позволяют предположить, что длительная АКТ с целью профилактики повторных тромбозов может оказывать дополнительное противоопухолевое действие, снижая вероятность метастазирования и рецидива заболевания. Данный эффект, вероятно, обусловлен вмешательством в патогенетические механизмы прогрессирования опухоли, включая торможение тромбинопосредованной инвазии, подавление кластеризации опухолевых клеток и разрушение фибринового матрикса, способствующего их миграции и защите от иммунного надзора.

### Обсуждение / Discussion

Рецидивирование эпителиального РЯ представляет собой сложный многоэтапный процесс, в котором участвуют как сами опухолевые клетки, так и компоненты микроокружения, включая систему гемостаза. На фоне опухолевой прогрессии активируются молекулярные механизмы, способствующие инвазии, ангиогенезу и формированию благоприятной среды для имплантации и диссеминации клеток. В последние годы внимание исследователей все больше привлекает потенциальная роль системы свертывания крови в этих процессах. Тромбин, фибрин, тромбоциты и их медиаторы не только участвуют в формировании тромботических осложнений, но и создают механический барьер, защищающий опухолевые клетки от иммунного надзора и способствующий их транспортировке. В этом контексте все более актуальным становится изучение АКТ не только как средства профилактики ВТЭ, но и как возможного модификатора метастатического потенциала опухоли.

Было показано, что частота рецидивирования эпителиального РЯ за двухлетний период наблюдения составила 51,4 % среди пациенток, достигших ремиссии после первичного лечения [16]. Наиболее выраженное влияние на частоту рецидивов оказали стадия согласно классификации Международной федерации гинекологов и акушеров (англ. International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) и объем остаточной опухоли после циторедуктивной операции. У па-

циенток с опухолевыми остатками > 2 см риск рецидива был выше в 2,15 раза по сравнению с теми, у кого резидуальная опухоль составляла < 2 см. Аналогично, риск рецидива у пациенток с распространенными стадиями заболевания (FIGO III–IV) был выше в 2,44 раза по сравнению с ранними стадиями. При этом двухлетняя безрецидивная выживаемость на стадии I составляла 62,8 %, на стадии II – 34,1 %, на стадии III – 18,2 %, а на стадии IV рецидив развился у всех пациенток в течение первых 7 месяцев наблюдения.

Анализ ретроспективного исследования, проведенного в Индии, показал, что у большинства пациенток с рецидивом эпителиального РЯ заболевание изначально диагностировалось на поздних стадиях (III–IV), что обуславливало высокую частоту повторного прогрессирования [17]. Авторы подчеркивают, что несмотря на применение стандартных режимов химиотерапии, ограниченность доступа к современным таргетным препаратам и невозможность выполнения вторичной циторедукции могли отрицательно повлиять на выживаемость пациенток.

Полученные данные свидетельствуют, что АКТ у пациенток с эпителиальным РЯ может снижать риск рецидива, что позволяет рассматривать ее не только как средство профилактики ВТЭ, но и как потенциальный модификатор биологических механизмов прогрессии и метастазирования опухоли. В нашем исследовании частота рецидива у пациенток, получавших АКТ, составила 31,8 %, тогда как в группе без АКТ – 65,0 % ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует в пользу гипотезы о возможности влияния антикоагулянтов на процессы метастазирования и прогрессирования рака. Некоторые исследования показывают, что использование низкомолекулярных гепаринов (НМГ) и ПОАК способствует уменьшению активности тромбина и предотвращению образования микрокластеров, состоящих из тромбоцитов и опухолевых клеток. Особое значение имеет предотвращение активации Р-селектина, который способствует адгезии клеток к эндотелию сосудов. Применение антикоагулянтов снижает уровень Р-селектина и других проинвазивных молекул, что приводит к уменьшению вероятности инвазии и метастазирования.

Проведенные ранее исследования редко рассматривали АКТ как способ профилактики метастазирования и распространения онкологического заболевания. В основном антикоагулянты использовались в целях борьбы с осложнениями, вызванными химиолучевой терапией и оперативным лечением, а также ВТЭ. Споры об эффективности АКТ в качестве противоопухолевого средства ведутся достаточно длительное время. В настоящее время существуют исследования, которые доказывают наличие противоракового действия у антикоагулянтов. Систематический обзор 2024 г. проанализировал 135 исследований, в которых проверяли противоопухолевые свойства новых оральных антикоа-

гулянтов (НОАК), варфарина, гепарина и его производных [18]. После анализа данных авторы указали, что из 12 исследований только в 4 дабигатран подавлял рост опухоли, а в остальных не оказывал никакого эффекта. Касаемо влияния на метастазирование, дабигатран также дал неоднозначные результаты. В одном исследовании не наблюдалось никакого эффекта, а в другом он уменьшил метастазирование. Ривароксабан оказал влияние на рост опухоли и процесс метастазирования только в случае фибросаркомы. Во всех остальных случаях не наблюдалось никакой динамики.

В свою очередь варфарин оценивался в 20 исследованиях. Препарат тестировался на различных видах раковых клеток на моделях мышей (18 исследований) и человеческих клетках (2 исследования). Анализ результатов исследования выявил, что варфарин снижал рост опухоли только у раковой линии клеток саркомы, нейробластомы, карциномы легких у мышей и двух видов рака поджелудочной железы человека. В остальных видах опухолей никакого влияния на рост не наблюдалось, но в 14 исследованиях продемонстрировано подавление метастазирования [18].

Касательно гепарина и его производных: тинзапарин оказался более эффективным, чем другие НМГ, в плане замедления роста опухоли и метастазирования. В 10 из 24 исследований тинзапарин снизил рост опухоли и в 12 из 24 – метастазирование. Надропарин и фраксипарин не влияли на рост опухоли, а далтепарин и эноксапарин показали неоднозначные результаты в плане замедления роста опухоли. С другой стороны, производные гепарина, не обладающие антикоагулянтными свойствами, показали многообещающие противораковые свойства, в частности сульфатированный неантикоагулянтный гепарин. Данный препарат снизил рост опухоли в 4 из 8 исследований и в 5 из 8 исследований сократил процесс метастазирования [18].

Систематический обзор, проведенный в 2020 г., оценивал противоопухолевый эффект ПОАК (ксимелагатран, дабигатран, этексилат и ривароксабан) [19]. Авторы включили в анализ 9 исследований, в которых было проведено в общей сложности 19 экспериментов на животных (мышях и крысах). Результаты оказались неоднозначны: лечение ПОАК снизило рост опухоли в месте имплантации и в месте метастазирования в 18,8 и 20,0 % экспериментов соответственно. В другом ряде наблюдений, наоборот, НОАК усилили рост опухоли в месте имплантации и в месте метастазирования в 6,3 и 20,0 % экспериментов соответственно. Причиной таких разных результатов исследований была совокупность факторов: вид исследуемого рака, время от введения мышам раковых клеток до начала АКТ, корм мышей, геморрагические осложнения на фоне воздействия препаратов. Итоговый вывод систематического обзора указал, что монотерапия НОАК привела к неопластическим изменениям в исследова-

нии канцерогенности у крыс, показала отсутствие эффекта в моделях ксенотрансплантации у мышей, в то время как влияние на рост и метастазирование рака в сингенных моделях у мышей зависело от времени начала лечения НОАК (1–14-й день после введения раковых клеток в организм мыши) и типа используемой модели рака.

В исследовании, проведенном китайскими специалистами, показана значимая роль тромбина в прогрессировании онкологического процесса. Помимо этого в эксперименте они выявили, что ингибирование тромбина подавляет миграцию клеток, их инвазию и ангиогенез, а прямые ингибиторы тромбина обладают противоинвазивными и противометастатическими свойствами в модели рака легких у мышей [7].

### Ограничения исследования / Study limitations

Ограничениями настоящего исследования являются его нерандомизированный характер и ограниченный размер выборки, что требует осторожности при интерпретации полученных результатов. Тем не менее выявленная разница в частоте рецидивов позволяет предполагать клиническую значимость вмешательства и требует дальнейшего изучения в рамках проспективных контролируемых исследований. Использование антикоагулянтов может рассматриваться не только как профилактика тромботических осложнений, но и как возможный способ ингибирования механизмов метастазирования за счет предотвращения образования тромбоцитарных микрокластеров вокруг опухолевых клеток и снижения пролиферативной активности клеток опухоли.

### Заключение / Conclusion

Полученные в ходе проведенного исследования данные позволяют расширить представления о потенциальной роли АКТ в комплексном лечении эпителиального РЯ. Длительное применение антикоагулянтов у пациенток с высоким риском тромботических осложнений, назначенное с целью вторичной профилактики ВТЭ, ассоциировалось с достоверным снижением частоты рецидивов по сравнению с группой, не получавшей АКТ. Несмотря на сопоставимую частоту тромботических событий в обеих группах, продемонстрированный эффект позволяет предполагать, что антикоагулянты, помимо своей основной профилактической функции, могут оказывать влияние на биологическое поведение опухоли. Обнаруженное различие в частоте рецидивов подтверждает актуальность гипотезы о вовлеченности факторов свертывания в процессы опухолевой инвазии, метастазирования и формирования фибринового матрикса и опухолевого микроокружения. Полученные результаты согласуются с экспериментальными и клиническими данными о возможном противоопухолевом потенциале препаратов, воздействующих на систему гемостаза. Вместе с тем, учитывая ограничения дизайна настоящего исследования, в частности нерандомизированный характер и ограниченный объем выборки, необходимы дальнейшие многоцентровые проспективные исследования для верификации полученных выводов и оценки целесообразности включения АКТ в протоколы противоопухолевого лечения с позиции не только тромбопрофилактики, но и модификации риска прогрессирования заболевания.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
<p>Поступила: 18.05.2025.                      В доработанном виде: 23.05.2025.                      Принята к печати: 13.06.2025.                      Опубликовано: 30.06.2025.</p>	<p>Received: 18.05.2025.                      Revision received: 23.05.2025.                      Accepted: 13.06.2025.                      Published: 30.06.2025.</p>
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных.	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interest.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки.	The authors declare no funding.
Ограничения	Restrictions
Ограничениями настоящего исследования являются его нерандомизированный характер и ограниченный размер выборки.	Limitations of the current study are due to non-randomized design and limited sample size.
Согласие пациентов	Patient consent
Получено.	Obtained.
Этические аспекты	Ethics declarations
Исследование проводилось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Дизайн исследования был одобрен локальным этическим комитетом Сеченовского Университета, протокол № 34-20 от 09.12.2020.	The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. The study design was approved by the Local Ethics Committee of Sechenov University, Protocol No. 34-20 dated of December 09, 2020.



Раскрытие данных	Data sharing
<p>Протокол исследования, план статистического анализа, принципы анализа, все данные об отдельных участниках, собранные в ходе испытания, после деидентификации будут доступны исследователям, чье предполагаемое использование данных было одобрено назначенным для этой цели независимым комитетом по рассмотрению («обученный посредник»), для метаанализа спустя 3 мес и до 5 лет после публикации статьи. Предложения следует направлять на почтовый ящик alvorobev@gmail.com. Лица, запрашивающие данные, должны будут подписать соглашение о доступе к данным.</p>	<p>The study protocol, statistical analysis plan, principles of analysis, and all individual participant data collected during the study will be made available after de-identification to investigators whose proposed use of the data has been approved by an independent review committee appointed for this purpose (“trained facilitator”), for meta-analysis 3 months and up to 5 years after publication of the article. Proposals should be sent to the mailbox alvorobev@gmail.com. Individuals requesting data will be required to sign a data access agreement.</p>
Комментарий издателя	Publisher's note
<p>Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство ИРБИС снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации.</p>	<p>The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS Publishing disclaims any responsibility for any injury to peoples or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content.</p>
Права и полномочия	Rights and permissions
<p>ООО «ИРБИС» обладает исключительными правами на эту статью по Договору с автором (авторами) или другим правообладателем (правообладателями). Использование этой статьи регулируется исключительно условиями этого Договора и действующим законодательством.</p>	<p>IRBIS LLC holds exclusive rights to this paper under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s). Usage of this paper is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.</p>

## Литература:

- Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Бредихин Р.А., Ахметзянов Р.В., Хайруллин Р.Н. Расширение возможностей лечения и профилактики венозных тромбозомболических осложнений у пациентов с онкологическими заболеваниями. Роль пероральных антикоагулянтов. *Клиницист.* 2022;16(2):17–26. <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2022-16-2-K667>.
- Mulder F.I., Horváth-Puhó E., van Es N. et al. Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study. *Blood.* 2021;137(14):1959–69. <https://doi.org/10.1182/blood.2020007338>.
- Streff M.B. Thrombosis in the setting of cancer. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016;2016(1):196–205. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2016.1.196>.
- Guo J., Gao Y., Gong Z. et al. Plasma D-dimer level correlates with age, metastasis, recurrence, tumor-node-metastasis classification (TNM), and treatment of non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients. *Biomed Res Int.* 2021;2021:9623571. <https://doi.org/10.1155/2021/9623571>.
- Hisada Y., Mackman N. Tissue factor and cancer: regulation, tumor growth and metastasis. *Semin Thromb Hemost.* 2019;45(4):385–95. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1687894>.
- Zhao B., Wu M., Hu Z. et al. A novel oncotherapy strategy: direct thrombin inhibitors suppress progression, dissemination and spontaneous metastasis in non-small cell lung cancer. *Br J Pharmacol.* 2022;179(22):5056–73. <https://doi.org/10.1111/bph.15384>.
- Hisada Y., Mackman N. Cancer-associated pathways and biomarkers of venous thrombosis. *Blood.* 2017;130(13):1499–506. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-03-743211>.
- Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х. и др. Тромбоциты, тромбовоспаление и онкологический процесс. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2021;15(6):755–76. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.274>.
- Stone R.L., Nick A.M., McNeish I.A. et al. Paraneoplastic thrombocytosis in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(7):610–8. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110352>.
- Zhou L., Zhang Z., Tian Y. et al. The critical role of platelet in cancer progression and metastasis. *Eur J Med Res.* 2023;28(1):385. <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01342-w>.
- Miyazaki M., Nakabo A., Nagano Y. et al. Tissue factor-induced fibrinogenesis mediates cancer cell clustering and multiclonal peritoneal metastasis. *Cancer Lett.* 2023;553:215983. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2022.215983>.
- Cohen A.T., Hamilton M., Mitchell S.A. et al. Comparison of the novel oral anticoagulants apixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban in the initial and long-term treatment and prevention of venous thromboembolism: systematic review and network meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(12):e0144856. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144856>.
- Farge D., Frere C., Connors J.M. et al.; International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncol.* 2022;23(7):e334–e347. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00160-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00160-7).
- Key N.S., Khorana A.A., Kuderer N.M. et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2023;41(16):3063–71. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.00294>.
- Kurube I., Ambari E., Iskandar T. et al. Factors associated with recurrence of epithelial ovarian cancer In RSUP Dr. Kariadi Semarang. *DIMJ.* 2022;3(2):74–80. <https://doi.org/10.14710/dimj.v3i2.15448>.
- Joy J., Kumar J., Kumar S., Arshad M. Clinical profiles and survival outcomes of patients with relapsed ovarian cancer: a single-center study. *Cureus.* 2024;16(11):e74724. <https://doi.org/10.7759/cureus.74724>.
- Al-Azzawi H.M.A., Hamza S.A., Paolini R. et al. Towards an emerging role for anticoagulants in cancer therapy: a systematic review and meta-analysis. *Front Oral Health.* 2024;5:1495942. <https://doi.org/10.3389/froh.2024.1495942>.
- Najidh S., Versteeg H.H., Buijs J.T. A systematic review on the effects of direct oral anticoagulants on cancer growth and metastasis in animal models. *Thromb Res.* 2020;187:18–27. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.12.022>.

## References:

- Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
- Bredikhin R.A., Akhmetzyanov R.V., Khayrullin R.N. Expanding the possibilities of treatment and prevention of venous thromboembolic complications in cancer patients. The role of oral anticoagulants. [Rasshirenie vozmozhnostej lecheniya i profilaktiki venoznyh

- tromboembolicheskikh oslozhnenij u pacientov s onkologicheskimi zabolevaniyami. Rol' peroral'nyh antikoagulyantov]. *Klinitsist*. 2022;16(2):17–26. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2022-16-2-K667>.
3. Mulder F.J., Horváth-Puhó E., van Es N. et al. Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study. *Blood*. 2021;137(14):1959–69. <https://doi.org/10.1182/blood.2020007338>.
  4. Streiff M.B. Thrombosis in the setting of cancer. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;2016(1):196–205. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2016.1.196>.
  5. Guo J., Gao Y., Gong Z. et al. Plasma D-dimer level correlates with age, metastasis, recurrence, tumor-node-metastasis classification (TNM) and treatment of non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients. *Biomed Res Int*. 2021;2021:9623571. <https://doi.org/10.1155/2021/9623571>.
  6. Hisada Y., Mackman N. Tissue factor and cancer: regulation, tumor growth and metastasis. *Semin Thromb Hemost*. 2019;45(4):385–95. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1687894>.
  7. Zhao B., Wu M., Hu Z. et al. A novel oncotherapy strategy: direct thrombin inhibitors suppress progression, dissemination and spontaneous metastasis in non-small cell lung cancer. *Br J Pharmacol*. 2022;179(22):5056–73. <https://doi.org/10.1111/bph.15384>.
  8. Hisada Y., Mackman N. Cancer-associated pathways and biomarkers of venous thrombosis. *Blood*. 2017;130(13):1499–506. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-03-743211>.
  9. Slukhanchuk E.V., Bitsadze V.O., Khizroeva J.Kh. et al. Platelets, thromboinflammation and cancer. [Trombocyt, trombovospalenie i onkologicheskij process]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15(6):755–76. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.274>.
  10. Stone R.L., Nick A.M., McNeish I.A. et al. Paraneoplastic thrombocytosis in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(7):610–8. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110352>.
  11. Zhou L., Zhang Z., Tian Y. et al. The critical role of platelet in cancer progression and metastasis. *Eur J Med Res*. 2023;28(1):385. <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01342-w>.
  12. Miyazaki M., Nakabo A., Nagano Y. et al. Tissue factor-induced fibrinogenesis mediates cancer cell clustering and multiclonal peritoneal metastasis. *Cancer Lett*. 2023;553:215983. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2022.215983>.
  13. Cohen A.T., Hamilton M., Mitchell S.A. et al. Comparison of the novel oral anticoagulants apixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban in the initial and long-term treatment and prophylaxis of venous thromboembolism: systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(12):e0144856. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144856>.
  14. Farge D., Frere C., Connors J.M. et al.; International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncol*. 2022;23(7):e334–e347. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00160-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00160-7).
  15. Key N.S., Khorana A.A., Kuderer N.M. et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2023;41(16):3063–71. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.00294>.
  16. Kurube I., Ambari E., Iskandar T. et al. Factors associated with recurrence of epithelial ovarian cancer In RSUP Dr. Kariadi Semarang. *DIMJ*. 2022;3(2):74–80. <https://doi.org/10.14710/dimj.v3i2.15448>.
  17. Joy J., Kumar J., Kumar S., Arshad M. Clinical profiles and survival outcomes of patients with relapsed ovarian cancer: a single-center study. *Cureus*. 2024;16(11):e74724. <https://doi.org/10.7759/cureus.74724>.
  18. Al-Azzawi H.M.A., Hamza S.A., Paolini R. et al. Towards an emerging role for anticoagulants in cancer therapy: a systematic review and meta-analysis. *Front Oral Health*. 2024;5:1495942. <https://doi.org/10.3389/froh.2024.1495942>.
  19. Najidh S., Versteeg H.H., Buijs J.T. A systematic review on the effects of direct oral anticoagulants on cancer growth and metastasis in animal models. *Thromb Res*. 2020;187:18–27. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.12.022>.

#### Сведения об авторах / About the authors:

**Воробьев Александр Викторович**, к.м.н. / **Alexander V. Vorobev**, MD, PhD. E-mail: alvorobev@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4509-9281>. Scopus Author ID: 57191966265. WoS ResearcherID: F-8804-2017. eLibrary SPIN-code: 5806-7062.

**Бицадзе Виктория Омаровна**, д.м.н., проф., профессор РАН / **Victoria O. Bitsadze**, MD, Dr Sci Med, Prof., Professor RAS. E-mail: vikabits@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>. Scopus Author ID: 6506003478. WoS ResearcherID: F-8409-2017.

**Хизроева Джамиля Хизриевна**, д.м.н., проф. / **Jamilya Kh. Khizroeva**, MD, Dr Sci Med, Prof. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>. Scopus Author ID: 57194547147. WoS ResearcherID: F-8384-2017.

**Солопова Антонина Григорьевна**, д.м.н., проф. / **Antonina G. Solopova**, MD, Dr Sci Med, Prof. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7456-2386>. Scopus Author ID: 6505479504. WoS ResearcherID: Q-1385-2015.

**Мамчич Дарья Михайловна** / **Daria M. Mamchich**. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5551-4322>.

**Мун Эмма Денисовна** / **Emma D. Mun**. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-4245-7670>.

**Блинов Дмитрий Владиславович**, к.м.н. / **Dmitry V. Blinov**, MD, PhD, MBA. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3367-9844>. Scopus Author ID: 6701744871. WoS ResearcherID: E-8906-2017. eLibrary SPIN-code: 9779-8290.

**Гри Жан-Кристоф**, д.м.н., проф. / **Jean-Christophe Gris**, MD, Dr Sci Med, Prof. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9899-9910>. Scopus Author ID: 7005114260. WoS ResearcherID: AAA-2923-2019.

**Эллами Исмаил**, д.м.н., проф. / **Ismail Elalamy**, MD, Dr Sci Med, Prof. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9576-1368>. Scopus Author ID: 7003652413. WoS ResearcherID: AAC-9695-2019.

**Геротзиафас Григориос**, д.м.н., проф. / **Grigorios Gerotziafas**, MD, Dr Sci Med, Prof. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2316-6348>.

**Ван Дреден Патрик**, д.м.н., проф. / **Patrick Van Dreden**, MD, Dr Sci Med, Prof. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8120-4782>. Scopus Author ID: 5591595300.

**Макацария Александр Давидович**, д.м.н., проф., академик РАН / **Alexander D. Makatsariya**, MD, Dr Sci Med, Prof., Academician of RAS. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>. Scopus Author ID: 57222220144. WoS ResearcherID: M-5660-2016.