

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-3-281-286>



Роль опухолевого микроокружения в реализации рисков тромбоэмболических осложнений при раке яичников

А.С. Сафонов^{1*}, М.В. Забелин¹, А.Р. Юлдашбаева², Л.И. Баширова², Р.О. Венидиктов¹

¹ Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна, Россия, Москва

² Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

* **Контакты:** Сафонов Антон Сергеевич, e-mail: antoniosaf-88@mail.ru

Аннотация

Введение. Заболеваемость раком яичника остается высокой в общей структуре распространенности онкологической патологии. Одним из вариантов лечения является адъювантная химиотерапия. У пациентов с онкологической патологией высокий риск развития тромбоза и тромбоэмболии, при этом до 30 % умирают в течение месяца после ее развития. Известно, что некоторые раковые клетки вызывают агрегацию тромбоцитов, и это взаимодействие, как считается, способствует тромбозу и метастазированию. В этой связи основной целью представления данного клинического случая является демонстрация роли экспрессии Р-селектина в реализации осложнений у пациентки с раком яичников. **Материалы и методы.** Приводится клинический случай оценки динамики маркера активации тромбоцитов у пациентки после циторедуктивной операции, проходящей курсы химиотерапии. Согласно клиническим рекомендациям AOP и RUSSCO после проведенного онкологического консилиума выполнена циторедуктивная (CC-0), расширенная экстирпация матки с придатками, резекция поперечно-ободочной кишки, левосторонняя гемиколэктомия с резекцией прямой кишки. Произведены формирование асцендостомы, тазовая, латеральная правосторонняя и левосторонняя перитонэктомия, тазовая лимфаденэктомия, тотальная оментэктомия, гипертермическая интраперитонеальная химиотерапия (HIPEC) по схеме Rепаре-French, дренирование брюшной полости и малого таза. В качестве маркера активации тромбоцитов измеряли экспрессию Р-селектина на поверхности тромбоцитов. **Результаты и обсуждение.** У пациентки отмечалась на момент поступления высокая активность экспрессии CD62 по сравнению со здоровыми добровольцами (CD62АДФ⁻ — 11,2 %, CD62АДФ⁺ — 24,7 % vs CD62АДФ⁻ — 1,3 %, CD62АДФ⁺ — 17,2 %). На фоне комбинированного лечения рака яичника отмечался рост значений активации тромбоцитов (CD62АДФ⁻ — 21,8 %, CD62АДФ⁺ — 30,1 %), и даже при выписке значения экспрессии CD62 достигли значений условной нормы, что, вероятно, является фактором развития тромбоза. **Заключение.** Следует отметить роль опухолевого микроокружения на систему гемостаза. Детальное изучение данного вопроса является перспективным для профилактики первичных и вторичных тромбоэмболических осложнений у пациентов онкологического профиля.

Ключевые слова: тромбоз, тромбоэмболия, адъювантная химиотерапия, цистаденокарцинома яичников, тромбоцитов активация, агрегация тромбоцитов, Р-селектин

Информированное согласие. Информированное согласие пациента на публикацию своих данных получено.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Вклад авторов. Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования: Сафонов А.С., Забелин М.В., Юлдашбаева А.Р., Баширова Л.И., Венидиктов Р.О. Роль опухолевого микроокружения в реализации рисков тромбоэмболических осложнений при раке яичников. Креативная хирургия и онкология. 2024;14(3):281–286. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-3-281-286>

Поступила в редакцию: 08.07.2024

Поступила после рецензирования и доработки: 29.08.2024

Принята к публикации: 30.08.2024

Сафонов Антон Сергеевич — к.м.н., доцент, отделение онкологии, кафедра хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства, orcid.org/0000-0001-5398-5585

Забелин Максим Васильевич — д.м.н., профессор, кафедра онкологии и радиационной медицины с курсом медицинской физики, orcid.org/0000-0001-9816-3614.

Юлдашбаева Альбина Рифовна — кафедра фармакологии, orcid.org/0009-0004-4735-5316

Баширова Линара Ирековна — к.м.н., кафедра фармакологии, orcid.org/0000-0001-5370-7796

Венидиктов Руслан Олегович — кафедра хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства, orcid.org/0000-0001-8778-9742

Role of Tumor Microenvironment in the Risk of Thromboembolic Complications in Ovarian Cancer

Anton S. Safonov — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Oncology Unit, Department of Surgery with courses of Oncosurgery, Endoscopy, Surgical Pathology, Clinical Transplantology and Organ Donation, orcid.org/0000-0001-5398-5585

Maxim V. Zabelin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Oncology and Radiation Medicine with a course of Medical Physics, orcid.org/0000-0001-9816-3614

Albina R. Uldashbaeva — Department of Pharmacology, orcid.org/0009-0004-4735-5316

Linara I. Bashirova — Cand. Sci. (Med.), Department of Pharmacology, orcid.org/0000-0001-5370-7796

Ruslan O. Venidictov — Department of Surgery with courses of Oncosurgery, Endoscopy, Surgical Pathology, Clinical Transplantology and Organ Donation, orcid.org/0000-0001-8778-9742

Anton S. Safonov^{1,*}, Maxim V. Zabelin¹, Albina R. Uldashbaeva², Linara I. Bashirova², Ruslan O. Venidictov¹

¹ A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Centre, Moscow, Russian Federation

² Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

*Correspondence to: Anton S. Safonov, e-mail: antoniosaf-88@mail.ru

Abstract

Introduction. Incidence of ovarian cancer remains high in the overall prevalence of oncological pathology. Adjuvant chemotherapy refers to its treatment options. Patients with oncological pathology are faced with a high risk of thrombosis and thromboembolism, with up to 30% lethal outcome within a month of its development. A number of cancer cells are known to induce platelet aggregation, contributing to thrombosis and metastasis as a result of this interaction. Accordingly, the paper is aimed at presenting a clinical case for demonstrating the role of P-selectin expression in the complications in a patient with ovarian cancer. **Materials and methods.** The present paper evaluates platelet activation marker in a patient undergoing chemotherapy courses after cytoreductive surgery. Following the case conference and in accordance with the clinical recommendations of the Russian Oncology Association (AOR) and Russian Society of Clinical Oncology (RUSSCO), cytoreduction (CC-0), radical hysterectomy, transverse colectomy, left hemicolectomy with rectum resection were performed. The interventions included ascendostomy, pelvic, lateral right-sided and left-sided peritonectomy, pelvic lymphadenectomy, total omentectomy, Renape-French HIPEC (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy), abdominal and pelvic drainage. Expression of P-selectin on the platelet surface was measured as a marker of platelet activation. **Results and discussion.** At the time of admission, the patient had high CD62 expression activity compared to healthy volunteers (CD62 ADP — 11.2%, CD62 ADP — 24.7% vs CD62 ADP — 1.3%, CD62 ADP — 17.2%). During the complex treatment of ovarian cancer, the platelet activation increased (CD62 ADP — 21.8 %, CD62 ADP⁺ — 30.1 %). At discharge, CD62 expression values reached the conditional norm, presumably indicating thrombosis development. **Conclusion.** Tumor microenvironment influences the hemostasis system. Detailed study into this issue obtains a high potential for the prevention of primary and secondary thromboembolic complications in oncologic patients.

Keywords: thrombosis, thromboembolism, adjuvant chemotherapy, ovarian cystadenocarcinoma, platelet activation, platelet aggregation, P-selectin

Informed consent. Written informed consent was obtained from the patient for publication of this case report and accompanying materials.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Sponsorship data. This work is not funded.

Author contribution. The authors contributed equally to this article.

For citation: Safonov A.S., Zabelin M.V., Uldashbaeva A.R., Bashirova L.I., Venidictov R.O. Role of tumor microenvironment in the risk of thromboembolic complications in ovarian cancer. *Creative surgery and oncology*. 2024;14(3):281–286. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-3-281-286>

Received: 08.07.2024

Revised: 29.08.2024

Accepted: 30.08.2024

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время заболеваемость злокачественными образованиями женской репродуктивной системы неумолимо растет. Несмотря на потенциал современных методов диагностики, основную массу составляют пациенты с III–IV стадиями заболевания [1, 2]. Пятилетняя выживаемость пациентов с III стадией составляет менее 20 %, а IV — менее 11 % [3, 4]. Ведущими причинами поздней диагностики и низкой выживаемости являются малосимптомное или бессимптомное течение на ранних стадиях. В случаях распространенных опухолевых процессов проявляется рецидивирующее течение и осложнения у вовлеченных органов и систем [5]. Основным методом лечения — комбинированный, а именно пери-, интра- или постоперационная химиотерапия (с включением таргетной терапии), обширные циторедуктивные оперативные вмешательства, нередко этапного характера [6–11]. Одними из неблагоприятных осложнений являются нарушения внутрисосудистого свертывания, ведущие к изолированному или полиорганному поражению. Тромбозы и эмболии тесно связаны с хирургической агрессией, при условии выполнении циторедуктивных операций уровня CC-0кратно возрастает риск появления данных осложнений [12]. В данный момент разработаны различные шкалы профилактики венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) с применением лекарственных препаратов, механических факторов у пациентов, подвергающихся хирургическому лечению. Однако множество литературных данных свидетельствуют о самостоятельной связи онкологического процесса и системы гемостаза [13]. Экспериментально доказано, что злокачественные клетки и их окружение обладают прокоагулянтными свойствами: экспрессией тканевого фактора, фактора некроза опухоли, фактора роста эндотелия, секрецией ряда провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-8) и другими [14]. Благодаря каскаду биохимических реакций в опухолевом микроокружении происходит снижение активности антикоагулянтных препаратов [15]. В этой связи основной целью представления данного клинического случая является демонстрация роли экспрессии Р-селектина в реализации осложнений у пациентки с раком яичников.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациентка 3., 72 года, госпитализирована в отделение абдоминальной онкологии РКБ им. Г.Г. Куватова г. Уфы с жалобами на увеличение живота, нарастающую слабость с появлением одышки и снижением работоспособности, снижение аппетита, периодические задержки стула до 3 дней.

Из анамнеза известно, что режим и привычки не меняла, прием лекарственных средств отрицала, за границу не выезжала. Не работает. Вредные привычки — отрицает. Эпидемиологический анамнез: контакт с больными туберкулезом и наличие туберкулеза, вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекцию, венерические заболевания — отрицает. Ранее перенесенные заболевания — ОРВИ, травмы: отрицает. Гемотрансфузии нет. Аллергологический анамнез спокоен. Наследствен-

ность: сестра — рак яичников с выявленной мутацией BRAF V600E. Состоит на диспансерном учете с диагнозами: Чистая гиперхолестеринемия. МКБ. ЖКБ.

На каждом этапе лабораторного мониторинга проводилась оценка активации тромбоцитов. В качестве маркера активации тромбоцитов измеряли экспрессию Р-селектина на поверхности тромбоцитов. Цитофлуориметрический анализ проводили на приборе BD FACSCanto II (США), используя оригинальное программное обеспечение. Измеряли связывание с тромбоцитами крови здорового донора и пациентки флуоресцентно-меченых антител против CD62, меченных APC (алофикоцианином) (Becton Dickinson, США) согласно рекомендациям производителя. Оценивали количество позитивных клеток (%) по CD62 [16, 17].

В амбулаторном порядке был проведен ряд исследований:

1) Компьютерная томография: большой сальник инфильтрирован. По брюшине определяются мягкотканые образования сливного характера, накапливающие контраст. Матка обычного расположения *anteversio* с четкими ровными контурами. Размеры ее соответствуют возрасту пациентки. Миометрий обычной плотности, гомогенной структуры. Влагалищный свод без особенностей. Полость матки не изменена. В проекции правого яичника определяется образование жидкостной плотности 32 мм. В левом яичнике образование 42×31 мм.

2) УЗИ ОМТ: в проекции правого яичника жидкостное образование с неровными контурами с единичными включениями размером 45,0×32,0 мм. В проекции левого яичника жидкостное образование с неровными контурами размером 66,0×42,0 мм.

3) Онкомаркеры: СА125–600 U/ml. HE4–324 пкмоль/л. РЭА, СА19–9, АФП — в пределах референсных значений.

4) ФЭГДС: поверхностный гастрит.

5) ФКС: единичные дивертикулы сигмовидной кишки.

6) ММГ — справа BIRADS1, слева BIRADS2.

7) Анализы крови при поступлении. ОАК: лейкоциты $6,0 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $4,48 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 131 г/л, тромбоциты $284 \times 10^9/\text{л}$. Биохимический анализ крови: общий белок 62,3 г/л, альбумин 35,7 г/л, креатинин 76 мкмоль/л, мочевины 5,9 ммоль/л, калий 4,3 ммоль/л, натрий 143 ммоль/л. Коагулограмма: АЧТВ 23,4 сек, ПТИ 90,3 %, фибриноген 3,9 г/л, МНО 1,05, CD62 АДФ — 11,2 %, CD62 АДФ⁺ — 24,7 % (при условной норме: CD62 АДФ — 1,3 %, CD62 АДФ⁺ — 17,2 %).

С учетом проведенных исследований выставлен диагноз: Рак яичников FIGO IIIС, клин. гр. 2.

Интраоперационная картина: в брюшной полости большое количество серозного выпота, до 4000 мл — эвакуировано и направлено на цитологическое исследование. При ревизии во всех отделах брюшной полости имеются:

- узловых образований от милиарных до сливных,
- поражены париетальная и висцеральная брюшина, петли тонкой кишки, включая брюшину правого купола диафрагмы, круглая связка печени,
- видоизмененный большой сальник с множеством узловых образований, с вовлечением поперечно-обо-

дочной кишки, нисходящей ободочной кишки, с переходом на малый таз, с вовлечением прямой кишки и матки с придатками. Матка и придатки не дифференцируются.

Таким образом, в малом тазу имеется единый опухолевый конгломерат с вовлечением толстой кишки, матки с придатками, вовлекающий мочевого пузырь. В данный конгломерат вовлекается также купол слепой кишки с червеобразным отростком. PCI 18 баллов.

Послеоперационная гистология: серозная папиллярная цистаденокарцинома яичников с прорастанием в маточные трубы, серозную оболочку матки периметрий, серозную оболочку толстой, тонкой кишки, большого сальника. В присланных материалах брюшины явления канцероматоза. В лимфатических узлах подвздошно-тазовой группы выявлены метастазы серозной цистаденокарциномы. В краях резекции злокачественного роста нет. Цитологическое исследование: Метастатический выпот с наличием клеток аденокарциномы (TIS5). По результатам молекулярно-генетического исследования, с учетом наличия мутации у родной сестры (BRAF V600E), — мутация не выявлена.

После оперативного вмешательства пациентка в течение суток находилась в отделении анестезиологии и реанимации. Состояние пациентки отмечалось как стабильно тяжелое, гемодинамика стабильная. По шкале SOFA — 1 балл, по APACHE — 6 баллов.

Анализ крови на 1-е сутки после операции. ОАК: лейкоциты $16,9 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $3,25 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 93 г/л, тромбоциты $173 \times 10^9/\text{л}$. Биохимический анализ крови: общий белок 49,5 г/л, альбумин 27 г/л, креатинин 117 мкмоль/л, мочевины 8,1 ммоль/л, калий 3,9 ммоль/л, натрий 142 ммоль/л. Коагулограмма: АЧТВ 27,5 сек, ПТИ 77%, фибриноген 3,7 г/л, МНО 1,3. Исследование уровня прокальцитонина в крови > 2 мкг/л. CD62 АДФ⁻ — 21,8%, CD62 АДФ⁺ — 30,1% (при условной норме: CD62 АДФ⁻ — 1,3%, CD62 АДФ⁺ — 17,2%). Течение послеоперационного периода протекало гладко, без особенностей. Проводилась инфузионная, антибактериальная, сопроводительная терапия, профилактика ВТЭО, ранняя активизация. Пациентка выписана из стационара на 20-е сутки в плановом порядке.

Анализ крови при выписке. ОАК: лейкоциты $6,8 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $4,33 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 123 г/л, тромбоциты $334 \times 10^9/\text{л}$. Биохимический анализ крови: общий белок 63,4 г/л, альбумин 33,6 г/л, креатинин 81 мкмоль/л, мочевины 4,8 ммоль/л, калий 4,5 ммоль/л, натрий 138,5 ммоль/л. Коагулограмма: АЧТВ 21,6 сек, ПТИ 114%, фибриноген 5,96 г/л, МНО 0,96. CD62 АДФ⁻ — 10,4%, CD62 АДФ⁺ — 22,9% (при условной норме: CD62 АДФ⁻ — 1,3%, CD62 АДФ⁺ — 17,2%).

В послеоперационном периоде через 14 дней начаты курсы АПХТ в режиме sh0675. Паклитаксел $175\text{--}200$ мг/м² в 1-й день + цисплатин $60\text{--}80$ мг/м² в 1-й день; цикл 21 день.

По завершении курсов АПХТ проведен КТ контроль: Правосторонний гидроторакс.

Пристеночный тромб в просвете ВПВ. Состояние после оперативного лечения. Спаечный процесс. Асцит. Данных за рецидив

не выявлено. Онкомаркеры: СА125 — 45 U/ml. HE4 — 13 пкмоль/л. Данные цитологического исследования плевральной жидкости: элементы воспаления, единичные эритроциты. Пациентка направлена на диспансерное наблюдение.

При диспансерном наблюдении выявлен биохимический рецидив — рост СА125 до 207,96 U/мл. По результатам проведенной ПЭТ/КТ с ФДГ: кистозное образование культи влагалища без фиксации РФП, неактивные очаги по брюшине, малый выпот в брюшной полости, малый выпот в правой плевральной полости. ФДГ-активных очагов злокачественного генеза не выявлено. С учетом данных инструментальных и лабораторных исследований проведено 4 курса I линии ПХТ в режиме: Доцетаксел 75 мг/м² в 1-й день + цисплатин 75 мг/м² в 1-й день + бевацизумаб $7,5\text{--}15$ мг/кг в 1-й день; цикл 21 день. Результат проведенного химиотерапевтического лечения: положительная динамика — СА125 65 U/мл. По решению проведенного онкологического консилиума показана химиотерапия поддерживающими курсами по схеме sh0011. Бевацизумаб $7,5\text{--}15$ мг/кг в 1-й день; цикл 21 день в количестве 6 с последующей оценкой динамики (ПЭТ/КТ, онкомаркеры).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Опухолевые клетки обладают способностью вызывать активацию и агрегацию тромбоцитов при раке легких, толстой кишки, молочной железы, поджелудочной железы и яичников [18]. Это связано с условной протективной функцией тромбоцитов циркулирующих опухолевых клеток от иммунной системы, что обеспечивает факторы роста опухоли, способствует распространению метастазов и прогрессированию опухолевого процесса. Факторы, реализующие данную «протекцию», могут быть представлены на поверхности опухолевых клеток, а также в их микроокружении, и некоторые из них могут запускать более одного простого механизма «рецептор-лиганд» [19, 20]. К таким факторам относятся факторы коагуляции, рецепторы адгезии, факторы роста, цистеиновые протеазы, матриксные металлопротеиназы, гликопротеины, растворимые медиаторы и селектины [21]. Применение антиагрегационных препаратов может повлиять на прогноз пациентов за счет повышения эффективности общепризнанных методов лечения опухолей на поздних стадиях [22, 23]. Возвращаясь к нашему клиническому случаю, можно отметить, что у пациентки отмечается высокая активность экспрессии CD62 по сравнению со здоровыми добровольцами (практически в 10 раз). В процессе комбинированного лечения рака яичника отмечался рост значений Р-селектина, что является следствием инвазивности проводимой терапии. Однако при выписке значения экспрессии CD62 достигли не нормальных, а исходных значений, что впоследствии сопровождается развитием тромботического осложнения. Таким образом, мы можем предположить прогностическую роль определения активации тромбоцитов у пациентов с раком яичника, однако данная гипотеза требует подтверждения в условиях оценки прогностической значимости теста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тромбоз, связанный с раком, и развитие отдаленных метастазов являются основными факторами смертности при онкологии. Опухолевые клетки, которые мигрируют из первичной опухоли в кровотоки, могут взаимодействовать с клетками периферической крови, включая тромбоциты. Установлено, что активация тромбоцитов, вызванная опухолевыми клетками, не только облегчает процесс метастазирования, но и увеличивает активность циркулирующих тромбоцитов. Таким образом, следует отметить определяющую роль опухолевого микроокружения на систему гемостаза, и детальное изучение данного вопроса является перспективным для профилактики первичных и вторичных тромбоэмболических осложнений у пациентов онкологического профиля.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.) Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2023. 222 с.
- Савинова А.Р., Гатаулин И.Г. Индивидуальный подход к лечению рака яичников. Казанский медицинский журнал. 2016;97(3):388–93. DOI: 10.17750/KMJ2016-388
- GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1211–59. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2
- Global Burden of Disease Study Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1736–88. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7
- Тюляндина А.С., Коломиец Л.А., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Покатаев И.А., Румянцев А.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников, первичного рака брюшины и рака маточных труб. Злокачественные опухоли. 2021;11(3s2-1):158–71. DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-10
- Chua T.C., Yan T.D., Saxena A., Morris D.L. Should the treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy still be regarded as a highly morbid procedure? A systematic review of morbidity and mortality. *Ann Surg*. 2019;249(6):900–7. DOI: 10.1097/sla.0b013e3181a45d86
- Reuss A., du Bois A., Harter P. TRUST: Trial of Radical Upfront Surgical Therapy in advanced ovarian cancer (ENGOT ov33/AGO-OVAR OP7). *Int J Gynecol Cancer*. 2019;29(8):1327–31. DOI: 10.1136/ijgc-2019-000682
- van Driel W.J., Koole S. N., Sikorska K. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(3):230–40. DOI: 10.1056/NEJMoa1708618
- Ji Z.H., Yu Y., Liu G., Zhang Y.B., An S.L., Li B., et al. Peritoneal cancer index (PCI) based patient selecting strategy for complete cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in gastric cancer with peritoneal metastasis: A single-center retrospective analysis of 125 patients. *Eur J Surg Oncol*. 2021;47(6):1411–9. DOI: 10.1016/j.ejso.2020.11.139
- Primary cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for FIGO stage III epithelial ovarian cancer: OVHIPEC-2, a phase III randomized clinical trial. *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30(6):888–92. DOI: 10.1136/ijgc-2020-001231
- Ntatsis K., Papantoni E., Kyziridis D., Kalakonas A., Hristakis C., Tzavara C., et al. Ovarian cancer: 20-year experience with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *J BUON*. 2021;26(5):1754–61. PMID: 34761579
- Swier N., Versteeg H.H. Reciprocal links between venous thromboembolism, coagulation factors and ovarian cancer progression. *Thrombosis Research*. 2017;150:8–18. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.12.002
- Brandenburger T., Dimski T., Slowinski T., Kindgen-Milles D. Renal replacement therapy and anticoagulation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2017;31(3):387–401. DOI: 10.1016/j.bpa.2017.08.005
- Sugarbaker P.H., Stuart O.A. Unusually favorable outcome of 6 consecutive patients with diffuse malignant peritoneal mesothelioma treated with repeated doses of intraperitoneal paclitaxel. A case series. *Surg Oncol*. 2020;33:96–9. DOI: 10.1016/j.suronc.2020.01.009
- European School of Peritoneal Surface Oncology (ESPSO) [cited 2020 Dec 20]. Available from: www.essoweb.org/school-of-peritonealsurface-oncology-es
- Ураков А.Л., Самородов А.В., Камилов Ф.Х., Мустафин И.Г., Халиуллин Ф.А. Особенности экспрессии Р-селектина и агрегации тромбоцитов под действием лекарственных препаратов. *Фармация*. 2017;66(3):43–6.
- Kamilov F.K., Timirkhanova G.A., Samorodov A.V., Khaliullin F.A. Choosing potential dissolution medium to study the influence of water-insoluble substances on aggregation of platelets within preclinical studies under conditions in vitro. *Biology and Medicine*. 2013;5(1):15–9.
- McNamee N., de la Fuente L.R., Santos-Martinez M.J., O'Driscoll L. Proteomics profiling identifies extracellular vesicles' cargo associated with tumour cell induced platelet aggregation. *BMC Cancer*. 2022;22(1):1023. DOI: 10.1186/s12885-022-10068-7
- Schwarz S., Gockel L.M., Naggi A., Barash U., Gobec M., Bendas G., et al. Glycosaminoglycans as tools to decipher the platelet tumor cell interaction: a focus on P-selectin. *Molecules*. 2020;25(5):1039. DOI: 10.3390/molecules25051039
- Strasenburg W., Jóźwicki J., Dursiewicz J., Kuffel B., Kulczyk M.P., Kowalewski A., et al. Tumor cell-induced platelet aggregation as an emerging therapeutic target for cancer therapy. *Front Oncol*. 2022;12:909767. DOI: 10.3389/fonc.2022.909767
- Arterial Thromboembolism. *Res Pract Thromb Haemost*. 2021;5(Suppl 2):e12589. DOI: 10.1002/rth2.12589
- Chen Y., Zhou J., Liu Z., Wu T., Li S., Zhang Y., et al. Tumor cell-induced platelet aggregation accelerates hematogenous metastasis of malignant melanoma by triggering macrophage recruitment. *J Exp Clin Cancer Res*. 2023;42(1):277. DOI: 10.1186/s13046-023-02856-1
- Wright J.R., Chauhan M., Shah C., Ring A., Thomas A.L., Goodall A.H., et al. The TICONC (Ticagrelor-Oncology) Study: implications of P2Y₁₂ inhibition for metastasis and cancer-associated thrombosis. *JACC CardioOncol*. 2020;2(2):236–50. DOI: 10.1016/j.jacc-cao.2020.04.009

REFERENCES

- Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. (eds.). The status of cancer care for the population of Russia in 2022. Moscow: National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2023. 242 p. (In Russ.)
- Savinova A.R., Gataulin I.G. Personalized approach to the ovarian cancer treatment // *Kazan medical journal*. 2016;97(3):388–93 (In Russ.). DOI: 10.17750/KMJ2016-388
- GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1211–59. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2
- Global Burden of Disease Study Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1736–88. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7
- Tyulyandina A.S., Kolomiets L.A., Morkhov K.Yu., Nechushkina V.M., Pokataev I.A., Rumiyansev I.A. Practical recommendations for the drug treatment for ovarian cancer, primary peritoneal cancer and fallopian tube cancer. *Malignant tumors*. 2021;11(3s2-1):158–71 (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-10
- Chua T.C., Yan T.D., Saxena A., Morris D.L. Should the treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy still be regarded as a highly morbid procedure? A systematic review of morbidity and mortality. *Ann Surg*. 2019;249(6):900–7. DOI: 10.1097/sla.0b013e3181a45d86
- Reuss A., du Bois A., Harter P. TRUST: Trial of Radical Upfront Surgical Therapy in advanced ovarian cancer (ENGOT ov33/AGO-OVAR OP7). *Int J Gynecol Cancer*. 2019;29(8):1327–31. DOI: 10.1136/ijgc-2019-000682
- van Driel W.J., Koole S. N., Sikorska K. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(3):230–40. DOI: 10.1056/NEJMoa1708618

- 9 Ji Z.H., Yu Y., Liu G., Zhang Y.B., An S.L., Li B., et al. Peritoneal cancer index (PCI) based patient selecting strategy for complete cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in gastric cancer with peritoneal metastasis: A single-center retrospective analysis of 125 patients. *Eur J Surg Oncol.* 2021;47(6):1411–9. DOI: 10.1016/j.ejso.2020.11.139
- 10 Primary cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for FIGO stage III epithelial ovarian cancer: OVHIPEC-2, a phase III randomized clinical trial. *Int J Gynecol Cancer.* 2020;30(6):888–92. DOI: 10.1136/ijgc-2020-001231
- 11 Ntatsis K., Papantoni E., Kyziridis D., Kalakonas A., Hristakis C., Tzavara C., et al. Ovarian cancer: 20-year experience with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *J BUON.* 2021;26(5):1754–61. PMID: 34761579
- 12 Swier N., Versteeg H.H. Reciprocal links between venous thromboembolism, coagulation factors and ovarian cancer progression. *Thrombosis Research.* 2017;150:8–18. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.12.002
- 13 Brandenburger T., Dimski T., Slowinski T., Kindgen-Milles D. Renal replacement therapy and anticoagulation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017;31(3):387–401. DOI: 10.1016/j.bpa.2017.08.005
- 14 Sugarbaker P.H., Stuart O.A. Unusually favorable outcome of 6 consecutive patients with diffuse malignant peritoneal mesothelioma treated with repeated doses of intraperitoneal paclitaxel. A case series. *Surg Oncol.* 2020;33:96–9. DOI: 10.1016/j.sur-onc.2020.01.009
- 15 European School of Peritoneal Surface Oncology (ESPPO) [cited 2020 Dec 20]. Available from: www.essoweb.org/school-of-peritonealsurface-oncology-es
- 16 Urakov A.L., Samorodov A.V., Kamilov F.Kh., Mustafin I.G., Khaliullin F.A. P-selectin expression of and platelet aggregation under the action of drugs. *Pharmacy.* 2017;66(3):43–6 (In Russ.).
- 17 Kamilov F.K., Timirkhanova G.A., Samorodov A.V., Khaliullin F.A. Choosing potential dissolution medium to study the influence of water-insoluble substances on aggregation of platelets within preclinical studies under conditions in vitro. *Biology and Medicine.* 2013;5(1):15–9.
- 18 McNamee N., de la Fuente L.R., Santos-Martinez M.J., O'Driscoll L. Proteomics profiling identifies extracellular vesicles' cargo associated with tumour cell induced platelet aggregation. *BMC Cancer.* 2022;22(1):1023. DOI: 10.1186/s12885-022-10068-7
- 19 Schwarz S., Gockel L.M., Naggi A., Barash U., Gobec M., Bendas G., et al. Glycosaminoglycans as tools to decipher the platelet tumor cell interaction: a focus on P-selectin. *Molecules.* 2020;25(5):1039. DOI: 10.3390/molecules25051039
- 20 Strassenburg W., Jóźwicki J., Dursiewicz J., Kuffel B., Kulczyk M.P., Kowalewski A., et al. Tumor cell-induced platelet aggregation as an emerging therapeutic target for cancer therapy. *Front Oncol.* 2022;12:909767. DOI: 10.3389/fonc.2022.909767
- 21 Arterial Thromboembolism. *Res Pract Thromb Haemost.* 2021;5(Suppl 2):e12589. DOI: 10.1002/rth2.12589
- 22 Chen Y., Zhou J., Liu Z., Wu T., Li S., Zhang Y., et al. Tumor cell-induced platelet aggregation accelerates hematogenous metastasis of malignant melanoma by triggering macrophage recruitment. *J Exp Clin Cancer Res.* 2023;42(1):277. DOI: 10.1186/s13046-023-02856-1
- 23 Wright J.R., Chauhan M., Shah C., Ring A., Thomas A.L., Goodall A.H., et al. The TICONC (Ticagrelor-Oncology) Study: implications of P2Y₁₂ inhibition for metastasis and cancer-associated thrombosis. *JACC CardioOncol.* 2020;2(2):236–50. DOI: 10.1016/j.jacc-cao.2020.04.009