

Тромботические осложнения у детей с неходжкинскими лимфомами

Н.В. Липай, А.С. Фёдорова, В.В. Дмитриев

ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии»,
Минск, Республика Беларусь

Контакты: Наталья Валерьевна Липай nata_lipay@mail.ru

Целью работы явилось выявление факторов риска развития венозного тромбоза (ВТ) у детей с неходжкинскими лимфомами (НХЛ). Эпизоды ВТ были выявлены у 13 из 174 пролеченных детей, т. е. частота ВТ составила 7,5 %. В работе проанализировано возможное влияние таких признаков, как морфологический вариант заболевания, инициальное поражение средостения, пол, возраст, применение L-аспарагиназы в лечебных протоколах, в качестве факторов, предрасполагающих к развитию тромбоза. Результатами многофакторного анализа подтверждена роль первичной медиастинальной локализации опухоли ($OR = 4,73$ ($CI: 1,42-17,10$)) и возраста пациента старше 13 лет в качестве независимых прогностических факторов риска развития тромбоза у детей с НХЛ ($OR = 4,3$ ($CI: 1,19-20,28$)), $p < 0,05$.

Ключевые слова: венозный тромбоз, дети, неходжкинская лимфома

Thrombotic complications in children with non-Hodgkin lymphoma

N.V. Lipay, A.S. Fedorova, V.V. Dmitriev

Republican Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

Our study was aimed at identifying of risk factors of venous thrombosis (VT) in children with non-Hodgkin lymphomas. VT episodes were registered in 13 of 174 children treated (7.5 %). Possible impact of morphological type, initial mediastinal involvement, gender, age and use of L-asparaginase as a risk factor of thrombosis development were analyzed. Using multivariate analysis primary mediastinal tumor ($OR = 4.73$ [$CI: 1.42-17.10$]) and patient age older than 13 years ($OR = 4.3$ [$CI: 1.19-20.28$]) were identified as prognostic factors of thrombosis development ($p < 0,05$).

Key words: venous thrombosis, children, non-Hodgkin lymphoma

Введение

Более 100 лет назад выявлена взаимосвязь между опухолевым процессом и развитием венозного тромбоза (ВТ) [1]. Частота ВТ среди взрослых пациентов со злокачественными новообразованиями составляет 15 %, что значительно превосходит частоту в общей популяции [2]. Причины сопряженности между опухолевым процессом и развитием ВТ заключаются в активации системы свертывания опухолевыми клетками, дисфункции эндотелия кровеносных сосудов, вынужденном гиподинамичном состоянии пациента с одной стороны, а также в выраженном снижении уровня активности естественных антикоагулянтов после применения кортикостероидов, высоких доз метотрексата, L-аспарагиназы, талидомида и тамоксифена [3–5]. Тромботические осложнения являются одной из лидирующих причин смертности онкологических пациентов [6].

При лимфомах у взрослых частота возникновения тромботических осложнений колеблется от 3 до 13 %, а при первичных лимфомах центральной нервной системы достигает 60 % [7]. По результатам метаанализа тромботических осложнений у взрослых пациентов с лимфомами частота тромбозов выше при неходжкинских лимфомах (НХЛ) (6,5 %), чем при лимфоме

Ходжкина (4,7 %), а среди НХЛ выше при лимфомах высокой степени злокачественности (8,3 %), чем при индолентных формах (6,3 %) [8]. В детском возрасте тромбоэмболии – редкое событие. У 25 % детей тромбоз развивается на фоне злокачественного заболевания [9]. Данные по эпидемиологии ВТ у детей со злокачественными заболеваниями представлены небольшими моноцентровыми исследованиями, чаще сосредоточенными на выявлении тромбозов при лечении пациентов с острым лимфобластным лейкозом, как наиболее распространенном онкозаболевании детского возраста. Факторами потенциального риска развития ВТ у детей с острыми лейкозами являются использование центрального венозного катетера (ЦВК), химиотерапия, включающая L-аспарагиназу и кортикостероиды, а также инфекции и врожденный протромботический статус [9–12]. Меньшее внимание уделено данной проблематике при других видах онкопатологии. Отдельных публикаций по тромботическим осложнениям у детей с НХЛ в доступных литературных источниках не найдено.

Целью данного исследования являлось определение частоты ВТ у пациентов детского возраста с НХЛ и выявление факторов риска, предрасполагающих к тромбозу.

Пациенты и методы

За 12-летний период (2000–2011 гг.) в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии находились на лечении 2684 ребенка и подростка до 18 лет с впервые выявленными злокачественными новообразованиями, из них 177 (6,6 %) пациентов с НХЛ. Один больной с НХЛ, получивший только хирургическое лечение, и двое больных, умерших в течение первых 3 дней лечения от полиорганной недостаточности, были исключены из исследования. Анализируемую группу составили 174 пациента с впервые установленным диагнозом НХЛ, получавшие химиотерапевтическое лечение.

Диагноз НХЛ устанавливали на основании морфологических и иммунологических критериев, определенных в классификации ВОЗ [13]. Стадирование проводили по классификации S. Murphy [14]. Размер медиастинальной опухоли определяли на основании вычисления кардиоторакального коэффициента с измерением наибольшего интраторакального размера: коэффициент более 1/3 или превышение максимального размера опухоли более 10 см на полученных по результатам компьютерной томографии сканах расценивали как bulky disease [15].

Диагноз ВТ ставили при наличии клинических симптомов, присутствии Д-димеров в коагулограмме и визуализации тромба с или без нарушения кровотока при ультразвуковом исследовании.

Определение активированного парциального тромбoplastинного времени (АПТВ), протромбинового

времени (ПВ) с расчетом показателя международного нормализованного отношения (МНО), тромбинового времени (ТВ) и концентрации фибриногена проводили на коагулометре ACL-9000 (Instrumentation Laboratory, США) с использованием оригинальных наборов реагентов. Растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК), продукты деградации фибриногена и фибрина (ПДФ), антифосфолипидные антитела исследовали с использованием наборов фирмы Diagnostica Stago, Франция. Для выявления мутации G1691A в гене фактора свертывания V (FV Leiden) и G20210A в гене протромбина, вызывающих наследственную предрасположенность к тромбозам, исследовали образцы ДНК пациентов по методу, описанному нами ранее [16].

Достоверность различий между группами ВТ(+) и ВТ(–) по бинарным признакам определяли с помощью точного критерия Фишера. Многофакторный анализ проводили методом бинарной логистической регрессии с расчетом показателя «отношения шансов» (Odds Ratio, OR). Уровень $p < 0,05$ был принят за статистически значимый.

Результаты и обсуждение

Среди 174 больных с НХЛ, вошедших в анализируемую группу, эпизоды ВТ были выявлены у 13 (7,5 %) детей. Характеристика пациентов с ВТ представлена в табл. 1. Частота тромботических осложнений в нашем исследовании сопоставима с данными других авторов. Так, согласно данным А.А. Khorana et al. [17],

Таблица 1. Характеристика пациентов с тромботическими осложнениями

№ пациента	Морфологический вариант лимфомы	Возраст, годы	Пол	Локализация ВТ	Время от начала лечения, нед
1	Первичная медиастинальная В-крупноклеточная	15,8	м	<i>v. jugularis internalis synistra, v. subclavia synistra</i>	2
2	Первичная медиастинальная В-крупноклеточная	17,5	д	<i>v. jugularis internalis synistra, v. subclavia synistra</i>	12
3	Первичная медиастинальная В-крупноклеточная	15,8	д	<i>v. jugularis internalis synistra, v. subclavia synistra</i>	1
4	Т-лимфобластная	13,8	д	<i>v. jugularis externalis synistra</i>	5
5	Анапластическая крупноклеточная	18,1	м	<i>v. cava inferior</i>	36
6	В-лимфобластная	13,3	м	<i>v. femoralis dextra</i>	6
7	В-лимфобластная	12,3	д	<i>v. jugularis internalis dextra</i>	4
8	Т-лимфобластная	13,8	м	<i>v. jugularis internalis dextra, v. subclavia dextra</i>	0,3
9	Периферическая Т-клеточная	16,9	м	<i>v. subclavia dextra</i>	0,3
10	Т-лимфобластная	17,5	м	<i>v. jugularis internalis dextra</i>	0,5
11	Т-лимфобластная	15,7	д	<i>v. brachialis dextra</i>	3
12	Т-лимфобластная	2,4	м	<i>v. femoralis synistra</i>	5
13	Лимфома Беркитта	5,4	м	<i>v. jugularis internalis dextra</i>	13,5

у госпитализированных взрослых пациентов с НХЛ частота ВТ составила 5 %, а по данным метаанализа частоты ВТ у взрослых с лимфомами данное заболевание осложняется ВТ в 6,5 % случаев [8]. У детей с лимфомами эпизоды ВТ в течение лечения наблюдались у 12 % пациентов [18]. Таким образом, тромботический риск при лимфомах сравним с некоторыми солидными опухолями, лидирующими по количеству тромботических осложнений [1–2].

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 2. В группе детей с тромбозами было относительно больше мальчиков (соотношение 1,4:1). Тем не менее половая принадлежность пациентов не оказывала статистически значимого эффекта на риск возникновения тромбоза. При анализе влияния возраста на развитие тромботических осложнений нами отмечена тенденция к преобладанию в группе ВТ(+) пациентов пубертатного и юношеского возраста. Только 2 из 13 детей с тромбозами были младше 10 лет ($p < 0,05$). При сравнении ВТ(+) и ВТ(–) групп по возрасту «13 лет и старше» статистическая значимость различий еще больше

($p < 0,01$). Таким образом, возраст ≥ 13 лет является весомым фактором риска развития тромбоза у детей с НХЛ.

Развитие тромбоза никогда не предшествовало основному заболеванию. Тромботические осложнения возникали во время химиотерапии и диагностировались в среднем на 3–5-й неделе лечения (от 0,3 до 36 нед). Однако у 3 пациентов ВТ развился в первые дни лечения. У всех троих была большая медиастинальная масса (bulky disease) и тромбоз выявлен в месте стояния ЦВК через 1–3 дня после его постановки.

У большинства пациентов с ВТ (9 из 13) было поражение органов средостения, в том числе у 8 – bulky disease. Из 41 пациента с первичной медиастинальной локализацией опухоли тромботические осложнения развились у 9 (21,9 %) детей, что статистически значимо чаще, чем в общей группе ($p < 0,001$). А в группе пациентов с массивным поражением средостения (bulky disease) частота возникновения тромботических осложнений была еще выше и составила 25,0 % (8 из 32 пациентов) ($p < 0,001$). Данный факт позволяет рассматривать массивную медиастинальную лимфаденопатию как весомый фактор риска развития тромбоза у детей и подростков с НХЛ. Закономерно, что в данной группе пациентов тромбоз развивался раньше (на 0–2-й неделе лечения) и провоцировался постановкой ЦВК в подключичную вену. Возможно, опухолевые массы в переднем средостении при сдавлении изменяли анатомию венозной системы, что приводило к частому попаданию венозного катетера во внутренние яремные вены (в 8 из 13 случаев), с последующим их тромбированием на фоне снижения скорости кровотока.

Самым распространенным вариантом НХЛ среди пациентов с тромбозами была Т-лимфобластная лимфома (5/13 (38,5 %)), хотя различия в группах сравнения не достоверны. А такой редкий вариант, как первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома, статистически значимо чаще встречался в группе пациентов с ВТ ($p < 0,05$). Для обоих вариантов характерно наличие опухолевых масс в переднем средостении. Напротив, составляющая половину всех НХЛ детского возраста лимфома Беркитта встречалась в группе с ВТ достоверно реже ($p < 0,01$). Был зарегистрирован только 1 случай возникновения тромбоза у ребенка с лимфомой Беркитта – неудачная постановка ЦВК (*v. jugularis interna*) привела к инфузии против тока крови и к развитию тромбоза через 3 дня после постановки катетера. В остальном ВТ(+) и ВТ(–) группы не отличались по структуре морфологических вариантов заболевания.

Наличие врожденной или приобретенной тромбофилии было идентифицировано только у 3 (23,1 %) из 13 пациентов. У 1 больного был обнаружен дефицит протеина С. Еще 1 пациент был носителем мутаций FV Leiden и G20210A в гене протромбина одновременно. В крови 3-го пациента были выявлены антифос-

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов

Исследуемый параметр	Пациенты без ВТ, n (%)	Пациенты с ВТ, n (%)	p
Общее число	161 (100)	13 (100)	
Пол: мальчики девочки	129 (80,1) 32 (19,9)	8 (61,5) 5 (38,5)	> 0,05
Возраст: < 13 ≥ 13 лет	103 (64,0) 58 (36,0)	3 (23,1) 10 (76,9)	0,0048
Морфологический вариант: лимфома Беркитта диффузная В-крупноклеточная первичная медиастинальная В-крупноклеточная В-НХЛ, не уточненная В-лимфобластная Т-лимфобластная анapластическая крупноклеточная периферическая Т-клеточная, неспецифицированная	77 (47,8) 14 (8,7) 9 (5,6) 2 (1,2) 8 (5,0) 26 (16,1) 25 (15,5) 0	1 (7,7) 0 3 (23,1) 0 2 (15,4) 5 (38,5) 1 (7,7) 1 (7,7)	0,0039 > 0,05 0,0486 > 0,05 > 0,05 > 0,05 > 0,05 > 0,05
Первичная локализация: абдоминальная медиастинальная, в том числе bulky disease голова/шея периферические лимфоузлы другая невозможно установить	54 (33,5) 32 (19,9) 24 (14,9) 17 (10,6) 33 (20,5) 11 (6,8) 14 (8,7)	1 (7,7) 9 (69,2) 8 (61,5) 1 (7,7) 1 (7,7) 1 (7,7) 0	> 0,05 0,0004 0,0004 > 0,05 > 0,05 > 0,05 > 0,05
Поражение средостения	54 (33,5)	9 (69,2)	0,0128
Наличие L-аспарагиназы	34 (21,1)	5 (38,5)	> 0,05
I–II стадия заболевания III–IV стадия заболевания	44 (27,3) 117 (72,7)	2 (15,4) 11 (84,6)	> 0,05 > 0,05

фолипидные антитела класса G и M в высоком титре. Несмотря на то что роль вышеупомянутых факторов в развитии тромбоза показана многими исследователями [19, 20], в данном конкретном случае их лидирующее значение сомнительно в силу редкой встречаемости в исследуемой когорте. Однако именно у этих 3 пациентов, и только у них, в течение последующих 4–5 нед были зафиксированы повторные эпизоды тромбозов, имевших отличную от первого эпизода локализацию.

В 2 случаях развитие ВТ может быть объяснено гиподинамией на фоне химиотерапии (у 1 пациента была В-лимфобластная лимфома с поражением грудного отдела спинного мозга, тромбоз развился на 6-й неделе лечения (преднизолон/L-аспарагиназа), общая продолжительность постельного режима 10 нед; во 2-м случае — пациент с анапластической крупноклеточной лимфомой в течение 10 нед находился на искусственной вентиляции легких после проведения противорецидивных курсов химиотерапии).

Несмотря на то, что большинство тромбозов (10 эпизодов, или 76,9 %) у пациентов с НХЛ возникло уже во время противоопухолевой терапии, когда сложно разделить влияние самого заболевания и действие полихимиотерапии, мы попытались проанализировать возможное влияние L-аспарагиназы, которая, по мнению ряда авторов [1, 7, 20], обладает повышенной тромбогенностью. В нашем исследовании 5 (38,5 %) пациентов из 13 в группе ВТ(+) получали L-аспарагиназу до момента выявления ВТ. В группе ВТ(–) L-аспарагиназа была применена в 21,1 % случаев ($p > 0,05$). Таким образом, наше исследование не подтверждает влияния L-аспарагиназы на риск развития тромбоза.

Общепринято мнение об усилении дисбаланса в системе свертывания крови при прогрессировании опухолевого заболевания и, следовательно, более частой встречаемости тромбоза при III–IV стадии заболевания [1, 2]. В нашем исследовании у 11 из 13 пациентов группы ВТ(+) была III–IV стадия заболевания, что несколько выше, чем в группе без тромбозов (84,6 % против 72,7 %), однако статистически значимых различий между группами не выявлено, что может быть связано со спецификой НХЛ у детей, характеризующихся ранней диссеминацией и преобладанием распространенных форм.

Для отображения комплексного воздействия различных факторов на риск развития тромбоза у детей с НХЛ, с помощью регрессионного анализа была построена модель, включающая признаки, по которым сравниваемые группы достоверно различались при однофакторном анализе (см. табл. 2). Итоговая модель позволила выявить 2 независимых прогностических фактора риска развития венозного тромбоза у детей с НХЛ: медиастинальная локализация опухоли (OR = 4,73 (CI: 1,42–17,10)) и возраст пациента старше 13 лет (OR = 4,3 (CI: 1,19–20,28)), $p < 0,05$.

В табл. 3 приведены данные, отражающие коагуляционный статус пациентов на момент выявления тромбоза. Как можно отметить, медианные уровни базовых показателей коагулограммы лежат в пределах физиологической и возрастной нормы, и на наличие ВТ у данных пациентов указывают повышенные уровни ПДФ и Д-димеров (медиана 10 мкг/мл и 3 мкг/мл соответственно).

Несмотря на возможный риск кровотечений на фоне химиоиндуцированной тромбоцитопении и коагулопатии, пациентам с тромбозами проводилась ан-

Таблица 3. Показатели свертывания крови у пациентов с НХЛ в момент выявления тромбоза

№	АПТВ, с	АПТВ, R	ПВ, с	ПВ, %	МНО, у. е.	ТВ, с	ТВ, R	Фибриноген, г/л	Д-димеры, мкг/мл	ПДФ, мкг/мл
1	24,6	0,76	13,5	86	1,17	18,8	1,33	1,48	2	10
2	26,4	0,78	9,15	143	0,92	14,5	1,42	5,1	2	5
3	27,4	0,82	11,1	88	1,09	13,6	1,02	4,82	4	10
4	31	1,11	12,9	71	1,25	17,5	1,37	1,16	3	15
5	31,1	1,01	17,5	51,5	1,66	19,6	1,15	6,03	30	15
6	29	0,93	10,8	87	1,1	17,5	1,38	4,06	3	40
7	29,8	1,01	22,7	37,3	2,19	17,6	1,56	2,53	3	20
8	30,5	1,02	11,2	96	1,03	25,2	1,59	6,1	1	5
9	33,3	1,16	13,3	74,4	1,23	11,9	1,11	6,23	0,5	10
10	31,8	1,06	15,6	61,9	1,41	18,5	1,25	0,96	0,3	5
11	31	0,94	12,3	105	0,96	13	1,13	2,92	0,5	30
12	29,9	0,96	11,9	91,1	1,06	13,7	1,07	3,35	0,8	10
13	38	1,18	17,5	48,5	1,64	16	1,31	5,6	0,24	5

титромботическая терапия, которая базировалась на применении низкомолекулярных гепаринов (фрагмин — 76,9 %, клексан — 7,6 % и фраксипарин — 7,6 % случаев), нефракционированный гепарин применялся только у 1 ребенка. Антикоагулянтная терапия продолжалась до 3 мес (или дольше — до восстановления кровотока). Доза низкомолекулярных гепаринов варьировала в зависимости от числа тромбоцитов в крови и была не ниже 50 МЕ анти-Ха МЕ/кг в сут, в большинстве случаев она доходила до 200 анти-Ха МЕ/кг. Осложнение лечения антикоагулянтами в виде кровотечений наблюдалось только у 1 пациента. Прямая смертность от тромбоза в анализируемой группе не зафиксирована.

Заключение

Наше исследование выявило, что частота тромботических осложнений у детей с НХЛ составляет 7,5 %. Нами показано, что независимыми прогностическими факторами развития тромбоза у детей с НХЛ являются первичная медиастинальная локализация и возраст старше 13 лет. В качестве профилактических мер по предотвращению тромбозов таким пациентам могут быть рекомендованы: отсрочка постановки ЦВК в подключичные вены до уменьшения размеров опухоли в средостении и исчезновения симптомов сдавления, короткий курс антикоагулянтной терапии после постановки ЦВК в подключичные вены первичным больным, либо постановка ЦВК в другие крупные венозные сосуды.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lee A., Levine M. Venous thromboembolism and cancer: risk and outcomes. *Circulation* 2003;107:17–21.
2. Lip G.Y., Chin B.S., Blann A.D. Cancer and prothrombotic state. *Lancet Oncol* 2002;3(1):27–34.
3. Athale U.H., Chan A. Thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia. Part II. Pathogenesis of thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia: effects of the disease and therapy. *Thromb Res* 2003;111:199–212.
4. Garth B., Lloyd D. Thrombosis associated with L-asparaginase therapy and low fibrinogen levels in adult acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol* 2004;77:331–5.
5. Zakarija A., Kwaan H.C. Adverse effects on hemostatic function of drugs used in hematologic malignancies. *Semin Thromb Hemost* 2007;33:355–64.
6. Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E. et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost* 2007;5(3):632–4.
7. Kwaan H.C., Vicuna B. Incidence and pathogenesis of thrombosis in hematologic malignancies. *Semin Thromb Hemost* 2007;33(4):303–12.
8. Caruso V., Di Castelnuovo A., Meschengieser S. et al. Thrombotic complications in patients with lymphoma: a meta-analysis of 29 independent cohorts including 18 018 patients and 1149 events. *Blood* 2010;115:5322–8.
9. Athale U.H., Chan A.K. Thromboembolic complications in pediatric patients with hematologic malignancies. *Semin Thromb Hemost* 2007;33(4):416–26.
10. Athale U.H., Siciliano S., Thabane L. et al. Epidemiology and clinical risk factors predisposing to thromboembolism in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51(6):792–7.
11. Mitchell L.G. A prospective cohort study determining the prevalence of thrombotic events in children with acute lymphoblastic leukemia and a central venous line who are treated with L-Asparaginase. *Cancer* 2003;97(2):508–16.
12. Mitchell L.G., Lambers M., Flege S. et al. Validation of a predictive model for identifying an increased risk for thromboembolism in children with acute lymphoblastic leukemia: results of a multicenter cohort study. *Blood* 2010;115(24):4999–5004.
13. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. WHO Classification of Tumours, Volume 2; IARC WHO Classification of Tumours, No 2. Lyon, France, IARC Press, 2008. 439 p.
14. Murphy S.B. Classification, staging and end results of treatment of childhood non-Hodgkins lymphomas: dissimilarities from lymphomas in adults. *Semin Oncol* 1990;7:332–8.
15. Cazals-Hatem D., Lepage E., Brice P. et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma: a clinicopathologic study of 141 cases compared with 916 nonmediastinal large B-cell lymphomas, a GELA (“Groupe d’Etude des Lymphomas de l’Adulte”) study. *Am J Surg Pathol* 1996;20(7):877–88.
16. Lipay N.V., Dmitriev V.V., Borisenok M.B. Thrombotic complications during cancer treatment in children. *Exp Oncol* 2007;29(3):31–5.
17. Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E. et al. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2006;24:484–90.
18. Athale U.H., Nagel K., Khan A.A., Chan A.K.C. Thromboembolism in children with lymphoma. *Thromb Res* 2008;122:459–65.
19. Blom J.W., Doggen C.J., Osanto S., Rosendaal F.R. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005;293(6):715–22.
20. Pusterla S., Previtali S., Marziali S. et al. Antiphospholipid antibodies in lymphoma: prevalence and clinical significance. *Hematol J* 2004;5(4):341–6.