

УДК 616.411

DOI 10.24412/2312-2935-2021-3-67-76

ТРОМБОЦИТОЗ КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ФАКТОР У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ

И.А. Камаева, И.Б. Лысенко, Н.В. Николаева, Я.С. Гайсултанова, М.В. Волошин

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону

Введение. Тромбоцитоз – повышение количества тромбоцитов, которое чаще носит реактивный характер, характеризуется увеличением количества тромбоцитов в периферической крови выше 400 тыс./мкл. Согласно литературным данным тромбоцитоз может служить важным прогностическим фактором выживаемости у пациентов с солидными опухолями, например, при раке желудка, раке молочной железы, раке яичников.

Цель. Оценить взаимосвязь между общей 10-летней выживаемостью пациентов с исходным тромбоцитозом и без него у пациентов с первичной В-клеточной медиастиальной лимфомой (ПМВКЛ).

Материалы и методы. В исследование включены данные о 40 пациентах с диагнозом ПМВКЛ, получивших и продолжающих лечение в отделении онкогематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» МЗ РФ.

Результаты. Исходный тромбоцитоз наблюдался у 23 пациентов. Медиана наблюдения – 29,2 месяцев. Общая выживаемость у пациентов с исходным тромбоцитозом составила $39,847 \pm 7,102$ и $33,0 \pm 11,468$, в то время как без изменений общая выживаемость – $34,923 \pm 7,029$ и $35,0 \pm 8,388$ (Хи-квадрат 8,530, $p < 0.036$, $y=95\%$). У 13 (56,5%) пациентов с исходным тромбоцитозом наблюдалось непрерывно-прогрессирующее течение (НП) ПМВКЛ, в группе пациентов без тромбоцитоза НП наблюдалась также у 13, что в данной группе составило 17,6%; 6 пациентов из обеих групп умерли вследствие прогрессии.

Обсуждения. Учитывая данные литературы о том, что исходный тромбоцитоз может считаться дополнительным прогностическим фактором при различных солидных опухолях, представляется интересным проанализировать влияет ли он на выживаемость у пациентов с ПМВКЛ.

Выводы. Таким образом, исходный тромбоцитоз не может считаться значимым прогностическим фактором течения ПМВКЛ, так как общая и выживаемость хоть и ниже, чем у группы пациентов без тромбоцитоза, однако данные изменения не значимы (Хи-квадрат 8,5). Учитывая прогностические факторы, используемые в настоящее время при оценке риска раннего прогрессирования течения ПМВКЛ, считаем, что исходный тромбоцитоз не может использоваться как дополнительный прогностический фактор в отличие от других изменений со стороны кровяной системы, однако требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: тромбоцитоз, первичная медиастиальная В-крупноклеточная лимфома, общая выживаемость

THROMBOCYTOSIS AS A PROGNOSTIC FACTOR IN PATIENTS WITH PRIMARY MEDIASTINAL B-LARGE CELL LYMPHOMA

I. A. Kamaeva, I. B. Lysenko, N. V. Nikolaeva, Ya. S. Gaisultanova, M. V. Voloshin

Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Centre for Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-don

Introduction. Thrombocytosis is an increase of the number of platelets in peripheral blood more than 400 thousand/ml. Thrombocytosis can be used as an important prognostic factor of survival for patients with breast cancer, ovarian cancer and other.

The aim. To evaluate the relationship between the overall 10-year survival of patients with and without thrombocytosis in patients with primary B-cell mediastinal lymphoma (PMBCL).

Materials and methods. The study included 40 patients with PMBCL, who received treatment in the department of oncohematology of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Centre for Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Results. Initial thrombocytosis was observed in 23 patients. The median follow-up was 29.2 months. The overall survival in patients with baseline thrombocytosis was $39,847 \pm 7,102$ and $33.0 \pm 11,468$, while the overall survival without changes was $34,923 \pm 7,029$ and $35.0 \pm 8,388$ (Chi-squared 8,530, $p < 0.036$, $y=95\%$). In 13 (56.5%) patients with initial thrombocytosis, a progression of PMBCL was observed, in the group of patients without thrombocytosis, progression was also observed in 13, which was 17.6% in this group; 6 patients from both groups died due to progression.

Discussions. Taking into account the literature data that the initial thrombocytosis can be considered an additional prognostic factor in various solid tumors, it is interesting to analyze whether it affects the survival rate in patients with PMBCL.

Conclusions. The initial thrombocytosis cannot be considered a significant prognostic factor for the PMBCL, since the overall survival rate is lower than in the group of patients without thrombocytosis, but these changes are not significant (Chi-squared 8.5). Taking into account the prognostic factors currently used in assessing the risk of early progression of PMBCL, we believe that the initial thrombocytosis cannot be used as an additional prognostic factor, unlike other changes in the hematopoietic system, but requires further research.

Key words: thrombocytosis, primary mediastinal B-large cell lymphoma, overall survival

Введение. Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) была выделена в отдельную нозологию, основываясь на уникальные клинические, морфологические, иммуногистохимические и генетические особенности [1,2]. ПМВКЛ является агрессивной В-крупноклеточной лимфомой, клинически характеризующийся наличием большого конгломерата лимфоузлов в средостении, местным распространением на близлежащие структуры, вовлечением соседних структур с развитием характерных клинических признаков. Экстранодальное поражение при ПМВКЛ встречается достаточно часто, а вот вовлечение костного мозга в большинстве случаев отсутствует. С целью оценки риска раннего прогрессирования в настоящее время используется международный

прогностический индекс (PI) для всей популяции пациентов и скорректированный по возрасту для пациентов моложе 60 лет. В качестве факторов риска используются: возраст старше 60 лет, ECOG ≥ 2 , повышение ЛДГ, стадия III-IV, вовлечение более 1 экстранодальной зоны поражения [3,4]. Согласно клиническим рекомендациям, в качестве прогностических факторов при других онкогематологических заболеваниях используются такие изменения со стороны крови, как снижение уровня гемоглобина, исходный лейкоцитоз, лимфопения. Несмотря на редкость вовлечения костного мозга при ПМВКЛ, изменения со стороны кроветворной системы наблюдаются достаточно часто, одним из которых является тромбоцитоз, наблюдающийся у большинства пациентов на момент постановки диагноза.

Цель. Оценить зависимость общей 10-летней выживаемости (ОВ) у пациентов ПМВКЛ от исходного тромбоцитоза.

Материалы и методы. В исследование были включены данные о 40 пациентах с установленным диагнозом первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы различных стадий, получающих лечение на базе онкогематологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии» МЗ РФ в период с 2013 по 2021 год. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакета STATISTICA13, метода Каплана-Мейера и логрангового критерия.

Результаты. В нашей работе тромбоцитоз наблюдался у 23 пациентов (таблица №1), что составило 57,5%. Средний возраст пациентов – 42,3 (28; 66), преобладали пациенты женского пола (65,2%). Наиболее распространённой стадией у данной группы пациентов стала IV (65,2%) пациентов, «В-симптомы» наблюдались у 17 больных (73,9%). В группе пациентов без тромбоцитоза средний возраст составил – 35 лет (22;58). Наиболее распространённой стадией являлась IV (53%), «В-симптомы» наблюдались у 12 пациентов (70,5%). Срок наблюдения – 10 лет. Медиана наблюдения – 29,2 месяцев (1;101). Общая выживаемость у пациентов с исходным тромбоцитозом составила $39,847 \pm 7,102$ и $33,0 \pm 11,468$, в то время как без изменений общая выживаемость – $34,923 \pm 7,029$ и $35,0 \pm 8,388$ (Chi-квадрат 8,530, $p < 0.036$, $u = 95\%$). У 13 (56,5%) пациентов с исходным тромбоцитозом наблюдалось непрерывно-прогрессирующее течение (НП) ПМВКЛ, в группе пациентов без тромбоцитоза НП наблюдалась также у 13, что в данной группе составило 17,6%; 6 пациентов из обеих групп умерли вследствие прогрессии. На рисунке 1 представлена общая выживаемость в зависимости от наличия или отсутствия исходного тромбоцитоза. На рисунке 2 представлена диаграмма изменения показателей крови у пациентов с прогрессией заболевания и без нее.

Так, тромбоцитоз не является достоверным фактором при оценке риска прогрессирования процесса. Среди пациентов преобладающей группой стали пациенты женского пола, что, по-видимому, связано не только с воздействием ИЛ-6, но и действием эстрогенов на тромбоцитарное звено. Наиболее распространенной стадией стала IV, в основном за счет вовлечения легочной ткани и сосудов средостения в патологический процесс, что также объясняет исходный тромбоцитоз и повышенный риск тромбоза у таких пациентов, связанный с венозным застоем крови в связи с повышением вязкости, сдавлением извне или ее прорастанием в просвет сосуда, механической травме внутреннего слоя сосуда, развитием гиперкоагуляции [5].

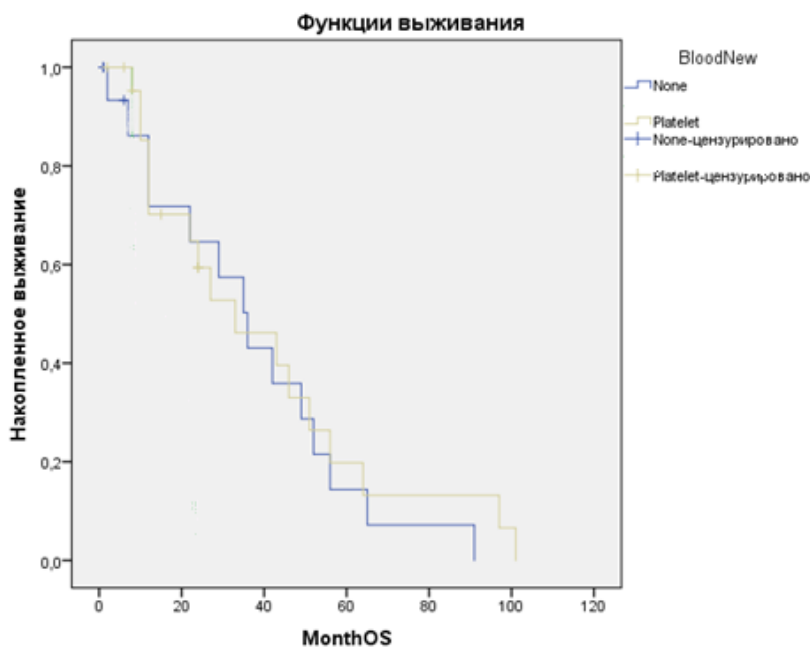


Рисунок 1. Общая выживаемость по Каплан-Майеру в зависимости от наличия исходного тромбоцитоза и без него

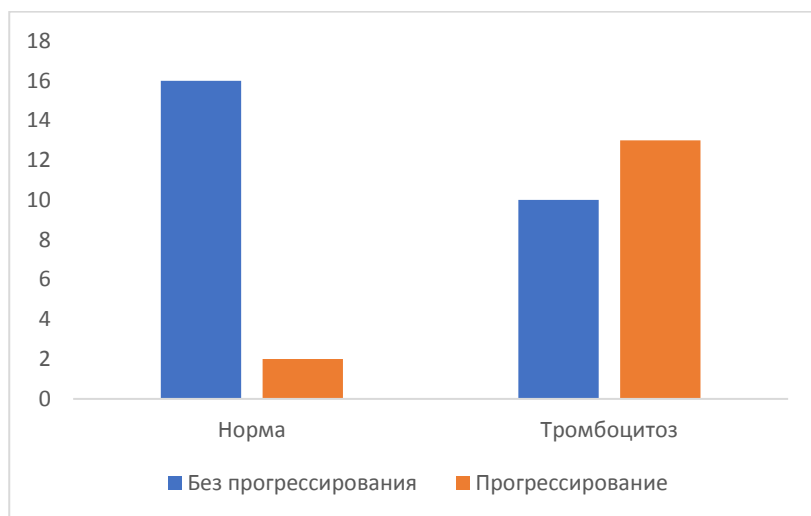


Рисунок 2. Изменения показателей уровня тромбоцитов у пациентов с ПМВКЛ у пациентов с прогрессией заболевания и без нее.

Таблица 1

Характеристика пациентов в зависимости от наличия или отсутствия исходного тромбоцитоза

	пол		возраст	стадия		Наличие «В-симптомов»	Ответ на терапию	Общая выживаемость (среднее/ медиана)
	ж	м		II	IV			
Исходный тромбоцитоз (n=23)	65,2% n=15	34,7% n=8	42,3 (28:66)	34,7% n=8	65,2% n=15	73,9% n=17	56,5% - НП n=13 43,5%- ПР n=10	39,847±7,102 33,0±11,468
Тромбоцитоз отсутствует (n=17)	58,8% n=10	41,2% n=7	35 (22:58)	47% n=7	53% n=10	70,5% n=12	17,6% - НП n=13 82,3%- ПР n=4	34,923±7,029 35,0±8,388

*p<0.036

Обсуждение. Тромбоцитоз — это патологическое состояние, характеризующееся увеличением количества тромбоцитов свыше $450 \times 10^9/\text{л}$, в патогенезе которого выделяют несколько причин. Различают семейный, первичный и вторичный тромбоцитоз. Чаще всего

наблюдается вторичный тромбоцитоз, который носит реактивный характер. Реактивный тромбоцитоз возникает при усилении образования одного или нескольких тромбопоэтических факторов, что активирует зрелые мегакариоциты или их предшественников. Основную роль в стимуляции тромбоцитопоэза играет интерлейкин-6 (ИЛ-6). При этом реактивный тромбоцитоз может быть транзиторным и персистирующим (что зачастую наблюдается при хронических воспалительных, а также злокачественных опухолях) [6]. В литературе встречается большое количество исследований, посвященных тромбоцитозу при солидных опухолях. Тромбоцитоз в таком случае также носит реактивный характер и связан с увеличением продукции тромбопоэтина под влиянием ИЛ-6 и значительно ухудшает прогноз больных, что связано с активацией мегакарицитопоэза и усилением метастазирования опухолей за счет инициирующего воздействия трансформирующего фактора роста β (TGF- β). Существуют данные, что тромбоцитоз при солидных опухолях может также выступать как проявление паранеопластического синдрома [5]. Необходимо учитывать, что увеличение количества тромбоцитов также повышает риски возникновения рак-ассоциированных тромбозов. В нашем исследовании тромбоз не явился причиной смерти ни одного из пациентов, венозная тромбоэмболия занимает одну из лидирующих позиций в структуре смертности у пациентов с злокачественными новообразованиями (ЗНО) [6].

Тромбоцитоз в качестве прогностического фактора используется при многих ЗНО некроветворной системы. В статье [8] был проведен метаанализ десяти исследований, в которых оценивалась связь между количеством тромбоцитов и общей выживаемостью больных раком желудка. Анализ показал, что пациенты с повышенным уровнем тромбоцитов до лечения имели значительно более низкую общую выживаемость по сравнению с пациентами без тромбоцитоза. Таким образом, тромбоцитоз, определяемый до лечения, является полезным предиктором ОВ у пациентов с раком желудка и коррелирует с более высоким риском рецидива, прогрессирующей стадии рака. В другой работе [9] проанализированы данные о 3654 пациентках с воспалительной формой рака молочной железы, получающих лечение с 1998 по 2013 год. Доказано, что исходный тромбоцитоз у таких пациенток ассоциируется с худшей ОВ по сравнению с пациентками без него. В работе [10] рассмотрены 81 история болезни пациенток с эпителиальным раком яичников. Предоперационный тромбоцитоз может быть важным прогностическим фактором выживаемости у пациентов с данным видом опухоли. Представляется интересным

проанализировать выживаемость у пациентов с ПМВКЛ в зависимости от исходного тромбоцитоза.

Выводы. Таким образом, исходный тромбоцитоз не может считаться значимым прогностическим фактором течения ПМВКЛ, так как общая и выживаемость хоть и ниже, чем у группы пациентов без тромбоцитоза, однако данные изменения не значимы (Хи-квадрат 8,5). Учитывая прогностические факторы, используемые в настоящее время при оценке риска раннего прогрессирования течения ПМВКЛ, считаем, что исходный тромбоцитоз не может использоваться как дополнительный прогностический фактор в отличие от других изменений со стороны кроветворной системы, однако требует дальнейших исследований.

Список литературы

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, Advani R, Ghielmini M, Salles GA, Zelenetz AD, Jaffe ES. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2375-90. doi: 10.1182/blood-2016-01-643569
2. Архипова О.Е., Черногубова Е.А., Тарасов В.А., Лихтанская Н.В., Кит О.И., Еремеева А.А., Матишов Д.Г. Уровень онкологических заболеваний как индикатор медико-экологической безопасности территорий (на примере Ростовской области). *Вестник Южного научного центра РАН*. 2013; 3(9): 7-14
3. Нечаева О.Б., Попович В.К., Шикина И.Б., Бирагова О.К. Индикаторы качества медицинской помощи при онкологических заболеваниях. Социальные аспекты здоровья населения. 2013; 1 (29)
4. Коллектив, авторов. Агрессивные нефолликулярные лимфомы – диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, лимфома Беркитта. Авторы Коллектив. — Текст: электронный. Клинические рекомендации Министерства Здравоохранения РФ: [сайт]. — URL: 2/2016/56c7064d9a79470b848a7d33) (дата обращения: 18.07.2021)
5. Хидченко, С.В, Апанасович В.Г., Чиж К.А. Паранеопластические синдромы: учебно-методическое пособие. – Минск: БГМУ, 2018:24
6. Сушинская Т.В., Стуклов Н.И., Доброхотова Ю.Э. Гемостаз и рак-ассоциированный тромбоз: современная профилактика и лечение. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2018;7(4):64-72.doi.org/10.17116/onkolog20187464

7. Богданов А.Н., Тыренко В.В., Носков Я.А., Семелёв В.Н. Дифференциальная диагностика тромбоцитозов в клинической практике Клинические исследования. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2014; 2(46):44-50
8. Yang C, Jiang H, Huang S, Hong H, Huang X, Wang X, Liao W, Wang X, Chen X, Jiang L. The prognostic role of pretreatment thrombocytosis in gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(31):e11763. PMID: 30075601; PMCID: PMC6081180 doi: 10.1097/MD.00000000000011763
9. Harano, K., Kogawa, T., Wu, J. et al. Thrombocytosis as a prognostic factor in inflammatory breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2017;819–832. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4463-6>
10. Okunade KS, Dawodu O, Adenekan M, Nwogu CM, Awofeso O, Ugwu AO, Salako O, John-Olabode S, Olowoselu OF, Anorlu RI. Prognostic impact of pretreatment thrombocytosis in epithelial ovarian cancer. *Nigerian Journal of Clinical Practice*. 2020;23(8):1141- 1147. PMID: 32788493; PMCID: PMC8104071. doi: 10.4103/njcp.njcp_134_19

Reference

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, Advani R, Ghielmini M, Salles GA, Zelenetz AD, Jaffe ES. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2375-90. doi: 10.1182/blood-2016-01-643569
2. Arkhipova O.E., Chernogubova E.A., Tarasov V.A., Likhtanskaya N.V., Keith O.I., Eremeeva A.A., Matishov D.G. The level of oncological diseases as an indicator of the medical and environmental safety of territories (on the example of the Rostov region). *Bulletin of the Southern Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*. 2013; 3(9): 7-14
1. Nechaeva O.B., Popovich V.K., Shikina I.B., Biragova O.K. Indicators of quality of care for oncological diseases. *Social aspects of population health [electronic scientific journal]*. 2013; 1 (29). <http://vestnik.mednet.ru/content/category/5/64/30/lang,ru/>
2. Team, authors. Aggressive neoplastic lymphomas - diffuse large-cell B-cell lymphoma, primary mediastinal B-cell lymphoma, Burkitt lymphoma. Authors Collective. Text: electronic. *Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation: [site]*. URL: 2/2016/56c7064d9a79470b848a7d33) (circulation date: 18.07.2021)

3. Hidchenko, S.V, Apanasovich V.G., Chizh K.A. Kh42 Paraneoplastic syndromes: educational and methodological manual. Minsk: BSMU, 2018. 24
4. Sushinskaya T. V., Stuklov N. I., Dobrokhotova Yu. E. Gemostaz and cancer-associated thrombosis: modern prevention and treatment. *Oncology. Magazine named after P.A. Herzen*. 2018;7(4):64-72. doi.org/10.17116/onkolog20187464
5. Bogdanov A.N., Tyrenko V.V., Noskov YA.A., Semelev V.N. Differential diagnosis of platelets in clinical practice *Clinical research. Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2014; 2 (46): 44-50
6. Yang C, Jiang H, Huang S, Hong H, Huang X, Wang X, Liao W, Wang X, Chen X, Jiang L. The prognostic role of pretreatment thrombocytosis in gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Aug;97(31):e11763.. PMID: 30075601; PMCID: PMC6081180 doi: 10.1097/MD.00000000000011763
7. Harano, K., Kogawa, T., Wu, J. et al. Thrombocytosis as a prognostic factor in inflammatory breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 166, 819–832 (2017). doi.org/10.1007/s10549-017-4463-6
8. Okunade KS, Dawodu O, Adenekan M, Nwogu CM, Awofeso O, Ugwu AO, Salako O, John-Olabode S, Olowoselu OF, Anorlu RI. Prognostic impact of pretreatment thrombocytosis in epithelial ovarian cancer. *Niger J Clin Pract*. 2020 Aug;23(8):1141-1147. PMID: 32788493; PMCID: PMC8104071. doi: 10.4103/njcp.njcp_134_19

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Acknowledgments. The study did not have sponsorship.

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

Сведения об авторах

Камаева Инна Анатольевна - врач-онколог отделения онкогематологии, младший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, ORCID 0000-0003-3001-0675, SPIN-код: 8953-3351

Лысенко Ирина Борисовна - доктор медицинских наук, профессор, зав.отделением онкогематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону
ORCID 0000-0003-4457-3815, SPIN-код: 9510-3504

Николаева Надежда Владимировна - доктор медицинских наук, врач-гематолог отделения онкогематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г.Ростов-на-Дону
ORCID 0000-0001-7224-3106

Гайсултанова Яха Сулеймановна - врач-онколог отделения онкогематологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г.Ростов-на-Дону

Волошин Марк Витальевич - врач-патологоанатом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону

About the authors

Inna Kamaeva - Junior researcher, Oncologist, Department of medical treatment of tumors, Department of Oncohematology Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Centre for Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-don, ORCID 0000-0003-3001-0675, SPIN-код: 8953-3351

Irina Lysenko - doctor of medical Sciences, Professor, head of the Department. Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Centre for Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-don, ORCID 0000-0003-4457-3815, SPIN-code: 9510-3504

Nadezhda Nikolaeva - MD, hematologist, Department of Oncohematology, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Centre for Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-don, ORCID 0000-0001-7224-3106

Gaisultanova Yakha Suleimanovna - Oncologist of the Department of Oncohematology Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Centre for Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-don

Voloshin Mark Vitalievich - pathologist Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Centre for Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-don

Статья получена: 01.08.2021 г.

Принята к публикации: 28.09.2021 г.