

KISS CSONGOR DR.

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar; Gyermekgyógyászati Intézet, Gyermekhematológiai-onkológiai Részleg, Debrecen

NEOPLASZTIKUS BETEGSÉGEK ÉS TROMBOEMBÓLIÁS ESEMÉNYEK TÁRSULÁSA GYERMEKKORBAN

A TROMBOEMBÓLIÁS (TE-s) ESEMÉNYEK A GYERMEKKORI LEUKÉMIA ÉS SZOLID TUMOROK GYAKORI ÉS SÚLYOS SZÖVŐDMÉNYÉT KÉPVISELIK. A KLINIKAI ÁTTEKINTŐ KÖZLEMÉNYBEN MEGBESZÉLJÜK A TROMBÓZISRA HAJLAMOSÍTÓ, A NEOPLASZTIKUS ALAPBETEGSÉGGEL, ANNAK KEZELÉSÉVEL, ILLETŐLEG A BETEGGEL ÖSSZEFÜGGŐ TÉNYEZŐKET. A HAJLAMOSÍTÓ TÉNYEZŐK KÖZÜL KIEMELKEDIK A CENTRÁLIS VÉNÁS KANÜLÖK (CVC) ALKALMAZÁSA VALAMENNYI BETEGCSOPORTBAN. AZ ALAPBETEGSÉGEK KÖZÜL AKUT LEUKÉMIÁVAL TÁRSUL A LEGGYAKRABBAN TE. JELENTŐS KOCKÁZATI TÉNYEZŐT KÉPVISEL A GYERMEK-, SERDÜLŐ- ÉS FIATAL FELNŐTTKORI AKUT LYMPHOBLASTOS LEUKÉMIA KEZELÉSÉBEN ALAPVETŐ GYÓGYSZER, AZ L-ASZPARAGINÁZ, KÜLÖNÖSEN AZ UGYANCSAK ALAPGYÓGYSZEREK KÖZÉ TARTOZÓ KORTIKOSZTEROID-KÉSZÍTMÉNYEKSEL EGYIDEJŰLEG ALKALMAZVA. A TANULMÁNYBAN ÁTTEKINTJÜK A GYERMEKONKOLÓGUSOK, GYERMEKHEMATOLÓGUSOK RENDELKEZÉSÉRE ÁLLÓ KEZELÉSI ÉS MEGELŐZÉSI LEHETŐSÉGEKET, ÉS AZOK ALKALMAZÁSÁNAK KORSZERŰ AJÁNLÁSAIT.

KULCSSZAVAK: GYERMEKKOR, LEUKÉMIA, TUMOR, TROMBÓZIS, TÜDŐEMBÓLIA

CANCER-ASSOCIATED THROMBOEMBOLIC CONDITIONS IN CHILDREN. THROMBOEMBOLIC (TE) CONDITIONS REPRESENT FREQUENT AND SEVERE COMPLICATIONS OF CANCER IN CHILDREN. FACTORS ASSOCIATED WITH THROMBUS FORMATION IN CHILDREN WITH CANCER CAN BE RELATED TO THE NEOPLASTIC CONDITION, THE ANTI-CANCER TREATMENT AND TO THE PATIENTS. CENTRAL VENOUS ACCESS CATHETERS (CVC) ARE ONE OF THE MOST IMPORTANT RISK FACTORS. AMONG NEOPLASTIC CONDITIONS, ACUTE LEUKEMIA HAS BEEN MOST FREQUENTLY ASSOCIATED WITH TE COMPLICATIONS. L-ASPARAGINASE, AN ESSENTIAL DRUG OF TREATMENT OF CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA, PROVED TO BE A SIGNIFICANT PROVOCING AGENT IN PARTICULAR, IF APPLIED CONCOMITANT TO CORTICOSTEROID PREPARATIONS. MANAGEMENT MODALITIES AND PROPHYLACTIC MEASURES TO TREAT AND TO PREVENT CANCER-ASSOCIATED TE IN CHILDREN WILL BE REVIEWED ACCORDING TO CURRENT GUIDELINES.

KEYWORDS: CHILDHOOD, LEUKEMIA, TUMOR, THROMBOSIS, PULMONARY EMBOLI

BEVEZETÉS

A tromboembóliás (TE-s) események halmozódása felnőttkori rosszindulatú daganatos betegségekben közismert tény (1). Gyermekkorban mindkét állapot ritka. A TE incidenciája az átlag gyermeknépességben 1:100 000 nagyságrendű (2). Hasonló gyakorisággal észlelünk neoplastikus betegségeket gyermekkorban (3). Ezzel szemben csaknem három nagyságrenddel gyakoribb (1:100) a TE-s események incidenciája gyermekkori rosszindulatú daganatbetegségekhez

társulva (4). A 7-10%-ra becsülhető prevalencia is gyakoribb, mint a hasonló egészséges korcsoportban (5). A gyermekkori neoplasia-asszociált TE tehát a gyermekkori daganatbetegség egyik fontos komorbiditási tényezője, amely a daganatbetegségben szenvedő gyermekek halálához is hozzájárul (2, 6, 7). A két ritka betegség véletlenszerű egybeesését nagyságrendekkel meghaladó tényleges előfordulási gyakoriság arra utal, hogy a daganatbetegség, annak kezelése és az ebben a betegcsoportban bekövetkező TE-s események között ok-okozati

kapcsolat áll fenn. Jelen közlemény a lehetséges okok felderítésére, a megelőzés és kezelés lehetőségeinek áttekintésére vállalkozik (1. táblázat). „Modellbetegségként” különös figyelmet fordítunk a gyermekkor leggyakoribb neoplastikus kórfolyamatára, az akut lymphoblastos leukémiára (ALL).

A ROSSZINDULATÚ ALAPBETEGSÉGGEL ÖSSZEFÜGGŐ TÉNYEZŐK

A TE-s események eltérő gyakorisággal társulnak egyes daganatfélésekkel

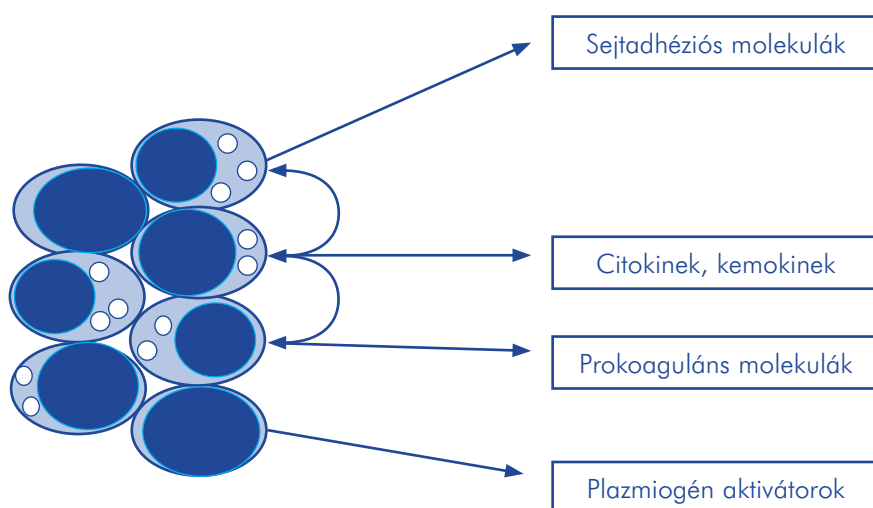
hez. Gyermekkorban éppúgy, mint felnőttkorban, TE-s események onkohematológiai betegségekben fordulnak elő a leggyakrabban. Kiemelkedően magas a szimptomás és aszimptomás TE akut promyelocytás leukémiában (APL) és ALL-ben (8, 9, 10).

A szolid tumorok tekintetében jelentős különbségek mutatkoznak a gyermekek és a felnőttek között. Amíg a felnőttek körében kiemelkedően magas a központi idegrendszeri (CNS) daganatokkal társuló TE, addig gyermekkorban kifejezetten ritka, annak ellenére, hogy ebben az életkorban ez a leggyakoribb lokalizációjú szolid tumorféleség (10, 11). Sarcomák esetében fordított a helyzet: a gyermekkori ALL-hez hasonló, egyes intézetekben azt megelőző gyakoriságú a TE-s események jelentkezése sarcomás betegekben, míg ez a társulás felnőttkorban kifejezetten ritka. Kiemelkedő a TE kockázata a Ewing sarcomacsalád tumoraiiban (ESFT). Fokozza a TE kockázatát az áttétes betegség (11). Utóbbi esetekben a trombózis kialakulásához az áttétmentes esetekhez képest a nagyobb tumortömeg vénás keringési zavart okozó hatása is hozzájárul. Sarcomákban is, Hodgkinlymphomában is főként mellúri lokalizáció esetében lép fel, jellemzően a felső végtagok vagy a fej-nyak tájék vénás rendszerének trombózisa (10–12). Gyermekkori csírasejtes daganatok elsővonalbeli kezelése során a nagy retroperitonealis nyirokcsomók azonosíthatók kockázati tényezőként (13). A vénás hálózat kompressziója mellett keringési zavart idéz elő, és ezáltal trombózishoz vezethet a különösen Wilms-tumor, neuroblastoma és hepatoblastoma esetén gyakori érinvázió (7). A keringési zavart nemcsak a vénás stasis, hanem a mikrocirkuláció akadályozottsága is előidézhetheti. Így akut leukémiában trombózis léphet fel hyperleukocytosis szindróma esetén, vagy extrém magas fehérvérsejtszám hiányában is nagyméretű, nehezen deformálható blastsejtekkel jellemzett AML M4, M5-ben (8, 14). Prokoaguláns aktivitást közvetíthetnek daganateredetű sejtes elemek, sejtrészecskék és szolubilis molekulák. Kockázati tényező a keringő blastsejtek jelenléte akut leukémiában (15, 16). Prokoaguláns

1. TÁBLÁZAT: TROMBÓZISRA HAJLAMOSÍTÓ TÉNYEZŐK GYERMEKKORI NEOPLASZTIKUS BETEGSÉGEKBE

A DAGANATOS BETEGSÉGGEL ÖSSZEFÜGGŐ TÉNYEZŐK	A DAGANATOS BETEGGEL ÖSSZEFÜGGŐ TÉNYEZŐK	A DAGANATELLENES KEZELÉSELLEL ÖSSZEFÜGGŐ TÉNYEZŐK
A NEOPLASZTIKUS BETEGSÉG TÍPUSA	ÉLETKOR	A DAGANATELLENES KEZELÉSBEN ALKALMAZOTT GYÓGYSZEREK PROKOAGULÁNS HATÁSAI
A DAGANAT ÁLTAL ELŐIDÉZETT VÉNÁS ÉS MIKROCIRKULÁCIÓS KERINGÉSI ZAVAR	NEM	CENTRÁLIS VÉNAKANÜLŐK
DAGANATSEJTEK ÉS SEJTRAGMENTUMOK A KERINGŐ VÉRBE	ÖRÖKLETES ÉS SZERZETT PROKOAGULÁNS ELTÉRÉSEK	
A NEOPLASZTIKUSAN ELFAJULT SEJTEK ÁLTAL KIFEJEZETT ÉS ELVÁLASZTOTT PROKOAGULÁNS TÉNYEZŐK		

1. ÁBRA: A NEOPLASZTIKUSAN ELFAJULT SEJTEK PROKOAGULÁNS AKTIVITÁSÚ MOLEKULÁKAT FEJEZNEK KI ÉS VÁLASZTANAK EL. A KETTŐS NYÍL AUTOKRIN SERKENTŐ MECHANIZMUSOKAT JELÖL.



aktivitású mikropartikulumok kerülnek a keringésbe APL-ben (17). Plazminogénaktivátor-inhibitor (PAI-1) fokozott átmeneti kifejeződését észlelték gyermekkori csontdaganatokban, emelkedett plazmaszinteket határoztak meg ALL-hez társuló sinusoid obstrukciós szindrómában (18, 19). Leukémiasejtek TNF- α - és IL-1 β -szekréciója útján, autokrin mechanizmussal fokozzák a blastsejtek sejtadhéziós molekuláinak kifejeződését, endothelsejtek aktiválódását, a blastsejtek kitapadását az aktivált endothelfelszínhez, ezáltal trombo-genitásukat (1. ábra) (20). További trombogén tényező, hogy az endothelsejtek tumoreredetű TNF- α és IL-1 β által közvetített aktivációja a sejtadhéziós molekulák mellett fokozza a szöveti faktor (TF) kifejeződését, és csökkenti a trombo-modulin exp-resszióját (5).

A BETEGGEL ÖSSZEFÜGGŐ HAJLAMOSÍTÓ TÉNYEZŐK

A daganatos és leukémiás gyermekbetegekkel összefüggésben egyöntetű megfigyelés szerint a TE-s események csecsemőkorú betegekben, majd azon túl az életkor növekedésével párhuzamosan szaporodnak (21). A fiúk aránya meghaladja a lányokét (22). A thrombophilia, vagyis a beteg örökletes prokoaguláns konstitúciója, illetőleg a szerzett prokoaguláns tényezők kóroki szerepe tekintetében megoszlanak a szakvélemények. Gyermekkori szolid tumorokat, illetőleg hematológiai malignitásokat vizsgáló tanulmányok jelentős hányada nem találta halmozottnak a thrombophilával terhelt betegek arányát a daganatos csoportban az átlagnépességhez képest. Nem volt a várokozásán felül magasabb a thrombo-

philiás, illetőleg szerzett protrombotikus állapotok aránya manifeszt TE-s történéssel terhelt daganatbetegekben sem (2, 15, 23, 24). Német, olasz és izraeli szerzők észleltek pozitív korrelációt BFM-protokoll szerint kezelt ALL-s gyermek betegekben a thrombophiliás tényezők jelenléte és TE-s epizódok bekövetkezése között (22, 25, 26). Valószínűsíthető a thrombophilia és a terápiás környezet kölcsönhatása. Halmozott a veleszületett és szerzett protrombotikus tényezőkkel terhelt gyermekek száma azok között a daganatos betegek, főként leukémiás gyermekek között, akik esetében a TE-s esemény társuló kiváltó okaként olyan terápiás kockázati tényezők igazolhatók, mint a centrális vénás katéter (CVC) viselése, L-aszparagináz- (L-Asp-) és kortikoszteroid- (CS-) kezelés, valamint súlyos, társuló infekció, immobilizáció, műtéti beavatkozások (24, 27–30). A „klasszikus” örökletes thrombophiliás állapotok mellett a nem O-s vércsoporttípusok jelenléte és a TE-s események halmozódása között talált szignifikáns összefüggést egy daganatbeteg gyermekek között végzett kanadai tanulmány (31). Jelen álláspont szerint a thrombophilia szisztematikus szűrésének nincs értelme gyermekkori daganatbetegek körében, ám több lehetséges kockázati tényező együttes fennállása, illetőleg rekuráló TE esetén indokolt az örökletes és szerzett prokoaguláns tényezők jelenlétének vizsgálata (5, 7).

A DAGANATELLENES KEZELÉssel ÖSSZEFÜGGŐ HAJLAMOSÍTÓ TÉNYEZŐK

A szolid tumoros és leukémiás betegségek kezelésében alkalmazott gyógyszerek többféle mechanizmussal emelik a TE kockázatát. Az infekció szerepét a betegeredetű tényezők között már említettük. Annak kockázatát fokozzák a citosztatikus kezelés myelo- és immunszuppresszív mellékhatásai. További közvetett mechanizmus a daganatellenes szerek apoptosist előidéző hatása, amelynek során aktiválódik a szöveti faktor, és kifejeződése fokozódik a pusztuló daganatsejtek felszínén (32). Jelentős a száma azoknak a daganatellenes szereknek, amelyek endothelkárosodást okoznak, és ezáltal vezet-

nek TE-szövődményhez. A vaszkuláris endothelialis növekedési faktor (VEGF) inhibitorai vérzéses és trombózisos történéseket egyaránt előidézhetnek (8). Elsősorban az endothelsejtek struktúrális és funkcionális károsításán alapul az antraciklinek és a vinblastin protrombotikus hatása (33). A platina-vegyületek, elsősorban a cisplatin az endotheldiszfunkció okozása mellett a vérlemezkéket is aktiválja (34). A metotrexát a folátdepláció révén gátolja a homocisztein metilációját. A következők emelkedő homociszteinszint emeli a trombóziskockázatot (35). A csupatransz-retinsav (all trans retinoic acid, ATRA) ritkán, a retinsavsindrómától függetlenül okozhat – jellemzően súlyos – trombózist, amely többnyire az ATRA-kezelés 1-3. hetében következik be (36). ATRA-kezeléssel összefüggésben trombotikus microangiopathia előfordulását is közölték (37). TE-s eseményekhez vezethetnek az adjuváns kezelésként alkalmazott citokinek, az eritropoetin és G-CSF- (granulocyte colony-stimulating factor, granulocitakoloniasztimuláló faktor) készítmények (8). A daganatellenes gyógyszerek között az L-Asp-nak és a CS-készítményeknek van a legerőteljesebb protrombotikus hatásuk. Mindkét gyógyszerfelhasználás fokozza a protrombotikus, és csökkenti a természetes antikoaguláns molekulák, elsősorban az antitrombin (AT) koncentrációját a keringésben (7).

Magasabb a TE előfordulása az L-Asp- és a CS-készítmények egyidejű alkalmazása esetén, szemben azokkal a protokollokkal, amelyek időben elkülönítve alkalmazzák a kétféle készítményt (2). A CS-ek között a BFM egy munkacsoportja kisebbnek találta a TE kockázatát a prednizolonnal szemben dexametazonnal kezelt gyermekek csoportjában (38). Más terápiás protokollok esetében nem volt megfigyelhető lényeges különbség a kétféle CS-készítmény trombotikus hatása között (22, 23).

Az egyes L-Asp-készítménytípusok között nem mutatkozik jelentős eltérés a tromboembóliás szövődmények gyakoriságát illetően (23, 39).

A legszármottevőbb, kezeléssel összefüggő tényező a CVC-k egyre általánosabb használata. Alkalmazásuk vénás keringési zavart, stasist okozhat. Károsíthatják a környező endothel-

szín integritását. Kanülfertőzés esetén az infekció több módon is hozzájárul a protrombotikus hatáshoz. Megfordítva: a kanültrombózis hajlamosít az eszköz okklúziójára, kanülfertőzés kialakulására, ami által önröntő kör alakulhat ki. A kanültrombózisok többnyire tünetmentesek, de a kanül lumenéből kilépve, a környező nagyvénát részlegesen vagy teljesen kitöltve súlyos akut és késői tünetekhez, szövődményekhez vezethetnek. Okozhatnak rekuráló trombózist, posztrombotikus szindrómát, tüdőembóliát, de előidézhetik a beteg halálát is (2, 35).

ALL-ben az aszimptomás TE-s események mintegy 60%-a, a szupradiafragmatikus trombózisok több mint 90%-a CVC használata mellett következik be (24).

A CVC-típusok közül a perifériás kanülok nagyobb kockázattal járnak, mint a belső kanülok (7). Közülük a tunnellált kanülok TE-rizikója meghaladja a port típusú kanülokét (40). Kanülviselés mellett bekövetkező TE esetében többnyire egy vagy több további társuló kockázati tényező is azonosítható (2, 29).

TE-S SZÖVŐDMÉNY GYERMEKKORI ALL-BEN

Az ALL a gyermekkor leggyakoribb neoplasztikus betegsége, egyúttal a ritka APL mellett a TE-s eseményekkel leggyakrabban terhelt állapot. A pros és antikoaguláns tényezők egyensúlyának megbomlása már a kezelés megkezdése előtt kimutatható (41).

Szimptomás TE az esetek 1-16%-ában következik be. A retrombózisiráta mintegy 5%. Az aszimptomás TE aránya meghaladhatja a 70%-ot. A TE-s események incidenciája az életkorral növekszik. A thrombus leggyakrabban a központi idegrendszerben, többnyire a vénás sinusokban képződik (~40-55%). Ezt követik gyakoriságban a vena subclavia, illetőleg egyéb felső végtagi vénák (~25-45%). Kicsit ritkább az infradiafragmatikus lokalizáció (~25-30%). A többszörös lokalizációjú trombózis aránya mintegy 12%, a tüdőembóliáé (PE) 15% (23, 24, 35, 42). Egy skandináv, a gyermekkori mellett fiatal felnőttek eseteit is felölelő klinikai vizsgálat során az ALL-ben elhunytak 0,67%-ában találtak trombózist vagy PE-t. A TE-s esemény

0,28%-ban képezte a halálokokot. Noha a TE-s események gyakoribbak voltak a fiatal felnőttek és a serdülők korcsoportjában, mint a 15 év alatti gyermekkorban, a TE letalitása a gyermekkorú populációban volt nagyobb (24).

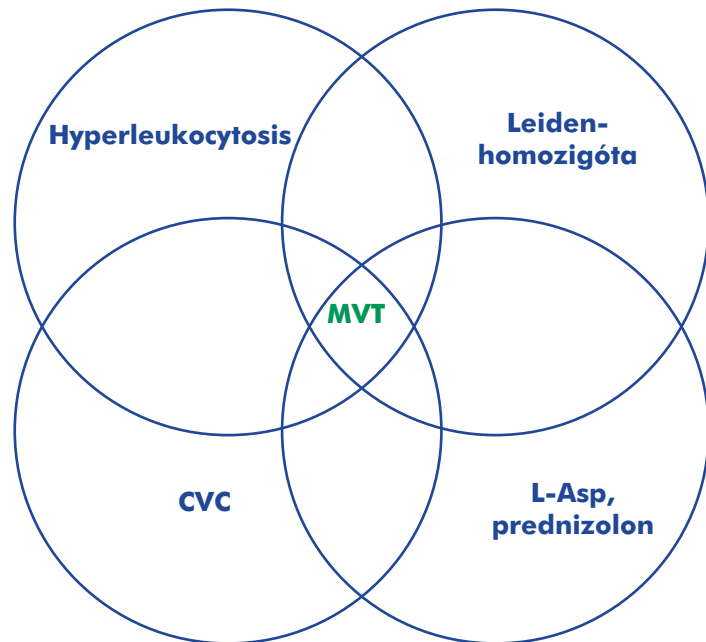
A TE jellemzően nem az ALL kóriszálásával egy időben, és nem is a kezelés első napjaiban következik be. Fellépése jellegzetesen egybeesik az L-Asp-kezelés szakaszával. Ez a gyermekkorú ALL-protokollok többségének megfelelően az indukciós terápia ideje. Ám azon kezelési protokollok esetén, mint a skandináv NOPHO csoport és a Dana Farber Cancer Institute protokollja, amelyek az indukció után vezetnek be az L-Asp-kezelést, a TE-s események a konszolidáció szakasza alatt halmozódnak (24, 39).

Az egyéb azonosított hajlamosító tényezőket, így a CVC-k használatát, a CS- és az antraciklin-kezelések szerepét, a hyperleukocytosis és a keringő blastsejtek jelenlétét, a nagy mediastinalis masszát, jelentősen nagyobb nyirokcsomókat és a nem 0 vércsoportok protrombotikus hatását már tárgyaltuk. A többszörös hajlamosító tényezők kóros szerepét példázza egy, az intézményünkben kezelt 7 éves fiúgyermek, akinek kiindulási fehérvérsejtszáma 320 G/l volt. A hyperleukocytosis szindróma megelőzése érdekében kétoldali, a vena femoralisba helyezett kanülön át leukapheresist végeztünk. A beavatkozással párhuzamosan megkezdtük az indukciós kezelést, amelynek keretében öt napon át emelkedő, majd 60 mg/m²/nap fix dózisban prednizolont, a kezelés 8. napján vincristint és daunorubicint, a 12. napján *E. coli* L-Asp-t kapott, majd két nappal ezután észleltük a kiterjedt, jobb oldali alsó végtagi mélyvénás trombózist. Az időközben elkészült laboratóriumi vizsgálat FV_{Leiden}-mutációt igazolt homozigóta formában (2. ábra).

MEGELŐZÉS ÉS KEZELÉS

Kevés ajánlás és irányelv segíti a gyermekkorú daganatbetegségekkel társuló TE ellátását és megelőzését. Az American College of Chest Physicians átfogó gyermekkorú trombozisos-ajánlása legalább 3 hónapig vagy rekanalizációig terápiai dózissal, kis molekulatömegű heparinnal (LMWH) végzett keze-

2. ÁBRA: TÖBB KOCKÁZATI TÉNYEZŐ EGYBEESÉSE ÁLTAL ELŐIDÉZETT MÉLYVÉNÁS TROMBÓZIS ALL-ES FIÚGYERMEKBN



Rövidítések

CVC=centrális vénás kanül; **L-Asp**=L-aszparagináz; **MVT**=mélyvénás trombózis

lést javasol, amelyet a daganatellenes kezelés befejezéséig, CVC-asszociált TE esetén az eszköz eltávolításáig tromboprofilaxisnak (PPX) kell követnie (44). Hasonló a brit gyermekonkológiai központok gyakorlata. Általánosan elterjedt az anti-FXa ellenőrzése az LMWH-kezelés bevezetése után. A terápiás dózissal LMWH adását kanültrombózis esetén 6 hétig-3 hónapig, sinus venosus trombózis esetén 3-6 hónapig folytatják (45). A NOPHO munkacsoport megfigyelése szerint a tromboziskezeléshez 3%-ban társult súlyos, de nem fatális vérzéses szövődés.

A gyermekkorú daganatasszociált TE ellátása kezdeti lépéseinek ajánlása meglehetősen magabiztos. Ugyanakkor néhány kérdés nyitott. Egyedi elbírálás alapján kell kezelni a sinus venosus agyvérzéssel társuló trombozist. Nem egységes az álláspont, hogy L-Asp-kezeléssel összefüggő TE-epizód(ok) esetén el kell-e hagyni, illetőleg mikor lehet elhagyni, lehet-e, és mikor lehet újraindítani az L-Asp adását. Egyes ajánlások az AT-szint korrekciójának szükségességére is felhívják a figyelmet (5).

Nincs egységes ajánlás arra vonatkozólag, hogy pontosan kiket érdemes, és kiket kell szűrni thrombophilára, szerzett prokoaguláns tényezők meglétére.

A legkevésbé a primer és szekunder tromboprofilaxissal kapcsolatos álláspontok a kiforrottak. A friss fagyasztott plazma és a krioprecipitátum pótlása nem tartható hatékony megelőzésnek, bár magas kockázatú ALL-ben költséghatékony eljárásnak bizonyulhat (46).

A Prophylactic Antithrombin Replacement in Kids with ALL Treated with L-Asp (PARKAA) elnevezésű klinikai tanulmány statisztikailag nem szignifikáns, de klinikailag releváns, kedvező trendet igazolt az antitrombin- (AT-) pótlás TE-megelőző hatása tekintetében (47).

A THROMBOTECT randomizált klinikai vizsgálat az AIEOP-BFM-protokoll indukciós terápiás szakasza alatt kezelt gyermekek három csoportját tanulmányozta. A teljes vizsgálati csoportban csaknem általános volt a CVC-használat (94%). A kontrollcsoportot azok a gyermekek képezték, akik esetében csupán a CVC profilaktikus anticoagulálását végezték nem frakcionált heparinnal (UFH; 2 NE/ttkg az infúziók adásával egyidejűleg). A két terápiás csoport közül az egyikben a betegek 80-100 NE/ttkg enoxaparinat kaptak megfelelő feltételek és az anti-Xa aktivitásának ellenőrzése mellett. A harmadik csoportban AT-szupplementációval 80% fölé korrigálták az AT-aktivitást

az L-Asp kezelések előtt. A TE incidenciája a teljes csoportban 4,4% volt, amely szembeszökő különbséget mutatott a <6 évesek, 6-9 évesek és ≥10 évesek korcsoportjai között, az életkorral párhuzamosan növekedve. A TE-s események döntően a CVC környezetében léptek fel, többségükben az indukciós kezelés 9-36. napja, kisebb hányadukban az indukciós kezelés második, korai intenzifikációs szakasza alatt. A <6 évesek korcsoportjának kivételével szignifikáns tromboprofilaktikus hatást találtak az enoxaparin- és az AT-csoportban a kontrollcsoporthoz képest. Jelentős volt a sc. alkalmazás miatt az enoxaparin-PPX elutasításának az aránya (30). Utóbbi tény is rámutat arra, hogy jelentős igény van az orális antikoagulációs PPX-re. Erre a direkt orális antikoagulánsok gyermekonkológiai alkalmazásának közeljövőben várható törzskönyvezése kínálhat lehetőséget (48). A kanülviselés egyre általánosabb alkalmazásának gyakorlata miatt

érdemes külön kitérnünk a CVC-asszociált TE ellátására. A korábban említett ACCP-ajánlás és a brit gyakorlat tapasztalatai szerint legalább 3 hónapos LMWH kezelés szükséges. Az intravenás eszköz eltávolítása nem feltétlenül szükséges, ha alkalmazására továbbra is szükség van, jól átjárható, és megfelelő pozícióban van. Ha a CVC eltávolításáról döntünk, akkor a beavatkozás előtt 2-5 napos LMWH-kezelés szükséges. A kanül átjárhatóságának helyreállítása céljából bevezetett trombolitikus kezelés általánosan nem ajánlható, de életet vagy végtagot veszélyeztető TE-s esemény kapcsán alkalmazása mérlegelendő (5). Az olasz AIEOP munkacsoport a trombóliseredetű kanülezáródás oldására annak 15-60 perces feltöltését javasolja 1 mg/ml töménységű rt-PA oldattal (49). Ugyancsak nem javasolható általánosan a thrombophilia irányú kivizsgálás CVC-asszociált TE esetén (5).

ÖSSZEGRÉS

A gyermekkori leukémia és szolid tumoros betegségek jelenleg 80% körüli arányban gyógyíthatók. Ezért különös figyelmet érdemel a daganatbetegség, illetőleg a daganatellenes kezelés egy gyakori és súlyos szövődményeként fellépő TE. A trombólis bekövetkezésének kockázatát az alapbetegséggel, a beteggel és a gyógykezeléssel összefüggő tényezők fokozhatják, amelyek általában együttesen fellépve vezetnek a TE-s eseményhez. Az aszimptomás TE incidenciája jelentősen meghaladja a klinikai tünetekkel kísért esetekét, ami felhívja a figyelmet az éberség, a TE aktív keresésének a fontosságára. A hajlamosító tényezők ismeretében kell felkészülnünk a lehetséges megelőzésre, és megtennünk a megfelelő lépéseket a szövődmény elhárítására.

Köszönetnyilvánítás

A kiváló technikai segítségért köszönetemet fejezem ki Göncziné Kiss Juditnak.

IRODALOM

- Laffan M, Westcott G. Specific treatment for cancer-associated thrombosis. *Future Oncol* 2015 Nov; 11(22): 3061–3. doi: 10.2217/fon.15.247.
- Piovesan D, Attard C, Monagle P, et al. Epidemiology of venous thrombosis in children with cancer. *Thromb Haemost* 2014 Jun; 111(6): 1015–21. doi: 10.1160/TH13-10-0827.
- Atun R, Bhakta N, Denburg A, et al. Sustainable care for children with cancer: a Lancet Oncology Commission. *Lancet Oncol* 2020 Apr; 21(4): e185–e224. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30022-X.
- Wiernikowski JT, Athale UH. Thromboembolic complications in children with cancer. *Thromb Res* 2006; 118(1): 137–52. doi: 10.1016/j.thromres.2005.06.004.
- Bordbar M, Karimi M, Shakibazad N. Thrombosis in pediatric malignancy: a review and future perspectives with focus on management. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2018 Nov; 29(7): 596–601. doi: 10.1097/MBC.0000000000000772.
- Walker AJ, Grainge MJ, Card TR, et al. Venous thromboembolism in children with cancer – a population-based cohort study. *Thromb Res* 2014 Mar; 133(3): 340–4. doi: 10.1016/j.thromres.2013.12.021.
- Barg AA, Kenet G. Cancer-associated thrombosis in pediatric patients. *Thromb Res* 2020 Jul; 191 Suppl 1: S22–S25. doi: 10.1016/S0049-3848(20)30392-3.
- Kwaan HC. Double hazard of thrombophilia and bleeding in leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007; 151–7. doi: 10.1182/asheducation-2007.1.151.
- Rashidi A, Silverberg ML, Conkling PR, et al. Thrombosis in acute promyelocytic leukemia. *Thromb Res* 2013 Apr; 131(4): 281–9. doi: 10.1016/j.thromres.2012.11.024.
- Athale U, Siciliano S, Thabane L, et al. Epidemiology and clinical risk factors predisposing to thromboembolism in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2008 Dec; 51(6): 792–7. doi: 10.1002/pbc.21734.
- Kayser-Gatchalian MC, Kayser K. Thrombosis and intracranial tumors. *J Neurol* 1975 Jul 2; 209(3): 217–24. doi: 10.1007/BF00312543. PMID: 51062.
- Schönning A, Karlén J, Frisk T, et al. Venous thrombosis in children and adolescents with Hodgkin lymphoma in Sweden. *Thromb Res* 2017 Apr; 152: 64–68. doi: 10.1016/j.thromres.2017.02.011.
- Tran B, Ruiz-Morales JM, Gonzalez-Billalabeitia E, et al. Large retroperitoneal lymphadenopathy and increased risk of venous thromboembolism in patients receiving first-line chemotherapy for metastatic germ cell tumors: A study by the global germ cell cancer group (G3). *Cancer Med* 2020 Jan; 9(1): 116–124. doi: 10.1002/cam4.2674. Epub 2019 Nov 12.
- Abla O, Angelini P, Di Giuseppe G, et al. Early Complications of Hyperleukocytosis and Leukapheresis in Childhood Acute Leukemias. *J Pediatr Hematol Oncol* 2016 Mar; 38(2): 111–7. doi: 10.1097/MPH.0000000000000490.
- Athale UH, Mizrahi T, Laverdière C, et al. Impact of baseline clinical and laboratory features on the risk of thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia: A prospective evaluation. *Pediatr Blood Cancer* 2018 May; 65(5): e26938. doi: 10.1002/pbc.26938.
- Elice F, Rodeghiero F. Hematologic malignancies and thrombosis. *Thromb Res* 2012 Mar; 129(3): 360–6. doi: 10.1016/j.thromres.2011.11.034.
- Kwaan HC, Rego EM. Role of microparticles in the hemostatic dysfunction in acute promyelocytic leukemia. *Semin Thromb Hemost* 2010 Nov; 36(8): 917–24.
- Nowak-Göttl U, Münchow N, Klippel U, et al. The course of fibrinolytic proteins in children with malignant bone tumours. *Eur J Pediatr* 1999 Dec; 158 Suppl 3: S151–3. doi: 10.1007/pl00014343.
- Mauro M, Saggiatoro G, Sartori MT, et al. Venocclusive disease due to chemotherapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia is associated with increased levels of plasminogen-activator inhibitor-1. *Pediatr Blood Cancer* 2018 Jun; 65(6): e26963. doi: 10.1002/pbc.26963.
- Stucki A, Rivier AS, Gikic M, et al. Endothelial cell activation by myeloblasts: molecular mechanisms of leukostasis and leukemic cell dissemination. *Blood* 2001 Apr 1; 97(7): 2121–9. doi: 10.1182/blood.v97.7.2121.
- Pelland-Marcotte MC, Pole JD, Kulkarni K, et al. Thromboembolism Incidence and Risk Factors in Children with Cancer: A Population-Based Cohort Study. *Thromb Haemost* 2018 Sep; 118(9): 1646–1655. doi: 10.1055/s-0038-1668543.
- Santoro N, Colombini A, Silvestri D, et al. Screening for coagulopathy and identification of children with acute lymphoblastic leukemia at a higher risk of symptomatic venous thrombosis: an AIEOP experience. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013 Jul; 35(5): 348–55. doi: 10.1097/MPH.0b013e31828dc614.

A további irodalom megtalálható a szerkesztőségben és a metabolizmusonline.hu oldalon.