

I Determinanti Clinici del Rischio Emorragico in Oncologia

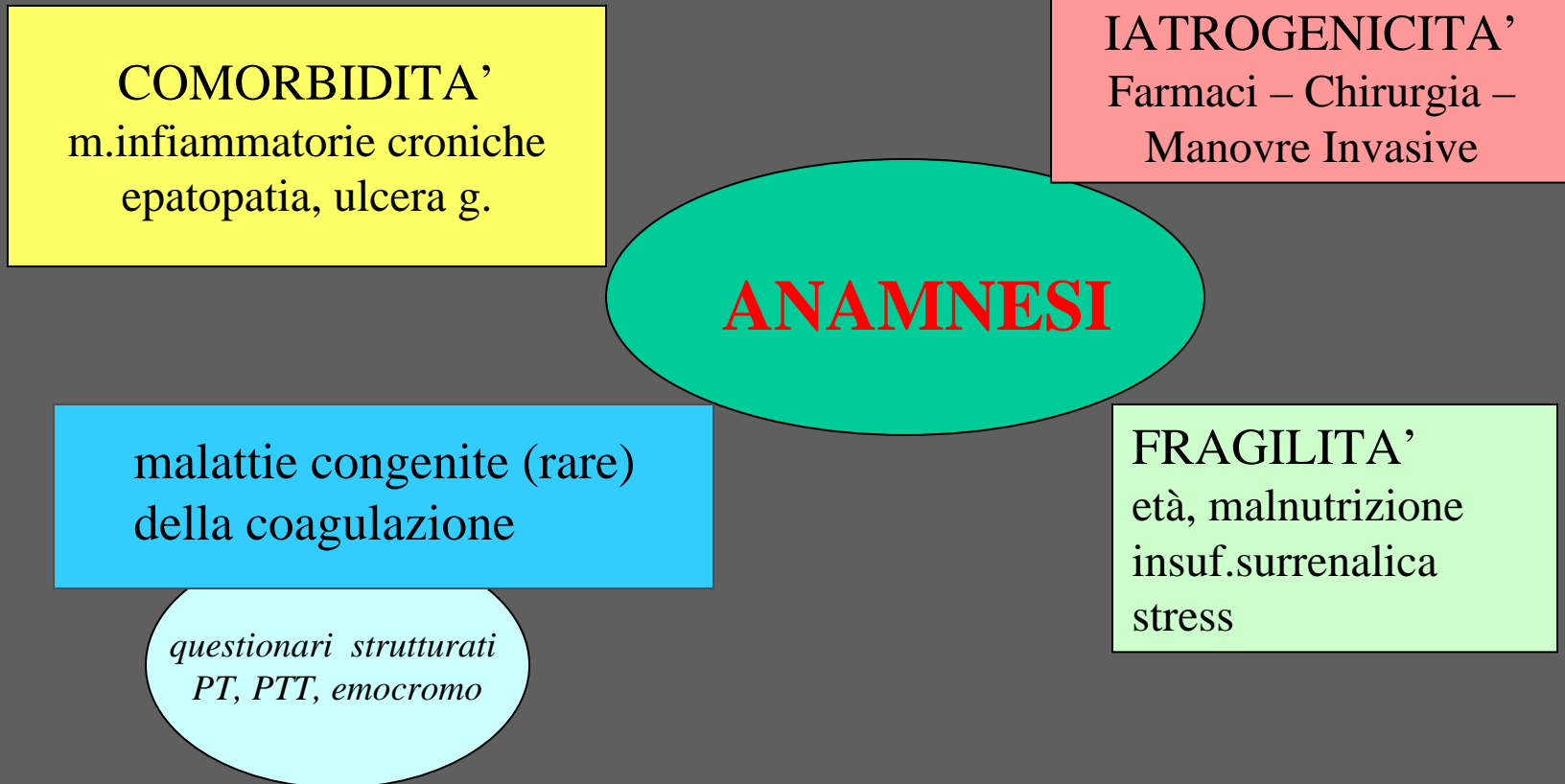
Lilj Uziel

U.O. Oncologia – Ospedale S.Paolo- Milano

Sistematica

- Caratteristiche del paziente
- Caratteristiche del tumore
- Caratteristiche della terapia

Caratteristiche del paziente



Obbiettività

Epistassi , gengivorragia, ecchimosi ed ematomi con trauma minimo e sanguinamento mucoso

piastrinopenia/patia

Ematomi sottocutanei, intramuscolari

carezza o inibitori di fattori della coagulazione

Sanguinamento protratto dalle sedi di puntura venosa

DIC

Caratteristiche del Tumore

SEDE dell'emorragia

- Esterna : **gastroenterico, vie aeree, vie urinarie**
- Interna: **douglas – pleura – cerebrale — peritoneo – milza (*emocromo !*)**
- Intratumorale: **sarcomi e melanomi**

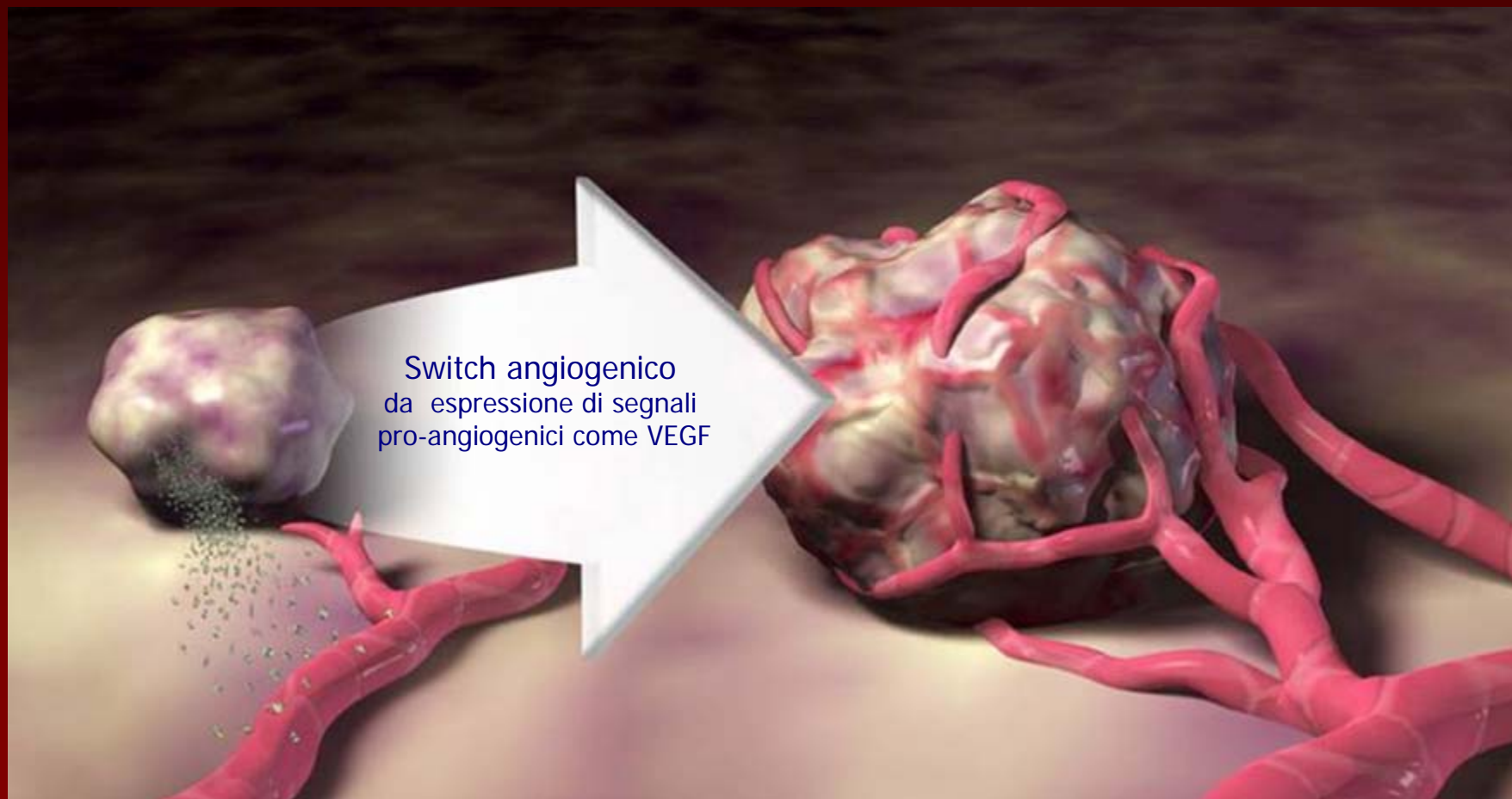
Caratteristiche del Tumore

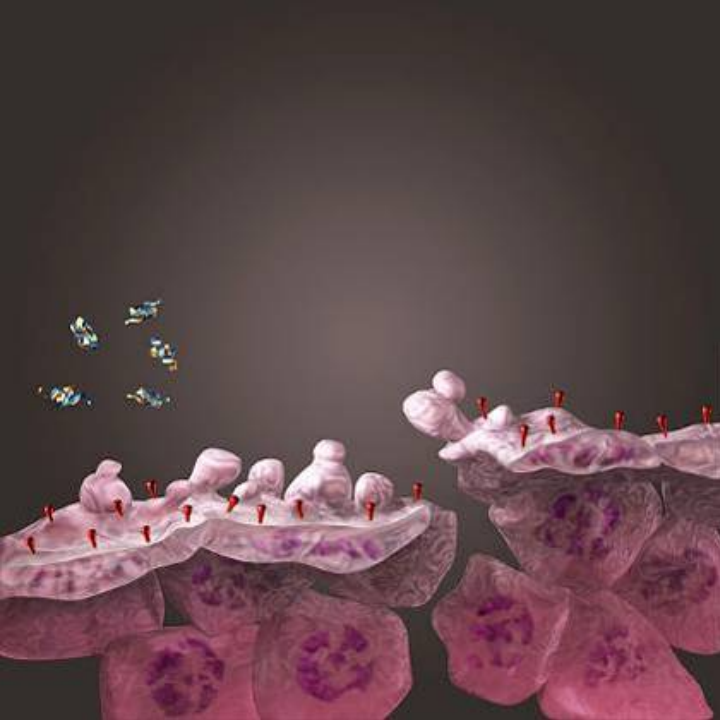
Tumori Solidi

- **Friabili** esofitici polmonari
- **Azione erosiva sui vasi** Pancreas, Stomaco



Molto vascolarizzati: es KAPOSI





aumentata permeabilità

- mesoteliomi
- Polmone
- pancreatici



generazione di **TROMBINA**

PIASTRINE

COAGULAZIONE INTRAVASCOLARE DISSEMINATA

FIBRINOLISI PRIMARIA

X

TROMBOSI MICROCIRCOLO

COAGULOPATIA DA CONSUMO

FIBRINOLISI SECONDARIA

X-DP

MOF

EMORRAGIA

Coagulopatia sistemica

- Leucemia Acuta
- Prostata
- mammella

Molti pz neoplastici mostrano Attivazione Subclinica della Coagulazione

PATOGENESI



Attività procoagulante

Infiammazione → citokine → proteolisi e fibrinolisi

Terapie citotossiche

Complicazioni infettive

Caratteristiche del tumore

Leucemie Acute

APL

Dal 57 al 93 (ATRA era) mortalità 65%
di cui 30% per emorragia.

o all'esordio o all'inizio della CT

2007 mortalità precoce 10%
ancora il 60% è per emorragia



Esordio

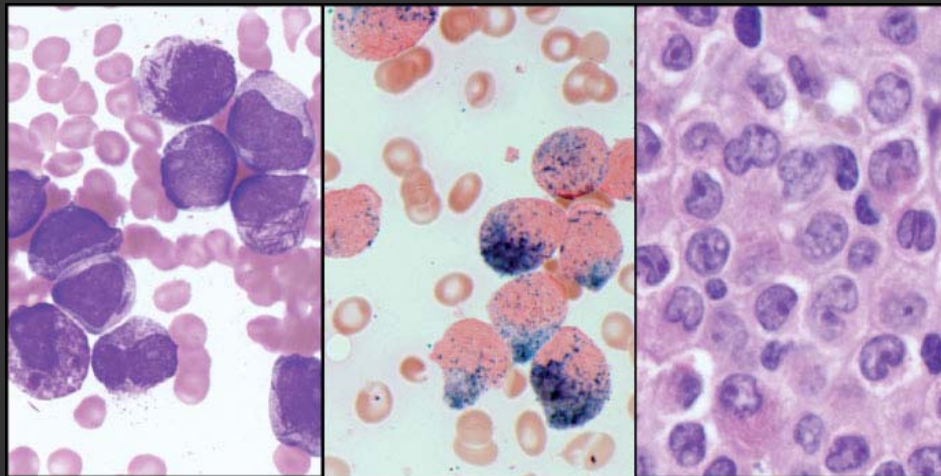
WBC 57.000, Hb 7.4,
pp14.000, FBg <60 mg/dL
PT 1.8, PTT 33 sec,
D-Dim 3.000 ng/ml

La gravità dell'emorragia correla con l'iperleucocitosi

Di solito:

Ipfibrinogenemia, elevati
FDPs e D-dimer,
allungamento PT and PTT

- Piastrinopenia da infiltrazione
- midollare



Proteolisi diretta di Fbg, vWF
e proteine procoagulanti

Fibrinolisi
espressione di annessina II,
rilascio di t-PA e u-PA

MM, WD (LDL) , Amilodosi Paraproteine

INIBITORI

- FVIII
- vWF

ANTICOAGULANTI ASPECIFICI

Ppenia autoimmune

Caratteristiche della terapia



chirurgia

chemioterapia

RT

CHIRURGIA

Su 2291 interventi 8.5% episodi emorragici

Fatali	3	0.13
Ecchimosi	109	4.8
Ematomi	68	3.0
Reintervento	11	0.48

Houry et al , Am.J.of Surgery '95

CHEMIOTERAPIA

IL DOPPIO RISCHIO

Molti farmaci vanno discussi sia che si parli
di rischio emorragico
che di rischio trombotico.

In genere quest'ultimo è prevalente

CHEMIOTERAPIA

**Su 1262 cicli di chemioterapia per T. Solidi e Linfomi
111 episodi di emorragia 9%**

Il rischio maggiore è rappresentato
dalla gravità e durata della piastrinopenia
e riguarda tutti i cicli che determinano citopenia

ATRA e ALP

Il sanguinamento è esacerbato dalla citolisi

aumentata elastasi plasmatica

Aumentati TNF- α e IL-1 β

Ridotti livelli di PAI-1

Trial	No. Pz.	% CR	% ED	% ED da Emorragia	% DFS/EFS
APL91	54	97	9	60	79
APL93	109	95	8	32	75
PETHEMA 04	227	90	11	67	90

Raccomandazioni per il trattamento della diatesi emorragica APL

- PFC e Crioprecipitato per mantenere Fbg >150 mg/dl
- Concentrati piastrinici per mantenere la conta piastrinica sopra a 50.000/ μ l
- “Il beneficio di eparina, ac.tranexamico, o altre terapie anticoagulanti/fibrinolitiche resta indeterminato e attende studi clinici”

Glucocorticoidi

- Dopo 5 gg di terapia con prednisone cala il Fibrinogeno
- Nelle terapie protratte, atrofia del connettivo di sostegno vascolare

TROMBOSI

15-25 % TAL/DES vs 5% TAL

L-Asparaginasi

- **Ridotta sintesi di proteine**

Diminuiti livelli di Fbg , FVII, FIX FX V e VIII
 α 2 macro , α 2 antipl

- **Piastrinopenia**

TROMBOSI

sono ridotti anche ATIII proteineC ed S , plasminogeno
alla sospensione del farmaco : VII e Fbg risalgono prima

CICLOFOSFAMIDE

cistite emorragica

DACARBAZNA

tossicità epatica

GEMCITABINA

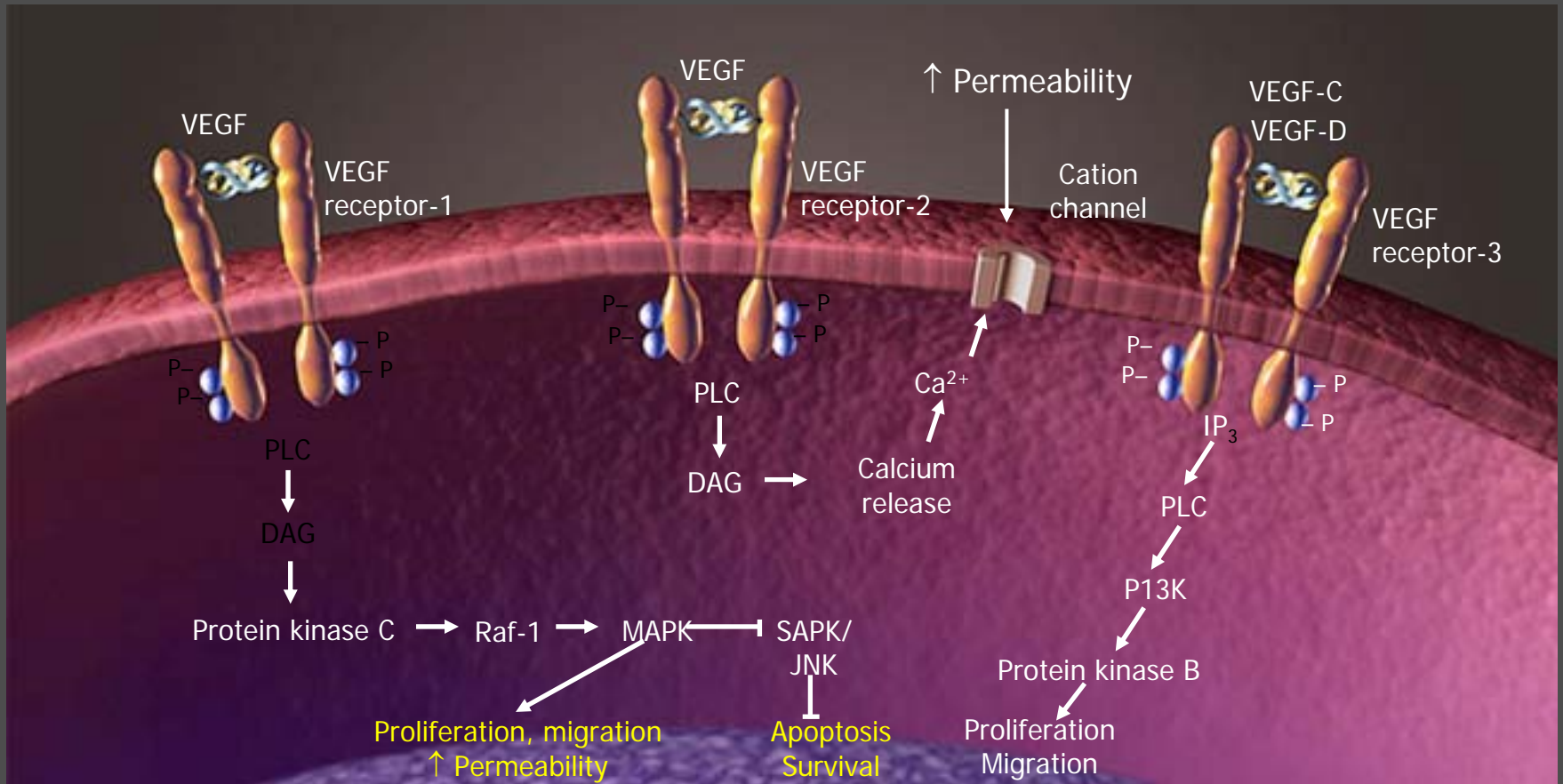
Inibitori dell'Angiogenesi

SORAFENIB

blocca l'espressione del recettore per VEGFR

Bevacizumab

Si lega direttamente a VEGFR



VEGF binding to VEGF receptor-2 activates a signalling cascade resulting in cellular effects

Anti – VEGF

interferiscono con tutte le funzioni endoteliali

Emorragia

Aumentata permeabilità

Trombomodulina

t-PA, u-PA

Espressione rc UK

Trombosi

Proliferazione – Migrazione

Rilascio vWF

Espressione TF

PAI-1

Adesione e attivazione
piastrinica

Terapia	N°pz	Tumore	Emorragie		Riferim. Bibliogr.	
			%	G		
Sunitinib	63	NSCLC	5		4-5	Socinsky 06
Sorafenib vs placebo	451	Rene	3 vs 2 15 vs 8	NS	3-4 1-2	Escudier 07
Bevacizumab + CT vs Placebo+ CT (IFL)	813	Colonretto M+	19 vs 16	NS	3-4	Hurwitz 04
Bevacizumab + CT vs Placebo+ CT	204	Colonretto M+	53		1-2	Kabbinavar 03
(5FU/LV)			5 vs 3	NS	3-4	Kabbinavar 05
Bevacizumab + CT vs Placebo + CT	98	NSCLC	16 vs 0		3-4	Johnson 04
CBDCA/TAX	878		4.4 vs 0.7		3-5	Sandler 06

G1-2 mucoso (epistassi) - G3-4 intrapolmonari , gastroent, cerebrali – G5 fatali

TROMBOSI
13-26% B+CT vs 9% solo CT

Avvertenze e precauzioni d'impiego

- Ipertensione (11%)
- Proteinuria (2%)
- Emorragia (3% *vs* 2,5%)
- Tromboembolismi arteriosi (4,5% *vs* 2%)
- Perforazione GI (<2%)
- Cicatrizzazione delle ferite (timing chirurgia)

Controindicazione: pazienti con metastasi del SNC non trattate

CASO CLINICO (1)

F.P. Uomo aa. 47 sovrappeso.

Hb 12 PT 0.9 PTT 1.15 piastrine 230.000

In profilassi con EBPM

Asportazione di adenocarcinoma del retto (T1 N0 M0)

Dalla 9° giornata proctorragia significativa e persistente

Hb 10.5 PT 1 PTT 1.25 pp 150.000 D-dim 400ng/ml

CASO CLINICO (1)

In 20a giornata esteso ematoma sottomuscolare toracico

Hb 8 PT 1.5 PTT 6.5 pp 120.000 D-dim 400

?

Tumore

?

Chirurgia

Eparina

Trasfusione

CASO CLINICO (1): laboratorio

Giornata	0	9a	20a
PT	0.9	1.0	1.5
aPTT	1.15	1.25	6.5
PLT	230000	180000	180000
XDP	-	400	400

CHE FARE ??

CASO CLINICO (1): laboratorio

MISCELA

PLASMA PAZIENTE (50%)

PLASMA NORMALE (50%)

Corregge : **carenza**

Non corregge: **inibitore**

Dopo miscela :

PT = 1.0

aPTT = 4.5

PRESENZA DI INIBITORE

FVIII titolo 1 : 3

CASO CLINICO (1): terapia

Desmopressina

F VIIa umano ricombinante

F VIII umano ricombinante

F VIII porcino estrattivo

Terapia immunosoppressiva (CTX, DTC, altro)

Management of Acute Hemorrhage in Hematologic Malignancies

Blood Component	Problem	Treatment
Platelets	Thrombocytopenia Platelet dysfunction Thrombocythemia	Transfuse platelets DDAVP; platelets Plateletpheresis
Clotting factors	Vitamin K deficiency Autoantibodies: FVIII, FIX von Willebrand factor Fibrinogen Hypo/dysfibrinogenemia DIC Hyperfibrinolysis Multiple Paraproteinemias	Vitamin K, oral or i.v. rFVIIa or FEIBA DDAVP, IVIg Cryoprecipitate Cryoprecipitate, platelets ϵ -Aminocaproic acid, tranexamic acid Plasmapheresis



