



FONDAZIONE IRCCS
ISTITUTO NAZIONALE
DEI TUMORI



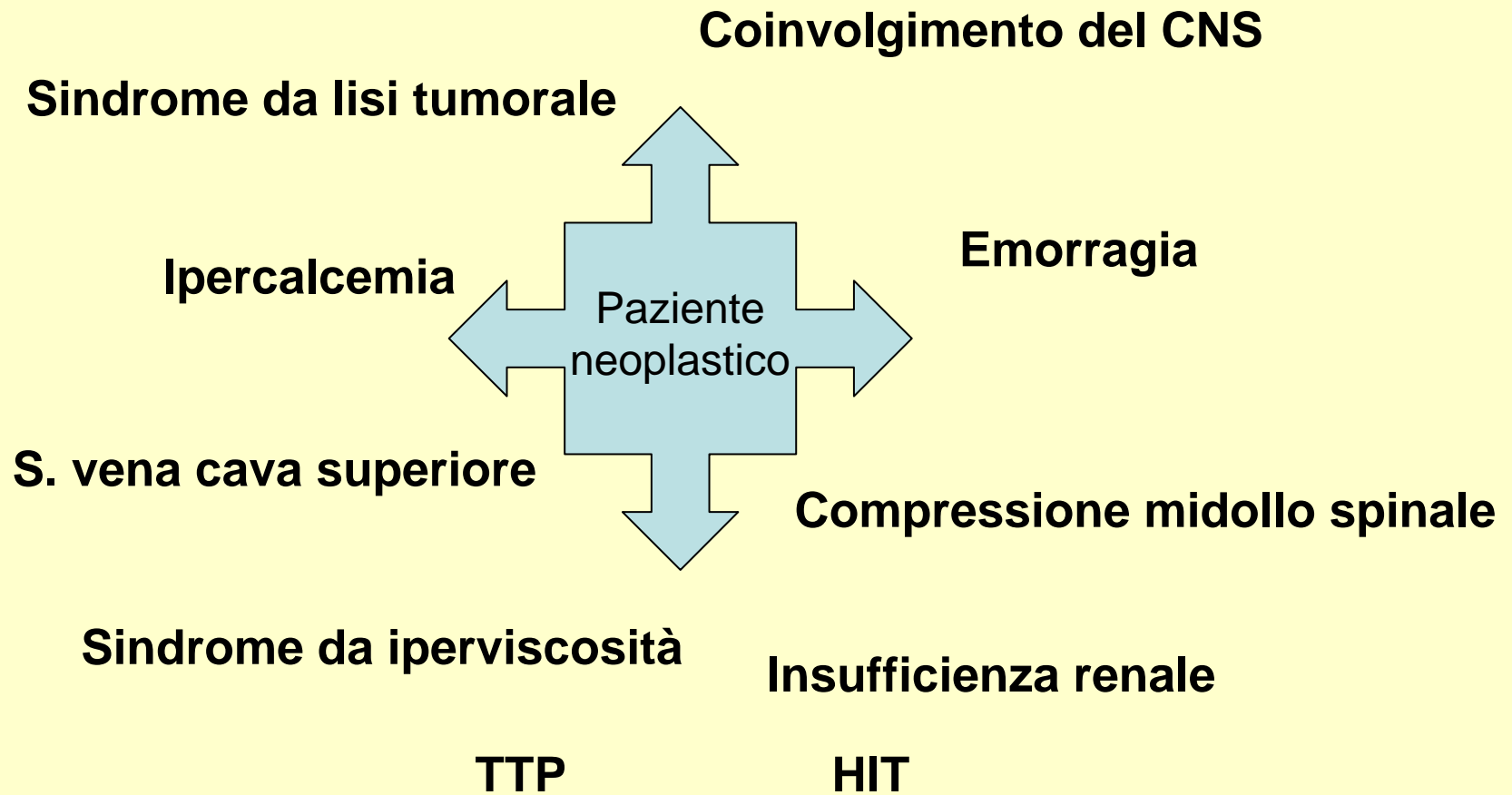
**COMPLICANZE EMORRAGICHE
E TROMBOTICHE IN ONCOLOGIA:
DIAGNOSI E TERAPIA
Milano, 26 e 27 novembre 2008**

**La gestione del paziente critico: il
punto di vista dell'ematologo**

Elena M. Faioni

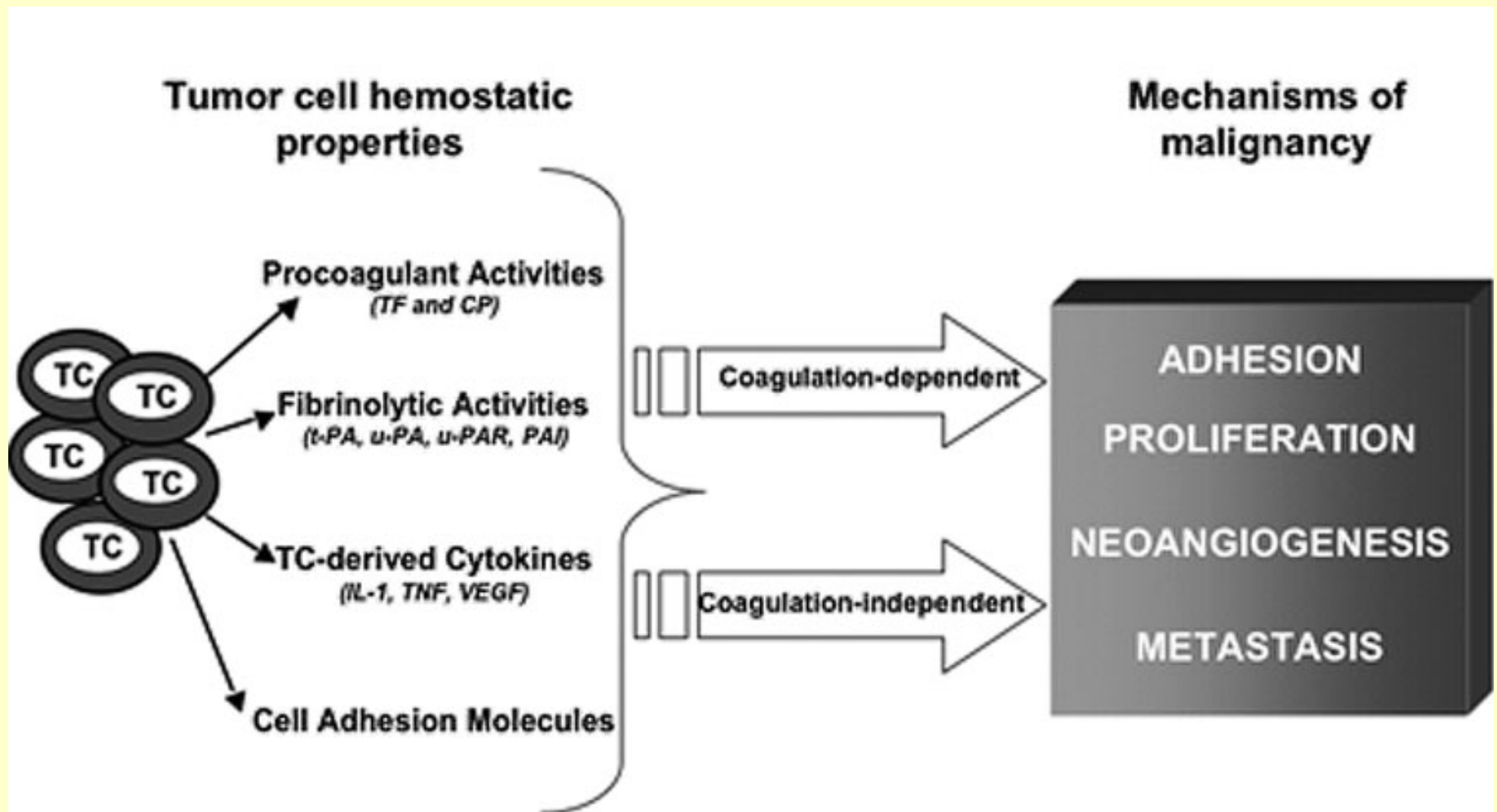
U.O.C. Medicina III, DMCO-Università degli
Studi di Milano e Az. Ospedaliera San Paolo

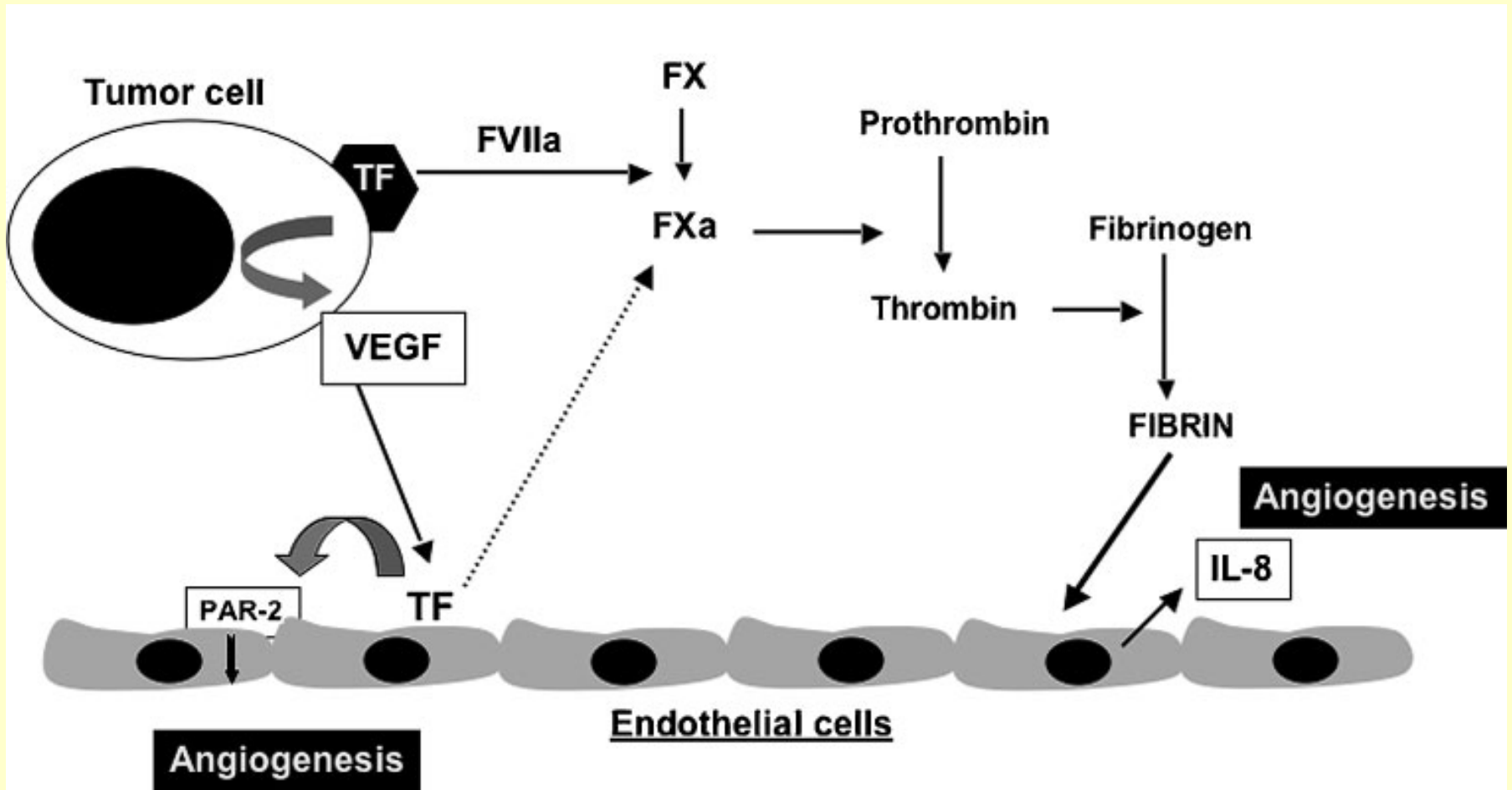
Le emergenze oncologiche



La coagulopatia nei tumori

- Nel paziente neoplastico si ha l'attivazione sia del sistema infiammatorio che di quello coagulatorio
- Evidenze diverse indicano una stretta interazione fra i due sistemi, che si alimentano vicendevolmente
- Nei pazienti neoplastici, l'emostasi sostiene la progressione tumorale

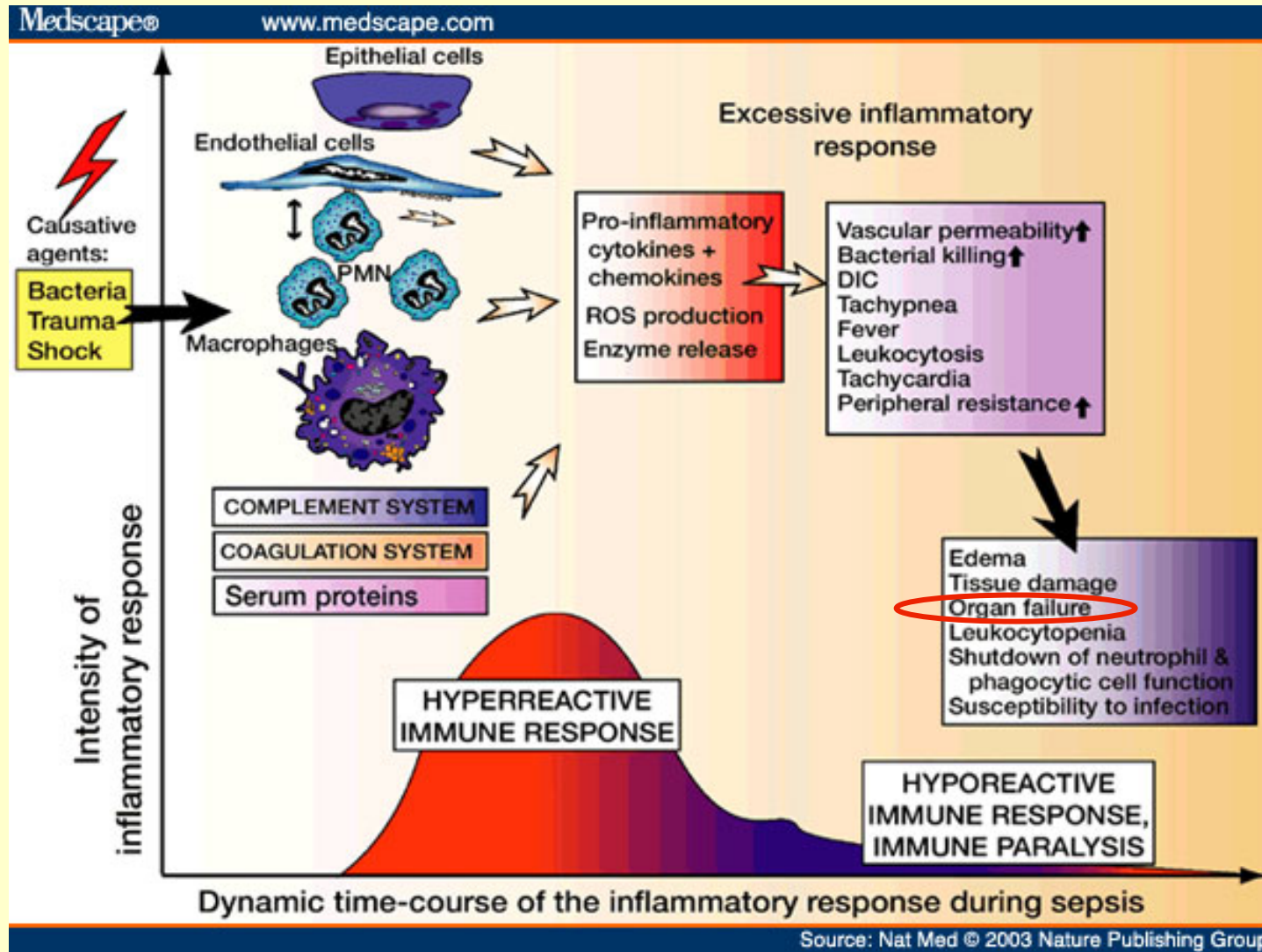




La bilancia emostatica nel paziente neoplastico

Nel paziente neoplastico non complicato la bilancia emostatica è spostata verso lo stato **IPERCOAGULABILE**

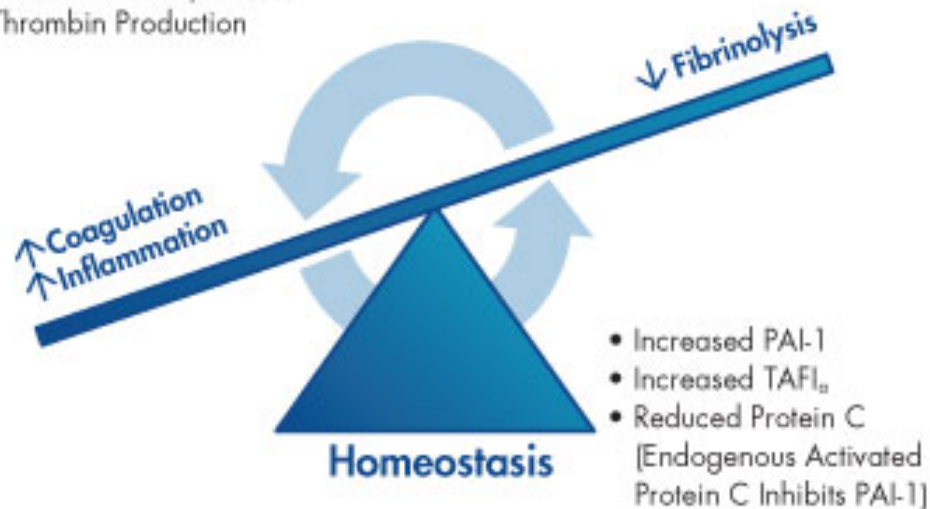
DIC



Sepsi e DIC

HOMEOSTASIS IS LOST IN SEPSIS

- Proinflammatory Mediators
- Endothelial Injury
- Tissue Factor Expression
- Thrombin Production



Cancro e sepsi

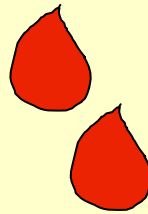
- Biopsie
- Interventi chirurgici
- Neutropenia
- Ospedalizzazione
- Immunodeficienza
- Tipo di tumore

L'emorragia in oncologia: cause

Emofilia acquisita

Coagulazione Intravascolare
Disseminata (DIC)

Malattia di von Willebrand
acquisita



Erosione/rottura di vaso

Piastrinopenia

Farmaci antitumorali
e antitrombotici

Definizione di emorragia critica

- Emorragia massiva= perdita di un volume di sangue nelle 24 ore (7% del peso corporeo ideale nell'adulto)
- 50% del volume di sangue in 3 ore
- 150 mL/min (un bicchiere)

Emorragie maggiori o clinicamente significative

- Calo di Hb > 2.0 g/dl
- Emorragia intracranica o retroperitoneale
- Emorragia che richiede trasfusione o intervento chirurgico
- Evento emorragico che richiede intervento di sospensione dell'anticoagulazione e l'uso di interventi che favoriscono l'emostasi

Emorragia: caratteristiche

- Sede
- Velocità
- Insorgenza:
 - Spontanea
 - Relazione con manovre invasive e chirurgia
 - Relazione con assunzione di farmaci
- Caratteristiche “basali” del paziente
- Possibilità di intervento “meccanico”
(compressione, reintervento chirurgico, infiltrazione con farmaci vasoattivi ecc)

Obiettivi della terapia

- Supporto immediato → mantenere la perfusione e l'ossigenazione
- Correzione delle cause:
 - Chirurgiche
 - Farmacologiche
 - Settiche
 - Altro

Problematiche

- Diagnosi differenziale
- Supporto trasfusionale
- Correzione della coagulopatia
- Profilassi antitrombotica

Diagnosi differenziale

- Anamnesi
- Obiettività
- Test di laboratorio

Supporto trasfusionale

- GRC:
 - raramente per Hb > 10 g/dL
 - quasi sempre per Hb < 6 g/dL
 - Per valori intermedi valutare:
 - Velocità di perdita
 - Condizioni emodinamiche
 - Aterosclerosi

Attenzione: l'ischemia tissutale può essere presente anche in presenza di segni vitali stabili (polso, pressione arteriosa, pressioni polmonari, gittata cardiaca...)

Globuli rossi e diatesi emorragica

-suggests that red cell transfusion can be a long-term efficient therapeutic measure to stop bleeding in these (uremic) patients (1985).
- ...recombinant human erythropoietin has been shown to shorten the bleeding time, with a parallel rise in hematocrit level to 30% (1992)
- ...Ameliorating anemia with red blood cell transfusions has been shown to shorten the bleeding time without affecting other platelet function values (1994)

Globuli rossi e diatesi emorragica

Si ritiene che l'aumento dei globuli rossi circolanti aumenti il movimento radiale delle piastrine e favorisca la loro interazione con l'endotelio

Supporto trasfusionale

- PLTS:
 - Nel paziente che sanguina non lasciarle scendere sotto 50.000/ μ L (Consensus Conference on Platelet Transfusion, 1998 e British Committee for Standards in Haematology, 2006 Guideline)

Raccomandazione di Grado C, livello di evidenza IV

Supporto trasfusionale

- PLTS:
 - E' importante controllare l'efficacia della trasfusione di piastrine, ossia il recupero a 1 ora e a 24 ore (il recupero a 24 ore è circa il 64% di quello a 1 ora)

Supporto trasfusionale

- FFP:
 - Da usarsi per correggere i deficit di fibrinogeno e altri fattori della coagulazione; dose= circa 15 mL/kg
 - Nella coagulopatia da sovraddosaggio di VKA (o da sanguinamento critico in corso di anticoagulazione), si raccomandano i concentrati del complesso protrombinico

La coagulopatia da emodiluizione

- Il deficit di fattori della coagulazione è una conseguenza inevitabile della trasfusione massiva, e deriva dalla diluizione dei fattori per sostituzione di volume con cristalloidi o colloidi e trasfusione di GRC
- Il fibrinogeno è il primo a calare → allungamento dei tempi di coagulazione (PT e PTT)

La coagulopatia da emodiluizione

- Anche se la somministrazione di plasma in proporzione fissa rispetto alle altre componenti ematiche viene raccomandata, specie quando il PT e il PTT sono >1.5 di ratio (*raccomandazione di grado C, evidenza di livello IV*), e viene frequentemente praticata, non vi sono evidenze circa la sua efficacia clinica

FVIIa ricombinante

Indicazioni:

- trattamento di episodi emorragici e prevenzione di sanguinamenti durante gli interventi chirurgici o procedure invasive
 - in pazienti con emofilia congenita con inibitori verso i fattori VIII o IX della coagulazione
 - in pazienti con emofilia congenita che si prevede possano avere una risposta anamnesticamente intensa alla somministrazione di fattore VIII o fattore IX
 - in pazienti con emofilia acquisita
 - in pazienti con deficit del fattore VII congenito
 - in pazienti con tromboastenia di Glanzmann

FVIIa ricombinante

Sono riportati molti case-reports e case series di scarsa numerosità in cui il FVIIa ricombinante è stato utilizzato fuori indicazione in pazienti neoplastici con emorragia grave non responsiva ad altri presidi terapeutici, a volte con successo (riduzione del sanguinamento)

Nella DIC con sepsi

- Concentrati di antitrombina?
- APC ricombinante?
- Nuove strategie?
 - srTM
 - rTFPI (long half-life mutants)

Antitrombina

- In una recente revisione sistematica si evidenzia che l'uso dei concentrati di AT nei pazienti con DIC e sepsi potrebbe prolungare la sopravvivenza (utilizzabili 3 trials su 35, criteri di inclusione e diagnosi di DIC variabili)
- Non noto il rischio emorragico

APC ricombinante

- Una revisione sistematica di 4 studi (4911 pazienti) conclude che non vi è evidenza a favore del trattamento con rAPC dei pazienti con sepsi grave o shock settico, indipendentemente da APACHE score
- L'uso di rAPC è associato ad un aumentato rischio di sanguinamento

Nuove strategie

- Studio di fase 3 su TM solubile ricombinante (ART-123) in DIC da infezione o cancro mostra risultati promettenti: miglioramento del sanguinamento e dei test di DIC (non sulla mortalità a 28 giorni)

Attenzione al TEV!

- Molte situazioni emorragiche coesistono con un aumentato rischio trombotico, e possono peggiorarlo → bilanciare gli interventi