

Promjene hemostaze u hematoonkološkim bolestima

Nasl.doc.dr.sc. Marija Milić, spec.med.biokemije

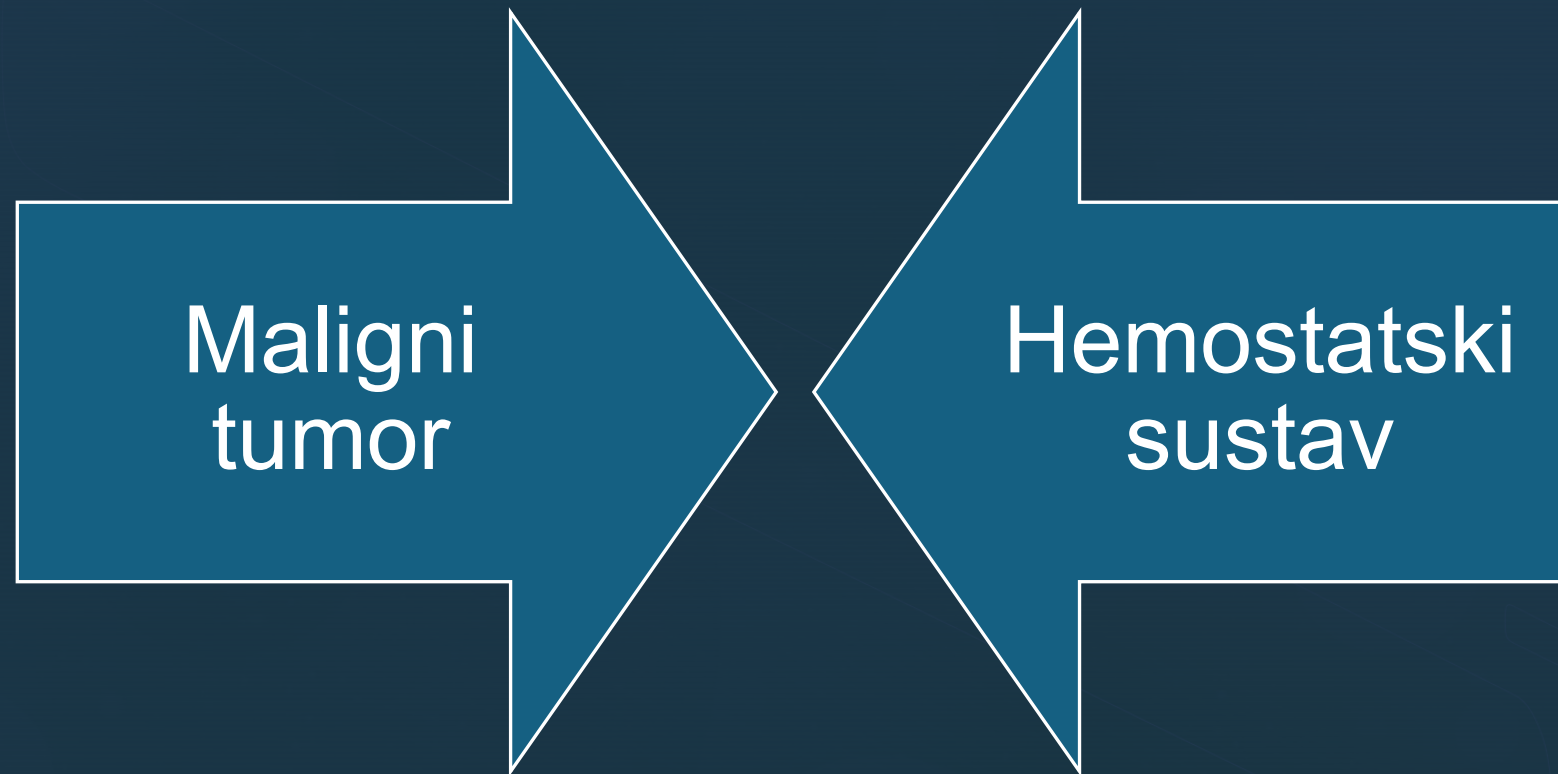
KZLD, KBC Osijek

Armand Trousseau

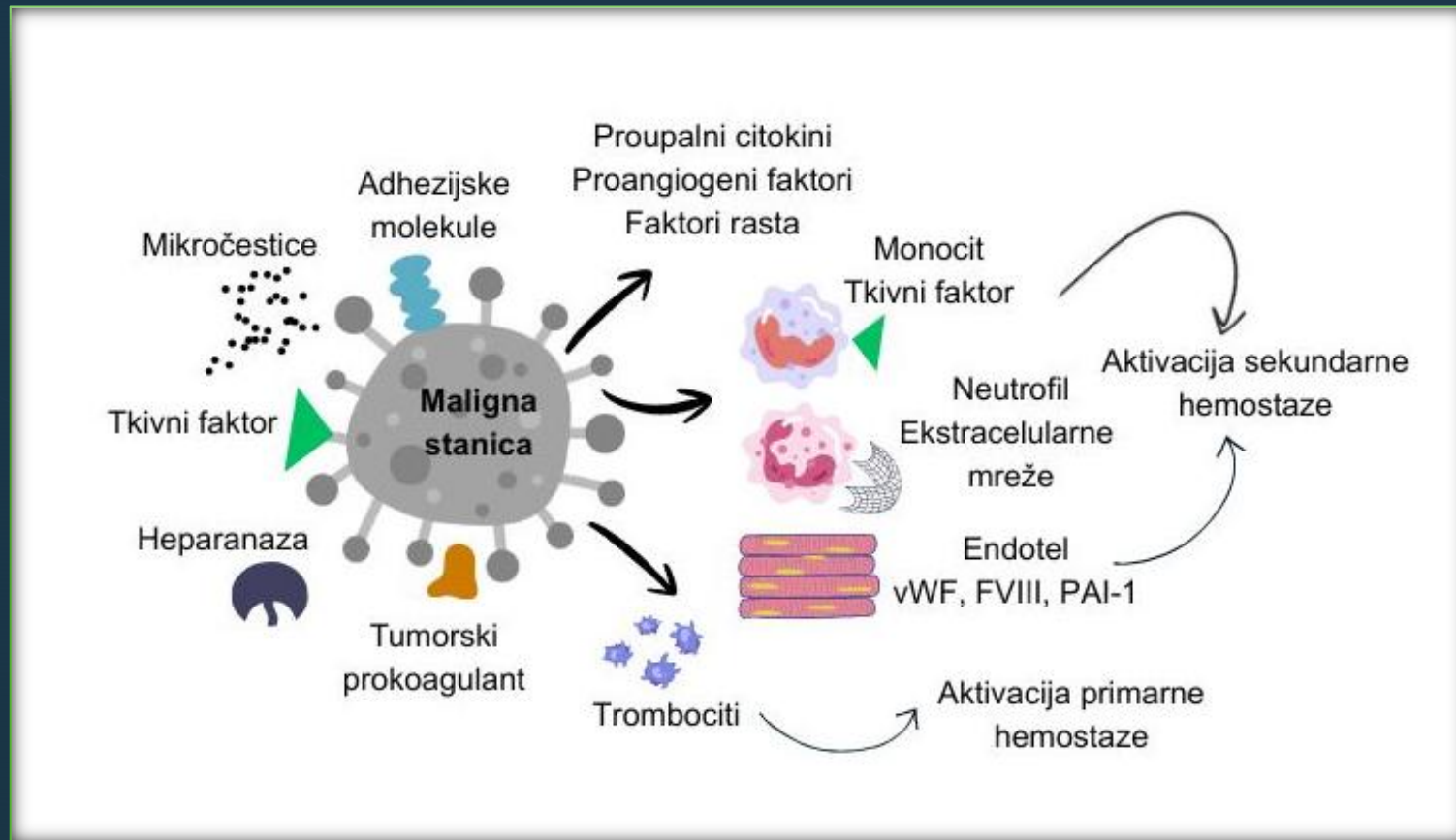


- u 19. stoljeću opisao pojavu tromboza prije pojave maligne bolesti
- smatra da su promjene u krvi
- Trousseauov sindrom

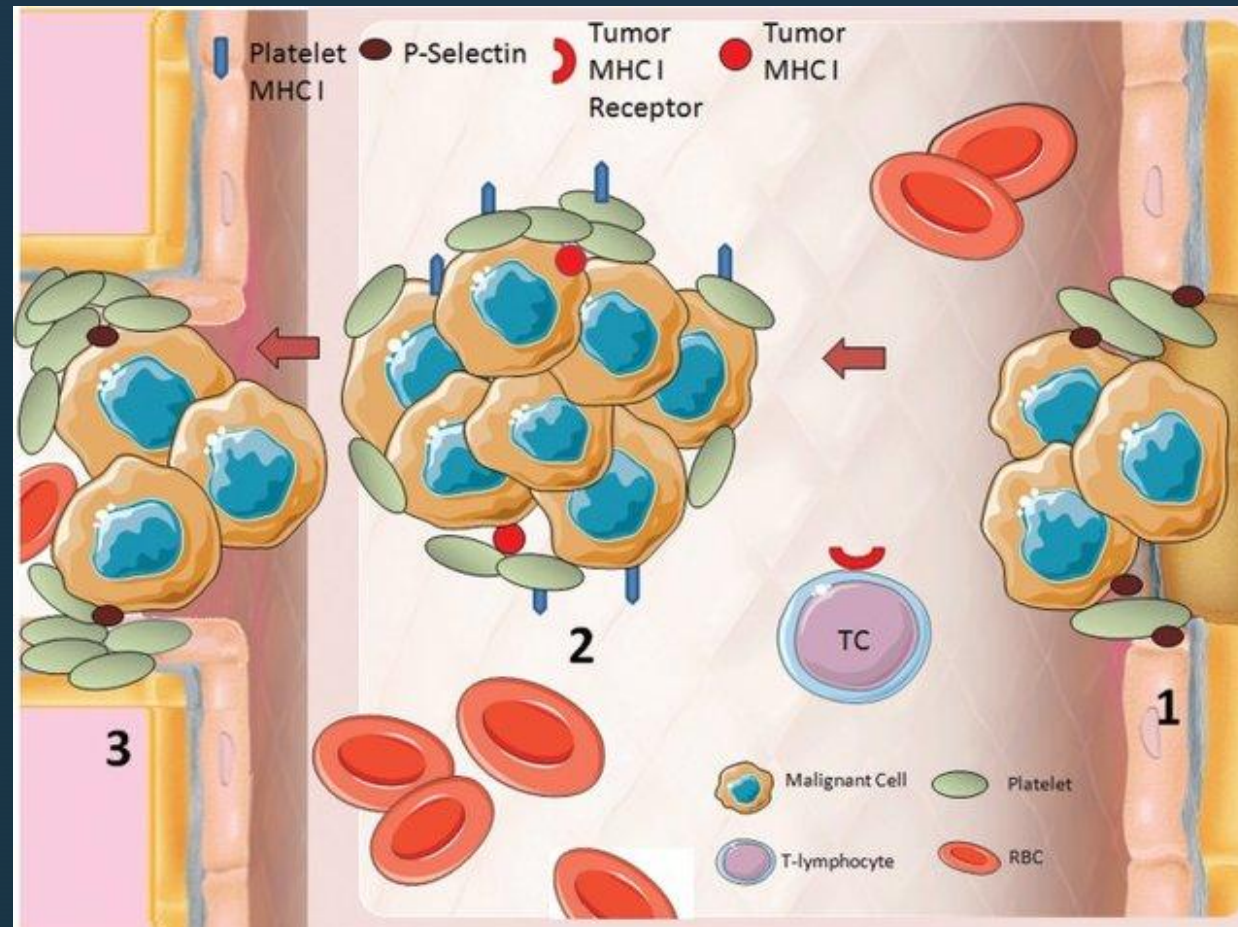
➤ Odnos je složen i dvosmjernan



Molekularni mehanizmi prokoagulantnog djelovanja malignih stanica



Uloga trombocita u metastatskoj diseminaciji tumora



Klinička manifestacija hiperkoagulabilnog stanja - VTE

Maligne bolesti

Povećana incidencija VTE 12x

Hematološko-onkološke bolesti

Povećana incidencija ovisno o
bolesti

Hematološke maligne bolesti i VTE



- povećan rizik od VTE u odnosu na opću populaciju

Tromboza jetrenih vena

- Budd–Chiarijev sindrom
- Tipična kod MPN
- testiranje na JAK2 mutaciju, čak i u odsutnosti tipičnih značajki MPN-a (eritrocitoza, trombocitoza, leukocitoza)

Čimbenici rizika za VTE kod HMN

- vrsta hematološke bolesti
- stadij bolesti
- dob
- povišena TM
- prethodna VTE-u
- pridružene bolesti
- operativni zahvat
- imobilizacija
- CVK
- vrsta terapije (L-asparaginaza, talidomid i dr.)

Klinički modeli procjene rizika od VTE

Khorana bodovni sustav

Klinički i laboratorijski pokazatelji	Kriteriji	Bodovi
Sijelo tumora	Vrlo visoki rizik: gušterača, želudac	2
	Visoki rizik: pluća, limfom, ginekološki tumori, mokraćni mjehur, testisi	1
Broj trombocita	$\geq 350 \times 10^9/L$ (prije kemoterapije)	1
Koncentracija hemoglobina	$< 100 \text{ g/L}$ ili primjena stimulansa eritropoeze	1
Broj leukocita	$> 11 \times 10^9/L$ (prije kemoterapije)	1
Indeks tjelesne mase	$\geq 35 \text{ kg/m}^2$	1

Nizak rizik zbroj 0

Srednji rizik zbroj 1–2

Visoki rizik zbroj ≥ 3

Klinički modeli procjene rizika od VTE

Viena CATS = Khorana bodovni sustav + D-dimeri i P-selektin

Specijalizirani prognostički modeli:

- IMPEDE VTE za MM
- TiC-LYMPHO za limfome
- ENTHRALL za akutnu limfoblastičnu leukemiju

Antikoagulacijska terapija

- Za prevenciju i terapiju VTE - NMH
- Sve više u uporabi DOAK-i
- Oprez kod supstrata P-gp i CYP3A4
- prilagoditi dozu lijeka - mjeriti koncentraciju DOAK-a

Antiagregacijska terapija




The Lancet

Volume 379, Issue 9826, 28 April–4 May 2012, Pages 1591-1601



Articles

Effect of daily aspirin on risk of cancer metastasis: a study of incident cancers during randomised controlled trials

Prof Peter M Rothwell FMedSci ^a  , Michelle Wilson MSc ^a, Jacqueline F Price MD ^b, Prof Jill FF Belch MD ^c, Prof Tom W Meade FRS ^d, Ziyah Mehta PhD ^a

Utječe li svakodnevno uzimanje aspirina na razvoj metastaza kod osoba koje su tijekom kliničkih studija oboljele od raka?

Aspirin ne preporučuje rutinski svim onkološkim bolesnicima.

Procijeniti omjer koristi antiagregacijske terapije i rizika od krvarenja.

Hematološke maligne bolesti i aspirin

- The relationship between aspirin and hematologic malignancies remains heavily debated in medical research
- polycythemia vera, low-dose aspirin is a well-established standard treatment used to prevent thrombotic events (like heart attacks and strokes) rather than to treat or alter the progression of the underlying cancer

Hematološke maligne bolesti i krvarenje

Krvarenja su posljedica:

- trombocitopenije
- poremećene funkcije trombocita
- DIK-a
- hiperfibrinolize

Trombocitopenija

- Zbog mijeloftize ili kemoterapije
- U prvih 12 mjeseci primjene kemoterapije čak 50 % pacijenata ima trombocitopeniju.
- $\text{Trc} < 10 \times 10^9 / \text{L}$ - značajno veći rizik od krvarenja

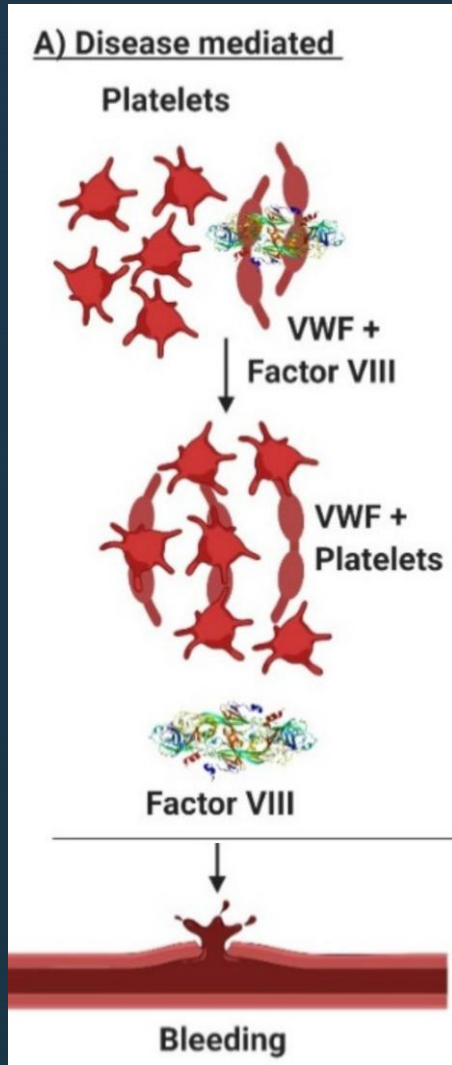
Poremećena funkcija trombocita

- Trc N, ali nefunkcionalni

Mijelodisplastični sindrom:

- struktura gustih i alfa granula trombocita i smanjena agregacija trc

Esencijalna trombocitemija



- Trc $>1000 \times 10^9/L$, L $> 11,0 \times 10^9/L$ i splenomegalija - kumulativni rizik od krvarenja je 45 % tijekom 10 godina
- Apsorpcija VWF na trc - stečena VWB:
 - aktivnost VWF, antigen VWF i njihov omjer
 - elektroforeza multimeri VWF-a

Akutna promijelocitna leukemija

Krvarenje zbog razvoja **DIK** i **hiperfibrinolize**

- smrtni ishod kod 5 % bolesnika zbog obilnog krvarenja
- broj trombocita održati iznad $20 \times 10^9/L$ i fibrinogen $> 1,5 \text{ g/L}$!



limfomi

KLL

MG

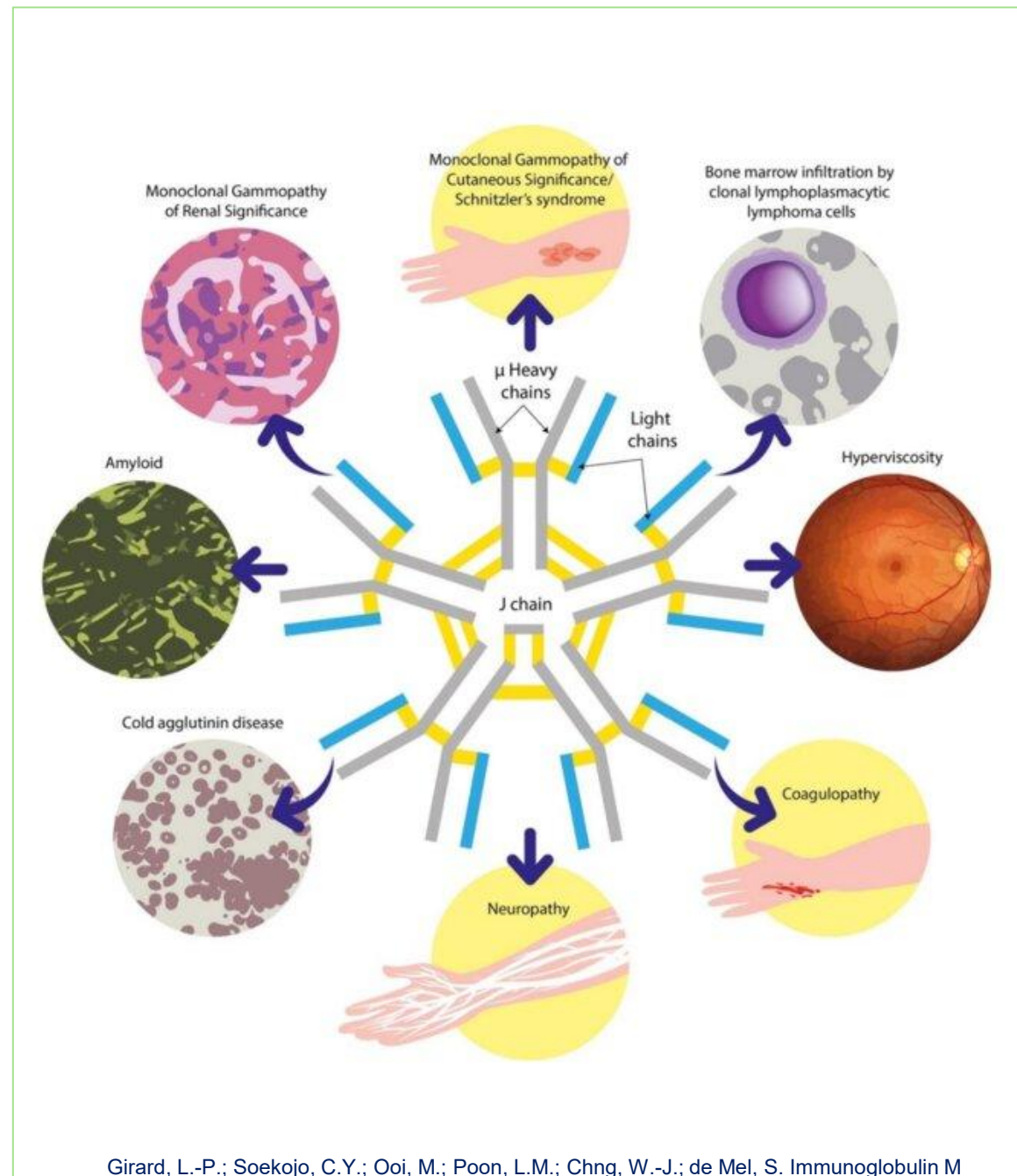
Stečena hemofilija A



APTV, FVIII, titar inhibitora na FVIII

Waldenstromova makroglobulinemija

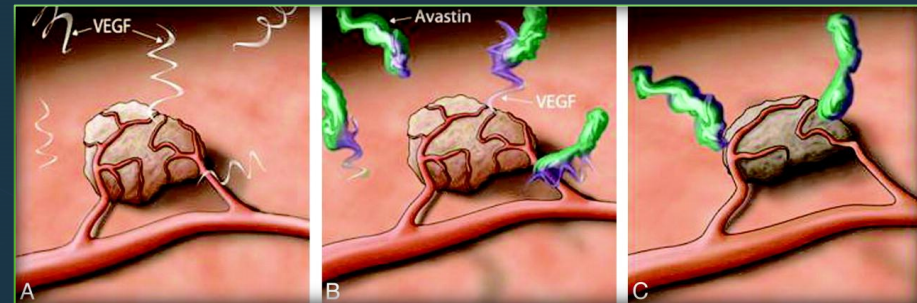
- IgM paraprotein – hiperviskozni sindrom
- krvarenje - trombociti obloženi imunoglobulinima



Antitumorska terapija i krvarenje



- inhibitori VEGF-a (bevacizumab)
- inhibitori Btk



Bevacizumab (Avastin) S.K. Mukherji American Journal of Neuroradiology February 2010, 31 (2) 235-236; DO

KLL i tromboza

Retrospektivno istraživanje baze podataka Mayo klinike:

- rizik za VTE je 6x veći kod oboljelih od KLL-a i kraće preživljenje ukoliko razviju VTE

Veći rizik za VTE:

- Prethodna VTE
- Drugi malignitet
- KLL visokog rizika

KLL i sklonost krvarenju

- Incidencija velikih krvarenja je 1,9 na 100 osoba-godina

Veći rizik:

- muški spol
- bubrežna insuficijencija
- anemija
- trombocitopenija
- zlouporaba alkohola

Istovremena primjena AK i AA th

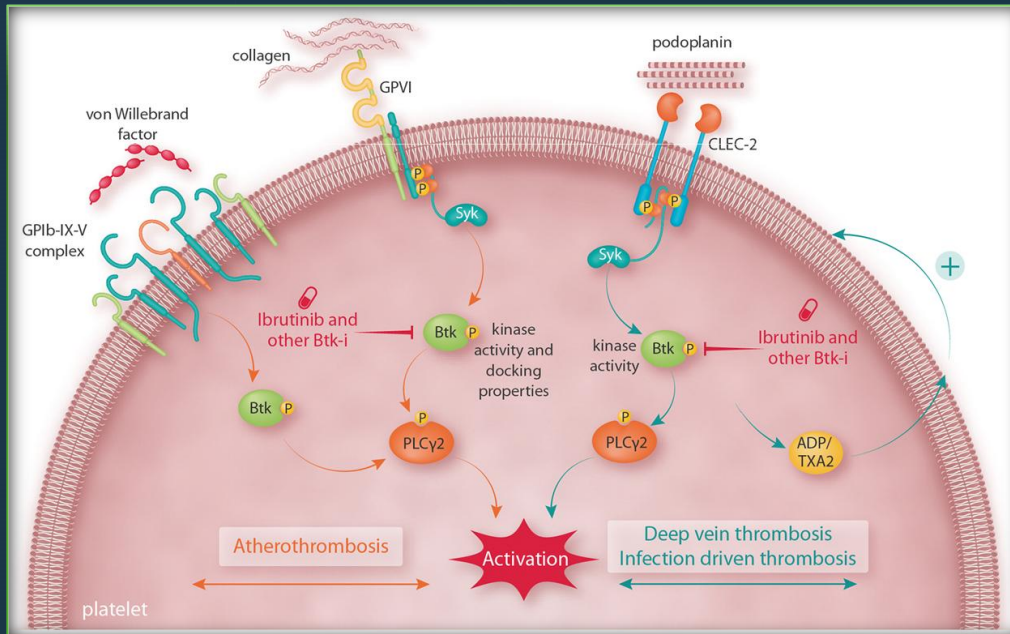
█ Molekularni mehanizam krvarenja kod KLL-a

Nije razjašnjen.

Uzrok je vjerojatno:

- smanjena proizvodnja trc u KS,
- sekvestracija trc u slezeni
- ITP
- agregacija trc smanjena s više agonnista (ADP, kolagen i ristocetin)

Terapija ibrutinibom



Payrastrre B, Ribes A. Low-dose Btk inhibitors: an 'aspirin' of tomorrow? Haematologica. 2021 Jan 1;106(1):2-4. doi: 10.3324/haematol.2020.265173. PMID: 33386711; PMCID: PMC7776254.

- inhibitor Btk
- više krvarenja nego u eri prije primjene
 - blaga krvarenja kod 50 % bolesnika
 - obilnija krvarenja u 1–10 % bolesnika
 - Agregacija trc snižena s kolagenom i ristocetinom

EDITORIALS

Low-dose Btk inhibitors: an ‘aspirin’ of tomorrow?

Bernard Payrastre , Agnès Ribes

Vol. 106 No. 1 (2021): January, 2021 <https://doi.org/10.3324/haematol.2020.265173>

Zaključak

- Odnos između tumora i hemostaze je složen i dvosmjernan
- Hiperkoagulabilno stanje
- Hemoatoonkoške maligne bolesti - sklonost krvarenju
- Prevencija i terapija VTE- zahtjevana

Hvala na pažnji!