

PROGETTO DI RICERCA

Titolo: "Valutazione delle modificazioni del profilo fenotipico emorragico delle malattie emorragiche congenite in presenza di neoplasie, attraverso l'applicazione dei test globali dell'emostasi.

Introduzione

L'aumento della sopravvivenza dei pazienti affetti da malattie emorragiche ereditarie (deficit FVII, Emofilia A e B, Malattia di von Willebrand) espongono tali pazienti a patologie legate all'invecchiamento sia di tipo cardiovascolare che di tipo neoplastico. Nei pazienti affetti da neoplasie, ancori di più se di tipo ematologico, le emergenze emorragiche, (intrinseche alla neoplasia e correlate al trattamento chemioterapico citopenizzante) sono frequenti e ne influenzano significativamente la prognosi. I meccanismi fisiopatologici alla base delle alterazioni emostatiche in corso neoplasie ematologiche sono complessi e includono fattori di rischio individuali, meccanismi biologici intrinseci alle cellule neoplastiche, trattamenti chemio e radioterapici.

I pazienti affetti da neoplasia, possono presentare un'ampia varietà di manifestazioni cliniche da alterazione dell'emostasi, che comprendono, gravi emorragie, coagulazione intravascolare disseminata (CID), iperfibrinolisi, ipofibrinogenemie.

Dal punto di vista clinico sarebbe estremamente utile identificare attraverso indagini di laboratorio le variazioni emostatiche correlate alla neoplasia che possono modificare il fenotipo emorragico dei pazienti con alterazioni ereditarie emorragiche.

Lo scopo di questo studio prospettico è valutare, attraverso l'applicazione dei test globali della coagulazione, test di generazione della trombina (TGT) e tromboelastografia (TEG), le alterazioni del fenotipo emorragico dei pazienti affetti da neoplasie al momento della diagnosi, durante la chemioterapia e alla remissione della malattia.

Entrambi, TGT e TEG, sono test globali che possono essere utilizzati nell'esplorazione del potenziale emostatico di un campione di sangue intero o plasma e sono in grado di riprodurre in vitro le varie fasi del processo emostatico, dalla formazione del coagulo alla sua lisi.

Lo studio della coagulazione globale e della fase fibrinolitica nonché la somministrazione di questionari che quantifichino l'entità dei sanguinamenti nei pazienti con malattie emorragiche congenite affetto da neoplasie può essere di estrema importanza nella valutazione e previsione del fenotipo emorragico.

DISEGNO DELLO STUDIO

Obiettivi dello studio

Obiettivo primario: Valutare lo stato di ipercoagulabilità e ipoacoagulabilità e la variazione del fenotipo emorragico dei pazienti con malattie congenite emorragiche affetti da neoplasia (diagnosi, trattamento e remissione) attraverso l'applicazione dei test globali della coagulazione

Materiali e metodi

Popolazione

Sarà identificata la popolazione da analizzare nei pazienti affetti da IBD (inherited bleeding disease) in cui è stata diagnosticata una neoplasia .

I pazienti saranno selezionati con riferimento ai **criteri di eleggibilità di seguito indicati:**

Criteri di inclusione

- Soggetti di entrambi i sessi con età ≥ 18 anni;
- Pazienti con note alterazioni emorragiche congenite
- Diagnosi di neoplasia
- Soggetti che non abbiano avuto altra diagnosi di neoplasia nei tre anni precedenti o che abbiano un carcinoma in situ sottoposto a trattamento con eradicazione della neoplasia con successo;
- Firma del modulo di consenso informato, che indichi la capacità di comprendere lo scopo e le procedure richieste dallo studio e la disponibilità a partecipare allo studio.

Criteri di esclusione:

- Condizioni mediche significative non controllate che a giudizio dello sperimentatore potrebbero rappresentare fattori confondenti per l'analisi di alcuni parametri.

Durata dello studio:

I pazienti verranno arruolati e lo studio verrà condotto a partire dal 1 Novembre 2018 al 1 Settembre 2021, in assenza di limite relativamente alla dimensione del campione.

Indagini da effettuare durante lo studio

Saranno determinati, su campioni di sangue periferico in sodio citrato raccolti di routine per gli usuali controlli ematochimici i seguenti parametri: emocromo, tempo di protrombina (PT/INR), tempo di tromboplastina attivato (aPTT), fibrinogeno, D-dimero, dosaggio fattori della coagulazione, TGT tramite analizzatore automatizzato BCS XP System, TEG.

I test saranno eseguiti al momento della diagnosi, durante la fase di trattamento ed al momento della remissione di malattia.

Raccolta dati

I dati che verranno raccolti per la selezione dei pazienti corrispondono a quelli che sono richiesti nel normale percorso diagnostico finalizzato all'inquadramento della neoplasia. Gli stessi dati verranno organizzati in un database dedicato, mantenendo l'anonimato dei pazienti, e verranno analizzati con test statistici. Infine, saranno raccolti e organizzati in un database dati anagrafici, clinici e di laboratorio al fine di valutare, avvalendoci di test statistici, la presenza di eventuali profili ipocoagulativi predittori di complicanze emorragiche, alla diagnosi, durante il corso di trattamento chemioterapico, in fase di remissione.

Verranno raccolti i seguenti dati demografici, clinici e biologici dei pazienti: sesso, data di nascita, età alla diagnosi, tipizzazione istologica, INR, PT, a-PTT, fibrinogeno, D-Dimero, fattori della coagulazione, emocromo, manifestazioni emorragiche.

Analisi statistica

I dati verranno analizzati con software dedicato e con l'ausilio di test e strumenti statistici mirati a studiare tali relazioni rilevando il livello di significatività osservato o *p-value*.

Prospettive future/Conclusioni

La definizione di un pattern fenotipico emorragico specifico nel setting dei pazienti con malattie emorragiche congenite affetti da neoplasia, tramite test rapidi e di facile esecuzione, potrà contribuire ad ottimizzare misure di profilassi di complicanze spesso fatali.

BIBLIOGRAFIA

1. Am J Hematol. 2015 Apr;90(4):E55-9. doi: 10.1002/ajh.23947. Epub 2015 Feb 17. Incidence and survival of cancers among 1,054 hemophilia patients: A nationwide and 14-year cohort study. Huang YC1, Tsan YT, Chan WC, Wang JD, Chu WM, Fu YC, Tong KM, Lin CH, Chang ST, Hwang WL.
2. C. Biron-Andreani, P. de Moerloose, R. D'oiron, H. Chambost, J.-F. Schved, C. Hermans Cancer detection and management in patients with haemophilia: a retrospective European multicentre study. Haemophilia Volume 20, Issue 1 January 2014 Pages 78-82
3. Franchini M1, Di Perna C2, Santoro C3, Castaman G4, Siboni SM5, Zanon E6, Linari S7, Gresele P8, Pasca S9, Coppola A10, Santoro R11, Napolitano M12, Ranalli P13, Tagliaferri A2; Italian Association of Haemophilia Centres. Cancers in Patients with von Willebrand Disease: A Survey from the Italian Association of Haemophilia Centres. Semin Thromb Hemost. 2016 Feb;42(1):36-41. doi: 10.1055/s-0035-1564844. Epub 2015 Nov 23.
4. Tagliaferri, C. Di Perna, C. Santoro, P. Schinco, R. Santoro, G. Rossetti, – A. Coppola, M. Morfini And M. Franchini, On Behalf Of The Italian Association Of Hemophilia Centers Cancers in patients with hemophilia: a retrospective study from the Italian Association of Hemophilia Centers. Journal Of Thrombosis And Haemostasis, 10: 90–95
5. Rickles FR, Falanga A, Montesinos P, Sanz MA, Brenner B, Barbui T. Bleeding and thrombosis in acute leukemia: what does the future of therapy look like? Thromb Res. 2007;120(2):S99-S10
6. Al Dieri R, de Laat B, Hemker HC. Thrombin generation: what have we learned? Blood Rev. 2012;26(5):197-203.
7. Bloemen S, Zwaveling S, Ten Cate H, Ten Cate-Hoek A, de Laat B. Prediction of bleeding risk in patients taking vitamin K antagonists using thrombin generation testing. Plos One. 2017, 4;12(5):e0176967.