



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών

ΘΡΟΜΒΩΣΗ – ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ – ΙΑΤΡΙΚΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΤΤΙΣΕΩΝ

Επιστημονική Υπεύθυνη: Ομότιμη Καθηγήτρια Ωρ. Σ. Τραυλού

Διπλωματική Εργασία

«Μελέτη των διαταραχών αιμόστασης σε ασθενείς με οξεία
προμυελοκυτταρική λευχαιμία»

ΟΝΟΜΑ : Βασίλειος Παρδάλης

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: Επίκουρος Καθηγητής Παναγιώτης Τσιριγώτης

Ακαδημαϊκό Έτος : 2014-2015

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Παναγιώτης Τσιριγώτης	Επικ. Καθηγητής Αιματολογίας Ε.Κ.Π.Α.–Επιβλέπων
Ωραιάνθη Τραυλού	Ομ. Καθηγήτρια Αιματολογίας Ε.Κ.Π.Α.
Ελισάβετ Γρουζή	Αιματολόγος Σ. Διευθ. Αιμοδοσίας Α.Ο.Ν.Α. Αγ.Σάββας

Στους γονείς μου Κώστα και Αναστασία

Στην αδελφή μου Θεοδώρα

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Πρόλογος	6
Ευχαριστίες	7
A. Γενικό μέρος	
1. Γενικά περί Οξείας Προμυελοκυτταρικής Λευχαιμίας	9
1.1 Ορισμός-Επιδημιολογία	9
1.2 Γενετική	10
1.3 Κλινική εικόνα	11
1.4 Εργαστηριακά ευρήματα	12
1.5 Θεραπεία	13
2. Γενικά περί αιμόστασης	18
3. Διαταραχές αιμόστασης στην Οξεία Προμυελοκυτταρική Λευχαιμία	22
3.1 Γενικά	22
3.2 Παθογένεια των διαταραχών αιμοστασης στην ΟΠΛ.....	23
3.3 Αιμορραγικές εκδηλώσεις	28
3.4 Θρομβωτικές εκδηλώσεις.....	28
3.5 Εργαστηριακά ευρήματα	29
3.6 Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση αιμορραγίας	31
3.7 Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση θρόμβωσης	31
3.8 Θεραπεία των διαταραχών αιμόστασης στην ΟΠΛ.....	32
B. Ειδικό μέρος	
1. Σκοπός της μελέτης	36
2. Ασθενείς-μέθοδος.....	37
3. Αποτελέσματα	41

3.1 Περιγραφική στατιστική	41
3.2. Συσχετίσεις μεταξύ των παραμέτρων.....	46
4. Συζήτηση	49
Βιβλιογραφία	57

Πρόλογος

Η μελέτη των διαταραχών αιμόστασης στην οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία έχει μεγάλη κλινική σημασία. Η παρουσία μεγάλου αριθμού θανάτων στην πρώτη περίοδο από τη διάγνωση της νόσου και το γεγονός πως η πλειονότητα αυτών σχετίζεται με σοβαρή αιμορραγία εξηγούν το ενδιαφέρον για την καλύτερη κατανόηση αυτών των διαταραχών.

Στην παρούσα μελέτη καταγράφουμε την εμπειρία ενός κέντρου, συγκεκριμένα της Αιματολογικής – Λεμφωμάτων Κλινικής και Μονάδας Μεταμόσχευσης Μυελού Οστών του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Ευαγγελισμός», αναφορικά με την οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία και τις συσχετίσεις μεταξύ διάφορων κλινικών και εργαστηριακών παραμέτρων με τους πρώιμους θανάτους και τα σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια

Ευχαριστίες

Η μελέτη αυτή δεν θα είχε πραγματοποιηθεί χωρίς τη στήριξη της Διευθύντριας της Αιματολογικής Κλινικής του Ευαγγελισμού κ. Μαρίας Παγώνη. Χάρη στην πολυετή της προσπάθεια για την καταγραφή των ασθενών με οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία, κατέστη δυνατή η ανεύρεση των στοιχείων της παρούσας μελέτης. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω το Συντονιστή Διευθυντή της ίδιας Κλινικής κ. Νικόλαο Χαρχαλάκη για τη στήριξη αυτής της προσπάθειας από την αρχή ως το τέλος. Ακόμη, ξεχωριστές ευχαριστίες θέλω να εκφράσω στον Αιματολόγο Φώτη Πανίτσα επιμελητή της ίδιας Κλινικής για την ανεκτίμητη συμβολή του στη στατιστική επεξεργασία των δεδομένων της παρούσας εργασίας.

Επιπλέον, θέλω να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στην κ. Ελισάβετ Γρουζή, Αιματολόγο, Συντονίστρια Διευθύντρια Αιμοδοσίας του Α.Ο.Ν.Α Άγιος Σάββας. Το αμέριστο ενδιαφέρον της από τη στιγμή της ανάθεσης της εργασίας αυτής και η συμβολή της στην πραγματοποίηση της, συνέβαλαν αποφασιστικά στην ολοκλήρωσή της. Για αυτούς τους λόγους την ευχαριστώ όλως ιδιαιτέρως.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα Επίκουρο Καθηγητή Αιματολογίας του Ε.Κ.Π.Α κ. Παναγιώτη Τσιριγώτη. Με τις συμβουλές του και τις παρατηρήσεις του σε όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της διατριβής στάθηκε πολύτιμος συμπαραστάτης αυτής της προσπάθειας.

Τέλος, ξεχωριστή αναφορά πρέπει να γίνει στην Καθηγήτρια Αιματολογίας του Ε.Κ.Π.Α. κ. Ωραιάνθη Τραυλού, που με το πάθος της για τη διδασκαλία σε όλη τη διάρκεια των μαθημάτων αυτού του προγράμματος μεταπτυχιακών σπουδών αποτέλεσε πηγή έμπνευσης για όλους μας και την ευχαριστώ από καρδιάς.

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Γενικά περί Οξείας Προμυελοκυτταρικής Λευχαιμίας

1.1. Ορισμός–Επιδημιολογία

Σύμφωνα με την ταξινόμηση των αιματολογικών κακοηθειών του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας του έτους 2008 (ευρύτερα γνωστή ως WHO Classification 2008) η οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία (ΟΠΛ) είναι μια μορφή οξείας μυελογενούς λευχαιμίας, που διακρίνεται από την ανεύρεση της χαρακτηριστικής αντιμετάθεσης $t(15;17)(q22;q12)$. Είναι μια μορφή οξείας λευχαιμίας στην οποία δεσπόζουν μη φυσιολογικά προμυελοκύτταρα. Παρατηρούνται δύο μορφολογικές παραλλαγές αυτής της οντότητας, η υπερκοκκιώδης (hypergranular/typical) ή τυπική μορφή και η μικροκοκκιώδης (microgranular/hypogranular ή M3-variant).¹

Η ΟΠΛ αντιπροσωπεύει το 5–8% των περιπτώσεων οξείας μυελογενούς λευχαιμίας. ¹ Παρατηρείται ελαφρά μεγαλύτερη επίπτωση στους άνδρες, με διάμεση ηλικία εμφάνισης τα 47 έτη.² Σε σπάνιες περιπτώσεις προηγείται μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο της εμφάνισης ΟΠΛ³ Πρέπει όμως να σημειωθεί πως αναφέρονται περιπτώσεις όπου η ΟΠΛ εμφανίζεται ως δευτεροπαθής λευχαιμία σε ασθενείς που έχουν λάβει αντινεοπλασματική αγωγή για άλλη κακοήθεια στο παρελθόν.⁴ Η πρόγνωση των ασθενών με

δευτεροπαθή ΟΠΛ δεν διαφέρει από την αντίστοιχη των ασθενών με πρωτοπαθή ΟΠΛ.⁵

1.2. Γενετική

Όπως προαναφέρθηκε η ΟΠΛ χαρακτηρίζεται από την αντιμετάθεση t(15;17)(q22;q12), η οποία ανευρίσκεται περίπου στο 95% των περιπτώσεων.³ Ως αποτέλεσμα της αντιμετάθεσης δημιουργείται το γονίδιο PML-RARA, που παράγει τη χιμαιρική πρωτεΐνη PML-RARA^{1,5} Η πρωτεΐνη RARA ανήκει στην οικογένεια των υποδοχέων του ρετινοϊκού οξέος και λειτουργεί ως μεταγραφικός παράγοντας.⁵ Η πρωτεΐνη PML ρυθμίζει την απόπτωση που επάγεται από τη λειτουργία της p53 και τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό.⁵ Η χιμαιρική πρωτεΐνη PML-RARA λειτουργεί ως παθολογική μορφή της πρωτεΐνης RARA αναστέλλοντας τη μεταγραφή, με επακόλουθο την αναστολή διαφοροποίησης της μυελικής σειράς.⁵

Σε μικρό ποσοστό περιπτώσεων ΟΠΛ ανευρίσκονται παραλλαγές αντιμεταθέσεων. Οι συχνότερες από αυτές περιλαμβάνουν αντιμεταθέσεις μεταξύ του χρωμοσώματος 17 και των χρωμοσωμάτων 5 ή 11.³ Η πλέον αξιοσημείωτη από αυτές είναι η αντιμετάθεση t(11q17)(q23q21), της οποίας παράγωγη χιμαιρική πρωτεΐνη είναι η PZLF-RARA. Η συγκεκριμένη παραλλαγή παρουσιάζει ανθεκτικότητα στη θεραπεία διαφοροποίησης με το all trans ρετινοϊκό οξύ (ATRA).^{3,6} Επιπλέον, αυτή η μορφή ΟΠΛ εμφανίζει πτωχή ανταπόκριση στη συμβατική χημειοθεραπεία.³

Στους ασθενείς με ΟΠΛ συχνά συνυπάρχουν (σε ποσοστό 30–40%) επιπρόσθετες χρωμοσωμικές ανωμαλίες από τις οποίες συχνότερα εμφανίζονται η τρισωμία 8 και το ισοχρωμόσωμα 17.⁷ Ωστόσο, η παρουσία τους δεν επηρεάζει αρνητικά την πρόγνωση των ασθενών που εμφανίζουν αυτές τις καρυοτυπικές ανωμαλίες.⁷

Εκτός από τις επιπρόσθετες χρωμοσωμικές βλάβες στην ΟΠΛ συνυπάρχουν συχνά και χαρακτηριστικές μεταλλάξεις. Ειδικότερα, η μετάλλαξη FLT3–ITD του γονιδίου της *fms* – like τυροσινικής κινάσης 3 (FLT3) συμβαίνει συχνότερα, σε ποσοστό μεταξύ 21–32%.^{3,8} Στις άλλες μορφές οξείας μυελογενούς λευχαιμίας η παρουσία της μετάλλαξης FLT3–ITD σχετίζεται γενικά με αρνητική έκβαση.⁹ Στην περίπτωση της ΟΠΛ η παρουσία της δε φαίνεται να επηρεάζει ανεξάρτητα την επιβίωση των ασθενών, αλλά φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση με άλλους γνωστούς δυσμενείς παράγοντες όπως ο αυξημένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων.³

1.3. Κλινική εικόνα

Η ΟΠΛ όπως και οι άλλες μορφές οξείας μυελογενούς λευχαιμίας στην πλειονότητα των περιπτώσεων δεν χαρακτηρίζεται από ειδικά συμπτώματα. Οι περισσότεροι ασθενείς αναφέρουν εύκολη κόπωση, αδυναμία και περιορισμό της δραστηριότητας. Η φυσική εξέταση όμως συχνά αναδεικνύει ευρήματα αιμορραγίας, όπως πετέχειες και εκχυμώσεις. Επίσης αναφέρονται διαταραχές της όρασης λόγω αιμορραγίας από τον

αμφιβληστροειδή και επεισόδια αποβολής αίματος μετά από βήχα ή έμετο.³

Εξωμυελική εντόπιση της νόσου (κεντρικό νευρικό σύστημα, δέρμα) σπάνια απαντάται σε νεοδιαγνωσθείσες περιπτώσεις. Ωστόσο, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που παρουσιάζουν υποτροπή μετά από θεραπεία.³

1.4. Εργαστηριακά ευρήματα

Από τη γενική αίματος, η παγκυτταροπενία είναι το συνηθέστερο εύρημα. Σε ποσοστό 10–30% ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων είναι αυξημένος.³ Στην αρχική εκτίμηση των ασθενών με ΟΠΛ έχει σημασία η αξιολόγηση των εξετάσεων πήξης, δηλαδή του χρόνου προθρομβίνης (PT), του ενεργοποιημένου χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης (PTT), του INR, του ινωδογόνου και των D-dimer, λόγω των διαταραχών της αιμόστασης που παρατηρούνται σε αυτή τη μορφή οξείας λευχαιμίας.³

Η εξέταση του μυελογράμματος αποτελεί βασική εξέταση για τη διάγνωση της ΟΠΛ. Στην τυπική ή υπερκοκκιώδη μορφή της ΟΠΛ τα παθολογικά προμυελοκύτταρα χαρακτηρίζονται από την αυξημένη κοκκίωση και την παρουσία ραβδίων Auer, τα οποία συχνά αθροίζονται σε δέσμες (faggot cells).^{1,3} Στη μικροκοκκιώδη μορφή που αντιπροσωπεύει το 20–30% των περιπτώσεων της ΟΠΛ η κοκκίωση των κυττάρων της νόσου είναι λιγότερο προέχουσα και

κύριο μορφολογικό γνώρισμα αποτελεί η μορφολογία «αλτήρα» που εμφανίζουν οι πυρήνες των κυττάρων, λόγω της χαρακτηριστικής τους αναδίπλωσης. Τα ραβδία Auer εμφανίζονται σπανιότερα συγκριτικά με την τυπική μορφή.^{1,3}

Η χρήση της κυτταρομετρίας ροής δεν είναι διαγνωστική στην περίπτωση της ΟΠΛ, αλλά μπορεί να βοηθήσει στη μελέτη της.³ Η τυπική μορφή χαρακτηρίζεται από την ασθενή ή καθόλου έκφραση των HLA-DR και CD34. Ακόμη, εμφανίζεται έντονη έκφραση του CD33, ετερογενής έκφραση του CD13 και συχνά του CD64.^{1,3} Στην υποκοκκιώδη μορφή είναι συχνή η έκφραση των CD34 και CD2.^{1,3} Επιπρόσθετα, ο δείκτης CD56, που έχει συσχετιστεί με δυσμενή έκβαση ανευρίσκεται περίπου στο 20% των ΟΠΛ.^{1,10}

1.5. Θεραπεία

Αν και η οντότητα της ΟΠΛ είχε αναγνωριστεί από τη δεκαετία του 1950,¹¹ έως τη δεκαετία του 1990 η θεραπευτική της αντιμετώπιση δεν διέφερε από την αντίστοιχη άλλων τύπων οξείας μυελογενούς λευχαιμίας και βασιζόταν στο συνδυασμό ανθρακυκλίνης και αρασιτίνης.³ Ωστόσο σήμερα, η κατανόηση της μοριακής παθογένεσης της νόσου έχει αλλάξει τα δεδομένα στη θεραπεία της νόσου.⁵ Η ΟΠΛ αντιπροσωπεύει την πρώτη αιματολογική κακοήθεια στην αντιμετώπιση της οποίας χορηγήθηκε επιτυχώς θεραπεία με στόχο την υπεύθυνη για την εμφάνισή της μοριακή βλάβη.⁵ Έτσι, η θεραπεία εφόδου που

τρεχόντως χρησιμοποιείται περιλαμβάνει τη χορήγηση ATRA σε συνδυασμό με ανθρακυκλίνη, με τη χορήγηση του οποίου επιτυγχάνεται πλήρης ύφεση στο 89% των ασθενών.^{5,12} Εδώ θα πρέπει να επισημάνουμε πως και με την παραμικρή υποψία διάγνωσης ΟΠΛ, απαιτείται η άμεση έναρξη χορήγησης ATRA.⁵

Στο σημείο αυτό θα πρέπει να αναφερθεί το σύνδρομο του ρετινοϊκού οξέος ή σύνδρομο ATRA.^{3,5} Κλινικά μπορεί να περιγραφεί ως «σύνδρομο τριχοειδικής διαφυγής». Η επίπτωση του ανέρχεται στο 20–30% των ασθενών που έχουν λάβει το ATRA.³ Οι κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου περιλαμβάνουν πυρετό, αύξηση σωματικού βάρους, περιφερικά οιδήματα, πλευριτικές και περικαρδιακές συλλογές και η μη αντιμετώπισή του μπορεί να έχει ως επακόλουθο αναπνευστική και νεφρική ανεπάρκεια.⁵ Ο μηχανισμός πρόκλησής του δεν έχει γίνει έως τώρα πλήρως κατανοητός και θεραπευτικά χορηγείται δεξαμεθαζόνη.^{3,5}

Παράλληλα με τη χορήγηση της θεραπείας οι ασθενείς με ΟΠΛ έχουν ανάγκη υποστηρικτικής αγωγής λόγω του υψηλού ποσοστού πρώιμων θανάτων που σχετίζονται με αιμορραγικά επεισόδια.^{5,14,15} Η υποστηρικτική αγωγή περιλαμβάνει τη χορήγηση μεταγγίσεων πλάσματος (fresh frozen plasma-FFP) και αιμοπεταλίων, με σκοπό τη διατήρηση των επιπέδων του ινωδογόνου πάνω από 100 mg/dL ή κατά άλλους ερευνητές κατά 150 mg/dL και των αιμοπεταλίων πάνω από $30-50 \times 10^9/L$.^{3,5,16}

Μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας εφόδου χορηγείται θεραπεία σταθεροποίησης που περιλαμβάνει συνδυασμό χημειοθεραπείας και ATRA.^{3,5} Σε μια προσπάθεια να χορηγηθεί η θεραπεία σταθεροποίησης ανάλογα με τον κίνδυνο που συνδέεται με τη νόσο, αναπτύχθηκε ένα προγνωστικό score, ευρύτερα γνωστό ως Sanz score, ο τρόπος υπολογισμού του οποίου παρατίθεται στον πίνακα 1.³ Τη θεραπεία σταθεροποίησης ακολουθεί στις περισσότερες περιπτώσεις η χορήγηση θεραπείας συντήρησης, ωστόσο παρατηρείται ετερογένεια στα αποτελέσματα των διαφόρων μελετών ως προς την ανάγκη χορήγησης της.^{3,5}

Κίνδυνος	Αριθμός WBC	Αριθμός αιμοπεταλίων
Χαμηλός	$\leq 10 \times 10^9/L$	$> 40 \times 10^9/L$
Ενδιάμεσος	$\leq 10 \times 10^9/L$	$\leq 40 \times 10^9/L$
Υψηλός	$> 10 \times 10^9/L$	

Πίνακας 1. Sanz score

Η παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία και της ελάχιστης υπολειμματικής νόσου γίνεται με τη χρήση τόσο της μορφολογίας όσο, και με μεγαλύτερη ακρίβεια, και με την ανίχνευση της PML-RARA με τη μέθοδο reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR), σε δείγματα μυελού.^{5,13} Η παρακολούθηση της ελάχιστης υπολειμματικής νόσου (MRD) έχει

αποφασιστική σημασία στην ΟΠΛ γιατί βάσει αυτής λαμβάνονται οι θεραπευτικές αποφάσεις.^{3,5} Στο τέλος της θεραπείας σταθεροποίησης θα πρέπει να μην ανιχνεύεται MRD.⁵ Εάν κατά την παρακολούθηση ενός ασθενούς εμφανίζεται θετική MRD, τότε πρέπει να επαναλαμβάνεται η εξέταση εντός δύο εβδομάδων και επί ανεύρεσης θετικού δείγματος θεωρείται πως υπάρχει μοριακή υποτροπή.⁵ Εδώ πρέπει να αναφέρουμε πως συστήνεται από κάποιους ερευνητές η τακτική παρακολούθηση της MRD με RT-PCR σε δείγματα μυελού κάθε 3 μήνες κατ' ελάχιστο για τα πρώτα δύο έτη μετά την επίτευξη της ύφεσης.³

Στην περίπτωση που εμφανιστεί μοριακή ή αιματολογική υποτροπή, οι ασθενείς υποβάλλονται σε θεραπεία δεύτερης γραμμής με χρήση του τριοξειδίου του αρσενικού (ATO).^{3,5} Το ATO επιδρά στο μηχανισμό της απόπτωσης των κυττάρων της ΟΠΛ.¹³ Οι ασθενείς που επιτυγχάνουν μοριακή ύφεση μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας δεύτερης γραμμής, οδηγούνται σε αυτόλογη μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων.⁵ Στην περίπτωση κατά την οποία δεν επιτυγχάνεται μοριακή ύφεση μετά από θεραπεία που εμπεριέχει ATO, υπάρχει η επιλογή της διενέργειας αλλογενούς μεταμόσχευσης αιμοποιητικών κυττάρων (αλλο-ΜΑΚ).¹³ Τέλος, θα πρέπει να αναφέρουμε πως σχετικά πρόσφατα ανακοινώθηκε ότι ο συνδυασμός ATO και ATRA ως θεραπεία πρώτης γραμμής δεν είναι κατώτερος του συνδυασμού

ATRA και χημειοθεραπείας γενικά και πιθανώς υπερέχει αυτού του συνδυασμού σε ασθενείς χαμηλού και ενδιάμεσου κινδύνου.¹⁷

Αναφορικά με τη χορήγηση θεραπείας σε ηλικιωμένα άτομα γενικά συνιστάται χορήγηση χημειοθεραπείας και ATRA.³ Ωστόσο, το γεγονός ότι στα άτομα αυτά οι επιπλοκές των χημειοθεραπευτικών παραγόντων είναι συχνότερες πιθανώς και λόγω της συχνότερα παρατηρούμενης συννοσηρότητας στην ομάδα αυτών των ασθενών, προκύπτει το ενδεχόμενο της ανάγκης παράλειψης της χημειοθεραπείας σε αυτούς τους ασθενείς και χρήσης των συνδυασμών που δεν περιέχουν χημειοθεραπευτικά όπως ο συνδυασμός ATRA και ATO.^{3,17}

2. Γενικά περί Αιμόστασης

Η αιμόσταση είναι ένας από τους φυσιολογικούς μηχανισμούς που συμμετέχουν στην ομοιόσταση του οργανισμού.¹⁸ Η αιμόσταση αναφέρεται στην καλά ρυθμισμένη βιολογική διαδικασία μέσω της οποίας διατηρείται η ακεραιότητα και η βατότητα του αγγειακού συστήματος του οργανισμού.¹⁸ Χάρη σε αυτήν, εξασφαλίζεται η παραμονή του αίματος σε υγρή κατάσταση εντός των αγγείων και η παρεμπόδιση της σημαντικής απώλειας αίματος μετά από τραυματισμό του αγγειακού ενδοθηλίου.¹³ Ο μηχανισμός της αιμόστασης περιλαμβάνει το αγγειακό τοίχωμα, τα αιμοπετάλια, τους παράγοντες της πήξης και το σύστημα της ινωδολύσης.¹³ Επιπλέον, πρέπει να τονιστεί πως οι διάφοροι μηχανισμοί που συναποτελούν την αιμόσταση δεν είναι ανεξάρτητοι ο ένας από τον άλλο, αλλά λειτουργούν συγχρόνως *in vivo* και υπάρχουν πολλές επικοινωνίες μεταξύ των προπηκτικών και των ινωδολυτικών παραγόντων.¹⁸ Ο λόγος που παρουσιάζονται συνήθως ξεχωριστά γίνεται για την καλύτερη κατανόηση τους.¹⁸

Το αγγειακό ενδοθήλιο διαχωρίζει το αίμα από τα προθρομβωτικά συστατικά που βρίσκονται υπενδοθηλιακά στο αγγειακό τοίχωμα.¹³ Ωστόσο, το αγγειακό ενδοθήλιο δεν αποτελεί απλά ένα φραγμό. Έχει ενεργό ρόλο στο μηχανισμό της αιμόστασης, αφού έχει ενεργό ρόλο στη ρύθμιση της αιμόστασης μέσω της παρεμπόδισης της προσκόλλησης των αιμοπεταλίων,

της καταστολής της πήξης, της προαγωγής της ινωδολύσης και της ρύθμισης του τόνου και της διαπερατότητας των αγγείων.¹⁹

Τα αιμοπετάλια διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στο σχηματισμό του πρωτογενούς αιμοστατικού θρόμβου.¹⁸ Μόλις υπάρξει καταστροφή του ενδοθηλίου η έκθεση των αιμοπεταλίων στις πρωτεΐνες της υπενδοθηλιακής θεμέλιας ουσίας προκαλεί την προσκόλληση τους στην περιοχή της βλάβης και την ενεργοποίησή τους.¹³ Η ενεργοποίησή τους έχει ως επακόλουθο την προσέλκυση και άλλων αιμοπεταλίων στην περιοχή της αγγειακής βλάβης αλλά και τη δημιουργία του κατάλληλου περιβάλλοντος για το σχηματισμό της θρομβίνης.¹³

Η έναρξη της ενεργοποίησης του μηχανισμού της πήξης *in vivo* γίνεται από τη στιγμή που το αίμα έρθει σε επαφή με κύτταρα στην επιφάνεια των οποίων εκφράζεται ο ιστικός παράγοντας (tissue factor – TF).¹⁸ Η έκθεση του παράγοντα της πήξης VII (FVII) που κυκλοφορεί στο αίμα στον TF έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίησή του και το σχηματισμό ενός ισχυρού συμπλόκου μεταξύ FVII και TF που οδηγεί στην ενεργοποίηση των παραγόντων της πήξης IX και X (FIX, FX).¹⁸ Ο ενεργοποιημένος FX (FXa) παράγει μικρές ποσότητες θρομβίνης από προθρομβίνη η οποία ενεργοποιεί τους παράγοντες V, VIII και XI (FVa, FVIIIa, FXIa). Ο FXIa ενεργοποιεί τον παράγοντα IX (FIXa) ο οποίος σχηματίζει με τον FVIIIa ένα σύμπλοκο, που ονομάζεται σύμπλοκο τενάσης.^{13,18} Αυτό με τη σειρά του ενεργοποιεί επαρκείς ποσότητες FXa ώστε να

σχηματίζει με τον FVa το σύμπλοκο της προθρομβινάσης με επακόλουθο το σχηματισμό μεγάλων ποσοτήτων θρομβίνης.¹⁸ Η θρομβίνη μετατρέπει το διαλυτό ινωδογόνο σε αδιάλυτο ινώδες.¹³ Τα μονομερή του ινώδους πολυμερίζονται και το τελικό αποτέλεσμα είναι ο σχηματισμός του πλέγματος ινικής.¹³

Πρέπει εδώ να επισημανθεί πως αποφασιστικό ρόλο για να μπορέσουν να πραγματοποιηθούν οι προαναφερθείσες αντιδράσεις συναρμολόγησης των ενεργοποιημένων παραγόντων πήξης στα δραστικά σύμπλοκα τενάσης και προθρομβινάσης, έχει η ύπαρξη μιας ανιονικής (αρνητικά ηλεκτρικά φορτισμένης) επιφάνειας.^{13,18} Η επιφάνεια αυτή *in vivo* παρέχεται από τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια.^{13,18}

Η παραπάνω διαδικασία που περιγράψαμε δεν συνεχίζεται ανεξέλεγκτα. Το σύμπλοκο TF και VIIa απενεργοποιείται από τον αναστολέα της οδού του ιστικού παράγοντα (TFPI), ο οποίος κυρίως παράγεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα²⁰ ή απελευθερώνεται από τα ενεργοποιημένα από τη θρομβίνη αιμοπετάλια.¹⁸ Ο σημαντικότερος αναστολέας της θρομβίνης και των παραγόντων VIIa, IXa και Xa είναι η αντιθρομβίνη (AT).¹³ Η κλινική της σημασία αποδεικνύεται από το γεγονός πως η έλλειψη της σχετίζεται με θρομβωτικά επεισόδια.²¹ Μια ακόμη σημαντική δράση της θρομβίνης είναι η ενεργοποίηση της πρωτεΐνης C, η οποία ως ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (APC), μαζί με το συμπάργοντα της την πρωτεΐνη S, απενεργοποιεί τους

παράγοντες Va και VIIIa.²² Η ενεργοποίηση της πρωτεΐνης C γίνεται μετά από τη σύνδεση της θρομβίνης με τη θρομβομοντουλίνη (TM), παρουσία φωσφολιπιδίων και ελεύθερης PS στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων μέσω του υποδοχέα της πρωτεΐνης C (endothelial protein C receptor, EPCR). Η TM αποτελεί τον ενδοθηλιακό υποδοχέα της θρομβίνης. Το σύμπλεγμα θρομβίνης-TM αυξάνει τη δράση της PC έως και 20.000 φορές, ενώ η θρομβίνη χάνει την προπηκτική της δράση.²²

Η ινωδολύση ξεκινά από τη στιγμή που έχει σχηματιστεί το πλέγμα ινώδους.¹⁸ Ευθύς αμέσως συνδέεται ο ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου (tPA) και ο ενεργοποιητής του πλασμινογόνου τύπου ουροκινάσης (uPA) με το ινώδες, με αποτέλεσμα την αυξημένη ενεργοποίηση του πλασμινογόνου προς σχηματισμό πλασμίνης. Ακολούθως, η πλασμίνη διασπά το ινωδογόνο και το ινώδες στα διαλυτά προϊόντα αποδόμησης του ινωδογόνου (fibrinogen degradation products – FDPs) και στα D διμερή (D-dimers), αντίστοιχα.¹⁸ Ο ινωδολυτικός μηχανισμός υπόκειται με τη σειρά του σε ρύθμιση από τους αναστολείς του, δηλαδή τον αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1), τον ενεργοποιούμενο από τη θρομβίνη αναστολέα της ινωδολύσης (thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor-TAFI) και την α_2 -αντιπλασμίνη.¹⁸

3. Διαταραχές αιμόστασης στην Οξεία

Προμυελοκυτταρική Λευχαιμία

3.1. Γενικά

Όπως έχει αναφερθεί οι ασθενείς με ΟΠΛ εμφανίζουν διαταραχές αιμόστασης, με συνέπεια την αυξημένη επίπτωση αιμορραγικών και θρομβωτικών επιπλοκών.²³ Παρά τη βελτίωση στην έκβαση των ασθενών μετά την εισαγωγή του ATRA στη θεραπεία της νόσου, το ποσοστό του πρώιμου θανάτου (θάνατος εντός τριάντα ημερών από τη διάγνωση της νόσου) παραμένει σημαντικά υψηλό και κυμαίνεται μεταξύ 5–10% στις διάφορες μελέτες.^{15,24} Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί πως το ποσοστό αυτό είναι σημαντικά υψηλότερο και φτάνει έως και το 29% αν ληφθούν υπόψη μελέτες από τις ΗΠΑ και τη Σουηδία που εδράζονται σε δεδομένα από τα μητρώα καταγραφής ασθενών (registry) στις χώρες αυτές, καταδεικνύοντας πως τα δεδομένα των κλινικών μελετών απέχουν από τα ισχύοντα στον πραγματικό κόσμο όπως σημειώνουν οι *Breccia και Lo Coco* σε πρόσφατη δημοσίευση.²⁵

Η αιμορραγία αποτελεί τη συχνότερη αιτία πρώιμου θανάτου (ποσοστό 41% του συνολικού αριθμού πρώιμων θανάτων σύμφωνα με πρόσφατη μελέτη).²⁴ Επιπλέον, οι θρομβωτικές επιπλοκές ευθύνονται σε κάποιο βαθμό για ορισμένα περιστατικά θανάτων σε ασθενείς με ΟΠΛ, ωστόσο αποτελούν μια όχι τόσο καλά αναγνωρισμένη οντότητα στην ΟΠΛ.²⁶ Έχει αναφερθεί πως οι ασθενείς με ΟΠΛ εμφανίζουν θρόμβωση κατά τη στιγμή της

διάγνωσης της νόσου σε μεγαλύτερο ποσοστό από ότι αντίστοιχοι ασθενείς που διαγιγνώσκονται με άλλες μορφές οξείας λευχαιμίας,^{23,25} ωστόσο, ενδέχεται να υποεκτιμάται η πραγματική επίπτωση της.²⁶ Επιπρόσθετα, πρέπει να αναφερθεί πως η πλειονότητα των μελετών που αναφέρονται στη θρόμβωση σε περιστατικά ΟΠΛ έχουν διενεργηθεί μετά την εισαγωγή του ATRA στη θεραπεία και πως το ATRA έχει προπνηκτικές ιδιότητες.²⁵

Οι παθογενετικοί μηχανισμοί των διαταραχών αιμόστασης στην ΟΠΛ έχουν μελετηθεί εκτεταμένα τις τελευταίες δύο δεκαετίες. Όμως, η αποτελεσματική αντιμετώπιση τους δεν έχει ακόμη επιτευχθεί.²³

3.2. Παθογένεια των διαταραχών αιμόστασης στην ΟΠΛ

3.2.α. Προπνηκτική δραστηριότητα

Η διαταραχή της αιμόστασης στην ΟΠΛ είναι χαρακτηριστική και μοναδική ανάμεσα στα διάφορα είδη λευχαιμίας.²³ Αν και συχνά αυτή προσομοιάζεται με τη διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (ΔΕΠ) οι διαφορές μεταξύ των δύο διαταραχών είναι σημαντικές.²³

Σε κλινικό επίπεδο, η θρόμβωση των μικρών αγγείων είναι συχνή στη ΔΕΠ και ασυνήθης στην ΟΠΛ.²⁶ Επίσης, η θρομβοπενία της ΟΠΛ οφείλεται στη διήθηση του μυελού από το λευχαιμικό κλώνο.²⁶ Ακόμη, τα επίπεδα των φυσικών ανασταλτών της πήξης (πρωτεΐνες C,S) παραμένουν αμετάβλητα στην ΟΠΛ εν αντιθέσει με τη ΔΕΠ όπου μειώνονται λόγω της κατανάλωσης τους.²⁶ Αυτό

υποδηλώνει πως υπάρχει μικρότερη ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης στην ΟΠΛ.²⁶ Επιπλέον, διαφορές παρατηρούνται στα επίπεδα ινωδογόνου που συνήθως είναι χαμηλότερα στην ΟΠΛ από ότι στη ΔΕΠ και στα επίπεδα D-dimer, που εμφανίζουν την τάση να είναι υψηλότερα στην ΟΠΛ σε σχέση με τη ΔΕΠ.²⁶

Στα κύτταρα της ΟΠΛ υπάρχει αυξημένη έκφραση δύο προπηκτικών παραγόντων, του ιστικού παράγοντα (TF) και του προπηκτικού του καρκίνου ή καρκινικού πηκτινογόνου (cancer procoagulant-CP), με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του πηκτικού μηχανισμού.²⁷ Σε *in vitro* μελέτη έχει παρατηρηθεί πιθανή συσχέτιση μεταξύ της ενεργοποίησης του εκκινητή του TF με την παρουσία της PML-RARA σε κυτταρικές σειρές.²⁸ Ακόμη, η προπηκτική δράση των προϊόντων της λύσης των προμυελοκυττάρων αποδίδεται κυρίως στον TF.²³ Επιπλέον, σε περιόδους όπου η απόπτωση των λευχαιμικών κυττάρων ενισχύεται είτε λόγω θεραπείας με ATO ή με χημειοθεραπευτικά, είτε λόγω του αυξημένου ρυθμού αντικατάστασης των προμυελοκυττάρων κατά την εξέλιξη της ΟΠΛ, παρατηρείται ενεργοποίηση του ιστικού παράγοντα.^{23,29}

Το CP είναι μια πρωτεάση, η οποία ενεργοποιεί απευθείας τον παράγοντα X της πήξης και βρίσκεται στον ορό και στους ιστούς ασθενών με κακοήθειες.²⁶ Το CP εκφράζεται στα κύτταρα της ΟΠΛ σε υψηλότερα επίπεδα σε σύγκριση με άλλους τύπους οξείας μυελογενούς λευχαιμίας.³⁰ Εδώ πρέπει να αναφερθεί πως σε *in vitro* μελέτες έχει δειχθεί η απώλεια έκφρασης των CP και TF

στα παθολογικά προμυελοκύτταρα μετά από χορήγηση θεραπείας με ATRA.^{31,32,33}

Σχετικά πρόσφατα έχει βρεθεί πως σε ασθενείς με ΟΠΛ υπάρχει αυξημένη παραγωγή μικροσωματιδίων (microparticles–MPs) προερχόμενων από τα παθολογικά προμυελοκύτταρα.³⁴ Μεγάλο ποσοστό αυτών των MPs εκφράζει τον TF και πιθανώς σχετίζεται ως ένα βαθμό με τις διαταραχές της πήξης της ΟΠΛ.³⁴

Παραπάνω αναφέρθηκε η ευεργετική επίδραση του ATRA στην έκφραση προπηκτικών μορίων στα κύτταρα της ΟΠΛ.^{31,32,33} Ωστόσο, έχει διατυπωθεί η υπόθεση πως μπορεί να δρα σε κάποιο βαθμό προπηκτικά.³⁵ Έχει υποστηριχθεί η άποψη πως το ATRA ενισχύει την έκφραση μορίων προσκόλλησης στα κύτταρα της ΟΠΛ όπως το VLA4 (very late antigen – 4) και το LFA1 (lymphocyte function–associated 1), με επακόλουθο την αυξημένη προσκόλληση των παθολογικών προμυελοκυττάρων στο ενδοθήλιο.³⁶ Επιπλέον, στην ίδια μελέτη αναφέρεται πως το ATRA συντελεί στην αύξηση της προπηκτικής δραστηριότητας του ενδοθηλίου, μέσω της μεγαλύτερης έκφρασης του TF στα ενδοθηλιακά κύτταρα.³⁶ Ακόμη, η εμφάνιση του συνδρόμου διαφοροποίησης που οφείλεται στη θεραπεία με ATRA έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης.³⁷ Ειδικότερα, σε μια μελέτη φάνηκε αυξημένη επίπτωση θρόμβωσης σε ασθενείς που είχαν παρουσιάσει σύνδρομο διαφοροποίησης συγκριτικά με όσους δεν είχαν και η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική.³⁷

3.2.β. Ινωδολυτική δραστηριότητα

Η ινωδόλυση αποτελεί μια σημαντική παράμετρο της διαταραχής της αιμόστασης που παρατηρείται στην ΟΠΛ.³⁸ Η αννεξίνη Α2 είναι ο πιο σημαντικός διεγέρτης της ινωδόλυσης ο οποίος εκφράζεται έντονα στα κύτταρα της ΟΠΛ.^{23,39} Πρόκειται για μια πρωτεΐνη που συνδέεται με τον ιστικό ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (tPA), τον υποδοχέα S100A10 (αναφέρεται και ως πρωτεΐνη p11) και το πλασμινογόνο στα ενδοθηλιακά κύτταρα.⁴⁰ Η αννεξίνη Α2 προάγει την ινωδόλυση αυξάνοντας κατά 60 φορές την παραγωγή της πλασμίνης από το πλασμινογόνο, μέσω της οδού του tPA.⁴¹ Ακόμη, μελέτες έχουν δείξει πως τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων του εγκεφάλου εμφανίζουν αυξημένη έκφραση αννεξίνης Α2 σε σχέση με την αντίστοιχη έκφραση σε ενδοθηλιακά κύτταρα σε άλλες θέσεις του οργανισμού. Το γεγονός αυτό πιθανώς αποτελεί μια λογική ερμηνεία της αυξημένης επίπτωσης της εγκεφαλικής αιμορραγίας σε ασθενείς που πάσχουν από ΟΠΛ.⁴²

Επιπρόσθετα, έχει βρεθεί πως τα επίπεδα των ενεργοποιητών του πλασμινογόνου tPA και uPA είναι αυξημένα στο πλάσμα ασθενών με ΟΠΛ και πως υπάρχει αυξημένη έκφραση τους στα κύτταρα της ΟΠΛ.²³ Επιπλέον, η δραστηριότητα του αναστολέα της ινωδόλυσης TAFI είναι σημαντικά μειωμένη στην ΟΠΛ σε ποσοστό περίπου 60%.⁴³ Ακόμη, έχει βρεθεί πως υπάρχει αυξημένη έκφραση του υποδοχέα του πλασμινογόνου S100A10

στην επιφάνεια των κυττάρων της ΟΠΛ, με αποτέλεσμα την έντονη αύξηση της ινωδόλυσης.⁴⁴ Η αύξηση στην έκφραση αυτού του υποδοχέα σχετίζεται με την PML-RARA, καθώς βρέθηκε πως η θεραπεία με ATRA έχει ως αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση της έκφρασης του.⁴⁴

3.2.γ. Κυτταροκίνες

Έχει αναφερθεί η συμμετοχή κυτταροκινών της φλεγμονής, όπως η ιντερλευκίνη 1 (IL-1) και ο TNF-α, στη διαταραχή της αιμόστασης της ΟΠΛ.^{26,38} Οι προαναφερθείσες κυτταροκίνες εκκρίνονται από τα παθολογικά προμυελοκύτταρα και ενισχύουν την έκφραση του TF στα ενδοθηλιακά κύτταρα.⁴⁵ Επίσης, προκαλούν μείωση της έκφρασης της θρομβομοντουλίνης.⁴⁶ Ο συνδυασμός των παραπάνω δράσεων αυτών των κυτταροκινών λειτουργεί προθρομβωτικά.³⁸

Συνοψίζοντας, μπορούμε να πούμε πως στην παθογένεση της διαταραχής της πήξης που συμβαίνει στην ΟΠΛ συμβάλλουν πολλοί διαφορετικοί μηχανισμοί, μέσω της έκφρασης προπηκτικών και ινωδολυτικών παραγόντων.^{23,26,38} Από κάποιους ερευνητές υποστηρίζεται πως η ενεργοποίηση του ινωδολυτικού μηχανισμού γίνεται σε μεγαλύτερη έκταση από ότι η δραστηριοποίηση των προπηκτικών παραγόντων.²⁶ Επίσης, η θεραπεία με το ATRA φαίνεται να επηρεάζει πολλαπλώς τη λειτουργία της αιμόστασης στην ΟΠΛ.^{31,32,33,35,36,37}

3.3 Αιμορραγικές εκδηλώσεις

Οι αιμορραγικές εκδηλώσεις σε ασθενείς με ΟΠΛ περιλαμβάνουν αιμορραγία από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), αιμορραγία από τους πνεύμονες, αιμορραγία πεπτικού, πετέχειες, εκχυμώσεις, αιμορραγία από τους βλεννογόνους και απώλεια αίματος από περιοχές τραυματισμού.³⁸ Χωρίς αμφιβολία η εγκεφαλική αιμορραγία αποτελεί σημαντική επιπλοκή όχι μόνο γιατί συνδέεται με πρώιμο θάνατο αλλά και γιατί φάνηκε να είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου υποτροπής της νόσου στο ΚΝΣ.⁴⁷ Από τις περισσότερες μελέτες φαίνεται πως η αιμορραγία από το ΚΝΣ είναι η συχνότερη αιμορραγική επιπλοκή της ΟΠΛ.^{15,16,48,49}

Η αιμορραγία από τους πνεύμονες είναι η δεύτερη συχνότερη εντόπιση αιμορραγίας στην ΟΠΛ ^{15,16} ενώ σε μια άλλη μελέτη ήταν η συχνότερη.⁴⁸ Άλλες εντοπίσεις αιμορραγιών αφορούν στο γαστρεντερικό σύστημα,¹⁵ αιμορραγίες από τον κόλπο⁴⁸ και αιμορραγίες από τους βλεννογόνους.²⁶ Ακόμη, σοβαρή αιμορραγία σε περισσότερες από μία ανατομικές περιοχές έχει επίσης παρατηρηθεί.⁴⁸ Το ποσοστό των πρώιμων οφειλόμενων σε αιμορραγία θανάτων στις παραπάνω μελέτες κυμαινόταν από 3 έως 9%. ^{15,16,48,49}

3.4. Θρομβωτικές εκδηλώσεις

Ενώ η αιμορραγική διάθεση έχει συσχετιστεί ισχυρότερα με την ΟΠΛ, τα θρομβοεμβολικά επεισόδια επίσης παρουσιάζονται σε

αυτή τη μορφή λευχαιμίας σε μεγαλύτερο ποσοστό συγκριτικά με άλλες μορφές ΟΜΛ.²⁵ Μάλιστα, πιθανολογείται και κάποια αύξηση τους στην εποχή μετά την εισαγωγή του ATRA στα θεραπευτικά σχήματα.²³

Σε σχετικά πρόσφατη ανασκόπηση οι τρεις συχνότερες (αφορούν στο 75% των περιπτώσεων) θρομβοεμβολικές επιπλοκές ήταν η πνευμονική εμβολή, επιπλοκές από την καρδιά (οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, υπενδοκαρδιακή ισχαιμία) και ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια.⁵⁰ Άλλες επιπλοκές με μικρότερη επίπτωση ήταν το σύνδρομο Budd–Chiari, η ισχαιμία αρτηριών των άκρων και τα σπληνικά έμφρακτα.⁵⁰ Αναφορικά με το είδος της θρόμβωσης προέκυψε η ελαφρά υπεροχή των αρτηριακών συμβαμάτων.⁵⁰ Η μεγάλη πλειονότητα των συμβαμάτων αυτών έλαβε χώρα κατά την περίοδο πριν ή και κατά τη διάρκεια της θεραπείας εφόδου.⁵⁰ Σημαντικό στοιχείο αυτής της ανασκόπησης ήταν η παρατήρηση πως η συσχέτιση μεταξύ διαφόρων παραμέτρων όπως ο χρόνος εμφάνισης των θρομβοεμβολικών συμβαμάτων, η παρουσία συνδρόμου ρετινοϊκού οξέος, η συμπερίληψη του ATRA στη θεραπεία, η παρουσία εργαστηριακών διαταραχών της πήξης και ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων κατά τη στιγμή της θρόμβωσης δεν φάνηκαν να παρουσιάζουν στατιστική σημαντικότητα.⁵⁰

3.5 Εργαστηριακά ευρήματα

Τα εργαστηριακά ευρήματα των ασθενών που διαγιγνώσκονται με ΟΠΛ χαρακτηρίζονται κυρίως από τη

διαταραχή των τιμών των παραμέτρων της πήξης.^{26,38} Ειδικότερα, παρατηρούνται χαμηλά επίπεδα ινωδογόνου που πιθανώς είναι και η συχνότερη διαταραχή,⁴⁸ θρομβοπενία, παράταση των χρόνων προθρομβίνης (PT) και ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) και αυξημένα επίπεδα D-dimers.^{26,38} Τα επίπεδα των πρωτεϊνών C_s και αντιθρομβίνης βρίσκονται συνήθως εντός του φυσιολογικού εύρους τιμών, διαφοροποιώντας τη διαταραχή της αιμόστασης της ΟΠΛ από την κλασική ΔΕΠ.^{26,38}

Η μέτρηση πιο εξειδικευμένων δεικτών όπως των επιπέδων του συμπλέγματος θρομβίνης-αντιθρομβίνης (TAT), των θραυσμάτων της προθρομβίνης 1+2 (F1+2) και του ινωδοπεπτιδίου A, που οι τιμές τους αυξάνουν στην ΟΠΛ, δείχνει την έντονη προπηκτική δραστηριότητα.³⁸ Επιπλέον, τα μειωμένα επίπεδα πλασμινογόνου και α-2 αντιπλασμίνης μπορούν να θεωρηθούν ως δείκτες αυξημένης ινωδόλυσης.³⁸ Συνδυάζοντας τα προαναφερθέντα ευρήματα μπορεί κανείς να συμπεράνει αυτό που αναφέρθηκε ήδη στην παθογένεση της διαταραχής της αιμόστασης στην ΟΠΛ, δηλαδή την εμπλοκή τόσο του μηχανισμού της πήξης όσο και του μηχανισμού της ινωδόλυσης.³⁸ Χρήσιμο είναι να αναφέρουμε εδώ πως η θεραπεία με το ATRA συμβάλλει στην ταχεία επαναφορά των εργαστηριακών τιμών στα φυσιολογικά επίπεδα.³⁵

3.6 Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση αιμορραγίας

Ο αυξημένος αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων (πάνω από $20 \times 10^9/L$ – $30 \times 10^9/L$) έχει συσχετισθεί με τον αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας σε κάποιες μελέτες.^{16,48} Τα χαμηλά επίπεδα ινωδογόνου ($< 1g/L$) καθώς και η όχι καλή κατάσταση ικανότητας (performance status) επίσης φάνηκαν να σχετίζονται σημαντικά με αιμορραγικά συμβάματα.¹⁶ Ανάλογη συσχέτιση υπήρξε με τα επίπεδα βλαστών (πάνω από $30 \times 10^9/L$) σε δύο μελέτες.^{15,49} Ακόμη, συσχέτιση με αιμορραγία έδειξαν τα αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης και η παρουσία εργαστηριακής διαταραχής της πήξης.¹⁵ Σε άλλη μελέτη βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ του υψηλού αιμορραγικού σκορ (υπολογιζόταν κλινικά από παρουσία κλινικών σημείων αιμορραγικής διάθεσης όπως εκχυμώσεις, βλεννογόνιες αιμορραγίες και παρουσία αιματουρίας) και του αιμορραγικού κινδύνου.⁴⁹

3.7 Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση θρόμβωσης

Σε μια μελέτη αναγνωρίστηκαν διάφοροι παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη θρόμβωσης όπως ο αυξημένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, η έκφραση του FLT3-ITD, η ανοσοφαινοτυπική έκφραση των δεικτών CD2 και CD15 καθώς και η παρουσία του μεταγράφου bcr3.⁵¹ Σε άλλη μεγαλύτερη μελέτη αναδείχθηκαν κάποιοι άλλοι παράγοντες κινδύνου όπως τα χαμηλά επίπεδα ινωδογόνου ($< 170mg/dL$), αιμοσφαιρίνη $> 10g/dL$, και η μικροκοκκιώδης μορφή της ΟΠΛ (M3-variant).⁵² Κοινό

στοιχείο με την προαναφερθείσα μελέτη η συσχέτιση του αυξημένου αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων ($> 10 \times 10^9/L$) με τον κίνδυνο θρόμβωσης.^{51,52} Αξιοσημείωτο είναι πως η έκφραση των FLT3-ITD και των CD2,CD15 δεν φάνηκε να συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης στη μελέτη αυτή.⁵² Όπως έχουμε αναφέρει παραπάνω οι ίδιοι ερευνητές βρήκαν συσχέτιση μεταξύ εμφάνισης συνδρόμου διαφοροποίησης και θρομβοεμβολικών συμβαμάτων.³⁷

3.8 Θεραπεία των διαταραχών αιμόστασης στην ΟΠΛ

Έχει φανεί πως για την αντιμετώπιση των διαταραχών της αιμόστασης στην ΟΠΛ η σπουδαιότερη θεραπευτική απόφαση που πρέπει να ληφθεί είναι η έναρξη της θεραπείας με ATRA, αμέσως μόλις τεθεί η υπόνοια διάγνωσης της ΟΠΛ και μάλιστα πριν την επιβεβαίωση της διάγνωσης με μοριακή τεχνική.³⁸ Παράλληλα, η υποστήριξη μέσω μεταγγίσεων αποτελεί σημαντικό μέτρο για τον έλεγχο των διαταραχών πήξης.³⁸

Το ATRA έχει δείχθει πως επηρεάζει αποφασιστικά τη διαταραχή αιμόστασης στην ΟΠΛ.^{26,38} Σε μελέτες *in vitro* έχει φανεί πως το ATRA οδηγεί σε μείωση της έκφρασης του CP, του TF και της αννεξίνης A2 και στη μεγαλύτερη έκφραση της θρομβομοντουλίνης.^{31,32} Στη συνέχεια, τα παραπάνω ευρήματα επιβεβαιώθηκαν σε μελέτες *in vivo* τόσο ως προς τα επίπεδα των CP, TF⁵³ όσο και για τα επίπεδα της αννεξίνης A2.³⁹

Επιπλέον, το ATRA φαίνεται να συντελεί στην ταχεία διόρθωση των επιπέδων ινωδογόνου.⁵³ Ακόμη, φαίνεται πως στην πρώτη εβδομάδα της θεραπείας με ATRA οι τιμές των D-dimers επανέρχονται στο φυσιολογικό.⁵³

Το τριοξείδιο του αρσενικού (ATO), αν και έχει μελετηθεί λιγότερο από το ATRA ως προς την επίδραση του στις διαταραχές αιμόστασης,²⁶ επίσης φαίνεται να έχει δράση σε αυτές.^{26,38} Ειδικότερα, φαίνεται πως το ATO μειώνει την έκφραση του TF και της αννεξίνης A2.^{54,55}

Η εντατική υποστηρικτική αγωγή με προφυλακτικές μεταγγίσεις αναγκαίων παραγώγων αίματος όπως αιμοπετάλια και φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα (fresh frozen plasma-FFP) πρέπει να αρχίζει με την πρώτη υποψία της διάγνωσης ΟΠΛ, πριν την κυτταρογενετική και μοριακή επιβεβαίωση αυτής.³⁸ Παράλληλα, επεμβατικές πρακτικές όπως οσφυονωτιαία παρακέντηση και η τοποθέτηση κεντρικών φλεβικών καθετήρων θα πρέπει να αποφεύγονται πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας εφόδου.^{26,56,57} Οι μεταγγίσεις αιμοπεταλίων είναι γνωστό πως μειώνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας και παρατείνουν την επιβίωση ασθενών με οξεία λευχαιμία.⁵⁸ Οι ισχύουσες σήμερα συστάσεις αναφέρονται στην ανάγκη διατήρησης του αριθμού των αιμοπεταλίων σε περισσότερα από 30.000-50.000/ μ L και στη διατήρηση επιπέδων ινωδογόνου σε επίπεδα μεγαλύτερα των 150mg/dL.⁵⁶ Η αναγκαιότητα της επιθετικής πολιτικής

μεταγγίσεων σε αυτούς τους ασθενείς υποδηλώνεται και από το γεγονός πως οι περισσότεροι ασθενείς – παρά τη χορήγηση μεταγγίσεων – απέτυχαν να διατηρήσουν αποδεκτά επίπεδα ινωδογόνου την ημέρα που εμφάνισαν αιμορραγικές εκδηλώσεις.¹⁶

Οι αντιινωδολυτικοί παράγοντες όπως το ε-αμινοκαπρωϊκό οξύ και το τρανεξαμικό οξύ, έχουν μελετηθεί ως προς τη συμπεριφορά τους στη θεραπεία των διαταραχών αιμόστασης στην ΟΠΛ.^{15,52,59} Μεγάλη αναδρομική μελέτη, που αφορούσε στην εποχή πριν την υιοθέτηση του ATRA, δεν έδειξε κάποιο πλεονέκτημα από τη χρήση τους.⁵⁹ Σε μελέτες όπου το ATRA χορηγήθηκε ως θεραπεία και το τρανεξαμικό οξύ ως προφυλακτική αγωγή, όχι μόνο δεν παρατηρήθηκε μείωση των αιμορραγικών επεισοδίων, αλλά διαφάνηκε μια μη στατιστικά σημαντική τάση προς θρόμβωση.^{15,52} Με βάση τα δεδομένα αυτά η χρήση αντιινωδολυτικών φαρμάκων ως ρουτίνα σε ασθενείς με ΟΠΛ δεν προτείνεται.⁶⁰

Αναφορά επίσης έχει γίνει για το ρόλο της ηπαρίνης στην ΟΠΛ.⁵⁹ Η χρήση της δεν είχε κάποιο αποτέλεσμα ως προς τη έκβαση των ασθενών, ούτε οδήγησε σε αύξηση των αιμορραγικών εκδηλώσεων, ωστόσο φάνηκε μια μεγαλύτερη ανάγκη μεταγγίσεων αιμοπεταλίων.⁵⁹ Επίσης, στα σχήματα θεραπείας η χορήγηση ηπαρίνης δεν συνιστάται.³⁸

Νεότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις που έχουν προταθεί από κάποιους συγγραφείς αφορούν σε χρήση νεότερων παραγόντων, όπως ο ανασυνδυασμένος παράγοντας VIIa και η ανθρώπινη ανασυνδυασμένη θρομβομοντουλίνη.^{61,62} Έχει αναφερθεί μια περίπτωση επιτυχούς αντιμετώπισης εγκεφαλικής αιμορραγίας ασθενούς με ΟΠΛ με τη χρήση του ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa.⁶² Ωστόσο, τα στοιχεία για τη χρήση αυτού του παράγοντα είναι περιορισμένα.³⁸ Αναφορικά με την ανασυνδυασμένη θρομβομοντουλίνη, μελέτη από την Ιαπωνία έδειξε κάποια ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε μικρό αριθμό ασθενών.⁶¹ Ωστόσο, τα στοιχεία για τη χρήση της είναι περιορισμένα και χρειάζεται και σε αυτή την περίπτωση διενέργεια περαιτέρω μελετών. ⁶¹

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Σκοπός μελέτης

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η ΟΠΛ είναι μια κατά μεγάλο ποσοστό ιάσιμη μορφή οξείας λευχαιμίας, αλλά με το χαρακτηριστικό να εμφανίζονται ως κύρια αιτία αποτυχίας της θεραπείας πρώιμοι θάνατοι οφειλόμενοι ως επί το πλείστον σε αιμορραγικές επιπλοκές.^{15,24,25} Με αυτό το δεδομένο, έχουν γίνει μελέτες στην κατεύθυνση ανεύρεσης προγνωστικών παραγόντων που σχετίζονται με πρώιμο θάνατο οφειλόμενο σε αιμορραγία.^{15,16,48,49} Όπως έχει αναφερθεί παραπάνω, ορισμένοι από αυτούς όπως ο αριθμός των βλαστών στη διάγνωση ή τα χαμηλά επίπεδα ινωδογόνου ήταν στατιστικά σημαντικοί σε κάποιες μελέτες.^{15,16,49}

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η αξιολόγηση διάφορων εργαστηριακών και κλινικών παραμέτρων κατά τη διάγνωση της ΟΠΛ ως προς τη συσχέτισή τους με την εμφάνιση πρώιμων θανάτων και σοβαρών αιμορραγικών επιπλοκών σε ασθενείς με ΟΠΛ. Η μελέτη είναι αναδρομική, αφορά ασθενείς ενός κέντρου και δεν υπήρξε κάποια επιλογή των ασθενών. Μοναδικό κριτήριο για τη συμπερίληψη τους σε αυτήν ήταν η διάγνωση της ΟΠΛ.

2. Ασθενείς και Μέθοδοι

Στη μελέτη περιλήφθηκαν 38 ασθενείς που εισήχθησαν στην Αιματολογική-Λεμφωμάτων Κλινική και Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού Οστών του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Ευαγγελισμός» με τη διάγνωση της ΟΠΛ, μεταξύ των ετών 1988–2013. Η διάγνωση στην πλειονότητα αυτών τεκμηριώθηκε με την ανεύρεση της χιμαιρικής πρωτεΐνης PML-RARA, με τη μέθοδο της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης αντίστροφης μεταγραφής (RT-PCR).⁶³ Σε ορισμένα περιστατικά που διαγνώστηκαν παλαιότερα, η διάγνωση τέθηκε με βάση τα μορφολογικά κριτήρια της ταξινόμησης κατά FAB.⁶⁴ Η ανοσοφαινοτυπική μελέτη των δειγμάτων μυελού, έγινε με τεχνική ανοσοφθορισμού πολλών χρωμάτων.⁶⁵ Τα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών που αποτέλεσαν την ομάδα μελέτης μας παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Ως σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια θεωρήθηκαν τα περιστατικά αιμορραγίας από το πεπτικό σύστημα, το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ), τους πνεύμονες, το γεννητικό σύστημα των γυναικών και οι εκτεταμένες εκχυμώσεις. Ως θρομβωτικά επεισόδια θεωρήθηκαν τα περιστατικά εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, το ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και περιστατικά σοβαρής επιπολής φλεβικής θρόμβωσης. Η ταξινόμηση των ασθενών σε ομάδες χαμηλού, μέσου και υψηλού κινδύνου έγινε σύμφωνα με το Sanz score.⁶⁶

Οι εργαστηριακές παράμετροι που αφορούν στη μελέτη της αιμόστασης υπολογίστηκαν από τους αυτόματους αναλυτές του Αιματολογικού εργαστηρίου του ΓΝΑ «Ευαγγελισμός». Ως εργαστηριακή διαταραχή της πήξης θεωρείται η παρουσία παθολογικών τιμών των παραμέτρων PT ή/και APTT. Στον Πίνακα που ακολουθεί φαίνονται συνοπτικά οι μονάδες στις οποίες εκφράζονται οι εργαστηριακές παράμετροι που περιλαμβάνονται στη μελέτη μας.

Παράμετροι	Μονάδες
PT	Δευτερόλεπτα
APTT	Δευτερόλεπτα
Ινωδογόνο	mg/dL
D-dimer	μg/dL

Πίνακας 2. Μονάδες μέτρησης παραμέτρων πήξης

Ο υπολογισμός του σκορ της ΔΕΠ σύμφωνα με την International Society on Thrombosis Hemostasis (ISTH) έγινε με τη χρήση των παραμέτρων του αριθμού των αιμοπεταλίων, των επιπέδων D-dimer, του χρόνου προθρομβίνης (PT) και των επιπέδων του ινωδογόνου.⁶⁷ Ο τρόπος υπολογισμού του ISTH-DIC score φαίνεται στον Πίνακα 3.

Αριθμός αιμοπεταλίων	
> 100.000/μL	0 βαθμοί
50.000/μL – 100.000/μL	1 βαθμός
< 50.000/μL	2 βαθμοί
Αύξηση των δεικτών ινώδους (D–dimers/FDPs)	
Χωρίς μεταβολή	0 βαθμοί
Μέτρια αύξηση	2 βαθμοί
Μεγάλη αύξηση	3 βαθμοί
Παράταση PT	
3 δευτερόλεπτα ή λιγότερο	0 βαθμοί
Μεταξύ 3 και 6 δευτερολέπτων	1 βαθμός
Πάνω από 6 δευτερόλεπτα	2 βαθμοί
Επίπεδα Ινωδογόνου	
Πάνω από 100 mg/dL	0 βαθμοί
Κάτω από 100 mg/dL	1 βαθμός

Πίνακας 3. ISTH–DIC scoring system. Χρησιμοποιείται όταν υπάρχει υποκείμενη διαταραχή που σχετίζεται προφανώς με την εμφάνιση ΔΕΠ. (Από 0–4 βαθμούς δεν είναι εμφανής η ΔΕΠ, από 5–8 βαθμούς πιθανή η ΔΕΠ)

Εδώ πρέπει να επισημάνουμε πως στη μελέτη μας χρησιμοποιήσαμε τις τιμές των εργαστηριακών παραμέτρων που εμφάνιζαν οι ασθενείς κατά την εισαγωγή τους στην αιματολογική κλινική με τη διάγνωση της ΟΠΛ.

Η στατιστική ανάλυση έγινε με τη χρήση του στατιστικού πακέτου Stata 11.⁶⁸ Οι κατηγορικές μεταβλητές εκφράζονται με συχνότητες και ποσοστά και οι συνεχείς με διάμεση τιμή και εύρος.

Για τη σύγκριση δύο ομάδων ως προς συνεχή χαρακτηριστικά χρησιμοποιήθηκε το Mann-Whitney test ή το t-test αν η κατανομή των μεταβλητών προσέγγιζε την κανονική. Για τη σύγκριση ομάδων ως προς κατηγορικές μεταβλητές χρησιμοποιήθηκε το χ^2 test ή το Fisher's test, αν η παρατηρούμενη συχνότητα σε κάποιο κελί ήταν <5 . Όλες οι συγκρίσεις ήταν διπλής κατεύθυνσης και οι διαφορές με $p < 0.05$ θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές. Δεν έγινε διόρθωση της τιμής του α (σφάλμα τύπου I) για πολλαπλές συγκρίσεις, καθώς η ανάλυση είχε περισσότερο περιγραφικό – διερευνητικό χαρακτήρα.

3. Αποτελέσματα

3.1 Περιγραφική στατιστική

Μελετήθηκαν 38 ασθενείς. Τα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών που αποτέλεσαν την ομάδα μελέτης μας παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.

Χαρακτηριστικά	Συχνότητα	Ποσοστό (%) επί του συνόλου των ασθενών
Φύλο		
Άνδρες	16	42
Γυναίκες	22	58
Πρόσθετες καρυοτυπικές βλάβες	9	32,1
Θεραπεία με χρήση ATRA	27	77,1
Μορφολογία βλαστών		
Τυπική	25	71,4
Μικροκοκκιώδης	10	28,6
Σύνδρομο ATRA	11	34,4

Πίνακας 4. Βασικά χαρακτηριστικά ασθενών

Μελετήθηκαν 38 ασθενείς, από τους οποίους οι 16 (42%) ήταν γυναίκες και οι 22 (58%) άνδρες. Το εύρος των ηλικιών ήταν από 22 έως 76 ετών, με μέση ηλικία εμφάνισης της ΟΠΛ τα 49,5 έτη και διάμεση ηλικία τα 51 έτη. Ως προς την κατάσταση ικανότητας σύμφωνα με το ECOG performance status (ECOG PS), οι ασθενείς ταξινομήθηκαν όπως φαίνεται στον Πίνακα 5. Κακή κατάσταση ικανότητας (στάδια 3 και 4) παρουσίαζαν 9 ασθενείς (23,7%).

ECOG PS	Συχνότητα	Ποσοστό (%)
0	6	15,8
1	10	26,3
2	13	34,2
3	7	18,4
4	2	5,3
Σύνολο	38	100

Πίνακας 5. Ασθενείς και κατάσταση ικανότητας

Ως προς τα μορφολογικά χαρακτηριστικά της ΟΠΛ στην ομάδα ασθενών που μελετήσαμε, το 71,4 % εμφάνιζε την τυπική μορφή και το υπόλοιπο 28,6% τη μικροκοκκιώδη μορφή. Ακόμη, το διάμεσο ποσοστό βλαστών στο μυελό των ασθενών ανερχόταν σε 80%. Επιπλέον, επιπρόσθετες κυτταρογενετικές βλάβες

διαγνώστηκαν σε 9 (32,1%) από τους 28 ασθενείς για τους οποίους υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Ως προς την ταξινόμηση σε ομάδες χαμηλού, μέσου και υψηλού κινδύνου σύμφωνα με το Sanz score, τα δεδομένα παρουσιάζονται στον Πίνακα 6. Σε δύο περιπτώσεις δεν υπάρχουν δεδομένα και όπως φαίνεται στον πίνακα οι μισοί περίπου ασθενείς εντάχθηκαν στην κατηγορία ενδιάμεσου κινδύνου.

Sanz score	Συχνότητα	Ποσοστό (%)
1	6	16,7
2	18	50
3	12	33
Σύνολο	36	100

Πίνακας 6. Ταξινόμηση σύμφωνα με το Sanz score

Ως προς τις μέσες τιμές των αιματολογικών παραμέτρων, η μέση τιμή της αιμοσφαιρίνης καταγράφηκε στα 9,1 g/dL και η διάμεση τιμή στα 9 g/dL. Η μέση τιμή του αριθμού των αιμοπεταλίων στα 44611/μL και η διάμεση τιμή στα 18000/μL. Η μέση τιμή για τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων ήταν στα 8555 x 10⁹/L και η διάμεση τιμή στα 1360 x 10⁹/L.

Οι μέσες τιμές και οι διάμεσες τιμές των παραμέτρων της πήξης καταγράφηκαν ως ακολούθως: Η μέση τιμή του χρόνου

προθρομβίνης (PT) ήταν 14,8 δευτερόλεπτα και η διάμεση τιμή 14,4 δευτερόλεπτα. Οι αντίστοιχες για το χρόνο ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης 30,4 δευτερόλεπτα και για τις δύο παραμέτρους. Η μέση τιμή του International Normalized Ratio (INR) ήταν 1,22 και η διάμεση τιμή 1,2. Η μέση τιμή ινωδογόνου ήταν 243,5 mg/dL και η διάμεση τιμή 166 mg/dL. Η μέση τιμή των D-dimers βρέθηκε στα 9,35 $\mu\text{g/mL}$ και η διάμεσος στα 9,78 $\mu\text{g/mL}$. Ο υπολογισμός του ISTH DIC score, που ήταν δυνατός σε 33 ασθενείς, ανέδειξε τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στον Πίνακα 7.

ISTH DIC score	Συχνότητα	Ποσοστό (%)
2	1	3
3	5	15,1
4	2	6,1
5	15	45,5
6	5	15,1
7	2	6,1
8	3	9,1
Σύνολο	33	100

Πίνακας 7. ISTH-DIC score

Σοβαρή αιμορραγία εμφάνισαν κατά τις πρώτες 30 μέρες από τη διάγνωση συνολικά 12 ασθενείς (33%) από τους 36 για τους οποίους υπάρχουν στοιχεία. Παράλληλα, σοβαρή αιμορραγία μετά την έναρξη της θεραπείας εφόδου παρουσίασαν 9 από τους 36 ασθενείς δηλαδή ποσοστό 25%. Εργαστηριακή διαταραχή της πήξης εμφάνιζαν 30 από τους 37 ασθενείς για τους οποίους υπάρχουν στοιχεία, δηλαδή ποσοστό 81%. Τέλος, θρομβωτικά επεισόδια παρουσιάστηκαν σε 6 από τους 37 ασθενείς (16,2%). Μάλιστα, σε μία περίπτωση αυτό αφορούσε σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Οι εντοπίσεις των θρομβωτικών επεισοδίων παρουσιάζονται στον Πίνακα .

Εντοπίσεις θρομβώσεων	Συχνότητα	Ποσοστό (%)
Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου	1	16,7
Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση	3	50
Επιπολής φλεβική θρόμβωση	2	33,3
Σύνολο	6	

Πίνακας 8. Εντοπίσεις των θρομβωτικών επεισοδίων

Επιπλέον, έγινε καταγραφή του ποσοστού των ημερών από τις πρώτες 7 μέρες της νοσηλείας που οι ασθενείς είχαν τιμές αιμοπεταλίων κάτω από 30.000/μL και ινωδογόνου χαμηλότερες από 150mg/dL. Η διάμεση τιμή για τα αιμοπετάλια κάτω από

30.000/ ήταν 57% ή 4 από τις 7 ημέρες. Αντιστοίχως, η διάμεση τιμή για τις χαμηλές τιμές ινωδογόνου ήταν μηδέν.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών έγινε σύμφωνα με το πρωτόκολλο AIDA⁷⁰ της ιταλικής ομάδας GIMEMA στους περισσότερους ασθενείς (77,1%). Άλλες θεραπευτικές επιλογές αφορούσαν την εποχή πριν την εισαγωγή του ATRA. Σε δύο περιπτώσεις χρησιμοποιήθηκε και ΑΤΟ. Σύνδρομο διαφοροποίησης εμφανίστηκε σε 11 ασθενείς από τους 32 συνολικά που έλαβαν αγωγή που περιλάμβανε ATRA. Ακόμη, πρώιμος θάνατος εμφανίστηκε σε 8 από τους 38 ασθενείς δηλαδή σε ποσοστό στο 20%.

3.2 Συσχετίσεις μεταξύ των παραμέτρων

Από τη σύγκριση των διαφόρων παραμέτρων που καταγράφηκαν με την παράμετρο του πρώιμου θανάτου δεν προέκυψε κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση για τις παραμέτρους φύλο, ηλικία, τιμή αιμοσφαιρίνης κατά τη διάγνωση, αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων κατά τη διάγνωση, αριθμός αιμοπεταλίων κατά τη διάγνωση. Αντίστοιχα, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στον πρώιμο θάνατο και στις τιμές των PT, APTT, INR, Ινωδογόνου, ποσοστού βλαστών και στην τιμή του ISTH DIC score. Ποιοτικές παράμετροι όπως το είδος της ΟΠΛ σύμφωνα με τη μορφολογία (τυπική ή μικροκοκκιώδης) και η παρουσία ή όχι εργαστηριακής διαταραχής της αιμόστασης

επίσης δεν εμφάνισαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την εμφάνιση πρώιμου θανάτου. Επιπλέον, η συσχέτιση μεταξύ εμφάνισης θρομβωτικού συμβάντος και πρώιμου θανάτου δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική στη μελετώμενη ομάδα ασθενών.

Ωστόσο, διαπιστώσαμε και στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ κάποιων παραμέτρων και του πρώιμου θανάτου. Ειδικότερα, η επιβαρυμένη κατάσταση ικανότητας (ECOG performance status 3–4) συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με την εμφάνιση πρώιμου θανάτου ($P=0,028$). Επιπλέον, η παρουσία σοβαρής αιμορραγίας κατά τη διάγνωση συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με την εμφάνιση πρώιμου θανάτου ($P=0,013$).

Εκτός από τη συσχέτιση με τον πρώιμο θάνατο, προχωρήσαμε και στη συσχέτιση των παραμέτρων που μελετήθηκαν και με την εμφάνιση σοβαρής αιμορραγίας μετά την έναρξη της θεραπείας. Η συσχέτιση της με τις παραμέτρους φύλο, ηλικία, κατάσταση ικανότητας, τιμή αιμοσφαιρίνης, αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, αριθμός αιμοπεταλίων, τιμή ινωδογόνου, APTT, τιμή D-dimer, ISTH – DIC score, μορφολογία ΟΠΛ, εργαστηριακή διαταραχή της πήξης, εμφάνιση θρόμβωσης.

Η υψηλού κινδύνου ΟΠΛ σύμφωνα με το Sanz score μολονότι δεν εμφάνισε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την εμφάνιση αιμορραγίας μετά τη διάγνωση, φάνηκε να παρουσιάζει μια τάση συσχέτισης ($P=0.08$). Ομοίως, ανάλογη τάση παρατηρήθηκε κατά

τη συσχέτιση των τιμών των PT ($P=0,054$) και INR ($P=0,08$) με την εμφάνιση σοβαρής αιμορραγίας.

Η παρουσία σημαντικής αιμορραγίας κατά τη διάγνωση συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με την εμφάνιση αιμορραγίας μετά την έναρξη της θεραπείας ($P=0,003$).

4.Συζήτηση

Όπως αναφέρθηκε και στο γενικό μέρος η ΟΠΛ είναι μια κατά μεγάλο ποσοστό ιάσιμη μορφή ΟΠΛ, η οποία όμως χαρακτηρίζεται από σημαντικό ποσοστό θανάτων εντός των πρώτων 30 ημερών από την έναρξη της θεραπείας, οφειλόμενων στην πλειονότητα των περιπτώσεων σε αιμορραγικά συμβάματα.^{15,24,25} Όπως είναι αναμενόμενο, έχουν γίνει αρκετές προσπάθειες ανεύρεσης δεικτών που θα συμβάλλουν στην έγκαιρη και κατά το δυνατόν ορθή αναγνώριση των ασθενών εκείνων που εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών και κατά συνέπεια αυξημένο κίνδυνο πρώιμου θανάτου.^{15,16,48,49}

Στην ομάδα ασθενών που μελετήσαμε το ποσοστό των πρώιμων θανάτων ανήλθε στο 20%. Το εύρημά μας συμπίπτει με αντίστοιχα ευρήματα (πρώιμοι θάνατοι σε ποσοστό 17%) μεγάλων μελετών καταγραφής όπως της αμερικανικής μελέτης του SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program),¹⁴ της σουηδικής μελέτης (29%),²⁴ μιας μελέτης από τη Βραζιλία (32%)⁷¹ και μιας αντίστοιχης του πανεπιστημίου Stanford (26%).¹⁵ Η παρατηρούμενη διαφορά ανάμεσα στα ευρήματα μελετών όπως η δική μας και στα δεδομένα κλινικών μελετών όπως της ομάδας PETHEMA, όπου το ποσοστό των πρώιμων θανάτων είναι 5,8%,⁶⁶ οφείλεται στο γεγονός πως οι ασθενείς που περιλαμβάνονται στις κλινικές μελέτες είναι αυστηρά επιλεγμένοι. Ειδικότερα, στη μελέτη PETHEMA περίπου το 7,1% των ασθενών που αρχικά

εντάχθηκαν, τελικά δεν περιλήφθηκαν στη μελέτη είτε λόγω πτωχής κατάστασης ικανότητας είτε λόγω της επέλευσης του θανάτου προτού λάβουν θεραπεία.⁶⁶ Στη δική μας ομάδα ασθενών δεν εξαιρέθηκε κανείς ασθενής λόγω κατάστασης ικανότητας ή λόγω θανάτου πριν την έναρξη της θεραπείας και για το λόγο αυτό καταγράφηκε μεγαλύτερο ποσοστό πρώιμων θανάτων.

Αναφορικά με τα περιστατικά σοβαρής αιμορραγίας μετά την έναρξη της θεραπείας στην ομάδα μελέτης ανήλθαν σε ποσοστό 25%. Αντίστοιχα ευρήματα υπήρξαν και σε μια άλλη αναδρομική μελέτη όπου επίσης καταγράφηκε η εμπειρία ενός μόνο κέντρου, με ποσοστό σοβαρών αιμορραγικών συμβαμάτων 29%.⁴⁸ Ωστόσο, σε μελέτη που περιλάμβανε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών, το ποσοστό των ασθενών με σοβαρή αιμορραγία ήταν σημαντικά μικρότερο (6,5%).¹⁶ Η διαφορά αυτή πιθανώς εξηγείται από το γεγονός πως οι μελέτες που παρουσιάζουν την εμπειρία ενός κέντρου συμπεριλαμβάνουν συνηθέστερα μικρότερο αριθμό ασθενών.

Η εργαστηριακή διαταραχή της αιμόστασης καταγράφηκε σε μεγάλο ποσοστό στους ασθενείς μας (81%). Αντίστοιχο υψηλό ποσοστό (84%) έχει καταγραφεί σε μια μελέτη εμπειρίας ενός κέντρου των *Mitrovic et al.*⁷² Σε άλλες μελέτες τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν μικρότερα (45–50%).^{71,73} Η διαφορά που παρατηρείται πιθανώς οφείλεται σε διαφορές ως προς τον ορισμό της διαταραχής. Υπάρχουν μελέτες που η εργαστηριακή διαταραχή

της πήξης ορίστηκε με τη χρήση των καθιερωμένων παραμέτρων όπως του PT, του APTT και μια μελέτη όπου χρησιμοποιήθηκε το ISTH_DIC scoring system.⁷² Στη δική μας εργασία χρησιμοποιήσαμε όλες αυτές τις παραμέτρους, οπότε έτσι μπορεί να εξηγηθεί το εύρημα του υψηλού ποσοστού εργαστηριακής διαταραχής της αιμόστασης.

Ακόμη, στη μελέτη μας διαπιστώσαμε την παρουσία ενός ποσοστού 16,2% θρομβωτικών επεισοδίων. Σε άλλες μελέτες τα ποσοστά θρομβωτικών συμβάντων κυμαίνονται ανάμεσα σε 5,1 έως 9,6%.^{51,52,74,75} Ενδεχομένως, το συγκριτικά υψηλότερο ποσοστό θρομβώσεων που καταγράφηκε στη δική μας ομάδα μελέτης οφείλεται στη συμπερίληψη και περιστατικών με ελαφράς μορφής θρομβωτικές επιπλοκές όπως η επιπολής θρομβοφλεβίτιδα. Επιπλέον, τα στοιχεία που έχουν δημοσιευθεί αναφέρονται κυρίως σε ασθενείς που μετείχαν σε κλινικές μελέτες, ενώ στον πληθυσμό ασθενών που αναφερόμαστε δεν υπήρχε κάποιας μορφής επιλογή.

Στη μελέτη μας επίσης καταγράψαμε το ποσοστό των ημερών - από τις πρώτες 7 μέρες- που οι ασθενείς είχαν τιμές αιμοπεταλίων και ινωδογόνου κάτω από τις τιμές όπου κατ' ελάχιστον είναι αποδεκτές και συστήνεται μετάγγιση αιμοπεταλίων και πλάσματος. Αναφορικά με τις τιμές του ινωδογόνου, η πλειονότητα των ασθενών διατήρησε τιμές πάνω από 100mg/dL όλες τις μέρες και αντίστοιχα τις τιμές των αιμοπεταλίων πάνω από 30.000/μL τις 3 από τις 7 μέρες. Σε μια

μεγάλη ιαπωνική μελέτη (*Yanada et al.*) εξετάστηκε αν σε ασθενείς που εμφάνισαν αιμορραγία είχαν επιτευχθεί οι στόχοι ως προς τις κατώτερες τιμές αιμοπεταλίων και ινωδογόνου και βρέθηκε αυτό να έχει επιτευχθεί στο 71 και 40% αντίστοιχα.¹⁶ Το συμπέρασμα από τα δικά μας στοιχεία είναι πως ο στόχος ως προς το ινωδογόνο επετεύχθη, ενώ για τις τιμές των αιμοπεταλίων πιθανώς απαιτείται επιθετικότερη πολιτική μεταγγίσεων.

Από τις συγκρίσεις ανάμεσα στις διάφορες παραμέτρους που καταγράψαμε και στα συμβάντα πρώιμου θανάτου, προέκυψε πως η πτωχή κατάσταση ικανότητας (ECOG PS 3-4) σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με την εμφάνιση θανάτου εντός των πρώτων 30 ημερών από τη διάγνωση της ΟΠΛ. Η κατάσταση ικανότητας δεν εμφάνισε αντίστοιχη συσχέτιση με την εμφάνιση σοβαρής αιμορραγίας μετά τη διάγνωση. Ανάλογο εύρημα για την αξία της κατάστασης ικανότητας ως παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση σοβαρής αιμορραγίας υπήρξε από τη μελέτη των Yanada et al.¹⁶ Εντούτοις, υπάρχει διαφορά ως προς το ότι στη δική μας εργασία η κακή κατάσταση ικανότητας σχετίζεται απευθείας με την εμφάνιση πρώιμου θανάτου, ενώ στην προαναφερθείσα μελέτη η συσχέτιση αφορά στην εμφάνιση σοβαρής αιμορραγίας. Μια πιθανή εξήγηση αυτής της διαφοράς έγκειται στο ότι η έννοια της κατάστασης ικανότητας εμπεριέχει και την ενδεχόμενη συννοσηρότητα. Επομένως, με δεδομένο πως οι πρώιμοι θάνατοι

οφείλονται και σε άλλες αιτίες πέραν της αιμορραγίας και πως η έννοια της κατάστασης ικανότητας αφορά στη συνολική κατάσταση της υγείας ενός ασθενούς, αυτό μπορεί να εξηγεί τη συσχέτιση που παρουσιάζεται στη δική μας μελέτη.

Επιπλέον, από την ομάδα των ασθενών που μελετήσαμε αναδεικνύεται και μια ακόμη στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην παρουσία σοβαρής αιμορραγίας κατά τη διάγνωση και πρώιμου θανάτου. Αυτό το εύρημα είναι αναμενόμενο αν λάβουμε υπόψη τη βιβλιογραφία. Στην πλειονότητα των μελετών η αιμορραγία είναι η κύρια αιτία πρώιμου θανάτου στην ΟΠΛ.^{15,16,24,48,49} Ακόμη, η εμφάνιση σοβαρής αιμορραγίας κατά τη διάγνωση φάνηκε να σχετίζεται σημαντικά με την εμφάνιση σοβαρής αιμορραγίας μετά την έναρξη της θεραπείας. Το συγκεκριμένο εύρημα επίσης αναμένεται καθώς η αιμορραγία κατά τη διάγνωση αποτελεί σαφή ένδειξη διαταραχής της αιμόστασης οφειλόμενης στην ΟΠΛ, άρα και μετά την έναρξη της θεραπείας υπάρχει ισχυρή πιθανότητα να επισυμβεί αιμορραγία, αφού το ATRA χρειάζεται χρόνο για να αναστρέψει την υπάρχουσα διαταραχή της αιμόστασης.⁵³

Οι παθολογικές τιμές των παραμέτρων PT και INR εμφάνιζαν τάση συσχέτισης με την εμφάνιση σοβαρής αιμορραγίας μετά την έναρξη της θεραπείας και οριακά ($P=0,054$ για τον PT) δεν εμφανίστηκε στατιστική σημαντικότητα στη μελέτη μας. Ακόμη, η υψηλού κινδύνου ΟΠΛ σύμφωνα με το Sanz score έδειξε μια τάση

συσχέτισης με την αιμορραγία, ωστόσο δεν ανεδείχθη στατιστική σημαντικότητα. Παράμετροι όπως το ποσοστό βλαστών, ο αυξημένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων κατά τη διάγνωση και τα χαμηλά επίπεδα ινωδογόνου, που σε άλλες μελέτες φάνηκαν να έχουν προγνωστική αξία για την εμφάνιση αιμορραγίας,^{15,16,48,49} στην περίπτωση των ασθενών μας δεν συσχετίστηκαν στατιστικά σημαντικά με αυτήν.

Επιπρόσθετα, η χρήση του ISTH-DIC score δεν φάνηκε να σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με την επέλευση πρώιμου θανάτου ή με την εμφάνιση σοβαρής αιμορραγίας στην ομάδα των ασθενών μας. Σε άλλη αναδρομική μελέτη εμπειρίας ενός κέντρου, η χρήση αυτού του προγνωστικού σκορ έδειξε ισχυρή συσχέτιση με την εμφάνιση αιμορραγικού πρώιμου θανάτου.⁷² Ως πιθανή εξήγηση της διαφοροποίησης αυτής μπορούμε να αναφέρουμε τον αριθμό ασθενών που στην περίπτωση μας ήταν μικρότερος. Ωστόσο, όπως έχει αναφερθεί και στο γενικό μέρος, η διαταραχή της αιμόστασης της ΟΠΛ έχει ομοιότητες με τη ΔΕΠ, αλλά οι δύο οντότητες δεν ταυτίζονται, αφού παρουσιάζουν και αξιολογες διαφορές.²⁶ Επομένως, η χρήση αυτού του σκορ ως προγνωστικού δείκτη στην ΟΠΛ συνεπάγεται κάποιους περιορισμούς. Σίγουρα χρειάζεται περαιτέρω μελέτη η χρήση του συγκεκριμένου σκορ και σε άλλες μελέτες για να φανεί αν πράγματι έχει αξία ως προγνωστικός δείκτης.

Συνοψίζοντας, μπορούμε να πούμε πως στην ΟΠΛ το ποσοστό των πρώιμων θανάτων παραμένει σημαντικά υψηλό παρά την πρόοδο που έχει σημειωθεί στη θεραπευτική της αντιμετώπιση. Η βαθύτερη κατανόηση των μηχανισμών που συμμετέχουν στη διαταραχή της αιμόστασης της ΟΠΛ η οποία ευθύνεται για το μεγαλύτερο ποσοστό πρώιμων θανάτων είναι απαραίτητη ώστε να ανευρεθούν πιθανοί ειδικοί προγνωστικοί δείκτες που θα επισημαίνουν έγκαιρα τους ασθενείς που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης αιμορραγικών επιπλοκών. Παράλληλα, η γνώση αυτών των μηχανισμών μπορεί να συντελέσει στην ανάπτυξη στοχευμένων θεραπευτικών επιλογών για την αναστροφή των διαταραχών της αιμόστασης που παρατηρούνται στη ΟΠΛ.

Επιπλέον, η ανάδειξη από τη μελέτη μας της κατάστασης ικανότητας ως σημαντικού προγνωστικού παράγοντα εμφάνισης πρώιμου θανάτου στην ΟΠΛ, αναδεικνύει τη σημασία της έγκαιρης και πλήρους εκτίμησης της συνολικής κλινικής κατάστασης των ασθενών, ώστε έγκαιρα να γίνονται οι κατάλληλες θεραπευτικές και υποστηρικτικές παρεμβάσεις στην κατεύθυνση αποτροπής των αιμορραγικών επιπλοκών. Ακόμη, η χρήση των καθιερωμένων εργαστηριακών εξετάσεων μελέτης της αιμόστασης, όπως ο χρόνος προθρομβίνης, διατηρεί την αξία της ως χρήσιμο εργαλείο έγκαιρης ανίχνευσης των ασθενών που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών.

Τέλος, η μελέτη μας είναι αναδρομική και αφορά την εμπειρία ενός κέντρου. Η επιβεβαίωση της προγνωστικής αξίας κλινικών και εργαστηριακών παραμέτρων όπως αυτών που μελετήσαμε χρειάζεται σίγουρα να γίνει σε προοπτικές μελέτες, με συμμετοχή μεγάλου αριθμού ασθενών. Εντούτοις, η μελέτη μας όπως και άλλες αντίστοιχες αναδρομικές μελέτες έχει αξία γιατί δείχνει πως απλά δεδομένα – που είναι άμεσα διαθέσιμα στον κλινικό ιατρό – μπορούν να συμβάλλουν στην έγκαιρη και αποτελεσματική αντιμετώπιση σοβαρών επιπλοκών. Επιπρόσθετα, αναδεικνύεται και η ανάγκη μελετών καταγραφής εμπειρίας από μεγαλύτερες ομάδες ασθενών, όπως το σύνολο ασθενών μιας χώρας, ώστε τα συμπεράσματα να έχουν μεγαλύτερη στατιστική ισχύ.

Βιβλιογραφία

1. Swerdlow S., Campo E., Lee Harris N., et al. WHO Classification of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. WHO 2008.
2. Dores GaM, Devesa SS, Curtis RE, Linet MS, Morton LM. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001–2007. *Blood* 2012; 119:34–43.
3. Greer J.P., Arber D.A. et.al. Wintrobe's Clinical Hematology 13th edition. Lippincott Williams & Wilkins USA 2014.
4. Beaumont M, Sanz M, Carli PM, et al. Therapy-related acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2003; 21:2123–2137.
5. Οικονομόπουλος Θ. Κακοήγη αιματολογικά νοσήματα. Εκδόσεις Π.Χ.Πασχαλίδης 2009, Αθήνα.
6. He LZ, Guidez F, Tribioli C, et al. Distinct interactions of PML–RARalpha and PZLF–RARalpha with co-repressors determine differential responses to RA in APL. *Nat Genet* 1998; 18:126–135
7. Slack JL, Arthur DC, et al. Secondary cytogenetic changes in acute promyelocytic leukemia–prognostic importance in patients treated with chemotherapy alone and association with the intron 3 breakpoint of the PML gene: a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1786–1795

8. Schnittger S, Bacher U, Haferlach C, et al. Clinical impact of FLT3 mutation load in acute promyelocytic leukemia with t (15;17)/ PML-RARA. *Haematologica* 2011; 96:1799–1807
9. Mark Levis. FLT3 mutations in acute myeloid leukemia: what is the best approach in 2013? *Hematology* 2013; 2013:220–226
10. Ferrara F, Morabito F, Martino B, et al. CD56 expression is an indicator of poor clinical outcome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with simultaneous all-trans-retinoic acid and chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2000 Mar; 18(6):1295–300
11. Hillestad LK. Acute promyelocytic leukemia. *Acta Med Scand* 1957;159:189–194.
12. Sanz MA, Martin G, Rayon C, et al.: A modified AIDA protocol with anthracycline-based consolidation results in high antileukemic efficacy and reduced toxicity in newly diagnosed PML/RARalpha-positive acute promyelocytic leukemia. PETHEMA group. *Blood* 1999; 94(9):3015–21.
13. Hoffman R., Benz E., Silberstein L. et al. *Hematology basic principles and practice*. 6th edition. Elsevier Saunders Philadelphia USA 2013
14. Park JH, Qiao B, Panageas KS, et al. Early death rate in acute promyelocytic leukemia remains high despite all-trans retinoic acid. *Blood* 2011; 118:1248–1254
15. de la Serna J, Montesinos P, Vellenga E, et al. Causes and prognostic factors of remission induction failure in patients with acute

promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and idarubicin. *Blood* 2008;111:3395–3402.

16. Yanada M, Matsushita T, Asou N, et al. Severe hemorrhagic complications during remission induction therapy for acute promyelocytic leukemia: incidence, risk factors, and influence on outcome. *Eur J Haematol* 2007;78:213–219.

17. Lo-Coco et al.: Retinoic Acid and Arsenic Trioxide for Acute Promyelocytic Leukemia. *NEJM* 2013; 369(2):111–21

18. Hoffbrand V., Catovsky D., Tuddenham E., Green A. Postgraduate Haematology. 6th edition. Wiley–Blackwell. London 2011

19. van Hinsbergh VW: Endothelium: Role in regulation and coagulation and inflammation. *Semin Immunopathol* 2012; 34(1):93–106

20. Piro O, Broze GJ Jr: Comparison of cell-surface TFP alpha and beta. *J Thromb Haemost* 2005; 3(12):2677–83

21. Lane DA, Mannucci PM et al.: Inherited thrombophilia: Part 1. *Thromb Haemost* 1996; 76(5):651–62

22. Esmon CT: The roles of protein C and thrombomodulin in the regulation of blood coagulation. *J Biol Chem.* 1989; 264:4743

23. Kwaan HC, Cull EH: The coagulopathy in acute promyelocytic leukaemia– what have we learned in the past twenty years. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2014; 27(1):11–18

24. Lehmann S, Ravn A, Carlsson L, et al. Continuing high early death rate in acute promyelocytic leukemia: a population based report from the Swedish Adult Acute Leukemia Registry. *Leukemia* 2011; 25:1128–1134.
25. Breccia M, Lo Coco F. Thrombo–hemorrhagic deaths in acute promyelocytic leukemia. *Thromb Res* 2014; 133 (S2): S112–116
26. Breen KA, Grimwade D, Hunt BJ. The pathogenesis and management of the coagulopathy of acute promyelocytic leukemia. *Br J Haematol.* 2012;156(1):24–36.
27. Falanga, A., Consonni, R., Marchetti, M., Locatelli, G., Garattini, E., Passerini, C.G., Gordon, S.G., Barbui, T. (1998) Cancer procoagulant and tissue factor are differently modulated by all–trans–ret–inoic acid in acute promyelocytic leukemia cells. *Blood* 1998; 92(1):143–51
28. Yan, J., Wang, K., Dong, L., Liu, H., Chen, W., Xi, W., Ding, Q., et al. PML/RARalpha fusion protein transactivates the tissue factor promoter through a GAGC–containing element without direct DNA association. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2010; 107, 3716–3721.
29. Wang J, Weiss I, Svoboda K, et al. Thrombogenic role of cells undergoing apoptosis. *Br J Haematol* 2001;115:382–91.
30. Falanga, A., Alessio, M.G., Donati, M.B. & Barbui, T. A new procoagulant in acute leukemia. *Blood* 1988; 71(4): 870–875

31. Falanga A, Consonni R, Marchetti M, et al. Cancer procoagulant in the human promyelocytic cell line NB4 and its modulation by all-trans-retinoic acid. *Leukemia* 1994; 8:156-159.
32. Koyama T, Hirosawa S, Kawamata N, et al. All-trans retinoic acid upregulates thrombomodulin and downregulates tissue-factor expression in acute promyelocytic leukemia cells: Distinct expression of thrombomodulin and tissue factor in human leukemic cells. *Blood* 1994; 84:3001-3009.
33. De Stefano V, Teofili L, Sica S, et al. Effect of all-trans retinoic acid on procoagulant and fibrinolytic activities of cultured blast cells from patients with acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1995; 86:3535-3541.
34. Ma G, Liu F, Lv L, et al. Increased promyelocytic-derived microparticles: a novel potential factor for coagulopathy in acute promyelocytic leukemia. *Ann Hematol* 2013; 92:645-52
35. Barbui T, Finazzi G, Falanga A. The impact of all-trans-retinoic acid on the coagulopathy of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1998; 91:3093-102.
36. Marchetti M, Falanga A, Giovanelli S, Oldani E, Barbui T. All-trans-retinoic acid increases adhesion to endothelium of the human promyelocytic leukaemia cell line NB4. *Br J Haematol* 1996;93(2):360-366.

37. Montesinos P, Bergua JM, Vellenga E, Rayón C, Parody R, de la Serna J, et al. Differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline chemotherapy: characteristics, outcome, and prognostic factors. *Blood* 2009; 113:775–83
38. Choudhry A., DeLoughery T.G. Bleeding and thrombosis in acute promyelocytic leukemia. *Am J Hematol* 2012; 87: 596–603
39. Liu, Y., Wang, Z., Jiang, M., Dai, L., et al. The expression of annexin II and its role in the fibrinolytic activity in acute promyelocytic leukemia. *Leukemia Research* 2011; 35:879–884
40. Hajjar, K.A., Jacovina, A.T. & Chacko, J. An endothelial cell receptor for plasminogen/tissue plasminogen activator. I. Identity with annexin II. *The Journal of Biological Chemistry* 1994; 269:21191–21197
41. Cesarman, G.M., Guevara, C.A. & Hajjar, K.A. An endothelial cell receptor for plasminogen/tissue plasminogen activator (t-PA). II. Annexin II-mediated enhancement of t-PA dependent plasminogen activation. *The Journal of Biological Chemistry* 1994; 269: 21198–21203
42. Kwaan HC, Wang J, Weiss I. Expression of receptors for plasminogen activators on endothelial cell surface depends on their origin. *J Thromb Haemost* 2004;2:306–312
43. Meijers JC, Oudijk EJ, Mosnier LO, et al. Reduced activity of TAFI (thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor) in acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2000;108: 518–23.

44. O'Connell PA, Madureira PA, Berman JN, et al. Regulation of S100A10 by the PML-RAR-alpha oncoprotein. *Blood* 2011;117: 4095-105.
45. Stein E, McMahon B, Kwaan H, et al. The coagulopathy of acute promyelocytic leukaemia revisited. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009;22: 153-163.
46. Dittman, W.A. & Majerus, P.W. Structure and function of thrombomodulin: a natural anticoagulant. *Blood* 1990; 75: 329-336.
47. Montesinos, P., Diaz-Mediavilla, J., Deben, G., Prates, V., Tormo, M., Rubio, V., et al. Central nervous system involvement at first relapse in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline monochemotherapy without intrathecal prophylaxis. *Haematologica* 2009; 94: 1242-1249.
48. Dally N, Hoffman R, Haddad N, et al. Predictive factors of bleeding and thrombosis during induction therapy in acute promyelocytic leukemia—A single center experience in 34 patients. *Thromb Res* 2005; 116:109-114.
49. Di Bona E, Avvisati G, Castaman G, et al. Early haemorrhagic morbidity and mortality during remission induction with or without all-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2000;108:689-695.
50. Rashidi A., Silverberg M. Conkling P., Fisher S. Thrombosis in acute promyelocytic leukemia. *Thromb Res* 2013; 131: 281-289

51. Breccia M, Avvisati G, Latagliata R, et al. Occurrence of thrombotic events in acute promyelocytic leukemia correlates with consistent immunophenotypic and molecular features. *Leukemia* 2007; 21:79–83
52. Montesinos P, De la Serna J, Vellenga E, et al. Incidence and risk factors for thrombosis in patients with acute promyelocytic leukemia. Experience of the PETHEMA LPA96 and LPA99 Protocols. *Blood* 2011; 108 (Suppl 1):1503
53. Falanga, A., Iacoviello, L., Evangelista, V., Belotti, D., Consonni, R., D’Orazio, A., Robba, L., Donati, M.B. & Barbui, T. (1995) Loss of blast cell procoagulant activity and improvement of hemostatic variables in patients with acute promyelocytic leukemia administered all-trans-retinoic acid. *Blood* 1995; 86: 1072–1081
54. Zhu, J., Guo, W.M., Yao, Y.Y., Zhao, W.L., Pan, L., Cai, X. et al. Tissue factors on acute promyelocytic leukemia and endothelial cells are differently regulated by retinoic acid, arsenic trioxide and chemotherapeutic agents. *Leukemia* 199; 13: 1062–1070
55. Zhang, X.H., Hu, Y., Bao, L., Jiang, Q., Yang, L.H., Lu, X.J., Hong, M., Xia, L.H., et al. Arsenic trioxide downregulates the expression of annexin II in bone marrow cells from patients with acute myelogenous leukemia. *Chinese Medical Journal* 2009; 122: 1969–1973.
56. Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, et al. Guidelines on the management of acute promyelocytic leukemia: Recommendations from an expert panel on behalf of the European Leukemia Net. *Blood* 2009; 113:1875–1891

57. Tallman MS, Altman JK. How I treat acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2009;114:5126–5135
58. Pisciotto P.T., Benson K., Hume H., Glassman A.B., Oberman H. et al. Prophylactic versus therapeutic platelet transfusion practices in hematology and/or oncology patients. *Transfusion* 1995; 35: 498–502
59. Rodeghiero F, Avvisati G, Castaman G, et al. Early deaths and anti-hemorrhagic treatments in acute promyelocytic leukemia. A GIMEMA retrospective study in 268 consecutive patients. *Blood* 1990; 75: 2112–2117
60. Sanz MA, Montesinos P. Open issues on bleeding and thrombosis in acute promyelocytic leukemia. *Thromb Res* 2010; 125(Suppl 2):S51–S54.
61. Kawano N. , Kuriyama T., Yoshida S. et al. Clinical Features and Treatment Outcomes of Six Patients with Disseminated Intravascular Coagulation Resulting from Acute Promyelocytic Leukemia and Treated with Recombinant Human Soluble Thrombomodulin at a Single Institution *Intern Med* 2013; 52: 55–62
62. Nosari A, Caimi TM, Zilioli V, et al. Cerebral hemorrhage treated with Novo–Seven in acute promyelocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2012; 53:160–161
63. Van Dongen JJ, Macintyre EA, Gabert JA, Delabesse E, et al. Standardized RT–PCR analysis of fusion gene transcripts from chromosome aberrations in acute leukemia for detection of minimal residual disease (Report of the BIOMED–1). *Leukemia* 1999;13:1901–28.

64. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French–American–British Cooperative Group. *Ann Intern Med.* 1985; 103:620–5
65. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, et al. *ITS Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues.* 4th ed. Lyon: IARC Press; 2008
66. Sanz MA, Martin G, Gonzalez M, Leon A, Rayon C, et al. Risk adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all trans retinoic acid and anthracycline monochemotherapy: a multicenter study by the PETHEMA group. *Blood* 2004; 103:1237–43
67. Taylor FB, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M. Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Toward definition, clinical and laboratory criteria and scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 2001;86:1327–30.
68. StataCorp. 2009. *Stata Statistical Software: Release 11.* College Station, TX: StataCorp LP
69. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5(6):649–55
70. Lo-Coco F¹, Avisati G, Vignetti M, Breccia M, Gallo E, Rambaldi A, et al. Front-line treatment of acute promyelocytic leukemia with AIDA induction followed by risk-adapted consolidation for adults

younger than 61 years: results of the AIDA-2000 trial of the GIMEMA Group. *Blood* 2010; 116(17):3171-9.

71. Jacomo RH, Melo RA, Souto RF, de Mattos ER, de Oliveira CT, et al. Clinical features and outcomes of 134 Brazilians with acute promyelocytic leukemia who received ATRA and anthracyclines. *Haematologica* 2007; 92:1431-2.

72. Mitrovic M., Suvaizic N., Bogdanovic A., et al. International Society of Thrombosis and Hemostasis Scoring System for disseminated intravascular coagulation ≥ 6 : a new predictor of hemorrhagic early death in acute promyelocytic leukemia. *Med Oncol* 2013; 30: 478

73. Avvisati G, Lo Coco F, Diverio D, Falda M, Ferrara F, et al. AIDA (all-trans retinoic acid+idarubicin) in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: a Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) pilot study. *Blood* 1996; 88:1390-8.

74. Ziegler S, Sperr WR, Knobl P, et al. Symptomatic venous thromboembolism in acute leukemia. Incidence, risk factors, and impact on prognosis. *Thromb Res* 2005; 115:59-64.

75. De Stefano V, Sora F, Rossi E, et al. The risk of thrombosis in patients with acute leukemia: Occurrence of thrombosis at diagnosis and during treatment. *J Thromb Haemost* 2005;3:1985-1992.