



آپدیت در سنامه

خون و انکولوژی

بر اساس هاریسون و سیسیل ۲۰۲۲

فهرست مطالب

فصل ۱: اپیدمیولوژی سرطان	۱
فصل ۲: بیولوژی سرطان	۵
فصل ۳: اصول درمان سرطان	۸
فصل ۴: نئوپلاسم های ریه	۱۰
فصل ۵: کانسره های گوارشی	۱۷
فصل ۶: سندرم های پارانئوپلاستیک: اندوکرینولوژیک، هماتولوژیک	۲۶
فصل ۷: لوسمی میلوئیدی حاد	۲۸
فصل ۸: لوسمی میلوئیدی مزمن	۳۱
فصل ۹: اختلالات گرانولوسیت و مونوسیت	۳۳
فصل ۱۰: اختلالات لنفوسیت	۳۹
فصل ۱۱: نئوپلازی های لنفوئید: لنفوم	۴۱
فصل ۱۲: نئوپلازی های لنفوئید: لوسمی لنفوئید	۵۲
فصل ۱۳: نئوپلازی های لنفوئید: دیسکرازی پلاسماسل	۵۵
فصل ۱۴: آنمی و پلی سایتمی	۶۲
فصل ۱۵: آنمی فقر آهن و هیپوپرولیفراتیو	۶۳
فصل ۱۶: آنمی مگالوبلاستیک	۶۴
فصل ۱۷: آنمی همولیتیک	۶۴
فصل ۱۸: اختلالات هموگلوبین	۶۸
فصل ۱۹: نارسایی مغز استخوان: آنمی آپلاستیک و MDS	۷۹
فصل ۲۰: انتقال خون	۸۳
فصل ۲۱: هموستاز طبیعی	۸۹
فصل ۲۲: اختلالات هموستاز: خونریزی	۹۳
فصل ۲۳: اختلالات هموستاز: ترومبوز	۱۰۲

- استفاده از استروژن در زنان یائسه خطر ابتلا به سرطان آندومتر را افزایش می دهد، در حالی که این میزان در صورت ترکیب با پروژسترون کاهش می یابد.
- استروژن های مصنوعی مانند دی اتیل استیل بسترول (DES) که در دوران بارداری به مادران داده می شود، خطر ابتلا به سرطان واژن را در فرزندان افزایش می دهد

پیشگیری از سرطان

تغییر سبک زندگی

- ترک سیگار بدون شک مستقیم ترین و موثرترین راهبرد موجود در پیشگیری از سرطان است.
- سایر تغییرات سبک زندگی از جمله ورزش منظم و اصلاح رژیم غذایی نیز ممکن است خطر ابتلا به سرطان را کاهش دهد.
- به نظر می رسد مصرف رژیم غذایی کافی از میوه ها و سبزیجات خطر ابتلا به سرطان معده و مری را کاهش می دهد.

پیشگیری شیمیایی (chemoprevention)

داده های اخیر از مطالعات متعدد شواهدی را ارائه کرده اند که نشان می دهد مصرف روزانه آسپرین ممکن است خطر ابتلا به چندین نوع سرطان از جمله روده بزرگ و ملانوم را کاهش دهد. شواهد نشان می دهد که واکسیناسیون هپاتیت B می تواند بروز سرطان کبد را کاهش دهد. واکسنی که علیه (HPV) تجویز می شود، برای پیشگیری از سرطان دهانه رحم را مفید است.

غربالگری سرطان

- برنامه های غربالگری سرطان باید قادر به تشخیص حالت های پیش بدخیم یا سرطان در مراحل اولیه قبل از شروع علائم با حساسیت نسبتاً بالا باشند. به همین ترتیب، برای اینکه غربالگری سرطان مفید باشد، باید درمانی در دسترس باشد که نتیجه بیماران مبتلا به بیماری پیش بدخیم یا در مراحل اولیه را بهبود بخشد. چنین برنامه های غربالگری سرطان نیز در حالت ایده آل باید غیرتهاجمی، ارزان و با ویژگی بالا (میزان مثبت کاذب کم) همراه باشد.
- تفسیر نتایج مطالعات غربالگری سرطان باید هم سوگیری lead-time و هم سوگیری length-time را در نظر بگیرد.
- Lead-time، زمان بین تشخیص بیماری با غربالگری و ظهور واقعی بیماری علامت دار است.
- سوگیری length-time زمانی رخ می دهد که زیرمجموعه های سرطان مورد مطالعه دارای نرخ رشد متفاوتی باشند.
- بیماران مبتلا به سرطان هایی که رشد آهسته دارند و با غربالگری تشخیص داده شدند، به نظر می رسد بقای طولانی تری داشته باشند، در حالی که در واقع دوره طولانی تر بیماری آنها ناشی از رفتار خود تومور است.
- تعدادی از تست های غربالگری سرطان در حال حاضر توصیه می شود، از جمله معاینه بالینی و ماموگرافی برای تشخیص سرطان پستان، اسمیر پاپانیکولا (پاپ اسمیر) و آزمایش HPV DNA برای تشخیص دیسپلازی یا سرطان دهانه رحم، کولونوسکوپی برای تشخیص پولیپ یا سرطان روده بزرگ، و معاینه دیجیتال رکتوم و PSA سرم برای تشخیص سرطان پروستات. CT اسکن با دوز پایین برای غربالگری سرطان ریه.

فصل ۴: نئوپلاسم های ریه

این فصل قبلاً در درس ریه بررسی می شد ولی از دوره ۵۰ جزو رفرنس خون می باشد. لذا کل مطالب فصل در اینجا ذکر شده است.

تعریف و اپیدمیولوژی

- بقای نسبتاً ضعیف درازمدت تا حدی ناشی از این واقعیت است که اکثر بیماران مبتلا به سرطان ریه در زمان تشخیص بیماری در مراحل پیشرفته ای قرار دارند.
- سرطان ریه به دو نوع عمده تقسیم شده است: کارسینوم سلول کوچک ریه (SCLC) و سرطان ریه سلول غیر کوچک (NSCLC).
- زیرگروه های بافت شناسی NSCLC شامل آدنوکارسینوم (۴۰٪ سرطان های ریه)، کارسینوم سلول سنگفرشی (۳۰٪ سرطان های ریه)، کارسینوم سلول بزرگ (۱۰٪ سرطان های ریه)، و برخی از زیرگروه های بافت شناسی با تمایز ضعیف تر که به طور دیگری مشخص نشده اند (NOS).
- سابقه فعلی یا قبلی سیگار کشیدن، عامل خطر اصلی شناخته شده برای ایجاد سرطان ریه است.
- SCLC، به طور خاص، آنقدر با مصرف دخانیات مرتبط است که شیوع آن با کاهش شیوع مصرف سیگار کاهش یافته است.
- تا ۱۵ درصد از NSCLC های تازه تشخیص داده شده (معمولاً آدنوکارسینوم) در افراد غیرسیگاری دیده می شود.
- در سال های اخیر، مشخص شده است که سرطان ریه در افراد سیگاری یک بیماری متفاوت از سرطان ریه در افرادی است که هرگز سیگار نکشیده اند و بر پیش آگهی، زمینه های ژنتیکی و پاسخ به ایمونوتراپی تأثیر می گذارد.
- خطر ابتلا به سرطان ریه به طور کلی با تعداد پاکت سیگار مصرف شده در سال (پک در روز × سال سیگار کشیدن) متناسب است و میزان بروز آن در دهه ششم و هفتم زندگی به اوج خود می رسد.
- سیگاری های سابق در طول زندگی خود خطر ادامه داری برای ابتلا به سرطان ریه را دارند.
- افراد *passive smoker* بیش از ۳۰٪ بیشتر از افراد غیرسیگاری در معرض خطر ابتلا به سرطان ریه هستند.
- سایر عوامل خطر سرطان ریه شامل خطرات محیطی مانند قرار گرفتن در معرض آزبست و نفت است.
- سیگار به عنوان یک کوفاکتور مهم سرطان ریه در مواجهه با آزبست در نظر گرفته می شود. قرار گرفتن در معرض رادون همچنین خطر ابتلا به سرطان ریه را افزایش می دهد.
- سرطان های ریه جهش یافته با KRAS عمدتاً در بیماران با سابقه ی گسترده تری از سیگار کشیدن دیده می شود.
- سرطان های ریه با EGFR جهش یافته و سرطان هایی که دارای بازآرایی ALK 2p23 هستند، معمولاً در جمعیت های جوان تر، با میانگین سنی تقریباً ۵۵ سال در زمان تشخیص، دیده می شوند.

ندول منفرد ریوی

- ندول ریوی منفرد (SPN) یک ضایعه منفرد و گرد در ریه است که قطر آن ۳ سانتی متر یا کمتر است.
- علاوه بر سرطان اولیه ریه، سایر علل احتمالی شامل تومورهای کارسینوئید برونش و متاستازهای بدخیم خارج ریوی (مانند ملانوم بدخیم، سارکوم، سرطان کولون، کلیه، پستان و بیضه) می باشد.
- علل خوش خیم شامل: تومورهای خوش خیم ریه (هامارتوما)، گرانولوم های عفونی (از بیماری های قارچی، از جمله هیستوپلاسموز و کوکسیدیوئیدومایکوز، و بیماری میکوباکتریایی)، آبسه ریه، ناهنجاری های عروقی (ناهنجاری شریانی وریدی)، آتلکتازی گرد و تومور کاذب (مایع جنب محبوس شده در یک شکاف).
- ویژگی های رادیوگرافی یک SPN می تواند از نظر تشخیصی مفید باشد. ضایعات بزرگتر به احتمال زیاد بدخیم هستند.
- ضایعات با قطر ۴ تا ۷ میلی متر در بیماران بدون سابقه سرطان، ۰/۹ درصد احتمال بدخیم بودن دارند. این احتمال برای ضایعات با قطر ۸ میلی متر تا ۲ سانت به ۱۸ درصد و برای ضایعات بزرگتر از ۲ سانت به ۵۰ درصد افزایش می یابد.
- تومور خوش خیم معمولاً دارای مرزهای صاف و مشخص و تومور بدخیم اغلب دارای مرزهای نامنظم یا اسپیکوله است.
- الگوهای کلسیفیکاسیون مرکزی، پاپ کورن، منتشر و laminated (پوست پیازی) با تومورهای خوش خیم مرتبط هستند. برعکس، ضایعات با کلسیفیکاسیون های eccentric (نامتقارن) یا stippled به احتمال زیاد بدخیم هستند.
- ارزیابی میزان پیشرفت SPN یا پایداری آن با مقایسه مطالعات تصویربرداری با اسکن های قبلی هر زمان که در دسترس باشد، مهم است. SPN که برای بیش از ۲ سال تغییر نکرده است، بعید است که بدخیم باشد، به استثنای ندول های ground-glass که ممکن است نشان دهنده آدنوکارسینوم در جا با رشد آهسته باشند.

درمان

سرطان سلول کوچک ریه

اگر شواهدی از متاستاز یافت نشود، گاهی اوقات می توان SCLC ها را بصورت جراحی برداشت، اما اکثر SCLC ها با شیمی درمانی سیستمیک درمان می شوند. SCLC با مرحله محدود با شیمی درمانی ترکیبی با هدف cure درمان می شود. SCLC در مرحله گسترده با شیمی درمانی به تنهایی با هدف تسکین درمان می شود. کربوپلاتین به علاوه اتوپوزاید کمترین میزان عوارض جانبی و بهترین بقا را دارد، که آن را به شیمی درمانی انتخابی برای بیماری در مرحله گسترده تبدیل می کند.

افزودن آتزوлизوماب، یک مهارکننده checkpoint ایمنی (ICPI)، به کربوپلاتین خط اول به همراه اتوپوزاید مفید است. بیمارانی که قبلاً تحت درمان قرار گرفته اند، می توانند در صورت دستیابی به حداقل ۶ ماه کنترل بیماری با درمان اولیه، از درمان مجدد با کربوپلاتین به همراه اتوپوزاید بهره ببرند. عود با مقاومت درمانی پیشرونده با وجود پاسخ درمانی اولیه، معمول است. رادیاسیون پیشگیرانه جمجمه (PCI) بقای کلی را در بیماری با مرحله محدود پس از تکمیل شیمی درمانی بهبود می بخشد. PCI همچنین برای بیماران مبتلا به بیماری در مرحله گسترده پس از پاسخ خوب به شیمی درمانی اولیه مطلوب است.

درمان

- برای بیماران مبتلا به بیماری قابل رزکت، رزکسیون جراحی درمان انتخابی است. رزکسیون لاپاراسکوپیک بخش درگیر کولون، همراه با مزانتر مربوطه حاوی تمام غدد لنفاوی تخلیه کننده، توصیه می شود.
 - تصمیم گیری در مورد شیمی درمانی پس از جراحی (یعنی شیمی درمانی ادجوانت) بر اساس یافته های پاتولوژیک است. برای مرحله I بیماری (T1 یا T2، NO)، هیچ شیمی درمانی ای توصیه نمی شود. برای بیماری مرحله III (هر T، N+)، شیمی درمانی به شدت توصیه می شود. ترکیبی از فلوروپیریمیدین (۵-FU، کپسیتابین) با اگزالیپلاتین، که به مدت ۶ ماه تجویز می شود، استاندارد درمان است.
 - سرطان رکتوم با نرخ بالای عود موضعی همراه است که می تواند منجر به عوارض قابل توجهی شود. برای بهبود نتایج، از شیمی درمانی و پرتودرمانی قبل از عمل استفاده می شود و جراحی باید شامل رزکسیون کامل مزورکتال باشد.
 - برای سرطان کولورکتال متاستاتیک، فلوروپیریمیدین ها، اگزالیپلاتین و ایرینوتکان قابل استفاده می باشد.
 - گزینه دیگری برای بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال متاستاتیک که دارای تومورهای MSI-H/dMMR هستند، ایمونوتراپی است. مهارکننده checkpoint ایمنی، نیولوماب، هم به عنوان تک عاملی و هم در ترکیب با ipilimumab توسط FDA برای بیماران که پس از درمان استاندارد پیشرفت کرده اند، تایید شده است.
 - نظارت پس از درمان باید شامل معاینه فیزیکی منظم، سی تی اسکن و اندازه گیری سطح سرمی (CEA) باشد.
 - افزایش فعالیت بدنی و اصلاح رژیم غذایی (کاهش گوشت قرمز و چربی، افزایش میوه ها، سبزیجات و فیبر) پس از درمان با نتایج بهبود یافته مرتبط است
 - یک نکته مهم ارزیابی خطر خانواده است، در صورت مشکوک بودن به چنین سندرمی باید به مشاوره ژنتیک ارجاع شود.
- پیش آگهی:** در میان سرطان های GI، سرطان کولورکتال بهترین پیش آگهی را دارد. برای بیماری غیر متاستاتیک، میزان بقای ۵ ساله بسته به میزان درگیری غدد لنفاوی از ۵۰٪ تا ۹۵٪ متغیر است تشخیص زودهنگام با غربالگری می تواند نتایج را بهبود بخشد.

سرطان آنال

اپیدمیولوژی: این سرطان به شدت با عفونت ویروس پاپیلومای انسانی (HPV) مرتبط است. همچنین در بیماران مبتلا به عفونت ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) و در افرادی که مقاربت جنسی مقعدی دارند، به احتمال زیاد به دلیل ایمنی ضعیف میزبان و افزایش انتقال HPV، شایع تر است. Condyloma acuminata ضایعات پیش ساز این سرطان است.

پاتولوژی

- در بافت شناسی نوعی کارسینوم سلول سنگفرشی دیده شده است
- HPV، به ویژه انواع ۱۶ و ۱۸، باعث غیرفعال شدن ژن های سرکوبگر تومور TP53 و RB1 از طریق پروتئین های ویروسی E6 و E7 می شود که مستعد پیشرفت نهایی به کارسینوم است.
- التهاب موضعی مزمن ناشی از بیماری التهابی روده یا فیشر و فیستول مکرر مقعد نیز می تواند منجر به سرطان آنال شود.

ویژگی	امتیاز
محل کنسر	
بسیار پر خطر (معدده و پانکراس) :	۲ امتیاز
پرخطر (ریه، لنفوم، ژنیکولوژی، ادراری-تناسلی به جز پروستات) :	۱ امتیاز
پلاکت بیش از ۳۵۰۰۰۰ قبل از شیمی درمانی	۱ امتیاز
هموگلوبین کمتر از ۱۰ قبل از شیمی درمانی	۱ امتیاز
لکوسیت بیش از ۱۱۰۰۰ قبل از شیمی درمانی	۱ امتیاز
BMI بیشتر مساوی ۳۵	۱ امتیاز

- در صورت کسب صفر امتیاز، خطر پایین، ۱ تا ۲ امتیاز خطر متوسط و ۳ یا بیشتر امتیاز، خطر بالا می باشد.
- مطالعات بیماران سرطانی پرخطر khorana با استفاده از ریواروکسابان و آپیکسابان به عنوان پیشگیری از لخته منجر به کاهش ۵۰ درصدی خطر با سطح خونریزی حدود ۵ درصد شده است. با این حال، پروفیلاکسی به طور معمول توسط انجمن انکولوژی بالینی آمریکا توصیه نمی شود.

فصل ۷: لوسمی میلوئیدی حاد

(موارد جدید ذکر شده اند و یا در یک خط یا پاراگراف با خط کشی مشخص شده است)

نکات جدید اتیولوژی:

- ژن هایی که معمولاً تغییر می کنند شامل تنظیم کننده های اپی ژنتیکی DNMT3A، TET2 و ASXL1 هستند.
- مطالعه CHIP مهم است زیرا CHIP نه تنها با تکامل سرطان خون بلکه با سایر شرایط مدیکال مرتبط است. بیماران مبتلا به CHIP همچنین خطر مرگ و میر قلبی عروقی بیشتری دارند.
- حالت "پیش التهابی" ناشی از مونوسیت های کلونال و نفوذی منجر به تسریع رشد پلاک آترواسکلروتیک و تغییر در ریمودلینگ قلبی می شود.
- اصلاح خطر قلبی عروقی در بیماران مبتلا به CHIP عاقلانه به نظر می رسد.

نکات جدید یافته های ژنتیکی:

- جهش نوکلئوفوسمین (فسفوپروتئین هسته ای B23، نوماترین، NPM1)، به ویژه زمانی که همراه با جهش تیروزین کیناز ۳ (FLT3) مربوط به fms باشد، اغلب با مورفولوژی هسته ای «فنجان شکل» تظاهر می یابد.
- سن بالاتر معمولاً با del(5q)، del(7q) و جهش TP53 مرتبط است.

فصل ۹: اختلالات گرانولوسیت و مونوسیت

این فصل قبلاً جزو منابع امتحان نبوده و از دوره ۵۰ اضافه شده است.

رشد طبیعی گرانولوسیت، ساختار و عملکرد

نوتروفیل ها

- نوتروفیل ها (یعنی لکوسیت های پلی مورفونکلتر) WBC غالب در خون محیطی هستند. آنها از نظر مورفولوژیکی با هسته segmented و گرانول های سیتوپلاسمی که از نظر عملکردی مهم هستند، قابل تشخیص هستند.
- نوتروفیل ها از طریق کموتاکسی، ماژیناسیون، چسبندگی و فاگوسیتوز به کشتن درون سلولی باکتری ها دست می یابند.
- سندرم های کمبود چسبندگی لکوسیت (LAD) با مهاجرت مختل لکوسیت ها (به ویژه نوتروفیل ها) از عروق به بافت ها همراه است که منجر به نوتروفیلی، ناتوانی در تشکیل چرک، اختلال در بهبود زخم و عفونت های مکرر باکتریایی می شود. بیماری هم از نارسایی چسبندگی و هم از عدم فاگوسیتوز کردن باکتری های اپسونیزه شده ناشی می شود.
- اهداف با اتصال سطحی ایمونوگلوبولین یا C3b اپسونیزه می شوند. نوتروفیل دارای گیرنده های سطحی برای C3b و بخش FC ایمونوگلوبولین G است که امکان شناسایی و اتصال به هدف اپسون شده را فراهم می کند. سپس هدف در یک واکوئل فاگوسیتیک غرق می شود که با گرانول های نوتروفیل در داخل سلول ترکیب می شود.
- مکانیسم اصلی کشتن باکتری ها انفجار تنفسی است. NADPH اکسیداز یک آنزیم چند زیر واحدی است. فقدان یا کاهش فعالیت هر یک از زیر واحدها، کشتن باکتری ها را مختل می کند و منجر به بیماری گرانولوماتوز مزمن (CGD) می شود که یک بیماری مادرزادی که در آن بیماران مستعد ابتلا به عفونت های باکتریایی تهدید کننده زندگی هستند.
- گرانول های نوتروفیل به نوتروفیل ها ظاهر مشخصی می دهند و عملکردهای مهمی در فعال سازی و کشتن با واسطه نوتروفیل دارند. گرانول های اولیه در اوایل تمایز میلوئید ایجاد می شوند و در نوتروفیل ها و مونوسیت ها یافت می شوند. آنها حاوی تعداد زیادی پروتئین از جمله میلوپراکسیداز، اسید هیدرولازها و پروتئین های خنثی هستند
- گرانول های ثانویه بعداً در مسیر تمایز ایجاد می شوند و به نوتروفیل ظاهر گرانولار مشخص (electrone dense) آن را می دهند. این گرانول ها حاوی لاکتوفرین، ترانس کوبالامین و آنزیم های اصلاح کننده ماتریکس کلاژناز و ژلاتیناز هستند. لاکتوفرین و ترانسکوبالامین با جداسازی آهن و ویتامین B12 از باکتری ها به عنوان پروتئین های ضد باکتری عمل می کنند و کلاژناز و ژلاتیناز بافت همبند را در محل التهاب تجزیه می کنند.
- ناهنجاری در گرانول های نوتروفیل در سندرم های بالینی نادر توصیف شده است. فقدان میلوپراکسیداز علائم به طرز شگفت انگیزی خفیف ایجاد می کند و ممکن است با نقص در کنترل عفونت های قارچی همراه باشد. کمبود گرانول ثانویه نادر است و با افزایش جزئی در خطر عفونت های باکتریایی همراه است.

فصل ۱۰: اختلالات لنفوسیت

این فصل قبلاً جزو منابع امتحان نبوده و از دوره ۵۰ اضافه شده است.

مقدمه: سلول مرکزی سیستم ایمنی لنفوسیت است. لنفوسیت‌ها واسطه پاسخ ایمنی اکتسابی هستند، که با پاسخ به پاتوژن‌های خاص و ایجاد ایمنی طولانی‌مدت در برابر عفونت مجدد، اختصاصیت سیستم ایمنی را فراهم می‌کنند. دو دسته عملکردی اصلی لنفوسیت‌ها سلول‌های B و سلول‌های T با محل رشد، گیرنده‌های آنتی‌ژنی و عملکردشان متمایز می‌شوند.

تکامل، عملکرد، و لوکالیزاسیون لنفوسیت

سلول‌های B

- سلول‌های B با ایمونوگلوبولین‌های سطحی (یعنی آنتی‌بادی) مشخص می‌شوند. عملکرد اصلی آنها ایجاد یک پاسخ ایمنی هومورال به آنتی‌ژن‌ها با تولید آنتی‌بادی‌های اختصاصی است.
- سلول‌های B بالغ از مغز استخوان به بافت لنفوئیدی در سراسر بدن مهاجرت می‌کنند و به آسانی توسط ایمونوگلوبولین سطح سلول و آنتی‌ژن‌های خاص سلول B، از جمله CD19، CD20، و CD21 شناسایی می‌شوند.
- در پاسخ به اتصال آنتی‌ژن به ایمونوگلوبولین سطح سلول، سلول‌های B بالغ برای تکثیر فعال می‌شوند و تحت تمایز به پلاسماسل مرحله پایانی قرار می‌گیرند که بیشتر نشانگرهای سطح سلول B خود را از دست می‌دهند و مقادیر زیادی آنتی‌بادی‌های محلول تولید می‌کنند.

سلول‌های T

- پیش‌سازهای سلول T از مغز استخوان به تیموس مهاجرت می‌کنند، در تیموس، پیش‌سازهای سلول T تحت یک فرآیند هماهنگ تمایز قرار می‌گیرند که شامل بازآرایی و بیان ژن‌های گیرنده سلول (TCR) T و کسب پروتئین‌های سطح سلولی است که منحصر به سلول‌های T است، از جمله CD3، CD4، و CD8.
- سلول‌های T بالغ از دو گروه اصلی تشکیل شده‌اند: سلول‌های CD4+ و CD8+. پس از بلوغ و انتخاب سلول‌های T در تیموس، سلول‌های T بالغ CD4+ و CD8+ به غدد لنفاوی، طحال و سایر نقاط در سیستم ایمنی محیطی مهاجرت می‌کنند.

- اسکن PET مثبت مداوم در طول یا بعد از درمان با ناهنجاری های رادیوگرافی باقیمانده با میزان بالایی از عود بعدی همراه است و این بیماران باید برای بیوپسی یا درمان salvage فوری در نظر گرفته شوند. رژیم BEACOPP شدیدتر ممکن است میزان درمان اولیه را در چنین مواردی افزایش دهد.
- اکثر بیماران، در عرض ۲ سال دچار عود می شوند. عود پس از ۵ سال به جز برای بیماران مبتلا به نوع NLP، نادر است.

پیش آگهی

- اکثر بیماران مبتلا به لنفوم هوچکین درمان می شوند. عوامل پروگنوستیک که بر خطر عود یا بقا تأثیر می گذارند عبارتند از: بافت شناسی MC یا LD، جنس مذکر، تعداد زیادی از نواحی گرهی درگیر، سن بالاتر از ۴۰ سال، علائم B، ESR بالا، و بیماری حجیم (به عنوان مثال، گشاد شدن مدیاستن تا بیش از یک سوم یا توده ی بزرگتر از ۱۰ سانتی متر).
- امتیاز پیش آگهی بین المللی، بر اساس هفت متغیر در هنگام تشخیص، یک پیش بینی معتبر برای نتیجه است.

فصل ۱۲: نئوپلازی های لنفوئید: لوسمی لنفوئید

لوسمی لنفوئیدی حاد (ALL) در کتاب سیسیل در این فصل توضیح داده نشده است و به فصل ۴۷ ارجاع داده شده که جزو منابع امتحان نیست! به عبارت دیگر AML و CML از هاریسون و جزو رفرنس هستند CLL از سیسیل، و ALL جزو منابع امتحان نیست!!!

لوسمی لنفوسیتیک مزمن و لنفوم لنفوسیتیک کوچک

تعریف و اپیدمیولوژی: شایع ترین نوع لوسمی در ایالات متحده است و مردان را دو برابر زنان مبتلا می کند. CLL سلول B یک اختلال بدخیم لنفوسیتی است که با گسترش و تجمع لنفوسیت های کوچک با منشاء سلول B مشخص می شود. CLL اساساً با لنفوم لنفوسیتی کوچک سلول B یکسان است اما نشان دهنده شکل لوسمی این بیماری است. CLL اگرچه ممکن است در هر مرحله از زندگی رخ دهد، اما با افزایش سن، بروز آن افزایش می یابد و بیش از ۹۰ درصد موارد در بزرگسالان بالای ۵۰ سال تشخیص داده می شود. علت CLL ناشناخته است. تجمع خانوادگی CLL در برخی موارد یک مبنای ژنتیکی را نشان می دهد.

- خطر ابتلا به CLL با قرار گرفتن در معرض حلال های آلی، agent orange و حشره کش ها افزایش می یابد.
- فاکتورهای رژیم غذایی و سبک زندگی با افزایش خطر ابتلا به CLL ارتباطی ندارند.
- قبل از CLL یک مرحله بالینی بدون علامت است که شامل تکثیر سلول های B کلونال است. این وضعیت به عنوان لنفوسیتوز مونوکلونال (MBL) نامیده می شود. MBL در بیش از ۵٪ از افراد بالای ۶۰ سال قابل تشخیص است. خطر تبدیل به CLL که نیاز به درمان دارد تقریباً ۱٪ در سال است. چنین بیمارانی تحت نظر قرار می گیرند.

فصل ۱۳: نئوپلازی های لنفوئید: دیسکرازی پلاسماسل

- اختلالات پلاسماسل ها یا دیسکرازیها، گروهی از بیماری های سلول B کلونال هستند که به دلیل تولید و ترشح ایمونوگلوبولین مونوکلونال به نام پروتئین M به یکدیگر مرتبط هستند.
- مشخصه آزمایشگاهی دیسکرازی پلاسماسل ها یک مولکول ایمونوگلوبولین همگن (کل یا جزئی) است که می توان آن را در سرم یا ادرار با الکتروفورز پروتئین تشخیص داد.
- از نظر بالینی، این اختلالات ممکن است با اثرات سیستمیک پروتئین M و اثرات مستقیم ارتشاح استخوان و مغز استخوان مشخص شوند. به عنوان مثال، آمیلوئیدوز اولیه منجر به آسیب بافتی از طریق رسوب زنجیره های سبک تولید شده می شود.
- ماکروگلوبولینمی Waldenström یک اختلال با ویژگی های NHL و اختلالات پلاسماسل ها است.
- شایع ترین دیسکرازی پلاسماسل ها گاموپاتی مونوکلونال با اهمیت نامشخص (MGUS) و پس از آن مولتیپل میلوما و پلاسماسیتوما است که یک تومور منفرد متشکل از سلول های پلاسما کلونال استخوان یا بافت نرم خارج مدولاری است.
- دیسکرازی های پلاسماسل کمتر رایج شامل سندرم POEMS (پلی نوروپاتی، ارگانومگالی، غدد درون ریز، گاموپاتی مونوکلونال و ناهنجاری های پوستی) است، همچنین به عنوان میلوم استئواسکلروتیک، بیماری با زنجیره سنگین و آمیلوئیدوز اولیه نیز شناخته می شود.
- هنگامی که پروتئین M در الکتروفورز پروتئین سرم از فردی بدون بیماری مرتبط آشکار و در غیاب هر گونه شواهد آزمایشگاهی یا بالینی دیگری مبنی بر اختلال پلاسماسل ها یافت می شود، به عنوان MGUS تعیین می شود.
- MGUS با سطوح پایین سرمی پروتئین M (>3 گرم در دسی لیتر)، عدم وجود پروتئین بنس جونز ادرار، کمتر از ۱۰٪ پلاسماسل های مغز استخوان، و عدم وجود آنمی، هیپرکلسمی، نارسایی کلیوی و ضایعات استخوانی لیتیک تعریف می شود.
- MGUS شایع تر از میلوما است و با افزایش سن فراوانی آن افزایش می یابد.
- MGUS یک وضعیت پیش بدخیم در نظر گرفته می شود و بیماران در مقایسه با جمعیت عمومی در معرض خطر (۷ برابر) میلوم آشکار یا دیسکرازی پلاسماسل بدخیم هستند. با این وجود، پیشرفت MGUS به یک نئوپلاسم پلاسماسل آشکار تنها در حدود ۱٪ از بیماران در سال رخ می دهد. خطر پیشرفت در بیماران با پروتئین های M نوع Iga یا Igm، در بیماران با غلظت اولیه پروتئین M بیش از ۱.۵ گرم در دسی لیتر، و در بیماران با نسبت غیرطبیعی زنجیره سبک آزاد K-به- λ ، بیشتر است. توصیه می شود که بیماران تحت ارزیابی سالانه، از جمله الکتروفورز سرم، برای تشخیص پیشرفت به مولتیپل میلوما قبل از شروع علائم یا عوارض آشکار قرار گیرند.
- پروتئین های M را می توان در شرایط خوش خیم و بدخیم غیر از دیسکرازی سلول های پلاسما یافت (جدول صفحه بعد).

فصل ۱۸: اختلالات هموگلوبین

نکات جدید تشخیص اختلالات هموگلوبین

به استثنای موارد نادر، تمام اختلالات هموگلوبین، اختلالات اتوزومال مغلوب یا co-dominant هستند. سابقه خانوادگی آنمی، ویژگی مشترک اکثر هموگلوبینوپاتی های علامت دار و تالاسمی، است. تقسیم هموگلوبین توسط کروماتوگرافی مایع (HPLC) یا الکتروفورز مویرگی، اغلب برای تأیید تشخیص مفید است. تعیین توالی DNA ژن های گلوبین امکان تشخیص قطعی را فراهم می کند. تشخیص مبتنی بر DNA، پیش نیاز اکثر موارد مشاوره ژنتیکی است.

بیماری سیکل سل: جدول بسیار مهم زیر، تغییر داشته است (کل جدول زیر مطالعه شود):

الکتروفورز	سطح Hb	تظاهر بالینی	بیماری
HbA: 60-70 HbS: 30-40	نرمال	هماچوری، نکروز پایلاری، هیپوستنوری، افزایش بروز بیماری مزمن کلیوی.	Sickle cell trait (HbAS)
HbS: >75 HbF: 2-25 HbA2: 3-4	۷ تا ۱۰	مرتبط با انسداد عروق: درد، سندرم حاد قفسه سینه، استئونکروز، انفارکتوس طحال مرتبط با همولیز: سکته مغزی، واسکولوپاتی ریوی و سیستمیک، نفروپاتی، سنگ کیسه صفرا زخمی پا، پریاپیسم، زخم پا	Sickle cell anemia (HbSS)
HbS: >75 HbF: 2-15 HbA2: 5-6	۸ تا ۱۱	مشابه HbSS	HbS-β0 thalassemia
HbS: 60-90 HbA: 5-40 HbF: 1-10 HbA2: 5-6	۱۰ تا ۱۴	میزان عوارض حدود نصف میزان HbSS و بسته به درصد HbA است	HbS-β+ thalassemia
HbS: 50 HbC: 50	۱۰ تا ۱۴	بیماری تقریباً بدون علامت تا شدید؛ حدود نیمی از میزان عوارض HbSS. افزایش خطر ابتلا به رتینوپاتی	HbSC
HbS: 65 HbE: 35 HbF: 1-5	۹ تا ۱۳	از نظر بالینی شبیه تالاسمی HbS-β+ است. علائم با تاخیر	HbSE
HbS: >75 HbF: 2-15 HbA2: 4-5	۸ تا ۱۱	مشابه HbSS اما با سکته و زخم پا کمتر و بیماری عروق ریوی و کلیوی کمتر	HbSS-α thalassemia
HbS: 70 HbF: 20-30 HbA2: 1-2	۱۱ تا ۱۴	شایع ترین ژنوتیپ به دلیل حذف های زیاد HBB است و بدون علامت است	HbS-HPFH

ویژگیهای بالینی	الکتروفروز هموگلوبین	Hb سطح MCV سطح	دسته بندی
هتروزیگوسیتی برای جهش های β^+ یا β^0 تالاسمی. حامل های "ساکت" می توانند HbA2 و شاخص های گلوبول قرمز طبیعی داشته باشند.	HbA: 94 HbF: 1-2 HbA2: 4-6	10-14 60-80	بتا تالاسمی trait
با نیاز نادر یا بدون نیاز به انتقال خون تعریف شده است. توسط بسیاری از ژنوتیپ‌های مختلف از جمله هموزیگوسیتی برای جهش‌های β^+ خفیف، ترکیبی از تالاسمی β و α ، تالاسمی β هموزیگوت با ظرفیت تولید HbF بالا و بسیاری دیگر ایجاد می‌شود. افزایش لود آهن، بیماری ترومبوآمبولیک و فشار خون ریوی از رویدادهای بالینی اصلی هستند.	HbA: 60-90 HbF: 10-40 HbA2: 4-6	7-12 65-80	بتا تالاسمی غیر وابسته به انتقال خون (تالاسمی اینترمدیا)
ناشی از بسیاری از ژنوتیپ‌های مختلف از جمله هموزیگوسیتی و هتروزیگوسیتی ترکیبی برای جهش‌های β^0 و β^+ ، ترکیبی از تالاسمی β و α . پیوند، درمان کننده است؛ شلاتور آهن مورد نیاز است.	HbA: 0-5 HbF: 90-100 HbA2: 2-5	2-4 50-80	بتا تالاسمی وابسته به انتقال خون (تالاسمی ماژور)
رایج در جمعیت جنوب شرق آسیا؛ در برخی از قسمت‌های دنیا، شایع‌ترین تالاسمی شدید است. در تالاسمی HbE- β^0 ، تنها HbE و HbF یافت می‌شود. در تالاسمی HbE- β^+ ، HbA وجود دارد. وابستگی به انتقال خون تا حدی به جهش تالاسمی بستگی دارد.	HbE: 50-70 HbF: 30-50	5-8 60-70	بتا تالاسمی HbE
نادر؛ حذف ژن δ - و β -گلوبین باعث تالاسمی $\delta\beta$ می‌شود. هموگلوبین‌های لپور، زنجیره‌های گلوبین فیوژن هستند. هموزیگوت‌ها ۱۰۰٪ HbF با هموگلوبین ۱۰-۱۱ گرم در دسی لیتر دارند.	HbA: 70 HbF: 7-13 HbA2: 2	11-12 65-75	$\delta\beta$ تالاسمی و هموگلوبین لپور
نادر؛ حذف‌های بزرگ باعث حذف ژن‌های δ - و β -گلوبین می‌شود. هموزیگوت‌ها که بدون علامت هستند ۱۰۰٪ HbF بدون آنمی دارند.	HbA: 70 HbF: 15-30 HbA2: 2	12-14 75-85	حذف ژن HPFH

انتقال خون و شلاسیون آهن

- تزریق خون هر ۲ تا ۴ هفته با هدف غلظت هموگلوبین قبل از تزریق ۹ تا ۱۰.۵ گرم در دسی لیتر، همراه با شلاتور آهن خوراکی برای جلوگیری از تجمع آهن سمی اضافی انجام می‌شود و از کاردیومیوپاتی و اندوکرینوپاتی جلوگیری کرده و در عین حال طول عمر را تا تا سن حداقل ۵۰ سال افزایش داده است.
- برای مؤثر بودن، انتقال خون و شلاسیون آهن باید زودتر شروع شود، بدون وقفه باشد و مادام‌العمر ادامه یابد.
- بیماران مسن‌تری که از مزیت شلاسیون مؤثر برخوردار نبودند، بیشتر احتمال دارد به عوارض متعدد مرتبط با بیماری مانند پوکی استخوان، اندوکرینوپاتی، بیماری کبد و نارسایی کلیوی مبتلا شوند.

واکنش های نامطلوب به اجزاء خون: جدول زیر جدید و بسیار مهم است (علائم پس از تزریق و تشخیص افتراقی آن ها)

تشخیص افتراقی	علامت و تعریف
FNHTR ایمن سازی ضد HLA و همزاد Ag در فرآورده خون TRALI با تنگی نفس در ابتدا عفونت باکتریایی منتقل شده از طریق انتقال خون همولیز	تب (≤ 38 درجه سانتیگراد) +۲-۱ درجه سانتی گراد در ۱۵ دقیقه +/-: • لرز و تنگی نفس • افت فشار خون، اختلالات گوارشی، DIC، هموگلوبینوری یا +۲-۱ درجه سانتیگراد در عرض ۴ ساعت
شوک همولیتیک، شوک آنافیلاکتیک، شوک سپتیک TRALI با تنگی نفس در ابتدا	هیپوتانسیون (کاهش بیشتر از ۳۰ میلی متر جیوه در فشار خون سیستولیک)
TRALI ظرف ۶ ساعت پس از انتقال خون TACO ظرف ۶ ساعت پس از تزریق خون آلرژی شدید فوری؛ در عرض ۴ ساعت	تنگی نفس
همولیز داخل عروقی (ایمونولوژیک، مکانیکی، سمی، ترمیک)	هموگلوبینوری
آلرژی جزئی آلرژی شدید آنافیلاکسی	راش: کمتر از ۳/۲ بدن در عرض ۲ تا ۳ ساعت بیش از دو سوم بدن در طی ۲ تا ۳ ساعت یا در عرض بیش از دو سوم بدن در عرض 5min همراه با تنگی نفس و شوک
همولیز تاخیری	زردی
آلوایمیونیزیشن	آلوانتی بادی جدید
GVHD	بثورات، اسهال و تب ۲ روز تا ۶ هفته پس از تزریق خون
پورپورای پس از تزریق خون	خونریزی لثه، پورپورا ۵ تا ۱۲ روز پس از تزریق خون
اضافه بار آهن پس از تزریق	نارسایی قلبی، کبدی و/یا کلیه در بیمارانی که مکرر تزریق دارند
عفونت منتقل شده از طریق انتقال خون	بررسی از بالا به پایین پس از اینکه اهداکننده خون متعاقباً آلوده شده است. بررسی از پایین به بالا پس از اینکه دریافت کننده دیگری از همان اهدای خون آلوده شده است. علائم عفونی در عرض ۶ ماه

شایع ترین علل مرگ و میر اضافه بار گردش خون مرتبط با انتقال خون (TACO) (۳۲٪)، پس از آن TRALI (۲۶٪)، همولیز (۱۸٪) و سپسیس (۱۴٪) است. (TACO= transfusion associated ciculatory overload)

چسبندگی پلاکتی

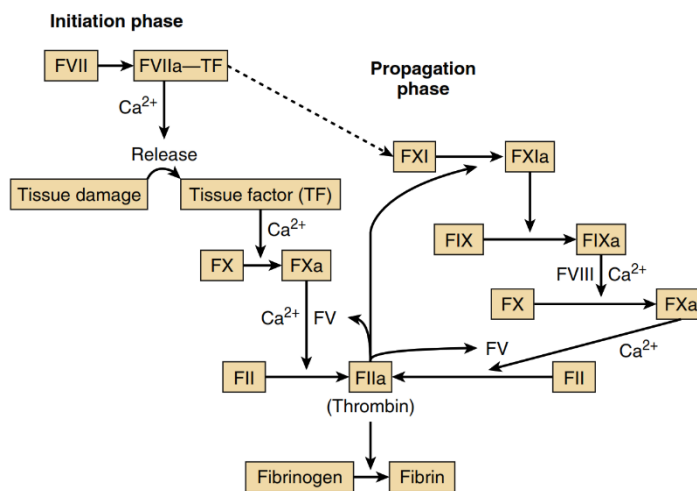
- نقش GPIIb/IIIa (α IIb β 3) در چسبندگی پلاکت و تشکیل میخ پلاکتی، امکان استفاده از آنتاگونیست های GPIIb/IIIa (α IIb β 3) را در درمان بیماری عروق کرونر فراهم می کند.

ترشحات پلاکت

- اهمیت آزادسازی گرانول متراکم با خونریزی شدیدی که در بیماران مبتلا به کمبود مادرزادی گرانول متراکم مانند سندرم هرمانسکی-پودلاک یا سندرم چدیاک هیگاشی مشاهده می شود، نشان داده می شود.
- اهمیت گرانول های آلفای پلاکتی در بیماران مبتلا به سندرم پلاکت خاکستری نشان داده شده است، که در آن کمبود ارثی گرانول های آلفا منجر به خونریزی می شود.

مدل انعقاد بر پایه سلولی (جدید): مدل آبشار انعقادی هم در رفرنس موجود است که تفاوتی با قبل ندارد.

مدل انعقادی مبتنی بر سلول تا حد زیادی به عنوان دقیق ترین مدل انعقادی در داخل بدن از نظر فیزیولوژیکی تثبیت شده است. این مدل پیشنهاد می کند که انعقاد روی سطوح سلول های مختلف به صورت سه مرحله ای انجام می شود: شروع، تقویت و انتشار.



- مرحله شروع زمانی آغاز می شود که TF در معرض سطح EC به فاکتور VIIa که همیشه در گردش خون وجود دارد متصل می شود. کمپلکس VIIa-TF (که Xase خارجی نامیده می شود) فاکتورهای IX و X را فعال می کند.
- تبدیل مقدار کمی از X به Xa مقدار کمی ترومبین تولید می کند. مقدار تقریباً ناچیز ترومبین باعث ایجاد فیدبک برای فعال کردن فاکتور XI می شود که منجر به تقویت تولید ترومبین می شود.
- فاکتور VIII که به راحتی توسط حامل خود VWF به محل خونریزی آورده می شود، توسط ترومبین نیز فعال می شود، مرحله ای که باعث آزاد شدن VWF می شود.

پورپورای پس از ترنسفیوژن: HPA-1a شایع ترین علت ترومبوسیتوپنی آلوایمیون است.

تخریب پلاکت بدون واسطه ی ایمنی

لنفوهایستیوسیتوز هموفاگوسیتیک:

- HLH یک بیماری کشنده ناشی از اختلال در تنظیم سلول های T و NK است که باعث فعال شدن ماکروفاژها و پاسخ های التهابی شدید سیتوکین می شود.
- سیتوپنی، تب، اسپلنومگالی، اختلالات عملکرد کبد، انعقاد خون و سطوح بالای فریتین (معمولاً بیش از 1000) را به دنبال دارد.
- در کودکان، علل مادرزادی را می توان در نقایص فیوژن پرفورین یا گرانول یافت. در بزرگسالان، یک بدخیمی زمینه ای (معمولاً لنفوم) سندرم را کاتالیز می کند و بدون پیوند سلول های بنیادی کشنده است.
- درمان مستلزم شیمی درمانی با اتوپوزاید، استروئیدها و سایر سرکوب کننده های ایمنی است.
- هنگامی که با یک بیماری روماتولوژیک همراه است، از نام سندرم فعال سازی ماکروفاژ استفاده می شود.

ترومبوسیتوپنی ناشی از مصرف و رقیق سازی:

- خونریزی شدید باعث مصرف پلاکت های درون زا در تلاش برای مهار خونریزی می شود و پلاکت ها سریع تر از آنچه می توانند توسط طحال آزاد شوند یا در مغز استخوان تولید شوند، مصرف می شوند.
- تلاش ها برای احیا پس از تروما، از جمله تزریق حجم عظیمی از مایعات داخل وریدی، گلبول های قرمز خون و FFP، منجر به رقیق شدن تعداد پلاکت های در گردش می شود.
- علاوه بر شناسایی منبع خونریزی مازور، تزریق تهاجمی پلاکتی در شرایط تروما ممکن است بیشترین فایده را در غلبه بر اثرات مصرف و رقیق سازی داشته باشد.

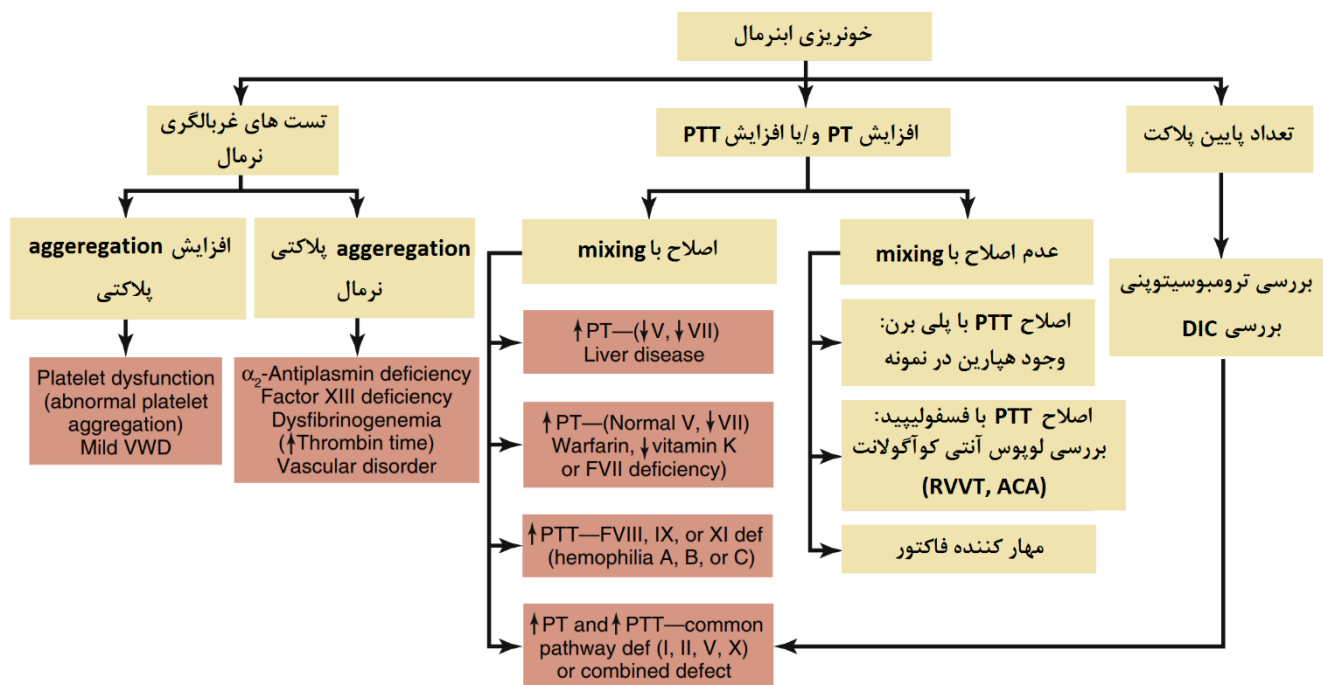
علل مادرزادی ختلال عملکرد پلاکتی

تزریق پلاکت خون ریزی را در سندرم برنارد سولیر و ترومباستنی گلانزمن اصلاح می کند. با این حال، به دلیل خطر بالای آلوایمونیزاسیون با تزریق مکرر پلاکت (مخصوصاً به این دلیل که بیماران GPIb یا GPIIb/IIIa ندارند)، این درمان باید به میزان کم استفاده شود. در عوض، فاکتور VIIa را می توان با کارایی بالا برای هر دو بیماری استفاده کرد. DDAVP نیز در سندرم برنارد سولیر فوایدی دارد.

نقایص ترشعی یا گرانول پلاکتی

- بیماری storage pool با کاهش نسبی یا عدم وجود گرانول های متراکم و خونریزی مخاطی متوسط تا شدید مشخص می شود. انت

الگوریتم بررسی خونریزی :



فصل ۲۳: اختلالات هموستاز: ترومبوز

(موارد جدید یا تغییر کرده در هر سر تیتر ذکر شده اند)

آترو ترومبوز و فیبرینولیز

- ارتباط بین سطوح بالاتر PAI-1 و بیماری آترواسکلروتیک وجود دارد، که احتمالاً به این دلیل است که PAI-1 به طور قابل توجهی در التهاب عمومی افزایش یافته است و یک تداخل ترومبوز-التهاب شناخته شده وجود دارد. این امر به ویژه در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ با انفارکتوس حاد میوکارد و سکته برجسته است.
- افزایش سطح PAI-1 به صورت سیستمیک ممکن است از حذف ترومبوز از عروق جلوگیری کند، در حالی که به صورت موضعی به افزایش رسوب فیبرین در لومن عروق کمک می کند.
- در حال حاضر عواملی وجود دارند که به طور غیرمستقیم سطح PAI-1 را کاهش می دهند، از جمله مهارکننده های آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) و داروهای دیابت (از جمله تیازولیدین دیون ها و متفورمین).
- اولین آنتاگونیست PAI-1، تپلاکستینین است که مشخص شده است که VTE و آترواسکلروز را کاهش می دهد.

- بیماران باید وارفارین را قبل از انجام آزمایشات قطع کنند.
- در بیماران مبتلا به بیماری شریانی عود کننده یا غیرمعمول، سطوح t-PA و PAI-1 و دیسفیرینوژنمی نیز باید بررسی شود.

درمان ترومبوآمبولی وریدی

- در بیمارانی که ممکن است به طور ایمن با ضد انعقاد درمان شوند، فیلترهای IVC خطر آمبولی ریه را کاهش نمی دهند و به نظر می رسد با خطر بالاتر PE مرتبط هستند.
- فیلترهای موقت IVC اغلب در بیماران ترومبوتیک مورد استفاده قرار می گیرند و زمانی که کمتر از ۷ تا ۱۰ روز در محل قرار می گیرند موثرترین آنها به نظر می رسد.
- بر اساس دستورالعمل های جدید درمان ضد ترومبوتیک برای DVT اندام تحتانی یا PE بدون سرطان، دابیگاتران، ریواروکسابان، آپیکسابان یا ادوکسابان به درمان های آنتاگونیست ویتامین K به عنوان درمان برای ۳ ماه درمان نگهدارنده ترجیح داده می شود
- پس از قطع داروی ضد انعقاد برای DVT یا PE پروگزیمال بدون محرک، در بیمارانی که منع مصرف آسپرین ندارند، دریافت آسپرین توصیه می شود.
- مدت درمان در اولین VTE پروگزیمال بر اساس جدول زیر تعیین می شود:

۳ تا ۶ ماه (ارزیابی D-dimer بعد از ۳-۶ ماه ممکن است در تصمیم گیری برای توقف پروفیلاکسی کمک کند).	بدون ریسک فاکتور
۳ تا ۶ ماه	عامل خطر قابل اصلاح (به عنوان مثال، جراحی، تروما)
بلند مدت (درمان طولانی مدت باید به صورت جداگانه با توجه به وجود سایر بیماری ها، خطرات خونریزی، وجود عوامل خطر گذرا و سهولت کامپلیانس بیمار تنظیم شود).	سرطان
بلندمدت	سندروم آنتی فسفولیپید
عوامل خطر ارثی شامل فاکتور V لیدن است. پروترومبین A ₂ :۲۰۲۱۰ کمبود آنتی ترومبین، پروتئین C یا پروتئین S بیش از ۶ ماه	عامل خطر ارثی
Lifelong	VTE/PE مکرر

- در ترومبوز ورید دیستال یا سطحی درمان ۳ تا ۱۲ هفته ادامه می یابد.