

DOCUMENTO TECNICO

PROFILASSI E TRATTAMENTO DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO NEL PAZIENTE ONCOLOGICO 2023



RETE ONCOLOGICA
CAMPANA

INDICE

Introduzione	PAG. 3
Epidemiologia	PAG. 4
Diagnosi	PAG. 5
Prevenzione primaria del TEV nei pazienti oncologici	PAG. 6
Trattamento del tromboembolismo venoso nel paziente oncologico	PAG. 9
Popolazioni speciali	PAG. 14
Casi particolari	PAG. 17
Bibliografia	PAG. 18

Introduzione

Il tromboembolismo venoso associato a tumore (TEV) comprende la trombosi venosa profonda (TVP), l'embolia polmonare (EP) e il tromboembolismo venoso catetere-correlato. La trombosi rappresenta la seconda causa di morte nei pazienti con cancro in progressione di malattia. I pazienti con trombosi associata a neoplasia sono ad alto rischio di recidive di eventi tromboembolici venosi e di sanguinamento correlato alla terapia anticoagulante¹. Tali eventi si associano ad alta morbilità e a un alto consumo di risorse.

La prevalenza della trombosi associata a tumore è in aumento a causa di molteplici fattori: la maggiore sopravvivenza dei pazienti oncologici, le terapie antineoplastiche e l'aumentata incidenza di eventi trombotici incidentali nel corso del follow-up clinico e per un più ampio uso di cateteri venosi centrali (CVC)².

La monoterapia con Eparina a basso peso molecolare (LMWH) per almeno tre mesi e prolungata fino a sei mesi ha sempre rappresentato il golden standard per il trattamento della trombosi associata a cancro³ mentre gli antagonisti della vitamina K rappresentavano una seconda opzione di trattamento. Dal 2016, una valida alternativa per la prima linea di trattamento della trombosi in questi pazienti è rappresentata dai farmaci anticoagulanti orali diretti (DOAC)^{4,5}. La scelta dell'anticoagulante in tali pazienti è basata su evidenze scientifiche ma deve tuttavia tenere conto del tipo di tumore, dei fattori di rischio per TEV e per emorragia, delle interazioni farmacologiche e delle preferenze dei pazienti. Molto più complessa è la scelta della prevenzione primaria con tromboprolifassi farmacologica nei pazienti oncologici. Attualmente sebbene non esista una linea guida a riguardo, la tromboprolifassi può essere usata selettivamente in pazienti con cancro ad alto rischio di TEV^{3,4,5,6} nei quali pertanto vengano identificate condizioni di rischio indipendenti ugualmente a rischio di TEV.

Scopo del documento

- 1) migliorare e standardizzare la pratica clinica sulla base delle evidenze scientifiche
- 2) offrire al paziente la possibilità della migliore cura sull'intero territorio regionale
- 3) garantire un riferimento basato sull'evidenza per le istituzioni locali e regionali

Epidemiologia

Il rischio di TEV è più alto in pazienti con tumore rispetto alla popolazione generale²; nelle ultime due decadi il rischio di tromboembolismo nei pazienti con tumore è incrementato di tre volte ed è nove volte maggiore rispetto alla popolazione generale. Il tasso di mortalità nei pazienti con cancro e TEV è 2-3 volte più alto comparato ai pazienti con cancro senza TEV. Inoltre il trattamento anticoagulante per tromboembolismo venoso in pazienti con tumori solidi è complicato da un incrementato rischio di ricorrenze di eventi trombotici ma anche di eventi emorragici. Il rischio trombotico varia sulla base del tipo di tumore ad esempio i pazienti con tumore pancreatico, gastrico, polmonare o cerebrale primitivo sono quelli a più alto rischio, tuttavia la prevalenza del TEV è maggiore nei pazienti con neoplasie di più frequente riscontro (mammella, prostata, colon-retto e polmone)⁸. I pazienti neoplastici sottoposti a chirurgia hanno un più alto rischio di TEV peri e postoperatorio rispetto ai pazienti sottoposti a chirurgia non neoplastica^{9,10}. La presenza di fattori di rischio correlati al paziente quali malattia cardiovascolare o fattori di rischio cardiovascolari (ipertensione arteriosa, diabete mellito, obesità, dislipidemia ecc.) incrementa l'incidenza di TEV. Più recentemente il riscontro di polimorfismi genetici quali quelli riguardanti il G1691A del fattore V Leiden ed il gene G20210A del fattore FII protrombina¹¹ sono associati ad un maggiore rischio di trombosi nei pazienti che si sviluppano tumori solidi, così come mutazioni dei geni oncogeni e riarrangiamenti genici. Pertanto è importante identificare i pazienti a più alto rischio che possono beneficiare di una tromboprofilassi primaria.¹²

Diagnosi

Per la diagnosi di TEV nel paziente neoplastico, oltre che al riconoscimento delle manifestazioni cliniche spesso non specifiche, di fondamentale importanza sono la Compression Ultrasound (CUS) in caso di sospetto di trombosi venosa profonda e trombosi catetere correlata e l'angio-TC polmonare nel caso di sospetto di Embolia polmonare. In tali pazienti, il dosaggio del D-dimero non è dirimente in considerazione della sua elevazione in corso di flogosi sistemica di frequente associata alla neoplasia¹³.

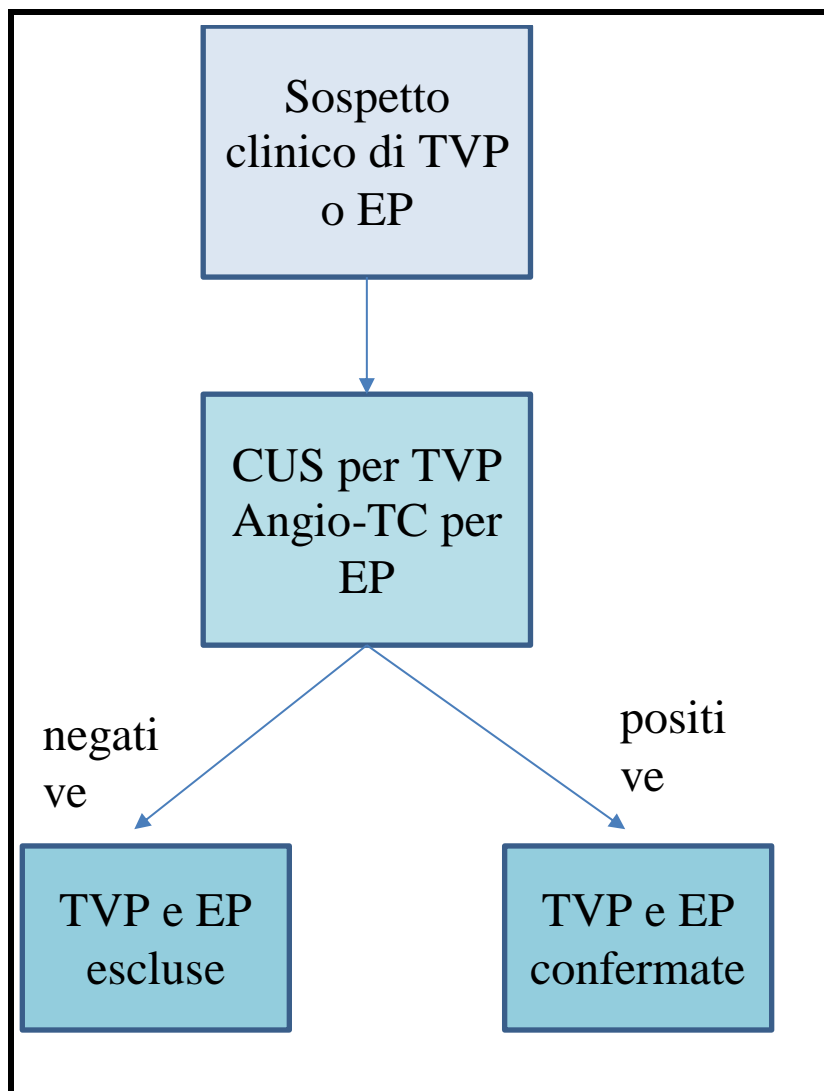


Figura n 1.

Prevenzione primaria del TEV nei pazienti oncologici (chirurgico, ambulatoriale ed ospedalizzato):

La tromboprofilassi nel paziente chirurgico.

La tromboprofilassi nel paziente oncologico da sottoporre ad intervento chirurgico deve considerare i seguenti fattori:

- 1) **fattori di rischio del paziente:** valutati sulla base del “Caprini score” (vedi allegato 1);
- 2) **tipo di intervento:** intervento chirurgico minore come laparoscopia o open < 45min di durata o chirurgia maggiore come laparoscopia o open >45min (da *applicare a tutte le chirurgie specialistiche inclusa quella ginecologica mentre sono escluse la chirurgia neurologica, quella oculistica e la chirurgia dermatologica*).
- 3) **controindicazioni al trattamento di tromboprofilassi** come sanguinamento attivo, alterazione della funzionalità epatica, diatesi emorragica congenita o acquisita, ipertensione non controllata, ictus cerebrale acuto, conta piastrinica < 25000/mm³, puntura lombare o anestesia spinale/epidurale nelle successive 12 ore o nelle 4 ore precedenti, terapia anticoagulante in corso per altre cause.¹²

Nei pazienti con punteggio del Caprini score 0-2 si consiglia la deambulazione precoce e/o l’applicazione di dispositivo di compressione sequenziale, se invece il Caprini score è superiore a 2 è indicato il trattamento di profilassi con eparina a basso peso molecolare con o senza dispositivi di compressione sequenziale degli arti.

La profilassi farmacologica con eparina a basso peso molecolare rappresenta lo “standard of care” nei pazienti chirurgici ad alto rischio di TEV (Caprini score > 2) e a basso rischio di emorragia.

In tali pazienti occorre una attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio della profilassi farmacologica.

Per la profilassi farmacologica di tali pazienti oltre all’utilizzo delle eparine a basso peso molecolare, come riportato dalle linee guida ESMO 2023, viene consigliato il fondaparinux al dosaggio di 2.5mg una volta al giorno 6-8 ore dopo l’intervento chirurgico. In tale gruppo di pazienti non è raccomandato il trattamento con DOAC (quali apixaban e rivaroxaban) ed il trattamento con antagonisti della vitamina K (VKA).

La tromboprofilassi non farmacologica con calza elastica compressiva e/o compressione pneumatica intermittente è indicata solo nei pazienti nei quali è controindicata la terapia anticoagulante ed è sconsigliata nei pazienti con trombosi venosa superficiale (TVS) o arteriopatia periferica.

Quando iniziare e quanto far durare la trombo profilassi?

La decisione di iniziare il trattamento deve tenere conto del rischio trombotico del paziente e del rischio emorragico correlato al tipo di intervento. La durata della profilassi invece è in media dai 10 ai 21 giorni sulla base del rischio trombotico del paziente (Caprini score) e del quadro clinico post-intervento chirurgico.

Non vi sono dati sulle superiorità di alcune eparine a basso peso molecolare su altre e vi è uguale efficacia tra eparina a basso peso molecolare una volta al giorno e eparina non frazionata tre volte al giorno quando usate in profilassi perioperatoria e non è stata riportata alcuna differenza tra queste molecole per quanto riguarda il tasso di mortalità. L'eparina a basso peso molecolare tuttavia si associa ad una minore incidenza di ematomi, minore incidenza di trombocitopenia indotta da eparina (HIT) ed un maggiore maneggevolezza. Per quanto concerne il fondaparinux per la profilassi del TEV nel paziente oncologico da sottoporre a chirurgia non vi sono dati a supporto dell'efficacia, tuttavia una sola meta analisi ha rilevato, con basso livello di evidenza, che non vi è alcuna differenza tra EBPM e fondaparinux.

La tromboprofilassi meccanica è da effettuare nei pazienti con Caprini score 0 - 2 o in associazione al trattamento farmacologico quando il Caprini score è > 2.

La trombo profilassi nel paziente ambulatoriale.

La profilassi meccanica del TEV non è prevista nel paziente ambulatoriale.

Nel paziente ambulatoriale il rischio di TEV aumenta in corso di neoplasia attiva per quanto l'entità del rischio è variabile, ciò a causa di fattori individuali.

La stratificazione del rischio trombotico in tali pazienti è molto complessa e deve tenere conto dei vari fattori relativi al paziente (familiarità e storia personale di trombosi, presenza di polimorfismi genetici associati a trombosi, caratteristiche della neoplasia, attività e stadio di malattia, riarrangiamenti genici relativi alla neoplasia, tipo di chemioterapia).

La profilassi farmacologica per il paziente ambulatoriale deve essere effettuata con eparina a basso peso molecolare come nella profilassi del tromboembolismo venoso del paziente ospedalizzato/chirurgico. In tali pazienti è previsto anche l'utilizzo degli anticoagulanti orali diretti (DOAc) come apixaban alla dose di 2,5mg ogni ore e del rivaroxaban 10mg ogni 24 ore, **non prevede** invece l'utilizzo dell'Eparina non frazionata (UFH) e del fondaparinux.

La tromboprofilassi del TEV nel paziente ospedalizzato

La profilassi meccanica del TEV non è prevista nel paziente ambulatoriale.

Nel paziente ambulatoriale il rischio di TEV aumenta in corso di neoplasia attiva per quanto l'entità del rischio è variabile, ciò a causa di fattori individuali.

La stratificazione del rischio trombotico in tali pazienti è molto complessa e deve tenere conto dei vari fattori relativi al paziente (familiarità e storia personale di trombosi, presenza di polimorfismi genetici associati a trombosi, caratteristiche della neoplasia, attività e stadio di malattia, riarrangiamenti genici relativi alla neoplasia, tipo di chemioterapia). Storicamente ci si riferisce allo score di Khorana per i pazienti in corso di CT tradizionale o al Michigan score per i pazienti con PiCC/Pac/CVC. Tuttavia spesso la complessità clinica dei pazienti che include le comorbosità a rischio di TEV indipendentemente spesso consigliano la profilassi farmacologica nel paziente ambulatoriale anche in casi più particolareggiati.

La profilassi farmacologica per il paziente ambulatoriale deve essere effettuata con eparina a basso peso molecolare come nella profilassi del tromboembolismo venoso del paziente ospedalizzato/chirurgico. In tali pazienti, **non si prevede** invece l'utilizzo dell'Eparina non frazionata (UFH) e del fondaparinux.

Discorso particolareggiato è necessario per l'utilizzo degli anticoagulanti orali diretti (DOAc) come in particolare gli inibitori del Xa. Tale tipo di tromboprofilassi farmacologica è prevista per due tipologie di pz: a. pz profilassabili per rischio TEV (indicazioni presenti solo per apixaban 2.5 mg bid o rivaroxaban 10 mg in monosomministrazione), b. pz che per varie comorbosità, in particolare la FA già necessitano di terapia anticoagulante cronica. Per tale ultima categoria pazienti è ancor più necessario un monitoraggio del rischio emorragico.

Opzioni di trattamento per la profilassi del tromboembolismo venoso nel paziente oncologico:

Opzioni	Paziente ospedalizzato	Paziente chirurgico	Paziente ambulatoriale
Eparine			
Eparina non frazionata	5000 UI ogni 8h	5000 UI 2-4h prima dell'operazione e poi ogni 8h	-
Bemiparina	3500 UI ogni 24h	3500 UI 2-h prima dell'operazione o 6h dopo e poi 3500 UI ogni 24h	3500 UI ogni 24h
Dalteparina (non disponibile in Italia)	5000 UI ogni 24h	5000 UI 12h prima dell'operazione e poi ogni 24h	5000 UI ogni 24h
Enoxaparina	4000 UI ogni 24h	4000 UI 12h prima dell'operazione e poi ogni 24h	4000 UI ogni 24h
Nadroparina	3800 UI ogni 24h (se peso > 70kg 5700 UI ogni 24h)	2850 UI 2-4h prima dell'operazione e poi ogni 24h	3800 UI ogni 24h (se peso > 70kg 5700 UI ogni 24h)
Tinzaparina	4500 UI ogni 24h	4500 UI ogni 24h a partire dalla 12° ora dopo l'operazione	4500 UI ogni 24h
Inibitore diretto del fattore X Fondaparinux	2.5 mg ogni 24h	2.5 mg ogni 24h a partire dalla 6°-8° ora dopo l'operazione	Non studiato nel paziente ambulatoriale
DOAC			
Apixaban	Non raccomandato	Non raccomandato	2.5 mg per os ogni 12h
Rivaroxaban	Non raccomandato	Non raccomandato	10 mg per os ogni 24h
Profilassi Meccanica			
Compressione pneumatica intermittente	Se la profilassi farmacologica è controindicata	Se la profilassi farmacologica è controindicata	Non raccomandato
Dispositivo per incentivo pompa venosa dei piedi	Se la profilassi farmacologica è controindicata	Se la profilassi farmacologica è controindicata	Non raccomandato
Calze elastiche a compressione variabile	Se la profilassi farmacologica è controindicata	Se la profilassi farmacologica è controindicata	Non raccomandato

Tabella n 1. Falanga A, Ay C, Di Nisio M, Gerotziafas G, Jara-Palomares L, Langer F, Lecumberri R, Mandala M, Maraveyas A, Pabinger I, Sinn M, Syrigos K, Young A, Jordan K; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. Ann Oncol. 2023 May;34(5):452-467. doi: 10.1016/j.annonc.2022.12.014. Epub 2023 Jan 10. PMID: 36638869.

Trattamento del tromboembolismo venoso nel paziente oncologico (Figura 2)

Il trattamento della trombosi associata a cancro si divide in tre fasi principali:

- fase acuta (i primi 5-10 giorni dopo la diagnosi)
- fase a lungo termine (i primi 3-6 mesi dopo la diagnosi)
- fase estesa (dopo i primi 6 mesi).

Fase acuta (i primi 5-10 giorni dopo la diagnosi):

L'evidenza del beneficio del trattamento della trombosi associata a cancro durante la fase acuta si basa prevalentemente su studi randomizzati controllati in pazienti non neoplastici affetti da trombosi venosa profonda o embolia polmonare che erano stati assegnati al trattamento con eparina a basso peso molecolare vs eparina non frazionata oppure eparina a basso peso molecolare vs fondaparinux. Tali farmaci parenterali sono stati somministrati per 5-10 giorni e successivamente seguiti da antagonisti della vitamina K (VKA, con range di INR compreso tra 2 e 3). Una meta-analisi di questi studi ha evidenziato come l'eparina a basso peso molecolare riduca la mortalità e la ricorrenza di eventi di tromboembolismo venoso rispetto all'eparina non frazionata e al fondaparinux con un rischio di sanguinamento maggiore simile¹⁴.

L'uso dei DOAC (rivaroxaban and apixaban) nella fase acuta è supportato da tre studi randomizzati controllati prospettici^{15,16,17}.

Nel caso di pazienti affetti da cancro e compromissione renale severa (clearance della creatinina <30 ml/min), l'eparina non frazionata sarebbe preferibile rispetto all'eparina a basso peso molecolare ed al fondaparinux, mentre quest'ultimo dovrebbe essere considerato in pazienti con trombosi associata a cancro e anamnesi di trombocitopenia indotta dall'eparina (HIT¹⁴). Tabella 2

Fase a lungo termine (i primi 3-6 mesi dopo la diagnosi):

L'eparina a basso peso molecolare ha rappresentato la prima linea di trattamento per trombosi associata a cancro per circa due decenni. Una meta-analisi degli studi basati sui pazienti neoplastici con tromboembolismo venoso ha riscontrato un minore tasso di ricorrenza di trombosi ed un rischio di sanguinamento sovrapponibile con eparina a basso peso molecolare per sei mesi rispetto agli antagonisti della vitamina K¹⁸.

L'eparina a basso peso molecolare richiede iniezioni sottocutanee giornaliere, che possono compromettere la qualità della vita dei pazienti¹⁹.

Cinque open-label trials controllati randomizzati hanno valutato l'efficacia e la sicurezza del trattamento con farmaci orali inibitori diretti del fattore Xa (edoxaban, rivaroxaban e apixaban) per il trattamento del tromboembolismo venoso sintomatico o accidentale nei pazienti con cancro attivo^{15,16,17,18,19}. Questi trials hanno considerato come durata del trattamento 6-12 mesi e hanno tutti utilizzato come comparatore la dalteparina basandosi sui risultati dello studio CLOT²⁰. Il *trial Hokusai* (edoxaban versus dalteparina) ha dimostrato la non inferiorità dell'edoxaban rispetto alla dalteparina per l'outcome composito di tromboembolismo venoso ricorrente o sanguinamento maggiore¹⁸. Il tasso di tromboembolismo venoso ricorrente risultava essere inferiore con edoxaban (7.9% versus 11.3%), ma i tassi di sanguinamento maggiore (6.9% versus 4.0%) e di sanguinamento minore ma clinicamente rilevante (14.6% versus 11.1%) risultavano essere superiori. L'eccesso relativo di sanguinamento maggiore veniva osservato nei pazienti con neoplasia gastrointestinale, nonostante il numero assoluto di eventi di sanguinamento maggiore fosse basso e paragonabile a quello della dalteparina.

Nel trial pilota SELECT-D, (Rivaroxaban versus dalteparina) il tasso cumulativo di sei mesi di tromboembolismo venoso ricorrente era minore con rivaroxaban (4% versus 11%), ma il tasso di sanguinamento maggiore era numericamente più alto (6% versus 4%) e il sanguinamento minore clinicamente rilevante era significativamente incrementato col rivaroxaban (13% versus 4%)¹⁵. L'incidenza di sanguinamento maggiore era particolarmente elevata in pazienti con cancro esofageo e della giunzione esofago-gastrica (36% versus 11%).

Nel trial ADAM VTE, (apixaban versus dalteparina) apixaban era associato a un'incidenza significativamente più bassa di tromboembolismo venoso ricorrente (0.7% versus 6.3%) in assenza di un incremento di sanguinamento maggiore (0% versus 1.4%) o minore ma clinicamente rilevante (6.2% versus 4.2%) rispetto alla dalteparina¹⁶. I pazienti venivano interrogati attraverso questionari mensili che suggerivano un minor impatto negativo sulla qualità di vita dei pazienti ed un minor peso con apixaban, evidenziando la preferenza da parte dei pazienti per l'agente orale rispetto al trattamento parenterale.

Il trial CARAVAGGIO (apixaban versus dalteparina) ha dimostrato che l'incidenza di TEV ricorrente fosse numericamente più bassa con una terapia di 6 mesi con Apixaban rispetto alla terapia con dalteparina (5.6% versus 7.9%) e con un rischio di sanguinamento maggiore simile (3.8% versus 4.0%) o minore ma clinicamente rilevante (9.0% versus 6.0%)¹⁷.

In tutti e due i trials ADAM VTE e CARAVAGGIO non c'era un eccesso di sanguinamento gastrointestinale maggiore con apixaban.

Il trial CASTA DIVA (rivaroxaban versus dalteparina) ha riscontrato un'incidenza cumulativa di TEV ricorrente a 3 mesi di 6,4% e 10,1% in pazienti che avevano ricevuto rivaroxaban e dalteparina, rispettivamente. Lo studio si concluse prematuramente a causa di un lento reclutamento di pazienti, il cui numero risultava essere troppo basso per raggiungere i criteri predefiniti di non inferiorità¹⁹.

I trial controllati randomizzati sugli inibitori orali diretti del fattore Xa risultavano essere eterogenei in termini di outcomes primari, studio e durata del trattamento, tipi di neoplasia inclusi e proporzione di pazienti con cancro del tratto gastrointestinale superiore.

La mancanza di comparazioni dirette tra i DOAC ha ulteriormente limitato il raggiungimento di qualsiasi conclusione sulla superiorità di un farmaco rispetto agli altri.

Attualmente, nessuno studio ha valutato l'utilizzo dell'inibitore diretto della trombina dabigatran per il trattamento del cancro associate a trombosi.

Gli inibitori orali del fattore Xa potrebbero rappresentare un'alternativa accettabile all'eparina a basso peso molecolare (LMWH) per il trattamento della trombosi associata a cancro²⁰.

Il trattamento con edoxaban prevedeva almeno 5 giorni di terapia con LMWH, mentre apixaban e rivaroxaban venivano usati già all'atto della diagnosi di TEV non richiedendo eparina.

L'eparina a basso peso molecolare (LMWH) sarebbe la prima opzione di trattamento nei pazienti con cancro gastrointestinale primario. L'utilizzo di edoxaban o rivaroxaban è da considerare solo dopo una attenta valutazione del rischio/beneficio nei pazienti con cancro gastrointestinale.

Le LMWH sono virtualmente scevre da interazioni farmaco-farmaco e sarebbero preferibili per I pazienti con cancro associate a trombosi in cui l'uso concomitante di inibitori o induttori del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) e della P-glicoproteina potrebbero avere un effetto sulla farmacocinetica degli inibitori diretti del fattore Xa. La cinetica di tutti gli inibitori diretti del fattore Xa potrebbe essere compromessa da farmaci con un effetto sul trasportatore della glicoproteina P, mentre le concentrazioni di rivaroxaban, apixaban e in minore misura edoxaban potrebbero essere influenzate dal metabolismo di CYP3A4.

Nonostante la rilevanza clinica delle interazioni farmaco-farmaco rimangano incerte, dati preliminari suggeriscono che i farmaci antitumorali possono essere somministrati in concomitanza con DOAC in pazienti con TEV²¹. (Figura 3)

Fase estesa (dopo i primi 6 mesi):

La durata ottimale del trattamento della trombosi associate a cancro non è del tutto chiara. Due studi prospettici hanno valutato l'estesa terapia anticoagulante della trombosi associate a cancro e hanno suggerito che il rischio di complicanze trombotiche può rimanere significativo anche dopo i sei mesi^{22,23}.

Estendere la terapia anticoagulante per più di sei mesi potrebbe essere considerate nei pazienti con cancro attivo che ricevono trattamento antitumorale in cui il rischio di ricorrenza di TEV potrebbe superare il rischio di complicanze di sanguinamento²⁴.

La valutazione periodica del rischio/beneficio e le preferenze dei pazienti rimangono cruciali per valutare il bisogno della terapia anticoagulante o l'aggiustamento delle dosi.

L'assenza di trombosi venosa residua in pazienti con cancro e TEV identifica una popolazione a basso rischio di eventi trombotici ricorrenti^{25,26}.

Elevati livelli di d-dimero o proteina C reattiva 3 settimane dopo l'interruzione della terapia anticoagulante potrebbe identificare un gruppo di pazienti con trombosi associata a cancro che sono a rischio di trombosi ricorrenti^{25,27}.

La possibilità che i pazienti con trombosi venosa residua e alti livelli di d-dimero e proteina C reattiva possano beneficiarsi di un trattamento di durata maggiore richiede un approfondimento in studi prospettici.

Il trial di 12 mesi SELECT-D ha reclutato 92 pazienti che avevano ricevuto 6 mesi di terapia anticoagulante e avevano trombosi venosa profonda residua o embolia polmonare residua; questi venivano assegnati in maniera randomizzata a 6 mesi di rivaroxaban o placebo²⁶.

Il tasso cumulativo a 6 mesi di TEV ricorrente era minore col rivaroxaban (4% versus 14%), ma i rischi di sanguinamento maggiore e sanguinamento non maggiore ma clinicamente rilevante erano maggiori (5% versus 0% and 4% versus 0%, rispettivamente).

In un'analisi post hoc dell'Hokusai VTE Cancer study, le incidenze di TEV ricorrente e sanguinamento maggiore tra i 6 e 12 mesi risultavano essere bassi e simili tra i pazienti che assumevano edoxaban o dalteparina (0.7% versus 1.1% per TEV ricorrente e 1.7% versus 1.1% per sanguinamento maggiore)²⁸.

I pazienti con cancro erano esclusi dai trials che valutavano dosi ridotte di rivaroxaban o apixaban per il trattamento del TEV dopo sei mesi di terapia anticoagulante, quindi l'efficacia e la sicurezza di

questi regimi in pazienti con cancro richiede ulteriore valutazione (NCT03692065, NCT03080883).

Vedi Tabella 2

Opzioni di trattamento del tromboembolismo venoso nel paziente oncologico:

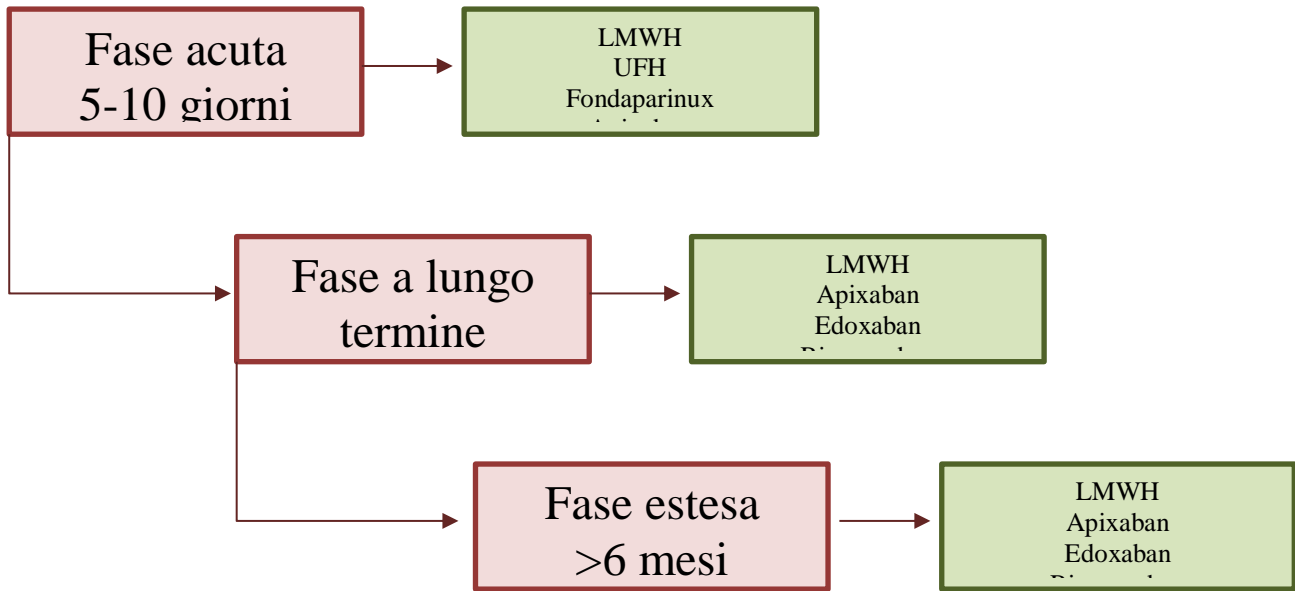


Figura n 2. Falanga A, Ay C, Di Nisio M, Gerotziafas G, Jara-Palomares L, Langer F, Lecumberri R, Mandala M, Maraveyas A, Pabinger I, Sinn M, Syrigos K, Young A, Jordan K; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. Ann Oncol. 2023 May;34(5):452-467. doi: 10.1016/j.annonc.2022.12.014. Epub 2023 Jan 10. PMID: 36638869.

Opzioni di trattamento per la terapia del tromboembolismo venoso nel paziente oncologico:

Farmaco	Trattamento iniziale del TEV (5-10 giorni)	Fase a lungo termine (primi 3-6 mesi) e fase estesa (dopo 6 mesi)
Eparine		
Dalteparina (non disponibile in Italia)	100 UI/kg ogni 12h, o 200 UI/kg ogni 24h per i primi 30 giorni	150 UI/kg ogni 24h dopo 30 giorni
Enoxaparina	100 UI/kg ogni 12h, o 150 UI/kg ogni 24h	100 UI/kg ogni 12h o 150 UI/kg ogni 24h
Tinzaparina	175 UI/kg ogni 24h	175 UI/kg ogni 24h
Nadroparina	86 UI/kg ogni 12h, o 171 UI/kg ogni 24h	86 UI/kg ogni 12h o 171 UI/kg ogni 24h
Bemiparina	115 UI/kg ogni 24h	115 UI/kg ogni 24h
Eparina non frazionata	80 UI/kg in bolo e.v., a seguire 18 UI/kg/h, aggiustamento della dose secondo aPTT	-
DOAC		
Edoxaban	-	60 mg ogni 24h 30 mg ogni 24h se ClCr<50 ml/min, <60 kg, o se assume inibitori della glicoproteina P
Rivaroxaban	15 mg ogni 12h per tre settimane	20 mg ogni 24h
Apixaban	10 mg ogni 12h per 7 giorni	5 mg ogni 12h
Antagonisti vitamina K		
Acenocumarolo	-	Aggiustare la dose per mantenere INR 2-3
Phenprocoumon	-	Aggiustare la dose per mantenere INR 2-3
Warfarin	-	Aggiustare la dose per mantenere INR 2-3

Tabella n 2. Falanga A, Ay C, Di Nisio M, Gerotziafas G, Jara-Palomares L, Langer F, Lecumberri R, Mandala M, Maraveyas A, Pabinger I, Sinn M, Syrigos K, Young A, Jordan K; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. Ann Oncol. 2023 May;34(5):452-467. doi: 10.1016/j.annonc.2022.12.014. Epub 2023 Jan 10. PMID: 36638869.

Popolazioni speciali (fig. 4):

- Pazienti con cancro e compromissione renale
- Pazienti con cancro e obesità
- Pazienti con cancro e trombocitopenia

Le opzioni terapeutiche in questo ambito derivano prevalentemente da trials retrospettivi riguardanti pazienti non affetti da cancro.

Compromissione Renale:

I pazienti con TEV e compromissione renale concomitante sono ad elevato rischio di sanguinamento maggiore e TEV ricorrente durante trattamento anticoagulante rispetto ai pazienti con normale funzione renale. Analisi post-hoc suggeriscono che in pazienti con cancro associato a trombosi e compromissione renale moderata (CrCl 30-60 ml/min), l'efficacia e la sicurezza della LMWH e dei DOACs sono consistenti con quelle dei pazienti con cancro senza compromissione renale. I pazienti con cancro associato a trombosi e compromissione renale severa (CrCl <30 ml/min) sono stati esclusi dai pivotal trials sul trattamento di questa condizione. In tali pazienti, due opzioni possono essere considerate: eparina non frazionata, seguita da antagonisti della vitamina K o LMWH aggiustando la dose sul livello dell'attività anti-Xa per il trattamento della trombosi associata a cancro.

I dati sul dosaggio e sulla sicurezza dei DOACs in pazienti con trombosi associata a cancro e compromissione renale severa sono scarsi.

Pazienti obesi

Sulla base di pochi dati derivanti da studi osservazionali e retrospettivi, si evidenzia che in pazienti obesi (Based on limited data from observational (>120 kg o body mass index >40 kg/m²), il dosaggio della LMWH dovrebbe essere calcolato a seconda del peso reale del paziente senza capping at a maximum dose.

Nonostante l'analisi dei sottogruppi non ha dimostrato alcuna riduzione significativa in termini di efficacia e sicurezza dei DOACs nei pazienti obesi, questi farmaci dovrebbero essere usati con cautela²⁹.

Pazienti con trombocitopenia.

Nel caso di pazienti con severa (<50 000/ml) e persistente trombocitopenia, due strategie sono state proposte sulla base del rischio di ricorrenza ed estensione della trombosi.

I pazienti con TEV acuto che sono ad alto rischio di progressione del trombo (ad es. i primi 30 giorni da un evento trombo embolico, embolia polmonare segmentaria o prossimale, trombosi venosa profonda prossimale o storia di trombosi ricorrente), la terapia anticoagulante ad alte dosi potrebbe essere considerata in combinazione con il supporto da trasfusione piastrinica con l'obiettivo di raggiungere una conta piastrinica >40-50 000/ml. Se il rischio di progressione della trombosi è basso (ad es. > 30 giorni da un evento trombo embolico, trombosi venosa profonda distale, embolia polmonare sub segmentaria isolata), dosi intermedie o da profilassi di LMWH dovrebbero essere considerate in associazione alla sospensione temporanea della terapia anticoagulante se la conta piastrinica scende al di sotto di 25 000/ml.

Nel caso di pazienti con conta piastrinica >50 000/ml, la terapia anticoagulante ad alte dosi andrebbe considerata.

Il dato sull'uso dei DOACs per il trattamento della trombosi associata a cancro in presenza di severa trombocitopenia sono mancanti.

Opzioni di trattamento in casi particolari, paziente ambulatoriale:

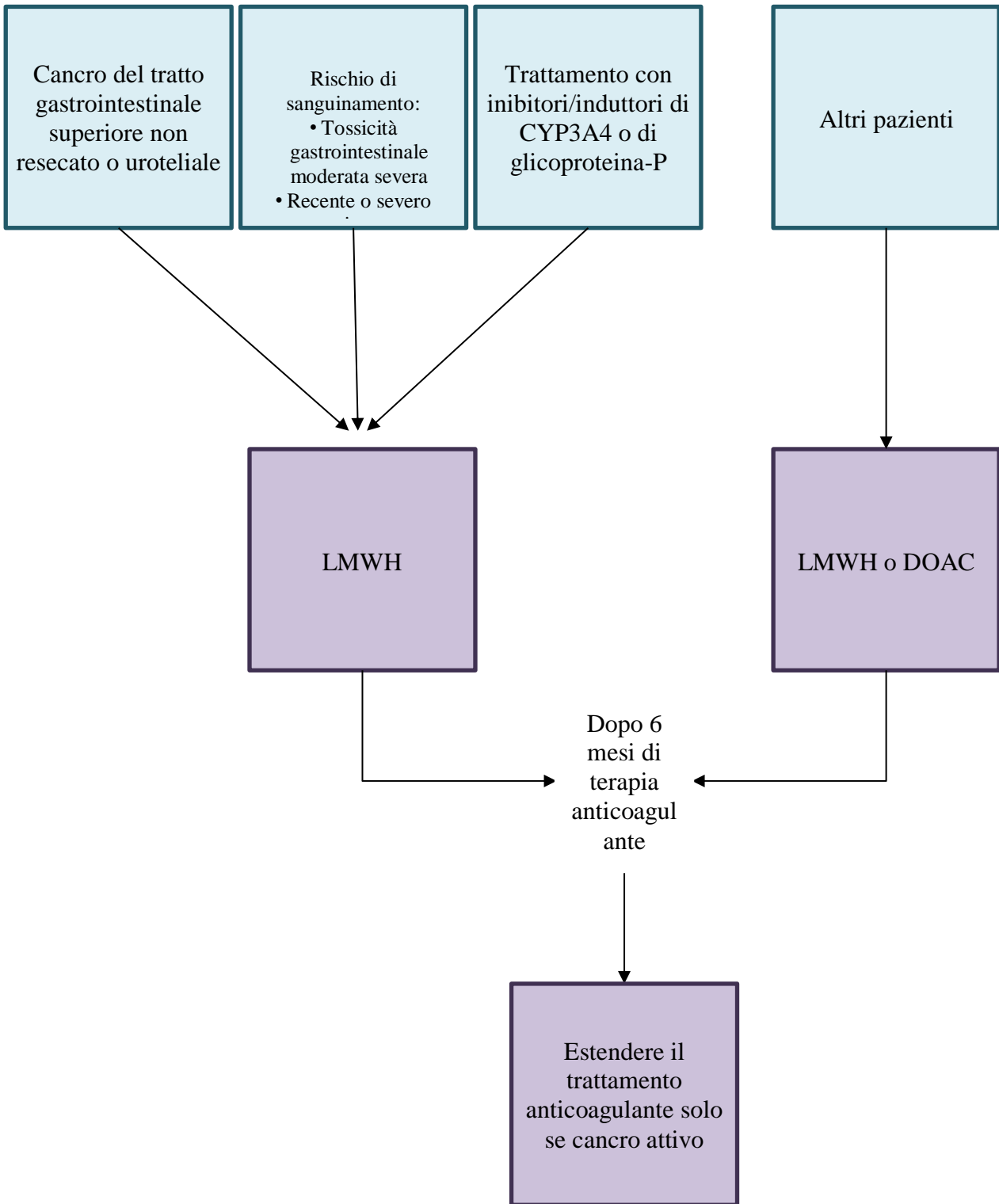


Figura n 3

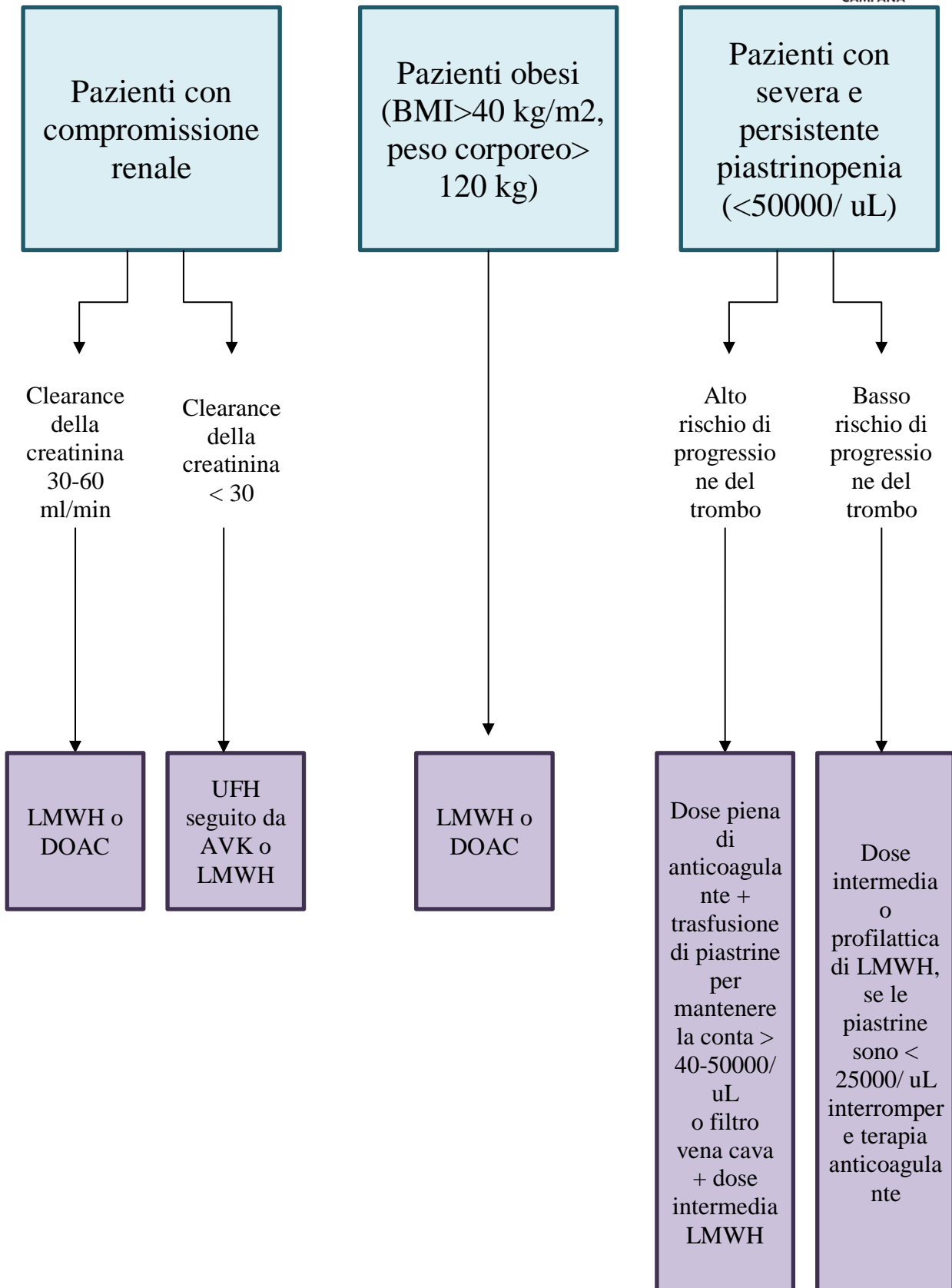


Figura n 4

Piano di revisione del PDTA

Coordinamento piano PDTA ROC	Sandro Pignata
Primi estensori	A. Cuomo, A. Ciampa, G. Rescigno, T. Caramia, P. Di Micco, R. Albisinni
Seconda valutazione	Tutti i referenti per la ROC dei CORP-CORPUS e ASL Ferdinando Riccardi, A.O. Cardarelli Vincenzo Montesarchio, A.O Dei Colli Cesare Gridelli, A.O. Moscati Antonio Grimaldi, A.O. Rummo San Pio Michele Orditura, A.O. S. Anna S. Sebastiano Fortunato Ciardiello, A.O.U. Luigi Vanvitelli Clementina Savastano, A.O.U. Ruggi Bruno Daniele, Ospedale del Mare Sabino De Placido, Federico II Gaetano Facchini. Ospedale Santa Maria delle Grazie Pozzuoli Bruno Marra e Rodolfo Cangiano, ASL Caserta Filomena Sibilio, ASL Napoli 2 Mario Fusco, ASL Napoli 3 Giuseppe Di Lorenzo, ASL Salerno Stefano Pepe, ASL Salerno Tiziana Spinosa, ASL Napoli 1 Elena Fossi, ASL Benevento
Terza valutazione	Componenti dei team multidisciplinari nei CORP-CORPUS e ASL identificati dai referenti della ROC
Note Epidemiologiche a cura:	M. Fusco: Coordinamento registri Tumori della Campania
Associazioni pazienti	FAVO
Società Scientifiche	Rappresentanze regionali AIOM (R.Bianco), CIPOMO (C. Savastano), SIMG (G.Piccinocchi)

Bibliografia

- (1) Weitz JI, Haas S, Ageno W, et al. Cancer associated thrombosis in everyday practice: perspectives from GARFIELD-VTE. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50:267–277.
- (2) Mulder FI, Horváth-Puhó E, van Es N, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study. *Blood*. 2021;137:1959–1969.
- (3) Farge D, Deboureau P, Beckers M, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost*. 2013;11:56–70.
- (4) Farge D, Bounameaux H, Brenner B, et al. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2016;17:e452–e466.
- (5) Farge D, Frere C, Connors JM, et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2019;20:e566–e581.
- (6) Farge D, Frere C, Connors JM, Khorana AA, Kakkar A, Ay C, Muñoz A, Brenner B, Prata PH, Brillhante D, Antic D, Casais P, Guillermo Esposito MC, Ikezoe T, Abutalib SA, Meillon-García LA, Bounameaux H, Pabinger I, Douketis J; International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncol*. 2022 Jul;23(7):e334–e347. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00160-7. PMID: 35772465; PMCID: PMC9236567.
- (7) Ay C, Beyer-Westendorf J, Pabinger I. Treatment of cancer-associated venous thromboembolism in the age of direct oral anticoagulants. *Ann Oncol*. 2019;30(6):897–907
- (8) Cohen AT, Katholing A, Rietbrock S, et al. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism in patients with active cancer. A population-based cohort study. *Thromb Haemost*. 2017;117(1):57–65.
- (9) Kakkar AK, Haas S, Wolf H, et al. Evaluation of perioperative fatal pulmonary embolism and death in cancer surgical patients. *Thromb Haemost*. 2005;94(10):867–871.

- (10) Merkow RP, Bilimoria KY, McCarter MD, et al. Post-discharge venous thromboembolism after cancer surgery: extending the case for extended prophylaxis. *Ann Surg.* 2011;254(1):131-137.
- (11) Skille H, Paulsen B, Hveem K, et al. Combined effects of five prothrombotic genotypes and cancer on the risk of a first venous thromboembolic event. *J Thromb Haemost.* 2020;18(11):2861-2869
- (12) Falanga A, Ay C, Di Nisio M, Gerotziakas G, Jara-Palomares L, Langer F, Lecumberri R, Mandala M, Maraveyas A, Pabinger I, Sinn M, Syrigos K, Young A, Jordan K; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol.* 2023 May;34(5):452-467. doi: 10.1016/j.annonc.2022.12.014. Epub 2023 Jan 10. PMID: 36638869
- (13) Geersing GJ, Zuithoff NP, Kearon C, et al. Exclusion of deep vein thrombosis using the Wells rule in clinically important subgroups: individual patient data meta-analysis. *BMJ.* 2014;348:g1340.
- (14) Hakoum MB, Kahale LA, Tsolakian IG, et al. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;1(1):CD006649.)
- (15) Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol.* 2018;36(20):2017-2023.
- (16) McBane RD 2nd, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: the ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost.* 2020;18(2):411-421.
- (17) Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1599-1607.
- (18) Kahale LA, Hakoum MB, Tsolakian IG, et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;6(6):CD006650.
- (19) Khorana AA, McCrae KR, Milentijevic D, et al. Current practice patterns and patient persistence with anticoagulant treatments for cancer-associated thrombosis. *Res Pract Thromb Haemost.* 2017;1(1):14-22.

- (20) Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(2):146-153.
- (21) Verso M, Munoz A, Bauersachs R, et al. Effects of concomitant administration of anticancer agents and apixaban or dalteparin on recurrence and bleeding in patients with cancer-associated venous thromboembolism. *Eur J Cancer.* 2021;148:371-381.
- (22) Jara-Palomares L, Solier-Lopez A, Elias-Hernandez T, et al. Tinzaparin in cancer associated thrombosis beyond 6 months: TiCAT study *Thromb Res.* 2017;157:90-96.
- (23) Francis CW, Kessler CM, Goldhaber SZ, et al. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the DALTECAN Study. *J Thromb Haemost.* 2015;13(6):1028-1035.
- (24) Moik F, Colling M, Mahé I, et al. Extended anticoagulation treatment for cancer-associated thrombosis: rates of recurrence and bleeding beyond 6 months: a systematic review. *J Thromb Haemost.* 2022;20(3):619-634.
- (25) Napolitano M, Saccullo G, Malato A, et al. Optimal duration of low molecular weight heparin for the treatment of cancer-related deep vein thrombosis: the Cancer-DACUS Study. *J Clin Oncol.* 2014;32(32):3607-3612.
- (26) Marshall A, Levine M, Hill C, et al. Treatment of cancer-associated venous thromboembolism: 12-month outcomes of the placebo versus rivaroxaban randomization of the SELECT-D Trial (SELECT-D:12m). *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):905-915.
- (27) Jara-Palomares L, Solier-Lopez A, Elias-Hernandez T, et al. D-dimer and high-sensitivity C-reactive protein levels to predict venous thromboembolism recurrence after discontinuation of anticoagulation for cancer-associated thrombosis. *Br J Cancer.* 2018;119(8):915-921.
- (28) Di Nisio M, van Es N, Carrier M, et al. Extended treatment with edoxaban in cancer patients with venous thromboembolism: A posthoc analysis of the Hokusai-VTE Cancer study. *J Thromb Haemost.* 2019;17(11):1866-1874.
- (29) Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2020;38(5):496-520.
- (30) Leader A, Ten Cate H, Spectre G, et al. Antithrombotic medication in cancer-associated thrombocytopenia: current evidence and knowledge gaps. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018;132:76-88.