



Linee guida

TROMBOEMBOLISMO VENOSO NEI PAZIENTI CON TUMORI SOLIDI

Edizione 2018




Coordinatore	Sandro Barni	Primario Emerito Oncologia ASST Bergamo Ovest-Treviglio	
Segretario	Maria Cristina Petrella	Unità di Oncologia Medica – Ospedale Misericordia – Grosseto	
Estensori	Anna Falanga	Immunoematologia e Medicina Trasfusionale - Ospedali Riuniti - Bergamo	
	Melina Verso	Medicina Vascolare e d’Urgenza – Università di Perugia	
	Andrea Piccioli	Centro Multidisciplinare Day Surgery – Università di Padova	
Revisori	Andrea Antonuzzo	AIOM	Oncologia Medica I – Polo Oncologico AOUP - Pisa
	Davide Imberti	SISSET	Medicina Interna ERI - Ospedale Guglielmo da Saliceto - Piacenza
	Luigi Tarantini	ANMCO	Cardiologia ASL 1 Veneto Ospedale San Martino
	Roberto Labianca	AIOM	Dip. di Oncol. ed Ematologia - Ospedali Riuniti - Bergamo

Come leggere le raccomandazioni *

Le raccomandazioni cliniche fondamentali vengono presentate in tabelle e vengono corredate dalla qualità delle evidenze a supporto e dalla forza della raccomandazione.

Nel caso in cui la qualità delle evidenze è stata valutata con metodologia SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) la riga d'intestazione della tabella è **verde**, mentre è in **arancione** nel caso di applicazione del metodo GRADE (v. capitolo specifico alla fine di ogni linea guida).

Qualità dell'evidenza SIGN (1)	Raccomandazione clinica (3)	Forza della raccomandazione clinica (2)
B 	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo dovrebbe essere effettuata per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali.	Positiva debole

(1) Qualità dell'evidenza SIGN: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

Nell'approccio SIGN, la qualità delle evidenze a sostegno della raccomandazione veniva valutata tenendo conto sia del disegno dello studio sia di come esso era stato condotto: il *Livello di Evidenza* veniva riportato nel testo a lato della descrizione dei soli studi ritenuti rilevanti a sostegno o contro uno specifico intervento.

Livelli di Evidenza SIGN

1	Revisioni sistematiche e meta-analisi di RCT o singoli RCT
1 ++	Rischio di bias molto basso.
1 +	Rischio di bias basso.
1 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili.
2	Revisioni sistematiche e meta-analisi di studi epidemiologici di caso/controllo o di coorte o singoli studi di caso/controllo o di coorte.
2 ++	Rischio di bias molto basso, probabilità molto bassa di fattori confondenti, elevata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 +	Rischio di bias basso, bassa probabilità presenza fattori di confondimento, moderata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili, esiste un elevato rischio che la relazione intervento/effetto non sia causale.
3	Disegni di studio non analitici come report di casi e serie di casi.
4	Expert opinion.

La *Qualità Globale delle Evidenze SIGN* veniva quindi riportata con lettere (A, B, C, D) che sintetizzavano il disegno dei singoli studi, unitamente all'indicazione sulla diretta applicabilità delle evidenze e alla eventuale estrapolazione delle stesse dalla casistica globale.

Ogni lettera indicava la **“fiducia”** nell'intero corpo delle evidenze valutate a sostegno della raccomandazione; **NON** riflettevano l'importanza clinica della stessa e **NON** erano sinonimo della forza della raccomandazione clinica.

Qualità Globale delle Evidenze SIGN

A	Almeno una meta-analisi o revisione sistematica o RCT valutato 1++ e direttamente applicabile alla popolazione target <i>oppure</i>
	Il corpo delle evidenze disponibili consiste principalmente in studi valutati 1+ direttamente applicabili alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto
B	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2++ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 1++ o 1+
C	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2+ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2++
D	Evidenze di livello 3 o 4
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2+

Dal 2016 le LG AIOM hanno abbandonato il SIGN in quanto quest'ultimo ha deciso di integrare il GRADE come metodo per la sola valutazione della qualità delle evidenze suddivisa in quattro livelli: **MOLTO BASSA, BASSA, MODERATA, ALTA***.

Per raccomandazioni prodotte dal 2016, infatti, la tabella delle raccomandazioni subisce delle leggere modifiche e si avvicina a quella derivante da tutto il processo formale GRADE.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	I pazienti con tumore pN+ oppure sottoposti a intervento resettivo senza adeguata linfadenectomia (<D2) o anche R1 devono essere sottoposti a radiochemioterapia adiuvante (68,73)	Positiva forte

(2) LA FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA

La forza della raccomandazione clinica viene graduata in base all'importanza clinica, su 4 livelli:

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Positiva Forte	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
Positiva Debole	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni)

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Negativa Debole	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l’intervento xxx non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L’intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
Negativa Forte	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l’intervento xxx non deve essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L’intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici)

(3) LA RACCOMANDAZIONE CLINICA

Deve esprimere l’importanza clinica di un intervento/procedura. Dovrebbe essere formulata sulla base del P.I.C.O.* del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). In alcuni casi può contenere delle specifiche per i sottogruppi, indicate con il simbolo √.

* La descrizione completa delle metodologie applicate alle LG AIOM e la modalità di formulazione del quesito clinico sono reperibili sul sito www.aiom.it

SIGN= Scottish Intercollegiate Guidelines Network

GRADE= Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

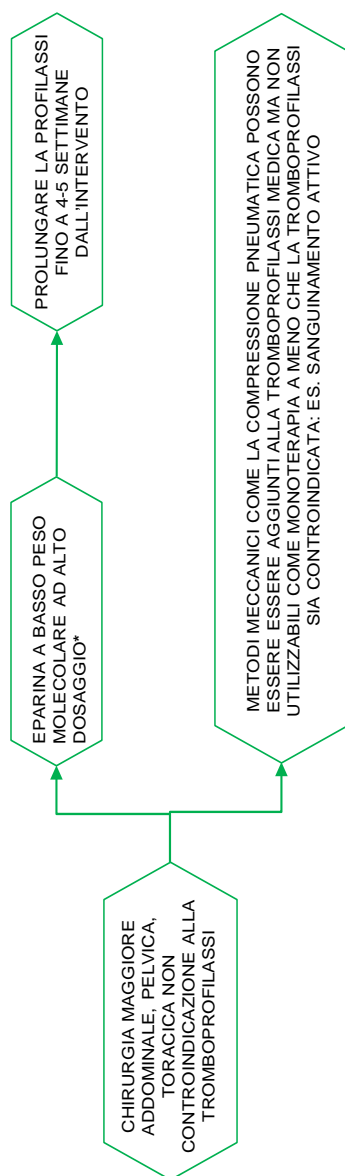
Le informazioni complete relative al processo GRADE sono riportate nel capitolo successivo a quello delle FIGURE.

Indice

1. Figure.....	7
2. Epidemiologia	13
3. Patogenesi.....	14
4. Tromboembolismo venoso idiopatico. Screening per cancro occulto nei pazienti con tromboembolismo venoso idiopatico.....	15
5. Profilassi antitrombotica nei pazienti con cancro	17
5.1 Profilassi della trombosi postoperatoria.....	17
5.2 Profilassi della trombosi in corso di chemioterapia e ormonoterapia	19
5.3 Profilassi delle trombosi da catetere.....	21
5.4 Profilassi nel paziente medico ospedalizzato per evento medico acuto	22
6. Terapia della trombosi venosa profonda	23
6.1. Terapia della fase acuta.....	23
6.2. Terapia prolungata del TEV.....	24
6.3 Durata globale del trattamento anticoagulante nei pazienti neoplastici	25
6.4 Quale terapia nelle recidive	25
7. Tumori cerebrali primitivi: trattamento degli eventi tromboembolici venosi.....	27
7.1 Tumori cerebrali primitivi: profilassi antitrombotica primaria.....	27
8. L'utilizzo degli anticoagulanti nel paziente neoplastico può influenzare la prognosi della malattia ?	27
9. Ruolo degli anticoagulanti orali diretti (DOAC).....	28
9.1 Esiste indicazione all'utilizzo dei NAO nel paziente oncologico con TEV ?	29
10. Bibliografia	32
Appendice 1	37

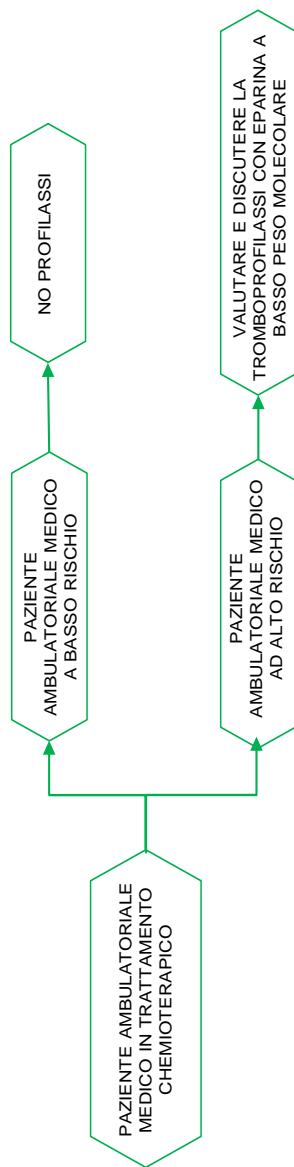
1. Figure

FIGURA 1: PROFILASSI DEL PAZIENTE CHIRURGICO



*EBPM AD ELEVATO DOSAGGIO: ES. ENOXAPARINA 4000 UI ANTI Xa, DALTEPARINA 5000 UI ANTI Xa

**FIGURA 2: TROMBOPROFILASSI PRIMARIA NEL PAZIENTE MEDICO
AMBULATORIALE IN TRATTAMENTO CHEMIOTERAPICO**



Alto rischio: in accordo allo score di Khorana, in pazienti con pregressa trombosi idiopatica

**FIGURA 3: TROMBOPROFILASSI PRIMARIA NEL PAZIENTE MEDICO
OSPEDALIZZATO ALLETTATO O CON PATOLOGIA ACUTA**



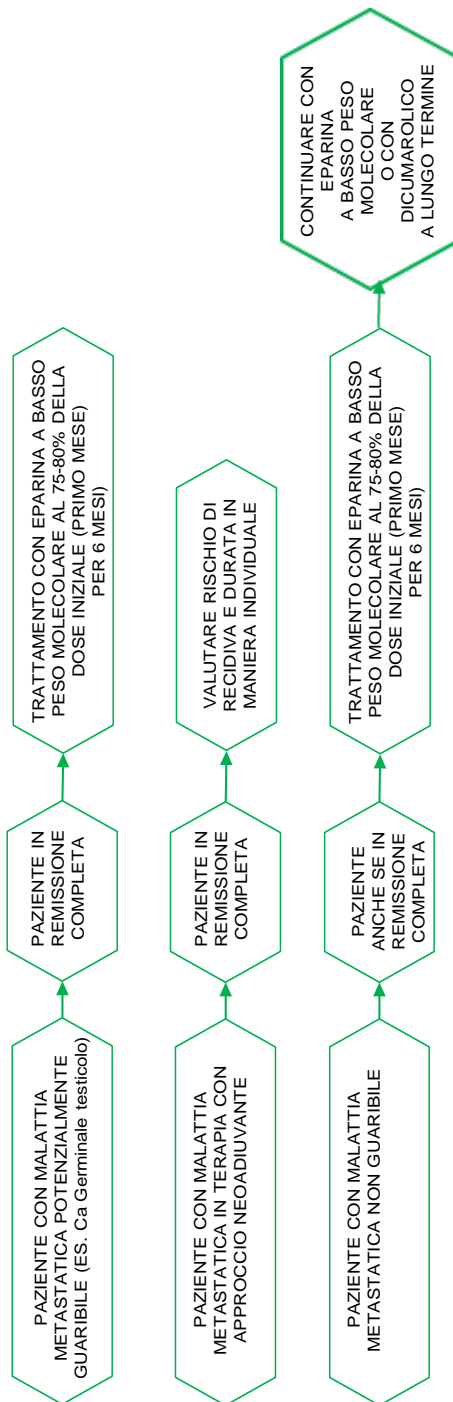
FIGURA 4: DURATA DELLA TERAPIA NEL PAZIENTE CON CANCRO DOPO UN EPISODIO DI TROMBOEMBOLISMO VENOSO SCENARIO TERAPEUTICO 1



FIGURA 5: DURATA DELLA TERAPIA NEL PAZIENTE CON CANCRO DOPO UN EPISODIO DI TROMBOEMBOLISMO VENOSO SCENARIO TERAPEUTICO 2



FIGURA 6: DURATA DELLA TERAPIA NEL PAZIENTE CON CANCRO DOPO UN EPISODIO DI TROMBOEMBOLISMO VENOSO SCENARIO TERAPEUTICO 3



DISORDINI TROMBOEMBOLICI E CANCRO EPIDEMIOLOGIA E PATOGENESI

2. Epidemiologia

Esistono solide evidenze che supportano la correlazione tra cancro e trombosi:

Gli studi autoptici hanno documentato una incidenza anche maggiore, rispetto agli studi ante mortem, di trombosi venosa profonda (TVP) e di embolia polmonare (EP), nei pazienti oncologici rispetto ai pazienti non oncologici (1).

Anche il rischio di recidiva della trombosi è più elevato nei pazienti con cancro rispetto ai pazienti senza cancro (2).

Inoltre, nella popolazione generale, i pazienti con una trombosi 'idiopatica' hanno un aumentato rischio di sviluppare una neoplasia fino ad un anno dopo l'evento trombo embolico (3)

Nella popolazione generale l'incidenza annuale di un evento trombo-embolico è di circa 117 casi ogni 100.000 abitanti. La presenza di una neoplasia aumenta di circa quattro volte tale rischio, mentre nei pazienti che ricevono la chemioterapia il rischio è aumentato di circa sette volte (4).

Le complicanze tromboemboliche influenzano significativamente la morbilità e la mortalità della malattia neoplastica. Le alterazioni dei test di laboratorio dell'emostasi sono presenti in circa il 90% dei pazienti (5), mentre l'1-15% di loro sviluppa un quadro clinico manifesto, che può variare dalla trombosi venosa profonda, che è tipicamente associata ai tumori solidi, alla sindrome da coagulazione intravascolare disseminata, più frequente nelle leucemie acute e nelle neoplasie solide in fase avanzata. Il rischio trombotico è ulteriormente aumentato dagli interventi chirurgici, dalla somministrazione della chemioterapia e dell'ormonoterapia, e dalla presenza di cateteri venosi centrali.

I primi dati clinici relativi all'incidenza del tromboembolismo venoso (TEV) derivano da studi eseguiti in pazienti affette da carcinoma della mammella. Negli Studi NSABP-14 e NSABP-20, che valutavano donne affette da carcinoma della mammella con recettori estrogenici positivi e linfonodi negativi, l'incidenza a 5 anni nelle pazienti che assumevano placebo, tamoxifene o tamoxifene e chemioterapia era pari allo 0.2, 0.9 e 4.3% rispettivamente (6, 7). Nelle donne con linfonodi positivi che ricevono la chemioterapia l'incidenza varia dall'1 al 10%; l'incidenza è risultata maggiore nelle donne in post-menopausa (8). Indipendentemente dalla neoplasia di base, la maggioranza delle pazienti sviluppa un TEV nel periodo del trattamento (9). I pazienti con neoplasia del tratto gastrointestinale, del polmone, o affetti da gliomi maligni hanno un'elevata incidenza (10-30%) di sviluppare TEV, così come i pazienti con neoplasie onco-ematologiche: il 10% dei pazienti con linfoma di Hodgkin o non-Hodgkin sviluppano un TEV (10).

Un rischio particolarmente elevato è stato riportato nei pazienti trattati con polichemioterapia in combinazione alla terapia antiangiogenica. La talidomide in combinazione con steroidi ad alto dosaggio e alla chemioterapia con antracicline incrementa il rischio di sviluppare un TEV nei pazienti con mieloma multiplo (28%) e nei pazienti affetti da carcinoma renale (43%) (11, 12). Il Bortezomib in combinazione alla talidomide o alla lenalidomide sembrerebbe essere invece protettivo sullo sviluppo di TEV. Recenti dati sottolineano un rischio elevato di sviluppare trombosi venose e arteriose in pazienti con adenocarcinoma del colon-retto e nel carcinoma del polmone non a piccole cellule in fase avanzata, trattati con chemioterapia in combinazione a bevacizumab, un anticorpo monoclonale anti-VEGF (VascularEndothelial Growth Factor), con spiccata attività antiangiogenica (13).

3. Patogenesi

I meccanismi fisiopatologici alla base dell'insorgenza delle trombosi venose profonde nei tumori solidi rientrano nella cosiddetta triade di Virchow, che include le alterazioni dell'emostasi, le alterazioni della parete vasale e la stasi ematica. A questi vanno aggiunte le alterazioni funzionali e numeriche delle piastrine e dei leucociti.

I pazienti neoplastici, come è noto, presentano uno stato di ipercoagulabilità di base, anche in assenza di trombosi clinicamente manifeste. Tale stato è caratterizzato da anomalie di uno o più test di laboratorio dell'emostasi, che dimostrano diversi gradi di attivazione subclinica della coagulazione in associazione alla crescita tumorale. Un ruolo importante nella patogenesi dello stato di ipercoagulabilità presente nelle neoplasie è attribuito alle proprietà protrombotiche delle stesse cellule tumorali (14, 15). Tali cellule possono attivare la cascata coagulativa con un meccanismo diretto, mediante la produzione di sostanze procoagulanti come: 1) il "tissue factor" o tromboplastina tessutale, che è espressa costitutivamente da queste cellule e che forma un complesso con il fattore VII per attivare la cascata coagulativa; e 2) il "cancerprocoagulant", che è una cistein-proteasi identificata nelle cellule tumorali e nei tessuti fetali, ma non nei tessuti maturi differenziati, che attiva il fattore X in assenza del fattore VII.

Le cellule tumorali possono, altresì, attivare il sistema coagulativo, attraverso meccanismi indiretti, determinando l'attivazione di altre cellule ematiche, come i monociti, le piastrine e le cellule endoteliali, inducendo l'espressione di un fenotipo procoagulante in queste cellule. Infatti monociti, piastrine e cellule endoteliali entrano comunemente a far parte del network infiammazione-immunità e sono suscettibili di attivazione da parte delle citochine (IL-1, VEGF, TNF) prodotte dalle cellule tumorali. L'attivazione del complemento e la formazione di immunocomplessi possono anch'essi partecipare alla stimolazione dei monociti, che una volta attivati sono in grado di esporre il "tissue factor" sulla loro superficie ed indurre a loro volta i meccanismi della coagulazione. Infine le cellule tumorali posseggono molecole di adesione di superficie, con le quali possono aderire direttamente ai leucociti, alle piastrine e alle cellule endoteliali, attivando tali cellule ed inducendo localmente la produzione di fibrina. Tutto ciò, insieme ad altri fattori generali, come la stasi da compressione da parte delle masse tumorali, la presenza di uno stato infiammatorio, la disprotidemia, le infezioni, e l'allettamento, contribuiscono allo stato di ipercoagulabilità di questi pazienti, come evidenziato dall'incremento dei marker circolanti di attivazione della coagulazione. Tuttavia nonostante le alterazioni di tali markers siano presenti nella maggioranza dei pazienti con cancro, non è stato ad oggi dimostrato il valore predittivo di trombosi di alcuno di questi test nei pazienti oncologici. Lo scopo di queste linee guida è quello di documentare le relazioni clinico-epidemiologiche fra la patologia trombotica e quella delle neoplasie solide, facendo il punto sulle acquisizioni ad oggi trasferibili nella pratica clinica, limitatamente ai seguenti aspetti:

Screening per cancro occulto nei pazienti con tromboembolismo venoso idiopatico.

- A. Profilassi della trombosi venosa nei pazienti neoplastici sottoposti ad interventi chirurgici o a terapie mediche (chemioterapia, ormonoterapia).
- B. Terapia della trombosi venosa conclamata in questo tipo di pazienti.
- C. Anticoagulanti e prognosi dei pazienti con cancro

4. Tromboembolismo venoso idiopatico. Screening per cancro occulto nei pazienti con tromboembolismo venoso idiopatico

Una valutazione complessiva della serie di studi comparsi in letteratura nelle decadi passate, ha evidenziato che il rischio di neoplasie maligne occulte nel follow-up di pazienti con tromboembolismo venoso idiopatico è assai maggiore rispetto a quello evidenziato in pazienti con TEV secondario (16). Infatti il rischio di neoplasia non ancora evidenziata sulla scena clinica nei pazienti con TEV idiopatico risulta compreso tra il 2% ed il 10%; questa variabilità deriva verisimilmente soprattutto dalla differenza in età media nella popolazione oggetto dei vari studi e dal diverso periodo di osservazione dei pazienti.

Più del 60% di queste neoplasie viene identificato entro alcuni mesi dopo l'evento trombo-embolico (17). Successivamente l'incidenza di cancro gradualmente diminuisce e ritorna al tasso atteso nella popolazione generale dopo 6/12 mesi (18)

Nei pazienti con tromboembolismo venoso idiopatico è possibile applicare uno screening estensivo?

Oggi giorno l'utilità e l'estensione di uno screening atto ad evidenziare eventuali neoplasie maligne non ancora presentatesi sulla scena clinica è oggetto di ampio dibattito in quanto non è stato definitivamente dimostrato quale sia il suo impatto sulla mortalità cancro correlata e non vi è neppure attuale unanime accordo su quale sia lo screening ideale da praticare.

Soltanto le linee guida NICE del 2012 suggeriscono che, in pazienti di età superiore a 40 anni, con un primo episodio di TEV idiopatico, oltre ad uno screening routinario iniziale potrebbe essere utile l'esecuzione di una TAC addomino-plevica ed una mammografia nelle donne (19).

Resta in ogni caso la ferma convinzione che una diagnosi anticipata della patologia neoplastica possa influire positivamente sulla storia naturale di questi pazienti, grazie ad una tempestiva terapia.

Vari studi della letteratura si sono nel tempo occupati del problema.

Recentemente lo studio SOME (20), lo studio Trousseau (21) e lo studio D'Acquapendente (22) hanno documentato che associando ad uno screening routinario iniziale (costituito da una attenta anamnesi, un accurato esame obiettivo, esami ematochimici di base, una radiografia del torace ed una mammografia nelle donne) una TAC (addominale o toraco addominale) non si ottiene alcun valore aggiunto in termini di maggiori neoplasie evidenziate rispetto allo screening più limitato.

Infatti complessivamente da questi studi si evince che una attenta anamnesi, un esame obiettivo accurato, gli esami ematochimici di base, una radiografia del torace ed una mammografia nelle donne, se non eseguita recentemente, sembrano costituire la base di una condotta clinica virtuosa. Eventualmente a tale valutazione essenziale andrebbero associate una ecografia addomino-pelvica e/o i test suggeriti dagli screening della medicina preventiva mirati per età e sesso se non già eseguiti entro un anno dall'osservazione. Tale quadro sembra raggiungere gli stessi obiettivi diagnostici che si possono conseguire con indagini più sofisticate e che talora espongono il paziente a maggiore rischio o disagio.

Una opzione di orientamento diverso rispetto a tale condotta proviene dai risultati di due studi pubblicati nella decade passata e da quelli di uno studio di assai recente pubblicazione che hanno evidenziato come uno screening estensivo, effettuato al momento della diagnosi di TEV idiopatico, riduca cospicuamente il numero di neoplasie occulte che vengono rilevate successivamente nel corso del follow-up di questi pazienti. Infatti lo studio prospettico di Monreal e coll ha evidenziato come, grazie all'aggiunta di una ecografia addomino-pelvica e di alcuni marker tumorali ad uno screening routinario iniziale, sia in grado di evidenziare circa il 50% delle neoplasie occulte (23).

Lo studio SOMIT, studio prospettico randomizzato, pubblicato nel 2004, ha valutato l'impatto di uno screening diagnostico estensivo ampio, comprensivo anche della TAC addomino-pelvica, in pazienti con screening routinario iniziale negativo per neoplasia e ha documentato come, grazie ad una batteria estensiva di esami (tra i quali quello che ha evidenziato il numero maggiore di neoplasie è stata la TAC addomino-pelvica) vi sia il potenziale per identificare la maggior parte delle neoplasie occulte al momento della valutazione del paziente per l'episodio di TEV, stante il fatto che nei 24 mesi di follow-up di questo gruppo di pazienti è affiorata sulla scena clinica soltanto una neoplasia, (una neoplasia del polmone) che

verosimilmente sarebbe stata diagnosticata all'origine dello studio se l'indagine TAC fosse stata toraco-addominale anziché soltanto addominale (24)

In un recente studio multicentrico pubblicato nel 2015, condotto da Robin e coll, pazienti con TEV idiopatico venivano randomizzati ad eseguire uno screening limitato (esame obiettivo accurato, esami ematochimici di routine ed RX torace) oppure venivano sottoposti alla stessa strategia limitata cui veniva associata una F-FDG PET/CT. Questi autori hanno documentato che il numero di neoplasie che si sono evidenziate durante i 24 mesi di follow-up nei 186 paziente con screening estensivo negativo è risultato assai minore (1 neoplasia) (0,5%) rispetto a quello rilevato nei 193 pazienti che avevano eseguito il solo screening limitato risultato negativo (9 neoplasie) (4,7%) (absolute risk difference 4·1%, 95% CI 0·8 to 8·4, p=0·01). (25)

Pertanto, allo stato attuale delle evidenze, sebbene non vi siano raccomandazioni aggiornate spendibili e non sia stato definitivamente accertato quale sia l'impatto dello screening sulla mortalità cancro-correlata, sembra utile suggerire ai curanti di mantenere una elevata soglia di sospetto per neoplasie occulte in pazienti con TEV idiopatico e di associare eventualmente all'esecuzione di uno screening routinario iniziale (attenta anamnesi, esame obiettivo accurato, esami ematochimici di base, RX torace e mammografia nelle donne di età superiore a 50 anni, se non eseguita da breve periodo) alcune ulteriori indagini sulla base della loro esperienza e pratica clinica, come una ecografia dell'addome e della pelvi oppure altri test che siano ritenuti di potenziale utilità per esempio basandosi sugli screening per neoplasia suggeriti dalla medicina preventiva, in relazione all'età ed al sesso del paziente.

Inoltre, tra i pazienti con tromboembolismo venoso idiopatico, particolare attenzione dovrebbe essere riservata a quelli di età \geq a 60 anni, ai pazienti con precedenti episodi di TEV anche secondario ed ai pazienti dediti al fumo di tabacco, come ha documentato una recente valutazione (26)

Comunque, la diagnosi anticipata della patologia neoplastica oltre a permettere una tempestiva terapia, ha anche il potenziale di identificare quei pazienti che possono beneficiare di un trattamento a lungo termine con dosaggi subterapeutici di EBPM invece di embriacare con warfarina o analoghi. (**livello di evidenza 4**)

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	L'utilizzo sistematico di uno screening estensivo, nei pazienti con TEV idiopatico, non ha dimostrato un vantaggio in termini di sopravvivenza ed è affidato ai singoli curanti	Positiva debole

*Opinione espressa dal panel

5. Profilassi antitrombotica nei pazienti con cancro

1. Profilassi della trombosi postoperatoria
2. Profilassi della trombosi in corso di chemioterapia e ormonoterapia
3. Profilassi delle trombosi da catetere
4. Profilassi nel paziente medico ospedalizzato per evento medico acuto

5.1 Profilassi della trombosi postoperatoria

Quesito 1: Nei pazienti sottoposti a chirurgia oncologica deve essere presa in considerazione la terapia profilattica con anticoagulanti?

La metanalisi dei lavori sulla profilassi eparinica in chirurgia non oncologica dimostra una riduzione significativa del rischio di trombosi postoperatoria in pazienti che ricevono profilassi con eparina (13.6%) rispetto al placebo (30.6%) [27] (Livello di evidenza 1+).

Attualmente l'approccio standard alla profilassi perioperatoria si avvale dell'uso di mezzi fisici (calze elastiche) e della profilassi con eparina [eparina non frazionata (ENF), somministrata a basse dosi (5000 IU), iniziata 2 ore prima dell'intervento e proseguita ogni 8-12 ore dopo, oppure eparina a basso peso molecolare (EBPM) a dose fissa in mono somministrazione, ogni 24 ore. E' altresì stato evidenziato da studi comparati in letteratura nello scorso decennio che i pazienti con cancro, sottoposti ad intervento chirurgico presentano un rischio di sviluppare un evento tromboembolico doppio rispetto ai pazienti non oncologici (37% VS 20%), mentre il rischio di embolia polmonare fatale risulta circa quadruplicato. Per quanto riguarda la chirurgia oncologica, diversi studi, sebbene non disegnati ad hoc per questi pazienti, suggeriscono che le EBPM hanno un'efficacia pari a quella della ENF nella profilassi perioperatoria [28-32]. Questi risultati sono stati confermati da uno studio prospettico, randomizzato, multicentrico, denominato "ENOXACAN", disegnato ad hoc per confrontare l'efficacia e la sicurezza della EBPM enoxaparina 40 mg/die versus ENF a basse dosi, nella profilassi in chirurgia oncologica addominale o pelvica in elezione (33) (livello di evidenza 1++). L'incidenza di TVP, valutata flebograficamente è stata del 18.2% nei pazienti in profilassi con ENF rispetto al 14.7% nel gruppo in profilassi con enoxaparina, indicando una sovrapposibilità dei due trattamenti. Anche la sicurezza, valutata in termini di complicanze emorragiche, è risultata sovrapposibile fra le due eparine. Per tale motivo e per i loro diversi vantaggi (come ad es., la mono somministrazione giornaliera, il profilo farmacologico più favorevole e la minore associazione con la trombocitopenia da eparina), le EBPM sono oggi sempre più utilizzate rispetto alla ENF in questo settore.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Alta	Nei pazienti sottoposti a chirurgia oncologica dovrebbe essere presa in considerazione la profilassi con eparina a basso peso molecolare come prima scelta terapeutica (33)	Positiva forte

L'efficacia delle EBPM nei pazienti sottoposti ad interventi di neurochirurgia è stata dimostrata da due studi randomizzati, i cui risultati mostrano la riduzione significativa degli eventi trombotici postoperatori in pazienti in profilassi con EBPM + calze elastiche verso i pazienti con sole calze elastiche [34, 35]. Nei due studi citati i pazienti oncologici rappresentavano circa l'85% della popolazione trattata.

Nei pazienti sottoposti a chirurgia quale dose di EBPM deve essere utilizzata nella profilassi perioperatoria?

Uno studio multicentrico, prospettico, randomizzato in doppio cieco [36] (livello di evidenza 1++) a confronto l'efficacia e la sicurezza della EBPM dalteparina 5000 UI/die versus 2500 UI/die in pazienti sottoposti a chirurgia addominale in elezione (2097 pazienti arruolati, di cui il 65% con neoplasie). L'incidenza di trombosi era del 14.9% nei pazienti che ricevevano la dose 2500 UI/die rispetto all'8.5% di quelli che ricevevano la dose 5000 UI/die. Tale differenza era statisticamente significativa e non era associata ad incremento, con la dose, delle complicanze emorragiche in questi pazienti. Questo studio ha dimostrato per la prima volta, in maniera diretta, che i pazienti oncologici necessitano di una profilassi con dosaggio più elevato di EBPM..

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	Nella profilassi preoperatoria, i pazienti sottoposti a chirurgia oncologica dovrebbero necessitare di dosaggi più elevati di EBPM).(36)	Positiva forte

Quale durata della profilassi perioperatoria nei pazienti sottoposti a chirurgia per ridurre il rischio trombotico ?

La durata standard della profilassi perioperatoria, a parte alcune eccezioni (come ad esempio la chirurgia ortopedica), è di circa una settimana dopo l'intervento, o, in genere, fino alla dimissione. Recentemente si è visto che l'incidenza di TVP confermata con flebografia viene molto ridotta estendendo la profilassi dopo la dimissione ospedaliera. Infatti uno studio recente ha paragonato l'efficacia della EBPM enoxaparina 4000 UI/die somministrata per una settimana verso la stessa dose prolungata per quattro settimane dopo l'intervento, per la profilassi della trombosi in chirurgia oncologica addominale e pelvica in elezione. Tale studio, denominato "ENOXACAN II" dimostra che la somministrazione di enoxaparina (40 mg sottocute) per quattro settimane è più efficace nel ridurre le trombosi postoperatorie rispetto alla somministrazione per una sola settimana dopo l'intervento, e tale vantaggio persiste nei tre mesi successivi di follow-up [37]. La riduzione delle TVP è risultata statisticamente significativa passando dal 12% al 4.8% nei pazienti con profilassi estese (riduzione del 59% del rischio relativo). Tali dati sono stati confermati da uno studio analogo, conclusosi di recente, denominato "FAME", che ha utilizzato la EBPM dalteparina (38), e confermano i dati di uno studio prospettico precedentemente pubblicato, in cui i pazienti con cancro rappresentavano il 68.7% della casistica totale (39). In un recente studio clinico prospettico Kakkar et al. hanno arruolato 625 pazienti a ricevere a 3500 UI di bemiparina per via sottocutanea una volta al giorno per 8 giorni, quindi i pazienti sono stati randomizzati a ricevere bemiparina o placebo per altri 20 giorni. E' stata quindi eseguita la venografia al ventesimo giorno. E' stata eseguita la valutazione degli eventi tromboembolici maggiore (Trombosi venosa profonda prossimale, embolia polmonare non fatale e morti correlate al TEV). L'incidenza di episodi tromboembolici maggiore era statisticamente differente sia durante il periodo di trattamento in doppio cieco che durante il follow-up (4.6% e 1.2% nel gruppo trattato con placebo e bemiparina rispettivamente). Non vi era differenza nel sanguinamento maggiore e minore (40). Recentemente Bottaro et al. hanno presentato i dati di una metanalisi degli studi finora pubblicati (41) (livello di evidenza 1++). I dati disponibili dimostrano che una profilassi per 4-5 settimane sia in grado di ridurre l'incidenza di trombosi venose profonde del 53% (dal 12.6% al 5.9%), mentre l'incidenza di trombosi venose prossimali è ridotta del 75% (dal 4.9% all'1.2%) rispetto a quanto osservabile nel gruppo trattato per una settimana. Il rischio emorragico rimane identico. Ancora più recentemente è stata messa a confronto una settimana di profilassi versus quattro settimane dopo chirurgia laparoscopica per cancro del colon-retto. La profilassi estesa ha ridotto il tasso di TEV sia alla fine del trattamento sia dopo tre mesi (42) Pertanto la profilassi prolungata è candidata a costituire un nuovo standard in questo tipo di chirurgia. Infatti il dato collettivo ha portato a raccomandare l'estensione della profilassi fino a 4 settimane nei pazienti che si sottopongono a chirurgia maggiore addominale o pelvica e presentino caratteristiche di elevato rischio per TEV).

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Alta	Nei pazienti sottoposti a chirurgia, per ridurre il rischio di trombosi postoperatoria, la profilassi prolungata con EBPM per almeno 4 settimane dopo l'intervento dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica rispetto a periodi più brevi di trattamento.	Positiva Forte

PAZIENTE AMBULATORIALE

5.2 Profilassi della trombosi in corso di chemioterapia e ormonoterapia

Quesito 2: La profilassi antitrombotica deve essere considerata in tutti i pazienti durante i trattamenti antitumorali (chemio/ormonoterapia)?

La chemioterapia può aumentare il rischio tromboembolico attraverso almeno tre meccanismi (14):
Danno acuto sulla parete vasale come può avvenire con la bleomicina, la carmustina e gli alcaloidi della vinca.

Danno ritardato sull'integrità dell'endotelio vasale (adriamicina).

Riduzione delle proteine regolatrici del processo coagulativo, come la diminuzione dei livelli di proteina C ed S associata alla chemioterapia secondo lo schema CMF (Ciclofosfamide, 5-Fluorouracile, Methotrexate), o la riduzione dei livelli di ATIII associata al trattamento con L-Asparaginasi.

Le terapie farmacologiche antitumorali come la chemioterapia, la terapia ormonale, la terapia antiangiogenica e i regimi combinati, sono associati ad un'elevata incidenza di TEV. La chemioterapia e/o l'ormonoterapia adiuvante aumentano il rischio di eventi tromboembolici nelle pazienti affette da carcinoma mammario e del tratto gastroenterico (43).

Le evidenze più significative sull'associazione chemioterapia/TEV sono scaturite da studi in pazienti con tumore della mammella. In questa particolare neoplasia è stato dimostrato che la terapia ormonale con tamoxifene, la chemioterapia, la terapia combinata (chemioterapia + tamoxifene), lo stadio della malattia e lo stato menopausale, hanno un impatto significativo (sebbene diverso) sull'incidenza del TEV. Tale incidenza è valutabile tra il 5% e il 17%, a seconda dello stadio della malattia e del tipo di terapia. La più alta incidenza di TEV è stata osservata durante la chemioterapia e nel primo mese dopo la sospensione, con un rischio rispettivamente di 10.8 e 8.4 volte superiore rispetto a quello di donne non sottoposte a chemioterapia. Nelle pazienti in terapia con tamoxifene, il rischio di TEV nei primi tre mesi di trattamento era 5.5 volte più alto rispetto al periodo pre-trattamento. Tale rischio rimaneva elevato anche dopo i tre mesi (HR 5 1.9; 95% CI, 0.9-4.3). Diversamente, l'uso di inibitori delle aromatasi, in paragone al tamoxifene, non era associato ad un cambiamento significativo di incidenza del TEV nel tempo (44).

Una maggior incidenza si riscontra nelle pazienti con malattia metastatica, verosimilmente per la presenza di fattori di comorbidità, quali l'immobilità (es. dovuta a fratture ossee patologiche, presenza di versamenti neoplastici, astenia), la presenza di versamenti neoplastici e la compressione venosa ab estrinseco (45).

Uno studio prospettico, osservazionale, multicentrico, condotto da Khorana et al. in pazienti neoplastici ambulatoriali con diversi tipi di neoplasie, ha identificato una serie di fattori di rischio per TEV in corso di terapie antitumorali (46), che includono: l'obesità, l'aver un tumore del tratto gastroenterico o del polmone o un linfoma, avere un valore di piastrine >350.000/l, avere una leucocitosi (>11.000/l), o essere in terapia con fattore di crescita eritropoietico. Questi risultati sono stati recentemente validati (47) e possono essere utili nel disegno di studi futuri di tromboprofilassi nei pazienti ambulatoriali che ricevono chemioterapia.

I primi studi di intervento con la tromboprofilassi primaria in questo settore sono stati eseguiti nel carcinoma della mammella. Uno studio classico, prospettico randomizzato, dimostrò negli anni '90 l'efficacia della Warfarina a basse dosi (range INR tra 1.3 e 1.9) nel ridurre in maniera significativa il rischio di TEV in pazienti affette da carcinoma mammario metastatico in corso di chemioterapia (48). L'incidenza di TEV in

questo tumore si confermava essere relativamente bassa (4.4% vs 0.6%, nei gruppi senza e con profilassi, rispettivamente), ma veniva inconfutabilmente dimostrata l'efficacia della tromboprofilassi. Da allora vi è stato grande interesse in questo ambito, soprattutto in relazione all'impiego delle EBPM, legato ai vantaggi già menzionati di queste molecole.

Gli studi MALT e FAMOUS, che avevano come obiettivo primario la sopravvivenza, e lo studio CLOT, che aveva come obiettivo primario l'efficacia della terapia del TEV verso il trattamento convenzionale con warfarina, hanno chiaramente dimostrato la fattibilità e la sicurezza dell'uso a lungo termine delle EBPM (49-51). Importanti sono i risultati di quattro trial clinici di tromboprofilassi con EBPM in pazienti ambulatoriali trattati con chemioterapia. Lo studio multicentrico PRODIGE ha valutato l'efficacia della EBPM dalteparina in pazienti con glioblastoma cerebrale, stadio 3 e 4 (52). I pazienti hanno ricevuto il trattamento chemioterapico nei 6-12 mesi successivi alla exeresi chirurgica del tumore. Lo studio è stato precocemente interrotto. L'incidenza di TEV riportata è stata pari all'11% nei pazienti trattati con EBPM e al 17% nei pazienti con placebo. La differenza non è risultata statisticamente significativa. Dato l'arruolamento inferiore alle aspettative, lo studio non è stato in grado di dimostrare in maniera univoca l'utilità della profilassi e ha mostrato un aumento dei sanguinamenti intracranici nei pazienti trattati con EBPM. Due studi, denominati "TOPIC I" e "TOPIC II", hanno valutato l'efficacia della EBPM certoparina in corso di chemio e radioterapia in pazienti affetti, rispettivamente da carcinoma della mammella e carcinoma a piccole cellule del polmone (53). Lo studio TOPIC I è stato interrotto dopo un'analisi ad interim, che non dimostrava un vantaggio della profilassi rispetto al placebo. L'incidenza di TEV sintomatici e asintomatici è risultata inferiore alle attese, pari a circa il 4% in entrambi i gruppi (braccio placebo e braccio trattato con EBPM). Lo studio TOPIC II, che ha utilizzato la certoparina in pazienti con carcinoma del polmone non a piccole cellule in fase localmente avanzata o metastatica, ha ottenuto risultati sovrapponibili al precedente, inclusa la bassa incidenza globale di eventi registrati durante lo studio. Un'analisi post-hoc, non prevista dal protocollo, ha poi documentato l'efficacia della profilassi con EBPM nel sottogruppo di pazienti con tumore polmonare in stadio avanzato, più anziani e con altri fattori di rischio trombotico (10.1% vs 3.5%).

Lo studio "PROTECHT" ha valutato l'efficacia della EBPM nadroparina nel ridurre le trombosi venose e arteriose in corso di chemioterapia in pazienti con tumore localmente avanzato o metastatico del polmone, mammella, tratto gastroenterico, ovaio, testa-collo (54). Lo studio ha documentato una riduzione del 50% (dal 4% al 2%) dell'incidenza di TEV e di trombosi arteriose nel braccio trattato con nadroparina 3800 UI/die s.c. per 4 mesi. La riduzione degli eventi è stata particolarmente rilevante nei pazienti affetti da carcinoma del polmone (8.8% versus 3.5%). Sulla base di questi dati incoraggianti, una successiva analisi sulle neoplasie metastatiche del polmone provenienti dallo studio PROTECHT e dalla studio TOPIC II ha documentato una riduzione statisticamente significativa del TEV nei pazienti che assumevano LMWH (55).

Infine, Agnelli et al. hanno condotto uno studio prospettico randomizzato in doppio cieco (SAVE-ONCO), che ha valutato l'efficacia della EBPM semuloparina nella prevenzione del TEV in pazienti con cancro localmente avanzato o metastatico in corso di chemioterapia (56). I pazienti sono stati randomizzati a ricevere semuloparina 20 mg o placebo una volta al giorno, per via sottocutanea, fino al cambio di trattamento chemioterapico. La durata mediana della tromboprofilassi è stata di 3.5 mesi. Il TEV si è verificato in 20/1608 pazienti (1.2%) che ricevevano la semuloparina, e in 55/1604 (3.4%) pazienti in trattamento con placebo. L'incidenza di sanguinamento clinicamente rilevante è stata del 2.8% e del 2.0% nei pazienti trattati rispettivamente con semuloparina o placebo. I sanguinamenti maggiori si sono verificati in 19/1589 pazienti (1.2%) nel braccio con semuloparina e in 18/1583 pazienti (1.1%) nel braccio placebo. L'incidenza di eventi è risultata bassa sia nello studio PROTECHT che nello studio SAVE-ONCO.

Una metanalisi di tutti questi studi ha dimostrato che vi è un'efficacia della profilassi primaria nei pazienti con cancro che ricevono la chemioterapia in regime ambulatoriale (57) (livello di evidenza I+), ma risulta una bassa incidenza complessiva di TEV, verosimilmente dovuta al fatto che i pazienti inclusi finora negli studi presentano un profilo a basso rischio trombotico. Attualmente si suggerisce di eseguire tali studi in categorie di pazienti ad alto rischio, possibilmente identificati con l'ausilio di modelli di valutazione del rischio (es. 'score' di Khorana).

Una revisione sistematica e meta-analisi sulla profilassi durante chemioterapia in pazienti con neoplasie maligne solide ha confermato che le LMWH riducono il rischio di TEV senza aumentare il rischio emorragico. Questo risulta particolarmente evidente nei tumori pancreatici ed in quelli del polmone (58) Sulla base dei dati attualmente disponibili la profilassi nei pazienti ambulatoriali sottoposti a chemioterapia non è consigliata routinariamente, ma, a giudizio clinico, è opportuno che venga considerata in rapporto alla valutazione del rischio di TEV dei singoli pazienti.

Per di più studi che hanno valutato l'impatto della profilassi in pazienti con mieloma, trattati con talidomide o lenalidomide, hanno dimostrato che dosaggi profilattici di LMWH, aspirina o warfarina riducono il rischio di TEV in questi pazienti. In questo ambito si è inoltre riscontrata una minore efficacia della warfarina rispetto alla LMWH in pazienti con età > 65 anni(59-60.)

L'efficacia della profilassi con gli anticoagulanti orali diretti (DOAC) nei pazienti oncologici ambulatoriali in corso di chemioterapia, è in corso di valutazione (V. Paragrafo 7).

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	Nei pazienti ambulatoriali l'utilizzo della profilassi primaria può essere presa in considerazione in caso di pazienti ad alto rischio di sviluppo di TEV. (57)	Positiva debole

5.3 Profilassi delle trombosi da catetere

Quesito 3: Nei pazienti portatori di caterere venoso centrale è indicata una profilassi antitrombotica?

Nel 1990 uno studio prospettico, randomizzato, ha suggerito l'utilità della profilassi con warfarina a dosi fisse di 1 mg/die per la prevenzione delle trombosi venose correlate ai cateteri venosi centrali (61) (Livello di evidenza 1+). Successivamente un altro studio ha dimostrato l'efficacia della profilassi con EBPM nel prevenire le trombosi venose catetere-correlate, rilevate con metodica strumentale (venografia)(62) (Livello di evidenza 1-). Tale studio è stato sospeso prematuramente ed ha arruolato un numero limitato di pazienti. I dati di questi due studi non sono stati confermati da studi successivi (63-66) (Livello di evidenza 1+).

La possibile spiegazione della discrepanza di dati tra i vecchi e i nuovi studi può essere dovuta al fatto che l'introduzione di nuovi cateteri ed un miglioramento delle tecniche di inserimento dei cateteri stessi possa aver ridotto il rischio di TVP.

La TVP degli arti superiori associata al posizionamento di CVC a lungo termine, per la somministrazione della chemioterapia, è stata per lungo tempo oggetto di valutazione ed il ruolo della profilassi antitrombotica in questo ambito rimane controversa Infatti si è evidenziata una discrepanza nei risultati tra vecchi e nuovi studi sull'argomento.

Infatti alcuni studi eseguiti nelle decadi passate hanno dimostrato che la LMWH o la warfarina riducevano significativamente gli episodi di TVP caterere-correlati e riportavano una incidenza di eventi fino al 14% in assenza di profilassi. Al contrario i risultati di studi più recenti hanno ridimensionato il problema, limitando al 4-5% l'incidenza di eventi in assenza di profilassi e documentando una differenza non significativa in riduzione degli eventi tra pazienti che ricevevano e quelli che non ricevevano la profilassi (67). Anche lo studio ETHIC ha dimostrato una non significativa riduzione di eventi tra pazienti che ricevevano enoxaparina 40 mg e pazienti che ricevevano placebo (68).

Verisimilmente la discrepanza tra vecchi e nuovi studi sta nel fatto che quelli più recenti si potevano giovare di nuovi materiali meno trombogenici con cui venivano prodotti i cateteri e di nuove meno invasive procedure di inserzione dei cateteri stessi (69)

A complicare la questione un recente studio randomizzato che confrontava nessuna profilassi con LMWH o warfarina 1 mg/die per tre mesi in pazienti che si sottoponevano a chemioterapia ha evidenziato una significativa riduzione nella TVP catetere correlata nei pazienti che assumevano la profilassi, non registrando differenza alcuna tra warfarina e LMWH (70)

Infine una recente meta-analisi di Chopra e coll ha documentato che i PICCs sono associati ad un maggior rischio di TEV rispetto agli altri tipi di catetere e che tale rischio è particolarmente elevato nei pazienti con cancro (71).

Sulla base della osservazione collettiva, almeno al momento, non vi è indicazione per una profilassi generalizzata in pazienti neoplastici con catetere venoso centrale.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Alta	Nei pazienti neoplastici portatori di catetere venoso centrale , la profilassi generalizzata con EBPM , non deve essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica (63-69)	Negativa forte

5.4 Profilassi nel paziente medico ospedalizzato per evento medico acuto

Quesito 4: Nei pazienti ospedalizzati l'utilizzo della profilassi primaria con anticoagulanti dovrebbe essere preso in considerazione?

L'utilizzo della profilassi per la trombosi venosa è basato su consolidate evidenze scientifiche nella chirurgia oncologica e in specifiche situazioni cliniche in medicina interna. Senza profilassi l'incidenza di TEV in pazienti ospedalizzati varia dal 10 al 40%. Si stima che il 10% dei decessi ospedalieri è attribuibile ad embolia polmonare. E' importante notare che buona parte di tali eventi si verifica dopo la dimissione dei pazienti. Le esacerbazioni della broncopneumopatia cronica ostruttiva, l'insufficienza cardiaca classe NYHA III e IV, la sepsi, l'età avanzata, l'anamnesi positiva per TEV, il cancro e l'allettamento sono tutti fattori di rischio per lo sviluppo di TEV nei pazienti ospedalizzati. Ad oggi sono stati pubblicati tre studi clinici che hanno valutato l'efficacia della profilassi primaria nei pazienti ospedalizzati per una patologia acuta. Lo studio MEDENOX (Livello di evidenza 1+) e lo studio PREVENT (72) (Livello di evidenza 1+) hanno utilizzato rispettivamente l'enoxaparina e la dalteparina, mentre lo studio ARTEMIS ha utilizzato il fondaparinux (73) (Livello di evidenza 1+). I pazienti oncologici inclusi è risultata pari al 10-15% della casistica. Tutti e tre gli studi hanno dimostrato che la profilassi è parimenti favorevole in questi pazienti come nei pazienti senza cancro. Nello studio Medenox enoxaparina a 20 o 40 mg/die è stata confrontata con il placebo in 1102 pazienti medici ospedalizzati, la maggior parte dei quali con scompenso cardiaco, insufficienza respiratoria acute o infezione in atto. Enoxaparina 40 mg/die s.c. è stata in grado di ridurre l'incidenza di TEV al 5,5% dei casi rispetto al 15% in quelli trattati con placebo o enoxaparina 20 mg. Risultati simili sono stati riportati negli altri due studi. Nello studio MEDENOX è stata eseguita un'analisi specifica nel sottogruppo di pazienti con cancro. Tale analisi ha dimostrato che l'impiego di enoxaparina 40 mg/die s.c. consente di ridurre di circa il 60% il TEV, con effetto sovrapponibile nella popolazione di pazienti con cancro. Sebbene tali studi non sono stati disegnati ad hoc, è opinione comune che sulla base di tali studi i pazienti oncologici ospedalizzati debbano ricevere una profilassi del TEV con anticoagulanti, a meno che non coesistano controindicazioni di tipo emorragico. La durata massima della profilassi negli studi citati è stata pari a 14 giorni.

Per di più lo studio CERTIFY, che ha confrontato LMWH con UFH nella prevenzione del TEV nei pazienti con cancro ospedalizzati, ha documentato pari efficacia e sicurezza tra certoparina 3000 UI/die e UFH 5000 UI somministrata tre volte al giorno (74)

Infine uno studio clinico denominato EXCLAIM (Extended Clinical Prophylaxis in Acutely Ill Medical Patients) ha dimostrato che la somministrazione protratta della profilassi con enoxaparina fino a 28 ± 4 giorni sembrerebbe più efficace rispetto ai classici 10 ± 4 giorni (75). Un'analisi nei pazienti con cancro ha confermato il vantaggio anche in tale gruppo di pazienti (76). Lo studio comunque non è stato disegnato per il paziente oncologico, per cui il problema della durata della profilassi dei pazienti ospedalizzati con cancro rimane ancora non risolto.

Assai sorprendentemente una recente meta-analisi di Carrier e coll ha evidenziato che la profilassi con EBPM nei pazienti neoplastici ospedalizzati, confrontata con il placebo, non riduce in maniera statisticamente significativa il rischio di TEV (RR 0,91 95% CI 0,21-4,0); questo si è dimostrato particolarmente evidente nei pazienti che assumevano il fondaparinux (77)

In contrasto con questo dato altri autori hanno evidenziato che, nei pazienti con patologia medica acuta, cancro attivo e Padua predictive score maggiore o uguale a 4, la profilassi con LMWH era in grado di ridurre significativamente il rischio di TEV (RR 0,32 95% CI 0,14-0,71) (78)

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	Nei pazienti ospedalizzati l'utilizzo della profilassi primaria con anticoagulanti dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica (68,72,73)	Positiva forte

6. Terapia della trombosi venosa profonda

6.1. Terapia della fase acuta

Quesito 5: Nei pazienti con cancro in presenza di TEV è indicata la somministrazione di eparina seguita dalla somministrazione con anticoagulanti orale ?

Il trattamento della fase acuta del TEV in pazienti con cancro, in assenza di controindicazioni note, non differisce da quello dei pazienti senza cancro e consiste in una fase iniziale in cui si somministra eparina (ENF o EBPM). Segue poi una fase prolungata che può essere diversa in questi pazienti. L'ENF sodica viene somministrata in un bolo iniziale di 5000 UI seguito dall'infusione endovenosa continua di dosi variabili, aggiustate in modo da ottenere, e mantenere, un allungamento del tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) pari a 1.5-2.5 volte il valore basale. Le EBPM vengono invece somistrate in dosi fisse, aggiustate al peso corporeo, per via sottocutanea due volte al giorno. Esse hanno la stessa efficacia e sicurezza dell'ENF nel trattamento iniziale del TEV (79-81) (Livello di evidenza 1+). Oggigiorno le EBPM possono essere considerate il nuovo standard terapeutico per la terapia iniziale della trombosi. Anche nei pazienti oncologici i due trattamenti, EBPM versus ENF, nella fase iniziale, risultano sovrapponibili nel prevenire le recidive trombotiche. Infatti, con tali schemi, l'outcome a breve termine nei pazienti oncologici non è diverso da quello osservato nei pazienti con TEV non oncologici è parimenti favorevole in questi pazienti come nei pazienti senza cancro.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	Nel paziente oncologico il trattamento del TEV con eparina (ENF o EBPM), seguita dall'anticoagulazione con anticoagulanti orali dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica (79-81)	Positiva Forte

6.2. Terapia prolungata del TEV

Quesito 6: Nei paziente con TEV utilizzo della profilassi secondaria con eparina a basso peso molecolare e indicata rispetto all' utilizzo dei dicumarolici ?

La terapia standard, nei pazienti non neoplastici, prevede che entro 24 ore dall'inizio dell'eparina venga iniziata l'embricatura con l'anticoagulante orale. Per gli anticoagulanti orali antagonisti della Vitamina K (AVK), al raggiungimento del range terapeutico di anticoagulazione (INR 2-3) per almeno 2 giorni consecutivi, l'eparina viene sospesa, e viene continuato solo l'anticoagulante orale.

Nei pazienti neoplastici con TEV, il trattamento anticoagulante orale con AVK espone ad un rischio significativamente aumentato sia di recidive trombotiche che di complicanze emorragiche, rispetto a pazienti non neoplastici con TEV (2, 82).

Nonostante un'adeguata anticoagulazione, infatti, circa il 5-7% dei pazienti con cancro sviluppa una recidiva di TEV. La condotta terapeutica da seguire deve tener conto sia dell'elevato rischio di recidiva sia anche del rischio emorragico in questi pazienti. Pertanto sono stati valutati trattamenti alternativi agli AVK, più efficaci e sicuri, per la terapia della fase prolungata del TEV nei pazienti con neoplasie.

Nel 2003, un primo studio ha valutato l'efficacia della EBPM dalteparina a lungo termine (6 mesi) verso la terapia con AVK, nella prevenzione secondaria del TEV in oncologia. I pazienti con cancro e TEV erano randomizzati a ricevere: 1. trattamento standard con EBPM (dalteparina 200 UI/Kg/die) per 5-7 giorni embricata con l'AVK per 6 mesi (INR 2-3), oppure 2. dalteparina 200 UI/Kg/die per un mese, seguita da una dose pari al 70-80% della dose iniziale della stessa EBPM per i rimanenti 5 mesi. Nel braccio sperimentale (trattamento prolungato con EBPM per 6 mesi) si aveva una riduzione delle recidive tromboemboliche dal 17% della terapia standard con AVK al 9% (p=0.0017), senza aumento del rischio di sanguinamento (83) (Livello di evidenza 1+). I dati di buona tollerabilità e sicurezza sono stati confermati da un altro studio condotto da Meyer e coll (84) (Livello di evidenza 1+). In questo studio i pazienti con TEV acuto sono stati randomizzati a ricevere terapia prolungata con AVK per 3 mesi (INR tra 2 e 3) verso la EBPM enoxaparina per 3 mesi. Lo studio ha valutato un outcome combinato di emorragie maggiori e recidive trombotiche. Nel gruppo di pazienti che assumeva warfarina l'outcome degli eventi era del 21% versus il 10.5% nei pazienti che avevano assunto enoxaparina. Questa differenza (p=0.09) era dovuta particolarmente alla differenza di emorragie maggiori. Recentemente, sono stati pubblicati i risultati dello studio CATCH, un nuovo studio che ha confrontato l'efficacia e la sicurezza della EBPM tinzaparina verso gli AVK nella terapia prolungata del TEV in pazienti con cancro attivo (85). I pazienti sono stati randomizzati a ricevere la EBPM tinzaparina (157 UI/Kg) o AVK per 6 mesi. I risultati hanno evidenziato un vantaggio per la EBPM, pur non raggiungendo la significatività statistica, ed hanno confermato sicurezza di questi farmaci sul versante emorragico.

In base ai dati forniti da questi studi, la EBPM rimane la terapia di prima scelta nella terapia prolungata (3-6 mesi) dopo un episodio di TEV nei pazienti neoplastici. La terapia con AVK è infatti complicata nei pazienti con tumore poichè è spesso molto difficile mantenere l'INR entro il corretto range, a causa di vomito, inappetenza o dieta obbligata, oppure alterazioni dell'assorbimento intestinale e/o della funzionalità epatica. Inoltre le interazioni farmacologiche delle terapie concomitanti possono ampiamente interagire con i farmaci AVK. Infine spesso, in questi pazienti, è necessario interrompere la terapia anticoagulante a causa di

procedure microinvasive (toracentesi, biopsie o altro) o piastrinopenie intercorrenti, con inevitabili difficoltà e lungaggini nell'abolizione e nella ripresa dell'attività anticoagulante, data la lunga emivita degli AVK.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Alta	Nei pazienti con TEV l'utilizzo della profilassi secondaria con EBPM dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione di trattamento rispetto ai dicumarolici	Positiva Forte

6.3 Durata globale del trattamento anticoagulante nei pazienti neoplastici

Quesito 7: Nei pazienti neoplastici con cancro in fase attiva e con episodio di TEV la prosecuzione del trattamento con anticoagulanti (EBPM o endoxaban) per 12 mesi è indicata rispetto ai 6 mesi ?

La durata globale del trattamento anticoagulante dopo un primo episodio di TEV rimane ancora dibattuta anche nei pazienti non neoplastici. A maggior ragione il dibattito è aperto nei pazienti neoplastici, nei quali il rischio di sviluppare una recidiva tromboembolica durante il follow-up è particolarmente spiccato con un rischio relativo pari a 1.7 rispetto ai non neoplastici.

Tale rischio è maggiore anche rispetto ai pazienti con trombofilia ereditaria.

La durata dell'anticoagulazione appare quindi da prolungarsi almeno per tutto il tempo in cui il cancro sia in fase attiva o vi sono terapie antitumorali in corso, a meno che non sussistano delle controindicazioni (es. diatesi emorragica).

Negli anni recenti uno studio prospettico di coorte ha valutato sicurezza ed efficacia delle eparine a basso peso molecolare impartita dopo i primi sei mesi di trattamento (86). Tale studio noto con l'acronimo DALTECAN STUDY (87) ha valutato soggetti con cancro e trombosi, che sono stati trattati per 12 mesi con Dalteparina per evidenziare il tasso di recidive ed emorragie in questo contesto ad 1, 2-6,7-12 mesi. Il tasso di recidive era del 5,7% al primo mese, per poi diminuire allo 3,4% e 4,1% nei due periodi successivi, così come le emorragie maggiori sono state del 3,6% al primo mese e successivamente dello 1,1% e 0,7% rispettivamente

Analoghi risultati sono stati ottenuti da uno studio recente, noto con l'acronimo TiCAT in cui si è valutata la Tinzaparina in pazienti con cancro e trombosi dopo i sei mesi di trattamento (Jara-Palomares et al Tinzaparin in cancer associated thrombosis beyond six months: TiCATStudy Thromb Res 2017; 157:90-6). (88)

Da questo studio si è visto che il protrarre per dodici mesi la terapia con EBPM evidenzia un profilo di efficacia e sicurezza confrontabile con quello dei primi sei mesi di trattamento.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	Nei pazienti neoplastici con cancro in fase attiva e con episodio di TEV la prosecuzione del trattamento con anticoagulanti (EBPM o endoxaban) per 12 mesi potrebbe essere presa in considerazione rispetto ai 6 mesi	Negativa debole

6.4 Quale terapia nelle recidive

In generale nei pazienti con trombosi in trattamento con warfarina, se una recidiva avviene con un INR non in range terapeutico, l'intervento terapeutico consiste nell'adeguamento della dose in modo da riportare

l'INR in tale range (INR tra 2 e 3). Nel caso la recidiva avvenga mentre in range terapeutico, l'indicazione è di valutare il passaggio ad altri farmaci, come l'ENF sottocute con aPTT in range terapeutico (aPTT ratio fra 1,5 e 2,5), oppure le EBPM con dose fissa giornaliera, calcolata in base al peso oppure aumentare l'INR (es. target 3.5).

Nel caso in cui la recidiva avvenga durante la fase di mantenimento della EBPM (75-80% della dose iniziale), vi è evidenza che la ri-somministrazione della EBPM a dose piena possa risultare efficace in più del 90% dei pazienti (87) (Livello di evidenza 3).

Il rischio di recidive sintomatiche di TEV durante il trattamento con EBPM è stimato, negli studi disponibili, tra il 7% ed il 9%. Un recente studio prospettico di coorte su pazienti con cancro e trombosi in trattamento con EBPM per sei mesi, ha evidenziato che l'incidenza cumulativa di sospensione della terapia eparinica per recidive o emorragie maggiori si avvicinava al 20% (van del Wall et al Continuation of LMWH treatment for cancer-associated thrombosis: a prospective cohort study in daily clinical practice JTH 2017;574-9)

Le eparine a basso peso molecolare sono attualmente il trattamento di scelta nei pazienti con cancro e trombosi, per una loro evidente superiorità rispetto alla terapia anticoagulante orale convenzionale,

L'impiego delle EBPM sottopone comunque il paziente al disagio delle continue iniezioni sottocutanee, alla possibile trombocitopenia eparino-indotta (Salter BS et al J AM Coll Cardiol 2016) ed inoltre, nel lungo termine, al rischio di osteoporosi e di fratture spontanee (Gajic Veljanoski O et al J Gen Intern Med 2016)

Studi della letteratura si stanno occupando di verificare il ruolo dei NAO nel trattamento del TEV nei pazienti con cancro.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	In caso di recidiva sotto terapia con anticoagulanti orali adeguare la dose riportandola al range di INR (tra 2 e 3). Se la recidiva avviene con INR nel range corretto valutare l'utilizzo di altri farmaci anticoagulanti. Se avviene in terapia con EBPM risomministrare l'EBPM a dose piena o anche più alta. (88)	Positiva debole

Quesito 8: L'utilizzo del filtro cavale nel paziente oncologico può essere indicato ?

L'utilizzo del filtro cavale nelle trombosi prossimali non sembra ridurre la mortalità nei pazienti non oncologici.

Esso infatti riduce il rischio di EP a breve termine, ma è associato ad un aumentato rischio di recidive a lungo termine anche nonostante un'adeguata anticoagulazione (89) (Livello di evidenza 1+).

L'utilizzo del filtro cavale dovrebbe essere preso in considerazione nei pazienti ad alto rischio di estensione della trombosi venosa prossimale, in cui la terapia anticoagulante sia controindicata (pazienti con sanguinamento attivo o con trombocitopenia prolungata e clinicamente importante) e/o nei pazienti con tromboembolismo ricorrente nonostante una adeguata terapia anticoagulante. La stessa indicazione va applicata anche ai pazienti oncologici.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	L'utilizzo del filtro cavale potrebbe essere preso in considerazione solo nei pazienti ad alto rischio di estensione della trombosi venosa prossimale, in cui la terapia anticoagulante sia controindicata e/o nei pazienti con tromboembolismo ricorrente nonostante una adeguata terapia anticoagulante. (90)	Positiva debole

7. Tumori cerebrali primitivi: trattamento degli eventi tromboembolici venosi

Nei pazienti affetti da tumori cerebrali primitivi, in aggiunta a uno stato trombofilico che ha una genesi simile agli altri tipi di tumori solidi, osserviamo condizioni cliniche che favoriscono l'instaurarsi di un evento tromboembolico venoso. Difficoltà deambulative più o meno severe e uso continuativo di cortisonici rappresentano la base clinica su cui con facilità si incardina l'evento trombotico. I dati di letteratura in nostro possesso si riferiscono in genere a poco numerose case series, in genere di natura retrospettiva.

L'evento tromboembolico venoso nei pazienti affetti da tumori cerebrali primitivi dovrebbe essere trattato con terapia farmacologica. In tali pazienti le eparine a basso peso molecolare sono da considerarsi i farmaci di scelta. Ove possibile un esame TC cerebrale anche senza contrasto dovrebbe precedere l'inizio della terapia eparinica per escludere sanguinamenti recenti o in atto a livello intracranico. I filtri cavali possono trovare indicazione nei pazienti affetti da sanguinamenti recenti o attuali intracranici. Nei casi con evidenza di segni di emorragia intratumorale asintomatica la decisione se iniziare o meno un trattamento antitrombotico a dosaggio pieno va presa caso per caso, eventualmente consultandosi con esperti nell'uso di farmaci anticoagulanti.

7.1 Tumori cerebrali primitivi: profilassi antitrombotica primaria

Nonostante i tumori primitivi cerebrali, anche nei pazienti non chirurgici, siano gravati da un alto rischio di evento tromboembolico venoso, non sono stati ad oggi disegnati studi prospettici randomizzati che prevedano per essi l'utilizzo di tromboprolifassi primaria farmacologica. (91)Ciò è coerente con il rischio intrinseco di emorragia, anche spontanea ed eventualmente subclinica, che caratterizza tali neoplasie. (92) Non c'è quindi indicazione formale all'utilizzo della profilassi primaria nei pazienti affetti da tumori primitivi cerebrali sottoposti a trattamenti antitumorali farmacologici.

8. L'utilizzo degli anticoagulanti nel paziente neoplastico può influenzare la prognosi della malattia ?

Le ricerche di base negli ultimi 30 anni hanno dimostrato quanto segue: 1. le cellule tumorali sono in grado di attivare la cascata coagulativa; 2. vi è una correlazione tra capacità di influenzare il processo coagulativo e fenotipo trasformato; 3. diverse evidenze sperimentali documentano una stretta relazione tra la cascata coagulativa e la capacità di crescita locale e di disseminazione metastatica delle cellule tumorali. Infine vi sono dati che suggeriscono come ci sia la possibilità di inibire, nei modelli sperimentali, la crescita e la disseminazione tumorale mediante l'utilizzo della terapia anticoagulante (14, 15, 84). Negli ultimi 25 anni una serie di studi prevalentemente retrospettivi hanno valutato l'impatto dei farmaci antagonisti della vitamina K e della eparina non frazionata sulla sopravvivenza dei pazienti tumorali. Due revisioni sistematiche degli studi più significativi, pubblicati in letteratura, hanno evidenziato risultati contraddittori circa il ruolo della eparina non frazionata o degli antagonisti della vitamina K nei pazienti con cancro (93,94,95). Al contrario una metanalisi degli studi che hanno valutato l'efficacia della eparina non frazionata e della EBPM in pazienti con TEV, ha documentato una riduzione della mortalità nei pazienti che hanno ricevuto la EBPM (94). Tre studi prospettici, disegnati ad hoc, (lo studio MALT, lo studio FAMOUS, e lo studio di Altinbas et al. sul carcinoma a piccole cellule del polmone), avvalorano questa ipotesi (48, 49, 97) (Livello di evidenza 1+). Una valutazione complessiva di questi trials sembra suggerire che la EBPM potrebbe influenzare la prognosi dei pazienti neoplastici, soprattutto di quei pazienti con malattia in stadio non avanzato.

Anche lo studio CLOT ha documentato (in un'analisi a posteriori, ma già presente nel disegno iniziale dello studio) che la EBPM, utilizzata nella profilassi secondaria della trombosi, migliora la prognosi dei pazienti con malattia in stadio iniziale, rispetto agli antagonisti della vitamina K (53) (Livello di evidenza 1+). Tuttavia, lo studio IMPACT non ha dimostrato alcun beneficio delle EBPM (98) (Livello di evidenza 1+).

In ogni caso esistono numerose criticità circa gli studi finora pubblicati riguardo all'uso degli anticoagulanti per migliorare la prognosi dei pazienti con cancro:

1) La classificazione TNM della malattia, il performance status e altri fattori prognostici clinici non sono riportati in tutti gli studi. Diversi autori hanno riportato i risultati clinici prendendo in considerazione due gruppi di pazienti: quelli con limitata e quelli con malattia metastatica. Questo tipo di classificazione non è informativa e il TNM o il sistema di stadiazione AJCC dovrebbe essere utilizzato per confrontare pazienti con parametri basali simili. Questi parametri possono essere importanti fattori confondenti poiché il performance status e lo stadio della malattia di per sé sono prognostici nei pazienti affetti da cancro.

2) Il programma di chemioterapia non è ben descritto in tutti gli studi pubblicati e questo introduce un bias potenziale nella interpretazione dei risultati clinici, dal momento che per i tumori testa e collo, cancro coloretale, il cancro gastrico, del pancreas e delle vie biliari i malati di cancro trattati con determinati regimi chemioterapici hanno una prognosi migliore.

3) Il dosaggio della EBPM è diverso nei vari studi pubblicati e l'interpretazione clinica dei risultati è problematica, poiché il dosaggio eterogeneo non può essere considerato come una singola entità terapeutica.

4) La durata del trattamento è diverso e questo complica la scelta circa la migliore schedula di somministrazione dell'anticoagulante

Comunque il ruolo delle eparine a basso peso molecolare in questo ambito rimane ancora da definire. Ulteriori studi sono in corso per meglio delineare la questione.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	Le EBPM non devono essere utilizzate nella pratica clinica per migliorare la prognosi dei pazienti con cancro. (98)	Negativa forte

9. Ruolo degli anticoagulanti orali diretti (DOAC)

Il profilo farmacodinamico dei farmaci AVK non è prevedibile, pertanto i pazienti devono costantemente sottoporsi al monitoraggio ematico per la valutazione dell'INR. Per assicurare l'efficacia terapeutica e limitare i rischi di sanguinamento maggiore, l'INR deve essere mantenuto in un range terapeutico compreso tra 2 e 3. Nel tentativo di migliorare il rapporto rischio/beneficio della terapia anticoagulante con AVK e la qualità di vita dei pazienti, sono state commercializzate altre due classi di anticoagulanti orali diretti (DOAC): la classe degli inibitori diretti della trombina (dabigatran) e la classe degli inibitori diretti del fattore X attivato (apixaban, rivaroxaban e edoxaban) (Tabella 1). Diversamente da warfarin, i DOAC sono caratterizzati da un profilo farmacodinamico prevedibile, motivo per cui non necessitano del monitoraggio di routine, e presentano meno interazioni con farmaci o alimenti. A differenza degli AVK, che riducono la quota attiva, vitamina K-dipendente, dei fattori della coagulazione II, VII, IX e X, i DOAC inibiscono la coagulazione attraverso il legame diretto e specifico con il sito attivo della trombina (dabigatran) o del fattore Xa (apixaban, rivaroxaban, edoxaban).

Nei pazienti non oncologici, questi agenti hanno dimostrato, in sei trial clinici randomizzati (RECOVER I-II, EINSTEIN-TVP e EINSTEIN-TEP, AMPLIFY, HOKUSAI TEV), un'efficacia e sicurezza paragonabili a quella degli AVK nella terapia prolungata del TEV. Alcune analisi "post hoc" su sottogruppi di pazienti con cancro inclusi in questi studi e metanalisi degli stessi dati, hanno suggerito un'efficacia e una sicurezza dei DOAC anche nella terapia del TEV nei pazienti oncologici (99).

Tuttavia i pazienti con cancro inclusi in questi studi sono pochi di numero, non erano ben identificati in base al tipo di diagnosi e al tipo di trattamento, e le definizioni di “malattia attiva” differivano molto da uno studio all’altro. Infine nei trial originari il braccio sperimentale con il nuovo farmaco veniva confrontato con la terapia con con AVK e non con EBPM. Sono stati recentemente pubblicati due studi con i DOAC, disegnati ad hoc per la terapia del TEV nel paziente oncologico, in cui le caratteristiche di inclusione sono ben definite fin dall’inizio ed il confronto è fatto con le EBPM : lo studio HOKUSAI VTE-cancer, e il Select-d di cui riporteremo i risultati. Dello studio italiano CARAVAGGIO, studio di fase IIIb che confronta apixaban con la EBPM dalteparina non sono ancora disponibili i risultati.

Anche nel campo della tromboprofilassi primaria del TEV nel paziente ambulatoriale sottoposto a chemioterapia, il profilo più sicuro e tollerabile dei DOAC ha indotto lo sviluppo di studi clinici randomizzati allo scopo di valutarne l’efficacia e la sicurezza in questo contesto.

Nel 2012 Levine e coll. hanno valutato la tollerabilità e sicurezza di apixaban (inibitore diretto del fattore Xa) in uno studio di fase II in pazienti con cancro in fase avanzata (101). I risultati hanno dimostrato un buon profilo di sicurezza. Sono in corso studi di fase III per valutare l’efficacia e la sicurezza dei DOAC versus placebo nella profilassi del TEV nel paziente ambulatoriale in corso di chemioterapia con un profilo di alto rischio trombotico. In particolare vi sono lo studio AVERT, che paragona Apixaban 2,5 mg/d verso placebo, e lo studio CASSINI, che paragona rivaroxaban 10 mg/d verso placebo. Non sono ancora disponibili risultati.

Tabella 1

Farmaco	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Dosaggio	110 mg 150 mg	15 mg 20 mg	5 mg 2,5 mg	30 mg 60 mg
Indicazione terapeutica	Prevenzione di ictus e embolia sistemica in pazienti adulti con fibrillazione atriale non valvolare (FANV) con uno o più fattori di rischio Trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive di TVP ed EP nell'adulto			
Biodisponibilità	3-7%	66% senza cibo 100% con cibo	50%	50%
Tempo di picco massimo	3 ore	3 ore	3 ore	1-2 ore
Eliminazione	80% renale	75% epatica 25% renale	25% renale 75% fecale	35% renale
Emivita	12-17 ore	11-13 ore	9-14 ore	8-10 ore

9.1 Esiste indicazione all’utilizzo dei NAO nel paziente oncologico con TEV ?

Recentemente sono stati pubblicati i risultati di due studi (102Hokusai-Cancer e SELECT-D103) che hanno confrontato l’efficacia e la sicurezza dei nuovi farmaci anticoagulanti (NAO) rispetto all’eparina a basso peso molecolare (EBPM) per il trattamento iniziale ed a lungo termine del TEV nei pazienti con cancro. L’Hokusai-Cancer è uno studio clinico randomizzato in aperto che ha valutato la non inferiorità di EDOXABAN rispetto a EBPM (Hokusai-Cancer/K. Raskob GE et al, NEJM 2018) mentre lo studio SELECT-D (studio pilota, multicentrico, in aperto) ha confrontato il RIVAROXABAN con EBPM (Select-D, Young A et al, J clinOncol 2018).

Nel primo studio sono stati arruolati 1046 pazienti oncologici con TEV sintomatico o incidentale che avevano ricevuto EBPM o fondaparinux per almeno 5 giorni e che erano stati successivamente randomizzati a ricevere edoxaban per via orale 60 mg una volta al giorno (30 mg/die in pazienti con clearance della creatinina fra 30 e 50 ml/minuto, peso corporeo < a 60 kg o in caso di concomitante trattamento con inibitori della glicoproteina P) oppure dalteparina sottocute (secondo lo schema di 200 UI/Kg per il primo mese seguita da 150 UI/Kg per il periodo successivo, in mono-somministrazione giornaliera). Il periodo di trattamento previsto dallo studio era di almeno sei mesi. La scelta di estendere il trattamento fino a 12 mesi era lasciata alla discrezione del medico. Gli end-points principali dello studio erano la valutazione delle recidive sintomatiche di TEV e le emorragie maggiori a 12 mesi. La recidiva di TEV (sia sintomatica che incidentale) si è sviluppata nel 7,9% dei pazienti del gruppo edoxaban rispetto al 11,3% dei pazienti del gruppo dalteparina, mentre le emorragie maggiori si sono presentate nel 6,9% nel gruppo edoxaban rispetto al 4% del gruppo dalteparina. La maggioranza delle emorragie maggiori osservate nel gruppo edoxaban sono state emorragie gastrointestinali in pazienti con neoplasie gastrointestinali. Anche il tasso delle emorragie non maggiori clinicamente rilevanti, era più basso nei pazienti trattati con dalteparina (11,1%) rispetto a quelli del gruppo edoxaban (14,6%). Nel secondo studio sono stati arruolati 406 pazienti con cancro attivo e TEV, sia sintomatico che incidentale, che sono stati randomizzati a ricevere dall'inizio rivaroxaban (15 mg due volte al giorno per le prime tre settimane, seguito da 20 mg una volta al giorno) oppure dalteparina allo stesso dosaggio del precedente studio, per un periodo complessivo di trattamento di sei mesi. L'end-point principale di efficacia dello studio era costituito dalla percentuale di recidive di TEV a sei mesi, mentre l'end-point di sicurezza era rappresentato dalla percentuale di complicanze emorragiche sia maggiori che non, clinicamente rilevanti nel periodo di trattamento. Rivaroxaban ha mostrato una riduzione statisticamente significativa di recidive sintomatiche di TEV (11% versus 4.0%) ma un aumento statisticamente significativo del tasso di emorragie non maggiori clinicamente rilevanti (13.0% versus 4.0%). La percentuale di emorragie maggiori è risultata incrementata nel gruppo rivaroxaban ma non in maniera statisticamente significativa (6.0% versus 4.0%). Le complicanze emorragiche non maggiori clinicamente rilevanti erano prevalentemente a carico dell'apparato gastrointestinale e dell'apparato urinario. Sulla base dei dati attualmente disponibili, scaturiti dal confronto diretto fra EBPM e due dei NAO di cui abbiamo dati, (edoxaban e rivaroxaban) si possono trarre le seguenti considerazioni:

- 1) Il profilo rischio/beneficio delle due categorie di farmaci appare sovrapponibile
- 2) Per lo meno nei pazienti che soddisfano i criteri di inclusione dei due studi, i NAO sembrano essere più efficaci rispetto alla EBPM nella prevenzione delle recidive di TEV
- 3) I NAO sembrano associati ad un maggior rischio di complicanze emorragiche (maggiori e non clinicamente rilevanti), specialmente nei pazienti con neoplasie gastrointestinali. In questo ultimo gruppo di pazienti il loro impiego non dovrebbe al momento essere favorito.

L'efficacia e la sicurezza dell'impiego dei NAO in pazienti oncologici con difficoltà di assunzione e/o assorbimento dei farmaci somministrati per via orale non è stata ancora pienamente dimostrata. Inoltre risultano al momento scarsamente esplorate le possibili interazioni farmacologiche fra NAO e farmaci chemioterapici, specialmente per i farmaci induttori/inibitori del citocromo e della glicoproteina P.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto Bassa	Nel paziente oncologico in fase attiva con trombosi venosa il trattamento con nuovi anticoagulanti orali (Edoxaban e Rivaroxaban) può essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica (102 103)	Positiva debole

QUESITO 1 :ESISTE INDICAZIONE ALL'UTILIZZO DEI NAO NEL PAZIENTE ONCOLOGICO CON TEV?

RACCOMANDAZIONE: Nel paziente oncologico in fase attiva con trombosi venosa il trattamento con nuovi anticoagulanti orali può essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica

Forza della raccomandazione:**POSITIVA DEBOLE**

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Recentemente sono stati pubblicati i risultati di due studi (Hokusai-Cancer e SELECT-D) che hanno confrontato l'efficacia e la sicurezza dei nuovi farmaci anticoagulanti (NAO) rispetto all'eparina a basso peso molecolare (EBPM) per il trattamento iniziale ed a lungo termine del TEV nei pazienti con cancro.

L'Hokusai-Cancer è uno studio clinico randomizzato in aperto che ha valutato la non inferiorità di EDOXABAN rispetto a EBPM (Hokusai-Cancer/K. Raskob GE et al, NEJM 2018) mentre lo studio SELECT-D (studio pilota, multicentrico, in aperto) ha confrontato il RIVAROXABAN con EBPM (Select-D, Young A et al, J clinOncol 2018).

Nel primo studio sono stati arruolati 1046 pazienti oncologici con TEV sintomatico o incidentale che avevano ricevuto EBPM o fondaparinux per almeno 5 giorni e che erano stati successivamente randomizzati a ricevere edoxaban per via orale 60 mg una volta al giorno (30 mg/die in pazienti con clearance della creatinina fra 30 e 50 ml/minuto, peso corporeo < a 60 kg o in caso di concomitante trattamento con inibitori della glicoproteina P) oppure dalteparina sottocute (secondo lo schema di 200 UI/Kg per il primo mese seguita da 150 UI/Kg per il periodo successivo, in mono-somministrazione giornaliera). Il periodo di trattamento previsto dallo studio era di almeno sei mesi. La scelta di estendere il trattamento fino a 12 mesi era lasciata alla discrezione del medico. Gli end-points principali dello studio erano la valutazione delle recidive sintomatiche di TEV e le emorragie maggiori a 12 mesi. La recidiva di TEV (sia sintomatica che incidentale) si è sviluppata nel 7,9% dei pazienti del gruppo edoxaban rispetto al 11,3% dei pazienti del gruppo dalteparina, mentre le emorragie maggiori si sono presentate nel 6,9% nel gruppo edoxaban rispetto al 4% del gruppo dalteparina. La maggioranza delle emorragie maggiori osservate nel gruppo edoxaban sono state emorragie gastrointestinali in pazienti con neoplasie gastrointestinali. Anche il tasso delle emorragie non maggiori clinicamente rilevanti, era più basso nei pazienti trattati con dalteparina (11,1%) rispetto a quelli del gruppo edoxaban (14,6%). Le conclusioni dello studio sono state che edoxaban è non-inferiore all'eparina rispetto all'outcome composito di recidiva di TEV ed emorragie maggiori.

Nel secondo studio sono stati arruolati 406 pazienti con cancro attivo e TEV, sia sintomatico che incidentale, che sono stati randomizzati a ricevere dall'inizio rivaroxaban (15 mg due volte al giorno per le prime tre settimane, seguito da 20 mg una volta al giorno) oppure dalteparina allo stesso dosaggio del precedente studio, per un periodo complessivo di trattamento di sei mesi. L'end-point principale di efficacia dello studio era costituito dalla percentuale di recidive di TEV a sei mesi, mentre l'endpoint di sicurezza era rappresentato dalla percentuale di complicanze emorragiche sia maggiori che non, clinicamente rilevanti nel periodo di trattamento. Rivaroxaban ha mostrato una riduzione statisticamente significativa di recidive sintomatiche di TEV (11% versus 4.0%) ma un aumento statisticamente significativo del tasso di emorragie non maggiori clinicamente rilevanti (13.0% versus 4.0%). La percentuale di emorragie maggiori è risultata incrementata nel gruppo rivaroxaban ma non in maniera statisticamente significativa (6.0% versus 4.0%). Le complicanze emorragiche non maggiori clinicamente rilevanti erano prevalentemente a carico dell'apparato gastrointestinale e dell'apparato urinario. Le conclusioni degli autori sono state che rivaroxaban è associato con una percentuale di recidiva di TEV inferiore rispetto a dalteparina ma con un maggiore rischio di complicanze emorragiche non maggiori clinicamente rilevanti.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
0	5	0	0	5	0	0

<p>Implicazioni per le ricerche future: Ulteriori studi si rendono necessari per evidenziare se i pazienti con cancro attivo e con diagnosi di TEV possano beneficiare dei trattamenti con NAO.</p>
<p>Qualità delle Evidenze La qualità delle evidenze è stata giudicata MOLTO BASSA per i seguenti motivi</p>
<p>Qualità globale delle evidenze : MOLTO BASSA I risultati dell'utilizzo dei NAO nel trattamento del TEV in pazienti con cancro attivo si basano su uno studio RCT, condotto in aperto, e su uno studio pilota (con un numero limitato di pazienti arruolati). Inoltre alcuni aspetti clinici, in particolare relativi al sanguinamento gastrointestinale , necessitano di ulteriore definizione</p>

10. Bibliografia

1. Shen VS, Pollak EW. Fatal pulmonary embolism in cancer patients: is heparin prophylaxis justified? *South Med J* 1980; 73: 841-3.
2. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002; 100: 3484-8.
3. Prins MH, Hettiarachchi RJ, Lensing AW, et al. Newly diagnosed malignancy in patients with venous thromboembolism. Search or wait and see? *Thromb Haemost* 1997; 78: 121-5.
4. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 585-93.
5. Dvorak HF. Abnormalities of hemostasis in malignant disease. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Saltzman EW, eds. *Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice*. Philadelphia: Lippincott 1994; 1238-54.
6. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1673-82.
7. Fisher B, Costantino J, Redmond C, et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med* 1989; 320: 479-84.
8. Pritchard KI, Paterson AH, Paul NA, et al. Increased thromboembolic complications with concurrent tamoxifen and chemotherapy in a randomized trial of adjuvant therapy for women with breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Breast Cancer Site Group. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2731-7.
9. Mandalà M, Falanga A, Cremonesi M, et al. The extension of disease is associated to an increased risk of venous thromboembolism (VTE) in patients with gastrointestinal (GI) carcinoma. *Thromb Haemost* 2006; 95: 752-4.
10. Chew HK, Wun T, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006; 166: 458-64.
11. Zangari M, Anaissie E, Barlogie B, et al. Increased risk of deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving thalidomide and chemotherapy. *Blood* 2001; 98: 1614-5.
12. Desai AA, Vogelzang NJ, Rini BI, et al. A high rate of venous thromboembolism in a multi-institutional phase II trial of weekly intravenous gemcitabine with continuous infusion fluorouracil and daily thalidomide in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 1629-36.
13. Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, et al: Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *Jama* 2008; 300:2277-85.
14. Falanga A., Donati M.B. Pathogenesis of thrombosis in patients with malignancy. *Int J of Hematol* 2001; 73: 137-144.
15. Rickles F.R. and Falanga A. Molecular basis for the relationship between thrombosis and cancer. *Thomb Res* 2001; 102: V215-V224.
16. Piccioli A, Falanga A, Prandoni P. Diagnosing cancer in patients with venous thrombembolism. In: *Cancer-Associate Thrombosis: New findings in translational science, prevention and treatment*. Informa Healthcare New Yourk – London 2008. Chapter 10:151-6.
17. Carrier M, Le Gal G, Wells PS, Fergusson D, Ramsay T, Rodger MA. Systematic review: the Trousseau syndrome revisited: should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism? *Ann Intern Med*. 2008;149(5):323-333
18. Prandoni P, Casiglia E, Piccioli A, et al. The risk of cancer in patients with venous thromboembolism does not exceed that expected in the general population after the first 6 months. *J Thromb Haemost* 2010;8(5):1126-1127

19. National Clinical Guideline Centre. Venous thromboembolic diseases: the management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing. Clinical Guideline: methods, evidence and recommendations. The Royal College of Physicians (UK). Published date: June 2012
20. Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S, et al. Screening for Occult Cancer in Unprovoked Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2015;373
21. van Doormaal FF, Terpstra W, Van Der Griend R, et al. Is extensive screening for cancer in idiopathic venous thromboembolism warranted? *J Thromb Haemost*. 2011;9(1):79-84
22. Piccioli A, Bernardi E, Prandoni P. Cancer Screening in Unprovoked Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2015;373(25):2473
23. Monreal M, Lensing AW, Prins MH, et al. Screening for occult cancer in patients with acute deep vein thrombosis or pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2004; 2:876-81.
24. A. Piccioli, A. W. A. Lensing, M. H. Prins, A. Falanga Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial *J Thromb Haemost* 2004; 2:884-889.
25. Robin P, Le Roux P-Y, Planquette B, et al. Limited screening with versus without (18)F-fluorodeoxyglucose PET/CT for occult malignancy in unprovoked venous thromboembolism: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015;2045(15):1-7
26. Ryma Ihaddadene,^{1,2} Daniel J. Corsi,² Alejandro Lazo-Langner,^{3,4} Sudeep Shivakumar,^{5,6} Ryan Zarychanski,^{7,8} Vicky Tagalakakis,^{9,10} Susan Solymoss,^{11,12} Nathalie Routhier,^{13,14} James Douketis,^{15,16} Gregoire Le Gal,^{1,2,17} and Marc Carrier Risk factors predictive of occult cancer detection in patients with unprovoked venous thromboembolism. *Blood*. 2016 Apr 21; 127(16): 2035–2037
27. Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. Results of meta-analysis. *Ann Surg* 1988; 208:227-240.
28. Bergqvist D, Burmark US, Friselli J, et al. Low molecular weight heparin once daily compared with conventional low-dose heparin twice daily. A prospective double-blind multicentre trial on prevention of postoperative thrombosis. *Br J Surg* 1986; 73:204-208.
29. Bergqvist D, Matzsch T, Friselli J, et al. Low molecular weight heparin given in the evening before surgery compared with conventional low-dose heparin in the prevention of thrombosis. *Br J Surg* 1988; 75:888-891.
30. Samama M, Bernard P, Bonnardot JP, Combe-Tamzali S, Lanson Y, Tissot E. Low molecular weight heparin compared with unfractionated heparin in the prevention of postoperative thrombosis. *Br J Surg* 1988; 75:128-131.
31. Leizorovicz A, Picolet H, Peyrieux JC, Boissel JP. Prevention of postoperative deep vein thrombosis in general surgery: a multicenter double-blind study comparing two doses of logiparin and standard heparin. *Br J Surg* 1991; 78:412-416.
32. Boneu B. An international multicenter study: Clivarin in the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing general surgery. *Blood Coag Fibrinolysis* 1993; 4 (Suppl): S21-22.
33. ENOXACAN Study Group. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment. *Br J Surg* 1997; 84:1099-1103.
34. Nurmohamed MT, van Riel AM, Henkens CMA, et al. Low molecular weight heparin and compression stockings in the prevention of venous thromboembolism in neurosurgery. *Thromb Haemost* 1996; 75:223-238.
35. Agnelli G, Piovella F, Buoncristiani P, et al. Enoxaparin plus compression stockings compared with compression stockings alone in the prevention of venous thromboembolism in neurosurgery. *N Engl J Med* 1996; 339:80-85.
36. Bergqvist D, Burmark US, Flordal PA, Frisell J, Hallbook T, Hedberg M. Low molecular weight heparin started before surgery as prophylaxis against deep vein thrombosis: 2500 versus 5000 XaI units in 2070 patients. *Br J Surg* 1995; 82:496-501.
37. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:975-80.
38. Rasmussen MS, Wille-Jorgensen P, Jorgensen L, et al. on behalf of the FAME investigators. Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal surgery: a multicentric randomised open-label study *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2384-2390.
39. Lausen I, Jensen R, Jorgensen LN, et al. Incidence and prevention of deep venous thrombosis occurring late after general surgery: randomised controlled study of prolonged prophylaxis. *Eur J Surg* 1998; 164: 657-663.
40. Kakkar VV, Balibrea JL, Martínez-González J, Prandoni P; CANBESURE Study Group. Extended prophylaxis with bemiparin for the prevention of venous thromboembolism after abdominal or pelvic surgery for cancer: the CANBESURE randomized study. *J Thromb Haemost*. 2010; 8:1223-9
41. Bottaro FJ, Elizondo MC, Doti C, et al. Efficacy of extended thrombo-prophylaxis in major abdominal surgery: what does the evidence show? A meta-analysis *Thromb Haemost* 2008; 99: 1104-1111.
42. Vedovati MC, Becattini C, Rondelli F, et al. A randomized study on 1 week versus four weeks prophylaxis for venous thromboembolism after laparoscopic surgery for colorectal cancer. *Ann Surg* 2014;259:665-9

43. Saphner T, Torney DC, Gray R. Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1991; 9:286-294.
44. Paulus et al. *Blood* 2016
45. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Risk factors for chemotherapy associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer* 2005; 104: 2822-2829.
46. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008; 111: 4902-4907.
47. Mandalà M, Barni S, Prins M, et al. Acquired and inherited risk factors for developing venous thromboembolism in cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a prospective trial. *Ann Oncol* epub 2009.
48. Levine M, Hirsh J, Gent M, et al. Double blind randomised trial of very low dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet* 1994; 343:886-889.
49. Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z, Lemoine NR, Low V, Patel HK, Rustin G, Thomas M, Quigley M, Williamson RC. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS). *J Clin Oncol* 2004; 22: 1944-1948.
50. Klerk CPW, Smorenburg SM, Otten JMMB, Buller HR, on behalf of the MALT Study Group. Malignancy and low molecular weight heparin: the MALT trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2130-2135.
51. Lee AY, Rickles FR, Julian JA, et al. for the CLOT Investigators. Randomised comparison of low molecular weight heparin and cumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2123-2129.
52. Perry JR, Julian JA, Laperriere NJ. PRODIGE: a randomized placebo-controlled trial of dalteparin low molecular weight heparin (LMWH) thromboprophylaxis in patients with newly diagnosed malignant glioma. *J Thromb Haemost* 2010; June epub ahead of print.
53. Haas SK, Freund M, Heigener D. Low-molecular-weight heparin versus placebo for the prevention of venous thromboembolism in metastatic breast cancer or stage III/IV lung cancer. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2012; 18: 159-65.
54. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol* 2009; 10: 943-949.
55. Verso M et al. Prevention of venous thromboembolism in patients with advanced lung cancer receiving chemotherapy: a combined analysis of the Protecht and TOPIC II studies. *J thromb Haemost* 2010;8:1649-51
56. Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, et al. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N Engl J Med*. 2012; 366: 601-9.
57. Di Nisio M, Porreca E, Ferrante N, et al. Primary **prophylaxis** for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012
58. Ben Aharon I, Stemmer SM, Leibovici L et al. Low molecular weight heparin (LMWH) for primary thromboprophylaxis in patients with solid malignancies: systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol* 2014; 53:1230-7
59. Larocca A, Cavallo F, Bringhen S et al Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood*-2012;119:933-9
60. Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, et al. Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol* 2011;10;29:986-93
61. Bern MM, Lokich JJ, Wallach SR, et al. Very low doses of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters. A randomised prospective trial. *Ann Intern Med* 1990; 112:423-428.
62. Monreal M, Alastrue A, Rull M, et al. Upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients with venous access devices — prophylaxis with a low molecular weight heparin (fragmin). *Thromb Haemost* 1996; 75:251-253.
63. Karthaus M, Kretzschmar A, Kroning H, et al. Dalteparin for the prevention of catheter related complications in cancer patients with central venous catheters; final results of a double blind, placebo controlled phase III trial. *Ann Oncol* 2006; 17: 289-296.
64. Couban S, Goodyear M, Burnell M, et al. A randomized double-blind placebo controlled study of low dose warfarin for the prevention of symptomatic central venous catheter-associated thrombosis in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4063-4069.
65. Heaton DC, Han DY, Inder A. Minidose (1 mg) warfarin as prophylaxis for central vein catheter thrombosis. *Intern Med J* 2002; 32:84-88.
66. Verso M, Agnelli G, Bertoglio S, et al. Enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism associate with central vein catheter: a double-blind, placebo controlled, randomised study in cancer patients. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4057-4062.

67. D'Ambrosio L, Aglietta M, Grignani G. Anticoagulation for central venous catheters in patients with cancer. *N Engl J Med* 2014; 371:1362-3
68. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 1999; 341: 793-800.
69. Verso M et al. Enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism associated with central vein catheter: a double blind, placebo controlled, randomized study in cancer patients. *J Clin Oncol* 2005;23:4057-62.
70. Lervau -Denes S, Lacroix P, Maubon A, et al. prophylaxis of catheter related deep vein thrombosis bin cancer patients with low dose warfarin, low molecular weight heparin, or control: a randomized, controlled, phase III study *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; 72 (1):65-73
71. Chopra V, Anand S, Hickner A, et al. Risk of venous thromboembolism associated with Peripherally inserted central catheters: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2013; 382:311-25
72. Leizorovich A, Cohen AT, Turpie G et al. PREVENT medical thromboprophylaxis study group. Randomised placebo controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004; 110: 874-879.
73. Cohen AT, Davidson BL, Gallus A, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *Br Med J* 2006; 332: 325-329.
74. Haas S, Shewllong SM, Tebbe U, et al. Heparin based prophylaxis to prevent venous thromboembolic events and death in patients with cancer: a subgroup analysis of CERTIFY. *BMC* 2011;11:316
75. Hull R, Schellong SM, Tapson VF, et al. Extended duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recent reduced mobility: the EXCLAIM study. *J Thromb Haemost* 2007; 5: OS001.
76. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, Monreal M, Samama MM, Nicol P, Vicaut E, Turpie AG, Yusen RD; EXCLAIM study. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2010 Jul 6;153(1):8-18
77. Carrier M, Khorana AA, Moretto P, et al. Lack of evidence to support thromboprophylaxis in hospitalized medical patients with cancer. *Am J Med* 2014; 127:82-6
78. Barbar S, Rossetto V, Prandoni P. Thromboprophylaxis in medical inpatients with cancer. *Am J Med* 2014;127:10-11
79. Levine M, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of low molecular weight heparin administered at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334:677-681.
80. Koopman MMW, Prandoni P, Piovella F, et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low molecular weight heparin administered at home. *N Engl J Med* 1996; 334:682-687.
81. The Columbus Investigators. Low molecular weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997; 337:657-662.
82. Hutten BA, Prins MH, Gent M, et al. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalised ratio. *J Clin Oncol* 2000; 18:3078-3083.
83. Lee A.Y.Y., Levin M, R.I. Baker, 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: 146-153.
84. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al. Comparison of low-molecular-weight-heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1729-1735.
85. Lee et al *JAMA* 2015
86. Francis CW, Kessier M, 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: 1028-35
87. Carrier M, Le Gal G, Cho R, et al. Dose escalation of low molecular weight heparin to manage recurrent venous thromboembolic events despite systemic anticoagulation in cancer patients. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 760-765.
88. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338:409-415.
89. Khorana AA, Connolly GC: Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin*
90. Velander AJ, DeAngelis LM, Navi BB. Intracranial hemorrhage in patients with cancer *Curr Atheroscler Rep.* 2012;14(4):373-8
91. Zacharski LR, Ornstein DL. Heparin and cancer. *Thromb Haemost* 1998; 80: 10-23.
92. Smorenburg SM, Vink R, Otten HM, Swaneveld F, Buller HR. The effects of vitamin K-antagonists on survival of patients with malignancy: a systematic analysis. *Thromb Haemost* 2001; 86: 1586-1587.
93. Smorenburg SM, Hettiarachchi RJ, VinkR, Buller HR. The effects of unfractionated heparin on survival in patients with malignancy: a systematic review. *Thromb Haemost* 1999; 82: 947-952.

94. Hettiarachchi RJ, Smorenburg SM, Ginsberg J, Levine M, Prins MH, Buller HR. Do heparins do more than just treat thrombosis? The influence of heparins on cancer spread. *Thromb Haemost* 1999; 82: 947-52.
95. Altinbas M, Coskun HS, Er O, Ozkan M, Eser B, Unal A, Cetin M, Soyuer S. A randomized clinical trial of combination chemotherapy with and without low molecular heparin in small cell lung cancer. *J Thromb Haemost* 2004.
96. van Doormaal FF, Di Nisio M, Otten HM, Richel DJ, Prins M, Buller HR Randomized trial of the effect of the low molecular weight heparin nadroparin on survival in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2011 May 20;29(15):2071-6
97. Prins et al., *Lancet Haematol* 2014; Schulman et al., *Thromb Haemost* 2015; Agnelli et al., *JTH* 2015; Vedovati et al., *Chest* 2015
98. Van ES Edoxaban for treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. Rationale and design of the Hokusai VTE-cancer study *Thromb Haemost*. 2015 Nov 25;114(6):1268-76
99. Levine et al. *J Thromb Haemost* 2012
100. Short NJ & Connors JM. New oral anticoagulants and the cancer patient. *TheOncologist* 2014;19:82–93.



Appendice 1



QUESTION

Should DOACs vs. low molecular weight heparin be used for patients with cancer with venous thromboembolism?	
Population:	patients with cancer with venous thromboembolism
Intervention:	DOACs
Comparison:	low molecular weight heparin
Main outcomes:	Recurrent VTE; Quality of life; Major bleeding; Renal failure; Pharmacological interaction;
Setting:	inpatients
Perspective:	
Background:	
Conflict of interests:	

ASSESSMENT

Problem Is the problem a priority?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		Treatment of VTE recurrence in cancer patients is a challenge. Patients with cancer treated with LMWH for secondary prevention of VTE have a high risk of recurrent VTE and bleeding complications during anticoagulant treatment. In the oncologic setting, appear crucial to explore if an anticoagulant treatment with DOACs could have a better net clinical benefit in comparison with LMWH. In addition, the opportunity of a long-term treatment of VTE with oral anticoagulant could provide an improvement of the treatment adherence and persistence in cancer patient.
Desirable Effects How substantial are the desirable anticipated effects?		

Judgement	Research evidence						Additional considerations	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ● Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know 	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N_e of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	DOACs (edoxaban and rivaroxaban) shown a not inferior efficacy outcomes in comparison to subcutaneous LMWH (dalteparin). No data concerning quality of patients' life are actually available.	
		Risk with low molecular weight heparin	Risk with DOACs					
	Recurrent VTE	Study population		RR 0.62 (0.44 to 0.88)	1479 (2 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,c,d,e,f,g}		
		11 per 100	7 per 100 (5 to 9)					
	Quality of life - not reported	-	-	-	-	-		
	Major bleeding	Study population		RR 1.75 (1.10 to 2.77)	1452 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{b,c,d,f,g}		
		4 per 100	6 per 100 (4 to 10)					
Renal failure	Study population		RR 8.03 (0.43 to 151.53)	1046 (1 RCT) ^h	⊕⊕○○ LOW ^{c,d,g,i}			
	0 per 100	0 per 100 (0 to 0)						
Pharmacological interaction - not reported	-	-	-	-	-			
<p>I²= 37%</p> <p>Low number of events</p> <p>DOACs were edoxaban in the Hokusai trial and rivaroxaban in SELECT-D trial. In the Hokusai trial edoxaban was started after a course of therapeutic-dose low-molecular-weight heparin was given subcutaneously for at least 5 days.</p> <p>Colorectal cancer was the primary in approximately 25% of patients in the SELECT-D trial. Lung and colorectal cancer were the most representative primary tumours in the Hokusai trial.</p> <p>Different follow-up between studies: in Hokusai trial, recurrent VTE was measured at 12 months, in SELECT-D at 6 months. For this reason we decided to downgrade the quality of the evidence by one level for infirctness</p> <p>We decided to downgrade for high risk of performance and detection bias.</p> <p>Some concerns rised even due to the lack of information on allocation concealment in the Hokusai trial and lost to follow-up patients in SELECT-D trial.</p> <p>Hokusai VTE Cancer trial</p> <p>Very low number of events</p>								
Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?								
Judgement	Research evidence						Additional	

							considerations
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments	Both Hokusai VTE Cancer and the Select-D trials documented an increased risk of major bleeding in cancer patients who received DOACs in comparison to those treated with LMWH, in particular in patients with gastrointestinal cancer. No data concerning pharmacological interactions are actually available.
	Risk with low molecular weight heparin	Risk with DOACs					
Recurrent VTE	Study population		RR 0.62 (0.44 to 0.88)	1479 (2 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,c,d,e,f,g}		
	11 per 100	7 per 100 (5 to 9)					
Quality of life - not reported	-	-	-	-	-		
Major bleeding	Study population		RR 1.75 (1.10 to 2.77)	1452 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{b,c,d,f,g}		
	4 per 100	6 per 100 (4 to 10)					
Renal failure	Study population		RR 8.03 (0.43 to 151.53)	1046 (1 RCT) ^h	⊕⊕○○ LOW ^{c,d,g,i}		
	0 per 100	0 per 100 (0 to 0)					
Pharmacological interaction - not reported	-	-	-	-	-		
<p>I²= 37%</p> <p>Low number of events</p> <p>DOACs were edoxaban in the Hokusai trial and rivaroxaban in SELECT-D trial. In the Hokusai trial edoxaban was started after a course of therapeutic-dose low-molecular-weight heparin was given subcutaneously for at least 5 days.</p> <p>Colorectal cancer was the primary in approximately 25% of patients in the SELECT-D trial. Lung and colorectal cancer were the most representative primary tumours in the Hokusai trial.</p> <p>Different follow-up between studies: in Hokusai trial, recurrent VTE was measured at 12 months, in SELECT-D at 6 months. For this reason we decided to downgrade the quality of the evidence by one level for infiractness</p> <p>We decided to downgrade for high risk of performance and detection bias.</p> <p>Some concerns rised even due to the lack of information on allocation concealment in the Hokusai trial and lost to follow-up patients in SELECT-D trial.</p> <p>Hokusai VTE Cancer trial</p> <p>Very low number of events</p>							
<p>Certainty of evidence</p> <p>What is the overall certainty of the evidence of effects?</p>							
Judgement	Research evidence					Additional considerations	

<ul style="list-style-type: none"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>See table of evidence above</p>	<p>The overall quality of the evidence was VERY LOW for the following limitations: The high risk of performance and detection bias due to the lack of information on allocation concealment in the Hokusai trial and lost to follow-up patients in SELECT-D trial. The heterogeneity of cancer types enrolled in the two studies: Lung and colorectal cancer were the most representative primary tumours in the trials. Different therapeutic approaches between two evaluated DOACs Different follow-up between studies.</p>
<p>Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?</p>		
<p>Judgement</p>	<p>Research evidence</p>	<p>Additional considerations</p>
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ● Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 	<p>no evidence found</p>	<p>All outcome results were considered imprecise because of the low/very low number of events in composite endpoints, in particular for SELECT-D trial.</p>
<p>Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?</p>		
<p>Judgement</p>	<p>Research evidence</p>	<p>Additional considerations</p>

<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ● Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know 	<p>See table of evidence above</p>	<p>DOACs (edoxaban and rivaroxaban) and subcutaneous LMWH results in similar effects in term of net clinical benefit.</p>
<p>Equity What would be the impact on health equity?</p>		
<p>Judgement</p>	<p>Research evidence</p>	<p>Additional considerations</p>
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduced ○ Probably reduced ● Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know 	<p>no evidence found</p>	
<p>Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?</p>		
<p>Judgement</p>	<p>Research evidence</p>	<p>Additional considerations</p>
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know 	<p>no evidence found</p>	<p>The oral administration of DOACs in comparison to daily injection of LMWHs could improve the treatment adherence and persistence, in most of cancer patients.</p>
<p>Feasibility Is the intervention feasible to implement?</p>		
<p>Judgement</p>	<p>Research evidence</p>	<p>Additional considerations</p>
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no 	<p>no evidence found</p>	<p>The results of Hokusai VTE cancer and SELECT-D provide evidence that DOACs represent an effective</p>

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		<p>alternative to LMWH for the treatment of recurrent VTE in cancer patients. However, the observed increase in bleeding in the DOAC arms of the published studies underscores the need for further studies evaluating other DOACs or DOAC regimens in the treatment of cancer-associated VTE.</p>
--	--	--

SUMMARY OF JUDGEMENTS

Judgement							
Problem	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Desirable Effects	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
Undesirable Effects	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
Certainty of evidence	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Values	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
Balance of effects	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
Equity	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
Acceptability	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Feasibility	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TYPE OF RECOMMENDATION

<p>Strong recommendation against the intervention</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> 	<p>Conditional recommendation against the intervention</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> 	<p>Conditional recommendation for the intervention</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> 	<p>Strong recommendation for the intervention</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/>
---	--	---	---