



Associazione Italiana di Oncologia Medica

# Linee guida TROMBOEMBOLISMO VENOSO NEI PAZIENTI CON TUMORI SOLIDI

**Edizione 2019**  
Aggiornata a ottobre 2019

In collaborazione con




<b>Coordinatore</b>	Mario Mandala		Unità Melanoma, Oncologia Medica ASST Papa Giovanni XXIII
<b>Segretario</b>	Maria Cristina Petrella		Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi
<b>Estensori</b>	Anna Falanga	SISET	Immunoematologia e Medicina Trasfusionale – Università Milano Bicocca e Ospedale Papa Giovanni XXIII Bergamo
	Marcello Di Nisio		Dipartimento di Medicina e Scienze dell’Invecchiamento, Università G.D’Annunzio, Chieti
	Iris Parrini		Divisione di Cardiologia, Ospedale Mauriziano, Torino
	Cecilia Becattini		Medicina Interna Cardiovascolare , Università di Perugia
<b>Revisori</b>	Augusto B. Federici	SIE	Professore Associato di Ematologia Università degli Studi di Milano Direttore della Struttura Complessa (SC) di Ematologia e Medicina Trasfusionale Ospedale L. Sacco e Polo Universitario ASST Fatebenefratelli
	Anna Maria Ierardi	SIRM	Radiologia Diagnostica e Interventistica, ASST Santi Paolo e Carlo, Presidio San Paolo, Milano
	Valter Ageno		Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi dell’Insubria– Varese
	Roberto Labianca		Dipartimento di Oncologia ed Ematologia, ASST Papa Giovanni XXIII – Bergamo
	Irma Bisceglia	ANMCO	Ambulatorio di Cardioncologia, Servizi Cardiologici Integrati A.O.S. CAMILLO-FORLANINI, ROMA
	Andrea Antonuzzo		UO Oncologia Medica 1 ssn, Polo oncologico Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana
	Sandro Barni		Primario Emerito di oncologia, ASST BG Ovest, Ospedale di Treviglio
	Davide Imberti	SISET	Direttore Unità Operativa Complessa di Medicina Interna, Centro Emostasi e Trombosi, Ospedale Civile di Piacenza
	Antonella Delogu		Infermiera presso Ospedale Giovanni Paolo II - Olbia

## 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>B</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.	<b>Positiva debole</b>

### (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*

<b>A</b>	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>B</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+
<b>C</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 2++
<b>D</b>	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
<b>ALTA</b>	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)	<b>Positiva forte</b>

**(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
<b>Positiva Forte</b>	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx <b>dovrebbe</b> 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)
<b>Positiva Debole</b>	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx <b>può</b> 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
<b>Negativa Debole</b>	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l’intervento xxx <b>non dovrebbe</b> 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)
<b>Negativa Forte</b>	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l’intervento xxx <b>non deve</b> 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](http://www.aiom.it)

SIGN= Scottish Intercollegiate Guidelines Network

GRADE= Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

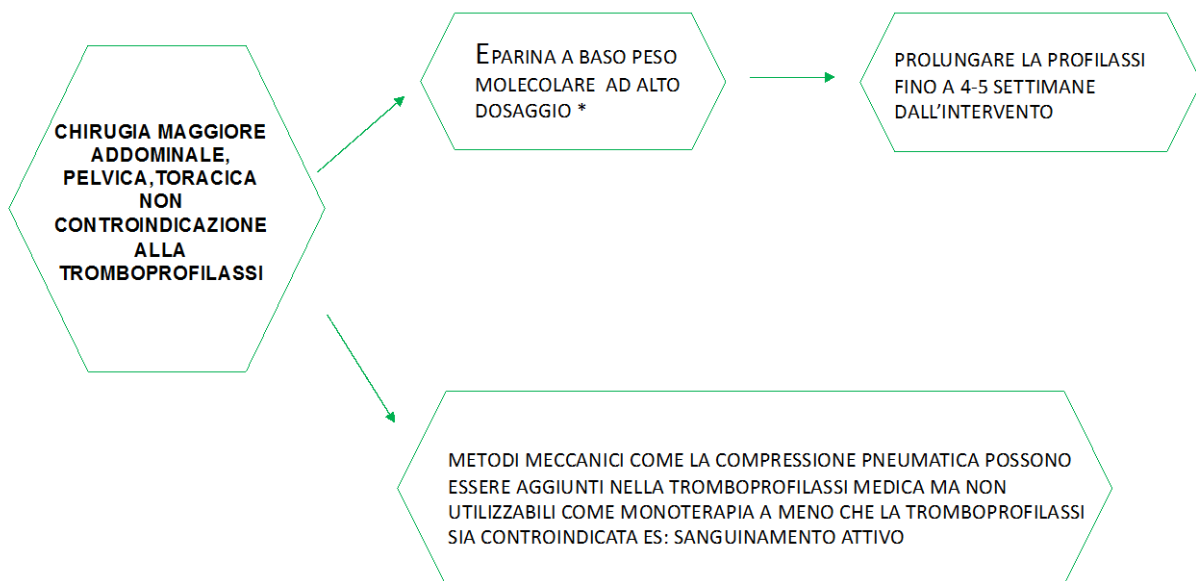
Le informazioni complete relative al processo GRADE sono riportate nel capitolo successivo a quello delle FIGURE.

## Indice

1. Figure.....	7
2. Epidemiologia .....	11
3. Patogenesi.....	12
4. Tromboembolismo venoso idiopatico. Screening per cancro occulto nei pazienti con tromboembolismo venoso idiopatico.....	13
5. Profilassi antitrombotica nei pazienti con cancro .....	14
5.1 Profilassi della trombosi postoperatoria.....	14
5.2 Profilassi della trombosi in corso di chemioterapia e ormonoterapia .....	16
5.3 Profilassi delle trombosi da catetere.....	20
5.4 Profilassi nel paziente ospedalizzato per evento medico acuto .....	21
6. Terapia del tromboembolismo venoso .....	22
6.1. Terapia iniziale.....	22
6.2. Terapia del TEV nel medio -lungo termine .....	24
6.3 Durata del trattamento anticoagulante nei pazienti neoplastici con TEV .....	30
6.4 Terapia del TEV ricorrente .....	32
7. Tumori cerebrali primitivi o metastasi cerebrali: trattamento del TEV .....	35
8. L'utilizzo degli anticoagulanti nel paziente neoplastico può influenzare la prognosi della malattia ? .....	35
9. Bibliografia .....	36
Appendice 1 .....	43

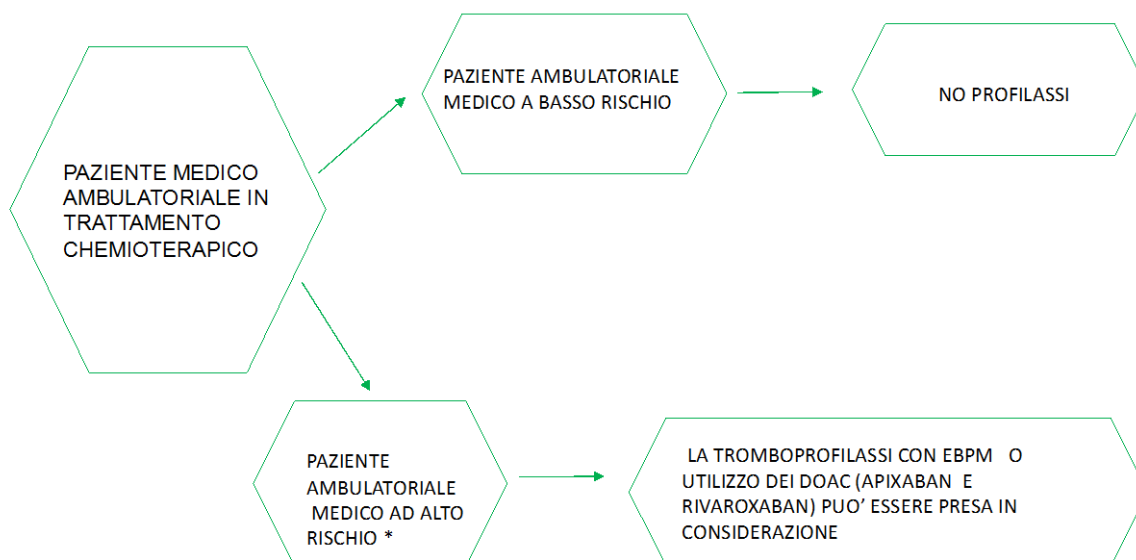
## 1. Figure

**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**



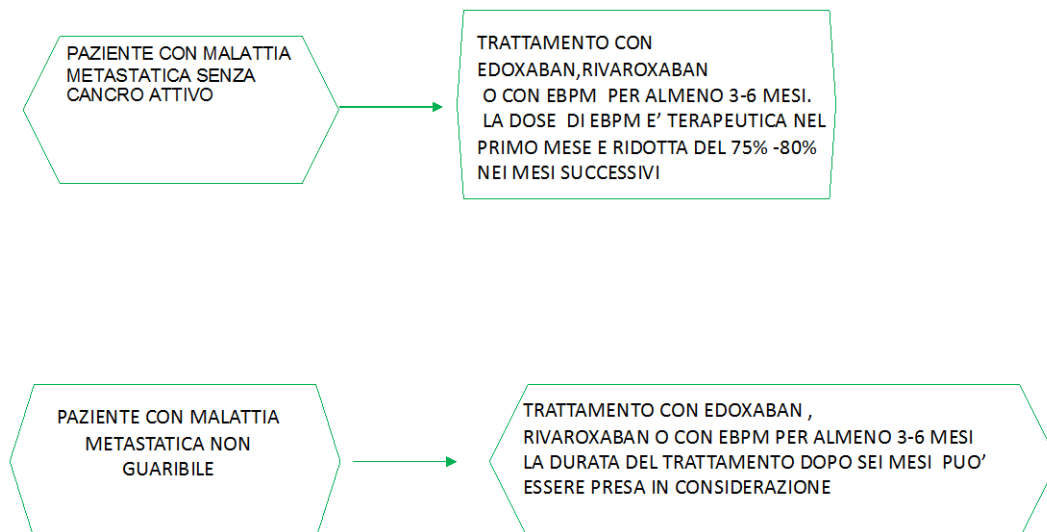
\*Alto rischio: in accordo allo score di Khorana, in pazienti con pregressa trombosi idiopatica  
EBPM: eparina a basso peso molecolare



**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 3**



## DISORDINI TROMBOEMBOLICI E CANCRO EPIDEMIOLOGIA E PATOGENESI

### 2. Epidemiologia

Numerose evidenze supportano la correlazione tra cancro e trombosi:

1) 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), 2) il rischio di recidiva della trombosi è più elevato nei pazienti con cancro rispetto ai pazienti senza cancro (2); 3) infine nella popolazione generale, i pazienti con una trombosi 'idiopatica' hanno un aumentato rischio di sviluppare una neoplasia fino ad un anno dopo l'evento tromboembolico (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 alterazioni dei test di laboratorio dell'emostasi sono presenti in circa il 90% dei pazienti (5), mentre l'1-15% di loro sviluppa una trombosi sintomatica, che può variare dalla TVP, 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 (4).

I primi dati clinici relativi all'incidenza del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti affetti da tumori solidi 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 di TEV 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 riportata varia dall'1 al 10%; l'incidenza è risultata maggiore nelle donne in post-menopausa, soprattutto se trattate con chemioterapia e ormonoterapia concomitante (8). Indipendentemente dalla neoplasia di base, la maggioranza delle pazienti sviluppa un TEV durante la terapia sistemica, sia ormono che chemioterapica (9). I pazienti con neoplasia del tratto gastrointestinale, del polmone, o affetti da gliomi maligni hanno un'elevata incidenza di TEV (10-30%), così come i pazienti con neoplasie onco-ematologiche: il 10% dei pazienti con linfoma di Hodgkin o non-Hodgkin sviluppa 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). 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 del TEV nei tumori solidi rientrano nella cosiddetta triade di Virchow, che include: 1) alterazioni dell'emostasi, 2) alterazioni della parete vasale e 3) la stasi ematica. A questi vanno aggiunte le alterazioni qualitative e quantitative 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 tissutale, che è espressa costitutivamente da queste cellule e che forma un complesso con il fattore VII per attivare la cascata coagulativa; e 2) il "cancer procoagulant", 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 (14, 15).

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, in queste cellule, l'espressione di un fenotipo procoagulante. 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 markers circolanti di attivazione della coagulazione. 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 della maggior parte 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 le neoplasie solide, facendo il punto sulle acquisizioni ad oggi trasferibili nella pratica clinica, limitatamente ai seguenti aspetti:

1. Screening per cancro occulto nei pazienti con TEV idiopatico.
2. Profilassi del TEV nei pazienti neoplastici sottoposti ad interventi chirurgici, ospedalizzati per una problematica medica acuta o sottoposti a chemioterapia o ormonoterapia.
3. Terapia del TEV nei pazienti con tumori solidi .
4. Impatto sulla prognosi della terapia anticoagulante

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

Una valutazione complessiva degli studi comparsi in letteratura nelle decadi passate, ha evidenziato come il rischio di neoplasie maligne occulte nel follow-up di pazienti con TEV idiopatico sia maggiore rispetto a quello evidenziato in pazienti con TEV secondario (16). Il rischio di neoplasia occulta nei pazienti con TEV idiopatico risulta compreso tra il 2% ed il 10%; questa variabilità deriva dalla differenza in età media nella popolazione oggetto dei vari studi e dal diverso periodo di osservazione dei pazienti (16-18).

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

Oggi giorno l'utilità e l'estensione di uno screening atto ad evidenziare eventuali neoplasie occulte è oggetto di ampio dibattito in quanto 1) non è stato definitivamente dimostrato quale sia il suo impatto sulla mortalità cancro correlata e 2) non vi è accordo su quale sia lo screening ideale da adottare.

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

Una opzione di orientamento diverso rispetto a tale condotta sembra essere suggerita da due studi pubblicati nella decade passata che hanno evidenziato come uno screening estensivo, effettuato al momento della diagnosi di TEV idiopatico, aumenti in maniera sensibile la diagnosi di cancro occulto nei pazienti con TEV idiopatico (20)

Infatti lo studio prospettico condotto da Monreal e coll. ha evidenziato come, l'aggiunta di una ecografia addomino-pelvica e di alcuni marker tumorali ad uno screening routinario iniziale, siano in grado di evidenziare circa il 50% delle neoplasie occulte (20,21).

Lo studio prospettico randomizzato denominato SOMIT 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. Lo studio ha documentato un miglioramento della diagnosi di cancro occulto nei pazienti sottoposti ad uno screening estensivo (22).

In un recente studio multicentrico condotto da Robin e coll, pazienti con TEV idiopatico sono stati randomizzati ad eseguire uno screening limitato (esame obiettivo accurato, esami ematochimici di routine ed RX torace) oppure sottoposti alla stessa strategia limitata cui è stata associata una TC/PET. Questi autori hanno documentato come il numero di neoplasie che si sono evidenziate durante i 24 mesi di follow-up nei 186 pazienti 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) (23)

Recentemente lo studio SOME (20), lo studio Trousseau (24) e lo studio D'Acquapendente (25) 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.

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, qualora non siano stati già eseguiti entro un anno dall'osservazione. Questa strategia sembra raggiungere gli stessi obiettivi diagnostici che si possono conseguire con indagini più sofisticate e più costose quali la TAC e la TC/PET.

Inoltre, tra i pazienti con TEV idiopatico, particolare attenzione dovrebbe essere riservata ai pazienti  $\geq 60$  anni, ai pazienti con precedenti episodi di TEV anche secondario ed ai pazienti fumatori (26)

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	Nei pazienti con TEV idiopatico, si sconsiglia l'utilizzo sistematico di uno screening estensivo per neoplasia (26)	Negativa debole

\*Opinione espressa dal panel

## 5. Profilassi antitrombotica nei pazienti con cancro

1. Profilassi del TEV postoperatorio
2. Profilassi del TEV in corso di chemioterapia e ormonoterapia
3. Profilassi delle trombosi da catetere
4. Profilassi del TEV 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 profilassi con anticoagulanti?**

Studi clinici hanno dimostrato che i pazienti con cancro sottoposti ad intervento chirurgico presentano un rischio di sviluppare un TEV doppio rispetto ai pazienti non oncologici (37% VS 20%), con un rischio di EP fatale che è circa quadruplicato (27).

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. Diversi studi, sebbene non disegnati ad hoc per pazienti sottoposti a chirurgia oncologica, suggeriscono una pari efficacia delle EBPM rispetto alla ENF nella profilassi perioperatoria [28-32]. Questi risultati sono stati confermati da uno studio randomizzato, multicentrico, disegnato per confrontare l'efficacia e la sicurezza della EBPM enoxaparina (40 mg/die) versus ENF (a basse dosi), nella profilassi del TEV in chirurgia oncologica addominale o pelvica in elezione (33). L'incidenza di TEV (TVP alla flebografia e/o EP clinicamente manifesta) è stata del 18.2% nei pazienti in profilassi con ENF rispetto al 14.7% nel gruppo in profilassi con enoxaparina, indicando una sovrapponibilità dei due trattamenti (OR 0.78, 95% CI 0.51-1.19). Anche la sicurezza, valutata in termini di complicanze emorragiche, è risultata sovrapponibile fra i due gruppi di trattamento. Inoltre, 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.

Sulla base delle evidenze scientifiche le EBPM sono oggi sempre più utilizzate rispetto alla ENF in questa indicazione e rappresentano la prima linea di terapia, anche in considerazione della maggiore

maneggevolezza legata alla mono somministrazione giornaliera, il profilo farmacologico più favorevole e la minore associazione con la trombocitopenia da eparina. Ad oggi non vi sono dati circa l'efficacia dei anticoagulanti orali diretti (DOAC) nella profilassi antitrombotica in chirurgia oncologica.

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 EBPM, ENF, Fondaparinux. L'EBPM è attualmente la prima scelta terapeutica (33)	Positiva forte

**Quesito 2 Nei pazienti sottoposti a chirurgia oncologica maggiore quale dose di EBPM deve essere utilizzata nella profilassi perioperatoria?**

Uno studio multicentrico, prospettico, randomizzato in doppio cieco [36] ha confrontato 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). L'incidenza di trombosi nei pazienti sottoposti a chirurgia oncologica (il 65% della popolazione) era del 14.9% con la dose 2500 UI/die rispetto all'8.5% con la dose 5000 UI/die (IC 95% della differenza 2.1-8.9,  $p < 0.001$ ). L'incidenza di complicanze emorragiche è risultata simile con le due dosi di eparina, sebbene le emorragie maggiori fossero numericamente più frequenti nei pazienti randomizzati a ricevere 5000 UI vs 2500UI di dalteparina. Questo studio ha dimostrato che i pazienti oncologici necessitano di una profilassi con dosaggio elevato di EBPM.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	In pazienti sottoposti a chirurgia oncologica maggiore, si raccomanda l'uso dei dosaggi più elevati di EBPM (36)	Positiva forte

**Quesito 3: Nei pazienti sottoposti a chirurgia oncologica maggiore deve essere presa in considerazione una profilassi prolungata per ridurre il rischio tromboembolico?**

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.

In pazienti sottoposti a chirurgia oncologica maggiore, l'incidenza di TVP post-operatoria confermata con flebografia viene molto ridotta estendendo la profilassi dopo la dimissione ospedaliera. Lo studio ENOXACAN II 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, ha dimostrato che la profilassi con enoxaparina (40 mg sottocute) per quattro settimane è più efficace nel ridurre il TEV

postoperatorio rispetto alla somministrazione per una sola settimana dopo un intervento di chirurgia oncologica maggiore (12% vs 4.8%, RR 60% 95% IC 10-82%); il vantaggio si è mantenuto nei tre mesi successivi all'intervento (37). Tali dati sono stati confermati da uno studio analogo, 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 che dopo aver ricevuto 3500 UI di bemiparina per via sottocutanea una volta al giorno per 8 giorni, sono stati randomizzati a bemiparina o placebo per altri 20 giorni. E' stata quindi eseguita la venografia al ventesimo giorno. La profilassi prolungata non ha ridotto significativamente l'incidenza dell'end-point primario di efficacia (TVP sintomatica o asintomatica, EP non fatale e morte per qualsiasi causa) rispetto alla profilassi per 8 giorni (RRR 24.4%, IC 95% 23.7-53.8). Tuttavia, l'incidenza di episodi tromboembolici maggiori (TVP prossimale, EP non fatale o morti correlate al TEV) era statisticamente minore nei pazienti randomizzati a ricevere profilassi prolungata rispetto alla profilassi breve sia durante il periodo di trattamento in doppio cieco che durante il follow-up (4.6% vs 1.2% nel gruppo trattato con placebo e bemiparina rispettivamente, RRR 73.6%, 95% IC 6.6-92.5%). Non vi era differenza nel sanguinamento maggiore e minore (40).

Recentemente Bottaro e colleghi hanno presentato i dati di una metanalisi degli studi finora pubblicati (41). I dati disponibili dimostrano che una profilassi per 4-5 settimane sia in grado di ridurre l'incidenza di TVP del 53% (dal 12.6% al 5.9%), mentre l'incidenza di TVP 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 sovrapponibile. Un recente studio randomizzato ha confrontato una settimana versus quattro settimane di profilassi 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). Tuttavia, in quasi la totalità dei pazienti, le complicanze tromboemboliche erano costituite da TVP distali asintomatiche.

Sulla base dei dati disponibili, la profilassi prolungata è candidata a costituire un nuovo standard in questo tipo di chirurgia. Studi ulteriori dovranno stabilire se questo sia il regime ottimale di profilassi anche dopo interventi effettuati con tecniche mini-invasive (laparoscopia) e se i farmaci anticoagulanti orali potranno sostituire l'eparina nella profilassi estesa.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Alta	Nei pazienti sottoposti a chirurgia oncologica maggiore, si raccomanda la profilassi con EBPM per 7-10 giorni dopo l'intervento (37,38)	Positiva Forte
Alta	Nei pazienti sottoposti a chirurgia oncologica maggiore, si raccomanda di estendere la profilassi con EBPM fino a 4 settimane dopo l'intervento in presenza di fattori di rischio associati (allettamento prolungato, precedente TEV, obesità, ecc) (40)	Positiva Forte

## PAZIENTE AMBULATORIALE

### 5.2 Profilassi della trombosi in corso di chemioterapia e ormonoterapia

**Quesito 4: La profilassi antitrombotica deve essere considerata in tutti i pazienti ambulatoriali che ricevono un trattamento chemioterapico?**

La chemioterapia può aumentare il rischio tromboembolico attraverso almeno tre meccanismi (14):

1) danno acuto sulla parete vasale come può avvenire con la bleomicina, la carmustina e gli alcaloidi della vinca; 2) danno ritardato sull'integrità dell'endotelio vasale (adriamicina); 3) riduzione delle proteine regolatrici del processo coagulativo, come la diminuzione dei livelli di proteina C ed S associata alla



chemioterapia secondo lo schema CMF (Ciclofosfamida, 5-Fluorouracile, Methotrexate), o la riduzione dei livelli di antitrombina III associata al trattamento con L-Asparaginasi.

Le terapie farmacologiche antitumorali come la chemioterapia tradizionale, la terapia ormonale, la terapia antiangiogenica e i farmaci biologici sono associati ad un'elevata incidenza di TEV (43).

Le evidenze più significative sull'associazione chemioterapia e TEV sono scaturite da studi in pazienti con tumore della mammella nelle quali la terapia ormonale con tamoxifene, la chemioterapia, la terapia combinata (chemioterapia + tamoxifene), lo stadio della malattia e lo stato menopausale, si associano all'incidenza del TEV. Tale incidenza è valutabile tra il 5% e il 17%, a seconda dello stadio della malattia e del tipo di terapia. Il rischio di TEV durante la chemioterapia e nel primo mese dopo la sospensione è rispettivamente di 10.8 e 8.4 volte superiore rispetto a quello di donne non sottoposte a chemioterapia. Tale rischio rimane 5 volte più elevato anche dopo i tre mesi. Diversamente, l'uso di inibitori delle aromatasi, rispetto al tamoxifene, non sembra associato ad una maggiore incidenza del TEV (44). Un rischio particolarmente elevato è stato riscontrato nei pazienti con malattia metastatica sottoposti a chemioterapia (45).

I primi studi randomizzati che hanno valutato il ruolo della profilassi primaria antitrombotica hanno incluso pazienti non selezionati sulla base del rischio tromboembolico. Uno studio prospettico randomizzato, ha dimostrato negli anni '90 l'efficacia della Warfarina a basse dosi (range INR tra 1.3 e 1.9) nel ridurre significativamente il rischio di TEV in pazienti affette da carcinoma mammario metastatico in corso di chemioterapia (4.4% vs 0.6% senza e con profilassi, rispettivamente) (46). Tuttavia la profilassi con warfarina è di difficile implementazione nella pratica clinica e tale schema non è stato mai adottato nella attività routinaria. Successivamente, lo studio PRODIGE ha valutato l'efficacia di dalteparina in pazienti con glioblastoma cerebrale in stadio 3 e 4 (47). I pazienti inclusi in questo studio avevano ricevuto il trattamento chemioterapico nei 6-12 mesi successivi alla exeresi chirurgica del tumore. L'incidenza di TEV è risultata pari all'11% nei pazienti trattati con EBPM e al 17% nei pazienti con placebo, con un aumento dei sanguinamenti intracranici nei pazienti trattati con EBPM. Lo studio è stato interrotto precocemente per difficoltà di arruolamento. Nei due studi "TOPIC I" e "TOPIC II" l'efficacia della EBPM certoparina è stata valutata in corso di chemio e radioterapia in pazienti affetti, rispettivamente da carcinoma della mammella e carcinoma del polmone non a piccole cellule in fase localmente avanzata o metastatica, (48). Lo studio TOPIC 1 è stato interrotto dopo un'analisi ad interim, che non dimostrava un vantaggio della profilassi rispetto al placebo. Lo studio TOPIC II ha ottenuto risultati sovrapponibili al precedente, inclusa la bassa incidenza globale di eventi (intorno al 4%).

Lo studio "PROTECHT" ha randomizzato i pazienti con tumore localmente avanzato o metastatico del polmone, mammella, tratto gastroenterico, ovaio o testa-collo, trattati con chemioterapia, a ricevere nadroparina 3800 UI/die s.c. vs placebo. Lo studio ha documentato una riduzione del 50% (dal 4% al 2%) dell'incidenza composita di TEV e di trombosi arteriose nel braccio trattato con nadroparina 3800 UI/die s.c. per 4 mesi. (49) La riduzione degli eventi è stata particolarmente rilevante nei pazienti affetti da carcinoma del polmone (8.8% versus 3.5%). Un'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 EBPM (50). Lo studio prospettico randomizzato in doppio cieco SAVE-ONCO ha dimostrato l'efficacia della EBPM semuloparina (20 mg al giorno s.c.) rispetto a placebo nella prevenzione del TEV in pazienti con cancro localmente avanzato o metastatico in corso di chemioterapia (1.2% vs 3.4%) (51). L'incidenza di sanguinamento clinicamente rilevante è stata rispettivamente del 2.8% e del 2.0% e quella di sanguinamenti maggiori del 1.2% vs 1.1%.

In conclusione, questi primi studi hanno portato interessanti evidenze in merito al ruolo della profilassi antitrombotica in pazienti oncologici in chemioterapia. La meta-analisi di questo primo gruppo di studi ha dimostrato che la profilassi con EBPM riduce significativamente il rischio di TEV sintomatico (RR 0.54, IC 95% 0.38-0.75) (52). Tuttavia, l'incidenza di eventi osservata nei gruppi di controllo era bassa e la riduzione del rischio assoluto era del 2-3%, traducendosi in un NNT di 32. Inoltre la metanalisi ha documentato un aumento non significativo del rischio di sanguinamento maggiore (RR 1.44, IC 95% 0.98-2.11) (52, 53).

Studi successivi in pazienti neoplastici ambulatoriali con diversi tipi di neoplasie in corso di terapie antitumorali, hanno identificato alcuni fattori di rischio per TEV, che costituiscono il cosiddetto Khorana score: l'obesità, l'istotipo tumorale (carcinoma gastroenterico, polmonare o un linfoma), un valore di

piastrine  $>350.000/l$ , la leucocitosi ( $>11.000/l$ ), la terapia con fattore di crescita eritropoietico (46-47). I pazienti particolarmente a rischio di sviluppare TEV sono quelli con uno score  $\geq 2$ .

Pertanto, la strategia per la profilassi del TEV nel paziente ambulatoriale in trattamento antineoplastico è cambiata, cercando di selezionare pazienti ad alto rischio di TEV. Due studi randomizzati controllati sono stati condotti in pazienti ambulatoriali con neoplasia in trattamento antineoplastico classificati ad alto rischio sulla base del Khorana score  $\geq 2$ , utilizzando un inibitore diretto orale della coagulazione per la prevenzione primaria del TEV (54, 55).

Lo studio AVERT, uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, ha valutato in 574 pazienti ambulatoriali l'efficacia e sicurezza di apixaban (2,5 mg due volte al giorno) nella prevenzione primaria del TEV. I pazienti sono stati inclusi sulla base di un punteggio del Khorana score  $\geq 2$ , leggermente modificato per includere pazienti con tumore cerebrale e mieloma. Apixaban ha ridotto significativamente l'incidenza di TVP prossimale sintomatica degli arti superiori o inferiori, EP sintomatica o incidentale o morte correlata a TEV rispetto al placebo (4.2% vs 10.2% con apixaban vs placebo, HR 0.41; IC 95% 0.26-0.65). La profilassi con apixaban si è associata ad un rischio significativamente aumentato di sanguinamento maggiore (3.5% vs 1.8% con apixaban vs placebo, HR 2.00; IC 95% 1.01-3.95). L'NNT per prevenire un evento di TEV è risultato pari a 17 e l'NNH pari a 59. (56)

CASSINI è stato uno studio clinico randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco su 841 pazienti ambulatoriali con neoplasia localmente avanzata o metastatica e punteggio del Khorana score  $\geq 2$ , candidati ad iniziare un nuovo regime di terapia antineoplastica sistemica. Lo studio ha valutato l'efficacia e la sicurezza di rivaroxaban nella prevenzione primaria di TVP prossimale degli arti inferiori sintomatica o rilevata mediante screening, TVP distale degli arti inferiori sintomatica o TVP prossimale degli arti superiori o EP o morte correlata a TEV. I pazienti sono stati randomizzati a rivaroxaban 10 mg una volta al giorno o placebo. Lo studio prevedeva ecografie bilaterali degli arti inferiori all'arruolamento, a 8, 16 e 24 settimane. Rivaroxaban si è associato ad una riduzione non significativa dell'outcome primario (6.0% vs. 8.8% rivaroxaban vs placebo, HR 0.66; IC al 95% 0.40-1.09) e ad un incremento non significativo del rischio di sanguinamento maggiore (2.0% vs 1.0% con rivaroxaban vs placebo, HR 1.96; IC al 95%, 0.59-6.49). L'NNT con rivaroxaban è risultato pari a 35 e l'NNH pari a 101. (57)

In una meta-analisi aggiornata che ha compreso i due studi Avert e Cassini ed uno studio di fase II con apixaban, la profilassi anticoagulante ha ridotto l'incidenza di TEV del 49% (IC 95% 0.43-0.61). La riduzione del TEV era confermata limitando l'analisi ai tre studi con anticoagulanti orali diretti (OR 0.49; IC 95% 0.33-0.74) (58)

Nell'analisi comprensiva di tutti gli studi non si è osservato un aumento significativo del sanguinamento maggiore (OR 1.30, IC 95% 0.98-1.73). La riduzione di TEV è stata confermata in pazienti con neoplasia del polmone (OR 0.42, IC 95% 0.26-0.67), del pancreas (OR 0.26; IC 95% 0.14-0.48), e nel gruppo dei pazienti stimati ad alto rischio. Nella metanalisi di Di Nisio et al. EBPM ha ridotto significativamente l'incidenza di TEV sintomatica (HR 0.54, IC 95% 0.38-0.75;) con un rischio più elevato (non statisticamente significativo) del 44% di eventi emorragici maggiori (HR 1.44, IC 95% 0.98-2.11). Nei pazienti con mieloma multiplo, EBPM è stata associata a una significativa riduzione del TEV sintomatico rispetto a VKA (HR 0.33, IC 95% 0.14-0.83), mentre la differenza tra EBPM e aspirina non è risultata statisticamente significativa (HR 0.51, IC 95% da 0.22-1.17). Non sono stati osservati sanguinamenti maggiori nei pazienti trattati con EBPM o VKA e in meno dell'1% dei pazienti trattati con aspirina. Rispetto al placebo, VKA è stato associato a una riduzione non statisticamente significativa di TEV sintomatico (HR 0.15, IC 95% 0.02-1.20). Apixaban, inibitore diretto del fattore Xa orale, è stato valutato in uno studio di fase II che ha mostrato un minor tasso di sanguinamento maggiore (2,1% contro 3,4%) e TEV sintomatico (1,1% contro 13,8%) rispetto al placebo nei pazienti trattati con Apixaban. (52)

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

**QUESITO 4: La profilassi antitrombotica deve essere considerata in tutti i pazienti ambulatoriali che ricevono un trattamento chemioterapico?**

**RACCOMANDAZIONE:** Nei pazienti ambulatoriali selezionati per l'elevato rischio tromboembolico, la profilassi primaria può essere presa in considerazione sia con eparina a basso peso molecolare che con apixaban o rivaroxaban

Forza della raccomandazione: **POSITIVA DEBOLE**

La meta-analisi di Di Nisio ha valutato l'impatto della tromboprofilassi primaria in studi che hanno incluso pazienti con cancro trattati con terapia medica sistemica, suggerendo che la profilassi con EBPM riduce significativamente il rischio di TEV sintomatico (RR 0.54, IC 95% 0.38-0.75) (52). Tuttavia, l'incidenza di eventi osservata nei gruppi di controllo è risultata bassa e la riduzione del rischio assoluto è stato pari al 2-3%, traducendosi in un NNT di 32. Inoltre la metanalisi ha documentato un aumento non significativo del rischio di sanguinamento maggiore (RR 1.44, IC 95% 0.98-2.11) (52).

Studi successivi in pazienti neoplastici ambulatoriali hanno incluso pazienti con elevato Khorana score  $\geq 2$ . Nello studio AVERT, Apixaban ha ridotto significativamente l'incidenza di TEV rispetto al placebo (4.2% vs 10.2% con apixaban vs placebo, HR 0.41; IC 95% 0.26-0.65). La profilassi con apixaban si è associata ad un rischio significativamente aumentato di sanguinamento maggiore (3.5% vs 1.8% con apixaban vs placebo, HR 2.00; IC 95% 1.01-3.95). L'NNT per prevenire un evento di TEV è risultato pari a 17 e l'NNH pari a 59(56). Nello studio CASSINI Rivaroxaban ha ridotto in maniera non statisticamente significativa l'incidenza di TEV (6.0% vs. 8.8% rivaroxaban vs placebo, HR 0.66; IC al 95% 0.40-1.09) con un incremento non significativo del rischio di sanguinamento maggiore (2.0% vs 1.0% con rivaroxaban vs placebo, HR 1.96; IC al 95%, 0.59-6.49). L'NNT con rivaroxaban è risultato pari a 35 e l'NNH pari a 101(57).

Una recente meta-analisi di Becattini et al. ha incluso anche i due studi Avert e Cassini ed uno studio di fase II con apixaban. La profilassi anticoagulante ha ridotto l'incidenza di TEV del 49% (IC 95% 0.43-0.61). La riduzione del TEV si conferma limitando l'analisi ai tre studi con anticoagulanti orali diretti (OR 0.49; IC 95% 0.33-0.74) (58). Nell'analisi comprensiva di tutti gli studi non si è osservato un aumento significativo del sanguinamento maggiore (OR 1.30, IC 95% 0.98-1.73). La riduzione di TEV è stata confermata in pazienti con neoplasia del polmone (OR 0.42, IC 95% 0.26-0.67), del pancreas (OR 0.26; IC 95% 0.14-0.48), e nel gruppo dei pazienti stimati ad alto rischio.

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

**Implicazioni per le ricerche future: Sono necessari studi prospettici randomizzati ad hoc che valutino la tromboprofilassi per specifici tumori e terapie. Sono inoltre auspicabili studi di fase 3B e 4 al fine di valutare il rischio di sanguinamento con DOAC nei pazienti con carcinomi gastrointestinali e le interazioni farmacologiche con farmaci TKI**

**Qualità delle Evidenze**

La qualità delle evidenze è stata giudicata **MODERATA** per i seguenti motivi: 1) gli studi iniziali che hanno valutato la tromboprofilassi con EBPM in pazienti non selezionati in base al rischio di TEV in trattamento chemioterapico. Sebbene ben disegnati dal punto di vista metodologico (prospettici, randomizzati, doppio

cieco) hanno documentato una riduzione assoluta del rischio di TEV del 2%; 2) i recenti studi con DOAC hanno selezionato i pazienti con alto rischio in base al Khorana score. Purtuttavia il disegno dello studio è diverso nei due studi randomizzati finora riportati, in particolare la selezione dei pazienti è stata diversa, la terapia sistemica oncologica non era sovrapponibile nei due studi, e lo screening ecografico (ecodoppler) era obbligatoria nello studio Cassini e non nell'AVERT. In aggiunta lo score di Khorana non predice in maniera adeguata lo sviluppo di TEV in alcuni pazienti ad alto rischio (k polmone) e non comprende tutti gli istotipi tumorali. Infine nessuno dei due studi con DOAC aveva un potere statistico adeguato per valutare la safety come endpoint clinico rilevante.

**Qualità globale delle evidenze: MODERATA**

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Alta	Nei pazienti oncologici ambulatoriali non selezionati l'utilizzo routinario della profilassi primaria non è consigliato (59,60)	Negativa debole
Moderata	Nei pazienti ambulatoriali selezionati per l'elevato rischio tromboembolico, la profilassi primaria può essere presa in considerazione sia con eparina a basso peso molecolare che con apixaban o rivaroxaban (59,60)	Positiva debole
Alta	Nei pazienti con mieloma che ricevono regimi chemioterapici in associazione a lenalidomide o talidomide la profilassi primaria con EBPM dovrebbe essere presa in considerazione (59, 60)	Positiva forte

### 5.3 Profilassi delle trombosi da catetere

#### Quesito 5: 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). Successivamente un altro studio ha dimostrato l'efficacia della profilassi con EBPM nel prevenire le trombosi venose catetere-correlate, rilevate con venografia(62). 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 ,64).

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 controverso con una discrepanza nei risultati tra vecchi e nuovi studi sull'argomento. Alcuni studi eseguiti nelle decadi passate hanno dimostrato che la EBPM o la warfarina riducevano significativamente gli episodi di TVP caterere-correlati e riportavano una incidenza di eventi fino al 14% in assenza di profilassi. 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 (65 ). Anche lo studio

ETHIC ha dimostrato una non significativa riduzione di eventi tra pazienti che ricevevano enoxaparina 40 mg e pazienti che ricevevano placebo (66). 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 ottenuti con materiali meno trombogenici, un miglioramento delle tecniche di inserzione, un maggiore expertise possano aver ridotto il rischio di TEP (67)

Infine almeno due meta-analisi suggeriscono che i PICCs sono associati ad un maggior rischio di TEV rispetto ai cateteri venosi centrali inseriti centralmente e che tale rischio è particolarmente elevato nei pazienti con cancro (68).

Sulla base delle evidenze non vi è indicazione per una profilassi routinaria in pazienti neoplastici con catetere venoso centrale.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Alta	<b>Nei pazienti neoplastici portatori di catetere venoso centrale, non si raccomanda l'impiego routinario di una profilassi con EBPM (65)</b>	<b>Negativa forte</b>

#### 5.4 Profilassi nel paziente ospedalizzato per evento medico acuto

##### **Quesito 6: Nei pazienti ospedalizzati l'utilizzo della profilassi primaria con anticoagulanti dovrebbe essere preso in considerazione?**

L'utilizzo della profilassi per il TEV 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. È 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 e lo studio PREVENT (69) hanno utilizzato rispettivamente l'enoxaparina e la dalteparina, mentre lo studio ARTEMIS ha utilizzato il fondaparinux (70). La percentuale di 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, l'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 acuta 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 che ha dimostrato come l'impiego di enoxaparina 40 mg/die s.c. consenta 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 su una popolazione oncologica è opinione comune che sulla base dei loro risultati i pazienti oncologici ospedalizzati debbano ricevere una profilassi del TEV con anticoagulanti, a meno che non coesistano controindicazioni di tipo emorragico.

Per di più lo studio CERTIFY, che ha confrontato LMWH con UFH nella prevenzione del TEV nei pazienti con cancro ospedalizzati per una problematica medica, ha documentato pari efficacia e sicurezza tra certoparina 3000 UI/die e UFH 5000 UI somministrata tre volte al giorno (71)

Infine uno studio clinico denominato EXCLAIM (Extended Clinical Prophylaxis in Acutely Ill Medical Patients) ha dimostrato che la profilassi con enoxaparina estesa fino a  $28 \pm 4$  giorni sembrerebbe più efficace rispetto ai classici  $10 \pm 4$  giorni a scapito tuttavia di un aumentato rischio emorragico (72). Un'analisi nei

pazienti con cancro ha confermato il vantaggio anche in tale gruppo (73 ). 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 (74 ). Questa metanalisi ha diverse limitazioni tra cui l'eterogeneità degli studi e il numero relativamente basso dei pazienti inclusi.

In contrasto con questo dato altri autori hanno evidenziato come, nei pazienti con patologia medica acuta, cancro attivo e fattori di rischio aggiuntivi (Padua predictive score maggiore o uguale a 4), la profilassi con EBPM sia in grado di ridurre significativamente il rischio di TEV (RR 0,32 95%CI 0.14-0,71) (75 ). Attualmente non vi sono dati che supportino l'utilizzo dei DOAC nella profilassi del paziente con cancro attivo ospedalizzato per un evento acuto

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	Nei pazienti oncologici ospedalizzati per una problematica medica l'utilizzo della profilassi primaria con anticoagulanti (EBPM, Fondaparinux) dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica (70 ,74,75)	Positiva forte

## 6. Terapia del tromboembolismo venoso

**Quesito 7 7 :** Nei pazienti oncologici con TEV acuto quale è il miglior trattamento anticoagulante nella fase iniziale?

### 6.1. Terapia iniziale

Il trattamento della fase acuta (primi 5-10 giorni di terapia) del TEV in pazienti con cancro non differisce da quello dei pazienti senza cancro e consiste in una fase iniziale in cui si somministra eparina (ENF o EBPM). L'ENF 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 somministrate in dosi fisse, aggiustate al peso corporeo, per via sottocutanea una o due volte al giorno. Esse hanno la stessa efficacia e sicurezza dell'ENF nel trattamento iniziale del TEV( 76,77,78) . Anche nei pazienti oncologici i due trattamenti, EBPM versus ENF, nella fase iniziale, risultano sovrapponibili nel prevenire le recidive trombotiche. Una meta-analisi ha dimostrato che l'EBPM è superiore nel ridurre il rischio di TEV ricorrente rispetto agli AVK. Una recente meta-analisi comprensiva di 15 studi randomizzati, ha suggerito inoltre che l'EBPM è probabilmente associata a una riduzione della mortalità a 3 mesi senza significativo effetto sulle recidive di TEV rispetto all' ENF( 79,80 ) . Pertanto, alla luce della potenziale riduzione della mortalità e della maggiore maneggevolezza, le EBPM possono essere considerate lo standard terapeutico per la terapia iniziale del TEV, mentre ENF e fondaparinux rappresentano potenziali alternative.

Le EBPM rimangono controindicate nei pazienti con insufficienza renale severa per i quali viene raccomandato l'impiego dell'eparina non frazionata.

Nel recente studio Select-D (81) sono stati arruolati 406 pazienti con cancro attivo e TEV, sia sintomatico che incidentale, 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, 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 clinicamente rilevanti non maggiori durante il periodo di trattamento. Rivaroxaban ha mostrato una riduzione statisticamente significativa delle recidive sintomatiche di TEV (11.0% 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 sebbene in maniera non 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. Alla luce dei risultati dello studio Select-D, anche il rivaroxaban potrebbe essere preso in considerazione per la fase acuta di trattamento del TEV nei pazienti oncologici. L'aumentato rischio di complicazione emorragiche in pazienti con neoplasie gastrointestinali e del tratto genitourinario andrà bilanciato con i possibili benefici derivanti da una possibile migliore efficacia e maggiore aderenza alla terapia orale, valutando con attenzione le preferenze del paziente stesso.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Alta	Nel paziente oncologico il trattamento iniziale del TEV include l'EBPM, eparina non frazionata, fondaparinux e rivaroxaban (81)	Positiva forte
Alta	Se viene iniziata la terapia parenterale, l'EBPM è preferibile sulla eparina non frazionata e fondaparinux per i primi 5-10 giorni (81)	Positiva forte
Alta	Nel paziente oncologico con insufficienza renale severa (definita come clearance della creatinina < 30 ml/min), l'eparina non frazionata è preferibile all'EBPM e al fondaparinux 81	Positiva forte

### Il filtro cavale nel paziente oncologico con tromboembolismo venoso acuto

In pazienti oncologici con TEV acuto e controindicazioni alla terapia anticoagulante, l'impiego del filtro cavale potrebbe rappresentare l'unica opzione terapeutica per ridurre il rischio di EP. L'uso del filtro cavale, tuttavia, può essere gravato da una serie di complicazioni tra le quali la trombosi cavale, l'emorragia retroperitoneale, la perforazione del vaso o il dislocamento del filtro. In due grossi studi randomizzati condotti in pazienti non oncologici, l'uso del filtro cavale in aggiunta alla terapia anticoagulante non è risultato associato ad una riduzione dell'EP (ricorrente) o della mortalità rispetto alla sola terapia anticoagulante (82,83.) In una revisione sistematica della letteratura che ha incluso 11 studi per un totale di oltre 4,204 pazienti, l'uso del filtro cavale è risultato associato ad una riduzione dell'EP ricorrente, ad aumento del 70% della TVP e ad un decremento non significativo della mortalità globale associata ad EP (84). Va notato come la maggior parte degli studi considerati fosse di dimensioni relativamente esigue ed avesse limiti metodologici significativi.

In uno studio di popolazione condotto in California su 2,747 pazienti con tumore attivo ospedalizzati per TEV acuto, l'inserimento del filtro cavale non ha ridotto la mortalità ad un mese dal primo evento trombotico né il rischio di EP, mentre sembrava aumentare significativamente il rischio di TVP ricorrente (85).

Alla luce dei dati disponibili soprattutto nella popolazione senza cancro attivo, l'impiego di filtri cavali rimovibili andrebbe valutato caso per caso in pazienti oncologici con TEV acuto che presentano controindicazioni assolute alla terapia anticoagulante quali un sanguinamento in atto o un rischio emorragico molto elevato o che presentano una progressione del TEV nonostante adeguata terapia anticoagulante.

Sebbene il filtro cavale andrebbe tolto non appena iniziata o ripresa la terapia anticoagulante, le evidenze attualmente disponibili suggeriscono che soltanto una piccola proporzione dei filtri rimovibili viene effettivamente rimossa (86).

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	L'inserimento routinario del filtro cavale in pazienti oncologici con TEV acuto che ricevono terapia anticoagulante non è raccomandato 86	Negativa forte
Moderata	L'inserimento del filtro cavale potrebbe essere considerato in pazienti oncologici con TEV acuto e controindicazioni assolute alla terapia anticoagulante o in aggiunta alla terapia anticoagulante in pazienti con progressione del TEV nonostante adeguata terapia (86)	Positiva debole

### Terapia del tromboembolismo venoso acuto in pazienti oncologici con trombocitopenia

Il trattamento anticoagulante del TEV in pazienti oncologici è reso difficile dal rischio di ricorrenza trombotica e dalle complicazioni emorragiche, evenienze entrambe più frequenti rispetto al paziente non oncologico (87,88). Uno dei fattori che può contribuire all'aumento del rischio emorragico è la trombocitopenia, transitoria o persistente, prodotta da molteplici meccanismi tra i quali ad esempio la chemioterapia e radioterapia, l'invasione midollare o la coagulazione intravascolare disseminata. La presenza di trombocitopenia è stata associata ad un aumentato rischio emorragico e non sembra offrire protezione dal rischio tromboembolico (14). La decisione di intraprendere o meno una terapia anticoagulante in pazienti oncologici trombocitopenici deve quindi necessariamente considerare non solo il livello di conta piastrinica, ma anche il rischio di ricorrenza trombotica e la presenza di eventuali fattori aggiuntivi di rischio emorragico quali ad esempio alterazioni della funzionalità renale o epatica o la presenza di secondarismi cerebrali. Sulla base di pochi dati provenienti da analisi retrospettive e case-series, viene generalmente suggerita una terapia anticoagulante a dosi piene per valori di conta piastrinica superiori a  $50 \times 10^9 /L$ , mentre strategie diverse sono state proposte in pazienti con valori inferiori a  $50 \times 10^9 /L$ . (89,90,91,92,93,94) , Durante i primi 30 giorni dopo un evento trombotico ad elevato rischio di ricorrenza come ad esempio una TVP prossimale degli arti o un'EP a carico di rami segmentari o più prossimali, potrebbe essere considerato un approccio con terapia anticoagulante a dosi piene e trasfusioni piastriniche per mantenere la conta piastrinica a circa  $40-50 \times 10^9 /L$ . Nei pazienti invece con un evento trombotico a basso rischio di ricorrenza quale ad esempio una TVP distale o EP sub-segmentaria isolata, dosi profilattiche o intermedie di EBPM potrebbero essere prese in considerazione per valori di conta piastrinica fino a  $25 \times 10^9 /L$ , al di sotto dei quali andrebbe valutata la temporanea sospensione della terapia (95).

Dopo il primo mese di trattamento, l'uso di dosi profilattiche o intermedie di EBPM potrebbe essere impiegato in pazienti con valori di conta piastrinica compresi tra 25 e  $50 \times 10^9 /L$ . Per valori inferiori si dovrebbe considerare la sospensione della terapia ed eventuale ripresa della stessa quando i livelli tornano al di sopra di  $25 \times 10^9 /L$

### 6.2. Terapia del TEV nel medio-lungo termine



**Quesito 8 8 :** Nei pazienti oncologici con TEV, quale è il miglior trattamento anticoagulante nel medio-lungo termine?

La terapia standard, nei pazienti non neoplastici, prevede che entro 24 ore dall'inizio dell'eparina venga iniziata l'embricatura con gli antagonisti della Vitamina K (AVK) e, al raggiungimento del range terapeutico di anticoagulazione (INR 2.0 – 3.0) per almeno 2 giorni consecutivi, l'eparina venga sospesa, continuando solo con AVK. Nei pazienti neoplastici con TEV, il trattamento anticoagulante orale con AVK espone tuttavia ad un rischio significativamente aumentato sia di recidive trombotiche che di complicanze emorragiche rispetto a pazienti non neoplastici con TEV (87,88). Nonostante un'adeguata anticoagulazione, infatti, circa il 5-7% dei pazienti con cancro sviluppa una recidiva di TEV.

Nel 2003, un primo studio ha valutato l'efficacia della EBPM dalteparina a lungo termine (6 mesi) rispetto alla terapia con AVK nella prevenzione secondaria del TEV in oncologia. (21) I pazienti con cancro e TEV sono stati randomizzati a ricevere il trattamento standard con EBPM (dalteparina 200 UI/Kg/die) per 5-7 giorni embricata con l'AVK per 6 mesi (INR 2.0 – 3.0) o 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 dalteparina si è avuta una incidenza della recidiva tromboembolica del 9% rispetto al 17% ottenuto con la terapia standard con AVK, senza aumento del rischio di sanguinamento (96). Questi dati sono stati confermati da un altro studio condotto da Meyer e colleghi in cui l'enoaparina è risultata superiore agli AVK rispetto all'end-point composito di emorragie maggiori ed eventi trombotici a 3 mesi. (97)

Recentemente, sono stati pubblicati i risultati dello studio CATCH, che ha confrontato l'efficacia e la sicurezza della EBPM (tinzaparina) verso gli AVK a 6 mesi. (98 ) I risultati hanno evidenziato una migliore efficacia dell'EBPM, pur non raggiungendo la significatività statistica, confermandone la sicurezza.

Sulla base di questi risultati e di dati provenienti da altri studi randomizzati che hanno confermato la superiore efficacia dell'EBPM nel ridurre il TEV ricorrente senza incremento del rischio emorragico rispetto agli AVK, l'EBPM rimane la terapia di prima scelta nei primi 3-6 mesi dopo un episodio di TEV in pazienti neoplastici. La terapia con AVK risulta peraltro particolarmente complicata in questi pazienti per la difficoltà a mantenere l'INR entro il range terapeutico a causa di vomito, inappetenza o dieta obbligata, alterazioni dell'assorbimento intestinale e/o della funzionalità epatica ed infine per le interazioni farmacologiche.

Inoltre, in questi pazienti è talvolta necessario interrompere la terapia anticoagulante a causa di procedure invasive (toracentesi, biopsie o altro) o piastrinopenie intercorrenti, con inevitabili difficoltà e rischi nella sospensione e ripresa della terapia anticoagulante data la lunga emivita degli AVK.

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 dagli AVK, i DOAC sono caratterizzati da un profilo farmacodinamico prevedibile, motivo per cui non necessitano del monitoraggio laboratoristico routinario e presentano meno interazioni farmacologiche. 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).

Tabella 1

Farmaco	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Dosaggio	110 mg 150 mg	10 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 con uno o più fattori di rischio Trattamento della TVP e dell'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

Nei pazienti non oncologici, questi agenti hanno dimostrato, in trial clinici randomizzati (RECOVER I-II, EINSTEIN-TVP e EINSTEIN-TEP, AMPLIFY, HOKUSAI TEV), un'efficacia paragonabile a quella degli AVK nella terapia prolungata del TEV ed un migliore profilo di sicurezza divenendo la terapia di prima scelta del TEV. Alcune analisi "post hoc" su sottogruppi di pazienti con cancro inclusi in questi studi e meta-analisi degli stessi dati, hanno suggerito un'efficacia e una sicurezza dei DOAC simili a quelle degli AVK (99,100).

Tuttavia, i pazienti con cancro inclusi in questi studi rappresentavano un piccolo campione, 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 AVK e non con EBPM. Recentemente, sono stati pubblicati due studi che hanno previsto la terapia 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 pilota Select-d discusso precedentemente e lo studio HOKUSAI VTE-cancer che ha valutato la non inferiorità di edoxaban rispetto alla EBPM dalteparina (81, 101)

Lo studio HOKUSAI VTE-cancer ha incluso 1,050 pazienti oncologici con TEV sintomatico o incidentale i quali sono stati randomizzati a ricevere EBPM per almeno 5 giorni seguita da 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 inferiore o uguale 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 monosomministrazione giornaliera). Il periodo di trattamento previsto dallo studio era di almeno sei mesi e 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 TEV e le emorragie maggiori a 12 mesi. La recidiva di TEV sintomatico o 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 maggior parte delle emorragie maggiori osservate nel gruppo edoxaban sono state emorragie

gastrointestinali in pazienti con neoplasie gastrointestinali. Il numero di emorragie severe è stato tuttavia complessivamente basso e simile nel gruppo edoxaban e quello dalteparina, sia nella popolazione totale (10 % versus 11%) che nei pazienti con tumore gastrointestinale (5 vs. 3). 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%). (101)

Una recente revisione sistematica ha confrontato l'efficacia e la sicurezza dei DOAC, VKA ed EBPM nei pazienti con un episodio di TEV.

La ricerca è stata eseguita mediante i motori di ricerca Pubmed, Embase e CENTRAL per studi randomizzati controllati che hanno confrontato l'efficacia di DOAC, VKA e EBPM per la recidiva di TEV e le complicanze emorragiche.

Sono stati identificati 14 studi, inclusi 4.661 pazienti. Complessivamente DOAC hanno documentato un tasso di recidiva di TEV inferiore, ma non significativo, rispetto a EBPM (HR 0,74; IC 95% 0,54-1,01). Sia DOAC (HR 0,42; IC 95% 0,29-0,61) che EBPM (HR 0,57; IC 95% 0,44-0,75) sono stati associati a tassi di recidiva più bassi rispetto a VKA. Il tasso di sanguinamento maggiore era più alto con DOAC rispetto a EBPM (HR 1,78; IC 95% 1,11-2,87)

Pertanto si può concludere che i DOAC sono efficaci per prevenire la recidiva di TEV nei pazienti con TEV ma sono associati ad un aumentato rischio di sanguinamento rispetto a EBPM. La scelta dell'anticoagulante deve essere personalizzata, tenendo conto del rischio di sanguinamento del paziente, incluso il sito primitivo del tumore e le preferenze del paziente. (102)

Sulla base dei dati attualmente disponibili, scaturiti dal confronto diretto fra EBPM e due dei DOAC 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) Nei pazienti che soddisfano i criteri di inclusione dei due studi, i DOAC sembrano essere più efficaci rispetto alla EBPM nella prevenzione delle recidive di TEV
- 3) I DOAC sembrano associati ad un maggior rischio di complicanze emorragiche (maggiori e non clinicamente rilevanti) specialmente nei pazienti con neoplasie gastrointestinali. In questo ultimo gruppo, specialmente in presenza di lesioni attive a carico della mucosa intestinale, l'impiego dei DOAC dovrebbe essere attentamente discusso con i pazienti valutando da un lato la possibilità di aumento delle emorragie maggiori, prevalentemente gastrointestinali e di severità simile a quella con EBPM, e dall'altro la possibile maggiore efficacia, la somministrazione orale e le preferenze del paziente stesso.

L'efficacia e la sicurezza dell'impiego dei DOAC 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 parzialmente esplorate le possibili interazioni farmacologiche fra DOAC e farmaci chemioterapici, specialmente per i farmaci induttori/inibitori del citocromo CYP3A4 e della glicoproteina P.

**QUESITO 8: Nei pazienti con cancro in terapia oncologica, che hanno sviluppato un evento tromboembolico è indicata una terapia anticoagulante di elezione con EBPM della durata di almeno sei mesi vs. una terapia anticoagulante con DOAC della durata di almeno sei mesi, nella fase di mantenimento?**

**RACCOMANDAZIONE:**

Nei pazienti con cancro attivo che sviluppano TEV l'utilizzo della terapia con EBPM, edoxaban e rivaroxaban per 6 mesi dovrebbe essere presa in considerazione(101)

Forza della raccomandazione:**POSITIVA DEBOLE**

Lo studio CLOT ha valutato l'efficacia della EBPM dalteparina a lungo termine (6 mesi) rispetto alla terapia con AVK nella prevenzione secondaria del TEV in pazienti oncologici. Nel braccio dalteparina si è avuta un'incidenza della recidiva tromboembolica del 9% rispetto al 17% ottenuto con la terapia standard con AVK, senza aumento del rischio di sanguinamento (96). Questi dati sono stati confermati da un altro studio condotto da Meyer e colleghi in cui l'enoxaparina è risultata superiore agli AVK rispetto all'end-point composito di emorragie maggiori ed eventi trombotici a 3 mesi (97), e parzialmente dallo studio CATCH(98). I DOAC sono stati valutati in trial clinici randomizzati, che comprendevano soprattutto pazienti non oncologici (RECOVER I-II, EINSTEIN-TVP e EINSTEIN-TEP, AMPLIFY, HOKUSAI TEV), e hanno dimostrato un'efficacia paragonabile a quella degli AVK nella terapia prolungata del TEV. Alcune analisi "post hoc" su sottogruppi di pazienti con cancro inclusi in questi studi e meta-analisi degli stessi dati, hanno suggerito un'efficacia e una sicurezza dei DOAC simili a quelle degli AVK (99,100). La terapia con VKA è molto complessa nei pazienti con cancro attivo in quanto richiede frequenti monitoraggi dell'INR e gli AVK hanno importanti interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche con i chemioterapici rendendo difficile il mantenimento dell'INR in range terapeutico.

Recentemente, sono stati pubblicati due studi, disegnati ad hoc per la terapia del TEV nel paziente oncologico, che hanno previsto la terapia con i DOAC vs EBPM: lo studio pilota Select-d (Rivaroxaban vs Dalteparina) e lo studio HOKUSAI VTE-cancer che ha valutato la non inferiorità di edoxaban rispetto alla EBPM dalteparina(81, 101)

Lo studio HOKUSAI VTE-cancer ha incluso 1,050 pazienti oncologici con TEV sintomatico o incidentale, randomizzati a ricevere EBPM per almeno 5 giorni seguita da edoxaban per via orale 60 mg una volta al giorno oppure dalteparina sottocute secondo lo schema CLOT (101). Il periodo di trattamento previsto dallo studio era di almeno sei mesi e la scelta di estendere il trattamento fino a 12 mesi era lasciata alla discrezione del medico. Gli end-points principali dello studio erano le recidive di TEV e le emorragie maggiori a 12 mesi (end-point composito). La recidiva di TEV sintomatico o incidentale si è sviluppata nel 7.9% dei pazienti del gruppo edoxaban rispetto all'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 maggior parte delle emorragie maggiori osservate nel gruppo edoxaban sono state emorragie gastrointestinali in pazienti con neoplasie gastrointestinali. Lo studio pilota prospettico, in aperto Select-d ha arruolato 406 pazienti e ha mostrato risultati complessivamente in linea con quelli dello studio HOKUSAI VTE cancer.

Sulla base dei dati disponibili si può concludere che i DOAC sono efficaci per prevenire la recidiva di TEV ma sono associati ad un aumentato rischio di sanguinamento rispetto a EBPM. La scelta dell'anticoagulante deve tener conto del rischio di sanguinamento del paziente, incluso il sito primitivo del tumore, la disponibilità dei DOAC nei centri italiani, la via di somministrazione e le preferenze del paziente.

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

Implicazioni per le ricerche future: **Sono necessari ulteriori studi che valutino nei pazienti con cancro attivo che hanno sviluppato TEV l'utilizzo della terapia anticoagulante con EBPM o DOAC al fine di poter valutare il rapporto rischio/beneficio (riduzione della recidiva del TEV vs sanguinamento maggiore) di tali terapie in base all'istotipo, la sede, il tipo di terapia antineoplastica e le**

<b>potenziali interazioni farmacologiche dei DOAC</b>
<p><b>Qualità delle Evidenze</b></p> <p>La qualità delle evidenze è stata giudicata MODERATA per i seguenti motivi:          Gli studi Recover I-II, EINSTEIN-TVP e EINSTEIN-TEP, AMPLIFY, HOKUSAI TEV hanno incluso solo una minoranza dei pazienti con cancro e le analisi sui pazienti oncologici sono post-hoc. Inoltre la maggior parte dei pazienti inclusi in questi studi erano affetti da cancro non attivo.          Lo studio Select D è stato riportato come studio pilota e ha incluso solo 406 pazienti, pertanto la potenza dello studio è bassa          Lo studio HOKUSAI-VTE cancer è stato disegnato come studio di non inferiorità e presenta potenziali limiti:          1) lo studio non è in doppio cieco ma in aperto in quanto la somministrazione di un placebo per via sottocutanea non sembrava appropriata. In ogni caso per bilanciare questo potenziale bias tutti gli eventi sono stati giudicati da una commissione indipendente in cieco rispetto al braccio di trattamento; 2) il numero di eventi (ricidiva TEV) è risultato inferiore rispetto a quello atteso, 3) la mediana del trattamento con dalteparina è stata più breve rispetto a quella con edoxaban, 4) lo studio ha incluso un ampio spettro di terapie biologiche e di regime di chemioterapia ma non abbiamo dati sufficienti per valutare l'interazione di tali farmaci con le terapie oncologiche soprattutto di nuova generazione (TKI, antiangiogenici orali etc)</p>
<p><b>Qualità globale delle evidenze: MODERATA</b></p>

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>Moderata</b>	Nei pazienti con cancro attivo che sviluppano TEV l'utilizzo della terapia con EBPM, edoxaban e rivaroxaban per 6 mesi dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione di trattamento rispetto agli AVK 101	<b>Positiva forte</b>

### Tattamento del tromboembolismo venoso incidentale

Il miglioramento delle tecniche di immagine quali la tomografia assiale computerizzata utilizzate nei pazienti oncologici per valutare la risposta alle terapie anti-tumorali e monitorare la progressione di malattia, ha portato ad un incremento del numero di pazienti con una diagnosi incidentale di TEV venoso. Quest'ultimo rappresenta, ad oggi, la metà circa di tutti i casi di eventi tromboembolici nei pazienti con cancro (103).

Dati sulla terapia iniziale e a lungo termine del TEV incidentale derivano principalmente da studi di tipo retrospettivo. In un'analisi combinata di 11 studi comprendente una popolazione totale di 926 pazienti oncologici, un'elevata proporzione dei quali trattati con AVK, il rischio di TEV ricorrente a 6 mesi era del 5.8% e quello di sanguinamento maggiore pari a 4.7% (104)

In una recente coorte prospettica costituita da 695 pazienti oncologici con EP incidentale, gli autori hanno osservato un'incidenza di TEV ricorrente ad un anno pari al 6%, nonostante 97% dei pazienti avesse ricevuto terapia anticoagulante, costituita da EBPM nel 89% dei casi. (105) Oltre due terzi degli eventi ricorrenti si sono verificati in corso di terapia anticoagulante e la metà era sintomatica. Un altro dato significativo emerso dallo studio è stato il riscontro di una simile incidenza di TEV ricorrente a 12 mesi in pazienti con EP sub-segmentale e pazienti con localizzazioni emboliche più

prossimali (6.4% vs. 6.0%). Va sottolineato come circa il 16% dei pazienti avesse ricevuto dosi sub-terapeutiche di anticoagulanti e come lo studio non abbia considerato un gruppo di controllo con TEV venoso sintomatico.

Nello studio Hokusai VTE cancer discusso precedentemente, 331 pazienti avevano un evento tromboembolico iniziale diagnosticato incidentalmente. In questo gruppo, l'incidenza dell'outcome primario composto da TEV ricorrente e sanguinamento maggiore è stata del 12.7% rispetto al 13.8% nei restanti 679 pazienti con TEV sintomatico. (101). Considerando separatamente il sanguinamento maggiore e il TEV ricorrente, l'incidenza di tali outcome era simile tra i pazienti con TEV incidentale o sintomatico. In ciascuno di questi due gruppi inoltre, non vi erano differenze significative tra il trattamento con edoxaban e dalteparina. Nello studio Select-D, il rischio di TEV ricorrente era significativamente più elevato nei pazienti con evento sintomatico all'ingresso rispetto a pazienti con TEV incidentale (81 )

Nel complesso i dati disponibili suggeriscono come i pazienti oncologici con TEV venoso incidentale presentino un rischio relativamente elevato di eventi trombotici ricorrenti nonostante terapia anticoagulante. I pazienti con EP sub-segmentaria sembrano avere un rischio di eventi non trascurabile.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	Nel paziente oncologico con TEV incidentale si suggerisce lo stesso trattamento del TEV sintomatico (81,101)	Positiva forte

### 6.3 Durata del trattamento anticoagulante nei pazienti neoplastici con TEV

**Quesito 9 9:** Nei pazienti neoplastici con cancro in fase attiva e con episodio di TEV la prosecuzione del trattamento con anticoagulanti è indicata oltre i primi 3-6 mesi?

La durata globale del trattamento anticoagulante dopo un primo episodio di TEV rimane ancora dibattuta nella popolazione generale. 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

Nello studio prospettico di coorte DALTECAN (106) sono state valutate sicurezza ed efficacia della dalteparina utilizzata fino a 12 mesi nel trattamento del TEV associato a tumore. Il tasso di recidive trombotiche è stato del 5,7% nel primo mese, per poi diminuire allo 3,4% e 4,1% rispettivamente a 2-6 e a 7-12 mesi mentre le emorragie maggiori sono state del 3,6% nel primo mese e successivamente dello 1,1% e 0,7%. La conclusione dello studio è stata che il rischio di sviluppare complicanze emorragiche maggiori o recidive di TEV è maggiore nel primo mese di terapia e diminuisce nei successivi 11 mesi pur rimanendo significativo.

Analoghi risultati sono stati ottenuti dallo studio prospettico TiCAT(107 ) in cui si è valutata la tinzaparina in pazienti con cancro e TEV dopo sei mesi di trattamento suggerendo che il protrarre per dodici mesi la terapia con EBPM presenta efficacia e sicurezza confrontabili con quelli dei primi sei mesi di trattamento. In una recente sotto-analisi dello studio Hokusai VTE cancer, l'incidenza del TEV ricorrente e dei sanguinamenti maggiori è risultata relativamente bassa in

pazienti oncologici con cancro attivo nei quali la terapia anticoagulante era proseguita oltre 6 mesi, con un'efficacia e sicurezza di edoxaban che sembravano simili a quelli della dalteparina(108). Sulla base di questi dati, viene generalmente suggerito di prolungare l'anticoagulazione 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).

<b>QUESITO 9: Nei pazienti neoplastici con cancro in fase attiva e con episodio di TEV la prosecuzione del trattamento con anticoagulanti è indicata oltre i primi 3-6 mesi</b>						
<b>RACCOMANDAZIONE:</b>						
Nei pazienti oncologici con episodio di TEV la prosecuzione del trattamento con anticoagulanti oltre 3-6 mesi andrebbe considerata nei casi con malattia attiva (evidenza del tumore primitivo e/o della malattia metastatica)						
Forza della raccomandazione: <b>POSITIVA DEBOLE</b>						
<p>Nello studio prospettico di coorte DALTECAN (106) sono state valutate sicurezza ed efficacia della dalteparina utilizzata fino a 12 mesi nel trattamento del TEV associato a tumore. Il tasso di recidive trombotiche è stato del 5,7% nel primo mese, per poi diminuire al 3,4% e 4,1% a 2-6 mesi e a 7-12 mesi,rispettivamente, mentre le emorragie maggiori sono state del 3,6% nel primo mese e dell'1,1% e 0,7% successivamente. La conclusione dello studio è stata che il rischio di sviluppare complicanze emorragiche maggiori o recidive di TEV è maggiore nel primo mese di terapia e diminuisce nei successivi 11 mesi pur rimanendo significativo.</p> <p>Analoghi risultati sono stati ottenuti dallo studio prospettico TiCAT(107)in cui si è valutata la tinzaparina in pazienti con cancro e TEV dopo sei mesi di trattamento suggerendo che il protrarre per dodici mesi la terapia con EBPM presenta efficacia e sicurezza confrontabili con quelli dei primi sei mesi di trattamento. In una recente sotto-analisi dello studio Hokusai VTE cancer, l'incidenza del TEV ricorrente e dei sanguinamenti maggiori è risultata relativamente bassa in pazienti oncologici con cancro attivo nei quali la terapia anticoagulante era proseguita oltre 6 mesi, con un'efficacia e sicurezza di edoxaban che sembravano simili a quelli della dalteparina(108).</p> <p>Sulla base di questi dati, viene generalmente suggerito di prolungare l'anticoagulazione 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).</p>						
Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
	x			x		
Implicazioni per le ricerche future: <b>Sono necessari studi prospettici randomizzati ad hoc che valutino nei pazienti con cancro attivo l'utilizzo di una anticoagulazione oltre i 6 mesi e il suo impatto sulla recidive del TEV, i sanguinamenti clinicamente significativi e la mortalità</b>						
<b>Qualità delle Evidenze</b>						
La qualità delle evidenze è stata giudicata <b>BASSA</b> per i seguenti motivi: Gli studi DALTECAN, TiCAT, Hokusai hanno riportato delle sottoanalisi circa la durata del trattamento e non vi sono studi prospettici randomizzati ad hoc che abbiano valutato l'impatto di una terapia anticoagulante entro ovvero oltre 6 mesi sulla recidiva del TEV, il sanguinamento maggiore e la mortalità nei pazienti con cancro.						
Gli studi sopra citati non essendo stati disegnati ad hoc presentano bias legati a selezione dei pazienti, una potenza statistica non adeguata, una eterogeneità nella popolazione esaminata, nel tipo di anticoagulazione eseguita e sulla durata della terapia anticoagulante						

**Qualità globale delle evidenze: BASSA**

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>Bassa</b>	Nei pazienti oncologici con episodio di TEV la prosecuzione del trattamento con anticoagulanti oltre 3-6 mesi andrebbe considerata nei casi con malattia attiva (evidenza del tumore primitivo e/o della malattia metastatica) (106,107)	<b>Positiva debole</b>
<b>Moderata</b>	L'uso della terapia anticoagulante andrebbe rivalutato periodicamente per assicurarsi che il rapporto rischio-beneficio rimanga favorevole (106,107)	<b>Positiva forte</b>

#### 6.4 Terapia del TEV ricorrente

La recidiva di TEV nonostante la terapia anticoagulante è frequente nei pazienti con cancro con una incidenza del 10-17% nei pazienti trattati con un AVK e 6-9% nei pazienti trattati con EBPM (96,97). Le cause possono essere multifattoriali ed includono una scarsa aderenza alla terapia, sospensione della stessa per procedure interventistiche, dosaggi sub-terapeutici, sede e stadio del cancro.

In uno studio retrospettivo di coorte sono stati inclusi 70 pazienti oncologici con TEV ricorrente sintomatico in corso di terapia anticoagulante. (109) Al momento della ricorrenza circa due terzi dei pazienti era in terapia con EBPM ed un terzo con AVK. Nei pazienti già in trattamento con EBPM è stata aumentata la dose, mentre nei pazienti con AVK la terapia è stata sostituita con EBPM. Durante il periodo di follow-up di 3 mesi, nell' 8,6% si è verificata una seconda recidiva di TEV e nel 4,3% si sono verificate complicanze emorragiche. Un altro studio retrospettivo di coorte ha incluso 55 pazienti oncologici con TEV ricorrente in corso di terapia anticoagulante.(110) Al momento della ricorrenza, l'89% dei pazienti era in trattamento con EBPM e 11% con AVK. Le recidive di TEV sono state trattate con un aumento della dose di EBPM o inizio di una dose terapeutica di EBPM in pazienti già in terapia rispettivamente con EBPM o AVK. Durante i tre mesi di follow-up, in quattro pazienti (7,3%) si è verificato un secondo episodio di TEV e in tre pazienti (5,5%) un sanguinamento maggiore.

I risultati di questi due studi suggeriscono che un aumento della dose di EBPM piuttosto che la continuazione di AVK è un'opzione ragionevole.

In un registro internazionale della Società Internazionale di Trombosi ed Emostasi (ISTH) sono stati inclusi 212 pazienti con TEV ricorrente (111) . Al momento della diagnosi, il 70% era in trattamento con EBPM e il 27% con AVK di cui circa i due terzi assumevano una dose terapeutica o sovra-terapeutica dell'anticoagulante. Il dosaggio è stato aumentato nel 31% dei casi, lasciato invariato nel 33%, mentre nel 24% si è passati al trattamento con un altro farmaco anticoagulante o un'altra gestione nell'11%. Durante i 3 mesi di follow-up, si è verificato un secondo episodio TEV nell'11% con un rischio di recidiva inferiore del 72% con EBPM rispetto agli AVK.



Un aumento della dose di EBPM del 20-25% rispetto a coloro che mantenevano lo stesso dosaggio non riduceva il rischio di recidiva. L'8% ha sviluppato un sanguinamento maggiore ed il tasso di mortalità era del 27%. La validità di questo piccolo studio osservazionale è limitata oltre che dalla significativa eterogeneità delle scelte terapeutiche seguite per l'episodio di TEV ricorrente, dalla possibilità di variabili confondenti e di bias di selezione.

Nei pazienti con recidiva di TEV nei quali l'INR non è nel range terapeutico, si può considerare di adattare la dose di AVK o passare alle EBPM, edoxaban o rivaroban. Nei casi di recidiva trombotica nonostante INR terapeutico, si può valutare il passaggio alle EBPM, edoxaban o rivaroxaban. Nei pazienti in cui la recidiva di TEV avviene in corso di dosaggio sub-terapeutico delle EBPM, si può valutare il passaggio a dosi terapeutiche di EBPM. Infine, se la recidiva di TEV si verifica in pazienti in trattamento con DOAC o EBPM a dosi terapeutiche, potrebbe essere preso in considerazione l'impiego di EBPM con una dose sovra-terapeutica incrementata del 20 -25% rispetto al normale dosaggio terapeutico.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	Nei pazienti in cui la recidiva di TEV avviene in corso di terapia con AVK si può considerare il passaggio a EBPM, edoxaban o rivaroxaban( 110,111)	Positiva debole
Bassa	Nei pazienti in cui la recidiva di TEV avviene in corso di dosaggio sub-terapeutico delle EBPM, si può valutare il passaggio a dosi terapeutiche di EBPM, edoxaban o rivaroxaban (110,,111)	Positiva debole
Bassa	Nei pazienti in cui la recidiva di TEV avviene in corso di terapia con DOAC o con EBPM a dosaggio terapeutico si può considerare il passaggio ad EBPM a dosi sovra-terapeutiche (110,1111 )	Positiva debole

### Il trattamento della trombosi splancica

La trombosi venosa splancica (TVS) è definita come una trombosi nel sistema venoso portale e può decorrere in modo sintomatico o essere diagnosticata incidentalmente quando rilevata da studi di imaging eseguiti per altre indicazioni. (112) La TVS non trattata presenta un alto tasso di recidive fino al 29%.

In un recente studio prospettico di coorte su 604 pazienti con TVS, quest'ultima è stata rilevata incidentalmente in 177 pazienti. (113) La terapia anticoagulante era associata a una riduzione delle complicanze trombotiche senza un aumento del rischio di sanguinamento maggiore. La generalizzazione di questi risultati all'intero gruppo di pazienti con cancro e TVS è ostacolata dal numero relativamente piccolo di pazienti oncologici inclusi, dall'eterogeneità della durata e del dosaggio del trattamento anticoagulante

In uno studio osservazionale internazionale sono state valutate le recidive tromboemboliche ed i sanguinamenti delle TVS sintomatiche o incidentali in corso di trattamento anticoagulante. Sono stati inclusi 212 (41%) con TVS sintomatica e 309 con TVS incidentale. I pazienti con TVS incidentale avevano un rischio simile di ricorrenze di TEV e di sanguinamento maggiore rispetto a quelli con TVS sintomatica. I fattori che possono contribuire al rischio di sanguinamento come la presenza di varici esofagee o la trombocitopenia secondaria

all'ipersplenismo devono essere bilanciati con i fattori di rischio per l'estensione o la recidiva di TEV. (114)

In assenza di importanti controindicazioni, la terapia anticoagulante è generalmente raccomandata per tutti i pazienti che presentano TVS sintomatica acuta, iniziando con EBPM o ENF e continuando con gli AVK nella maggior parte dei pazienti. (115) .Come nella TEV in altri siti, la monoterapia con EBPM è preferibile nel paziente oncologico proseguendo il trattamento per 3-6 mesi. Dati sulla gestione acuta e a lungo termine sono sostanzialmente carenti e sono necessari ulteriori studi per valutare il rapporto rischio-beneficio della terapia anticoagulante nella TVS(116). In conclusione, i dati pubblicati sulla terapia della TVS nella popolazione oncologica derivano prevalentemente da studi retrospettivi, caso-controllo ed al momento non vi sono studi randomizzati.

I dati disponibili suggeriscono come la TVS sintomatica o incidentale debba avere le stesse indicazioni alla terapia anticoagulante del TEV in altre sedi, con un'attenta valutazione del rischio emorragico.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	Nei pazienti oncologici con TVS acuta si suggerisce il trattamento anticoagulante per 3-6 mesi (114,116)	Positiva debole

### Trattamento della trombosi correlata a catetere

I pazienti oncologici spesso richiedono un catetere venoso centrale (CVC) per la somministrazione di chemioterapici, terapia parenterale, trasfusioni o antibiotici. Nonostante questi benefici, la presenza a lungo termine di un CVC aumenta il rischio di trombosi e di infezione.( 117) Il cancro stesso, per il suo stato di ipercoagulabilità aumenta il rischio trombotico di 5-6 volte confrontato con la popolazione generale (118). L'incidenza riportata in letteratura di trombosi clinicamente conclamata correlata CVC varia dallo 0,3% al 28,3%, mentre l'incidenza di EP sintomatica varia tra il 15% e il 25%. (119)

Non vi sono studi randomizzati a supporto del tipo e della durata della terapia della trombosi correlata a CVC. Una recente revisione sistematica ha riportato gli outcome dei pazienti con trombosi correlata a CVC trattati con anticoagulanti. (120) . Diversi regimi terapeutici sono stati utilizzati: EBPM seguita da warfarin, EBPM da sola, AVK ed in cinque studi una terapia combinata. La durata della terapia variava da 8 giorni a più di 6 mesi. Una recidiva di TEV si è verificata nel 7% dei pazienti, con un'incidenza di EP pari al 2,8%. I limiti di questa revisione sono la mancanza di definizioni uniformi per quanto riguarda la recidiva di TEV ed i sanguinamenti maggiori

Un recente registro prospettico internazionale ha incluso 558 pazienti con trombosi da catetere trattati con EBPM per una media di 4.7 mesi. Il 64% dei pazienti (358/558) aveva un tumore. Le trombosi ricorrenti sono diminuite del 77% nei pazienti sottoposti a terapia anticoagulante per un periodo > 90 giorni rispetto ad un trattamento più breve. (121)

Nel complesso i dati, anche se non conclusivi, suggeriscono l'impiego di una terapia anticoagulante con EBPM per almeno 3 mesi.

Uno studio prospettico di coorte che ha valutato la terapia con rivaroxaban in 70 pazienti oncologici ha dimostrato un tasso di recidiva di TEV del 1,43%, con un episodio fatale di EP e un tasso totale di sanguinamenti del 12,9% a 12 settimane. (122)

La necessità della rimozione del CVC in presenza di trombosi è ancora discussa. Dopo la rimozione del catetere i trombi spesso persistono determinando lo sviluppo di una sindrome postflebitica. 121 ex 63 In uno studio prospettico di coorte su 74 pazienti con trombosi correlata a CVC il trattamento standard con dalteparina o warfarin per 3 mesi o fino al termine della terapia ha permesso di mantenere il CVC in situ senza trombosi ricorrente/estensione. (123)

Al momento non vi sono indicazioni alla rimozione del catetere se funzionante e non infetto.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	Nei pazienti oncologici con trombosi correlata a catetere si suggerisce il trattamento anticoagulante per 3 mesi (121,122)	Positiva debole
Bassa	Nei pazienti oncologici con trombosi correlata a catetere si suggerisce la rimozione del catetere se non più necessario, non funzionante o in caso di infezione (121,122)	Positiva debole

## 7. Tumori cerebrali primitivi o metastasi cerebrali: trattamento del TEV

Nei pazienti affetti da tumori cerebrali primitivi o metastasi cerebrali, 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 TEV. Difficoltà deambulative più o meno severe e uso continuativo di cortisonici rappresentano la base clinica su cui con facilità si verifica l'evento trombotico. I dati di letteratura in nostro possesso si riferiscono in genere a poco numerose case series, in genere di natura retrospettiva.

Il TEV nei pazienti affetti da tumori cerebrali primitivi dovrebbe essere trattato con terapia farmacologica e le EBPM sono da considerarsi i farmaci di scelta e dati recenti suggeriscono che l'impiego delle EBPM a dosi terapeutiche non si associa ad un aumento delle emorragie intracraniche rispetto a nessun trattamento anticoagulante (125). Pazienti con glioma o metastasi cerebrali da melanoma o tumore renale potrebbero presentare un rischio emorragico più elevato e in questi pazienti l'impiego e dosi della terapia anticoagulante andrebbero attentamente valutati caso per caso. 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 intracranici recenti o in corso. 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.

Qualità globale	Raccomandazione clinica	Forza della
-----------------	-------------------------	-------------

dell'evidenza		raccomandazione clinica
<b>Bassa</b>	Nei pazienti oncologici con TEV e tumore cerebrale primitivo o con metastasi cerebrali il trattamento anticoagulante può essere preso in considerazione nei pazienti senza evidenza di sanguinamento in atto (125)	<b>Positiva debole</b>

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

Le ricerche di base negli ultimi 30 anni hanno dimostrato come le cellule tumorali siano in grado di attivare la cascata coagulativa e come vi sia 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, 75). Negli ultimi 25 anni una serie di studi prevalentemente retrospettivi hanno valutato l'impatto degli AVK e ENF sulla sopravvivenza dei pazienti tumorali. Due revisioni sistematiche degli studi più significativi pubblicati in letteratura hanno evidenziato risultati contraddittori (126,127,128). Al contrario, una metanalisi degli studi che hanno valutato l'efficacia della ENF e della EBPM in pazienti con TEV ha documentato una riduzione della mortalità nei pazienti che hanno ricevuto EBPM(127). 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). Una valutazione complessiva di questi trials sembra suggerire che le EBPM potrebbero 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 AVK (53). Lo studio IMPACT, al contrario, non ha dimostrato alcun beneficio delle EBPM (129)

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 malattia 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 e la durata del trattamento sono diversi nei vari studi pubblicati.

Il ruolo delle EBPM in questo ambito rimane pertanto ancora da definire.

Qualità globale	Raccomandazione clinica	Forza della
-----------------	-------------------------	-------------

dell'evidenza		raccomandazione clinica
Bassa	Le EBPM non devono essere utilizzate nella pratica clinica per migliorare la prognosi dei pazienti con cancro. (129)	Negativa forte

## 9. 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, Schieppati F, Russo L., Pathophysiology 1. Mechanisms of Thrombosis in Cancer Patients. *Cancer Treat Res.* 2019;179:11-36. doi: 10.1007/978-3-030-20315-3\_2.
15. Falanga A, Russo L, Milesi V, Vignoli A. Mechanisms and risk factors of thrombosis in cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017 Oct;118:79-83. doi: 10.1016
- 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. 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.
  21. Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S, et al. Screening for Occult Cancer in Unprovoked Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2015;373
  22. 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.
  23. 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
  24. 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
  25. Piccioli A, Bernardi E, Prandoni P. Cancer Screening in Unprovoked Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2015;373(25):247
  26. Ryma Ihaddadene,<sup>1,2</sup> Daniel J. Corsi,<sup>2</sup> Alejandro Lazo-Langner,<sup>3,4</sup> Sudeep Shivakumar,<sup>5,6</sup> Ryan Zarychanski,<sup>7,8</sup> Vicky Tagalakakis,<sup>9,10</sup> Susan Solymoss,<sup>11,12</sup> Nathalie Routhier,<sup>13,14</sup> James Douketis,<sup>15,16</sup> Gregoire Le Gal,<sup>1,2,17</sup> 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, Tormey 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. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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
51. 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.
  52. 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
  53. 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
  54. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, Tagalakis V, Shivakumar S, Schattner A, Kuruvilla P, Hill D, Spadafora S, Marquis K, Trinkaus M, Tomiak A, Lee AYY, Gross PL, Lazo-Langner A, El-Maraghi R, Goss G, Le Gal G, Stewart D, Ramsay T, Rodger M, Witham D, Wells PS, Investigators A. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N Engl J Med*. 2018. 10.1056
  55. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, Vadhan-Raj S, Riess H, Wun T, Streiff MB, Garcia DA, Liebman HA, Belani CP, O'Reilly EM, Patel JN, Yimer HA, Wildgoose P, Burton P, Vijapurkar U, Kaul S, Eikelboom J, McBane R, Bauer KA, Kuderer NM, Lyman GH, Investigators C. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. *N Engl J Med*. 2019
  56. Carrier M<sup>1</sup>, Abou-Nassar K<sup>1</sup>, Mallick R<sup>1</sup>, Tagalakis V<sup>1</sup>, Shivakumar S<sup>1</sup>, Schattner A<sup>1</sup>, Kuruvilla P<sup>1</sup>, Hill D<sup>1</sup>, Spadafora S<sup>1</sup>, Marquis K<sup>1</sup>, Trinkaus M<sup>1</sup>, Tomiak A<sup>1</sup>, Lee AYY<sup>1</sup>, Gross PL<sup>1</sup>, Lazo-Langner A<sup>1</sup>, El-Maraghi R<sup>1</sup>, Goss G<sup>1</sup>, Le Gal G<sup>1</sup>, Stewart D<sup>1</sup>, Ramsay T<sup>1</sup>, Rodger M<sup>1</sup>, Witham D<sup>1</sup>, Wells PS<sup>1</sup>; AVERT Investigators. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer *N Engl J Med*. 2019 Feb 21;380(8):711-719. doi: 10.1056/NEJMoa1814468. Epub 2018 Dec 4
  57. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, Vadhan-Raj S, Riess H, Wun T, Streiff MB, Garcia DA, Liebman HA, Belani CP, O'Reilly EM, Patel JN, Yimer HA, Wildgoose P, Burton P, Vijapurkar U, Kaul S, Eikelboom J, McBane R, Bauer KA, Kuderer NM, Lyman GH; CASSINI Investigators. **Rivaroxaban** for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Feb 21;380(8):720-728. doi: 10.1056/NEJMoa1814630
  58. Becattini C, Verso M, Muñoz A, Agnelli G. Updated meta-analysis on prevention of venous thromboembolism in ambulatory cancer patients. *Haematologica*. 2019 Jun 6. pii: haematol.2019.221424. doi: 10.3324/haematol.2019.221424
  59. Larocca A, Cavallo F, Bringham 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, Bringham 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. Heaton DC, Han DY, Inder A. Minidose (1 mg) warfarin as prophylaxis for central vein catheter thrombosis. *Intern Med J* 2002; 32:84-88.



65. D'Ambrosio L, Aglietta M, Grignani G. Anticoagulation for central venous catheters in patients with cancer. *N Engl J Med* 2014; 371:1362-3
66. 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
67. 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.
68. 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
69. 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.
70. 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.
71. 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
72. 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: 0S001.
73. 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
74. 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
75. Barbar S, Rossetto V, Prandoni P. Thromboprophylaxis in medical inpatients with cancer. *Am J Med* 2014;127:10-11
76. 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
77. 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.
78. The Columbus Investigators. Low molecular weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997; 337:657-662.
79. Hakoum MB, Kahale LA, Tsolakian IG, Matar CF, Yosunico VE, Terrenato I, Sperati F, Barba M, Schünemann H, Akl EA. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 1:CD006649.
80. Carrier M, Cameron C, Delluc A, et al: Efficacy and safety of anticoagulant therapy for the treatment of acute cancer-associated thrombosis: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 134:1214-1219, 2014
81. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, et al. Comparison of an oral Factor xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018;36:2017–23

82. P.S. Group, Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study, *Circulation* 112 (3) (2005) 416–422.
83. P. Mismetti, S. Laporte, O. Pellerin, P.V. Ennezat, F. Couturaud, A. Elias, N. Falvo, N. Meneveau, I. Quere, P.M. Roy, O. Sanchez, J. Schmidt, C. Seinturier, M.A. Sevestre, J.P. Beregi, B. Tardy, P. Lacroix, E. Presles, A. Leizorovicz, H. Decousus, F.G. Barral, G. Meyer, P.S. Group, Effect of a retrievable inferior vena cava filter plus anticoagulation vs anticoagulation alone on risk of recurrent pulmonary embolism: a randomized clinical trial, *JAMA, J. Am. Med. Assoc.* 313 (16) (2015) 1627–1635
84. Bikdeli B, Chatterjee S, Desai NR, Kirtane AJ, Desai MM, Bracken MB, Spencer FA, Monreal M, Goldhaber SZ, Krumholz HM. Inferior vena cava filters to prevent pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(13):1587-1597.
85. Brunson A, Ho G, White R, Wun T. Inferior vena cava filters in patients with cancer and venous thromboembolism (VTE) does not improve clinical outcomes: A population-based study. *Thromb Res.* 2017;153:57-64.
86. R. Duszak Jr., L. Parker, D.C. Levin, V.M. Rao, Placement and removal of inferior vena cava filters: national trends in the medicare population, *J. Am. Coll. Radiol.* 8 (7)(2011) 483–489
87. 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.
88. 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
89. Kopolovic I, Lee AY, Wu C. Management and outcomes of cancer-associated venous thromboembolism in patients with concomitant thrombocytopenia: a retrospective cohort study. *Ann Hematol* 2015(94): 329-336
90. Campbell PM, Ippoliti C, Parmar S. Safety of anticoagulation in thrombocytopenic patients with hematologic malignancies: a case series. *J Oncol Pharm Pract* 2017; 23: 220–5
91. Mantha S, Miao Y, Wills J, Parameswaran R, Soff GA. Enoxaparin dose reduction for thrombocytopenia in patients with cancer: a quality assessment study. *J Thromb Thrombolysis* 2017; 43:514–8
92. Monreal M, Zacharski L, Jimenez JA, Roncales J, Vilaseca B. Fixed-dose low-molecular-weight heparin for secondary prevention of venous thromboembolism in patients with disseminated cancer: a prospective cohort study. *J Thromb Haemost* 2004; 2:1311–5
93. Pemmaraju N, Kroll MH, Afshar-Kharghan V, Oo TH. Bleeding risk in thrombocytopenic cancer patients with venous thromboembolism (VTE) receiving anticoagulation. *Blood* 2012; 120:Abstract 3408
94. Ibrahim RB, Peres E, Dansey R, Abidi MH, Abella EM, Gumma MM, Milan N, Smith DW, Heilbrun LK, Klein J. Safety of low dose low-molecular-weight-heparins in thrombocytopenic stem cell transplantation patients: a case series and review of the literature. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35: 1071–7
95. Samuelson Bannow BT, Lee A, Khorana AA, Zwicker JI, Noble S, Ay C, Carrier M. Management of cancer-associated thrombosis in patients with thrombocytopenia: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018; 16: 1246–9.
96. 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.

97. 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
98. Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MF, Khorana AA; CATCH Investigators. Tinzaparin vs Warfarin for Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients With Active Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015 Aug 18;314(7):677-686
99. Vedovati MC, Germini F, Agnelli G, Becattini C. Direct oral anticoagulants in patients with VTE and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2015 Feb;147(2):475-483.
100. van Es N, Coppens M, Schulman S, et al: Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: Evidence from phase 3 trials. *Blood* 124:1968-1975, 2014
101. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, et al.; Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;378:615–24.
102. Rossel A<sup>1,2</sup>, Robert-Ebadi H<sup>3</sup>, Combescure C<sup>4</sup>, Groscurin O<sup>1,2</sup>, Stirnemann J<sup>1,2</sup>, Addeo A<sup>4,5</sup>, Garin N<sup>1</sup>, Agoritsas T<sup>1</sup>, Reny JL<sup>1,2</sup>, Marti C<sup>1,2</sup>. Anticoagulant therapy for acute venous thrombo-embolism in cancer patients: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2019 Mar 21;14(3):e0213940. doi: 10.1371/journal.pone.0213940. eCollection 2019.
103. Di Nisio M, Carrier M. Incidental venous thromboembolism: is anticoagulation indicated? *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr* 2017;2017(1):121–127
104. Kraaijpoel N, Bleker SM, Meyer G, et al. Treatment Van der Hulle T, den Exter PL, Planquette B, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism and major hemorrhage in cancer-associated incidental pulmonary embolism among treated and untreated patients: A pooled analysis of 926 patients. *J Thromb Haemost* 2016;14(1):105–113
105. Kraaijpoel N, Bleker SM, Meyer G, Mahé I, Muñoz A, Bertolotti L, Bartels-Rutten A, Beyer-Westendorf J, Porreca E, Boulon C, van Es N, Iosub DI, Couturaud F, Biosca M, Lerede T, Lacroix P, Maraveyas A, Aggarwal A, Girard P, Büller HR, Di Nisio M; UPE investigators. Treatment and Long-Term Clinical Outcomes of Incidental Pulmonary Embolism in Patients With Cancer: An International Prospective Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2019 Jul 10;37(20):1713-1720
106. Francis CW, Kessler 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
107. Jara-Palomares et al. Tinzaparin in cancer associated thrombosis beyond six months: TiCAT Study. *Thromb Res* 2017; 157:90-6
108. Di Nisio M, van Es N, Carrier M, Wang TF, Garcia D, Segers A, Weitz J, Buller H, Raskob G. Extended treatment with edoxaban in cancer patients with venous thromboembolism: A post-hoc analysis of the Hokusai-VTE Cancer study. *J Thromb Haemost*. 2019 Jul 4. doi: 10.1111/jth.14561.
109. Carrier M, Le Gal G, Cho R, Tierney S, Rodger M, Lee AY. Dose escalation of low molecular weight heparin to manage recurrent venous thromboembolic events despite systemic anticoagulation in cancer patients. *J Thromb Haemost*. 2009;7(5):760-5.
110. Haddadene R, Le Gal G, Delluc A, Carrier M. Dose escalation of low molecular weight heparin in patients with recurrent cancer-associated thrombosis. *Thromb Res*. 2014 Jul;134(1):93-5
111. Schulman S, Zondag M, Linkins L, Pasca S, Cheung YW, de Sancho M, Gallus A, Lecumberri R, Molnar S, Ageno W, Le Gal G, Falanga A, Hulegårdh E, Ranta S, Kamphuisen P,

- Debourdeau A. Recurrent venous thromboembolism in anticoagulated patients with cancer: management and short-term prognosis. *J Thromb Haemost.* 2015 Jun;13(6):1010-8.
112. Bozas G, Ramasamy S, Avery G, Maraveyas A. Unsuspected visceral venous thrombosis, in patients with cancer of the gastrointestinal system. *Thromb Res.* 2012 Oct;130(4):682-4
113. Riva N, Ageno W, Schulman S, Beyer-Westendorf J, Duce R, Malato A, Santoro R, Poli D, Verhamme P, Martinelli I, Kamphuisen P, Dentali F; International Registry on Splanchnic Vein Thrombosis (IRSVT) study group. Clinical history and antithrombotic treatment of incidentally detected splanchnic vein thrombosis: a multicentre, international prospective registry. *Lancet Haematol.* 2016 Jun;3(6):e267-75
114. Tufano A, Ageno W, Di Micco P, Niglio A, Rosa V, Ballaz A, Braester A, Rubio CM, Isern V, Imbalzano E, Monreal M; RIETE Investigators. Outcomes during anticoagulation in patients with symptomatic vs. incidental splanchnic vein thrombosis. *Thromb Res.* 2018 Apr;164:69-74.
115. R. de Franchis, on behalf of the Baveno V Faculty. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol*, 53 (2010), pp. 762-768
116. Riva N, Donadini MP, Dentali F, Squizzato A, Ageno W. Clinical approach to splanchnic vein thrombosis: risk factors and treatment. *Thromb Res.* 2012 Oct;130 Suppl 1:S1-3.
117. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005 9;293(6):715-22.
118. Verso M, Agnelli G. Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients. *Journal of Clinical Oncology* 2003;21(19):3665-75.
119. Kahale LA, Tsolakian IG, Hakoum MB, Matar CF, Barba M, Yosuico VE, Terrenato I, Sperati F, Schünemann H, Akl EA. Anticoagulation for people with cancer and central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jun 1;6:CD006468.
120. Baumann Kreuziger L, Onwuemene O, Kolesar E, Crowther M, Lim W. Systematic review of anticoagulant treatment of catheter-related thrombosis. *Thromb Res.* 2015 ;136(6):1103-9
121. Baumann Kreuziger L, Onwuemene O, Kolesar E, Crowther M, Lim W. Systematic review of anticoagulant treatment of catheter-related thrombosis. *Thromb Res.* 2015 ;136(6):1103-9
122. Gussoni G, Frasson S, La Regina M, Di Micco P, Monreal M; RIETE Investigators. Three-month mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. Findings from the RIETE registry. *Thromb Res.* 2013 ;131(1):24-30.
123. Davies GA, Lazo-Langner A, Gandara E, Rodger M, Tagalakis V, Louzada M, Corpuz R, Kovacs MJ. A prospective study of Rivaroxaban for central venous catheter associated upper extremity deep vein thrombosis in cancer patients (Catheter 2). *Thromb Res.* 2018;162:88-92.
124. Kovacs MJ, Kahn SR, Rodger M, Anderson DR, Andreou R, Mangel JE, Morrow B, Clement AM, Wells PSJ. A pilot study of central venous catheter survival in cancer patients using low-molecular-weight heparin (dalteparin) and warfarin without catheter removal for the treatment of upper extremity deep vein thrombosis (The Catheter Study). *Thromb Haemost.* 2007 ;5(8):1650-3
125. Donato J<sup>1</sup>, Campigotto F<sup>2</sup>, Uhlmann EJ<sup>3</sup>, Coletti E<sup>4</sup>, Neuberg D<sup>2</sup>, Weber GM<sup>5</sup>, Zwicker JI<sup>4</sup>. Intracranial hemorrhage in patients with brain metastases treated with therapeutic enoxaparin: a matched cohort study *Blood.* 2015 Jul 23;126(4):494-9. doi: 10.1182/blood-2015-02-626788. Epub 2015 May 18.
126. Smorenburg SM, Hettiarachchi RJ, Vink R, Buller HR. The effects of unfractionated heparin on survival in patients with malignancy: a systematic review. *Thromb Haemost* 1999; 82: 947-952.
127. 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.

- 
128. 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.
129. 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



## Appendice 1



## QUESTION

### Should Prophylaxis with an anticoagulant therapy vs. no prophylaxis be used for active cancer patients?

POPULATION:	active cancer patients
INTERVENTION:	Prophylaxis with DOAC or low molecular weight heparin
COMPARISON:	no prophylaxis
MAIN OUTCOMES:	Symptomatic VTE; Major bleeding; 1-year mortality; SAE;
SETTING:	outpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

## ASSESSMENT

### Problem

Is the problem a priority?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input type="radio"/> Probably yes</li> <li><input checked="" type="radio"/> Yes</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>The incidence of VTE is higher in people with cancer compared with people without cancer (Heit 2015). Compared with an incidence of about 0.1% in the general population, the rate of VTE in people with cancer has been reported to vary between 0.6% and about 8% (Khorana 2009). Chemotherapy has been recognised as an independent predictor for symptomatic VTE, with reported rates of from 11%, in Otten 2004, up to 75%, in Heit 2015 and Khorana 2009, depending on the type of chemotherapeutic agent used. The risk of thrombosis in cancer patients receiving chemotherapy seems to vary based on the stage of the disease, ranging from 3% to 5% in patients with early-stage cancer to 30% in those with metastatic or advanced malignancy (Khorana 2009). The benefit-risk ratio of primary prophylaxis in ambulatory patients with cancer who are receiving chemotherapy is not well established, and current guidelines do not recommend routine thromboprophylaxis in such patients</p>	

(Lyman 2013).  
Currently available drugs for the prevention of VTE are the parenteral anticoagulants, which include unfractionated heparin (UFH), low molecular weight heparins (LMWH), and fondaparinux, vitamin K antagonists (VKAs), and the oral direct thrombin inhibitor dabigatran and the factor Xa inhibitors rivaroxaban, apixaban, and edoxaban. In fact, each one of these agents may present disadvantages for long-term prophylaxis in the ambulatory patient with cancer. The use of pharmacological prophylaxis may be more challenging in people with cancer. The efficacy of pharmacological thromboprophylaxis could be reduced by the intrinsic procoagulant state induced by the cancer itself, prothrombotic treatments for cancer (e.g. chemotherapy), as well as the decline in the patient's general condition leading to immobilisation.

Di Nisio M. et al Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 12. Art. No.: CD008500

### Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

#### JUDGEMENT

- Trivial
- Small
- Moderate
- X Large
- Varies
- Don't know

#### RESEARCH EVIDENCE

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with no prophylaxis	Risk with Prophylaxis with an anticoagulant therapy				
Symptomatic VTE	Study population		<b>RR 0.38</b> (0.29 to 0.51)	3969 (11 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>a</sup>	
	8 per 100	<b>3 per 100</b> (2 to 4)				
Major bleeding	Study population		<b>RR 1.46</b> (1.04 to 2.04)	7850 (15 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH <sup>a,b</sup>	
	1 per 100	<b>2 per 100</b> (2 to 3)				
1-year mortality	Study population		<b>RR 0.98</b> (0.90 to 1.06)	3708 (11 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>a,b,c</sup>	
	38 per 100	<b>38 per 100</b> (34 to 41)				
SAE	Study population		<b>RR 0.77</b>	2526	⊕⊕⊕○	

#### ADDITIONAL CONSIDERATIONS



	<table border="1"> <tr> <td>28 per 100</td> <td><b>21 per 100</b> (19 to 25)</td> <td>(0.67 to 0.89)</td> <td>(7 RCTs)</td> <td>MODERATE<sup>a,b</sup></td> </tr> </table> <p>a. high risk of performance and detection bias for 5 studies. Risk of attrition bias for Levine 2012 (apixaban) b. Unclear risk of selection and attrition bias due to the lack of information in Khorana et al study c. In the study reported by Khorana et al. deaths were referred in the period up to day 180</p>	28 per 100	<b>21 per 100</b> (19 to 25)	(0.67 to 0.89)	(7 RCTs)	MODERATE <sup>a,b</sup>	
28 per 100	<b>21 per 100</b> (19 to 25)	(0.67 to 0.89)	(7 RCTs)	MODERATE <sup>a,b</sup>			

### Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS																																				
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Large</li> <li>X Moderate</li> <li>○ Small</li> <li>○ Trivial</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Outcomes</th> <th colspan="2">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Relative effect (95% CI)</th> <th rowspan="2">Nº of participants (studies)</th> <th rowspan="2">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th rowspan="2">Comments</th> </tr> <tr> <th>Risk with no prophylaxis</th> <th>Risk with Prophylaxis with an anticoagulant therapy</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Symptomatic VTE</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2"><b>RR 0.38</b> (0.29 to 0.51)</td> <td rowspan="2">3969 (11 RCTs)</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ MODERATE<sup>a</sup></td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>8 per 100</td> <td><b>3 per 100</b> (2 to 4)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Major bleeding</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2"><b>RR 1.46</b> (1.04 to 2.04)</td> <td rowspan="2">7850 (15 RCTs)</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕⊕ HIGH<sup>a,b</sup></td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>1 per 100</td> <td><b>2 per 100</b> (2 to 3)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">1-year mortality</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2"><b>RR 0.98</b> (0.90 to 1.06)</td> <td rowspan="2">3708 (11 RCTs)</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ MODERATE<sup>a,b,c</sup></td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>38 per 100</td> <td><b>38 per 100</b> (34 to 41)</td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments	Risk with no prophylaxis	Risk with Prophylaxis with an anticoagulant therapy	Symptomatic VTE	Study population		<b>RR 0.38</b> (0.29 to 0.51)	3969 (11 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>a</sup>		8 per 100	<b>3 per 100</b> (2 to 4)	Major bleeding	Study population		<b>RR 1.46</b> (1.04 to 2.04)	7850 (15 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH <sup>a,b</sup>		1 per 100	<b>2 per 100</b> (2 to 3)	1-year mortality	Study population		<b>RR 0.98</b> (0.90 to 1.06)	3708 (11 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>a,b,c</sup>		38 per 100	<b>38 per 100</b> (34 to 41)	
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)					Certainty of the evidence (GRADE)	Comments																												
	Risk with no prophylaxis	Risk with Prophylaxis with an anticoagulant therapy																																				
Symptomatic VTE	Study population		<b>RR 0.38</b> (0.29 to 0.51)	3969 (11 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>a</sup>																																	
	8 per 100	<b>3 per 100</b> (2 to 4)																																				
Major bleeding	Study population		<b>RR 1.46</b> (1.04 to 2.04)	7850 (15 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH <sup>a,b</sup>																																	
	1 per 100	<b>2 per 100</b> (2 to 3)																																				
1-year mortality	Study population		<b>RR 0.98</b> (0.90 to 1.06)	3708 (11 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>a,b,c</sup>																																	
	38 per 100	<b>38 per 100</b> (34 to 41)																																				

	SAE	Study population		<b>RR 0.77</b> (0.67 to 0.89)	2526 (7 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>a,b</sup>	
		28 per 100	<b>21 per 100</b> (19 to 25)				
<p>a. high risk of performance and detection bias for 5 studies. Risk of attrition bias for Levine 2012 (apixaban)</p> <p>b. Unclear risk of selection and attrition bias due to the lack of information in Khorana et al study</p> <p>c. In the study reported by Khorana et al. deaths were referred in the period up to day 180</p>							

### Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Very low</li> <li><input type="radio"/> Low</li> <li><input checked="" type="radio"/> Moderate</li> <li><input type="radio"/> High</li> <li><input type="radio"/> No included studies</li> </ul>	The overall quality of the evidence was judged MODERATE because the risk of performance and detection bias	

### Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Important uncertainty or variability</li> <li><input type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability</li> </ul>	No evidence found	

<input type="radio"/> No important uncertainty or variability		
<b>Balance of effects</b> Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
<b>JUDGEMENT</b>	<b>RESEARCH EVIDENCE</b>	<b>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</b>
<input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input checked="" type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		
<b>Equity</b> What would be the impact on health equity?		
<b>JUDGEMENT</b>	<b>RESEARCH EVIDENCE</b>	<b>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</b>
<input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input checked="" type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	No evidence found	
<b>Acceptability</b> Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
<b>JUDGEMENT</b>	<b>RESEARCH EVIDENCE</b>	<b>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</b>
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> Varies	No evidence found	

○ Don't know		
<b>Feasibility</b> Is the intervention feasible to implement?		
<b>JUDGEMENT</b>	<b>RESEARCH EVIDENCE</b>	<b>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probably no</li> <li>○ Probably yes</li> <li>○ Yes</li> <li>X <b>Varies</b></li> <li>○ Don't know</li> </ul>	No evidence found	

## 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	<b>Moderate</b>	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			

JUDGEMENT							
			Yes				
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

Strong recommendation against the intervention  ○	Conditional recommendation against the intervention  ○	Conditional recommendation for the intervention  X	Strong recommendation for the intervention  ○
--	--	--	--

## CONCLUSIONS

*Recommendation*

*Justification*

*Subgroup considerations*

*Implementation considerations*

*Monitoring and evaluation*

*Research priorities*

**Author(s):** MC

**Date:** September 2019

**Question:** Prophylaxis with an anticoagulant therapy compared to no prophylaxis in active cancer patients

**Setting:** outpatients

**Bibliography:** Di Nisio M. et al Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 12. Art. No.: CD008500;  
Khorana et al. N Engl J Med 2019;380:720-8;  
Carrier M. et al N Engl J Med 2019;380:711-9

Certainty assessment							N° of patients		Effect		Certainty	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Prophylaxis with an anticoagulant therapy	no prophylaxis	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

**Symptomatic VTE**

11	randomised trials	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	not serious	none	68/2230 (3.0%)	138/1739 (7.9%)	RR 0.38 (0.29 to 0.51)	5 fewer per 100 (from 6 fewer to 4 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
----	-------------------	----------------------	-------------	-------------	-------------	------	----------------	-----------------	------------------------	---	---------------	----------

**Major bleeding**

15	randomised trials	not serious <sup>a,b</sup>	not serious	not serious	not serious	none	89/4164 (2.1%)	54/3686 (1.5%)	RR 1.46 (1.04 to 2.04)	1 more per 100 (from 0 fewer to 2 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
----	-------------------	----------------------------	-------------	-------------	-------------	------	----------------	----------------	------------------------	---	-----------	----------

**1-year mortality**

11	randomised trials	serious <sup>a,b</sup>	not serious	not serious <sup>c</sup>	not serious	none	773/2066 (37.4%)	629/1642 (38.3%)	RR 0.98 (0.90 to 1.06)	1 fewer per 100 (from 4 fewer to 2 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
----	-------------------	------------------------	-------------	--------------------------	-------------	------	------------------	------------------	------------------------	--	---------------	----------

**SAE**



Certainty assessment							N° of patients		Effect		Certainty	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Prophylaxis with an anticoagulant therapy	no prophylaxis	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
7	randomised trials	serious <sup>a,b</sup>	not serious	not serious	not serious	none	327/1519 (21.5%)	281/1007 (27.9%)	RR 0.77 (0.67 to 0.89)	6 fewer per 100 (from 9 fewer to 3 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

**Explanations**

- a. high risk of performance and detection bias for 5 studies. Risk of attrition bias for Levine 2012 (apixaban)
- b. Unclear risk of selection and attrition bias due to the lack of information in Khorana et al study
- c. In the study reported by Khorana et al. deaths were referred in the period up to day 180

## 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
<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		

### Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

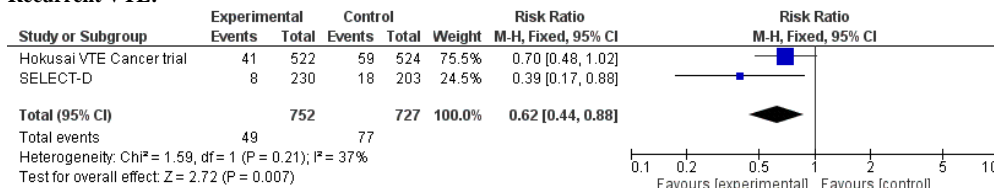
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS																																									
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input checked="" type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Outcomes</th> <th colspan="2">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Relative effect (95% CI)</th> <th rowspan="2">№ of participants (studies)</th> <th rowspan="2">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th rowspan="2">Comments</th> </tr> <tr> <th>Risk with low molecular weight heparin</th> <th>Risk with DOACs</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Recurrent VTE</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2"><b>RR 0.62</b> (0.44 to 0.88)</td> <td rowspan="2">1479 (2 RCTs)</td> <td rowspan="2">⊕○○○ VERY LOW<sup>a,b,c,d,e,f,g</sup></td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>11 per 100</td> <td><b>7 per 100</b> (5 to 9)</td> </tr> <tr> <td>Quality of life - not reported</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Major bleeding</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2"><b>RR 1.75</b> (1.10 to 2.77)</td> <td rowspan="2">1452 (2 RCTs)</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ MODERATE<sup>b,c,d,f,g</sup></td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>4 per 100</td> <td><b>6 per 100</b> (4 to 10)</td> </tr> <tr> <td>Renal failure</td> <td colspan="2">Study population</td> <td><b>RR 8.03</b></td> <td>1046</td> <td>⊕⊕○○</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments	Risk with low molecular weight heparin	Risk with DOACs	Recurrent VTE	Study population		<b>RR 0.62</b> (0.44 to 0.88)	1479 (2 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW <sup>a,b,c,d,e,f,g</sup>		11 per 100	<b>7 per 100</b> (5 to 9)	Quality of life - not reported	-	-	-	-	-		Major bleeding	Study population		<b>RR 1.75</b> (1.10 to 2.77)	1452 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>b,c,d,f,g</sup>		4 per 100	<b>6 per 100</b> (4 to 10)	Renal failure	Study population		<b>RR 8.03</b>	1046	⊕⊕○○		
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)					Certainty of the evidence (GRADE)	Comments																																	
	Risk with low molecular weight heparin	Risk with DOACs																																									
Recurrent VTE	Study population		<b>RR 0.62</b> (0.44 to 0.88)	1479 (2 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW <sup>a,b,c,d,e,f,g</sup>																																						
	11 per 100	<b>7 per 100</b> (5 to 9)																																									
Quality of life - not reported	-	-	-	-	-																																						
Major bleeding	Study population		<b>RR 1.75</b> (1.10 to 2.77)	1452 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>b,c,d,f,g</sup>																																						
	4 per 100	<b>6 per 100</b> (4 to 10)																																									
Renal failure	Study population		<b>RR 8.03</b>	1046	⊕⊕○○																																						

	0 per 100	<b>0 per 100</b> (0 to 0)	(0.43 to 151.53)	(1 RCT) <sup>h</sup>	LOW <sup>e,d,g,i</sup>	
Pharmacological interaction - not reported	-	-	-	-	-	

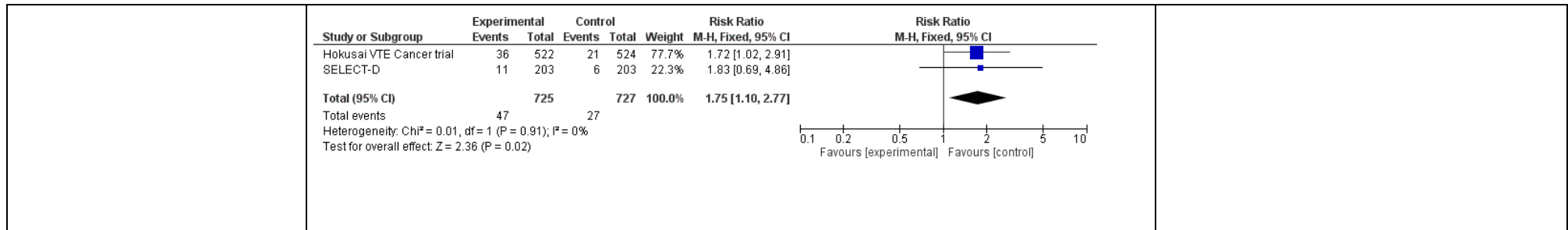
- a. I2= 37%
- b. Low number of events
- c. DOACs were edoxaban in the Hokusai trial and rivaroxaban in SELECT-D trial. In the Hokusai trial edoxaban was started after a course of therapeutic-dose low-molecular-weight heparin was given subcutaneously for at least 5 days.
- d. Colorectal cancer was the 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.
- e. 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
- f. We decided to downgrade for high risk of performance and detection bias.
- g. 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.
- h. Hokusai VTE Cancer trial
- i. Very low number of events

**Forest plot**

**Recurrent VTE:**



**Major bleeding:**



### Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

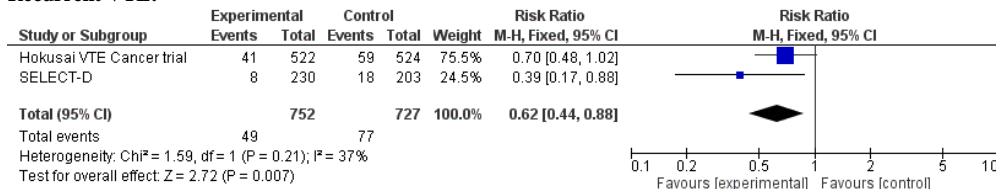
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS																																											
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Large</li> <li>Moderate</li> <li>x ○ Small</li> <li>○ Trivial</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>s</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Outcomes</th> <th colspan="2">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Relative effect (95% CI)</th> <th rowspan="2">N<sub>e</sub> of participants (studies)</th> <th rowspan="2">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th rowspan="2">Comments</th> </tr> <tr> <th>Risk with low molecular weight heparin</th> <th>Risk with DOACs</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Recurrent VTE</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2"><b>RR 0.62</b> (0.44 to 0.88)</td> <td rowspan="2">1479 (2 RCTs)</td> <td rowspan="2">⊕○○○ VERY LOW<sup>a,b,c,d,e,f,g</sup></td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>11 per 100</td> <td><b>7 per 100</b> (5 to 9)</td> </tr> <tr> <td>Quality of life - not reported</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Major bleeding</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2"><b>RR 1.75</b> (1.10 to 2.77)</td> <td rowspan="2">1452 (2 RCTs)</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ MODERATE<sup>b,c,d,f,g</sup></td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>4 per 100</td> <td><b>6 per 100</b> (4 to 10)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Renal failure</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2"><b>RR 8.03</b> (0.43 to 151.53)</td> <td rowspan="2">1046 (1 RCT)<sup>h</sup></td> <td rowspan="2">⊕⊕○○ LOW<sup>c,d,g,i</sup></td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>0 per 100</td> <td><b>0 per 100</b> (0 to 0)</td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N <sub>e</sub> of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments	Risk with low molecular weight heparin	Risk with DOACs	Recurrent VTE	Study population		<b>RR 0.62</b> (0.44 to 0.88)	1479 (2 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW <sup>a,b,c,d,e,f,g</sup>		11 per 100	<b>7 per 100</b> (5 to 9)	Quality of life - not reported	-	-	-	-	-		Major bleeding	Study population		<b>RR 1.75</b> (1.10 to 2.77)	1452 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>b,c,d,f,g</sup>		4 per 100	<b>6 per 100</b> (4 to 10)	Renal failure	Study population		<b>RR 8.03</b> (0.43 to 151.53)	1046 (1 RCT) <sup>h</sup>	⊕⊕○○ LOW <sup>c,d,g,i</sup>		0 per 100	<b>0 per 100</b> (0 to 0)	
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N <sub>e</sub> of participants (studies)					Certainty of the evidence (GRADE)	Comments																																			
	Risk with low molecular weight heparin	Risk with DOACs																																											
Recurrent VTE	Study population		<b>RR 0.62</b> (0.44 to 0.88)	1479 (2 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW <sup>a,b,c,d,e,f,g</sup>																																								
	11 per 100	<b>7 per 100</b> (5 to 9)																																											
Quality of life - not reported	-	-	-	-	-																																								
Major bleeding	Study population		<b>RR 1.75</b> (1.10 to 2.77)	1452 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>b,c,d,f,g</sup>																																								
	4 per 100	<b>6 per 100</b> (4 to 10)																																											
Renal failure	Study population		<b>RR 8.03</b> (0.43 to 151.53)	1046 (1 RCT) <sup>h</sup>	⊕⊕○○ LOW <sup>c,d,g,i</sup>																																								
	0 per 100	<b>0 per 100</b> (0 to 0)																																											

Pharmacological interaction - not reported	-	-	-	-	-	
--	---	---	---	---	---	--

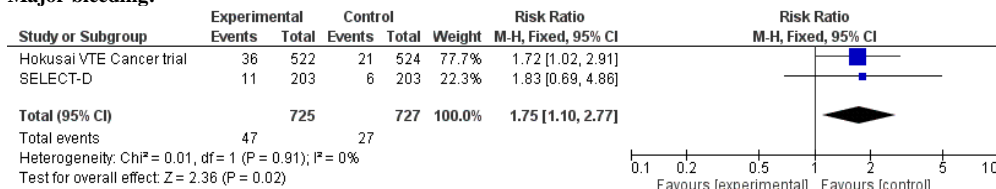
- a. I2= 37%
- b. Low number of events
- c. DOACs were edoxaban in the Hokusai trial and rivaroxaban in SELECT-D trial. In the Hokusai trial edoxaban was started after a course of therapeutic-dose low-molecular-weight heparin was given subcutaneously for at least 5 days.
- d. Colorectal cancer was the 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.
- e. 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 infirectness
- f. We decided to downgrade for high risk of performance and detection bias.
- g. 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.
- h. Hokusai VTE Cancer trial
- i. Very low number of events

**Forest plot**

**Recurrent VTE:**



**Major bleeding:**



--	--	--

### Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li>Very low</li> <li>x Low</li> <li>o Moderate</li> <li>o High</li> <li>o No included studies</li> </ul>	<p>We decided to downgrade for high risk of performance and detection bias. 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. Colorectal cancer was the primary in approximatively 25% of patients in the SELECT-D trial. Lung and colorectal cancer were the most representative primary tumours in the Hokusai trial. 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. All outcome results were considered imprecise because of the low/very low number of events. 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 indirectness</p>	

### Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li>o Important uncertainty or variability</li> <li>x Possibly important uncertainty or variability</li> <li>o Probably no important uncertainty or variability</li> <li>o No important uncertainty or variability</li> </ul>	<p>no evidence found</p>	

<b>Balance of effects</b>		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
<b>JUDGEMENT</b>	<b>RESEARCH EVIDENCE</b>	<b>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Favors the comparison</li> <li><input type="radio"/> Probably favors the comparison</li> <li><input checked="" type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li><input type="radio"/> Probably favors the intervention</li> <li><input type="radio"/> Favors the intervention</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>		
<b>Equity</b>		
What would be the impact on health equity?		
<b>JUDGEMENT</b>	<b>RESEARCH EVIDENCE</b>	<b>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Reduced</li> <li><input type="radio"/> Probably reduced</li> <li><input type="radio"/> Probably no impact</li> <li><input type="radio"/> Probably increased</li> <li><input type="radio"/> Increased</li> <li><input checked="" type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	no evidence found	
<b>Acceptability</b>		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
<b>JUDGEMENT</b>	<b>RESEARCH EVIDENCE</b>	<b>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input type="radio"/> Probably yes</li> <li><input type="radio"/> Yes</li> <li><input checked="" type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	no evidence found	



<b>Feasibility</b> Is the intervention feasible to implement?		
<b>JUDGEMENT</b>	<b>RESEARCH EVIDENCE</b>	<b>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input type="radio"/> Probably yes</li> <li><input type="radio"/> Yes</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	no evidence found	

## SUMMARY OF JUDGEMENTS

PROBLEM	JUDGEMENT						
	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	<b>low</b>	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			

JUDGEMENT							
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

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	<b>Conditional recommendation for the intervention X</b>	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	--	---

## CONCLUSIONS

*Recommendation: lo avrei scelto “Conditional recommendation for comparison”, ma non c’è l’opzione*

*Justification*

*Subgroup considerations*

*Implementation considerations*

**Monitoring and evaluation**

**Research priorities**

**Author(s):** IDS, MC

**Date:** June 2018

**Question:** DOACs compared to low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism

**Setting:** inpatients

**Bibliography:** Young A.M. et al. J Clin Oncol 36 (2018) 1-7; Raskob G.E. et al. N Engl J Med 2018; 378: 615-24

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	DOACs	low molecular weight heparin	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Recurrent VTE												
2	randomised trials	serious <sub>a,b</sub>	not serious <sup>c</sup>	serious <sup>d,e,f</sup>	serious <sup>g</sup>	none	49/752 (6.5%)	77/727 (10.6%)	RR 0.62 (0.44 to 0.88)	4 fewer per 100 (from 1 fewer to 6 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Quality of life - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Major bleeding												

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	DOACs	low molecular weight heparin	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
2	randomised trials	not serious <sup>b</sup>	not serious	not serious <sup>d,e</sup>	serious <sup>g</sup>	none	47/725 (6.5%)	27/727 (3.7%)	RR 1.75 (1.10 to 2.77)	3 more per 100 (from 0 fewer to 7 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Renal failure												
1 <sup>h</sup>	randomised trials	not serious <sup>b</sup>	not serious	not serious <sup>d,e</sup>	very serious <sup>i</sup>	none	4/522 (0.8%)	0/524 (0.0%)	RR 8.03 (0.43 to 151.53)	0 fewer per 100 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Pharmacological interaction - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

#### Explanations

- We decided to downgrade for high risk of performance and detection bias.
- 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.
- I<sup>2</sup>= 37%
- 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.
- 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.
- 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 indirectness
- Low number of events
- Hokusai VTE Cancer trial
- Very low number of events

## QUESTION

Should A 12-month anticoagulant (DOACs and LMWH) treatment vs. 6-month anticoagulant treatment be used for active cancer patients with a VTE?

POPULATION:	patients with active cancer and VTE
INTERVENTION:	A 12-month anticoagulant treatment
COMPARISON:	A 6-month anticoagulant treatment
MAIN OUTCOMES:	
SETTING:	outpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

## VALUTAZIONE

### Problem

Is the problem a priority?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<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	Venous thromboembolism (VTE) is common among cancer patients, who have a four-fold increased risk of VTE complications compared with the general population. [...] The optimal duration of anticoagulation therapy depends on the balance between the risk of recurrent VTE if treatment is stopped and the risk of bleeding if it is continued; patient preference, life expectancy and cost also need to be considered. Most clinical practice guidelines recommend a minimum of 6 months of anticoagulant therapy for patients with cancer-associated thrombosis and suggest extended treatment beyond 6 months in those with active cancer because of the high risk of recurrent VTE. However, these recommendations are mostly based on expert opinion because data evaluating extended anticoagulant therapy in this patient population are scarce.	

Di Nisio M. et al J ThrombHaemost. 2019;00:1–9.

### Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Trivial</li> <li><input type="radio"/> Small</li> <li><input type="radio"/> Moderate</li> <li><input type="radio"/> Large</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input checked="" type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>Per questo quesito sono stati selezionati 2333 lavori e valutati 5 full-text che sono stati esclusi in quanto non rispondevano al quesito posto per i seguenti motivi: 1 revisione sistematica e meta-analisi relativi a confronti non di interesse e 4 RCT relativi a confronti non di interesse</p>	

### Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Large</li> <li><input type="radio"/> Moderate</li> <li><input type="radio"/> Small</li> <li><input type="radio"/> Trivial</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input checked="" type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>Per questo quesito sono stati selezionati 2333 lavori e valutati 5 full-text che sono stati esclusi in quanto non rispondevano al quesito posto per i seguenti motivi: 1 revisione sistematica e meta-analisi relativi a confronti non di interesse e 4 RCT relativi a confronti non di interesse</p>	

<b>Certainty of evidence</b>		
What is the overall certainty of the evidence of effects?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Very low</li> <li>○ Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ High</li> <li>● No included studies</li> </ul>		
<b>Values</b>		
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Important uncertainty or variability</li> <li>● Possibly important uncertainty or variability</li> <li>○ Probably no important uncertainty or variability</li> <li>○ No important uncertainty or variability</li> </ul>	No evidencefound	



<b>Balance of effects</b>		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Favors the comparison</li> <li><input type="radio"/> Probably favors the comparison</li> <li><input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li><input type="radio"/> Probably favors the intervention</li> <li><input type="radio"/> Favors the intervention</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input checked="" type="radio"/> Don't know</li> </ul>		
<b>Equity</b>		
What would be the impact on health equity?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Reduced</li> <li><input type="radio"/> Probably reduced</li> <li><input type="radio"/> Probably no impact</li> <li><input type="radio"/> Probably increased</li> <li><input type="radio"/> Increased</li> <li><input checked="" type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	No evidencefound	
<b>Acceptability</b>		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input type="radio"/> Probably yes</li> <li><input type="radio"/> Yes</li> <li><input checked="" type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	No evidencefound	

<b>Feasibility</b> Is the intervention feasible to implement?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	No evidence found	

## SUMMARY OF JUDGEMENTS

	<b>GIUDIZI</b>						
<b>PROBLE M</b>	No	Probably no	Proba bly yes	<b>Yes</b>		V a r i e s	Don'tkn ow
<b>DESIRA BLE EFFECTS</b>	Trivial	Small	Mode rate	Large		V a r i e s	<b>Don'tkn ow</b>
<b>UNDESI RABLE EFFECTS</b>	Large	Moderat e	Small	Trivial		V a r i e s	<b>Don'tkn ow</b>
<b>CERTAI NTY OF EVIDEN</b>	Verylow	Low	Mode rate	High			<b>No included studies</b>

GIUDIZI							
CE							
VALUES	Importantun certainty or variability	<b>Possibly important uncertainty or variability</b>	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	V a r i e s	<b>Don't know</b>
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	<b>V a r i e s</b>	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		<b>V a r i e s</b>	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably	Proba	Yes		<b>V</b>	Don't know

GIUDIZI							
LITY		no	bly yes			a r i e s	ow

### TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention  ○	Conditional recommendation against the intervention  ○	<b>Conditional recommendation for the intervention  ●</b>	Strong recommendation for the intervention  ○
--	--	---	--

### CONCLUSIONS

#### *Recommendation*

Un trattamento anticoagulante della durata di 12 mesi (DOACs and LMWH) può esser preso in considerazione come prima opzione rispetto allo stesso trattamento della durata di 6 mesi in pazienti con cancro attivo e pregresso evento tromboembolico

#### *Justification*

*Subgroup considerations*

*Implementation considerations*

*Monitoring and evaluation*

*Research priorities*