



# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA (DIMED)

Direttore: Ch.mo Prof. Roberto Vettor

UNITÀ OPERATIVA SEMPLICE DIPARTIMENTALE

MALATTIE TROMBOTICHE ED EMORRAGICHE

Direttore: Ch.mo Prof. Paolo Simioni

TESI DI LAUREA

**Efficacia e sicurezza del trattamento anticoagulante nei  
pazienti con malattia trombotica venosa cancro-correlata.**

**Efficacy and safety of anticoagulant treatment in patients  
with cancer-related venous thrombotic disease.**

RELATORE: Ch.mo Prof. Luca Spiezia

LAUREANDA: Laura Tarantino

Anno Accademico 2022/2023



# INDICE

<b>RIASSUNTO .....</b>	<b>1</b>
<b>1 INTRODUZIONE .....</b>	<b>3</b>
<b>1.1 La malattia tromboembolica venosa .....</b>	<b>3</b>
<b>1.2 Sindrome di Trousseau .....</b>	<b>3</b>
<b>1.3 Malattia tromboembolica venosa e cancro .....</b>	<b>6</b>
<i>1.3.1 Epidemiologia .....</i>	<i>6</i>
<i>1.3.2 Fattori di rischio.....</i>	<i>9</i>
1.3.2.1 Fattori di rischio clinici .....	9
1.3.2.2 Fattori di rischio biologici.....	14
<i>1.3.3 Patogenesi.....</i>	<i>14</i>
<b>1.4 Il profilo genetico del tumore come nuovo possibile fattore di rischio .....</b>	<b>20</b>
<b>1.5 Ruolo dell'emostasi nella progressione del tumore.....</b>	<b>20</b>
<b>1.6 Stato di ipercoagulabilità .....</b>	<b>22</b>
<b>1.7 Predizione del rischio trombotico nei pazienti con cancro .....</b>	<b>24</b>
<i>1.7.1 Prevenzione primaria.....</i>	<i>25</i>
<i>1.7.3 Profilassi nel paziente oncologico ospedalizzato.....</i>	<i>27</i>
<i>1.7.4 Profilassi nel paziente oncologico ambulatoriale .....</i>	<i>28</i>
<b>1.8 Terapia del CAT .....</b>	<b>30</b>
1.8.1 <i>Terapia iniziale .....</i>	31
1.8.2 <i>Farmaci per la prevenzione secondaria .....</i>	32
1.8.2.1 Antagonisti della vitamina K .....	32
1.8.2.2 Confronto fra antagonisti della vitamina K ed eparina a basso peso molecolare .....	33
1.8.2.3 Limiti nell'utilizzo dell'eparina .....	35
1.8.2.4 I nuovi anticoagulanti orali .....	36
1.8.3 <i>Durata della terapia.....</i>	38
1.8.4 <i>Azione dei farmaci antitrombotici sul comportamento delle neoplasie.....</i>	39
<b>2 SCOPO DELLO STUDIO .....</b>	<b>40</b>
<b>3 MATERIALI E METODI .....</b>	<b>41</b>

<b>3.1 Popolazione dello studio</b> .....	<b>41</b>
<b>3.2 Criteri di esclusione</b> .....	<b>42</b>
<b>3.3 Raccolta dei dati</b> .....	<b>42</b>
<b>3.4 Analisi statistica</b> .....	<b>43</b>
<b>4 RISULTATI</b> .....	<b>44</b>
<b>4.1 Caratteristiche demografiche della popolazione</b> .....	<b>44</b>
<b>4.2 Recidive</b> .....	<b>47</b>
<b>4.3 Emorragie</b> .....	<b>48</b>
<b>5 DISCUSSIONE</b> .....	<b>50</b>
<b>5.1 Interpretazione dei risultati</b> .....	<b>50</b>
<b>5.2 Limiti dello studio</b> .....	<b>52</b>
<b>5 CONCLUSIONE</b> .....	<b>53</b>
<b>6 BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>54</b>

## **RIASSUNTO**

### **Background**

Fin dalla metà dell'Ottocento, grazie alle osservazioni di Armand Trousseau, è nota la presenza di un'importante associazione tra cancro e malattia tromboembolica venosa. La trombosi cancro associata si distingue da altre forme di trombosi per specifiche peculiarità in termini di fattori di rischio, patogenesi, diagnosi e, in particolar modo, per la difficile gestione della terapia anticoagulante, soprattutto in relazione all'elevato rischio di trombosi ricorrenti e complicanze emorragiche.

### **Scopo dello studio**

Lo scopo del nostro studio è stato quello di confrontare efficacia e sicurezza di tre diversi trattamenti anticoagulanti, quali l'eparina, la warfarina e i NAO, in un gruppo di soggetti con trombosi cancro-correlata.

In particolare, l'efficacia è stata valutata attraverso l'analisi del numero di recidive tromboemboliche registrate sia durante l'assunzione della terapia anticoagulante, sia durante un periodo di follow-up di 18 mesi dalla sospensione del trattamento anticoagulante. La sicurezza è stata valutata in base al numero di eventi emorragici occorsi durante l'assunzione del trattamento anticoagulante.

### **Materiali e metodi**

Abbiamo condotto uno studio retrospettivo di coorte monocentrico che ha considerato 245 pazienti con cancro attivo, valutati consecutivamente dal Gennaio 2009 al Dicembre 2019 presso l'Unità Operativa di Malattie Trombotiche ed Emorragiche del Dipartimento di Medicina Interna dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, per episodio di tromboembolismo venoso.

I pazienti sono stati suddivisi in tre differenti gruppi sulla base del trattamento anticoagulante somministratogli. Nello specifico abbiamo arruolato n. 135 pazienti nel gruppo eparina, n. 38 nel gruppo warfarina

e n. 72 nel gruppo NAO. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un follow-up di 18 mesi dopo la sospensione del trattamento anticoagulante.

### **Risultati**

Abbiamo considerato il gruppo di pazienti trattati con eparina come gruppo di riferimento. Nei soggetti trattati con NAO abbiamo osservato una riduzione significativa del numero di episodi di recidiva di tromboembolismo venoso rispetto ai soggetti trattati con eparina. Per quanto riguarda il profilo di sicurezza i tre diversi farmaci anticoagulanti hanno evidenziato un rischio emorragico simile, senza che si evidenziassero differenze statisticamente significative anche all'analisi multivariata. In particolare, il trattamento con i NAO ha dimostrato un aumento significativo dell'efficacia senza un concomitante aumento del rischio emorragico.

### **Conclusioni**

I risultati del nostro studio supportano la scelta dell'utilizzo dei NAO nei pazienti con trombosi cancro associata rispetto al trattamento anticoagulante con eparina o warfarina. A fronte, infatti, di un rischio emorragico simile, i NAO hanno dimostrato una maggiore efficacia. Si rendono necessari studi prospettici su casistiche più numerose per confermare i dati del nostro studio.

## **1 INTRODUZIONE**

### **1.1 La malattia tromboembolica venosa**

La malattia tromboembolica venosa è una patologia ad elevata prevalenza; rappresenta infatti la terza più comune causa di morte cardiovascolare seguendo IMA ed ictus cerebrale ed è responsabile di più di 3 milioni di morti annue nel mondo<sup>1</sup>.

I principali fattori di rischio determinanti la formazione di un trombo possono essere riassunti dalla teoria della triade di Virchow<sup>2</sup>. Alla fine del IX secolo, infatti, Rudolf Virchow aveva concluso che la trombosi è legata ad uno o, più frequentemente, a più d'uno dei seguenti tre fattori:

1. lesione endoteliale;
2. alterazione del flusso sanguigno, per stasi o turbolenze;
3. intrinseca ipercoagulabilità del sangue, causata da condizioni genetiche, quali le trombofilie ereditarie, o da condizioni acquisite, come la gravidanza o la terapia ormonale.

### **1.2 Sindrome di Trousseau**

Dal tempo dell'osservazione iniziale di Armand Trousseau, nel 1865, è nota la presenza di un'importante relazione tra cancro e malattia tromboembolica venosa. Tale evidenza venne in realtà documentata da Jean-Baptiste Bouilland, medico francese, già 20 anni prima, ma si tende storicamente ad associarla a Trousseau essendo egli deceduto per neoplasia pancreaticata, da lui stesso diagnosticata a seguito di un evento trombotico.

Al giorno d'oggi con il termine "Sindrome di Trousseau" si includono tutte le manifestazioni tromboemboliche cancro associate. Possono variare dalla malattia tromboembolica venosa, nelle sue manifestazioni più classiche che sono la trombosi venosa profonda o l'embolia

polmonare, alla coagulazione intravascolare disseminata (CID). Quest'ultima è osservata più di frequente in associazione a quadri di neoplasie ematologiche, in particolar modo la Leucemia Promielocitica Acuta (APL). A differenza delle leucemie, sono deficitari i dati sull'impatto della CID nei pazienti con tumore solido. Uno studio pubblicato da Journal of Thrombosis and Haemostasis nel 2001, che ha considerato oltre 1100 pazienti con cancro, ha registrato un'incidenza di CID del 7%<sup>3</sup>.

Nella Sindrome di Trousseau sono compresi anche gli eventi di tromboembolismo arterioso (ATE). Nonostante i pazienti neoplastici rappresentano per lo più una popolazione anziana che condivide con i soggetti non aventi cancro gli stessi fattori di rischio per la trombosi arteriosa, nei pazienti con cancro si è osservato un aumento del rischio di sviluppare complicanze trombotiche arteriose. Da una recente analisi retrospettiva svolta su pazienti neoplastici ambulatoriali candidati a chemioterapia si registra un'incidenza di ATE del 0.27%<sup>4</sup>. Tra i casi riportati, i siti più comunemente interessati risultano essere le estremità, ad esempio arti superiori ed inferiori, e i vasi della circolazione cerebrale<sup>5</sup>. Meno frequentemente coinvolti sono invece i vasi della circolazione splancnica (ad esempio vasi mesenterici, renali ed epatici).

Particolarmente proni ad eventi trombotici sono i pazienti con neoplasie mieloproliferative (MPN). Circa il 10-40% dei pazienti vanno incontro a trombosi e in più del 70% dei casi si assiste ad eventi arteriosi che comprendono stroke di natura ischemica, infarto miocardico acuto ed occlusione delle arterie periferiche<sup>6</sup>.

In questi pazienti è spesso presente, inoltre, un coinvolgimento del microcircolo che può comportare eritromelalgia, TIA, difetti visivi ed uditivi transitori, parestesie periferiche, mal di testa ricorrenti.

In aggiunta, nei pazienti con MPN, si registrano quadri di endocardite trombotica non batterica, i quali risultano essere anche ad appannaggio



di diversi tumori solidi e sono responsabili del 0.9-1.3% delle morti nei pazienti neoplastici<sup>7</sup>.

Altre manifestazioni cliniche rientranti nella Sindrome di Trousseau sono le microangiopatie trombotiche (TMA) in particolare: la Porpora Trombotica Trombocitopenica e la Sindrome Uremico Emolitica. Queste condizioni sono più frequentemente associate all'utilizzo di specifici agenti chemioterapici, quali mitomicina e gemcitabina e come recentemente emerso, all'impiego di terapie target quali anticorpi monoclonali ed inibitori delle tirosin chinasi<sup>8</sup>. Le TMA possono talvolta essere la prima manifestazione di una neoplasia sottostante<sup>9</sup>.

Gli eventi tromboembolici non rappresentano l'unica espressione dell'alterata emostasi nei pazienti con tumore. É doveroso evidenziare anche la presenza di una diatesi emorragica che può rappresentare un importante causa di morte nei pazienti con cancro. Si stima che il 10% dei pazienti con neoplasia solida sviluppi un evento emorragico, detto rischio sembrerebbe ulteriormente aumentato nei pazienti con neoplasia ematologica<sup>9</sup>. I quadri clinici comprendono melena, ematuria, ematemesi, ematochezia, emottisi, epistassi, sanguinamento vaginale o lesioni cutanee ulcerate. A questi si sommano ecchimosi, petecchie o lividi. Tra le possibili spiegazioni della diatesi emorragica rientrano: trombocitopenia, ridotta sintesi dei fattori della coagulazione per disfunzione epatica o carenza di vitamina K, terapia con anticoagulanti orali, lievi carenze preesistenti dei fattori della coagulazione, malattia di von Willebrand congenita (VWD), erosione della parete vasale, CID e, di più raro riscontro, presenza di inibitori acquisiti contro i fattori della coagulazione.

## 1.3 Malattia tromboembolica venosa e cancro

### 1.3.1 Epidemiologia

Dall'analisi dei dati epidemiologici, la presenza di neoplasia aumenta il rischio di sviluppare trombosi venosa profonda (TVP) di circa 7 volte<sup>10</sup>. Tale rischio predilige i primi mesi che seguono la diagnosi di neoplasia<sup>11</sup> (Figura 1):

- 0-3 mesi: OR 53.5; IC 95%, 8,6-334,3
- 3-12 mesi: OR 14.3; IC 95%, 5.8-35.2
- 12-36 mesi: OR 3.6; IC 95%, 2.0-6.5.

Duration Between Malignancy and Venous Thrombosis	No. of Individuals (%)		Odds Ratio (95% CI)	Adjusted Odds Ratio (95% CI)*
	Patients (n = 3220)	Control Participants (n = 2131)		
No malignancy	2831 (87.9)	2062 (96.8)	1.00	1.00
All malignancies	389 (12.1)	69 (3.2)	4.1 (3.2-5.3)	4.3 (3.3-5.6)
Time after index date (diagnosis)†				
0 to ≤3 mo	80 (20.6)	1 (1.5)	58.2 (8.1-419.1)	53.5 (8.6-334.3)
>3 mo to ≤1 y	92 (23.7)	5 (7.6)	13.4 (5.4-33.0)	14.3 (5.8-35.2)
>1 to ≤3 y	67 (17.2)	14 (21.2)	3.5 (2.0-6.2)	3.6 (2.0-6.5)
>3 to ≤5 y	43 (11.1)	11 (16.7)	2.8 (1.5-5.5)	3.0 (1.5-5.7)
>5 to ≤10 y	47 (12.1)	14 (21.2)	2.4 (1.3-4.5)	2.6 (1.4-4.7)
>10 to ≤15 y	19 (4.8)	6 (9.0)	2.3 (0.9-5.8)	2.3 (0.9-5.8)
>15 y	23 (5.9)	15 (22.7)	1.1 (0.6-2.1)	1.1 (0.6-2.2)

Abbreviation: CI, confidence interval.

\*Adjusted for age and sex.

†Eighteen patients and 3 control participants did not report a date of diagnosis.

Figura 1. Effetto della malattia neoplastica sul rischio di trombosi venosa in relazione al tempo che intercorre tra la diagnosi di cancro e l'evento trombotico.

Si stima, inoltre, che il 20% degli eventi tromboembolici venosi siano cancro associati<sup>12</sup> e che l'incidenza annua di tromboembolismo venoso (TEV) in pazienti con cancro sia dello 0.5%, ovvero nettamente superiore se paragonata all'incidenza di TEV nella popolazione generale che risulta essere stimata attorno 0.1%<sup>13</sup>. Tale incremento di frequenza di tromboembolismo venoso in pazienti con cancro rispetto ai pazienti senza neoplasia è confermato anche dalle informazioni fornite dal "Medicare Provider Analysis and Review Record", un database statunitense che raccoglie la diagnosi principale di dimissione oltre a 4 diagnosi aggiuntive<sup>14</sup>.

Osservazione di più importante rilevanza clinica è l'incremento di mortalità che l'associazione tra i due quadri patologici comporta. Il TEV rappresenta la seconda causa di morte nei pazienti neoplastici, secondaria solo alla progressione della neoplasia<sup>15</sup>; viceversa il cancro è la più comune causa di morte nei pazienti con TEV. Tali rilievi sono stati confermati dai dati del Framingham Heart Study che ha analizzato una coorte prospettica di 9754 pazienti concludendo che la sopravvivenza dei pazienti con trombosi correlata a cancro è significativamente ridotta rispetto alla sopravvivenza dei soggetti con trombosi idiopatica o secondaria<sup>16</sup> (Figura 2).

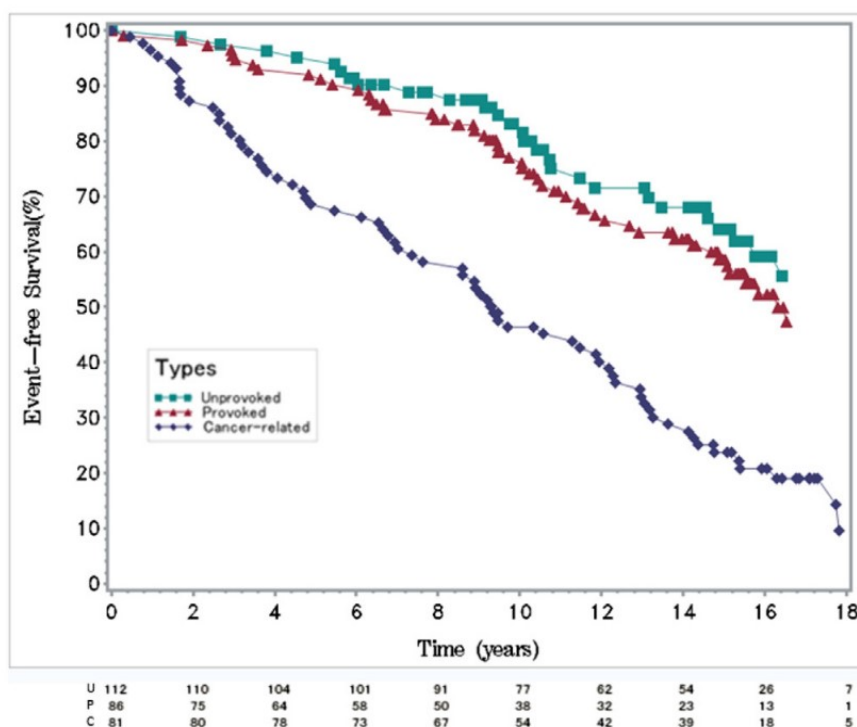


Figura 2. Mortalità nei vari sottogruppi [idiopatica(U), provocata (P), cancro correlata (C)]. Event-free survival probability è presentato sull'asse Y, il tempo sull'asse X.

Anche i dati del registro Global Anticoagulant Registry in the Field (GARFIELD)-TEV concordano con quanto osservato nel Framingham Heart Study. In particolare, in una coorte di 10.315 pazienti con TEV, provenienti da 419 centri in 28 paesi, la mortalità complessiva è stata del

9,7% in 6 mesi (Figura3) e il 54,3% di tutti i decessi sono risultati correlati al cancro (Figura4)<sup>17</sup>.

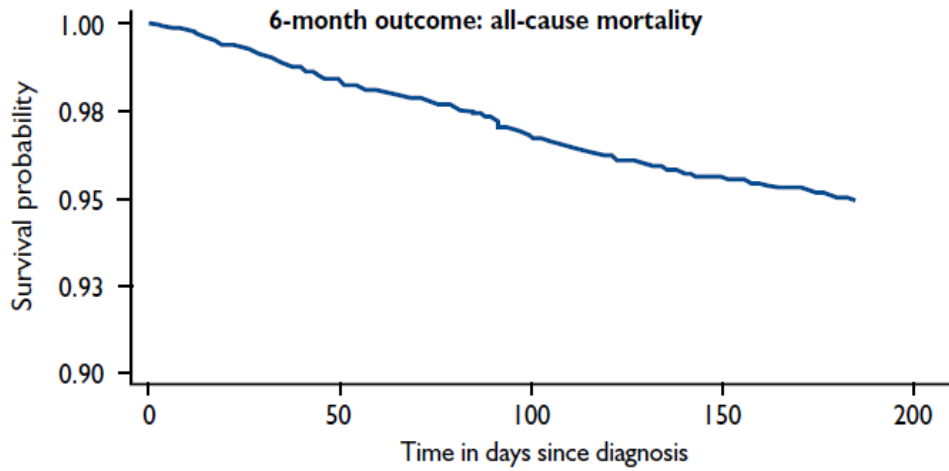


Figura 3. Kaplan-Meier survival curve per tutte le cause di morte nei 6 mesi che seguono la diagnosi di TEV.

	n	% patients
<b>Cancer-related</b>	250	54.3
<b>Cardiac</b>	32	7.0
<b>PE</b>	16	3.5
<b>Bleed</b>	15	3.3
<b>VTE complications</b>	6	1.3
<b>Stroke</b>	5	1.1
<b>Other</b>	82	17.8
<b>Unknown</b>	54	11.7
<b>Total</b>	460	100.0

Figura 4. Cause di morte in pazienti con TEV.

### **1.3.2 Fattori di rischio**

La trombosi cancro associata si distingue da altre forme di trombosi per specifiche peculiarità in termini di fattori di rischio, patogenesi, diagnosi e, in particolar modo, per le difficoltà della scelta terapeutica.

Si possono distinguere i diversi fattori di rischio che contribuiscono alla diatesi trombotica nei pazienti con cancro in fattori di rischio clinici e biologici.

#### ***1.3.2.1 Fattori di rischio clinici***

Tra i primi rientra certamente la tipologia di tumore: tumori differenti si associano ad un diverso rischio di TEV (Figura 5). In particolare, tumori ematologici, del polmone, del pancreas, dello stomaco, dell'intestino e del cervello sono caratterizzati da un più alto rischio di formazione di coaguli, rispetto al tumore della prostata o della mammella. Tuttavia, nonostante il basso rischio relativo, essendo la prostata e la mammella due dei tumori più diffusi in tutto il mondo, è frequente osservare pazienti con TEV associato a queste neoplasie. Tra le neoplasie ematologiche, il mieloma multiplo, il linfoma non-Hodgkin ed il morbo di Hodgkin hanno mostrato la più alta incidenza di TEV<sup>12</sup>.

Cancri	Probabilità
Cancro ematologico	26.2
Polmone	24.8
Gastrointestinale (intestino, pancreas, stomaco, esofago)	18.9
Cervello	8.0
Rene	5.8
Pelle (melanoma, cellule squamose)	3.6
Seno	3.5
Prostata	3.4
Cervice uterina	3.3
Ovario	2.3
Orecchio, naso e gola	1.5
Altro	6.6

Figura 5. Il rischio di TEV nei pazienti con diagnosi di neoplasie entro 5 anni<sup>11</sup>.

Un ruolo altrettanto fondamentale lo esercita lo stadio della neoplasia. Molteplici sono gli studi che hanno mostrato un incremento del rischio di TEV soprattutto in tumori con malattia avanzata. Da un'analisi retrospettiva di 68.000 pazienti con cancro del colon-retto del California Cancer Registry, la malattia metastatica si è caratterizzata come il più potente fattore predittivo di complicanze trombotiche<sup>18</sup>. Analoga conclusione proviene dai risultati riportati da Blom et al. i quali hanno osservato nei pazienti con cancro metastatico un rischio di TEV fino a due volte superiore rispetto ai pazienti con neoplasia localizzata<sup>13</sup> (Figura 6).

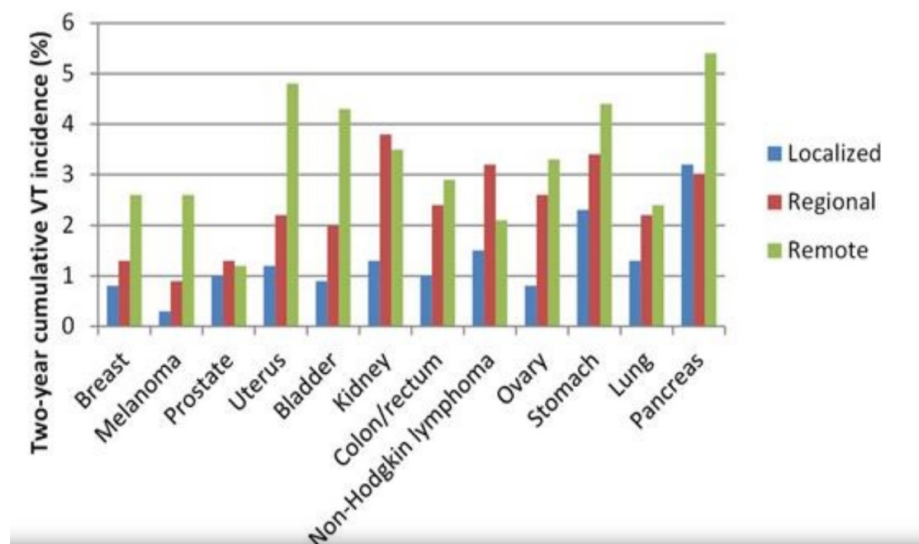


Figura 6.

Altri fattori di rischio da considerare sono quelli correlati al trattamento e all'ospedalizzazione del paziente. In particolare, l'immobilizzazione prolungata riveste, indubbiamente, un ruolo fondamentale. Lo studio internazionale MEDENOX<sup>19</sup> condotto su 1102 pazienti allettati dei reparti di medicina generale ha eseguito un'analisi di regressione logistica per valutare la natura indipendente di diversi tipi di malattie acute (insufficienza cardiaca, insufficienza respiratoria, infezioni, disturbi reumatici e malattie infiammatorie intestinali) e condizioni cliniche predefinite (insufficienza cardiaca e respiratoria cronica, età e cancro) come fattori di rischio per TEV. Il cancro si è osservato essere una delle variabili più significativamente associate ad un aumento del rischio.

Si sottolinea, inoltre, l'importanza degli interventi chirurgici nell'incrementare l'incidenza di eventi trombotici nei pazienti con cancro. In assenza di un'adeguata profilassi, il rischio postoperatorio di tromboembolismo venoso è circa il doppio di quello presentato da soggetti esenti da neoplasia<sup>20</sup>. È da notare, in aggiunta, come tale rischio possa persistere per un lungo periodo (anche oltre 7 settimane dopo l'intervento)<sup>21</sup>. Il rischio sembra infine essere stratificato sulla base dei differenti interventi chirurgici: la chirurgia addominale maggiore, nei

pazienti con neoplasie ginecologiche, è gravata da un rischio superiore se confrontata, per esempio, alla chirurgia per carcinoma mammario<sup>22 23</sup>.

Anche i trattamenti antitumorali non chirurgici, quali la chemioterapia, la terapia ormonale o gli agenti antiangiogenetici sono associati ad un'elevata incidenza di TEV. Un recente studio retrospettivo volto a valutare il ruolo della chemioterapia nello sviluppo della trombosi, condotto attraverso l'indagine delle cartelle cliniche di 206 pazienti con tumore maligno candidati a chemioterapia, riporta come il 7,3% di questi sviluppi una trombosi entro i primi tre mesi. L'incidenza annuale registrata è del 10,9%, particolarmente elevata, soprattutto, nei pazienti con cancro del colon-retto trattati con fluorouracile-leucovorin<sup>24</sup>.

Simili rilievi si osservano, anche, con l'impiego della terapia ormonale.

In 48 su 353 donne (13,6%) in terapia con tamoxifene, in combinazione con chemioterapia endovenosa a base di ciclofosfamide, metotrexato e fluorouracile (CMF), si sono presentati uno o più eventi tromboembolici, confermandosi, quindi, come una complicanza relativamente comune e grave<sup>25</sup>. È interessante notare come, anche qualora somministrato da solo, come terapia adiuvante o per la prevenzione di neoplasia mammaria in donne ad elevato rischio, il tamoxifene appare responsabile di un aumento, seppur modesto, di complicanze trombotiche<sup>26</sup>.

Particolarmente allarmante si segnala essere l'aumento del rischio trombotico legato all'uso degli inibitori dell'angiogenesi come il bevacizumab, un anticorpo monoclonale umanizzato ricombinante contro il fattore di crescita dell'endotelio vascolare. Il meccanismo che potrebbe contribuire a spiegare l'aumento del rischio trombotico potrebbe essere legato all'effetto diretto di questi anticorpi sull'omeostasi endoteliale.

Per valutare il rischio complessivo di tromboembolismo venoso associato all'uso di bevacizumab, è stata eseguita una revisione



sistematica e una metanalisi di 15 studi randomizzati controllati presenti in letteratura, prendendo in esame un totale di 7956 pazienti con una varietà di tumori solidi avanzati. Il tromboembolismo venoso in questi studi è stato valutato sulla base dei criteri di tossicità comuni del National Cancer Institute: una trombosi venosa profonda o trombosi cardiaca che non necessita di intervento viene identificata come di grado 2; una trombosi venosa profonda o una trombosi cardiaca che necessita di intervento (uso di anticoagulanti, lisi, filtro, procedura invasiva) è considerata di grado 3; eventi quali embolia polmonare, trombo potenzialmente letale o morte vengono considerati di grado 4<sup>27</sup>. Tra i pazienti che hanno ricevuto bevacizumab, l'incidenza di TEV di tutti i gradi ( $\geq$  grado 2) e di alto grado ( $\geq$  grado 3) è stata rispettivamente dell'11,9% e del 6,3%, concludendo quindi che i pazienti trattati con bevacizumab hanno un rischio significativamente aumentato di tromboembolismo venoso con un RR di 1,33 rispetto ai controlli<sup>28</sup>.

L'impiego di cateteri venosi centrali (CVC), nonostante abbia apportato un notevole miglioramento del management del paziente oncologico, è gravato da un aumento del rischio di sviluppare trombosi venosa profonda dell'arto superiore, specialmente in coloro che richiedono l'infusione di chemioterapia. Il danno vascolare causato dalla procedura di inserimento del CVC, la stasi venosa causata dal CVC a permanenza, l'ipercoagulabilità correlata al cancro sono i principali fattori patogenetici del TEV correlato a CVC. Tuttavia, dagli esiti dei diversi lavori presenti in letteratura, non si riesce a stimare con precisione la reale incidenza di TVP dell'arto superiore che oscilla tra il 30 e il 60% dei pazienti<sup>29 30</sup>. I più recenti trials clinici randomizzati registrano, invece, una percentuale di trombosi catetere correlata marcatamente inferiore. I dati del registro RIETE, un database che raccoglie pazienti con TEV acuta sintomatica, indicano che dei 14.391 pazienti arruolati fino a febbraio 2006, 2.945 avevano cancro attivo. Tra questi, 196 (6,7%) avevano sviluppato una TVP all'arto superiore; in 104 di questi pazienti la TVP era

associata a catetere. La maggior parte dei pazienti oncologici con TVP al braccio sono risultati maschi, di età inferiore ai 65 anni e con una bassa incidenza di fattori di rischio aggiuntivi o malattie sottostanti<sup>31</sup>. La netta riduzione, rispetto agli studi del passato, dell'incidenza di TVP riportata negli studi pubblicati più di recente è in parte giustificata dal più moderno impiego dell'ecografia, metodica meno sensibile rispetto alla flebografia utilizzata in passato per la diagnosi di TVP. A ciò si aggiunge l'utilizzo di materiali meno trombogeni per la realizzazione dei cateteri e l'adozione di procedure meno invasive per il loro inserimento<sup>32</sup>.

### 1.3.2.2 Fattori di rischio biologici

I fattori di rischio biologici che spiegano l'interazione che sussiste tra tumore e sistema emostatico non sono ben noti. Tra le ipotesi più accreditate rientrano il coinvolgimento delle microparticelle, dei neutrophil extracellular trap (NETs) e dei fattori della coagulazione.

### 1.3.3 Patogenesi

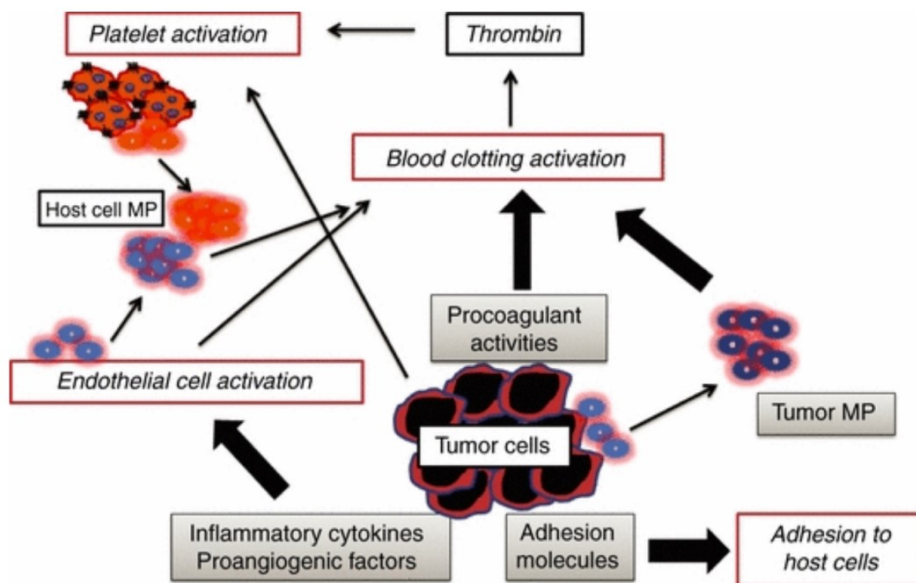


Figura 7 Interazioni tumore e sistema emostatico <sup>33</sup>.

Il processo di generazione del trombo nel paziente neoplastico si distingue da quello che caratterizza la popolazione generale. Duplice è il meccanismo alla base dell'attivazione dell'emostasi associata a neoplasia: da un lato può essere espressione dei meccanismi pro-trombotici generali connessi alla risposta dell'organismo al tumore; dall'altro si è dimostrato essere conseguenza della capacità delle cellule tumorali di produrre e rilasciare in circolo sostanze pro-coagulanti. Tra queste, la proteina maggiormente coinvolta nelle trombosi cancro correlate è il fattore tissutale (TF), il "master factor" della via estrinseca della cascata coagulativa, costitutivamente espresso sulla superficie delle cellule neoplastiche. Il TF si lega al fattore VII attivato (FVIIa), formando un complesso che determina l'attivazione del fattore X e il proseguimento della cascata. Parallelamente si assiste anche ad un'aumentata attivazione della via intrinseca (Figura 7).

L'attività del TF sulle cellule tumorali può essere potenziata dall'espressione di fosfolipidi anionici, quali la fosfatidilserina, sul lembo esterno della membrana cellulare<sup>34</sup> e dalla secrezione di eparanasi, una endo-glicosidasi.

La funzione principale dell'eparanasi è quella di tagliare le catene di eparansolfato dei protoglicani della superficie cellulare e della matrice extracellulare, favorendo così l'invasione e la metastasi del tumore. Tuttavia l'eparanasi interagisce anche con l'inibitore fisiologico del TF (TFPI), portando alla dissociazione del TFPI dalla membrana cellulare delle cellule endoteliali e tumorali, il che si traduce in un aumento dell'attività del TF sulle superfici cellulari<sup>35</sup>.

Un'altra sostanza rilasciata dalla cellula neoplastica è il procoagulante del cancro (CP), una cistein-proteasi rilevata in diverse cellule tumorali e nei tessuti fetali ma non in cellule normalmente differenziate. A differenza del TF, attiva direttamente il FX indipendentemente dalla presenza del FVII<sup>36</sup>.

Un ruolo di notevole importanza nell'attivazione della coagulazione nei pazienti con tumore lo esercitano le microparticelle (MP)<sup>37</sup> che sono piccole vescicole dal diametro di 0,1-1  $\mu\text{m}$  prodotte da quasi tutti i tipi di cellule ed in particolare dagli eritrociti, dai globuli bianchi, dalle piastrine e dalle cellule endoteliali. La formazione e il rilascio di MP avviene principalmente durante due processi biologici, quali l'attivazione cellulare indotta da stimoli pro infiammatori o pro trombotici e l'apoptosi cellulare<sup>38</sup>. Vengono, poi, trasportate dai fluidi biologici e sono in grado di trasferire materiale genetico, citochine, molecole di adesione sia a cellule vicine che notevolmente distanti dal luogo di produzione<sup>39</sup>. Le MP sono rivestite da un doppio strato fosfolipidico. Nelle cellule, la distribuzione asimmetrica dei fosfolipidi è solitamente alterata durante la formazione delle MP, con conseguente esposizione sulla superficie esterna dei fosfolipidi carichi negativamente, come la fosfatidilserina. Questa collocazione riveste un ruolo importante negli effetti in vivo delle MP poiché la fosfatidilserina lega efficientemente i fattori della coagulazione, favorendo così l'attivazione della cascata coagulativa<sup>40</sup>. Questa capacità può essere ulteriormente potenziata dalla concomitante espressione di TF da parte delle microparticelle. Nei soggetti sani sono presenti bassi livelli di MP nel plasma, la maggior parte di origine piastrinica (> 80%), ma in condizioni patologiche si verifica un incremento significativo. Elevati livelli di MP, sono stati descritti in pazienti neoplastici. Partendo da tale considerazione, uno studio promosso dall'Università di Leiden ha indagato l'eventuale associazione tra l'attività MP-TF e l'incrementato rischio di TEV in questi pazienti, concludendo che l'attività MP-TF nei pazienti oncologici con TEV è maggiore rispetto ai pazienti oncologici senza TEV (Figura 8)<sup>41</sup>.

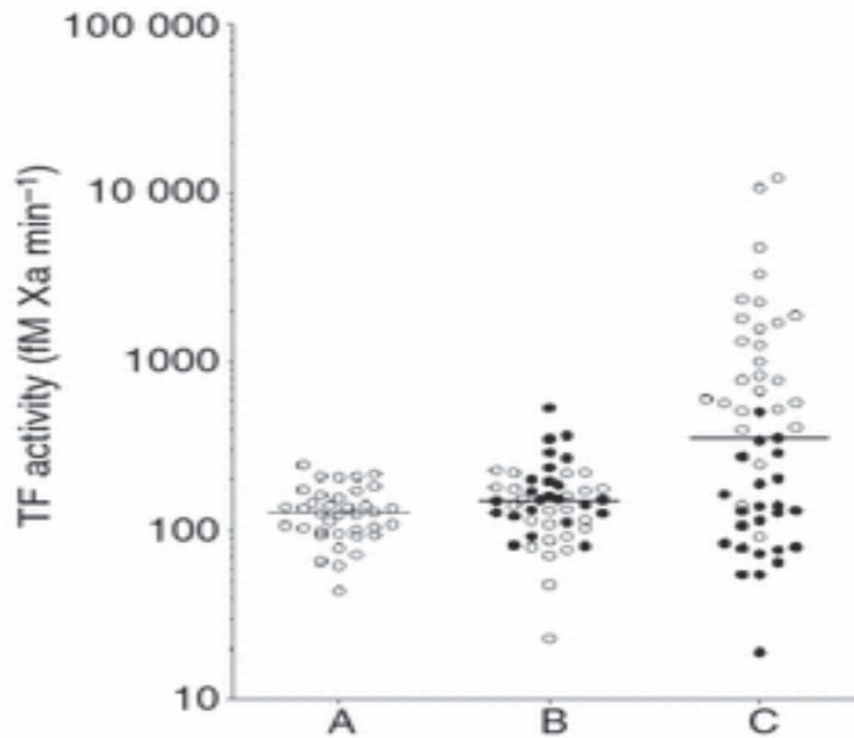


Figura 8. Attività MP-TF in soggetti sani e pazienti oncologici con e senza TEV. (A) Soggetti sani, (B) pazienti senza TEV, (C) pazienti con TEV.

In aggiunta, il valore di MP di origine piastrinica è stato trovato più elevato nei pazienti con carcinoma gastrico al IV stadio rispetto agli stadi iniziali, dimostrandosi come un possibile predittore del rischio metastatico<sup>42</sup>.

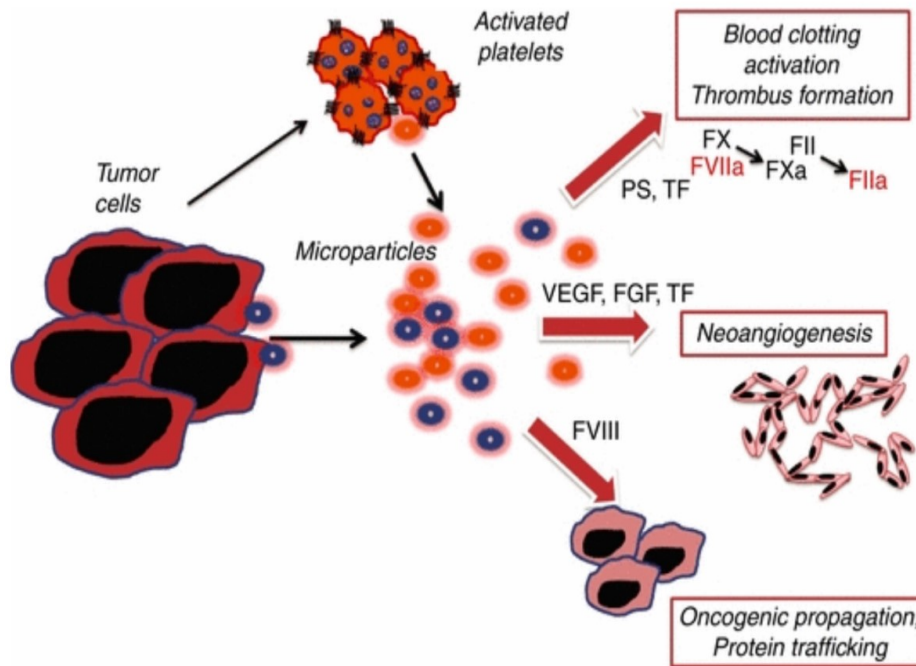


Figura 9. Le cellule tumorali oltre a rilasciare attivamente le MP, promuovono anche la formazione di MP da parte delle piastrine. L'espressione del fattore tissutale (TF) e della fosfatidilserina (PS) sulle superfici delle MP è coinvolta nell'attivazione della cascata coagulativa determinando la formazione di trombi. In aggiunta l'elevato contenuto di fattori proangiogenetici presenti nelle MP di origine piastrinica (VEGF, vascular endothelial growth factor, FGF, fibroblast growth factor, PDGF, platelet-derived growth factor), le rende importanti mediatori del processo di neo-angiogenesi. Infine, sono responsabili della comunicazione intercellulare tra cellule tumorali<sup>33</sup>.

Le cellule tumorali possono, altresì, interagire con il sistema fibrinolitico, grazie all'espressione di attivatori del plasminogeno (uPA e t-PA), dei loro inibitori (PAI-1 e PAI-2) e recettori come uPAR, e dell'annessina II, un co-recettore per il plasminogeno e per l'attivatore del plasminogeno tissutale (tPA). Ne conseguono, a seconda di quale lato prevale, pro o antifibrinolitico, molteplici manifestazioni cliniche delle alterazioni del sistema di fibrinolisi che spaziano dai sintomi emorragici osservati nelle leucemie, al TEV evidenziato nei tumori solidi<sup>43</sup>.

Ai meccanismi di sopra riportati, si somma la capacità delle cellule tumorali di indurre, per mezzo di vie indirette, l'espressione di un fenotipo pro-coagulante in cellule ematiche, quali monociti e piastrine ed in cellule endoteliali. Tra queste vie rientra il ruolo svolto da citochine infiammatorie (come TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) e fattori proangiogenetici (VEGF), rilasciati dal tumore, i quali promuovono l'espressione di TF e di molecole di adesione cellulare, stimolano la produzione di PAI-1 e riducono la sintesi di trombomodulina<sup>43</sup>.

Infine, le cellule tumorali sono in grado di esprimere sulla loro superficie molecole di adesione, per mezzo delle quali, aderiscono direttamente all'endotelio vascolare, favorendo la produzione locale di fibrina.

Ai meccanismi fisiopatologici della diatesi trombotica nel paziente neoplastico si somma il coinvolgimento dei Neutrophil Extracellular Traps (NETs) filamenti di materiale nucleare derivati dai neutrofilo ed estrusi nello spazio extracellulare in risposta a stimoli infettivi. Ci sono diverse evidenze sperimentali che documentano un elevato numero di neutrofilo in grado di rilasciare NET nei tumori. Queste strutture, oltre ad influenzare la crescita e il processo di angiogenesi della neoplasia, sembrano esercitare un ruolo attivo nella formazione del trombo<sup>44</sup>. I costituenti fondamentali dei NETs sono la cromatina, a sua volta composta da DNA ed istoni, e le proteine ad essa associate. L'esposizione extracellulare dei nucleosomi che segue la formazione dei NETs si è confermata contribuire all'attivazione della cascata coagulativa nei modelli animali. Diversamente, non si dispone ancora di dati che ne confermano il ruolo anche nei pazienti con trombosi. Tuttavia andando a dosare i livelli dei nucleosomi circolanti nei pazienti con TVP è emerso come a livelli elevati degli stessi si associa un rischio 3 volte maggiore di TVP<sup>45</sup>. Nella trombosi venosa, si pensa che i NET possano agire come impalcature cariche negativamente capaci di legare ed attivare le piastrine, portando alla successiva attivazione dell'emostasi secondaria.

Inoltre, il DNA in essi contenuto può attivare i fattori VII e XII della coagulazione e facilitare l'inibizione del TFPI, l'inibitore della via del fattore tissutale.

#### **1.4 Il profilo genetico del tumore come nuovo possibile fattore di rischio**

Recentemente è stata avanzata l'idea di come le caratteristiche genetiche del tumore possano anch'esse svolgere un ruolo nella genesi degli eventi di tromboembolismo venoso. In particolar modo è stata associata la mutazione in K-ras, nei pazienti con neoplasia del colon, ad un incremento del rischio di TEV. Nel 2015 è stato condotto uno studio di coorte retrospettivo su 172 pazienti con diagnosi istologicamente confermata di carcinoma del colon metastatico; nel 37.8% K-ras era mutato. L'incidenza di TEV e di TVP tra i soggetti aventi la mutazione era rispettivamente del 32.3 e del 23.1%, significativamente superiore se paragonata ai valori di incidenza nei pazienti con K-ras wild-type: 17.8% e 9.4%<sup>46</sup>. Da questi dati emerge come il profilo genetico del tumore possa rappresentare un importante fattore di rischio per la trombosi nei pazienti con cancro.

#### **1.5 Ruolo dell'emostasi nella progressione del tumore**

Così come gli eventi trombotici possono essere complicanza frequente nella patologia oncologica, è altresì noto come gli stessi meccanismi di attivazione della cascata coagulativa contribuiscano alla crescita e all'aggressività del tumore. Ampie evidenze sperimentali mettono in risalto il contributo dato da diversi componenti del sistema emostatico in questi processi. Come emerso dallo studio "Genes associated with venous thromboembolism in colorectal cancer patients"<sup>47</sup> i tumori dei pazienti con TEV contengono una maggiore deposizione di fibrina al loro interno



a causa dello stato ipercoagulabile. I livelli di fibrina nei campioni tumorali sono stati, infatti, studiati con l'utilizzo di un anticorpo che riconosce l'N-terminale della catena  $\beta$  della fibrina. In tutti i tumori dei pazienti con TEV si sono raggiunti livelli di antigene della fibrina più elevati rispetto a quelli osservati nei tumori dei pazienti di controllo (Figura 10).

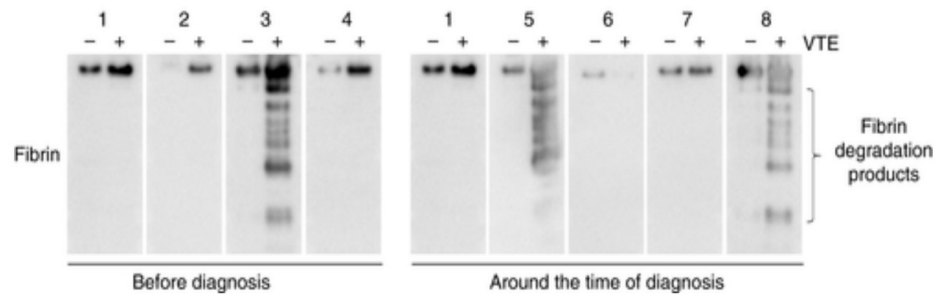


Figura 10. Quantità di deposizione di  $\beta$ -fibrina in campioni tumorali di pazienti con cancro del colon-retto con e senza tromboembolismo venoso (TEV). Sono stati visualizzati anche i prodotti di degradazione della fibrina.

L'incremento di tali livelli è in parte responsabile della progressione della neoplasia; la presenza di coaguli di fibrina all'interno dei vasi determina uno stato di ipossia, il quale, attraverso l'induzione del complesso HIF-1 $\alpha$ /HIF-1 $\beta$ , promuove la metastatizzazione.

Anche la trombina e il TF contribuiscono alla progressione tumorale. Questi fattori interagiscono con i recettori appartenenti alla famiglia dei recettori attivati dalla proteasi (PAR), localizzati a livello della superficie delle cellule tumorali, delle piastrine, dei macrofagi e delle cellule endoteliali, stimolando il rilascio di chemochine, fattori di crescita e proteine extracellulari. A tale interazione consegue la proliferazione e la migrazione delle cellule neoplastiche<sup>48</sup>.

Fondamentale è, inoltre, il ruolo che esercitano nel processo di neo-vascularizzazione: up-regolano l'espressione dei geni correlati all'angiogenesi quali VEGF, VEGFR e Cyr61<sup>49</sup>. Questi rilievi sono stati confermati da modelli sperimentali nei quali si assiste ad un aumento

evidente delle metastasi polmonari a seguito del pretrattamento delle cellule tumorali con trombina<sup>43</sup>.

Un aspetto che è stato recentemente messo in risalto è il possibile ruolo svolto dal TF a splicing alternativo (asTF), un'isoforma solubile del TF, nella progressione tumorale. Si è concluso che ambedue le forme, sia asTF che la forma full-length (flTF), contribuiscano al processo di crescita, ma per mezzo di due differenti modalità d'azione: asTF è coinvolta nella proliferazione delle cellule neoplastiche; flTF agisce, invece, sul versante angiogenetico insieme al FVIIa e PAR-2<sup>50</sup>.

Come sopra accennato, anche le MP di origine piastrinica mostrano una capacità proangiogenetica contenendo al loro interno molteplici fattori angiogenetici provenienti dai granuli  $\alpha$  delle piastrine ed inducendo il rilascio degli stessi da parte delle cellule tumorali<sup>51</sup>. Inoltre, il loro ruolo nella comunicazione intercellulare tra cellule tumorali determina una propagazione orizzontale degli oncogeni e l'amplificazione del loro fenotipo angiogenetico<sup>52</sup>.

## **1.6 Stato di ipercoagulabilità**

Da studi più recenti è emerso come il paziente neoplastico si trovi in uno stato di ipercoagulabilità, del quale le trombosi manifeste o la CID rappresentano solo una delle possibili espressioni.

Nei pazienti oncologici, indipendentemente dalla presenza di una trombosi clinicamente manifesta, sono state documentate, infatti, anomalie nei test di routine della coagulazione<sup>53</sup>. In particolar modo è stato osservato un incremento di alcuni dei fattori della coagulazione, tra i quali il fibrinogeno, il fattore V, VIII, IX e X, ed un parallelo aumento dei prodotti di degradazione del fibrinogeno e della fibrina, FDP. Ampi studi prospettici hanno registrato nei pazienti con cancro un aumento degli

FDP e del tempo di trombina rispettivamente nell'8% e nel 14% dei casi. Di più frequente riscontro è emerso essere l'incremento dei valori di fibrinogeno e della conta piastrinica, rispettivamente osservati nel 48% e 36% dei pazienti arruolati.

Di notevole importanza clinica, specialmente nell'ottica della prevenzione, è stata la dimostrazione di come tale incremento abbia un andamento direttamente correlato con la progressione della malattia neoplastica sottostante.

Oggigiorno è possibile affidarsi a test più sensibili per la valutazione dello stato di ipercoagulabilità. Tali test vanno a valutare alcuni dei prodotti intermedi e finali della cascata coagulativa. Tra questi rientrano i peptidi liberati durante le reazioni di attivazione dei diversi fattori della coagulazione, come, ad esempio i frammenti di attivazione della proteina C, o i frammenti di attivazione del FIX e del FX. Si possono, inoltre, misurare i complessi enzima-inibitore che partecipano ai processi coagulativi o di fibrinolisi: complessi trombina-antitrombina, TAT, complessi plasmina-antiplasmina, PAP. Infine, possibili target di questi test possono essere i prodotti di degradazione della fibrina e specifici marcatori di membrana per indagare l'attivazione delle diverse cellule coinvolte nel sistema emostatico, comprese le piastrine i leucociti e le cellule endoteliali.

Le variazioni osservate dei suddetti marcatori nei pazienti oncologici testimoniano la presenza di un processo continuo di generazione di trombina e formazione di fibrina. In aggiunta, si segnala come tali anomalie diventino più marcate con l'inizio dei trattamenti antitumorali.

È evidente, pertanto, l'importanza nell'approfondire gli studi sull'assetto emostatico dei pazienti con cancro sia con il fine di comprendere meglio i meccanismi fisiopatologici alla base della correlazione cancro-trombosi, sia per evidenziare possibili marcatori di rischio trombotico, potenzialmente utili nell'ambito della profilassi del

TEV. In questa stessa direzione, la misurazione dei livelli di microparticelle circolanti si sta dimostrando essere particolarmente promettente. I valori dosati assumono un duplice ruolo essendo le MP sia espressione dello stato di ipercoagulabilità associato al tumore, che possibile veicolo per la crescita e metastatizzazione tumorale.

### **1.7 Predizione del rischio trombotico nei pazienti con cancro**

La combinazione di fattori di rischio clinici con i parametri di laboratorio ha portato alla costruzione di un modello denominato Khorana Score per il calcolo del rischio di tromboembolismo che si attesta particolarmente utile nella scelta dei pazienti candidati a chemioterapia che possono giovare della tromboprofilassi<sup>54</sup>.

Il Khorana Score attribuisce un diverso punteggio sulla base delle caratteristiche del paziente e della tipologia di tumore.

Cinque sono le diverse variabili prese in considerazione (Figura 11):

1. Sede della neoplasia, assegnando 2 punti alle sedi aggravate da un rischio molto alto quali stomaco e pancreas ed 1 punto alle sedi a rischio alto come polmone, vescica, testicolo, vie ginecologiche e linfoma.
2. Conta piastrinica basale > 350000/mmc.
3. Conta leucocitaria basale > 11000/mmc.
4. Emoglobina < 10 g/dl e/o uso di eritropoietina.
5. Body mass index > 35.

Patient characteristics	Risk score
<b>Site of cancer</b>	
Very high risk (stomach, pancreas)	2
High risk (lung, lymphoma, gynaecologic, bladder, testicular)	1
<b>Prechemotherapy platelet count <math>\geq 350000</math> per <math>\text{mm}^3</math></b>	1
<b>Haemoglobin level <math>&lt; 10 \text{ g} \cdot \text{dL}^{-1}</math> or use of red cell growth factors</b>	1
<b>Prechemotherapy leukocyte count <math>&gt; 11000</math> per <math>\text{mm}^3</math></b>	1
<b>Body mass index <math>\geq 35 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}</math></b>	1

Figura 11.

Sulla base del punteggio totalizzato dal paziente si distinguono tre diverse classi di rischio:

- Score 0: basso rischio (0,3% dei pazienti sviluppa TEV nell'arco di due mesi e mezzo).
- Score 1-2: rischio intermedio (2%).
- Score  $> 2$ : rischio elevato (6,7%).

Un ulteriore modello proposto è il Vienna Score, il quale aggiunge alle variabili sovra elencate due biomarcatori supplementari, quali la P-selettina e il D-dimero, che migliorano il valore predittivo del TEV<sup>55</sup>.

Più recentemente è stata apportata un'ulteriore modifica al Khorana Score, che aggiunge l'uso della chemioterapia a base di platino o gemcitabina alle 5 variabili: il ProTechT score<sup>56</sup>. L'uso di questi score si attesta essere uno strumento valido e fortemente raccomandato per la valutazione del rischio trombotico nei pazienti con cancro.

### 1.7.1 Prevenzione primaria

Documentato il tromboembolismo venoso come complicanza nota della malattia neoplastica e dimostrato come il subentrare della stessa

inevitabilmente vada ad aggravare la qualità di vita dei pazienti con cancro, attestandosi come seconda causa di morte, è di primaria importanza individuare valide strategie di prevenzione primaria. In questo, gli score prima citati vengono in aiuto. Tuttavia, prendendo in considerazione i rischi emorragici associati alle misure di tromboprofilassi, i quali si vanno a sommare alla diatesi emorragica spesso co-presente negli stessi pazienti, non ci sono evidenze sul beneficio apportato dall'adozione della tromboprofilassi al di fuori di contesti ben selezionati:

- a) nella chirurgia oncologica;
- b) nel paziente oncologico ospedalizzato;
- c) nel paziente oncologico ambulatoriale.

### **1.7.2 Profilassi in chirurgia oncologica**

Sia le linee guida europee<sup>57</sup> che americane<sup>58</sup> condividono l'utilizzo di una profilassi peri-operatoria con eparina a basso peso molecolare. Essa risulta essere particolarmente raccomandata nei pazienti ad "alto rischio" che si sottopongono a chirurgia addominale o pelvica. Nonostante la durata standard della profilassi sia di circa una settimana, recenti osservazioni dimostrano come la prosecuzione della profilassi farmacologica fino ad un mese dall'intervento chirurgico, porti ad una significativa riduzione dell'incidenza di trombosi venosa profonda nel post-operatorio.

Lo studio randomizzato a doppio cieco ENOXACAN II ha valutato 332 pazienti neoplastici candidati a chirurgia addominale o pelvica suddividendoli in due gruppi: al primo sono stati somministrati 40 mg al dì di enoxaparina per 31 giorni; al secondo è stato somministrato placebo dopo i primi 10 giorni di profilassi. L'incidenza di TEV registrata nel primo gruppo è risultata essere significativamente inferiore: 4.8% versus 12% ad un mese e 5,5% versus 13,8% a tre mesi, a fronte di un rischio emorragico

invariato. Questi risultati depongono a favore dell'utilizzo della profilassi con LMWH, per almeno 30 giorni, in questo tipo di chirurgie<sup>59</sup>.

Qualora il paziente presentasse delle controindicazioni alla terapia farmacologica si dovrà optare per le misure fisiche quali calze elastiche a compressione graduate e/o la compressione pneumatica intermittente<sup>60</sup>.

### 1.7.3 Profilassi nel paziente oncologico ospedalizzato

Uno studio prospettico osservazionale condotto su 1180 pazienti, ricoverati nei reparti di medicina generale, ha suddiviso i soggetti sulla base del Padua Prediction Score (Figura 12) in due classi di rischio: rispettivamente basso rischio se totalizzavano un punteggio <4; alto rischio se > 4. Seguendo i pazienti per 3 mesi, lo studio ha registrato nei due gruppi l'incidenza di TEV sintomatico in assenza di profilassi, la quale è risultata essere dello 0,3% nel gruppo a basso rischio e del 11% nei pazienti ad alto rischio.

PADUA PREDICTION SCORE (PPS)	
Cancro attivo	+3
TEV precedente (no TVS)	+3
Ipomobilità > 3 giorni	+3
Trombofilia nota	+3
Trauma e/o chirurgia recente (< 1 mese)	+2
Età > 70 anni	+1
Insuff. cardiaca e/o respiratoria	+1
IMA o Stroke	+1
Infezione acuta e/o patologia reumatica	+1
Obesità (BMI > 30)	+1
Trattamento ormonale in atto	+1
<b>PUNTEGGIO TOTALE</b>	<input type="checkbox"/> ≥ 4 ALTO RISCHIO TEV <input type="checkbox"/> < 4 BASSO RISCHIO TEV

Figura 12.

Le linee guida dell'American College of Chest Physicians<sup>58</sup> raccomandano l'utilizzo di questo score per l'identificazione dei pazienti oncologici ospedalizzati che necessitano di una profilassi per il TEV. Differentemente, le linee guida della Società Europea di Oncologia Medica<sup>57</sup> sostengono che la prevenzione del tromboembolismo in pazienti neoplastici vada effettuata solo nei casi in cui sussista una limitata mobilità.

Per quanto concerne la prevenzione della TVP dell'arto superiore nei pazienti che necessitano del posizionamento di cateteri venosi centrali, nonostante da studi più precedenti emergesse un lieve beneficio nell'utilizzo di basse dosi di warfarina, evidenze più recenti lo negano. Pertanto, non ci sono raccomandazioni per l'impiego di misure di profilassi nei pazienti con CVC<sup>61</sup>.

#### **1.7.4 Profilassi nel paziente oncologico ambulatoriale**

Partendo dal dato dell'incidenza di TEV nei pazienti ambulatoriali sottoposti a chemioterapia, che si attesta attorno al 5,7%, numerosi sono stati gli studi volti a valutare i vantaggi della tromboprofilassi in corso di trattamento chemioterapico. Nel 2009, lo studio PROTECHT ha randomizzato 1150 pazienti ambulatoriali che ricevevano chemioterapia per un tumore metastatico o localmente avanzato (al seno, polmone, tratto gastrointestinale, pancreas, ovaio, cervello e schiena) in due diversi gruppi: il primo ha ricevuto nadroparina, un'eparina a basso peso molecolare, il secondo il placebo per 4 mesi. Nel 2% dei pazienti randomizzati a nadroparina si è verificato un evento tromboembolico versus il 3,9% dei pazienti con placebo, mostrando una riduzione significativa del rischio relativo di avere un episodio di TEV. Tuttavia, la riduzione in termini assoluti non si è affermata altrettanto significativa. In particolare il 52,6% dei pazienti necessitava di essere trattato per evitare un evento trombotico<sup>62</sup>. Nel 2012, il SAVE-ONCO, studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, ha valutato un totale di 3212 pazienti



aventi un tumore solido metastatico o localmente avanzato candidati a trattamento con chemioterapici, randomizzati per un periodo di 3,5 mesi a ricevere Semuloparina o placebo. Il TEV si è presentato nel 1,2% dei pazienti sottoposti a profilassi versus 3,4% dei pazienti che ricevevano placebo, dimostrando l'efficacia del farmaco, seppure ad oggi non sia più in commercio<sup>63</sup>.

Nonostante i dati promettenti di questi studi, le linee guida sono contrarie ad una profilassi sistematica per il tromboembolismo in tutti i soggetti candidati a chemioterapia ad eccezione dei pazienti con storia personale o familiare di trombosi. Le linee guida ASCO<sup>64</sup> suggeriscono, inoltre, la profilassi nei pazienti con mieloma multiplo sottoposti a una terapia con talidomide o lenalidomide in associazione con desametasone o chemioterapia.

Con l'entrata in commercio dei nuovi anticoagulanti orali che godono di un profilo farmacologico più favorevole, sono stati fatti studi più recenti volti a testarne l'utilizzo anche nella prevenzione primaria della trombosi nel paziente neoplastico. Nel 2018, lo studio AVERT, ha preso in esame 563 pazienti oncologici, candidati a chemioterapia ed aventi un rischio per tromboembolismo venoso medio-alto, sulla base del Khorana score. Sono stati randomizzati in due gruppi: uno ricevente apixaban 2.5 mg due volte al dì, l'altro ricevente placebo per 180 giorni. Il TEV si è verificato nel 4,2% dei pazienti del gruppo apixaban e in 10,2% dei pazienti del gruppo placebo<sup>65</sup>. Evidenze concordanti sono emerse dallo studio CASSINI, svolto su 841 pazienti aventi medesime caratteristiche dello studio precedente, randomizzati a ricevere rivaroxaban 10mg una volta al giorno o placebo per un massimo di 180 giorni. Sottoponendo i pazienti a screening con ecografie degli arti inferiori ogni 8 settimane, la TVP si è registrata nel 5.95% dei soggetti del gruppo rivaroxaban e nel 8,79% dei soggetti randomizzati a placebo<sup>66</sup>.

Dai dati sopra riportati si evince come gli anticoagulanti orali si siano dimostrati dei farmaci promettenti per la prevenzione primaria nei

pazienti oncologici con TEV ad alto rischio, definito da un punteggio >2 secondo il Khorana Score.

## 1.8 Terapia del CAT

Il trattamento standard del TEV nei pazienti con neoplasia differisce in parte da quello che si attua nei pazienti non oncologici. Infatti, nonostante la strategia antitrombotica della fase acuta (orientativamente i primi 5-7 giorni) basata sull'uso delle eparine (eparina standard, eparina a basso p.m. o fondaparinux), è invariata<sup>67</sup>, la durata del trattamento è diversa nei due gruppi di pazienti. Nel paziente oncologico, rispetto al paziente non-oncologico, l'utilizzo nel lungo termine degli antagonisti della vitamina K, quali il warfarin, si è mostrato essere meno efficace nella prevenzione delle recidive trombotiche e meno sicuro sul piano del rischio emorragico.

Dai dati di uno studio italiano svolto su una coorte di 842 pazienti con TEV trattati con antagonisti della vitamina K (AVK), che includeva 181 pazienti con CAT, è stata osservata un'incidenza di recidiva di trombosi a 12 mesi del 20,7% (IC 95% 15,6-25,8%) nella popolazione neoplastica e del 6,8 % (IC 95% 3,9-9,7%) nei pazienti senza cancro. Analoghe differenze sono emerse anche nella valutazione dell'incidenza di sanguinamenti maggiori pari al 12,4% (IC 95% 6,5-18,2%) nella popolazione oncologica e al 4,9% (IC 95% 1,2-4,1%) nei pazienti senza tumore<sup>68</sup>.

È altrettanto importante evidenziare come i pazienti neoplastici abbiano più frequentemente controindicazioni assolute alla terapia antitrombotica, rendendo in questi casi l'utilizzo del filtro cavale l'unica opzione terapeutica possibile<sup>69</sup>, anche se vi sono studi in letteratura in disaccordo con l'utilizzo del filtro cavale nei pazienti con un tumore in stadio avanzato<sup>70</sup>. Tali studi sostengono che, a fronte della breve sopravvivenza nella maggior parte dei pazienti con malattia in stadio IV, la prevenzione dell'embolia polmonare post posizionamento del filtro

cavale apporta uno scarso beneficio clinico. Il percorso di cura del paziente oncologico in questi casi dovrà concentrarsi sul prolungamento della sopravvivenza e sul miglioramento della qualità di vita.

### **1.8.1 Terapia iniziale**

Molti dei pazienti con neoplasia in stadio avanzato che sviluppano una TVP e/o una EP hanno un'aspettativa di vita tale da rendere poco frequente lo sviluppo di sequele post-trombotiche o post-emboliche tardive. L'obiettivo cardine del trattamento risulta essere, pertanto, la prevenzione della morte da embolia polmonare.

Alla presentazione di un paziente che verte in uno stato di severa ipotensione e manifesta altri markers clinici o strumentali suggestivi di embolia polmonare massiva, assicurata l'assenza di controindicazioni, è necessario avviarlo alla terapia trombolitica<sup>71</sup>.

I farmaci utilizzabili agiscono sulla via endogena della fibrinolisi costituita essenzialmente dal sistema plasminogeno-plasmina. Questi farmaci differiscono fra loro per l'origine e per le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche (streptochinasi, urochinasi e alteplase). Tra questi, l'alteplase, l'attivatore tissutale del plasminogeno umano ricombinante, rappresenta il farmaco di prima scelta<sup>72</sup>. L'efficacia dell'alteplase, in questi casi, si conferma anche nei confronti del trattamento con sola eparina<sup>73</sup>.

In caso di insuccesso terapeutico bisogna rivalutare la diagnosi e considerare la possibilità che l'embolo sia di natura neoplastica e, quindi, procedere con una embolectomia chirurgica<sup>74</sup>.

Per quanto concerne l'impiego della terapia trombolitica nei pazienti con trombosi venosa profonda, gli studi in letteratura ne sconsigliano il suo uso routinario. I pazienti con TVP estesa a tutto l'asse iliaco-femorale ad elevato rischio di sviluppare gangrena dell'arto inferiore e nei quali quindi si ricerca un rapido ripristino del flusso venoso sono quelli che potrebbero giovare di un trattamento trombolitico<sup>61, 67</sup>.

## 1.8.2 Farmaci per la prevenzione secondaria

### 1.8.2.1 Antagonisti della vitamina K

La vitamina K ha origine prevalentemente esogena e funge da cofattore indispensabile per la maturazione di alcuni fattori della coagulazione (II, VII, IX, X, proteina C e proteina S). Questi fattori vitamina k dipendenti vengono sintetizzati dal fegato in forma immatura; per poter diventare biologicamente attivi e svolgere la loro funzione nella cascata coagulativa necessitano di essere carbossilati ( $\gamma$ -carbossilazione):

1. La vitamina K in forma ridotta favorisce la carbossilazione del fattore coagulativo ossidandosi;
2. La vitamina K epossido reduttasi interviene, in seguito, per riportare la vitamina K allo stato ridotto.

La vitamina K epossido reduttasi è il bersaglio dei farmaci anticoagulanti orali, i cosiddetti antagonisti della vitamina K (AVK).

La Warfarina è senza dubbio il farmaco di più largo impiego, ma presenta un indice terapeutico ristretto che ne rende necessario un attento monitoraggio al fine di stabilire la dose idonea per singolo paziente che consente di raggiungere e mantenere l'INR nel range terapeutico (tra 2 e 3).

Fino al 2002, la scelta del farmaco per la fase prolungata del trattamento del CAT ricadeva principalmente sugli AVK. Tuttavia, le proprietà farmacologiche degli AVK e la necessità di un attento e costante monitoraggio ne rendono difficile la gestione nel paziente neoplastico. Il sempre più comune ricorso a chemioterapia, procedure invasive e posizionamento di cateteri venosi centrali può rappresentare una controindicazione alla somministrazione del farmaco. In aggiunta, situazioni come la malnutrizione, il vomito, la disfunzione renale ed epatica possono pregiudicare un controllo ottimale dei livelli di anticoagulante, producendo imprevedibili variazioni dell'effetto biologico atteso. Questo si traduce in un notevole aumento della

frequenza di complicanze emorragiche e di recidive tromboemboliche rispetto a quella attesa nella popolazione non neoplastica<sup>75</sup>.

Alla luce di queste evidenze è ancora aperta la ricerca di opzioni migliori e più sicure per il trattamento del CAT.

#### ***1.8.2.2 Confronto fra antagonisti della vitamina K ed eparina a basso peso molecolare***

Nel tentativo di ottenere un effetto anticoagulante più stabile, l'adozione continuativa di eparina a basso p.m., con un periodo esteso di utilizzo si è dimostrata essere un'opzione vantaggiosa.

Lo studio CANTHANOX<sup>76</sup>, pubblicato nel 2002, è il primo ad aver messo a confronto l'uso di eparina a basso peso molecolare con quello del warfarin nella prevenzione secondaria del tromboembolismo venoso nei pazienti con cancro. È stato svolto su una coorte di 146 pazienti con CAT provenienti da 25 diversi centri, i quali sono stati randomizzati ad assumere, per almeno tre mesi, enoxaparina sottocutanea (1,5 mg/kg/die) o warfarin (con dosaggio guidato dall'INR). Considerando la somma degli eventi di emorragia maggiore e TEV ricorrente, 15 (21,1%, IC 95% 12,3–32,4%) sono stati quelli registrati nei pazienti randomizzati a warfarin, rispetto ai 7 (IC 10,5% - 95%, 4,3–20,3%; p= 0,09) che si sono contati nel gruppo dei pazienti assegnati a ricevere enoxaparina. Inoltre, ci sono stati sei decessi per emorragia nel gruppo warfarin a fronte di nessuno nel gruppo enoxaparina.

L'anno successivo, nel 2003, venne pubblicato lo studio CLOT<sup>77</sup> sul quale ancora oggi si basano le scelte terapeutiche del CAT. Sono stati valutati 672 pazienti, provenienti da 48 diversi centri di otto paesi del mondo e suddivisi in due gruppi: al primo è stata somministrata dalteparina per via sottocutanea, una volta al giorno, alla dose di 200 UI per kg di peso corporeo per i primi 5-7 giorni, poi sostituita da un AVK per 6 mesi; al secondo è stata data la sola dalteparina per 6 mesi, a un dosaggio di 200 UI/kg/die per il primo mese e 150 UI/kg/die per i 5 mesi restanti. Prendendo in esame il numero di TEV ricorrenti i pazienti trattati

con dalteparina hanno giovato di un out-come migliore (9% vs 17%,  $p=0,002$ ). Non sono emerse, invece, differenze statisticamente significative circa gli eventi di sanguinamento maggiore e i tassi di mortalità. In aggiunta, lo studio CLOT ha evidenziato la presenza di una forte difficoltà nel mantenere l'INR dei pazienti candidati a warfarin nel range atteso tra 2 e 3. Il tempo nel corretto intervallo terapeutico dei pazienti del gruppo AVK era del solo 46% sul totale, decisamente inferiore a quello raccomandato (>del 60%). Tali rilievi spiegano il razionale dell'utilizzo di LMWH, anche a lungo termine, come terapia di prima scelta nel trattamento della CAT.

Gli stessi risultati sono stati riconfermati, 12 anni dopo, dallo studio CATCH<sup>78</sup> nel quale 900 pazienti con trombosi cancro correlata provenienti da 164 centri sono stati randomizzati a ricevere, per 6 mesi, tinzaparina (175 U/kg/die) o warfarin. Ancora una volta è stata evidenziata una riduzione statisticamente significativa del rischio di recidiva nel gruppo che riceveva tinzaparina. I risultati sembrano essere ancora più promettenti di quelli ottenuti dallo studio CLOT; di questo potrebbe essere responsabile il tipo di popolazione inclusa: meno pazienti con cancro metastatico, minor uso di chemioterapia e più pazienti asiatici noti per avere un rischio trombotico inferiore a quello degli europei.

Gli studi di sopra descritti sono stati riassunti nella tabella seguente (Tabella I).

Studio	Farmaci confrontati	Principali risultati
<b>CANTHANOX</b> Anno:2002 N. pazienti:146	Enoxaparina vs warfarin	Tendenza statisticamente significativa del warfarin ad essere associato a sanguinamenti maggiori (p=0,09) e morte (p=0,07) rispetto all'enoxaparina.
<b>CLOT</b> Anno:2003 N. pazienti:672	Dalteparina vs warfarin	La dalteparina è risultata superiore al warfarin nel controllo della recidiva di TEV (p=0,002). Nessuna differenza in termini di sanguinamento maggiore o tasso di mortalità.
<b>CATCH</b> Anno:2015 N. pazienti:900	Tinzaparina vs warfarin	La Tinzaparina è risultata superiore al warfarin nel controllo della recidiva di TEV (p=0,07). Nessuna differenza in termini di sanguinamento maggiore o tasso di mortalità.

Tabella I.

### 1.8.2.3 Limiti nell'utilizzo dell'eparina

Nonostante le linee guida raccomandino l'uso di LMWH il loro utilizzo non è privo di limiti. Si pensi alla modalità di somministrazione sottocutanea richiesta che può influenzare l'aderenza causando dolenzia locale o agli alti costi dei farmaci. Lo studio osservazionale DALTECAN<sup>79</sup>, pubblicato nel 2015, mette in rilievo le difficoltà del trattamento con eparina nei pazienti oncologici. Sono stati seguiti 334 pazienti con CAT trattati con dalteparina secondo lo schema: 200 UI/kg/die per 1 mese, seguito da 150 UI/kg/die per 11 mesi. Il 10,2% dei pazienti ha sviluppato un episodio di sanguinamento maggiore e l'11,1% è andato incontro a recidiva entro un anno. Inoltre, vengono documentati livelli di aderenza al trattamento particolarmente bassi: solo il 33% dei pazienti hanno ricevuto l'eparina fino al termine dello studio.

Da quanto emerso, si rendono necessari ulteriori studi per perfezionare il trattamento del CAT.

#### **1.8.2.4 I nuovi anticoagulanti orali**

Nel 2009 vennero introdotti i nuovi anticoagulanti orali (Direct Oral Anticoagulant—s - DOACs), i quali sembrano poter modificare lo scenario terapeutico nei pazienti oncologici. Questi farmaci sono stati sviluppati con l'obiettivo di superare alcuni dei limiti propri dei vecchi anticoagulanti orali, gli antagonisti della vitamina K. I DOACs non necessitano, infatti, di un monitoraggio costante dell'INR e godono di minori interazioni farmacologiche.

Tra questi distinguiamo gli inibitori diretti della trombina, Dabigatran, e gli antagonisti diretti del fattore X, Rivaroxaban, Apixaban ed Edoxaban. La somministrazione orale, una o due volte al giorno, li rende una soluzione più gestibile rispetto all'utilizzo dell'eparina per via sottocutanea.

Da studi svolti sulla popolazione generale, questi nuovi agenti hanno dimostrato efficacia e sicurezza paragonabili agli anticoagulanti tradizionali. Tuttavia il grande vantaggio verte nel loro maggiore profilo di sicurezza: con il loro utilizzo i tassi di sanguinamento maggiore sono stati marcatamente ridotti<sup>80</sup>. Questo li ha resi farmaci di prima scelta nel trattamento del TEV non correlato al cancro.

Fu evidente fin da subito il potenziale beneficio nell'impiego di questi farmaci anche nei pazienti con trombosi cancro correlata.

Nel 2015 è stata eseguita dall'Università di Perugia una metanalisi<sup>81</sup> degli studi randomizzati e controllati presenti in letteratura con l'obiettivo di valutare l'efficacia e la sicurezza dei DOACs nei pazienti con CAT. I DOACs hanno confermato avere pari efficacia dei AVK. Il confronto è avvenuto, quindi, non con la LMWH, attuale prima scelta raccomandata dalle linee guida per il trattamento del CAT.



Nel 2018 con lo studio Hokusai<sup>82</sup> si sono ottenuti i primi risultati sul confronto diretto tra DOACs ed eparina. Sono stati randomizzati 1046 pazienti a ricevere, dopo un ciclo di almeno 5 giorni di EBPM, edoxaban 60 mg una volta al giorno o dalteparina 200 U/kg/die per 1 mese seguito da 150 U/kg/die per almeno 6 mesi e fino a 12. Diversamente dalle attese, basate sui risultati di analoghi studi nella popolazione generale, i pazienti randomizzati ad edoxaban godevano di una riduzione statisticamente significativa del numero di episodi di recidiva di TEV (7,9% contro 11,3%; IC 95% -7-0,2), a discapito, però, di un aumento altrettanto statisticamente significativo del numero degli eventi emorragici (6,9% vs 4%, IC 95% 0,1-5,6). Da una più accurata analisi è emerso, però, come l'incremento del rischio di sanguinamento era limitato ai pazienti aventi una neoplasia gastrointestinale<sup>83</sup>. Concludendo, edoxaban risulta essere una valida alternativa all'eparina nel trattamento della CAT; il suo uso però richiede un'attenta valutazione nel cancro gastrointestinale.

Ad analoghi risultati è giunto anche un ulteriore studio randomizzato controllato, SELECT-D<sup>84</sup>. 406 pazienti con CAT sono stati suddivisi in due gruppi aventi due differenti schemi terapeutici: rivaroxaban 15 mg due volte al giorno per 3 settimane, seguite da 20 mg una volta al giorno per un totale di 6 mesi o dalteparina 200 U/kg una volta al giorno per 1 mese seguito da 150 U/kg una volta al giorno per 2-6 mesi. Ancora una volta, i tassi di recidiva di TEV si sono confermati inferiori con l'utilizzo di rivaroxaban (4% vs 11%; HR 0,43, IC 95% 0,19-0,99); dei vantaggi sono stati evidenziati anche sul piano delle emorragie maggiori ad eccezione, sempre in linea con lo studio Hokusai, dei pazienti con neoplasia gastrica e/o esofagea.

### 1.8.3 Durata della terapia

Finora non ci sono studi che codifichino l'esatta durata della terapia anticoagulante di mantenimento. Nella maggior parte dei trial randomizzati l'assunzione dei farmaci anticoagulanti è stata valutata per una durata di almeno 6 mesi dall'evento trombotico<sup>84</sup>. Sei mesi è, pertanto, la durata minima raccomandata nelle linee guida<sup>85 86</sup>.

Dall'osservazione dell'andamento clinico di pazienti neoplastici che avevano sospeso il trattamento dopo pochi mesi<sup>87</sup>, si propende per la prosecuzione dello stesso a tempo indefinito (che si identifica spesso con l'intera durata della vita), in tutti i pazienti, privi di controindicazioni, nei quali persiste la presenza di fattori di rischio per recidiva di TEV anche oltre i primi 6 mesi. Sono inclusi, quindi, pazienti con neoplasia attiva, malattia metastatica o candidati a chemioterapia. Considerando il parallelo rischio emorragico al quale i pazienti neoplastici in trattamento antitrombotico sono esposti, la terapia necessita di una rivalutazione periodica che permette un bilancio costante dei rischi e benefici.

Nello studio Cancer-DACUS<sup>88</sup>, 347 pazienti oncologici, dopo aver ricevuto per un periodo minimo di 6 mesi eparina a basso peso molecolare a seguito di un primo episodio di trombosi venosa profonda, sono stati sottoposti a valutazione mediante studio ecografico degli arti inferiori. Sulla base delle immagini ecografiche sono stati identificati come pazienti affetti da trombosi venosa residua (69,7%) o meno. I primi sono stati randomizzati, per un periodo di altri sei mesi, a ricevere nadroparina 97 UI/kg due volte al giorno o ad interrompere il trattamento con eparina. Tra le due strategie di intervento non si sono osservate differenze significative circa i tassi di recidiva di TEV (22,7% vs 21,9%; HR 1,37, IC 95% 0,7-2,5; p=0,311). Tuttavia, i pazienti che, invece, non mostravano segni di trombosi venosa residua all'indagine ecografica hanno presentato tassi di recidiva marcatamente inferiori (2,8%; HR 6, IC 95% 1,7-21,2; p=0,005). Per quanto riguarda l'incidenza di eventi di emorragia maggiore non sono state identificate differenze tra i tre gruppi.

Alla luce di questo studio, l'assenza di trombosi venosa residua a sei mesi dall'inizio del trattamento per CAT può diventare un valido parametro per optare verso la sospensione della terapia anticoagulante.

#### **1.8.4 Azione dei farmaci antitrombotici sul comportamento delle neoplasie**

I risultati di diversi studi, per la maggioranza incentrati sulla validazione dell'efficacia dell'eparina a basso p.m. (LMWH), sembrano suggerire un effetto antineoplastico proprio di quest'ultima. I pazienti a cui viene somministrata l'LMWH, infatti, sembrano giovare di una prognosi migliore e di una sopravvivenza più lunga. Uno studio in doppio cieco, pubblicato sul *Journal of Clinical Oncology* nel 2005<sup>89</sup>, ha valutato, in pazienti con neoplasia avanzata senza tromboembolismo, l'effetto dell'eparina a basso peso molecolare sulla sopravvivenza. I pazienti con tumori solidi metastatizzati o localmente avanzati sono stati randomizzati, per un ciclo di 6 settimane, a ricevere nadroparina (148 pazienti) o placebo (154 pazienti). All'analisi intention-to-treat l'hazard ratio complessivo di mortalità era 0,75 (IC 95%, da 0,59 a 0,96) con una sopravvivenza mediana di 8,0 mesi nei riceventi nadroparina rispetto a 6,6 mesi nel gruppo placebo. Dopo aver corretto i risultati per potenziali fattori di confondimento l'effetto del trattamento è rimasto ugualmente statisticamente significativo.

Nonostante il risultato promettente si attendono ulteriori studi clinici a conferma del dato per raccomandare l'impiego sistematico delle eparine a basso p.m. nei pazienti senza una storia di tromboembolismo.

Il meccanismo che spiega l'effetto dell'eparina sul comportamento delle neoplasie è ancora poco conosciuto nonostante ci siano studi che evidenziano la capacità dell'eparina nell'influenzare la proliferazione, la migrazione, l'invasione delle cellule tumorali e l'adesione delle stesse all'endotelio vascolare. Inoltre, sta emergendo il ruolo dell'eparina nell'inibizione del processo di angiogenesi promosso dalla neoplasia<sup>90</sup>.

## 2 SCOPO DELLO STUDIO

Da quanto fin qui riportato il tromboembolismo venoso si conferma essere una complicanza frequente e da tempo nota delle malattie neoplastiche. Nonostante la relazione tra cancro e malattia tromboembolica venosa sia un argomento studiato fin dalla fine dell'800, l'approccio terapeutico nei pazienti con trombosi cancro associata è ancora dibattuto.

Per le ragioni già descritte, la terapia anticoagulante risulta essere di difficile gestione nel paziente neoplastico, soprattutto in relazione all'elevato rischio sia di trombosi ricorrenti che di complicanze emorragiche.

Lo scopo del nostro studio è stato quello di confrontare tre diverse opzioni di trattamento anticoagulante quali l'eparina, la warfarina e i NAO in un gruppo di soggetti con trombosi cancro-correlata.

Il confronto ha preso in considerazione due differenti parametri.

Il primo è l'efficacia, la quale è stata valutata attraverso l'analisi del numero di recidive registrate sia durante l'assunzione della terapia anticoagulante, sia durante un periodo di follow-up di 18 mesi dalla sospensione del trattamento anticoagulante

Il secondo parametro di confronto è stata la sicurezza considerata come il numero di eventi emorragici occorsi in ciascun gruppo di pazienti durante il trattamento anticoagulante.

### 3 MATERIALI E METODI

#### 3.1 Popolazione dello studio

Ai fini dello studio è stata considerata una coorte di 245 pazienti con cancro attivo valutati consecutivamente dal Gennaio 2009 al Dicembre 2019 presso l'Unità Operativa di Malattie Trombotiche ed Emorragiche del Dipartimento di Medicina Interna dell'Università di Padova per episodio di tromboembolismo venoso. I pazienti sono stati quindi sottoposti a un *follow-up* di 18 mesi dalla sospensione del trattamento anticoagulante.

Nel nostro studio abbiamo considerato pazienti con trombosi venosa profonda (TVP) associata o meno ad embolia polmonare. Abbiamo inoltre considerato pazienti con embolia polmonare (EP) che non avessero concomitantemente una diagnosi di TVP. La diagnosi di trombosi e di embolia polmonare è sempre stata confermata mediante esami strumentali (Eco-Doppler venoso o Angio-TC polmonare) che ci hanno permesso di determinare con precisione la sede della trombosi e la sua estensione.

In aggiunta sono stati prelevati dei campioni di sangue e plasma da ciascun paziente per la determinazione del gruppo sanguigno (ABO) e per lo screening delle più comuni cause di trombofilia (deficit di AT, deficit di PC, deficit di PS, FVL, variante protrombinica, positività degli anticorpi antifosfolipidi).

Ai pazienti è stata somministrata una terapia anticoagulante della durata minima di 3 mesi, effettuata con eparina non frazionata o eparina a basso peso molecolare, warfarina o NAO. L'INR era stato mantenuto all'interno dell'intervallo terapeutico (compreso tra 2 e 3) per un periodo di tempo maggiore o uguale al 60% ("*time into therapeutic range*").

Prima della loro inclusione nello studio, a ogni paziente è stato richiesto di firmare un consenso informato in accordo con la Dichiarazione di Helsinki.

### 3.2 Criteri di esclusione

Ai fini di questo studio, sono stati considerati i seguenti criteri di esclusione:

- età inferiore ai 18 anni;
- mancata determinazione dell'aspetto trombofilico;
- mancata raccolta del consenso informato.

### 3.3 Raccolta dei dati

I dati clinici di ciascun paziente sono stati ottenuti da database sia informatizzati che cartacei e confermati tramite consultazione del software *e-Health Galileo*. I dati così raccolti sono stati organizzati in un database informatizzato realizzato con software *Excel*.

Per ciascun paziente sono state riportate le caratteristiche demografiche, ovvero data di nascita, età del paziente alla presentazione, sesso (maschile/femminile), gruppo sanguigno ABO (0 e non-0, distinto in A, B, AB), BMI (normopeso, sovrappeso, obesità), eventuale presenza e tipologia di trombofilia (deficit di AT, deficit PC, deficit PS, FVL, variante protrombinica, positività degli anticorpi antifosfolipidi), abitudine tabagica.

Inoltre, sono state esaminate le principali caratteristiche cliniche della MTV, ovvero tipo di evento trombotico (solo TVP, TVP+EP, solo EP).

Nella raccolta dei dati sono state inserite anche le informazioni riguardanti la terapia anticoagulante impiegata, con particolare riferimento al tipo di farmaco assunto dal paziente (coumadin, eparina, xarelto, eliquis, pradaxa, lixiana, fondaparinux), e alla durata del trattamento (fino a 6 mesi, tra 6 e 12 mesi, superiore a 12 mesi).

Infine, sono state registrate informazioni relative alla recidiva di MTV e all'eventuale comparsa, durante trattamento anticoagulante, di eventi emorragici. In particolare, abbiamo considerato l'età del paziente al momento della recidiva/emorragia, il tipo di evento trombotico/emorragico e altre caratteristiche specifiche quali il *timing* di

insorgenza, il tipo di terapia intrapresa, la durata del trattamento (Tabella II).

Caratteristiche cliniche al momento dell'evento trombotico iniziale	Caratteristiche cliniche al momento della recidiva/emorragia
Età	Età
Sesso	Tipo di evento
Gruppo sanguigno	Timing
Presenza/Assenza di trombofilia	Terapia
BMI	Durata del trattamento
Fumo	
Tipo di evento	
Terapia	
Durata del trattamento	

Tabella II. Caratteristiche demografiche analizzate.

### 3.4 Analisi statistica

L'analisi statistica è stata svolta mediante il software *Excel* e i risultati sono stati riportati in tabelle e grafici. Le variabili parametriche sono state espresse mediante media  $\pm$  deviazione standard, quelle nominali mediante frequenza. Per verificare le ipotesi di associazione sono stati impiegati il test t di Student, al fine di valutare le differenze tra variabili continue di due gruppi indipendenti e il test  $\chi^2$  al fine di valutare le differenze tra variabili categoriche. La stima del rischio è stata calcolata mediante l'odds ratio (OR) e i relativi intervalli di confidenza (CI) posti al 95%. Nell'analisi multivariata abbiamo considerato le seguenti variabili: età, sesso, trombofilia, BMI e durata del trattamento.

Per la determinazione della significatività statistica dei risultati è stato considerato un livello di  $p < 0,05$ .

## 4 RISULTATI

### 4.1 Caratteristiche demografiche della popolazione

	EPARINA	WARFARINA	NAO	EP vs WAR	EP vs NAO
<b>Tot pz</b>	135	38	72	-	-
<b>Età (media ±SD)</b>	68±13	67±20	68±13	0.91	0.89
<b>Sesso</b>					
1. F	66 (48,9%)	21 (55,3%)	28 (38,8%)	0.48	0.67
2. M	69 (51,1%)	17 (44,7%)	44 (61,2%)		
<b>Gruppo sanguigno</b>					
1. 0	46 (34,1%)	10 (26,3%)	33 (45,8%)	0.69	0.10
2. Non-0	89 (65,9%)	28 (73,7%)	39 (54,2%)		
<b>Trombofilia</b>					
1. Si	52 (38,5%)	4 (10,5%)	22 (30,5%)	<b>0.001</b>	0.25
2. No	83 (61,5%)	34 (89,5%)	50 (69,5%)		
<b>BMI (media ±SD)</b>	26,0±3,1	26,4±4,3	26,5±4,6	0.94	0.96
<b>Fumo</b>					
1. Attivo/pregresso	67 (49,6%)	20 (52,6%)	41 (56,9%)	0.74	0.32
2. No	68 (50,4%)	18 (47,4%)	31 (43,1%)		
<b>Tipo di evento</b>					
1. TVP ± EP	84 (62,2%)	23 (60,5%)	43 (59,7%)	0.85	0.76
2. EP	51 (37,8%)	15 (39,5%)	29 (40,3%)		
<b>Durata Terapia</b>					
1. <6 mesi	55 (40,7%)	4 (10,5%)	15 (20,8%)	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.004</b>
2. 6-12 mesi	53 (39,3%)	13 (34,2%)	25 (34,7%)	0.035	0.15
3. >12 mesi	27 (20,0%)	21 (55,3%)	32 (44,5%)	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.002</b>

Tabella III.



Le caratteristiche demografiche e cliniche emerse dall'analisi dei dati raccolti sono riportate nella tabella (Tabella III).

I pazienti sono stati suddivisi in tre differenti gruppi sulla base del trattamento anticoagulante. Nello specifico si contano n. 135 pazienti per il gruppo eparina (gruppo 1), n. 38 per il gruppo warfarina (gruppo 2) e n. 72 per il gruppo NAO (gruppo 3). Tra quest'ultimi, il 40,3% ha ricevuto Edoxaban, il 30,5% Rivaroxaban, il 26,4% Apixaban e una più piccola percentuale ha ricevuto Dabigatran (2.8%).

Dall'osservazione dei dati emerge come i gruppi di studio siano tra loro omogenei.

I pazienti hanno un'età media di 68 anni e una pari distribuzione tra i due sessi.

Per quanto riguarda il gruppo sanguigno, predominano i pazienti con gruppo non-0 tra quelli trattati con eparina e warfarina. Non abbiamo osservato invece sostanziali differenze per quanto riguarda il gruppo di pazienti trattati con NAO.

I pazienti dei tre gruppi hanno un BMI comparabile, di circa 26 kg/m<sup>2</sup> risultando, quindi, essere per la maggior parte in sovrappeso. Approfondendo la presenza o meno di abitudine tabagica in anamnesi fisiologica, risulta uguagliabile il numero di pazienti non fumatori a quello dei pazienti fumatori tra quelli a cui è stata somministrata l'eparina; eccedono, invece, lievemente i pazienti con storia di fumo attivo o pregresso all'evento tromboembolico nei gruppi trattati con warfarin e NAO.

In relazione al tipo di evento registrato, distinguendo quadri di embolia polmonare (EP) da quelli in cui si è verificata una trombosi venosa profonda (TVP) associata o meno a EP, risulta come nel gruppo 1 il 62,2% dei pazienti è andato incontro ad un episodio di TVP seguito o meno da embolia polmonare a fronte di un 37,8% con embolia polmonare isolata. Distribuzioni simili tra le due tipologie di eventi si osservano anche nei restanti due gruppi in analisi.

Porgendo l'attenzione sulla percentuale dei pazienti con trombofilia nei tre gruppi in analisi, questa risulta essere del 38,5% nei pazienti trattati con eparina, del 30,5% nei pazienti che hanno assunto i NAO e del solo 10,5% nei pazienti a cui è stata somministrata warfarina. I dati sembrano suggerire, quindi, una riduzione statisticamente significativa della prescrizione di warfarina nei pazienti con trombofilia.

Per quanto riguarda la durata della terapia, i pazienti dello studio sono stati raggruppati in tre differenti gruppi a seconda dell'estensione del periodo di assunzione del trattamento anticoagulante a dosaggio terapeutico. Per il gruppo eparina il 40,7% dei pazienti ha interrotto il farmaco entro i primi 6 mesi dall'inizio della terapia, il 39,3% ha continuato fino ai 12 mesi e solo in una minoranza, che conta il 20%, l'assunzione si è protratta per un periodo superiore all'anno. La distribuzione nei tre gruppi differisce tra i pazienti appartenenti al gruppo 2 e 3. Più nel dettaglio, si registra che il 34,2% dei pazienti trattati con warfarina e il 34,7% dei pazienti trattati con NAO hanno assunto l'anticoagulante per una durata superiore ai 6 mesi. Un numero considerevole, rispettivamente il 55,3% nel gruppo 2 e il 44,5% nel gruppo 3 ha esteso la durata della terapia ad un periodo superiore ai 12 mesi. Alla luce di quanto appena descritto, emerge un significativo aumento della prescrizione di eparina nei trattamenti dalla durata inferiore ai 6 mesi. Per periodi più lunghi, i dati dimostrano come la warfarina e i NAO siano gli anticoagulanti più prescritti.

## 4.2 Recidive

	EPARINA	WARFARINA	NAO
<b>TOT</b>	26	6	5
<b>Durante anticoagulazione</b>	10 (38,5%)	2 (33,3%)	3 (60,0%)
<b>Dopo sospensione</b>	16 (61,5%)	4 (66,7%)	2 (40,0%)

Tabella IV.

	Casi	Controlli	Odds Ratio (95% CI)	Adjusted Odds Ratio <sup>‡</sup> (95% CI)
<b>Eparina</b>	26	109	1	1
<b>Warfarina</b>	6	32	0,79 (0,30-2,08)	0,84 (0,28-2,15)
<b>NAO</b>	5	67	<b>0,31 (0,11-0,85)</b>	<b>0,29 (0,08-0,89)</b>

Tabella V.

Tutti i pazienti dello studio sono stati sottoposti ad un follow-up di 18 mesi dalla sospensione del trattamento anticoagulante a dosaggio terapeutico e le recidive considerate sono quelle avvenute in questo arco di tempo.

Secondo quanto riportato nella Tabella IV e nella Tabella V, tra i 135 pazienti analizzati nel gruppo eparina, 26 sono andati incontro a recidiva dell'evento tromboembolico. Il 38,5% degli eventi è avvenuto durante l'assunzione dell'anticoagulante, il 61,5% si è verificato a seguito della sospensione dello stesso. Volgendo lo sguardo sul gruppo warfarina, 6 dei 72 pazienti in esame hanno registrato una recidiva. Infine, tra i 72 pazienti in trattamento con NAO, sono state documentate in totale 5 recidive.

Considerando il gruppo eparina come gruppo di riferimento, dalla considerazione delle informazioni statistiche, i pazienti che hanno assunto i NAO come terapia anticoagulante godono di una riduzione significativa (con odds ratio pari a 0,31) del numero di episodi di recidiva di tromboembolismo venoso.

### 4.3 Emorragie

	EPARINA	WARFARINA	NAO
<b>In corso di terapia anticoagulante</b>	11	5	12
<b>Tipologia:</b>			
1. <b>Epistassi</b>	0	2	1
2. <b>Cerebrale</b>	1	0	1
3. <b>Genito-urinario</b>	4	1	2
4. <b>Gastrointestinale</b>	4	1	3
5. <b>Altro</b>	2	1	5

Tabella VI.

	Casi	Controlli	Odds Ratio (95% CI)	Adjusted Odds Ratio <sup>†</sup> (95% CI)
<b>Eparina</b>	11	124	1	1
<b>Warfarina</b>	5	33	1,71 (0,55-5,26)	1,86 (0,43-5,30)
<b>NAO</b>	12	60	2,25 (0,94-5,40)	2,30 (0,87-5,44)

Tabella VII.

Tutti gli eventi emorragici indicati nella Tabella VI e nella Tabella VII si sono verificati durante il trattamento anticoagulante condotto a dosaggio terapeutico. Proseguendo con il confronto tra i tre gruppi in esame, da nessuno è emerso un aumento statisticamente significativo del rischio di sanguinamento. Specificatamente ai 135 pazienti appartenenti al gruppo eparina, si registrano 11 casi coinvolgenti in particolar modo il tratto genito-urinario e gastrointestinale. Gli eventi verificatesi nel gruppo trattato con warfarina sono 5 (odds ratio pari a 1,71), con omogenea distribuzione tra le diverse tipologie di sanguinamento; 12 (odds ratio pari a 2,25) sono gli episodi occorsi tra i pazienti in terapia con i NAO.

## 5 DISCUSSIONE

### 5.1 Interpretazione dei risultati

Questo studio fa seguito all'osservazione, da tempo nota, di una forte associazione tra cancro e malattia tromboembolica venosa. L'analisi epidemiologica mostra, infatti, come la presenza di neoplasia aumenti il rischio di sviluppare trombosi venosa profonda (TVP) di circa 7 volte<sup>10</sup>. Si stima, inoltre, che il 20% degli eventi tromboembolici venosi siano cancro associati<sup>12</sup> e che l'incidenza annua di tromboembolismo venoso (TEV) in pazienti con cancro sia nettamente superiore se paragonata all'incidenza di TEV nella popolazione generale<sup>13</sup>.

Ciò che ancora non è ben chiaro è la scelta della migliore strategia anticoagulante da proporre ai pazienti con trombosi cancro associata (CAT), dato l'elevato rischio di trombosi ricorrenti e sanguinamenti che caratterizzano questi pazienti.

In questo studio retrospettivo monocentrico di coorte, svolto su un gruppo di 245 pazienti con cancro attivo ed evento tromboembolico ad esso associato, abbiamo osservato una ridotta prescrizione di warfarina nei pazienti con associata trombofilia. Tale evidenza è coerente con una già nota minor efficacia di questo farmaco nei pazienti con cancro, a cui aggiungendosi anche un altro fattore di rischio protrombotico, quale appunto la trombofilia, ha fatto preferire un trattamento anticoagulante con eparina o NAO.

Un altro dato sul quale è opportuno soffermarsi per interpretare in maniera corretta i risultati del nostro studio è la durata del trattamento anticoagulante. Dall'osservazione dei dati è emerso un aumento significativo della prescrizione di eparina nei trattamenti dalla durata inferiore ai 6 mesi. Diversamente, per periodi più lunghi, i dati dimostrano come la warfarina e i NAO siano gli anticoagulanti maggiormente prescritti. Questo riflette senza dubbio uno dei principali limiti del

trattamento con eparina, ovvero la necessità di una somministrazione per via sottocutanea che ne influenza marcatamente la tollerabilità, tale per cui i pazienti tendono con maggior frequenza a sospenderne prima l'assunzione. Contrariamente la warfarina e i NAO, essendo anticoagulanti orali superano tale limite godendo, quindi, di una tollerabilità superiore che ne permette un'assunzione per un periodo più esteso.

Per quanto riguarda il rischio di recidiva di malattia tromboembolica, è stata rilevata una riduzione statisticamente significativa del numero di recidive nei pazienti in terapia anticoagulante con i NAO. Questi risultati possono essere ascrivibili a due principali motivazioni. In primo luogo, come precedentemente accennato, i NAO beneficiano di una maggiore tollerabilità da parte del paziente che li preferisce alla quotidiana somministrazione sottocutanea di eparina. Questo li rende farmaci utilizzabili nella terapia long-term, contribuendo alla riduzione del rischio di recidive connesso alla precoce interruzione del trattamento. Una seconda considerazione a sostegno del dato ottenuto può essere ricercata nella farmacodinamica dei farmaci in analisi. Sia l'eparina, sia i NAO, ad eccezione del Dabigatran che antagonizza direttamente la trombina, esercitano il loro potere anticoagulante sul fattore X della coagulazione. La prima fungendo da inibitore indiretto dello stesso, essendo la sua azione mediata dall'antitrombina III, i secondi agendo da inibitori diretti.

Indagando, infine, il numero di eventi emorragici occorsi in ciascun gruppo di pazienti durante il trattamento anticoagulante, tra i diversi farmaci analizzati si evidenzia un paragonabile profilo di sicurezza, che si conferma anche dopo aver corretto i risultati per potenziali fattori confondenti, quali la trombofilia e la durata della terapia. Non è, quindi, emersa un'apprezzabile differenza in termini di aumento del rischio emorragico in nessuna delle strategie terapeutiche analizzata.

L'analisi svolta permette, pertanto, di affermare il vantaggio dell'utilizzo dei NAO, rispetto agli altri anticoagulanti, nei pazienti con trombosi cancro associata. L'impiego dei NAO oltre a godere di una minore frequenza di recidive a fronte di un simile rischio emorragico, permette di far fronte a numerosi limiti propri del trattamento con eparina e warfarina. In confronto all'eparina, i NAO beneficiano della possibilità di una somministrazione per via orale che ne permette un'assunzione per periodi più lunghi. Inoltre, i NAO superano alcuni dei limiti degli antagonisti della vitamina K, quale ad esempio l'ampia variabilità di risposta interindividuale che richiede un monitoraggio costante dell'INR durante tutto il periodo del trattamento. Infine, sempre in relazione alla warfarina, i NAO risentono di minori interazioni sia farmacocinetiche che farmacodinamiche.

## 5.2 Limiti dello studio

In primis, un limite di questo studio è rappresentato da una numerosità campionaria ridotta.

In secondo luogo, il fatto che il disegno sia di tipo retrospettivo introduce un "*bias* di informazione": poiché i dati esaminati sono stati forniti da database informatici e cartacei, non è possibile escludere che alcuni dati siano imprecisi.

Infine, nonostante la raccolta dei dati sia stata condotta in maniera attenta e quanto più completa possibile alcune informazioni risultavano mancanti perché non disponibili.



## 5 CONCLUSIONE

I risultati emersi dal nostro studio supportano la scelta dell'utilizzo dei NAO nei pazienti con trombosi cancro associata rispetto al trattamento anticoagulante con eparina o warfarina. A fronte, infatti, di un rischio emorragico simile, i NAO hanno dimostrato una maggiore efficacia.

Studi prospettici su casistiche più numerose saranno necessari per confermare i dati del nostro studio.

## 6 BIBLIOGRAFIA

1. Vaqar S, Graber M. Thromboembolic Event. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2022. Accessed September 14, 2022. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549877/>
2. Kushner A, West WP, Pillarisetty LS. Virchow Triad. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2022. Accessed September 14, 2022. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539697/>
3. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP, Hanrahan LR, Sigounas G. Disseminated intravascular coagulation in solid tumors: clinical and pathologic study. *Thromb Haemost*. 2001;86(3):828-833.
4. Di Nisio M, Ferrante N, Feragalli B, et al. Arterial thrombosis in ambulatory cancer patients treated with chemotherapy. *Thromb Res*. 2011;127(4):382-383. doi:10.1016/j.thromres.2010.10.001
5. Arboix A. [Cerebrovascular disease in the cancer patient]. *Rev Neurol*. 2000;31(12):1250-1252.
6. Landolfi R, Di Gennaro L, Falanga A. Thrombosis in myeloproliferative disorders: pathogenetic facts and speculation. *Leukemia*. 2008;22(11):2020-2028. doi:10.1038/leu.2008.253
7. Sanon S, Lenihan DJ, Mouhayar E. Peripheral arterial ischemic events in cancer patients. *Vasc Med Lond Engl*. 2011;16(2):119-130. doi:10.1177/1358863X10388346
8. Blake-Haskins JA, Lechleider RJ, Kreitman RJ. Thrombotic microangiopathy with targeted cancer agents. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2011;17(18):5858-5866. doi:10.1158/1078-0432.CCR-11-0804

9. Oberic L, Buffet M, Schwarzingler M, et al. Cancer awareness in atypical thrombotic microangiopathies. *The Oncologist*. 2009;14(8):769-779. doi:10.1634/theoncologist.2009-0067
10. Ikushima S, Ono R, Fukuda K, Sakayori M, Awano N, Kondo K. Trousseau's syndrome: cancer-associated thrombosis. *Jpn J Clin Oncol*. 2016;46(3):204-208. doi:10.1093/jjco/hyv165
11. Blom JW. Malignancies, Prothrombotic Mutations, and the Risk of Venous Thrombosis. *JAMA*. 2005;293(6):715. doi:10.1001/jama.293.6.715
12. Laporte S, Mismetti P, Décousus H, et al. Clinical Predictors for Fatal Pulmonary Embolism in 15 520 Patients With Venous Thromboembolism: Findings From the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation*. 2008;117(13):1711-1716. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.726232
13. Elyamany G, Alzahrani AM, Bukhary E. Cancer-Associated Thrombosis: An Overview. *Clin Med Insights Oncol*. 2014;8:CMO.S18991. doi:10.4137/CMO.S18991
14. Levitan N, Dowlati A, Remick SC, et al. Rates of Initial and Recurrent Thromboembolic Disease Among Patients with Malignancy Versus Those without Malignancy: Risk Analysis Using Medicare Claims Data: *Medicine (Baltimore)*. 1999;78(5):285-291. doi:10.1097/00005792-199909000-00001
15. Mukai M, Oka T. Mechanism and management of cancer-associated thrombosis. *J Cardiol*. 2018;72(2):89-93. doi:10.1016/j.jjcc.2018.02.011
16. Puurunen MK, Gona PN, Larson MG, Murabito JM, Magnani JW, O'Donnell CJ. Epidemiology of venous thromboembolism in the Framingham Heart Study. *Thromb Res*. 2016;145:27-33. doi:10.1016/j.thromres.2016.06.033
17. Turpie AGG, Haas S, Weitz JI, et al. GARFIELD-VTE: 6-month outcomes. :1.

18. Alcalay A, Wun T, Khatri V, et al. Venous Thromboembolism in Patients With Colorectal Cancer: Incidence and Effect on Survival. *J Clin Oncol*. 2006;24(7):1112-1118. doi:10.1200/JCO.2005.04.2150
19. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, et al. Risk Factors for Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients With Acute Medical Illness: Analysis of the MEDENOX Study. *Arch Intern Med*. 2004;164(9):963. doi:10.1001/archinte.164.9.963
20. White R, Zhou H, Romano P. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost*. 2003;90(09):446-455. doi:10.1160/TH03-03-0152
21. Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, et al. A Clinical Outcome-Based Prospective Study on Venous Thromboembolism After Cancer Surgery: The @RISTOS Project. *Ann Surg*. 2006;243(1):89-95. doi:10.1097/01.sla.0000193959.44677.48
22. Martino MA, Borges E, Williamson E, et al. Pulmonary Embolism After Major Abdominal Surgery in Gynecologic Oncology: *Obstet Gynecol*. 2006;107(3):666-671. doi:10.1097/01.AOG.0000200046.28199.ae
23. Andtbacka RHI, Babiera G, Singletary SE, et al. Incidence and Prevention of Venous Thromboembolism in Patients Undergoing Breast Cancer Surgery and Treated According to Clinical Pathways: *Ann Surg*. 2006;243(1):96-101. doi:10.1097/01.sla.0000193832.40178.0a
24. Otten HMMB, Mathijssen J, ten Cate H, et al. Symptomatic Venous Thromboembolism in Cancer Patients Treated With Chemotherapy: An Underestimated Phenomenon. *Arch Intern Med*. 2004;164(2):190. doi:10.1001/archinte.164.2.190
25. Pritchard KI, Paterson AH, Paul NA, Zee B, Fine S, Pater J. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 1996;14(10):2731-2737. doi:10.1200/JCO.1996.14.10.2731
26. Deitcher SR, Gomes MPV. The risk of venous thromboembolic disease associated with adjuvant hormone therapy for breast carcinoma: a systematic review. *Cancer*. 2004;101(3):439-449. doi:10.1002/cncr.20347
27. Basch E, Becker C, Rogak LJ, et al. Composite grading algorithm for the National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). *Clin Trials*. 2021;18(1):104-114. doi:10.1177/1740774520975120
28. Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, Zhu X, Wu S. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(19):2277-2285. doi:10.1001/jama.2008.656
29. Bern MM. Very Low Doses of Warfarin Can Prevent Thrombosis in Central Venous Catheters: A Randomized Prospective Trial. *Ann Intern Med*. 1990;112(6):423. doi:10.7326/0003-4819-76-3-112-6-423
30. 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(2):251-253.
31. Monreal M, Munoz FJ, Rosa V, et al. Upper extremity DVT in oncological patients: analysis of risk factors. Data from the RIETE registry. *Exp Oncol*. 2006;28(3):245-247.
32. Lee AYY, Levine MN, Butler G, et al. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Catheter-Related Thrombosis in Adult Patients With Cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(9):1404-1408. doi:10.1200/JCO.2005.03.5600
33. Falanga A, Marchetti M, Vignoli A. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects. *J Thromb Haemost JTH*. 2013;11(2):223-233. doi:10.1111/jth.12075

34. Fernandes RS, Kirszberg C, Rumjanek VM, Monteiro RQ. On the molecular mechanisms for the highly procoagulant pattern of C6 glioma cells. *J Thromb Haemost JTH*. 2006;4(7):1546-1552. doi:10.1111/j.1538-7836.2006.01985.x
35. Nadir Y, Brenner B, Gingis-Velitski S, et al. Heparanase induces tissue factor pathway inhibitor expression and extracellular accumulation in endothelial and tumor cells. *Thromb Haemost*. 2008;99(1):133-141.
36. Molnar S, Guglielmone H, Lavarda M, Rizzi ML, Jarchum G. Procoagulant factors in patients with cancer. *Hematol Amst Neth*. 2007;12(6):555-559. doi:10.1080/10245330701521416
37. Horstman LL, Jy W, Jimenez JJ, Bidot C, Ahn YS. New horizons in the analysis of circulating cell-derived microparticles. *Keio J Med*. 2004;53(4):210-230. doi:10.2302/kjm.53.210
38. Simák J, Holada K, Vostal JG. Release of annexin V-binding membrane microparticles from cultured human umbilical vein endothelial cells after treatment with camptothecin. *BMC Cell Biol*. 2002;3:11. doi:10.1186/1471-2121-3-11
39. van der Pol E, Böing AN, Harrison P, Sturk A, Nieuwland R. Classification, functions, and clinical relevance of extracellular vesicles. *Pharmacol Rev*. 2012;64(3):676-705. doi:10.1124/pr.112.005983
40. Zwaal RF, Schroit AJ. Pathophysiologic implications of membrane phospholipid asymmetry in blood cells. *Blood*. 1997;89(4):1121-1132.
41. J of Thrombosis Haemost - 2009 - TESSELAAR - Microparticle-associated tissue factor activity in cancer patients with and.pdf.
42. Kim HK, Song KS, Park YS, et al. Elevated levels of circulating platelet microparticles, VEGF, IL-6 and RANTES in patients with gastric cancer: possible role of a metastasis predictor. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2003;39(2):184-191. doi:10.1016/s0959-8049(02)00596-8

43. Falanga A, Panova-Noeva M, Russo L. Procoagulant mechanisms in tumour cells. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2009;22(1):49-60. doi:10.1016/j.beha.2008.12.009
44. Cedervall J, Hamidi A, Olsson AK. Platelets, NETs and cancer. *Thromb Res.* 2018;164 Suppl 1:S148-S152. doi:10.1016/j.thromres.2018.01.049
45. van Montfoort ML, Stephan F, Lauw MN, et al. Circulating nucleosomes and neutrophil activation as risk factors for deep vein thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33(1):147-151. doi:10.1161/ATVBAHA.112.300498
46. Ades S, Kumar S, Alam M, et al. Tumor oncogene (KRAS) status and risk of venous thrombosis in patients with metastatic colorectal cancer. *J Thromb Haemost JTH.* 2015;13(6):998-1003. doi:10.1111/jth.12910
47. Ünlü B, van Es N, Arindrarto W, et al. Genes associated with venous thromboembolism in colorectal cancer patients. *J Thromb Haemost.* 2018;16(2):293-302. doi:10.1111/jth.13926
48. Rickles FR, Patierno S, Fernandez PM. Tissue factor, thrombin, and cancer. *Chest.* 2003;124(3 Suppl):58S-68S. doi:10.1378/chest.124.3\_suppl.58s
49. Ruf W. Tissue factor and PAR signaling in tumor progression. *Thromb Res.* 2007;120 Suppl 2:S7-12. doi:10.1016/S0049-3848(07)70125-1
50. Kocatürk B, Versteeg HH. Tissue factor isoforms in cancer and coagulation: may the best isoform win. *Thromb Res.* 2012;129 Suppl 1:S69-75. doi:10.1016/S0049-3848(12)70020-8
51. Falanga A, Tartari CJ, Marchetti M. Microparticles in tumor progression. *Thromb Res.* 2012;129 Suppl 1:S132-136. doi:10.1016/S0049-3848(12)70033-6
52. Rak J. Microparticles in cancer. *Semin Thromb Hemost.* 2010;36(8):888-906. doi:10.1055/s-0030-1267043

53. Falanga A, Schieppati F, Russo D. Cancer Tissue Procoagulant Mechanisms and the Hypercoagulable State of Patients with Cancer. *Semin Thromb Hemost.* 2015;41(7):756-764. doi:10.1055/s-0035-1564040
54. Khorana AA, Rao MV. Approaches to risk-stratifying cancer patients for venous thromboembolism. *Thromb Res.* 2007;120 Suppl 2:S41-50. doi:10.1016/S0049-3848(07)70129-9
55. Ay C, Dunkler D, Marosi C, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood.* 2010;116(24):5377-5382. doi:10.1182/blood-2010-02-270116
56. Verso M, Agnelli G, Barni S, Gasparini G, LaBianca R. A modified Khorana risk assessment score for venous thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy: the Protecht score. *Intern Emerg Med.* 2012;7(3):291-292. doi:10.1007/s11739-012-0784-y
57. Mandalà M, Falanga A, Roila F. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2011;22:vi85-vi92. doi:10.1093/annonc/mdr392
58. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of Venous Thromboembolism. *Chest.* 2004;126(3):338S-400S. doi:10.1378/chest.126.3\_suppl.338S
59. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016;149(2):315-352. doi:10.1016/j.chest.2015.11.026
60. Graduated compression stockings for the prevention of post operative venous thromboembolism. *Aust Nurs J July 1993.* 2008;16(2):31-33.
61. Cardiovascular Disease Educational and Research Trust, Cyprus Cardiovascular Disease Educational and Research Trust, European Venous Forum, International Surgical Thrombosis Forum, International Union of Angiology, Union Internationale de Phlébologie. Prevention and treatment of venous



- thromboembolism. International Consensus Statement (guidelines according to scientific evidence). *Int Angiol J Int Union Angiol*. 2006;25(2):101-161.
62. 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(10):943-949. doi:10.1016/S1470-2045(09)70232-3
63. Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, et al. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(7):601-609. doi:10.1056/NEJMoa1108898
64. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, et al. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007;25(34):5490-5505. doi:10.1200/JCO.2007.14.1283
65. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, et al. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(8):711-719. doi:10.1056/NEJMoa1814468
66. Prandoni P, Bernardi E, Valle FD, et al. Extensive Computed Tomography versus Limited Screening for Detection of Occult Cancer in Unprovoked Venous Thromboembolism: A Multicenter, Controlled, Randomized Clinical Trial. *Semin Thromb Hemost*. 2016;42(8):884-890. doi:10.1055/s-0036-1592335
67. Büller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease. *Chest*. 2004;126(3):401S-428S. doi:10.1378/chest.126.3\_suppl.401S
68. Prandoni P, Lensing AWA, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*. 2002;100(10):3484-3488. doi:10.1182/blood-2002-01-0108

69. Schunn C, Schunn GB, Hobbs G, Vona-Davis LC, Waheed U. Inferior Vena Cava Filter Placement in Late-Stage Cancer. *Vasc Endovascular Surg.* 2006;40(4):287-294. doi:10.1177/1538574406291821
70. Jarrett BP, Dougherty MJ, Calligaro KD. Inferior vena cava filters in malignant disease. *J Vasc Surg.* 2002;36(4):704-707.
71. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *The Lancet.* 2004;363(9417):1295-1305. doi:10.1016/S0140-6736(04)16004-2
72. Meyer G, Sors H, Charbonnier B, et al. Effects of intravenous urokinase versus alteplase on total pulmonary resistance in acute massive pulmonary embolism: A European multicenter double-blind trial. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19(2):239-245. doi:10.1016/0735-1097(92)90472-Y
73. Dalla-Volta S, Palla A, Santolicandro A, et al. PAIMS 2: Alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20(3):520-526. doi:10.1016/0735-1097(92)90002-5
74. Routledge T, Jenkins D. An Unusual Case of Pulmonary Embolism. *N Engl J Med.* 2005;352(15):1578-1578. doi:10.1056/NEJMicm040637
75. Palareti G, Legnani C, Lee A, et al. A comparison of the safety and efficacy of oral anticoagulation for the treatment of venous thromboembolic disease in patients with or without malignancy. *Thromb Haemost.* 2000;84(5):805-810.
76. 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(15):1729. doi:10.1001/archinte.162.15.1729
77. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-Molecular-Weight Heparin versus a Coumarin for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(2):146-153. doi:10.1056/NEJMoa025313

78. Lee AY, Bauersachs R, Janas MS, et al. CATCH: a randomised clinical trial comparing long-term tinzaparin versus warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in cancer patients. *BMC Cancer*. 2013;13(1):284. doi:10.1186/1471-2407-13-284
79. Francis CW, Kessler CM, Goldhaber SZ, et al. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the DALTECAN Study. *J Thromb Haemost*. 2015;13(6):1028-1035. doi:10.1111/jth.12923
80. Fernandes CJDS, Alves Júnior JL, Gavilanes F, Prada LF, Morinaga LK, Souza R. New anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism. *J Bras Pneumol Publicacao Of Soc Bras Pneumol E Tisiologia*. 2016;42(2):146-154. doi:10.1590/S1806-37562016042020068
81. 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;147(2):475-483. doi:10.1378/chest.14-0402
82. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018;378(7):615-624. doi:10.1056/NEJMoa1711948
83. Kraaijpoel N, Di Nisio M, Mulder F, et al. Clinical Impact of Bleeding in Cancer-Associated Venous Thromboembolism: Results from the Hokusai VTE Cancer Study. *Thromb Haemost*. 2018;118(08):1439-1449. doi:10.1055/s-0038-1667001
84. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). *J Clin Oncol*. 2018;36(20):2017-2023. doi:10.1200/JCO.2018.78.8034
85. Watson HG, Keeling DM, Laffan M, Tait RC, Makris M, British Committee for Standards in Haematology. Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis. *Br J Haematol*. 2015;170(5):640-648. doi:10.1111/bjh.13556

86. Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline update 2014. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015;33(6):654-656. doi:10.1200/JCO.2014.59.7351
87. Prandoni P. The Long-Term Clinical Course of Acute Deep Venous Thrombosis. *Ann Intern Med*. 1996;125(1):1. doi:10.7326/0003-4819-125-1-199607010-00001
88. Napolitano M, Saccullo G, Malato A, et al. Optimal Duration of Low Molecular Weight Heparin for the Treatment of Cancer-Related Deep Vein Thrombosis: The Cancer-DACUS Study. *J Clin Oncol*. 2014;32(32):3607-3612. doi:10.1200/JCO.2013.51.7433
89. Klerk CPW, Smorenburg SM, Otten HM, et al. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005;23(10):2130-2135. doi:10.1200/JCO.2005.03.134
90. Smorenburg SM, Van Noorden CJ. The complex effects of heparins on cancer progression and metastasis in experimental studies. *Pharmacol Rev*. 2001;53(1):93-105.