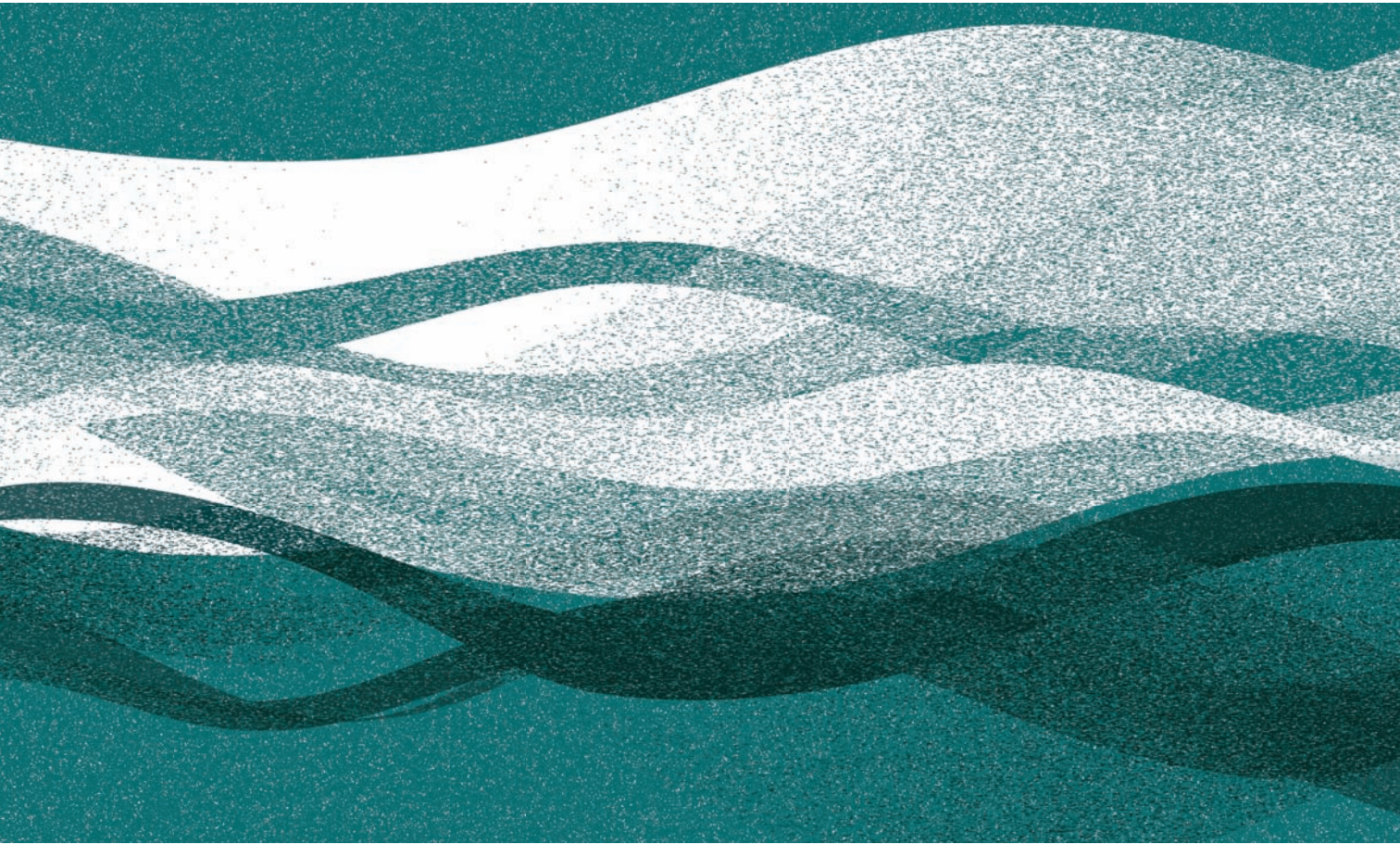


oncoinfo
Istantanee di oncologia medica

Management
del **paziente oncologico** con
tromboembolismo venoso

Enrico Cortesi, Marina Minozzi
Pasquale Pignatelli
Marzia Mensurati



Il Pensiero Scientifico Editore

La malattia tromboembolica nel paziente oncologico

Enrico Cortesi, Marina Minozzi

Dipartimento di Scienze Radiologiche, Oncologiche ed Anatomico-Patologiche, Sapienza Università di Roma

Il tromboembolismo venoso (TEV) è una complicanza frequente nei pazienti oncologici e rappresenta un'importante causa di morbilità e mortalità. Studi recenti hanno dimostrato che la presenza di una neoplasia aumenta il rischio di trombosi di 4-6 volte rispetto alla popolazione generale e che la sopravvivenza dei pazienti affetti sia da cancro che da TEV è inferiore rispetto a quella di pazienti con sola neoplasia o solo TEV¹. Il TEV si verifica nel 50% dei pazienti in assenza di un fattore di rischio identificabile, proporzione che varia in base alla definizione dei fattori di rischio². Nel 50% dei restanti pazienti, l'insorgenza del TEV è correlata alla coesistente malattia neoplastica, in misura maggiore tra i pazienti ospedalizzati¹.

Rischio di cancro in caso di TEV – rischio di TEV nel cancro

L'aumento del rischio trombotico associato al cancro può essere visto da diverse angolazioni. Nella popolazione generale, i pazienti con TEV idiopatico hanno un rischio aumentato di sviluppare una neoplasia fino ad 1 anno dopo l'evento tromboembolico (4% entro 1 mese e 9% entro 1 anno)³. Una malattia neoplastica si riscontra nel 15-25% di tutti i pazienti con TEV idiopatico^{2,4}. La presenza di una neoplasia, d'altro canto, aumenta di circa 4 volte tale rischio, mentre nei pazienti che ricevono la chemioterapia il rischio è aumentato di circa 7 volte^{5,6}. La presentazione clinica del TEV, in questi pazienti,

è atipica e il decorso naturale tende ad essere più aggressivo. L'incidenza di trombosi venosa bilaterale dell'arto inferiore nei pazienti neoplastici è significativamente più alta (8.5 vs 4.6%), così come l'incidenza della trombosi ileo-cavale (22.6 vs 14%)⁷. La sopravvivenza con trombosi venosa bilaterale è inferiore rispetto a quella dei pazienti affetti da TEV a carico di un solo arto⁸. Il paziente neoplastico, infine, presenta una maggiore incidenza di trombosi venosa profonda con localizzazione diversa dagli arti inferiori e/o a carico di sedi inusuali. La malattia oncologica è un fattore predittivo indipendente di trombosi venosa profonda idiopatica a carico di sedi inusuali⁹.

Fattori di rischio

Il rischio di TEV è maggiore nei pazienti oncologici ospedalizzati rispetto a quelli ambulatoriali¹⁰ ed è più alto nei primi mesi dopo la diagnosi⁶. Episodi tromboembolici in anamnesi aumentano di 6-7 volte il rischio¹¹. Chirurgia, immobilizzazione e difetti genetici dei fattori della coagulazione così come la coesistenza di patologie mediche (polmonari, renali, dismetaboliche, obesità) ed infezioni intercorrenti determinano percentuali di TEV 1.5 volte più elevate⁹. Una panoramica dei fattori di rischio è fornita nella Tabella 1^{1,3,5-7,9-20}.

Chemioterapia

Il più importante fattore di rischio correlato al TEV, oltre alla chirurgia, è la terapia antitumorale sistemica^{4,21,22}. In uno studio danese, il rischio relativo (RR) di ospedalizzazione per TEV è aumentato di 19 volte nei pazienti trattati con chemioterapia rispetto alla popolazione generale⁴. Lo studio CATS identifica la chirurgia e la radioterapia (rispettivamente hazard ratio [HR] 2.4 e 2.3) ma non la chemioterapia (HR 1.0) come fattori di rischio predittivi indipendenti di TEV²³. Vari agenti chemioterapici ed alcuni regimi di combinazione, inoltre, sono particolarmente trombogenici: schemi contenenti cisplatino

Tabella 1. Fattori di rischio per tromboembolismo venoso nel paziente oncologico.

Tempo dalla diagnosi	Molto alto nei primi 6 mesi	[1,3,6,12]
Età	Dati insufficienti	[1,12]
Pregresso episodio di TEV	6-7 volte	[9]
Ospedalizzazione/immobilizzazione	2-4 volte	[9]
Comorbilità	2 volte	[9]
Fattori genetici	2-5 volte	[6,13]
Radioterapia	2 volte	[14]
Chirurgia	2-4 volte	[9,15]
Tipo di tumore	Molto basso: mammella, prostata Molto alto: pancreas, sistema nervoso centrale, ovaio, tumori ematologici, stomaco	[7,10]
Istologia	2 volte	[1,3]
Stadio I-IV	3-17 volte	[1,3,6]
Metastasi a distanza	20 volte	[1,3,6]
Grado	2 volte	[1,3]
Chemioterapia	2-6 volte	[5,16]
Inibitori dell'angiogenesi/ immunomodulatori	1.4-10 volte	[11,16,17,18]
Eritropoietina	1.6 volte	[19]

Modificata da Eichinger²⁰.

determinano un rischio di trombosi 2 volte maggiore rispetto a quelle con oxaliplatino in pazienti con tumori gastroesofagei²². Una meta-analisi del 2008 mostra un moderato aumento del rischio di TEV dopo terapia con bevacizumab, un anti-fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF) (RR 1.3, IC 95% 1.1-1.6)¹⁹.

Il rischio di TEV è particolarmente alto tra i pazienti con mieloma multiplo trattati con talidomide o lenalidomide, quando associati a chemioterapia o desametasone (TPI 12-26%) (TPI 5-75%)¹¹. Tra le terapie di supporto, l'eritropoietina aumenta il rischio di TEV¹⁹.

Biomarcatori

Leucocitosi o trombocitosi prima della chemioterapia, anemia, alti livelli di D-dimero, prodotti di degradazione del fibrinogeno, fattore VIII, P-selectina solubile ed elevata generazione di trombina *in vitro* sono stati correlati in pazienti oncologici ad un aumentato rischio di TEV. La rilevanza relativa di questi marcatori in termini di rischio è oggetto di studio¹³.

Trombosi arteriosa

La malattia neoplastica è gravata anche da un maggior rischio di eventi tromboembolici arteriosi (TEA) rispetto alla popolazione generale. Il rischio è particolarmente alto in coloro che ricevono farmaci anti-

angiogenici. Nel lavoro di Faruque Li *et al.*¹⁸, i pazienti trattati con anti-VEGF presentavano un rischio 3.5 volte maggiore di infarto miocardico ed un rischio raddoppiato di eventi trombotici arteriosi rispetto ai controlli. Numerosi studi clinici hanno dimostrato che l'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia aumenta significativamente il rischio di TEA rispetto alla chemioterapia da sola²⁴. Anche sunitinib e sorafenib, inibitori della tirosinchinasi del recettore VEGF, aumentano il rischio di complicanze trombotiche arteriose di un fattore 3²⁵. Neoplasie mieloproliferative come la trombocitemia essenziale, la policitemia vera e la mielofibrosi primaria sono associate ad un aumentato rischio di TEA indipendentemente dal trattamento. In questi pazienti, età >60 anni, pregressi eventi di TEA/TEV, fattori di rischio cardiovascolare, leucocitosi, presenza della mutazione JAK2, sono associati ad un rischio più alto di complicanze trombotiche¹⁶.

Riepilogo e conclusioni

Il paziente oncologico presenta un rischio aumentato di trombosi venosa e arteriosa. La fisiopatologia del TEV è multifattoriale. La presentazione clinica di un paziente oncologico con trombosi può essere atipica. Tumori del pancreas, del sistema nervoso centrale, dello stomaco, del colon, delle ovaie e del sistema ematopoietico e lo stadio avanzato conferiscono un alto rischio trombotico. Questo rischio viene modificato dal trattamento e dall'uso di nuove strategie antitumorali. L'evento di TEV nel paziente neoplastico riduce significativamente la sopravvivenza. In larga misura, tuttavia, gli eventi trombotici venosi e arteriosi possono essere prevenuti dal trattamento antitrombotico.

Biomarker utili per monitorare il rischio trombotico sono: emoglobina, numero di leucociti, di piastrine e valore del D-dimero insieme a fattori clinici.

A tutt'oggi esistono tuttavia incertezze relativamente alla tromboprofilassi per i pazienti oncologici ambulatoriali, durata ottimale del trattamento, gestione

della trombosi da catetere venoso centrale, recidive di TEV, ruolo dei filtri cavali, uso dei nuovi farmaci antitrombotici.

Nella definizione di questi argomenti va ricordato che il trattamento antitrombotico ideale dovrebbe consentire ai pazienti neoplastici una buona qualità di vita, spesso compromessa quando la neoplasia è in fase avanzata.

Bibliografia

1. Stein PD, Beemath A, Meyers FA, Skaf E, Sanchez J, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am J Med* 2006;119:60-8.
2. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107 (Suppl 1):I4-8.
3. Baron JA, Gridley G, Weiderpass E, Nyren O, Linet M. Venous thromboembolism and cancer. *Lancet* 1998;351:1077-80.
4. Cronin-Fenton DP, Søndergaard F, Pedersen LA, et al. Hospitalisation for venous thromboembolism in cancer patients and the general population: a population-based cohort study in Denmark, 1997-2006. *Br J Cancer* 2010;103:947-53.
5. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000;160:809-15.
6. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005;293:715-22.
7. Imberti D, Agnelli G, Ageno W, et al; MASTER Investigators. Clinical characteristics and management of cancer-associated acute venous thromboembolism: findings from the MASTER Registry. *Haematologica* 2008;93:273-8.
8. Seinturier C, Bosson JL, Colonna M, Imbert B, Carpentier PH. Site and clinical outcome of deep vein thrombosis of the lower limbs: an epidemiological study. *J Thromb Haemost* 2005;3:1362-7.
9. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Fisher RI, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2006;24:484-90.
10. Khorana AA, Connolly GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:4839-47.

11. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, Fonseca R, Greipp PR; Eastern Cooperative Oncology G. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006;24:431-6.
12. Murchison JT, Wylie L, Stockton DL. Excess risk of cancer in patients with primary venous thromboembolism: a national, population-based cohort study. *Br J Cancer* 2004;91:92-5.
13. Connolly GC, Khorana AA. Emerging risk stratification approaches to cancer-associated thrombosis: risk factors, biomarkers and a risk score. *Thromb Res* 2010;125 Suppl 2:S1-7.
14. Lamontagne F, McIntyre L, Dodek P, et al; Prophylaxis for Thromboembolism in Critical Care Trial Investigators; Canadian Critical Care Trials Group; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Nonleg venous thrombosis in critically ill adults: a nested prospective cohort study. *JAMA Intern Med* 2014;174:689-96.
15. 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;243:89-95.
16. Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, et al. Development and validation of an international prognostic score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood* 2012;120:5128-33.
17. 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;300:2277-85.
18. Faruque LI, Lin M, Battistella M, et al. Systematic review of the risk of adverse outcomes associated with vascular endothelial growth factor inhibitors for the treatment of cancer. *PLoS One* 2014;9:e101145.
19. Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA* 2008;299:914-24.
20. Eichinger S. Cancer associated thrombosis: risk factors and outcomes. *Thromb Res* 2016;140 Suppl 1:S12-7.
21. Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindiër MJ, Osanto S, van der Meer FJ, Rosendaal FR. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost* 2006;4:529-35.
22. Starling N, Rao S, Cunningham D, et al. Thromboembolism in patients with advanced gastroesophageal cancer treated with anthracycline, platinum, and fluoropyrimidine combination chemotherapy: a report from the UK National Cancer Research Institute Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group. *J Clin Oncol* 2009;27:3786-93.
23. Ay C, Vormittag R, Dunkler D, et al. D-dimer and prothrombin fragment 1.2 predict venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol* 2009;27:4124-9.
24. Ranpura V, Hapani S, Chuang J, Wu S. Risk of cardiac ischemia and arterial thromboembolic events with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Oncol* 2010;49:287-97.
25. Choueiri TK, Schutz FA, Je Y, Rosenberg JE, Bellmunt J. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Clin Oncol* 2010;28:2280-5.

Vecchie e nuove strategie per il trattamento del paziente oncologico con tromboembolismo venoso

Pasquale Pignatelli

Centro Aterotrombosi e TAO, I Clinica Medica, Sapienza Università di Roma

Il tromboembolismo venoso (TEV) è la seconda causa di morte più comune nei pazienti oncologici e rappresenta una criticità nella gestione del paziente. Sono pochi i progressi compiuti nel trattamento del TEV in ambito oncologico, sino ad oggi limitato all'utilizzo di eparina a basso peso molecolare (EBPM). Sebbene l'EBPM sia relativamente semplice ed efficace nel suo utilizzo, può avere un impatto negativo sulla qualità di vita del paziente, poiché richiede almeno un'iniezione giornaliera sottocutanea. Il trattamento con EBPM si basa sulle indicazioni derivanti da due linee guida fondamentali per la gestione del paziente oncologico emanate da due società scientifiche: la Società Europea di Cardiologia (ESC)¹ e la Società Europea di Oncologia Medica (ESMO)². Sebbene sia importante far riferimento alle linee guida, è da tenere in considerazione che le attuali raccomandazioni per la gestione del paziente con TEV e cancro sono in gran parte basate su coorti retrospettive e su studi clinici di piccole dimensioni. Entrando nello specifico delle raccomandazioni, le linee guida ESC fanno riferimento principalmente al trattamento dell'embolia polmonare (EP) mentre il TEV è trattato in modo meno approfondito. Esse raccomandano che i pazienti con EP e/o trombosi venosa profonda (TVP) in presenza di cancro vengano

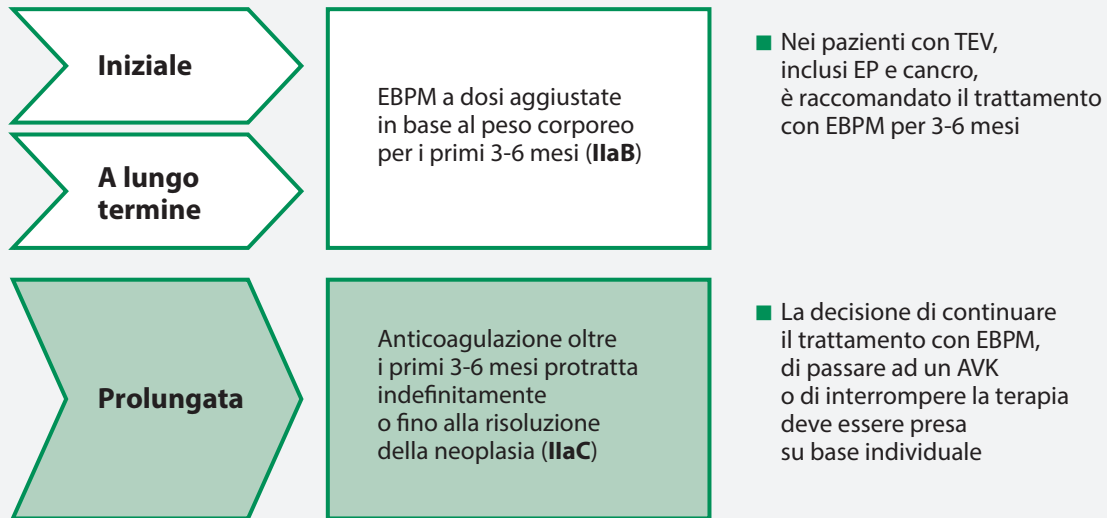
trattati per almeno 3-6 mesi con EBPM. Dopo questa iniziale terapia a lungo termine, la decisione di continuare l'EBPM o la transizione ad un'antagonista della vitamina K (AVK) viene presa su base individuale e con scarse evidenze (Figura 1A). A differenza dell'ESC, l'ESMO ha raccomandazioni più dettagliate per la terapia anticoagulante nei pazienti oncologici. Inizialmente, raccomandano l'EBPM per via sottocutanea o l'eparina non frazionata per via endovenosa e quindi la maggior parte dei pazienti può essere trattata con EBPM fino a 6 mesi o con AVK da 3 a 6 mesi. In alcuni pazienti si raccomanda inizialmente la terapia trombolitica, seguita dall'EBPM (Figura 1B). Ancora una volta è importante sottolineare come queste indicazioni siano basate su studi di piccole dimensioni ed abbiano un basso grado di evidenza.

Fattori di rischio aggiuntivi nel paziente oncologico e durata della terapia

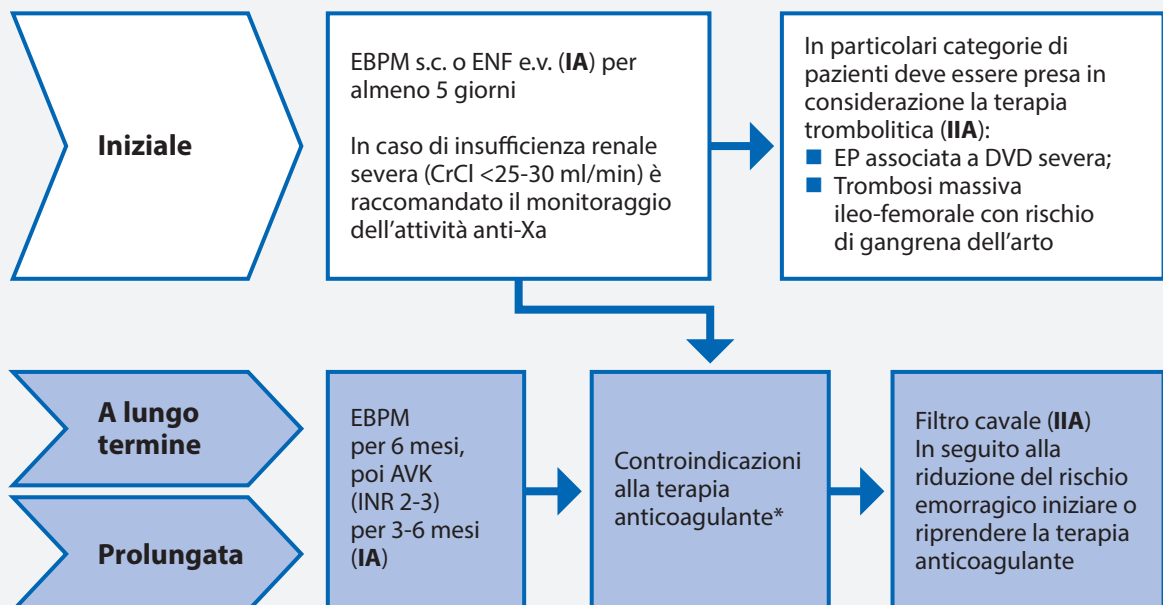
Un aspetto da tenere in considerazione quando si analizza la problematica del TEV nel soggetto oncologico è rappresentato dal fatto che, in caso di trombosi cancro-relata, il principale fattore di rischio per recidiva non è eliminabile. Numerosi fattori associati alla neoplasia possono in diversa misura influenzare l'outcome del TEV in questo contesto. Tra essi ricordiamo il sito della neoplasia e la sua estensione; quest'ultima in particolare può influenzare in modo significativo l'evoluzione della trombosi³. La malattia in fase avanzata si associa a un rischio di trombosi venosa molto più elevato rispetto ad un quadro di malattia in fase iniziale. Ulteriori fattori di cui bisogna tener conto sono: il tipo di trattamento, l'eventuale intervento di eradicazione, l'ospedalizzazione e il trattamento chemioterapico. La chemioterapia in particolare gioca un ruolo predominante, specie il trattamento con farmaci come la talidomide, che è stata associata ad un aumento del rischio³. Analogamente, l'ospedalizzazione e procedure quali le trasfusioni di pappe piastriniche sono

Figura 1. Sintesi delle raccomandazioni della Società Europea di Cardiologia (ESC) (A) e della Società Europea di Oncologia Medica (ESMO) (B) per il trattamento del tromboembolismo venoso (TEV).

A Raccomandazioni ESC per la terapia anticoagulante nel paziente oncologico



B Raccomandazioni ESMO per la terapia anticoagulante nel paziente oncologico



AVK, antagonisti della vitamina K; CrCl, clearance della creatinina; DVD, disfunzione ventricolare destra; EBPM, eparina a basso peso molecolare; ENF, eparina non frazionata; EP, embolia polmonare; INR, international normalized ratio.

* Considerare in pazienti con EP ricorrente.

Figura 2. Fattori di rischio per tromboembolismo venoso (TEV) nel paziente oncologico.



BMI, indice di massa corporea.

risultate associate ad un aumento del rischio di TVP³ (Figura 2).

Il rischio di ricorrenza nei pazienti sia con cancro attivo che con storia di cancro resta elevato, è continuo e talvolta aumenta nel tempo. Questo proprio perché i fattori di rischio in questo scenario non sono eradicabili in modo definitivo. Il rischio di recidiva continua ad aumentare nel tempo indipendentemente dal fatto che la diagnosi del tumore sia stata posta molto tempo prima e magari dal fatto che la TVP si sia sviluppata nel passato, portando a supportare il ruolo determinante di un trattamento profilattico a lungo termine in questi pazienti⁴.

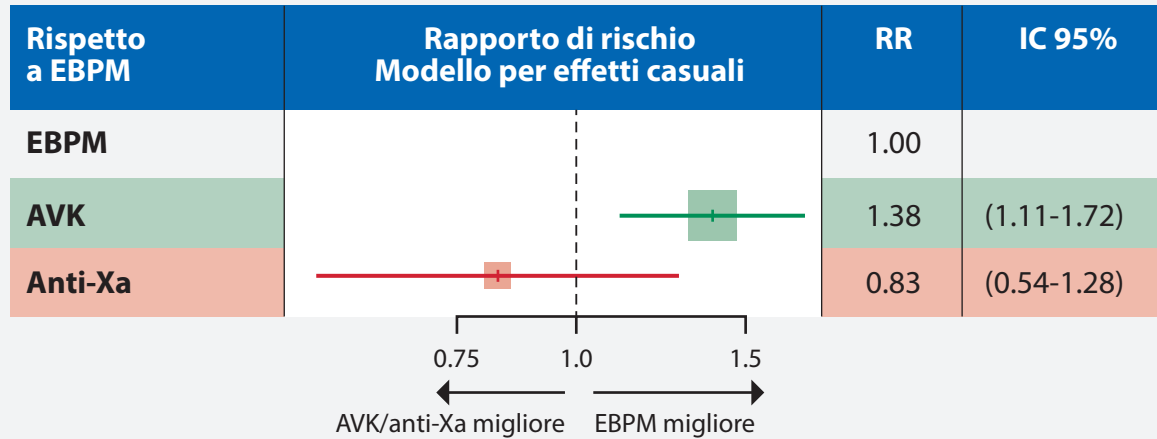
Un fattore decisivo nell'insorgenza della recidiva è rappresentato dall'interruzione della terapia. Un recente studio van der Wall *et al.*⁵ conferma questo da-

to. Nello studio è stato dimostrato che più del 20% dei pazienti in trattamento per TVP in presenza di cancro in fase attiva ha sospeso la terapia a 90 giorni. Il principale motivo per la sospensione era rappresentato dagli effetti collaterali associati all'utilizzo di EBPM.

Inibitori del fattore Xa e trattamento del tromboembolismo venoso nel paziente oncologico

L'interesse per l'uso di inibitori del fattore Xa nei pazienti con TEV e cancro attivo è emerso non solo perché la terapia con EBPM viene frequentemente interrotta, ma anche perché una recente metanalisi dei dati disponibili in letteratura sul trattamento con anti-Xa in caso di trombosi in pazienti neoplastici ha suggerito un loro potenziale effetto protettivo. I ri-

Figura 3. Network metanalisi sul rischio di tromboembolismo venoso ricorrente e sanguinamenti maggiori in pazienti oncologici trattati con eparina a basso peso molecolare (EBPM), antagonisti della vitamina K (AVK) o inibitori del fattore Xa (anti-Xa)⁵.



IC, intervallo di confidenza; RR, rischio relativo.

sultati della metanalisi indicano che, a differenza degli AVK, gli anti-Xa potrebbero essere altrettanto sicuri ed efficaci dell'EBPM (Figura 3).

Un secondo aspetto rilevante è rappresentato dalla fragilità dei pazienti neoplastici. Spesso questi soggetti presentano alterazioni del filtrato glomerulare e la chemioterapia può anch'essa interferire in modo considerevole su questo aspetto.

Sappiamo anche che le EBPM sono principalmente escluse dai reni. Gli anti-Xa possono essere utilizzati in modo sicuro in pazienti con ridotta clearance renale, con clearance minima di 30 ml/min⁶. Inoltre, tra gli anti-Xa, l'edoxaban in particolare è stato testato in dosaggio ridotto dimostrando la sua efficacia nel contesto della TVP non neoplastica⁷.

Ma vi sono evidenze dirette sul trattamento con anti-Xa nei pazienti oncologici? Recentemente sono stati pubblicati due studi che rispondono a questa domanda.

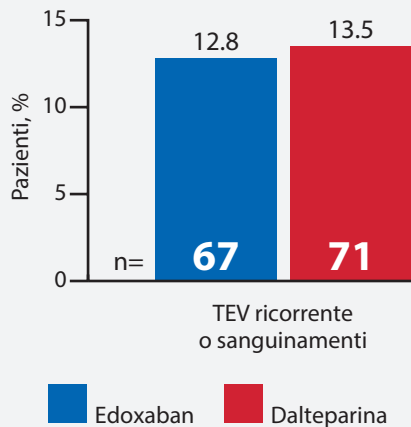
Il primo di questi studi, di ampie dimensioni, è l'Hokusai-VTE Cancer⁸, che ha confrontato edoxaban con dalteparina in 1050 pazienti. L'endpoint primario

era costituito dalla combinazione di sanguinamento maggiore e TEV ricorrente (Figura 4) ed i risultati hanno evidenziato la non inferiorità di edoxaban vs dalteparina. In riferimento al TEV, è inoltre emersa una riduzione del rischio di recidiva di circa il 30% nei pazienti trattati con edoxaban, mentre è stato osservato un aumento dei sanguinamenti maggiori; tuttavia l'incidenza più elevata di sanguinamenti era da riferirsi a sanguinamenti del tratto gastrointestinale superiore e non a quelli cerebrali. Questo risultato ci permette di considerare edoxaban un'innovativa alternativa al trattamento con EBPM.

Il secondo studio è lo studio Select-D⁹, con caratteristiche simili al precedente, ma che ha coinvolto un campione di pazienti molto inferiore, focalizzandosi principalmente sui sanguinamenti maggiori. Lo studio ha evidenziato una riduzione delle recidive di TEV nei pazienti trattati con rivaroxaban vs dalteparina, ma a fronte di un incremento dei sanguinamenti maggiori. In particolare, è stato osservato un aumento dei sanguinamenti non maggiori clinicamente rilevanti⁹ (Figura 5).

Figura 4. Sintesi dei risultati dello studio Hokusai-VTE Cancer.

TEV ricorrente o sanguinamenti maggiori



	HR (IC 95%)	P per non inferiorità	P per superiorità
TEV ricorrente o sanguinamenti maggiori	0.97 (0.70-1.36)	0.006	0.87

Outcome secondari	HR (IC 95%)	P
TEV ricorrente	0.71 (0.48-1.06)	0.09
Sanguinamenti maggiori	1.77 (1.03-3.04)	0.04

IC, intervallo di confidenza; HR, hazard ratio; TEV, tromboembolismo venoso.

Figura 5. Sintesi dei risultati dello studio Select-D, presentati al congresso della Società Americana di Ematologia.

Outcome	Rivaroxaban n=203 (IC 95%)	Dalteparina n=203 (IC 95%)
Recidiva di TEV a 6 mesi	4% (2-9%)	11% (7-16%)

Outcome	Rivaroxaban n=203	Dalteparina n=203
Sanguinamenti maggiori	11 (5%)	6 (3%)
Sanguinamenti non maggiori clinicamente rilevanti	25 (12%)	6 (3%)

Outcome primario: recidiva di TEV entro $\pm 4.5\%$, prevedendo un'incidenza del 10% a 6 mesi. Gli outcome secondari comprendevano i sanguinamenti maggiori e non maggiori clinicamente rilevanti (inclusi i sanguinamenti conclamati che comportavano una visita medica non programmata o all'interruzione/sospensione della terapia anticoagulante), la tollerabilità, la sopravvivenza e i costi del trattamento.

IC, intervallo di confidenza; TEV, tromboembolismo venoso.

Al momento sono in corso una serie di studi con disegno analogo ai precedenti che potranno in futuro supportare l'utilizzo di altri anticoagulanti orali diretti (DOAC) nel contesto del paziente oncologico. Entrando nello specifico, un primo ampio studio di fase 3 (CARAVAGGIO, NCT03045406) valuterà apixaban vs EBPM con disegno prospettico, multicentrico, randomizzato in aperto, il cui outcome primario è costituito dalla ricorrenza di TEV. Un secondo piccolo studio (ADAM-VTE, NCT02585713) confronterà anch'esso apixaban vs EBPM. Si tratta di uno studio multicentrico di fase 3 che arruolerà un ampio numero di pazienti e il cui outcome primario è rappresentato dal sanguinamento maggiore. Un ultimo studio (CANVAS, NCT02744092) valuterà l'utilizzo di qualsiasi DOAC vs EBPM con o senza transizione ad AVK. Anche questo è uno studio randomizzato in aperto, multicentrico con ricorrenza del TEV come outcome primario.

Approccio pratico al trattamento con anticoagulanti orali diretti

In base a quanto detto, è ragionevole considerare anche i DOAC tra le opportunità terapeutiche per il trattamento del paziente oncologico che incorra in un evento tromboembolico. Sulla base delle evidenze scientifiche, tra i differenti DOAC sembra ragionevole utilizzare edoxaban, in quanto uno studio specifico ne ha dimostrato la non inferiorità rispetto al trattamento al momento considerato "gold standard"⁸. Inoltre edoxaban è stato testato sia al dosaggio pieno di 60 mg sia a quello ridotto di 30 mg per i pazienti con ridotto filtrato glomerulare (30-50 ml/min) e ridotto peso corporeo (<60 kg)⁷.

In fase di valutazione del paziente è quindi fondamentale (Tabella 1 e Figura 6):

- valutare il rischio di sanguinamento;
- richiedere creatinemia, transaminasi ed emocromo;
- valutare il peso corporeo;
- valutare la natura della neoplasia;
- valutare le terapie concomitanti con particolare attenzione a quelle oncologiche.

Tabella 1. Criteri pratici per l'utilizzo degli anticoagulanti orali diretti nel paziente oncologico.

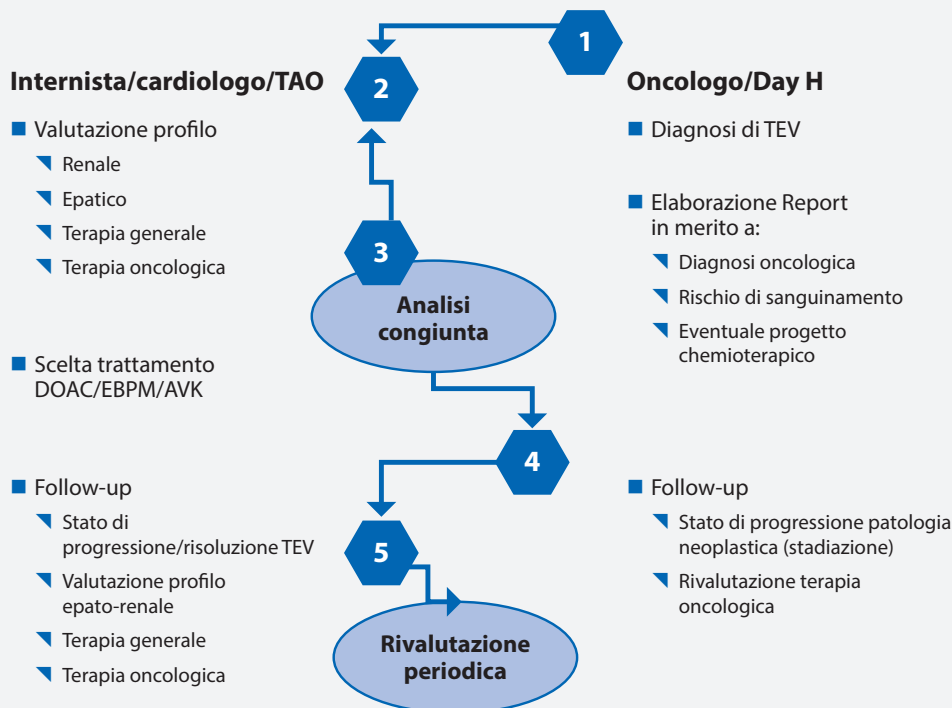
1. Sanguinamento
<ul style="list-style-type: none"> ▼ Assenza di sanguinamenti maggiori nei 2 mesi precedenti ▼ Assenza di tumori viscerali o intracranici ad alto rischio di sanguinamento
2. Piastrine
<ul style="list-style-type: none"> ▼ Conta piastrinica >50.000 μl
3. Coagulazione
<ul style="list-style-type: none"> ▼ PT, PTT e fibrinogeno nella norma
4. Funzione epatica
<ul style="list-style-type: none"> ▼ Assenza di segni di disfunzione epatica significativi (Child-Pugh B-C o cirrosi) ▼ Valori di AST
5. Valutazione del peso corporeo
6. Funzione renale
<ul style="list-style-type: none"> ▼ CrCl >30 ml/min
7. Farmaci
<ul style="list-style-type: none"> ▼ Non concomitante utilizzo di farmaci con forte effetto su CYP3A4 e/o glicoproteina-P

AST, aspartato aminotransferasi; CrCl, clearance della creatinina; CYP, citocromo P450; PT, tempo di protrombina; PTT, tempo di tromboplastina parziale;

Modificata da Short e Connors¹⁰.

Qualora il paziente presenti un profilo permissivo, rappresentato da una funzione renale accettabile ed indici di funzionalità epatica non superiori a 2 volte i limiti della normalità (in questo caso mutuando da quanto si sa nel campo della fibrillazione atriale) e valutato anche il peso corporeo, è possibile iniziare la terapia con un DOAC. Per quanto attiene all'interferenza con i chemioterapici è consigliabile fare riferimento ad una recente revisione della letteratura che presenta delle maneggevoli tabelle riassuntive dei diversi chemioterapici¹⁰. È anche fondamentale valutare la natura e la sede del tumore; in caso di tumori del tratto digerente superiore è preferibile trattare il paziente con EBPM e sembra ragionevole comportarsi in maniera analoga con tumori a forte rischio di sanguinamento quali quelli intracranici.

Figura 6. Gestione del paziente oncologico con tromboembolismo venoso.



AVK, antagonisti della vitamina K; DOAC, anticoagulanti orali diretti; EBPM, eparina a basso peso molecolare; TAO, terapia anticoagulante orale; TEV, tromboembolismo venoso.

Le recenti linee guida internazionali¹¹ possono guidare poi nella scelta o meno di trattare il paziente oncologico in prevenzione primaria e secondaria. Le stesse sono state tradotte in un'agile applicazione (VTEeCancer) sotto l'egida della Società Internazionale di Trombosi ed Emostasi (ISTH).

Conclusioni

Il trattamento del paziente oncologico si arricchisce di una nuova opzione rappresentata dall'utilizzo dei DOAC con evidenze particolarmente forti per l'utilizzo di edoxaban. Dopo aver esaminato i risultati dello studio Hokusai-VTE Cancer in pazienti oncologici, la maggior parte dei pazienti con TEV e cancro sembra trarre beneficio da edoxaban, eccetto forse quei pazienti con cancro gastrointestinale che potrebbero trarre un maggior beneficio dal trattamento

con EBPM. I risultati degli studi disponibili e di quelli attualmente in corso fanno presupporre che la gestione del paziente con TEV e cancro possa modificarsi nell'arco dei prossimi 2-5 anni.

Bibliografia

1. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al; Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014;35:3033-69.
2. Mandala M, Falanga A, Roila F, Group EG. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2011;22 Suppl 6:vi85-92.
3. Ay C, Pabinger I. VTE risk assessment in cancer. Who needs prophylaxis and who does not? *Hamostaseologie* 2015;35:319-24.

4. van Es N, Di Nisio M, Bleker SM, et al. Edoxaban for treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. Rationale and design of the Hokusai VTE-Cancer study. *Thromb Haemost* 2015; 114:1268-76.
5. van der Wall SJ, Klok FA, den Exter PL, et al. Continuation of low-molecular-weight heparin treatment for cancer-related venous thromboembolism: a prospective cohort study in daily clinical practice. *J Thromb Haemost* 2017;15:74-9.
6. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J* 2016;37:2893-962.
7. Buller HR, Decousus H, Grosso MA, et al; Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:1406-15.
8. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al; Hokusai-VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;378:615-24.
9. Young A, Phillips J, Hancocks H, et al. Anticoagulation therapy in selected cancer patients at risk of recurrence of venous thromboembolism [abstr]. *Thromb Res* 2016;140(Suppl 1):S172-3.
10. Short NJ, Connors JM. New oral anticoagulants and the cancer patient. *Oncologist* 2014;19:82-93.
11. Farge D, Bounameaux H, Brenner B, et al. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2016;17:e452-66.

Utilizzo della terapia anticoagulante nel paziente oncologico: uso attuale e prospettive future

Marzia Mensurati

U.O.C. Farmaceutica Territoriale, ASL Roma 5, Roma

L'utilizzo delle eparine a basso peso molecolare (EBPM) è sempre più diffuso in Italia e da diversi anni il Rapporto OsMed evidenzia come tale categoria di farmaci sia fra i maggiori determinanti della spesa farmaceutica pubblica. Dati "real life" mostrano che l'utilizzo di eparine si associa spesso ad una prescrizione di medicina difensiva. Da ciò deriva la necessità di regolamentarne l'uso così da limitare le applicazioni improprie dove, a fronte di nessun beneficio terapeutico, la possibilità di sviluppo di condizioni avverse è elevata.

La recente introduzione in commercio degli anticoagulanti orali diretti (DOAC), inoltre, richiede una revisione degli indirizzi prescrittivi ponendo il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) di fronte alla necessità adeguarsi al contesto di rapida evoluzione della medicina basata sulle evidenze. I DOAC per la loro peculiarità da un lato sostituiscono la terapia anticoagulante orale con indiscutibili vantaggi per il paziente, dall'altro hanno un profilo di sovrapposizione all'utilizzo delle EBPM che va necessariamente considerato per garantire le giuste opportunità di cura.

Introduzione nella legge 648/96 della profilassi del tromboembolismo venoso nel paziente oncologico

Recentemente l'AIFA ha definito i criteri per l'erogazione delle EBPM tramite la legge 648/96. Tale disposizione detta i criteri da seguire per trattare il rischio di tromboembolismo venoso (TEV) anche nel paziente oncologico, stabilendone il monitoraggio territoriale, così da ottenere dati "osservazionali" che tracciano l'uso della terapia anticoagulante ed i relativi esiti di salute.

La legge 648/96 prevede lo stanziamento di fondi per l'erogazione di farmaci, in regime di SSN, ricevendo l'utilizzo "off label" quando lo stesso sia supportato da evidenze scientifiche derivate da studi di fase 3, nei seguenti casi:

- in assenza di alternativa terapeutica: medicinali innovativi in commercio in altri Stati ma non sul territorio nazionale; o ancora non autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica; o da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata;
- in presenza di un'alternativa terapeutica, ai sensi dell'art. 3 Legge 79/2014: medicinali da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, purché tale indicazione sia nota e conforme a ricerche condotte nell'ambito della comunità medico-scientifica nazionale e internazionale, secondo parametri di economicità e appropriatezza.

Tale legge rappresenta tutt'oggi un importante strumento di governance farmaceutica che sostiene l'opportunità di cura, garantendo l'accesso al farmaco nel momento stesso in cui le evidenze scientifiche ne indicano i benefici in termini di outcome di salute.

Il TEV rappresenta una complicanza frequente nel paziente oncologico, nel quale il rischio di sviluppare un episodio di TEV è di circa 6 volte superiore rispetto ai pazienti non neoplastici per la presenza dei seguenti fattori di rischio:

- tipo di neoplasia: maggiormente a rischio sono i pazienti affetti da tumori cerebrali; adenocarcinoma dello stomaco e del pancreas; carcinoma del polmone, colon, prostata, reni, ovaio e reni; tumori ematologici;
- tipo di trattamento farmacologico: alcuni farmaci possono incrementare il rischio di TEV, come tamoxifene; inibitori delle aromatasi; inibitori dell'angiogenesi (es. bevacizumab); talidomide o lenalidomide, soprattutto quando associati a chemioterapia o ad alte dosi di desametasone;
- presenza di un catetere venoso centrale.

Le revisioni sistematiche disponibili, condotte in pazienti neoplastici che hanno impiegato a scopo profilattico eparine (eparina non frazionata [ENF] o EBPM), evidenziano una riduzione della mortalità nel lungo termine a 2 anni. I dati su ENF/EBPM non sono tuttavia in grado di rilevare il corretto profilo di sicurezza e l'incremento della qualità di vita per i soggetti trattati con questi farmaci.

Sulla base dei dati della letteratura, il Ministero della Salute ha inizialmente approvato solo l'uso di nadroparina nella profilassi della trombosi venosa profonda (TVP) in pazienti oncologici ambulatoriali a rischio per applicazione del Khorana Score >3, con la condizione che l'indicazione sia posta dallo specialista ematologo o oncologo. Successivamente, la Commissione Tecnico-Scientifica dell'AIFA ha esteso l'impiego dell'intera classe delle EBPM per tale indicazione nell'elenco dei "farmaci con uso consolidato in oncologia negli adulti" ai sensi della legge 648/96. Secondo tale disposizione, in seguito alla compilazione del piano terapeutico da parte dello specialista, ematologo o oncologo, il farmaco viene erogato in distribuzione diretta dalle farmacie ospedaliere e territoriali di residenza dell'assistito.

Dati "real life" mostrano che su una popolazione di riferimento di circa 600 000 abitanti, 1700 pazienti assumono EBPM con indicazione oncologica. Di questi, 950 pazienti ricevono EBPM per un periodo <45 giorni, mentre 750 pazienti per un periodo ≥45 giorni. I

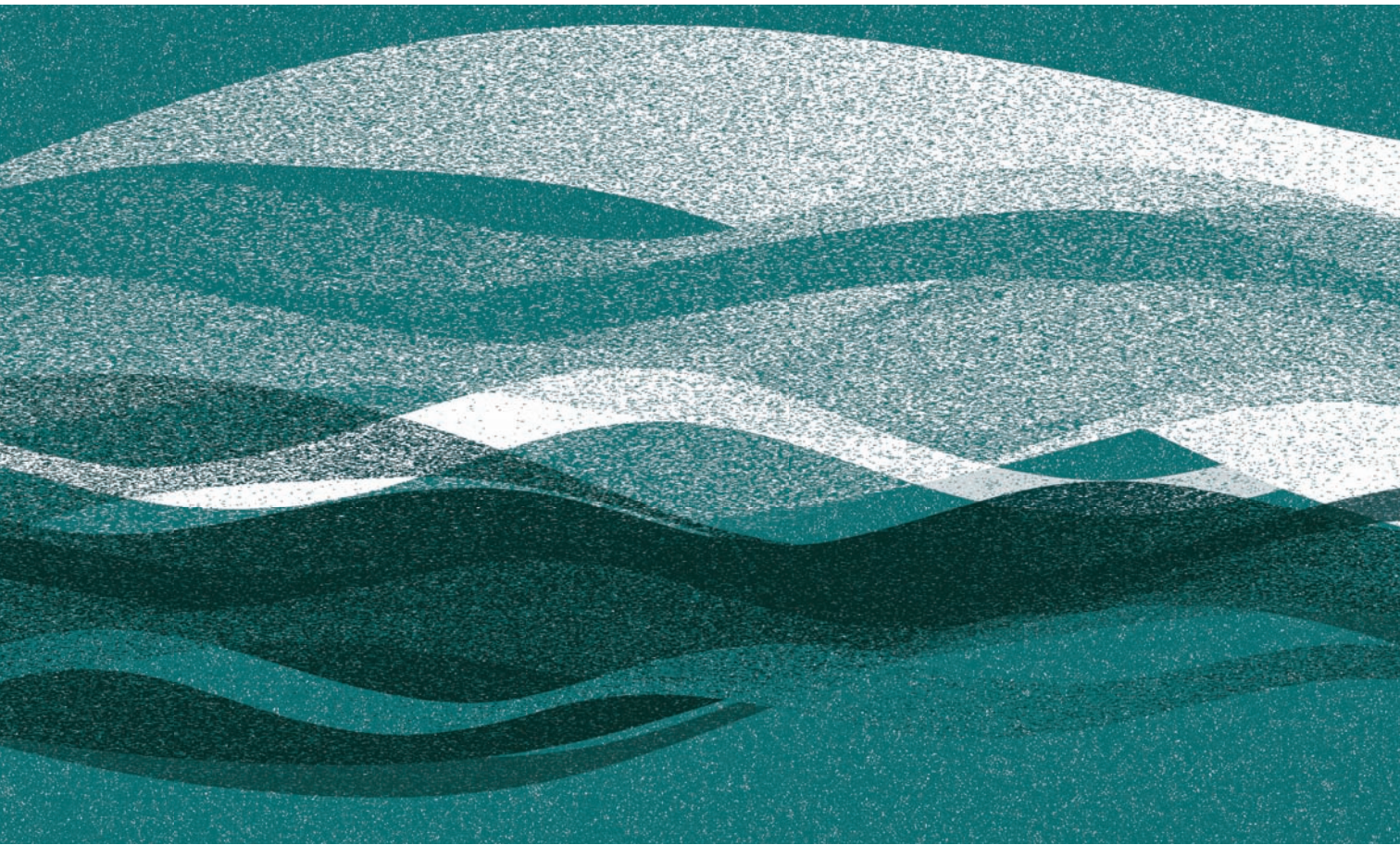
flussi farmaceutici evidenziano che, per soddisfare necessità oncologiche ai sensi del Khorana Score, presumibilmente gruppo di pazienti che utilizzano eparine per un periodo >45 giorni, il flusso convenzionato è usato in maniera inappropriata nel 97% dei casi.

Conclusioni

Ai sensi della legge 648/96, ad oggi la distribuzione delle EBPM è ancora poco utilizzata nel paziente oncologico e la loro prescrizione viene effettuata dal medico di medicina generale ed erogata in convenzione. Questa situazione, oltre a creare indubbi danni

economici per il SSN (costo maggiore delle eparine quando distribuite per il canale farmacie aperte al pubblico rispetto alla distribuzione diretta), non consente di tracciare l'uso dei farmaci nella "real life", limitando la disponibilità di dati importanti che potrebbero orientare le indicazioni di management del SSN. Per quanto attiene all'utilizzo della terapia anticoagulante nel paziente oncologico si ritiene utile proporre di tracciare l'uso generale di anticoagulanti promuovendo l'inserimento in tale legge anche dei DOAC, che senza dubbio rappresentano un'importante opportunità di cura.





con il contributo di



Daiichi-Sankyo