



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

DECRETO N. **85**..... DEL **15 GIU. 2023**

OGGETTO: Commissione Tecnica Regionale Farmaci: recepimento del documento “Le aree grigie in materia di tromboembolismo venoso e cancro”.

NOTE PER LA TRASPARENZA:

Si recepisce il documento “Le aree grigie in materia di tromboembolismo venoso e cancro” ad integrazione del *Documento di indirizzo regionale per l'impiego dei farmaci per la profilassi e il trattamento del tromboembolismo venoso nel paziente adulto*, recepito con proprio decreto n. 61 del 2.5.2022.

IL DIRETTORE GENERALE
AREA SANITÀ E SOCIALE

- VISTA** la deliberazione della Giunta Regionale 21.1.2019, n. 36 “Rete regionale delle Commissioni preposte alla valutazione dei farmaci. Rinnovo della Commissione Tecnica Regionale Farmaci per il triennio 2019-2021. Aggiornamento delle funzioni delle Commissioni Terapeutiche Aziendali” laddove attribuisce alla CTRF, tra gli altri, il compito di licenziare raccomandazioni o linee di indirizzo per il corretto uso di singoli farmaci o categorie terapeutiche utilizzando la metodologia che analizza le prove di evidenza scientifica e l'*Health Technology Assessment*, stabilendo che, per l'adozione dei provvedimenti, le determinazioni della CTRF siano inoltrate all'Area Sanità e Sociale per il controllo sulla coerenza con le attività di programmazione regionale, nonché per le ricadute economiche ed organizzative degli stessi;
- VISTI** i decreti del Direttore della Direzione Farmaceutico Protesica Dispositivi medici n. 36 del 13.10.2021 e n. 1 del 5.1.2022 relativi, rispettivamente, alla ricostituzione ed all'integrazione del “Gruppo di Lavoro sui farmaci per la profilassi e il trattamento del tromboembolismo a supporto della Commissione Tecnica Regionale Farmaci” per la predisposizione e l'aggiornamento del documento di indirizzo e valutazione HTA sui farmaci per la profilassi e il trattamento del tromboembolismo da sottoporsi alla valutazione finale della suddetta CTRF;
- PRESO ATTO** dei pareri favorevoli pervenuti alla Segreteria del Gruppo di Lavoro sopra citato da parte della Rete Oncologica Veneta (di cui alla D.G.R. n. 2067 del 19 novembre 2013) e della Rete Ematologica Veneta (di cui alla D.G.R. n. 1238 del 01 agosto 2016), agli atti presso la Direzione Farmaceutico Protesica Dispositivi Medici;
- ESAMINATO** il documento “Le aree grigie in materia di tromboembolismo venoso e cancro”, elaborato dal citato gruppo di lavoro e licenziato dalla CTRF nella seduta del 27.1.2023.

DECRETA

1. di recepire il documento “Le aree grigie in materia di tromboembolismo venoso e cancro”, licenziato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci, **Allegato A**, parte integrante del presente provvedimento;

2. di incaricare le Direzioni Sanitarie delle Aziende Ospedaliere/Aziende ULSS/IRCCS/Strutture Private Accreditate, le Commissioni Terapeutiche Aziendali/Sovraziendali (CTA/CTS) e i Team NAO, in collaborazione con i Direttori delle U.O. prescrittrici, i Direttori delle Cure primarie, i MMG, i Direttori delle Farmacie ospedaliere e dei Servizi farmaceutici territoriali, di mettere in atto un programma di informazione e di audit, anche tramite controlli a campione, al fine di verificare il monitoraggio dell'applicazione del documento stesso;
3. di incaricare la Direzione Farmaceutico Protesica Dispositivi Medici alla pubblicazione del documento "Le aree grigie in materia di tromboembolismo venoso e cancro" sul sito ufficiale della Regione del Veneto;
4. di dare atto che il presente provvedimento non comporta spesa a carico del bilancio regionale;
5. di comunicare il presente provvedimento alle Aziende ULSS, Aziende Ospedaliere, IRCCS e Strutture private-accreditate della Regione del Veneto;
6. di pubblicare il presente provvedimento in forma integrale nel Bollettino Ufficiale della Regione.

f.to Massimo Annicchiarico





Le aree grigie in materia di tromboembolismo venoso e cancro

(appendice del Documento di indirizzo regionale per l'impiego dei farmaci per la profilassi e il trattamento del tromboembolismo venoso nel paziente adulto)

Data di redazione del documento: Gennaio 2023



INDICE

Executive Summary	3
Introduzione	7
Obiettivo	7
Metodologia	8
Bibliografia	9
Quesito 1.	10
<i>Nei pazienti oncologici ambulatoriali in terapia antineoplastica la profilassi antitrombotica deve essere considerata e con quale farmaco? Quali score utilizzare nel paziente con patologia neoplastica attiva per valutare il rischio trombotico? Come comportarsi con il paziente neoplastico con terapia antiaggregante piastrinica in atto nei confronti dell'inserimento di terapia anticoagulante?</i>	
Quesito 2.	16
<i>Nei pazienti oncologici con un episodio di tromboembolismo venoso acuto vi è indicazione alla terapia anticoagulante a lungo termine (> 3-6 mesi)?</i>	
Quesito 3.	20
<i>E' indicata la terapia dell'embolia polmonare incidentale nei pazienti oncologici?</i>	
Quesito 4.	26
<i>Nei pazienti portatori di catetere venoso centrale è indicata una profilassi antitrombotica? In pazienti oncologici con trombosi correlata a catetere è indicata la terapia anticoagulante? E con che durata? Quando rimuovere il catetere nei pazienti oncologici con trombosi correlata al catetere? In pazienti oncologici con trombosi correlata a catetere è indicata la terapia anticoagulante con anticoagulanti orali diretti (DOAC)?</i>	
Quesito 5.	34
<i>Come gestire la terapia anticoagulante nei pazienti oncologici con tromboembolismo venoso e piastrinopenia?</i>	
Quesito 6.	37
<i>Nei pazienti oncologici con trombosi venosa splancnica è indicata la terapia anticoagulante?</i>	
Quesito 7.	39
<i>Quale è la terapia della trombosi venosa profonda e/o embolia polmonare in pazienti con neoplasia cerebrale primitiva o con metastasi cerebrali?</i>	
Quesito 8.	41
<i>Quale è la terapia della trombosi venosa superficiale in pazienti oncologici?</i>	
Allegato metodologico	43
Indicatori di monitoraggio	51
Gruppo di Lavoro regionale sui farmaci per la profilassi e il trattamento del tromboembolismo	52



Executive Summary

Il presente documento si pone l'obiettivo di fornire uno strumento di informazione e supporto per i professionisti sanitari, sotto forma di raccomandazioni, su alcune aree grigie riguardanti la profilassi e la terapia del tromboembolismo venoso (TEV). Il cancro è una delle principali cause di morte e il tromboembolismo venoso è una causa di morbilità e di mortalità spesso trascurata nei pazienti oncologici che può essere prevenuto e trattato. I pazienti oncologici, soprattutto se in terapia antineoplastica, presentano un rischio alto di sviluppare un episodio di tromboembolismo venoso, sia in sedi tipiche che in sedi atipiche, e quelli con tromboembolismo venoso presentano un rischio alto sia di recidiva tromboembolica che di emorragia in corso di anticoagulazione. Si tratta di una popolazione molto eterogenea e una parte di questa popolazione presenta caratteristiche molto particolari, su cui purtroppo le evidenze sono ancora scarse.

Il Gruppo di Lavoro (GdL) multidisciplinare, regionale, sulla base delle pur scarse evidenze disponibili in letteratura e delle linee guida delle Società Scientifiche, ha elaborato una serie di raccomandazioni/suggerimenti allo scopo di offrire ai professionisti sanitari la possibilità di prendere delle decisioni terapeutiche che siano il più possibile vicine alle poche evidenze disponibili e di buon senso su alcune aree grigie in questo campo.

Nel documento sono riportate le seguenti informazioni:

- quesito/i;
- raccomandazioni con *grading* delle evidenze (secondo la Metodologia del Documento di indirizzo regionale per l'impiego dei farmaci per la profilassi e il trattamento del tromboembolismo venoso nel paziente adulto, pagina 11);
- cosa dicono le linee guida;
- sintesi delle evidenze;
- bibliografia.

Di seguito si riporta la sintesi delle raccomandazioni per ciascuno dei quesiti clinici formulati dal GdL.

Quesito 1:

Nei pazienti oncologici ambulatoriali in terapia antineoplastica la profilassi antitrombotica deve essere considerata e con quale farmaco?

Quale "score" utilizzare nei pazienti con patologia neoplastica attiva per valutare il rischio tromboembolico?

Come comportarsi con i pazienti oncologici in terapia antiaggregante piastrinica in atto nei confronti dell'inserimento della terapia anticoagulante?

Raccomandazioni:

Nei pazienti oncologici ambulatoriali in terapia antineoplastica la profilassi antitrombotica primaria può essere considerata sia con eparina a basso peso molecolare (EBPM) che con apixaban o rivaroxaban (attualmente solo con EBPM in base alla legge 648/98).

Livello della prova: I

Forza della raccomandazione: A

Nei pazienti con tumori solidi per la classificazione del rischio tromboembolico può essere utilizzato lo "score" di Khorana per la classificazione del rischio tromboembolico e può essere considerata la profilassi antitrombotica in quelli con uno "score" di Khorana ≥ 3 , mentre nei pazienti con neoplasie ematologiche lo "score" di Khorana risulta di valore limitato.

Livello della prova: I

Forza della raccomandazione: B

Per i pazienti con mieloma multiplo che sono trattati con regimi a base di lenalidomide, talidomide o pomalidomide può essere considerata la profilassi antitrombotica con EBPM o con aspirina (ASA),



privilegiando l'EBPM se il paziente è ad alto rischio tromboembolico (es. in terapia antiplatefascina, con storia di TEV, con catetere venoso centrale, obeso, ecc.).

Livello della prova: III

Forza della raccomandazione: B

In pazienti con cancro in fase attiva e necessità di concomitante terapia antiaggregante e anticoagulante, la valutazione sul trattamento deve essere fatta sul singolo paziente tenendo conto dell'aspettativa di vita, delle terapie utilizzate e della conta piastrinica (necessario un approccio multidisciplinare che coinvolga non solo il medico oncologo, ma anche il cardiologo e l'angiologo).

Livello della prova: VI

Forza della raccomandazione: C

Quesito 2:

Nei pazienti oncologici con un episodio di tromboembolismo venoso acuto vi è indicazione alla terapia anticoagulante oltre i primi 3-6 mesi?

Raccomandazioni:

In assenza di particolari controindicazioni legati alle interazioni tra farmaci e alto rischio emorragico, nel paziente con cancro in fase attiva, si suggerisce di continuare la terapia anticoagulante anche oltre i primi 3-6 mesi di trattamento. Se non insorgono complicanze, valutare la sua sospensione in caso di guarigione.

Livello di prova: II

Forza della raccomandazione: A

Quesito 3:

È indicata la terapia dell'embolia polmonare incidentale nei pazienti oncologici?

Raccomandazioni

I pazienti oncologici con embolia incidentale dovrebbero essere trattati allo stesso modo dei pazienti con tromboembolismo venoso sintomatico.

Livello della prova: III

Forza della raccomandazione: A

Quesito 4:

Nei pazienti portatori di catetere venoso centrale (CVC) è indicata una profilassi antitrombotica?

Nei pazienti oncologici con trombosi correlata a catetere è indicata la terapia anticoagulante? E con che durata?

Quando rimuovere il catetere nei pazienti oncologici con trombosi correlata al catetere?

Nei pazienti oncologici con trombosi correlata a catetere è indicata la terapia anticoagulante con anticoagulanti orali diretti (DOAC)?

Raccomandazioni

Nei pazienti oncologici portatori di CVC, la profilassi della trombosi da CVC non può essere raccomandata di routine.

Livello della prova: I

Forza della raccomandazione: A

In pazienti oncologici con trombosi correlata a catetere la terapia anticoagulante è raccomandata per un minimo di 3 mesi, preferibilmente con un'EBPM (i dati sull'uso dei DOAC sono ancora scarsi).

Livello della prova: IV



Forza della raccomandazione: B

Nei pazienti con cancro e con trombosi catetere-correlata, il CVC può essere mantenuto in sede se è funzionale, ben posizionato e non infetto, mentre viene somministrata la terapia anticoagulante; viceversa, deve essere rimosso con anticoagulazione in corso (da almeno 3 giorni, se possibile) nei casi di dislocamento/scorretto posizionamento, sepsi, malfunzionamento. La rimozione del CVC senza anticoagulazione può essere un'opzione per i pazienti che hanno un rischio emorragico alto.

Livello della prova: IV

Forza della raccomandazione: B

Quesito 5.

Come gestire la terapia anticoagulante nei pazienti oncologici con tromboembolismo venoso e piastrinopenia?

Raccomandazioni

Se le piastrine sono $> 50 \times 10^9/L$, si possono usare le EBPM a dosi terapeutiche e i DOAC.

Se le piastrine sono tra 25 e $50 \times 10^9/L$, si dovrebbe utilizzare l'EBPM e non il DOAC; la dose va valutata caso per caso, a seconda della distanza dall'episodio tromboembolico o della gravità dello stesso (opzioni: dose dimezzata, dose profilattica).

Se le piastrine sono $< 25 \times 10^9/L$, sospendere l'EBPM o considerare la trasfusione di piastrine per continuare la terapia o il filtro cavale.

Livello della prova: III

Forza della raccomandazione: C

Quesito 6.

Nei pazienti oncologici con trombosi venosa splancnica è indicata la terapia anticoagulante?

Raccomandazioni

Si suggerisce che la trombosi venosa splancnica sintomatica o incidentale debba avere le stesse indicazioni alla terapia anticoagulante del tromboembolismo venoso in altre sedi, valutando il rischio emorragico.

Livello della prova: IV

Forza della raccomandazione: B

Quesito 7.

Quale è la terapia della trombosi venosa profonda e/o embolia polmonare nei pazienti con neoplasia cerebrale primitiva o con metastasi cerebrali?

In pazienti con neoplasia cerebrale primitiva o con metastasi cerebrali e tromboembolismo venoso il trattamento anticoagulante può essere preso in considerazione nei casi senza evidenza di sanguinamento in atto.

Possono essere utilizzati sia i DOAC sia le EBPM.

Livello della prova: IV

Forza della raccomandazione: B

Quesito 8.

Quale è la terapia della trombosi venosa superficiale nei pazienti oncologici?

Trombosi venosa superficiale degli arti superiori (vene mediana, basilica e/o cefalica)

- Se la trombosi è su catetere e il catetere non è più in uso, è indicata la sua rimozione.
- È indicato altresì l'utilizzo di terapia sintomatica come impacchi caldo-umidi, posizione dell'arto in scarico e FANS e monitorare l'eventuale progressione della trombosi venosa superficiale.



- Se vi è progressione, è indicata la terapia anticoagulante con Fondaparinux 2,5 mg al giorno oppure Rivaroxaban 10 mg al giorno (quest'ultimo off-label).
- Considerare dall'inizio anticoagulazione piena, se la trombosi venosa superficiale è estesa per più di 3 cm dalla vena ascellare.

Trombosi venosa superficiale degli arti inferiori (coinvolgente la vena grande safena o la vena piccola safena).

- Anticoagulazione con Fondaparinux 2,5 mg al giorno oppure Rivaroxaban 10 mg al giorno (quest'ultimo off-label) per almeno 45 giorni, se la trombosi venosa superficiale è estesa per più di 5 cm di lunghezza o se è estesa sopra il ginocchio.
- Anticoagulazione piena per almeno 3 mesi, se la trombosi venosa superficiale è estesa a meno di 3 cm dalla giunzione safeno-femorale.
- Considerare anticoagulazione con Fondaparinux 2,5 mg al giorno oppure Rivaroxaban 10 mg al giorno (quest'ultimo off-label) per almeno 45 giorni, se la trombosi venosa superficiale è estesa per meno di 5 cm di lunghezza oppure è sotto il ginocchio; in alternativa, ripetere l'ecolorDoppler a 7-10 giorni e, solo se è documentata progressione, considerare anticoagulazione con Fondaparinux 2,5 mg al giorno oppure Rivaroxaban 10 mg al giorno (quest'ultimo off-label).

Livello della prova: VI

Forza della raccomandazione: B



Introduzione

Il cancro è una delle principali cause di morte e i pazienti oncologici, soprattutto se in terapia antineoplastica, presentano un rischio alto di sviluppare un episodio di tromboembolismo venoso (TEV), sia in sedi tipiche che in sedi atipiche. Negli ultimi due decenni, nei pazienti oncologici, l'incidenza cumulativa generale a 12 mesi del TEV è aumentata di tre volte, mentre è aumentata di sei volte in coloro che utilizzano la chemioterapia o altre terapie antineoplastiche.

Attualmente il rischio del TEV a 6 mesi per i pazienti con cancro risulta 12 volte superiore rispetto alla popolazione generale e fino a 23 volte superiore nei pazienti sottoposti a chemioterapia o altre terapie antineoplastiche¹. Inoltre, i pazienti con TEV e cancro hanno una mortalità più elevata rispetto ai pazienti con solo TEV o con solo cancro^{2,3}. Il TEV insieme all'infezione è la seconda principale causa di morte nei pazienti oncologici (9,2%)⁴.

Nei pazienti oncologici i fattori di rischio per TEV sono molteplici: quelli legati al paziente come per esempio un episodio di TEV precedente; quelli correlati al cancro stesso, come la natura stessa del tumore, la sua localizzazione e la sua estensione; quelli correlati al trattamento come un recente intervento chirurgico, la terapia antineoplastica (non solo la chemioterapia) e la presenza o no di cateteri venosi centrali⁵. La stratificazione del rischio tromboembolico gioca un ruolo primario nell'identificazione dei pazienti ad alto rischio e quindi meritevoli di profilassi antitrombotica.

Le linee guida ASCO considerano, infatti, l'identificazione dei pazienti che hanno maggiori probabilità di beneficiare della profilassi farmacologica come uno dei due fondamenti della gestione del TEV⁶.

Il secondo fondamento della gestione del TEV è il trattamento efficace per ridurre il rischio di recidiva e di mortalità⁵. I pazienti oncologici con TEV presentano un rischio alto sia di recidiva tromboembolica che di emorragia in corso di anticoagulazione⁷. Si tratta di una popolazione molto eterogenea e una parte di questa popolazione presenta caratteristiche molto particolari, su cui purtroppo le evidenze sono ancora scarse. Ci sono numerosi cosiddetti "unmet clinical needs" sia nella profilassi che nel trattamento del TEV associato al cancro⁸.

Obiettivo

Il presente documento si pone l'obiettivo di fornire uno strumento di informazione e supporto per i professionisti sanitari, sotto forma di raccomandazioni, su alcune aree grigie riguardanti la profilassi e la terapia del tromboembolismo venoso, attraverso una analisi delle evidenze emerse dalla letteratura e delle raccomandazioni e dei suggerimenti che si ricavano dalle principali linee guida nazionali e internazionali pubblicate recentemente.

Il documento è da intendersi come strumento suscettibile di possibili revisioni periodiche.

I contenuti della linea di indirizzo sono strutturati sui seguenti quesiti clinici:

Quesito 1. Nei pazienti oncologici ambulatoriali in terapia antineoplastica la profilassi antitrombotica deve essere considerata e con quale farmaco?

Quale "score" utilizzare nei pazienti con patologia neoplastica attiva per valutare il rischio tromboembolico? Come comportarsi con i pazienti oncologici in terapia antiaggregante piastrinica nei confronti dell'inserimento della terapia anticoagulante?

Quesito 2. Nei pazienti oncologici con un episodio di tromboembolismo venoso acuto vi è indicazione alla terapia anticoagulante oltre i primi 3-6 mesi?

Quesito 3. È indicata la terapia dell'embolia polmonare incidentale nei pazienti oncologici?

Quesito 4. Nei pazienti portatori di catetere venoso centrale (CVC) è indicata una profilassi antitrombotica? Nei pazienti oncologici con trombosi correlata a catetere è indicata la terapia anticoagulante? E con che durata?

Quando rimuovere il catetere nei pazienti oncologici con trombosi correlata al catetere?



Nei pazienti oncologici con trombosi correlata a catetere è indicata la terapia anticoagulante con anticoagulanti orali diretti (DOAC)?

Quesito 5. Come gestire la terapia anticoagulante nei pazienti oncologici con tromboembolismo venoso e piastrinopenia?

Quesito 6. Nei pazienti oncologici con trombosi venosa splancnica è indicata la terapia anticoagulante?

Quesito 7. Quale è la terapia della trombosi venosa profonda e/o embolia polmonare nei pazienti con neoplasia cerebrale primitiva o con metastasi cerebrali?

Quesito 8. Quale è la terapia della trombosi venosa superficiale nei pazienti oncologici?

Metodologia

Le raccomandazioni sono qualificate con il “livello della prova” e la “Forza della raccomandazione”, espressi rispettivamente in numeri romani (I-VI) e in lettere (A-E) secondo il sistema di *grading* adottato dal Piano Nazionale Linee Guida ⁹ (**Box 1**).

Il livello della prova si riferisce alla probabilità che un certo numero di conoscenze sia derivato da studi pianificati e condotti in modo tale da produrre informazioni valide e prive di errori sistematici.

La forza della raccomandazione si riferisce alla probabilità che l’applicazione della raccomandazione, nella pratica clinica, determini un miglioramento dello stato di salute della popolazione, obiettivo cui la raccomandazione è rivolta.

La metodologia di ricerca e la classificazione delle fonti di letteratura scientifica biomedica, per ciascun quesito oggetto del documento di indirizzo, sono riportate nell’**Allegato metodologico**.

Box 1. Livelli della prova e forza della raccomandazione

LIVELLI DI PROVA	
I	Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati.
II	Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.
III	Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.
IV	Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi.
V	Prove ottenute da studi di casistica («serie di casi») senza gruppo di controllo.
VI	Prove basate sull’opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conference, o basata su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida.
FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI	
A	L’esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II.
B	Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.
C	Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l’intervento.
D	L’esecuzione della procedura non è raccomandata.
E	Si sconsiglia fortemente l’esecuzione della procedura.



Bibliografia

- ¹ Mulder FI, Horváth-Puhó E, van Es N, van Laarhoven HWM, Pedersen L, Moik F, Ay C, Büller HR, Sørensen HT. Venous thromboembolism in cancer patients: A population-based cohort study. *Blood* 2021; 137: 1959-69.
- ² Levitan N, Dowlati A, Remick SC, Tahsildar HI, Sivinski LD, Beyth R, Rimm AA. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine* 1999; 78: 285-91.
- ³ Sorensen HT, Mellemkjær L, Olsen JH, Baron JAN. Prognosis of Cancers Associated with Venous Thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1846-50.
- ⁴ Khorana, A.A.; Francis, C.W.; Culakova, E.; Kuderer, N.M.; Lyman, G.H. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J. Thromb. Haemost.* 2007; 5: 632-4.
- ⁵ Khorana AA, McCrae KR. Risk stratification strategies for cancer-associated thrombosis: an update. *Thromb Res* 2014; 133 (Suppl 2): S35-S38.
- ⁶ Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JI, Wong SL, Balaban EP, Flowers CR, Francis CW, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J. Clin. Oncol.* 2020; 38: 496-520.
- ⁷ Prandoni P, Lensing AWA, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, Marchiori A, Sabbion P, Prins MH, Noventa F, Girolami A. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood.* 2002; 100: 3484-8.
- ⁸ Giustozzi M, Franco L, Agnelli G, Verso M. Unmet clinical needs in the prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *Trend Cardiovasc Med.* 2022.
- ⁹ Piano Nazionale Linee Guida. Disponibile su <https://snlg.iss.it/>.



Quesito 1

- Nei pazienti oncologici ambulatoriali in terapia antineoplastica la profilassi antitrombotica deve essere considerata e con quale farmaco?
- Quale “score” utilizzare nei pazienti con patologia neoplastica attiva per valutare il rischio tromboembolico?
- Come comportarsi con i pazienti oncologici in terapia antiaggregante piastrinica nei confronti dell’inserimento di terapia anticoagulante?

Raccomandazioni

1.1 Nei pazienti oncologici ambulatoriali in terapia antineoplastica la profilassi antitrombotica primaria può essere considerata sia con eparina a basso peso molecolare (EBPM) che con apixaban o rivaroxaban (attualmente solo con EBPM in base alla legge 648/98).

Livello della prova: I

Forza della raccomandazione: A

1.2 Nei pazienti con tumori solidi può essere utilizzato lo “score” di Khorana per la classificazione del rischio tromboembolico e può essere considerata la profilassi antitrombotica in quelli con uno “score” di Khorana ≥ 3 , mentre nei pazienti con neoplasie ematologiche lo “score” di Khorana risulta di valore limitato.

Livello della prova: I

Forza della raccomandazione: B

1.3 Per i pazienti con mieloma multiplo che sono trattati con regimi a base di lenalidomide, talidomide o pomalidomide può essere considerata la profilassi antitrombotica con EBPM o con ASA, privilegiando l’EBPM se il paziente è ad alto rischio tromboembolico (es. in terapia anche con desametasone, con storia di TEV, con CVC, obeso, ecc.).

Livello della prova: III

Forza della raccomandazione: B

1.4 In pazienti con cancro in fase attiva e necessità di concomitante terapia antiaggregante e anticoagulante, la valutazione sul trattamento deve essere fatta sul singolo paziente tenendo conto dell’aspettativa di vita, delle terapie utilizzate e della conta piastrinica (necessario un approccio multidisciplinare che coinvolga non solo il medico oncologo, ma anche il cardiologo e l’angiologo).

Livello della prova: VI

Forza della raccomandazione: C

Che cosa dicono le linee guida

ITAC 2022¹

- La profilassi farmacologica primaria del TEV con EBPM (grado 1A) o con anticoagulanti orali diretti (rivaroxaban o apixaban; grado 1B) è indicata nei pazienti ambulatoriali con carcinoma pancreatico localmente avanzato o metastatico trattati con terapia antitumorale sistemica e che hanno un basso rischio emorragico. Valori e preferenze: iniezioni sottocutanee.

- La profilassi farmacologica primaria del TEV con EBPM non è raccomandata al di fuori di uno studio clinico per i pazienti con carcinoma polmonare localmente avanzato o metastatico trattati con terapia antitumorale sistemica, compresi i pazienti a basso rischio emorragico (miglior pratica clinica).

- La profilassi primaria con anticoagulante orale diretto (rivaroxaban o apixaban) è raccomandata nei pazienti ambulatoriali che sono in terapia antitumorale sistemica, sono a rischio intermedio-alto di TEV, identificato con un modello di valutazione del rischio validato (cioè un punteggio di Khorana ≥ 2), non sanguinano attivamente o non sono a rischio emorragico alto (grado 1B).

- Nei pazienti con mieloma multiplo trattati con farmaci immunomodulatori in associazione con steroidi o altre terapie antitumorali sistemiche, è raccomandata la profilassi farmacologica primaria per TEV (grado 1A); in questo contesto possono essere utilizzati anticoagulanti orali (antagonisti della vitamina K a dosi basse o terapeutiche e apixaban a dosi profilattiche), EBPM a dosi profilattiche o aspirina a bassa dose



(100 mg al giorno), che hanno mostrato effetti simili per quanto riguarda la prevenzione del TEV (2B). Valori e preferenze: iniezioni sottocutanee.

ASCO 2020²

- La profilassi antitrombotica farmacologica di routine non deve essere proposta a tutti i pazienti ambulatoriali con cancro (tipo di raccomandazione: basata sull'evidenza; qualità dell'evidenza: da intermedia ad alta; forza della raccomandazione: forte).
- Ai pazienti ambulatoriali con cancro ad alto rischio di TEV (punteggio di Khorana ≥ 2), prima di iniziare un nuovo regime chemioterapico sistemico, può essere proposta la profilassi antitrombotica con apixaban, rivaroxaban o EBPM se non sono presenti fattori di rischio significativi per emorragia e se non vi è nessuna interazione farmacologica. Il medico dovrebbe discutere con il paziente i benefici e i possibili rischi, il costo del farmaco e la durata della profilassi (tipo di raccomandazione: basata sull'evidenza; qualità dell'evidenza: da intermedia ad alta per apixaban e rivaroxaban, intermedia per EBPM; forza della raccomandazione: moderata).
- Ai pazienti con mieloma multiplo che sono trattati con regimi a base di talidomide o lenalidomide e/o desametasone deve essere fatta una profilassi antitrombotica con aspirina o EBPM (pazienti a basso rischio) o EBPM (pazienti ad alto rischio) (tipo di raccomandazione: basata sull'evidenza; qualità dell'evidenza: intermedia; forza della raccomandazione: forte).

ASH 2021³

- Si raccomanda nessuna profilassi antitrombotica piuttosto che la profilassi antitrombotica per via parenterale in pazienti ambulatoriali con cancro in terapia antitumorale sistemica a basso rischio di trombosi (raccomandazione forte, moderata certezza sull'evidenza degli effetti).
- Si suggerisce nessuna profilassi antitrombotica piuttosto che la profilassi antitrombotica per via parenterale nei pazienti ambulatoriali con cancro in terapia antitumorale sistemica a rischio intermedio di trombosi (raccomandazione condizionale, moderata certezza sull'evidenza degli effetti).
- Si suggerisce profilassi antitrombotica parenterale (EBPM) piuttosto che nessuna profilassi antitrombotica in pazienti ambulatoriali con cancro in terapia antitumorale sistemica a rischio alto di trombosi (raccomandazione condizionale, moderata certezza sull'evidenza degli effetti).
- Si raccomanda nessuna profilassi antitrombotica piuttosto che la profilassi antitrombotica per os con dicumarolici in pazienti ambulatoriali con cancro sottoposti a terapia antitumorale sistemica (raccomandazione forte, certezza molto bassa sull'evidenza dei benefici, ma certezza elevata sui danni).
- Si suggerisce nessuna profilassi antitrombotica piuttosto che la profilassi antitrombotica per os con un DOAC (apixaban o rivaroxaban) in pazienti ambulatoriali con cancro in terapia antitumorale sistemica a basso rischio di trombosi (raccomandazione condizionale, moderata certezza sull'evidenza degli effetti).
- Si suggerisce profilassi antitrombotica con DOAC (apixaban o rivaroxaban) o nessuna profilassi antitrombotica in pazienti ambulatoriali con cancro in terapia antitumorale sistemica a rischio intermedio di trombosi (raccomandazione condizionale, moderata certezza sull'evidenza degli effetti).
- Si suggerisce profilassi antitrombotica con DOAC (apixaban o rivaroxaban) piuttosto che nessuna profilassi in pazienti ambulatoriali con cancro in terapia antitumorale sistemica a rischio alto di trombosi (raccomandazione condizionale, moderata certezza sull'evidenza degli effetti).
- Si suggerisce acido acetilsalicilico (ASA) a dose bassa o dicumarolico o EBPM a dose bassa fissa in pazienti con mieloma multiplo che sono trattati con regimi a base di lenalidomide, talidomide o pomalidomide (raccomandazione condizionale, bassa certezza sull'evidenza degli effetti).

NCCN 2022⁴

- Prendere in considerazione una dose profilattica di apixaban, rivaroxaban o EBPM per un massimo di 6 mesi in pazienti con cancro ad alto rischio tromboembolico ("score" di ≥ 2) che iniziano un nuovo regime chemioterapico (categoria 2A).
- Dosi profilattiche di EBPM o rivaroxaban, o apixaban, o fondaparinux o dicumarolico (INR 2-3) per pazienti con mieloma multiplo ad alto rischio di tromboembolismo venoso (punteggio IMPEDE-VTE > 3 punti o punteggio SAVED ≥ 2 punti) (categoria 2A).
- Raccomandata l'aspirina (81-325 mg al giorno) o nessuna profilassi antitrombotica per i pazienti con mieloma multiplo a basso rischio (punteggio IMPEDE-VTE ≤ 3 punti o SAVED < 2 punti) (categoria 2A).

AIOM 2021⁵

Nei pazienti ambulatoriali con tumori solidi che sono in trattamento chemioterapico, la profilassi primaria può essere presa in considerazione sia con EBPM che con apixaban o rivaroxaban (forza della raccomandazione: condizionata a



favore; qualità delle prove: moderata; qualità globale delle evidenze: moderata).

SIE 2021⁶

- Nei pazienti con neoplasie ematologiche si raccomanda l'applicazione di score di rischio clinico per il tromboembolismo venoso specificamente validati in queste popolazioni di pazienti allo scopo di predisporre l'opportuna profilassi del tromboembolismo venoso (forza della raccomandazione positiva condizionata; qualità evidenza bassa).
- Nei pazienti con neoplasie ematologiche si suggerisce di valutare il rischio di TEV sia alla diagnosi che dopo 6 mesi di trattamento, alla recidiva/progressione e per ogni nuova introduzione terapeutica con potenziale trombogenico (forza della raccomandazione positiva condizionata; qualità evidenza bassa).
- Nei pazienti con neoplasie ematologiche ad alto rischio di TEV in assenza di alto rischio emorragico si raccomanda una profilassi farmacologica (forza della raccomandazione positiva forte; qualità evidenza bassa).
- Nei pazienti con neoplasie ematologiche ad alto rischio di TEV candidati a profilassi farmacologica, si suggerisce l'impiego preferenziale di EBPM (forza della raccomandazione positiva condizionata; qualità evidenza molto bassa).
- Attualmente le evidenze a supporto dell'efficacia e della sicurezza di apixaban e rivaroxaban per la prevenzione primaria del TEV nei pazienti con mieloma multiplo è troppo limitata. Pertanto il Panel suggerisce di impiegare EBPM rispetto ad apixaban o rivaroxaban per la prevenzione primaria del TEV nei pazienti con mieloma multiplo - ad alto rischio di TEV (forza della raccomandazione negativa condizionata; qualità evidenza molto bassa).
- Nei pazienti con mieloma multiplo a basso rischio tromboembolico alla diagnosi o alla rivalutazione si suggerisce di considerare una profilassi farmacologica del TEV con ASA a basse dosi (forza della raccomandazione positiva condizionata; qualità evidenza bassa).
- Nei pazienti con linfoma ambulatoriali con necessità di profilassi a lungo termine del TEV si suggerisce l'utilizzo preferenziale di EBPM o eparina non frazionata rispetto ad apixaban o rivaroxaban (forza della raccomandazione positiva condizionata; qualità evidenza bassa).
- Non è possibile al momento elaborare raccomandazioni specifiche per la profilassi del TEV nei pazienti con linfoma trattati con nuove terapie cellulari quali CAR-T. Il Panel suggerisce pertanto di impiegare le raccomandazioni generali per la prevenzione del TEV dei pazienti con linfoma ricoverati (forza della raccomandazione neutra; qualità evidenza nessuno studio).
- La profilassi del TEV non è raccomandata di routine nei pazienti con leucemia acuta in quanto trattasi di una popolazione ad elevato rischio emorragico dovuto principalmente alla piastrinopenia secondaria alla malattia, oltre che al trattamento (forza della raccomandazione negativa forte; qualità evidenza moderata).
- Nei pazienti con leucemia linfoblastica acuta in trattamento con asparaginasi si raccomanda un'attenta profilassi del TEV con EBPM e si suggerisce di infondere concentrati di antitrombina con raggiungere un livello target di 80-120% (forza della raccomandazione positiva condizionata; qualità evidenza bassa).
- La profilassi del TEV non è raccomandata di routine nei pazienti con leucemia acuta promielocitica per l'elevato rischio di eventi emorragici severi: il bilancio tra i rischi e i benefici della profilassi del TEV va valutato in ogni singolo paziente (forza della raccomandazione negativa forte; qualità evidenza molto bassa).

Bibliografia delle linee guida

¹ Farge D, Frere C, Connors JM, Khorana AA, Kakkar A, Ay C, Muñoz A, Brenner B, Prata PH, Brilhante D, Antic D, Casais P, Guillermo Esposito MC, Ikezoe T, Abutalib SA, Meillon-García LA, Bounameaux H, Pabinger I, Douketis J, the International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncol.* 2022; 23: e334-e347

² Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JI, Wong SL, Balaban EP, Flowers CR, Francis CW, Gates LE, Kakkar AK, Levine MN, Liebman HA, Tempero MA, Lyman GH, Falanga A. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2020; 38: 496-520.

³ Lyman GH, Carrier M, Ay C, Di Nisio M, Hicks LK, Khorana AA, Leavitt AD, Lee, AYY, Macbeth F, Morgan RL, Noble S, Sexton EA, Stenehjem D, Wiercioch W, Kahale LA, Alonso-Coello P. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv* 2021; 5(4): 927-74.

⁴ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease. Version 1-2022 – March 11, 2022. Disponibile online: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1423>.

⁵ Linee Guida AIOM Tromboembolismo Venoso Nei Pazienti con Tumori Solidi. Edizione 2021. Disponibile online: https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2021/11/LG_227_TEV_Tumori_Solidi_agg2021.pdf.

⁶ Linea Guida "La Profilassi Primaria del TEV Nelle Neoplasie Ematologiche (Linfomi, Mieloma Multiplo, Leucemie Acute)", 20 Maggio 2021. Disponibile online: https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2021/06/LG-346-SIE_profilassi-primaria-TEV-in-neoplasie-ematologiche.pdf.

Sintesi delle evidenze disponibili in letteratura

Khorana e colleghi hanno sviluppato un modello semplice per predire il TEV associato alla chemioterapia utilizzando semplici variabili cliniche e di laboratorio. Questo modello di rischio è stato derivato da una coorte di 2701 pazienti



ed è stato poi validato in una coorte indipendente di 1365 pazienti da un registro prospettico. Le incidenze di TEV sintomatico in un periodo di follow-up mediano di 2,5 mesi nelle coorti di derivazione e validazione sono state del 0,8%, 0,3% e 0,3% nella categoria a basso rischio, 1,8% e 2% nella categoria a rischio intermedio e 7,1% e 6,7% nella categoria ad alto rischio, rispettivamente (1). Lo "score" di Khorana può essere utilizzato per selezionare pazienti oncologici ambulatoriali ad alto rischio di TEV per la profilassi antitrombotica, ma sfortunatamente la maggior parte degli eventi si verifica al di fuori di questo gruppo ad alto rischio. In una metanalisi di 55 studi che hanno coinvolto 34555 pazienti oncologici ambulatoriali, l'incidenza di TEV nei primi 6 mesi è stata del 5,0% (IC 95%: 3,9–6,5) nei pazienti con score di Khorana a basso rischio (0 punti), 6,6% (IC 95%: 5,6–7,7) in quelli con uno score di Khorana a rischio intermedio (1 o 2 punti) e 11,0% (IC 95%: 8,8–13,8) in quelli con uno score di Khorana ad alto rischio (3 punti o superiore); il 23,4% (IC 95%: 18,4–29,4) dei pazienti con TEV nei primi sei mesi era stato classificato come ad alto rischio secondo lo score di Khorana (2).

Inoltre, lo score di Khorana non è sufficiente per predire il rischio di TEV in alcuni tipi di cancro (polmone, pancreas), mentre sembra essere un buon predittore di mortalità per tutte le cause nei pazienti con cancro del polmone (3-5). Una recente metanalisi, che comprendeva 5 studi randomizzati controllati, ha confermato i dati di una precedente metanalisi, vale a dire che la profilassi farmacologica antitrombotica ha ridotto significativamente il rischio di TEV rispetto al placebo senza aumentare il rischio di emorragia (NNT 11,9). Non c'era differenza tra anticoagulanti parenterali e anticoagulanti orali, né tra dosi profilattiche e dosi sovraprofilattiche (6). Pertanto, le linee guida raccomandano la profilassi farmacologica antitrombotica del TEV con eparine a basso peso molecolare (EBPM) in pazienti ambulatoriali con carcinoma pancreatico localmente avanzato o metastatico trattati con terapia antineoplastica sistemica e che hanno un basso rischio di emorragia (7). Una recente metanalisi di Becattini ha confermato che con la profilassi antitrombotica si è verificata una significativa riduzione del TEV nei pazienti con carcinoma polmonare (OR 0,42, IC 95% 0,26–0,67) e con carcinoma pancreatico (OR 0,26; IC 95% 0,14–0,48) (8). Diversi altri studi retrospettivi e prospettici hanno ulteriormente convalidato lo score di Khorana, sebbene l'incidenza di TEV vari tra gli studi a causa delle variazioni nella selezione dei pazienti e nei periodi di follow-up. Altre variazioni dello score di Khorana sono state apportate per migliorare la valutazione del rischio, come il punteggio CATS di Vienna, il punteggio PROTECHT e il punteggio CONKO [9]. Il panel della Società Italiana di Ematologia ha verificato il valore limitato dello score di Khorana nei pazienti con neoplasie ematologiche, dove presenta scarsa specificità e sensibilità, e ha quindi formulato una specifica raccomandazione per selezionare specifici punteggi di rischio per la patologia del paziente, se disponibili (10):

- Mieloma: score SAVED o score IMPEDE (indicazione ad utilizzo di ASA o anticoagulanti in base al rischio);
- Linfoma: Troly score o Lyv score;
- Leucemia acuta: score non suffragati da dati importanti; in generale in queste patologie le indicazioni sono di non eseguire una profilassi primaria dato l'elevato rischio di emorragia, tranne nei pazienti con leucemia linfoblastica acuta in trattamento con asparaginasi (10).

Si sottolinea, però, che tali score derivano prevalentemente da studi retrospettivi, spesso limitati e pertanto le evidenze non sono state verificate con studi adeguati.

Studi su pazienti con mieloma multiplo hanno mostrato un'elevata incidenza di TEV (11). Il Panel delle linee guida ASH ha suggerito l'uso di aspirina a basse dosi, dicumarolico a bassa dose fissa o EBPM per i pazienti con mieloma multiplo che sono trattati con regimi a base di lenalidomide, talidomide o pomalidomide [12]. Se è vero che lo score di Khorana ha difficoltà a predire il TEV per tutti i tipi di cancro e se ne dovrebbe cercare uno per ogni tipo di cancro, sono falliti gli sforzi per utilizzare i fattori di rischio clinici non inclusi in un punteggio come rischio della strategia di stratificazione. Due esempi di questo fallimento sono i due grandi studi sulla profilassi con semuloparina o nadroparina in pazienti oncologici che ricevono rispettivamente chemioterapia, il SAVE-ONCO e il PROTECHT, rispettivamente. I pazienti avevano tumori solidi con estensione della malattia localmente avanzata o metastatica e alto rischio tromboembolico. Nonostante ciò, l'incidenza degli eventi nel gruppo placebo è stata bassa (3,4% nel SAVE-ONCO e 3,9% nel PROTECHT). Ciò ha comportato un NNT elevato (45 nel SAVE-ONCO e 53 nel PROTECHT). Ciò significa che dovremmo mettere in profilassi antitrombotica una cinquantina di pazienti per poter prevenire un episodio tromboembolico venoso (13). Lo scopo della stratificazione del rischio è la selezione dei pazienti per la profilassi antitrombotica. I risultati degli studi randomizzati mostrano che la profilassi ambulatoriale è sicura ed efficace, ma il rapporto rischio-beneficio potrebbe migliorare significativamente se è possibile identificare i pazienti a rischio veramente alto. Due recenti analisi suggeriscono che il punteggio di rischio migliora il rapporto rischio-beneficio della profilassi antitrombotica nei pazienti ambulatoriali. È stata eseguita un'analisi di sottogruppo post hoc dello studio PROTECHT con una valutazione del rischio tromboembolico secondo lo score di Khorana. In questa analisi, circa il 12% dei pazienti è stato definito ad alto rischio (punteggio ≥ 3). In questo sottogruppo, l'incidenza di TEV è stata dell'11,1% nel braccio placebo e del 4,5% nel braccio nadroparina; quindi, l'NNT per prevenire un evento era 15, una riduzione significativa rispetto alla popolazione totale dello studio in cui l'NNT era 53. Il beneficio della profilassi era minimo nei pazienti a basso rischio (NNT 77) (14). Allo stesso modo, in un'analisi per sottogruppi dello studio SAVE-ONCO la riduzione del rischio è stata maggiore nei pazienti ad alto rischio (punteggio ≥ 3) (5,4% per il placebo vs. 1,4% per semuloparina) rispetto ai pazienti a basso rischio (punteggio 0)



(1,3% vs. 1%, rispettivamente). Nessuna differenza statisticamente significativa è stata trovata nell'incidenza di emorragie maggiori (15). La questione è ancora aperta per la profilassi antitrombotica nei pazienti oncologici. In febbraio 2019 sono stati pubblicati due studi sulla profilassi antitrombotica con apixaban e rivaroxaban in pazienti oncologici ad alto rischio tromboembolico secondo lo score di Khorana (≥ 2) e sottoposti a chemioterapia (AVERT e CASSINI) (16,17). Considerati insieme, i due studi hanno mostrato un beneficio significativo degli anticoagulanti orali diretti (DOAC) per la profilassi del TEV, con una bassa incidenza di emorragia maggiore (18). Una metanalisi di studi randomizzati e controllati sulla prevenzione del TEV in pazienti oncologici ambulatoriali trattati con chemioterapia comprendeva anche gli studi AVERT e CASSINI e uno studio di fase II con apixaban. La profilassi anticoagulante ha ridotto l'incidenza di TEV del 49% (IC 95% 0,43–0,61). La riduzione del TEV è stata confermata limitando l'analisi ai 3 studi con DOAC (OR 0,49; IC 95% 0,33–0,74). Nell'analisi, comprendente tutti gli studi, non è stato osservato un aumento significativo delle emorragie maggiori (OR 1,30, IC 95% 0,98–1,73). La riduzione del TEV è stata confermata nei pazienti con cancro del polmone (OR 0,42, IC 95% 0,26–0,67), cancro del pancreas (OR 0,26; IC 95% 0,14–0,48) e in quelli stimati ad alto rischio (8). Diverse linee guida raccomandano o suggeriscono una profilassi primaria con DOAC (rivaroxaban o apixaban) o EBPM in pazienti ambulatoriali con cancro a rischio di TEV da intermedio ad alto che sono trattati con terapia antitumorale sistemica e che non sanguinano attivamente o non sono ad alto rischio di emorragia (7,12,19,20). La classificazione dei pazienti in diverse classi di rischio dovrebbe essere basata su uno strumento di valutazione del rischio validato insieme al giudizio e all'esperienza clinica (12). Secondo alcune linee guida, questo strumento di valutazione del rischio convalidato potrebbe essere lo score di Khorana e una soglia ≥ 2 può essere considerata per i pazienti a cui può essere prescritta una profilassi antitrombotica (7,20).

A parte il caso del paziente con mieloma multiplo in terapia con immunomodulatori, dove viene considerata la profilassi antitrombotica con un farmaco antiaggregante piastrinico, nelle altre forme tumorali questa non trova indicazione.

Recentemente la US Preventive Services Task Force ha revisionato le raccomandazioni sull'utilizzo dell'aspirina nella prevenzione degli eventi cardiovascolari (21). Secondo le nuove raccomandazioni i pazienti tra 40 e 59 anni con un rischio $> 10\%$ di sviluppare un evento cardiovascolare a 10 anni presentano un piccolo beneficio dall'utilizzo della terapia antiaggregante piastrinica e che la decisione deve essere presa caso per caso. Nei pazienti con età > 60 anni, il rischio emorragico controindica la terapia antiaggregante piastrinica.

Si può facilmente desumere pertanto che un paziente neoplastico con indicazione a profilassi antitrombotica con anticoagulante a dose profilattica, già in profilassi primaria con antiaggregante primaria, possa sospendere quest'ultima, onde evitare l'aumento del rischio emorragico.

La profilassi secondaria con antiaggregante piastrinico è al contrario raccomandata in tutti i pazienti con nota patologia cerebrovascolare, coronarica o arteriopatía periferica.

Studi randomizzati hanno dimostrato che la terapia antiaggregante piastrinica riduce il rischio trombotico in pazienti affetti da patologie mieloproliferative croniche e mieloma multiplo, in particolare se in terapia con immunomodulatori. In questi pazienti la terapia antiaggregante piastrinica trova pertanto maggiore indicazione rispetto alla terapia anticoagulante a scopo di profilassi.

I pazienti con neoplasia solida sono a maggior rischio sia di eventi trombotici venosi e arteriosi e pertanto frequentemente possono richiedere l'utilizzo di una doppia terapia antiaggregante eventualmente associata ad un anticoagulante (triplice terapia antitrombotica). In questi pazienti l'utilizzo di agenti mielosoppressivi, molti protocolli di trattamento (es: Sunitinib o Ibrutinib), la tossicità ematologica, possono aumentare in maniera significativa il rischio emorragico.

Studi retrospettivi hanno dimostrato che tra i pazienti trattati con duplice terapia antiaggregante quelli con concomitante diagnosi di neoplasia presentano un rischio da moderato a severo di emorragia e hanno minore sopravvivenza rispetto ai pazienti senza neoplasia.

Le linee guida ESC (European Society of Cardiology) sottolineano come in pazienti con cancro attivo e necessità di concomitante terapia antiaggregante e anticoagulante, la valutazione sul trattamento deve essere fatta sul singolo paziente tenendo conto dell'aspettativa di vita, le terapie utilizzate, la conta piastrinica (22). E' necessario un approccio multidisciplinare che coinvolga non solo il medico oncologo, ma anche il cardiologo e l'angiologo.

Bibliografia delle evidenze

1. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008; 111: 4902-7.
2. Mulder FI, Candeloro M, Kamphuisen PW, Di Nisio M, Bossuyt PM, Guman N, Smit K, Büller HR, van Es N. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica* 2019; 104: 1277-87.
3. Mansfield AS, Tafur AJ, Wang CE, Kourelis TV, Wysokinska EM, Yang P. Predictors of active cancer thromboembolic outcomes: Validation of the Khorana score among patients with lung cancer. *J. Thromb Haemost.* 2016; 14: 1773-8.
4. Kruger S, Haas M, Burkl C, Goehring P, Kleespies A, Roeder F, Gallmeier E, Ormanns S, Westphalen CB, Heinemann V, Rank A, Boeck S. Incidence, outcome and risk stratification tools for venous thromboembolism in advanced pancreatic cancer. A retrospective cohort study. *Thromb. Res.* 2017; 157: 9-15.



5. van Es N, Franke VF, Middeldorp S, Wilmlink JW, Büller HR. The Khorana score for the prediction of venous thromboembolism in patients with pancreatic cancer. *Thromb. Res.* 2017; 150: 30-2.
6. Frere C, Crichi B, Bournet B, Canivet C, Abdallah NA, Buscail L, Farge D. Primary Thromboprophylaxis in Ambulatory Pancreatic Cancer Patients Receiving Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cancers* 2020; 12: 2028.
7. Farge D, Frere C, Connors JM, Khorana AA, Kakkar A, Ay C, Muñoz A, Brenner B, Prata PH, Brilhante D, Antic D, Casais P, Guillermo Esposito MC, Ikezoe T, Abutalib SA, Meillon-García LA, Bounameaux H, Pabinger I, Douketis J, the International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel et al. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncol.* 2022; 23: e334-e347.
8. Becattini C Verso M, Munñoz A, Agnelli G. Updated meta-analysis on prevention of venous thromboembolism in ambulatory cancer patients. *Haematologica* 2020; 105: 838-848.
9. van Es N, Di Nisio M, Cesarman G, Kleinjan A, Otten H-M, Mahé I, Wilts IT, Twint DC, Porreca E, Arrieta O, Stépanian A, Smit K, De Tursi M, Bleker SM, Bossuyt PM, Nieuwland R, Kamphuisen PW, Büller HR. Comparison of risk prediction scores for venous thromboembolism in cancer patients: A prospective cohort study. *Haematologica* 2017; 102: 1494-501.
10. Linea Guida "La Profilassi Primaria del TEV Nelle Neoplasie Ematologiche (Linfomi, Mieloma Multiplo, Leucemie Acute)", 20 Maggio 2021. Disponibili online: https://snlg.iss.it/wpcontent/uploads/2021/06/LG-346-SIE_profilassi-primaria-TEV-in-neoplasie-ematologiche.pdf.
11. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG, San Miguel J, Barlogie B, Harousseau J, Zonder JA, Cavo M, Zangari M, Attal M, Belch A, Knop S, Joshua D, Sezer O, Ludwig H, Vesole D, Bladé J, Kyle R, Westin J, Weber D, Bringhen S, Niesvizky R, Waage A, von Lilienfeld-Toal M, Lonial S, Morgan GJ, Orłowski RZ, Shimizu K, Anderson KC, Boccadoro M, Durie BG, Sonneveld P, Hussein MA, International Myeloma Working Group. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008; 22: 414-23.
12. Lyman GH, Carrier M, Ay C, Di Nisio M, Hicks LK, Khorana AA, Leavitt AD, Lee, AYY, Macbeth F, Morgan RL, Noble S, Sexton EA, Steneshjem D, Wiercioch W, Kahale LA, Alonso-Coello P. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv* 2021; 5(4): 927-74.
13. Khorana AA, McCrae KR. Risk stratification strategies for cancer-associated thrombosis: An update. *Thromb. Res.* 2014; 133: 35-38.
14. 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. *Int Emerg Med.* 2012; 7: 291-2.
15. Khorana AA. Venous thromboembolism prevention in cancer outpatients. *J. Natl. Compr. Cancer Netw.* 2013; 11: 1431-8.
16. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, Tagalakis V, Shivakumar S, Schattner A, Kuruvilla P, Hill D, Spadafora S, Marquis K, Trinkaus M, Tomiak A, Lee AYY, Gross PL, Lazo-Langner A, El-Maraghi R, Goss G, Le Gal G, Stewart D, Ramsay T, Rodger M, Witham D, Wells PS, for the AVERT Investigators. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380: 711-9.
17. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, Vadhan-Raj S, Riess H, Wun T, Streiff MB, Garcia DA, Liebman HA, Belani CP, O'Reilly EM, Patel JN, Yimer HA, Wildgoose P, Burton P, Vijapurkar U, Kaul S, Eikelboom J, McBane R, Bauer KA, Kuderer NM, Lyman GH, for the CASSINI Investigators. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380: 720-8.
18. Agnelli G. Direct Oral Anticoagulants for Thromboprophylaxis in Ambulatory Patients with Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380: 781-3.
19. Linee Guida AIOM Tromboembolismo Venoso Nei Pazienti con Tumori Solidi. Edizione 2021. Disponibili online: https://snlg.iss.it/wpcontent/uploads/2021/11/LG_227_TEV_Tumori_Solidi_agg2021.pdf.
20. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JI, Wong SL, Balaban EP, Flowers CR, Francis CW, Gates LE, Kakkar AK, Levine MN, Liebman HA, Tempero MA, Lyman GH, Falanga A. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2020; 38: 496-520.
21. US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Aspirin Use to Prevent Cardiovascular Disease. *Aspirin Use to Prevent Cardiovascular Disease: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA* 2022; 327(16): 1577-84.
22. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, Benetos A, Biffi A, Boavida J-M, Capodanno D, Cosyns B, Crawford C, Davos CH, Desormais I, Di Angelantonio E, Franco OH, Halvorsen S, Hobbs FDR, Hollander M, Jankowska EA, Michal M, Sacco S, Sattar N, Tokgozoglul, Tonstad S, Tsioufis KP, van Dis I, van Gelder IC, Wannier C, Williams B, ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal* 2021; 42(34): 3227-37.



Quesito 2

Nei pazienti oncologici con un episodio di tromboembolismo venoso acuto vi è indicazione alla terapia anticoagulante oltre i primi 3-6 mesi?

Raccomandazioni

2.1 In assenza di particolari controindicazioni legati alle interazioni tra farmaci e alto rischio emorragico, nel paziente con cancro in fase attiva, si suggerisce di continuare la terapia anticoagulante anche oltre i primi 3-6 mesi di trattamento. Se non insorgono complicanze, valutare la sua sospensione in caso di guarigione.

Livello della prova: II

Forza della raccomandazione: A

Che cosa dicono le linee guida

ITAC 2022¹

La terapia anticoagulante fino a 6 mesi e oltre i 6 mesi dall'evento acuto deve preferire le EBPM agli antagonisti della vitamina K, in particolare con clearance della creatinina ≥ 30 mL/min (raccomandazione grado 1A) oppure gli anticoagulanti orali diretti in assenza di controindicazioni (interazioni farmacologiche, alterato assorbimento gastrointestinale, alto rischio di sanguinamento) (raccomandazione grado 1A). EBPM o anticoagulanti orali diretti devono essere utilizzati per un minimo di 6 mesi nella CAT (raccomandazione grado 1A). Dopo i sei mesi la sospensione o la prosecuzione della terapia anticoagulante con EBPM, anticoagulanti orali diretti o antagonisti della vitamina K deve essere considerata caso per caso tenendo conto del rapporto rischio/beneficio, della tollerabilità, della condizione clinica e della preferenza del paziente (non disponibili dati a riguardo).

ASCO 2020²

La terapia anticoagulante con EBPM, anticoagulanti orali diretti, antagonisti della vitamina K oltre i primi sei mesi di trattamento può essere considerata in pazienti selezionati con cancro attivo, malattia metastatica e/o in chemioterapia. La terapia anticoagulante oltre i primi sei mesi di trattamento richiede periodiche rivalutazioni per rivalutare ogni volta il rapporto rischio/beneficio (consenso informale, bassa qualità delle evidenze, forza della raccomandazione da debole a moderata).

ASH 2021³

Per i pazienti con cancro attivo e TEV le linee guida suggeriscono di proseguire la terapia anticoagulante oltre i primi sei mesi di trattamento (forza della raccomandazione condizionata a favore, qualità delle evidenze molto bassa). Per i pazienti con cancro attivo e TEV che sono in terapia anticoagulante in profilassi secondaria le linee guida suggeriscono di proseguire con la terapia a tempo indefinito piuttosto che interromperla al termine del trattamento (forza della raccomandazione condizionata a favore, qualità delle evidenze molto bassa). Per i pazienti con cancro attivo e TEV che necessitano di una terapia anticoagulante a lungo termine > 6 mesi, le linee guida suggeriscono l'uso dei DOAC o EBPM (forza della raccomandazione condizionata a favore, qualità delle evidenze molto bassa).

AIOM 2021⁴

- Gli anticoagulanti orali ad azione diretta possono essere utilizzati in preferenza alle EBPM per il trattamento anticoagulante a lungo termine e in pazienti con cancro attivo che abbiano sviluppato un episodio di TEV nel trattamento a lungo termine (forza della raccomandazione condizionata a favore, fiducia nelle prove molto bassa, qualità globale delle evidenze molto bassa).

- Nei pazienti oncologici con un episodio di TEV la prosecuzione del trattamento anticoagulante oltre 3-6 mesi andrebbe considerata nei casi con malattia attiva definita come evidenza del tumore primitivo e/o della malattia metastatica e/o terapie antitumorali in corso (forza della raccomandazione condizionata a favore, qualità delle evidenze bassa).

Bibliografia delle linee guida

¹ Farge D, Frere C, Connors JM, Khorana AA, Kakkar A, Ay C, Muñoz A, Brenner B, Prata PH, Brilhante D, Antic D, Casais P, Guillermo Esposito MC, Ikezoe T, Abutalib SA, Meillon-Garcia LA, Bounameaux H, Pabinger I, Douketis J, the International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncol.* 2022; 23: e334-e347

² Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JI, Wong SL, Balaban EP, Flowers CR, Francis CW, Gates LE,



Kakkar AK, Levine MN, Liebman HA, Tempero MA, Lyman GH, Falanga A. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2020; 38: 496-520.

³. Lyman GH, Carrier M, Ay C, Di Nisio M, Hicks LK, Khorana AA, Leavitt AD, Lee, AYY, Macbeth F, Morgan RL, Noble S, Orntoft EA, Stenehjem D, Wiercioch W, Kahale LA, Alonso-Coello P. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv* 2021; 5(4): 927-74.

⁴. Linee Guida AIOM Tromboembolismo Venoso Nei Pazienti con Tumori Solidi. Edizione 2021. Disponibile online: https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2021/11/LG_227_TEV_Tumori_Solidi_agg2021.pdf.

Sintesi delle evidenze disponibili in letteratura

L'utilizzo di dalteparina fino a 12 mesi nel trattamento del TEV associato a tumore è stato valutato nello studio prospettico di coorte DALTECAN (1). Il tasso di recidive trombotiche è stato del 5,7% nel primo mese, per diminuire al 3,4% a 2-6 mesi e al 4,1% a 7-12 mesi. Le emorragie maggiori sono state del 3,6% nel primo mese e dell'1,1% e 0,7% successivamente. Questi risultati suggeriscono che sia il rischio di recidiva del TEV, sia quello di sviluppare complicanze emorragiche maggiori è più elevato nel primo mese di terapia, per diminuire nei mesi successivi, pur rimanendo significativo.

Analoghi risultati sono stati ottenuti dallo studio TiCAT, prospettico, multicentrico, a braccio singolo e in aperto che ha previsto l'arruolamento di 247 pazienti con TEV e cancro attivo, distribuiti in 3 centri. Il trattamento consisteva nella somministrazione sottocutanea giornaliera di tinzaparina (175 IU/Kg) fino al decesso del paziente, o fino alla fine dello studio. L'inizio del trattamento coincideva con la diagnosi di TEV. Di questi 198 (80,2%) hanno partecipato alla visita di controllo a 6 mesi e 136 (55,1%) alla visita di controllo a 12 mesi. Il trattamento con tinzaparina si è dimostrato sicuro nel lungo termine (dai 7 ai 12 mesi dalla diagnosi di TEV). Inoltre, sia l'incidenza di sanguinamenti clinicamente rilevanti sia il rischio di recidiva di TEV si sono ridotti nell'intervallo 7-12 mesi rispetto all'intervallo 1-6 mesi. In particolare, il numero di sanguinamenti clinicamente rilevanti è risultato pari allo 0,9% (IC: intervallo di confidenza al 95% 0,5-1,6%) per paziente per mese tra 1 e 6 mesi e pari allo 0,6% (IC 95% 0,2-1,4%) tra i 7 e i 12 mesi. I soggetti maschi si sono rivelati più a rischio (rapporto di rischio= 2,97 [IC 95% 1,01-8,1], p=0,02). Per quanto riguarda l'incidenza di recidiva di TEV, i valori emersi dallo studio sono stati pari a 4,5% (IC 95% 2,2-7,8%) da 1 a 6 mesi e 1,1% (IC 95% 0,1-3,9%) da 7 a 12 mesi. Lo studio ha mostrato inoltre un'elevata aderenza terapeutica (97%). I limiti dello studio includono la mancanza di un gruppo di controllo e l'inclusione di pazienti a cui è stato diagnosticato il TEV incidentale e che quindi possono avere una prognosi più favorevole (2).

Le EBPM rimangono la terapia di scelta in pazienti in cui i DOAC non possono essere somministrati per problemi di assunzione per os della terapia, di assorbimento o intolleranza o qualora controindicati. Va tenuto presente che invece sono controindicate nei pazienti con filtrato renale < 30 ml/min.

L'efficacia e la sicurezza degli anticoagulanti orali, inibitori diretti del fattore Xa, in particolare edoxaban, rivaroxaban e apixaban, per il trattamento del TEV sintomatico o incidentale in pazienti con cancro attivo, sono state valutate da studi randomizzati (3-6). In questi studi i DOAC sono stati messi a confronto con dalteparina. In particolare, l'Hokusai VTE cancer ha dimostrato la non inferiorità di edoxaban rispetto a dalteparina nel trattamento del TEV ricorrente con minor tasso di recidiva per edoxaban (7,9%) rispetto a dalteparina (11,3%). Sotto il profilo di sicurezza si sono registrati più sanguinamenti maggiori con edoxaban (6,9%) rispetto a dalteparina (4%) e più sanguinamenti non maggiori clinicamente rilevanti (14,6% vs 11,1%). La sede del sanguinamento era principalmente il tratto digerente. Una sottoanalisi dello studio Hokusai VTE cancer ha dimostrato che l'incidenza della recidiva di TEV e delle emorragie maggiori è relativamente bassa in pazienti con cancro attivo nei quali la terapia anticoagulante era proseguita oltre 6 mesi, con efficacia e sicurezza di edoxaban simili a quelli della dalteparina (3).

Lo studio randomizzato SELECT-D ha messo a confronto rivaroxaban con dalteparina e ha evidenziato la riduzione dell'incidenza della recidiva di TEV nei pazienti trattati con rivaroxaban 20 mg per più di sei mesi, al prezzo di un aumento delle complicanze emorragiche rispetto al placebo: l'incidenza cumulativa di recidive di TEV a 6 mesi era inferiore nel gruppo con rivaroxaban (4%) contro 11% nel gruppo con dalteparina, così come era più elevata l'incidenza di emorragie maggiori (6% contro 4%) ed emorragie non maggiori clinicamente rilevanti (13% vs 4%). L'incidenza delle emorragie maggiori era aumentata nei pazienti con cancro gastroesofageo (36% contro 11%) (4).

Lo studio CARAVAGGIO ha valutato l'efficacia e la sicurezza di apixaban vs dalteparina e ha mostrato che l'incidenza delle recidive di TEV è inferiore con apixaban rispetto alla dalteparina (5,6% vs 7,9%) per una durata di osservazione di sei mesi, con pressochè pari rischio di emorragie maggiori (3,8% vs 4,0%) e un maggior rischio di emorragie non maggiori clinicamente rilevanti (9,0% vs. 6,0%) (5).

Lo studio ADAM VTE ha nuovamente valutato efficacia e sicurezza di apixaban vs dalteparina in una campione di pazienti meno numeroso, dimostrando un'incidenza significativamente inferiore di recidive di TEV con apixaban (0,7% vs. 6,3%) senza aumento né delle emorragie maggiori (0 vs. 1,4%) né delle emorragie non maggiori clinicamente rilevanti (6,2% vs. 4,2%) (6).

Non esistono ad oggi studi sull'uso di dabigatran.

Una valutazione complessiva dei quattro studi ha mostrato un beneficio relativo degli inibitori del fattore Xa rispetto all'EBPM nel prevenire la recidiva del TEV (RR 0,68, CI 95% 0,39-1,17). Il rischio di emorragie maggiori e di emorragie non maggiori clinicamente rilevanti è risultato superiore nei pazienti trattati con DOAC, sebbene la



differenza non fosse statisticamente significativa (RR 1,36, CI 95% 0,55-3,35, e RR 1,63, CI 95% 0,74-3,63, rispettivamente) (7).

Date queste evidenze, emerge che la durata complessiva del trattamento anticoagulante dopo un primo episodio di TEV nel paziente oncologico non è a tutt'oggi definita. La durata della terapia anticoagulante oltre 3-6 mesi dall'evento TEV acuto, sintomatico o incidentale, nei pazienti con evidenza del tumore primitivo e/o della malattia metastatica e/o con terapie antitumorali in corso, va attentamente considerata e periodicamente ridiscussa secondo un bilancio rischio/beneficio valutato caso per caso. In particolare, sono da considerare le condizioni cliniche del paziente, le localizzazioni di malattia, le alterazioni di funzionalità d'organo legate ai trattamenti e alla patologia stessa, tra cui le alterazioni acute della funzionalità renale ed epatica che possono influenzare i livelli dei DOAC, neoplasie ematologiche con difetti della coagulazione, trombocitopenia indotta da terapia oncologiche. Da valutare nel rapporto rischio/beneficio altre condizioni quali obesità, patologie dismetaboliche, epatiche o renali che modificano in senso protrombotico oppure emorragico il rischio di sanguinamento, ancora particolare attenzione meritano i pazienti con declino cognitivo e con scarso supporto familiare e medico.

Negli ultimi anni nel nostro Paese diminuiscono i decessi per tumore e migliora la sopravvivenza (sopravvivenza mediana intorno ai 36 mesi), con una quota di lungo sopravvissuti ancora in terapia oncologica di mantenimento a distanza di 7-8 anni dalla diagnosi di malattia metastatica. Questo implica che il paziente oncologico potrebbe, in alcuni casi, essere assimilato a un "paziente cronico".

Per quanto riguarda il DOAC da preferire, ad oggi non esistono studi che mettano a confronto le molecole tra loro. Si consideri tuttavia che sia lo studio CARAVAGGIO che l'ADAM VTE, che confrontavano apixaban con dalteparina, non hanno registrato un eccesso di sanguinamenti gastrointestinali maggiori, compreso nei pazienti con cancro gastrointestinale (5,6). Apixaban può pertanto essere preferito nella cura dei pazienti con cancro a localizzazione digerente.

I pazienti con cancro attivo, sia per la neoplasia di per sé, sia per il pregresso episodio di TEV, sia per le terapie oncologiche, presentano un rischio relativo di recidiva tromboembolica nel periodo di follow-up pari a 1,7, rispetto ai pazienti non oncologici. Queste considerazioni fanno sì che, salvo l'insorgenza di complicanze, la terapia anticoagulante vada proseguita finché sussistano queste condizioni.

L'utilizzo di un DOAC consente di avviare il trattamento anticoagulante a dosaggio terapeutico (apixaban 5 mg bid, rivaroxaban 20 mg, edoxaban 30 o 60 mg) e proseguirlo per 3 mesi nel caso di TVP distale isolata, per 6-12 mesi in caso di trombosi venosa profonda prossimale e/o embolia polmonare, in assenza di eventi avversi.

Successivamente, finché il paziente risulta ancora con cancro attivo, alcuni DOAC consentono di proseguire con la terapia anticoagulante, per prevenire recidive di TEV, con dosaggio ridotto (es. apixaban 2,5 mg bid o rivaroxaban 10 mg).

Ricordiamo che alcuni agenti chemioterapici e schemi di combinazione sono particolarmente trombogeni. Tra questi i regimi per il trattamento del mieloma contenenti talidomide o lenalidomide in combinazione alla chemioterapia o in associazione a desametasone hanno un rischio elevato di TEV come anche gli schemi contenenti cisplatino che determinano un rischio maggiore di trombosi rispetto a quelli contenenti oxaliplatino nei tumori gastroesofagei. In questi pazienti è necessaria una rivalutazione periodica del rapporto rischio/beneficio del trattamento del TEV acuto, dei costi della terapia, della qualità di vita e delle preferenze del paziente.

Bibliografia delle evidenze

- Francis CW, Kessler CM, Goldhaber SZ, Kovacs MJ, Monreal M, Huisman MV, Bergqvist D, Turpie AG, Ortel TL, Spyropoulos AC, Pabinger I, Kakkar AK. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: The DALTECAN study. *J Thromb Haemost* 2015; 13(6): 1028-35.
- Jara-Palomares L, Solier-Lopez A, Elias-Hernandez T, Asensio-Cruz M, Blasco-Esquivias I, Marin-Barrera L, de la Borbolla-Artacho MR, Praena-Fernandez JM, Montero-Romero E, Navarro-Herrero S, Serrano-Gotarredona MP, Sánchez-Díaz JM, Palacios C, Otero R. Tinzaparin in cancer associated thrombosis beyond 6 months: TiCAT study. *Thromb Res* 2017; 157: 90-6.
- Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, Grosso MA, Kakkar AK, Kovacs MJ, Mercuri MF, Meyer G, Segers A, Shi M, Wang TF, Zhang G, Zwicker JI, Weitz JI, Büller HR, Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018; 378: 615-24.
- Young AM, Marshall A, Thirlwal IJ, Chapman O, Lokare A, Hill C, Hale D, Dunn JA, Lyman GH, Hutchinson C, MacCallum P, Kakkar A, Hobbs R, Petrou S, Dale J, Poole CJ, Maraveyas A, Levine M. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight eparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018; 36: 2017-23.
- Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman MV, Connors JM, Cohen A, Bauersachs R, Brenner B, Torbicki A, Sueiro MR, Lambert C, Gussoni G, Campanini M, Fontanella A, Vescovo G, Verso M, for the Caravaggio Investigators. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med* 2020; 382: 1599-607.
- McBane RD, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, Zemla T, Ashrani A, Tafur A, Perepu U, Anderson D, Gundabolu K, Kuzma C, Botero JP, Leon Ferre RA, Henkin S, Lenz CJ, Houghton DE, Vishnu P, Loprinzi CL. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: the ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost* 2020; 18(2): 411-21.
- Mulder FI, Bosch FTM, Young AM, Marshall A, McBane RD, Zemla TJ, Carrier M, Kamphuisen PW, Bossuyt PMM, Büller HR, Weitz JI, Middeldorp S, van Es N. Direct oral anticoagulants for cancer-associated venous thromboembolism: a systematic



review and meta-analysis. Blood. 2020; 136(12): 1433-41.



Quesito 3

E' indicata la terapia dell'embolia polmonare incidentale nei pazienti oncologici?

Raccomandazioni

3.1 I pazienti oncologici con embolia incidentale dovrebbero essere trattati allo stesso modo dei pazienti con tromboembolismo venoso sintomatico.

Livello della prova: III

Forza della raccomandazione: A

Che cosa dicono le linee guida

ACCP 2022¹

È suggerita la stessa terapia anticoagulante iniziale e a lungo termine di pazienti con embolia polmonare sintomatica (raccomandazione debole, evidenza di certezza moderata).

ASCO 2020²

I pazienti dovrebbero essere trattati allo stesso modo del TEV sintomatico.

AIOM 2021³

Nei pazienti oncologici con TEV incidentale una terapia anticoagulante con DOAC o EBPM, come per il TEV sintomatico, dovrebbe essere presa in considerazione.

ASH 2021⁴

Raccomandazione condizionale di trattamento a breve termine (3-6 mesi).

Schema di trattamento del TEV nel paziente oncologico:

a. un trattamento iniziale con: EBPM a dosaggio terapeutico o apixaban o rivaroxaban (secondo gli schemi previsto dalla rispettive schede tecniche) oppure EBPM a dosaggio terapeutico per cinque giorni seguito da edoxaban (secondo lo schema previsto dalla scheda tecnica)

b. la prosecuzione del trattamento con EBPM a dosaggio pieno (ammessa una riduzione del 25% della dose dopo il primo mese di trattamento) o con apixaban, rivaroxaban o edoxaban per un periodo di almeno sei mesi

Livello della prova: I

Forza della raccomandazione: A

Bibliografia delle linee guida

¹ Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, Bounameaux H, Doerschug K, Geersing G-J, Huisman MV, Kearon C, King CS, Knighton AJ, Lake E, Murin S, Vintch JRE, Wells PS, Moores LK. *Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest* 2021; 160(6): e545-e608.

² Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JI, Wong SL, Balaban EP, Flowers CR, Francis CW, Gates LE, Kakkar AK, Levine MN, Liebman HA, Tempero MA, Lyman GH, Falanga A. *Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. J Clin Oncol* 2020; 38: 496-520.

³ Linee Guida AIOM Tromboembolismo Venoso Nei Pazienti con Tumori Solidi. Edizione 2021. Disponibile online: https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2021/11/LG_227_TEV_Tumori_Solidi_agg2021.pdf.

⁴ Lyman GH, Carrier M, Ay C, Di Nisio M, Hicks LK, Khorana AA, Leavitt AD, Lee, AYY, Macbeth F, Morgan RL, Noble S, Sexton EA, Stenehjem D, Wiercioch W, Kahale LA, Alonso-Coello P. *American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. Blood Adv* 2021; 5(4): 927-74

Sintesi delle evidenze disponibili in letteratura

Gli eventi tromboembolici sono complicanze comuni nei pazienti oncologici con un riscontro maggiore negli ultimi anni legato al miglioramento dei metodi diagnostici (1, 2). L'incidenza dell'embolia polmonare incidentale (EPI) nei pazienti affetti da tumore varia dal 3 al 9% (3) e viene accidentalmente diagnosticata durante gli esami strumentali di stadiazione, di rivalutazioni durante il trattamento o in corso di follow-up (3-5).

La rilevanza clinica e la terapia ottimale per EP incidentale non sono chiare e raccomandazioni terapeutiche si basano in genere su dati retrospettivi (5) suggerendo lo stesso trattamento anticoagulante per i pazienti neoplastici con EP incidentale e con EP sintomatica (6).

L'embolia polmonare incidentale è definita come un difetto di riempimento delle arterie polmonari identificato in occasione di esami strumentali eseguiti durante la stadiazione, la rivalutazione o il follow-up dei pazienti affetti di tumore (4). Gli eventi tromboembolici sono complicanze comuni nei pazienti oncologici con una frequenza complessiva riportata di fino al 20% (1,2,7). I dati sull'incidenza dell'EPI nei pazienti oncologici sono molto variabili e si basano



soprattutto su dati retrospettivi. La prima metanalisi del 2010 di Dentali (8) ha incluso dodici studi per un totale di 10.000 pazienti sottoposti a TC torace. La prevalenza media di EPI era del 2,6%. La diagnosi concomitante di EPI era associata ad un rischio significativamente elevato di EPI (OR 1,80).

In un ampio studio retrospettivo monocentrico (9) che ha incluso 3270 pazienti oncologici sottoposti a TC di stadiazione, la frequenza dell'EPI è stata del 7,3% con una significativa variabilità (dallo 0 al 25%) in relazione al tumore primitivo. Le neoplasie del colon, polmone, rene e i tumori del tratto gastrointestinale superiore hanno avuto una frequenza maggiore di EPI. Inoltre, i pazienti affetti da neoplasie metastatiche hanno mostrato un rischio maggiore di 1,5 volte di sviluppare EP rispetto ai pazienti affetti da neoplasie localizzate.

In una più recente review (10), che ha incluso 12 studi per un totale di 28626 pazienti oncologici, la stima dei dati aggregati ha evidenziato 963 (3,36%) EPI con un'incidenza più elevata nei tumori della prostata (8,59%, IC 95% = 3,74; 13,44), nel carcinoma epatobiliare (6,07%, IC 95% = 3,09; 9,05) e nelle neoplasie pancreatiche (5,65%, IC 95% = 3,54; 7,76). La variabilità dei dati può in parte essere spiegata dall'eterogeneità dei pazienti in particolare riguardo alla primitività del tumore, allo stadio di malattia e dall'assenza di studi prospettici.

Il trattamento del TEV incidentale rimane argomento dibattuto e le linee guida cliniche pratiche (CPG) sono tuttora in conflitto. ITAC-CPG (11) e ASCO-CPG (12) suggeriscono che il TEV incidentale dovrebbe essere trattato allo stesso modo del TEV sintomatico, mentre gli ASH-CPG (13) suggeriscono un breve termine (3-6 mesi) trattamento anticoagulante.

Le LG AIOM del 2021, basandosi sui dati sin oggi disponibili, suggeriscono un bilancio rischio/beneficio della terapia anticoagulante positivo per i pazienti oncologici con TEV incidentale in quanto presentano un rischio relativamente elevato di eventi trombotici ricorrenti.

Fino al 2018 i CPG per la gestione della CAT raccomandavano in modo uniforme la monoterapia con EBPM rispetto agli antagonisti della vitamina K e agli anticoagulanti orali diretti (DOAC) sia per la fase acuta che di mantenimento precoce del TEV.

Il setting del TEV nel paziente oncologico è stato oggetto di quattro studi randomizzati controllati, HOKUSAI-VTE CANCER (14), SELECT-D (15), ADAM-VTE (16) e CARAVAGGIO (17) che hanno confrontato l'efficacia e la sicurezza dei DOAC (edoxaban, rivaroxaban e apixaban) rispetto a EBPM (dalteparina) nel trattamento del TEV nel paziente oncologico. Questi studi hanno incluso 2907 pazienti oncologici con TEV acuto a ricevere un DOAC (1451 pazienti) o un EBPM (1456 pazienti) con un follow-up di almeno 6 mesi. È stato dimostrato che i DOAC non sono inferiori (14,17) o superiori (15,16) a EBPM per l'esito di TEV ricorrente.

Il tasso di sanguinamento maggiore è risultato più alto con i DOAC rispetto agli EBPM negli studi HOKUSAI-VTE CANCER (14), e SELECT-D (15), ma non negli studi ADAM-VTE (16) e CARAVAGGIO (17). Le analisi aggregate dei quattro studi (18-30) non hanno mostrato alcuna differenza nel rischio di sanguinamento maggiore tra DOAC e EBPM.

Un'analisi post hoc dello studio HOKUSAI-VTE CANCER (31) ha riportato che l'eccesso di rischio di sanguinamento maggiore osservato nel braccio edoxaban era limitato ai pazienti con neoplasie gastrointestinali (il sanguinamento maggiore si è verificato nel 12,7% dei pazienti trattati con edoxaban rispetto al 3,6% dei pazienti trattati con dalteparina-HR 4,0; IC 95% 2,5-10,6, $p = 0,005$). La sede dell'emorragia maggiore era il tratto gastrointestinale superiore in 16 su 21 (76,2%) pazienti con cancro gastrointestinale trattati con edoxaban rispetto a 1 su 5 (20%) pazienti con cancro gastrointestinale trattati con dalteparina.

Nello studio SELECT-D (15), i pazienti con tumori della giunzione esofagea o gastroesofagea sono stati esclusi dall'arruolamento dopo una revisione della sicurezza dei primi 220 pazienti inclusi nello studio, che ha identificato un aumento non significativo del rischio di sanguinamento maggiore in questo sottogruppo di pazienti. In ultima analisi, 4 pazienti su 11 (36%) con tumori della giunzione esofagea o gastroesofagea trattati con rivaroxaban hanno manifestato un'emorragia maggiore rispetto a 1 su 19 (11%) di quelli trattati con dalteparina.

Un'analisi post hoc dello studio CARAVAGGIO (32) non ha mostrato alcuna differenza nel rischio di sanguinamento maggiore tra i pazienti con tumori del tratto gastrointestinale superiore trattati con apixaban (2 sanguinamenti maggiori su 23 (8,7%) pazienti) e quelli trattati con dalteparina (3 sanguinamenti maggiori in 31 (9,7%) pazienti). Tutti i pazienti con cancro del tratto gastrointestinale superiore che hanno manifestato un'emorragia maggiore avevano tumori non resecati. Da sottolineare che nello studio CARAVAGGIO (17) è stata inclusa una minor percentuale di pazienti con cancro del tratto gastrointestinale superiore (4% nel braccio apixaban e 5,4% nel braccio dalteparina) rispetto agli studi HOKUSAI-VTE CANCER (6,3% nel braccio edoxaban e 4,0% nel braccio dalteparina) (14) e SELECT-D (7% nel braccio rivaroxaban e 12% nel braccio dalteparina) (15). In un recente studio osservazionale (33) è stata invece osservata una maggior frequenza di emorragie maggiori nei pazienti con tumori del lume gastrointestinale che ricevevano terapia anticoagulante con apixaban (7,1 per 100 persone-anno a 6 mesi) rispetto a coloro che ricevevano enoxaparina (2,8 per 100 persone-anno a 6 mesi, $p = 0,16$). Il rischio di sanguinamento non maggiore clinicamente rilevante era significativamente più alto con i DOAC, edoxaban (14), rivaroxaban (15) ed apixaban (17), legato ad emorragie che coinvolgono principalmente il tratto gastrointestinale o genitourinario.

Non ci sono al momento studi randomizzati sull'utilizzo di dabigatran, inibitore diretto della trombina, in merito ad efficacia e sicurezza per la gestione della CAT.

Alla luce dei dati emersi dagli studi, le linee guida basate sull'evidenza per la gestione del CAT hanno incluso questi



farmaci nel trattamento della CAT nella popolazione oncologica (11-13, 34).

EBPM, eparina non frazionata, fondaparinux, apixaban o rivaroxaban possono essere utilizzati per il trattamento della CAT. Tra gli agenti parenterali, tutte le linee guida (11-13, 34) raccomandano EBPM rispetto a fondaparinux e eparina non frazionata, in assenza di grave insufficienza renale (CrCl < 30 ml/min).

I DOAC (rivaroxaban, apixaban o edoxaban, quest'ultimo dopo 5 giorni di anticoagulante parenterale) possono essere utilizzati nei pazienti in assenza di grave insufficienza renale o di alto rischio di sanguinamento gastrointestinale o genitourinario. Le potenziali interazioni farmacologiche dovrebbero essere controllate prima che vengano prescritti i DOAC.

Per la fase di mantenimento iniziale, tutte le linee guida (11-13, 34) suggeriscono EBPM o DOAC (con le stesse restrizioni) rispetto agli antagonisti della vitamina K. Le linee guida NCCN (34) raccomandano un trattamento anticoagulante per almeno 3 mesi o fintanto che il tumore è attivo o il paziente è in fase di terapia antitumorale. Le altre linee guida (11-13) raccomandano almeno 6 mesi di anticoagulante.

Oltre i 6 mesi iniziali, la decisione di proseguire la terapia anticoagulante deve essere individualizzata in base al profilo di ciascun paziente e rivalutata regolarmente.

I dati relativi al trattamento del TEV incidentale derivano principalmente da studi osservazionali e da metanalisi degli stessi con risultati discordanti.

In un'analisi combinata di 11 studi su una popolazione totale di 926 pazienti oncologici con TEV incidentale (35), un'elevata proporzione dei quali trattati con antagonisti della vitamina K, il rischio di recidiva di TEV a 6 mesi era del 5,8% e quello di sanguinamento maggiore pari a 4,7%. Il rischio di recidiva di TEV era comparabile nei due gruppi. La sede dell'EPI, subsegmentaria o più prossimale, non influiva sul rischio di recidiva.

In una coorte prospettica di 695 pazienti oncologici con EPI (36), è stata osservata un'incidenza di recidiva di TEV ad un anno pari al 6%, nonostante il 97% dei pazienti avesse ricevuto la terapia anticoagulante (EBPM nell'89% dei casi). Da sottolineare che più di due terzi delle recidive tromboemboliche si sono verificate in corso di terapia anticoagulante e metà di esse era sintomatica. L'incidenza di recidiva di TEV a 12 mesi è risultato simile in pazienti con EP subsegmentaria e pazienti con localizzazioni emboliche più prossimali (6,4% vs. 6,0%); va evidenziato che circa il 16% dei pazienti aveva ricevuto dosi sub-terapeutiche di anticoagulanti e come lo studio non abbia considerato un gruppo di controllo con TEV sintomatico.

Nello studio Hokusai-VTE cancer 331 pazienti avevano un evento tromboembolico iniziale diagnosticato incidentalmente. Non c'erano sostanziali differenze per quanto riguarda l'outcome primario composto da recidiva di TEV e sanguinamento maggiore tra questi pazienti con TEV incidentale e i 679 pazienti con TEV sintomatico, come pure, andando a scomporre l'outcome primario, non c'erano differenze per le recidive e per le emorragie maggiori (37). Nello studio Select-D (15), invece, il rischio di recidiva di TEV era risultato significativamente più elevato nei pazienti con evento sintomatico all'ingresso rispetto a pazienti con TEV incidentale (15). Infine, nello studio CARAVAGGIO 230 pazienti presentavano un'embolia polmonare incidentale (20%). Questi pazienti presentavano una incidenza numericamente più bassa di recidiva di TEV e una incidenza numericamente più alta di emorragia maggiore rispetto ai pazienti con TEV sintomatico (38).

Una metanalisi pubblicata nel 2020 (30) ha valutato l'incidenza del TEV ricorrente e delle emorragie maggiori nel sottogruppo dei pazienti oncologici con TEV incidentale inclusi in 4 studi randomizzati (14-17): gli Autori non hanno rilevato alcuna differenza statisticamente significativa nei pazienti trattati con DOAC rispetto a quelli trattati con EBPM.

Lo studio CASTA-DIVA (39) ha randomizzato 158 pazienti oncologici con TEV sintomatico o incidentale ad alto rischio di recidiva (punteggio Ottawa modificato ≥ 1) a ricevere rivaroxaban o dalteparina. Lo studio non ha soddisfatto i criteri predefiniti di non inferiorità a causa di un tasso di TEV inferiore al previsto nel braccio con dalteparina. I risultati riportati mostrano un minor numero di TEV ricorrenti nel braccio rivaroxaban (6,4%) rispetto al braccio con dalteparina (10,1%) HR 0,75, IC 95% 0,21-2,66, p = 0,13; le emorragie maggiori (1,4% nel braccio rivaroxaban vs 3,7% nel braccio dalteparina; HR 0,36, IC 95% 0,04-3,43) e la morte per qualsiasi causa (25,7% nel braccio rivaroxaban vs 23,8% nel braccio dalteparina) non differiva tra i due gruppi.

Una recente metanalisi (40) che ha incluso 23 studi (3 studi randomizzati controllati e 20 studi osservazionali) ha mostrato nei pazienti oncologici con TEV incidentali un rischio di recidiva a sei mesi minore rispetto ai pazienti con TEV sintomatico; al contrario il rischio di eventi emorragici maggiori a sei mesi è risultato più alto nei pazienti oncologici con TEV incidentale rispetto a coloro con TEV sintomatico (RR 1,47, IC 95% 0,99-2,20). La mortalità complessiva nei due gruppi si è mostrata sovrapponibile. Secondo gli Autori, il trattamento del TEV incidentale nei pazienti oncologici, dovrebbe essere "individualizzato" in relazione a più fattori (rischio emorragico, aspettativa di vita e preferenze del paziente), in attesa di studi futuri mirati ad identificare i pazienti oncologici con TEV incidentale che presentino un basso rischio trombotico tale da considerare una durata limitata e una dose ridotta della terapia anticoagulante.

Le linee guida internazionali suggeriscono le stesse strategie di gestione sia per il TEV sospettato clinicamente che per quello incidentale in pazienti con cancro (41-43) sebbene tali raccomandazioni si basano su studi osservazionali, in cui una percentuale variabile fino al 50% è stata sottotrattata con risultati spesso diffusi, in particolare per il rischio di recidiva (35,36,44).



La decisione di intraprendere la terapia anticoagulante nel paziente oncologico con EPI deve porre estrema attenzione nella valutazione del rischio emorragico, considerando i diversi fattori quali primitività del tumore, conta piastrinica, funzionalità renale, peso corporeo e trattamenti concomitanti (45-47). E' particolarmente essenziale per i pazienti oncologici, poiché presentano un rischio maggiore di sanguinamento legato alla primitività del tumore (esempio neoplasie del colon o della vescica sanguinante, neoplasie ginecologiche, invasione vascolare da parte della neoplasia), alle terapie antitumorali con potenziale piastrinopenia con i trattamenti citotossici, rischio emorragico con i farmaci antiangiogenici.

La valutazione andrebbe fatta con un confronto diretto tra gli specialisti coinvolti nella presa in carico del paziente per la migliore strategia terapeutica nel non trattare/trattare a dosaggio ridotto se il rischio emorragico è superiore al beneficio sulla prognosi del paziente.

Si ricorda lo schema di trattamento del TEV nel paziente oncologico:

- a. un trattamento iniziale con: EBPM a dosaggio terapeutico o apixaban o rivaroxaban (secondo gli schemi previsto dalla rispettive schede tecniche) oppure EBPM a dosaggio terapeutico per cinque giorni seguito da edoxaban (secondo lo schema previsto dalla scheda tecnica);
- b. la prosecuzione del trattamento con EBPM a dosaggio pieno (ammessa una riduzione del 25% della dose dopo il primo mese di trattamento) o con apixaban, rivaroxaban o edoxaban per un periodo di almeno sei mesi.

Bibliografia delle evidenze

1. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost* 2007; 5(3): 632-4.
2. Navi BB, Reiner AS, Kamel H, Iadecola C, Okin PM, Tagawa ST, Panageas KS, DeAngelis LM. Arterial thromboembolic events preceding the diagnosis of cancer in older persons. *Blood* 2019; 133: 781-9.
3. Meyer HJ, Wienke A, Surov A. Incidental pulmonary embolism in oncologic patients—a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 2021; 29: 1293-302.
4. Klok FA, Huisman MV. Management of incidental pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2017; 49: 1700275.
5. Di Nisio M, Carrier M. Incidental venous thromboembolism: Is anticoagulation indicated? *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2017: 121-7.
6. Di Nisio M, Lee AYY, Carrier M, Liebman HA, Khorana AA, Subcommittee on Haemostasis and Malignancy. Diagnosis and treatment of incidental venous thromboembolism in cancer patients: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2015; 13(5): 880-3.
7. Farge D, Debourdeau P, Beckers M, Baglin C, Bauersachs RM, Brenner B, Brilhante D, Falanga A, Gerotzafias GT, Haim N, Kakkar AK, Khorana AA, Lecumberri R, Mandala M, Marty M, Monreal M, Mousa SA, Noble S, Pabinger I, Prandoni P, Prins MH, Qari MH, Streiff MB, Syrigos K, Bounameaux H, Büller HR. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 56-70.
8. Dentali F, Ageno W, Becattini C, Galli L, Gianni M, Riva N, Imberti D, Squizzato A, Venco A, Agnelli G. Prevalence and clinical history of incidental, asymptomatic pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thromb Res* 2010; 125: 518-22.
9. Bach AG, Schmoll HJ, Beckel C, Behrmann C, Spielmann RP, Wienke A, Abbas J, Surov A. Pulmonary embolism in oncologic patients: frequency and burden of symptomatic and unsuspected events. *Acta Radiol* 2014; 55: 45-53.
10. Meyer HJ, Wienke A, Surov A. Incidental pulmonary embolism in oncologic patients—a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2021; 29(3): 1293-302.
11. Farge D, Frere C, Connors JM, Ay C, Khorana AA, Munoz A, Brenner B, Kakkar A, Rafii H, Solymoss S, Brilhante D, Monreal M, Bounameaux H, Pabinger I, Douketis J, and the International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2019; 20(10): e566-81.
12. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JI, Wong SL, Balaban EP, Flowers CR, Francis CW, Gates LE, Kakkar AK, Levine MN, Liebman HA, Tempero MA, Lyman GH, Falanga A. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2020; 38: 496-520.
13. Lyman GH, Carrier M, Ay C, Di Nisio M, Hicks LK, Khorana AA, Leavitt AD, Lee, AYY, Macbeth F, Morgan RL, Noble S, Sexton EA, Stenehjem D, Wiercioch W, Kahale LA, Alonso-Coello P. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv* 2021; 5(4): 927-74.
14. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, Grosso MA, Kakkar AK, Kovacs MJ, Mercuri MF, Meyer G, Segers A, Shi M, Wang TF, Zhang G, Zwicker JI, Weitz JI, Büller HR, Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018; 378: 615-24.
15. Young AM, Marshall A, Thirlwal IJ, Chapman O, Lokare A, Hill C, Hale D, Dunn JA, Lyman GH, Hutchinson C, MacCallum P, Kakkar A, Hobbs R, Petrou S, Dale J, Poole CJ, Maraveyas A, Levine M. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight eparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018; 36: 2017-23.
16. McBane RD, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, Zemla T, Ashrani A, Tafur A, Perepu U, Anderson D, Gundabolu K, Kuzma C, Botero JP, Leon Ferre RA, Henkin S, Lenz CJ, Houghton DE, Vishnu P, Loprinzi CL. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: the ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost* 2020; 18(2): 411-21.
17. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman MV, Connors JM, Cohen A, Bauersachs R, Brenner B, Torbicki A, Sueiro MR, Lambert C, Gussoni G, Campanini M, Fontanella A, Vescovo G, Verso M, for the Caravaggio Investigators. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med* 2020; 382: 1599-607.
18. Moik F, Posch F, Zielinski C, Pabinger I, Ay C. Direct oral anticoagulants compared to low-molecular-weight heparin for the treatment of cancer-associated thrombosis: updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Res*



- Pract Thromb Haemost* 2020; 4: 550-61.
19. Giustozzi M, Agnelli G, Del Toro-Cervera J, Klok FA, Rosovsky RP, Martin A-C, Herold J, Tzoran I, Szmít S, Bertolotti C, Becattini C, Huisman MV. Direct oral anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism associated with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemostasis* 2020; 120(7): 1128-36.
 20. Tao DL, Olson SR, DeLoughery TG, Shatzel JJ. The efficacy and safety of DOACs versus LMWH for cancer-associated thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Haematol* 2020; 105: 360-2.
 21. Bhatia K, Uberoi G, Bajaj NS, Jain V, Arora S, Tafur A, Bangalore S, Olin JW, Piazza G, Goldhaber SZ, Vaduganathan M, Qamar A. Meta-analysis comparing direct oral anticoagulants to low molecular weight heparin for treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Am J Cardiol* 2020; 133: 175-8.
 22. Samaranyake CB, Anderson J, McCabe C, Zahir SF, W Upham J, Keir G. Direct oral anticoagulants for cancer-associated venous thromboembolisms: a systematic review and network meta-analysis. *Intern Med J* 2022; 52: 272-81.
 23. Haykal T, Zayed Y, Deliwala S, Kerbage J, Ponnappalli A, Malladi S, Goranta S, Samji V, Adam S. Direct oral anticoagulant versus low-molecular-weight heparin for treatment of venous thromboembolism in cancer patients: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Thromb Res* 2020; 194: 57-65.
 24. Dong S, Zhang Y, Li Y, Li Y, Miao Y, Zhao R, Miao Y, Zhao R, Zhai S. Direct oral anticoagulant for the treatment of VTE in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2021; 55(4): 430-9.
 25. Elbadawi A, Shnoda M, Mahmoud K, Elgendy IY. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants vs. low molecular weight heparin for cancer-related venous thromboembolism: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2021; 7: 380-8.
 26. Camilli M, Lombardi M, Vescovo GM, Del Buono MG, Galli M, Aspromonte N, Biondi Zoccai G, Niccoli G, Montone RA, Crea F, Minotti G. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants versus low molecular weight heparin in cancer patients with venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020; 154: 103074.
 27. Sabatino J, De Rosa S, Polimeni A, Sorrentino S, Indolfi C. Direct oral anticoagulants in patients with active cancer: a systematic review and meta-analysis. *JACC CardioOncol* 2020; 2: 428-40.
 28. Desai R, Koipallil GK, Thomas N, Mhaskar R, Visweshwar N, Laber D, Patel A, Jaglal M. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants for secondary prevention of cancer associated thrombosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep* 2020; 10: 18945.
 29. Yan Y-D, Ding Z, Pan M-M, Xia Q, Cui J-J, Wang L-W, Zhang C, Gu Z-C. Net clinical benefit of direct oral anticoagulants in patients with cancer and venous thromboembolism: a systematic review and trade-off analysis. *Front Cardiovasc Med* 2020; 7: 586020.
 30. Mulder FI, Bosch FTM, Young AM, McBane RD, Zemla TJ, Carrier M, Kamphuisen PW, Bossuyt PMM, Büller HR, Weitz JI, Middeldorp S, van Es N. Direct oral anticoagulants for cancer-associated venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis *Blood* 2020; 136(12): 1433-41.
 31. Kraaijpoel N, Di Nisio M, Mulder FI, van Es N, Beyer-Westendorf J, Carrier M, Garcia D, Grosso M, Kakkar AK, Mercuri MF, Middeldorp S, Hernandez CR, Santamaria A, Schwocho L, Segers A, Verhamme P, Wang T-F, Weitz JI, Zhang G, Zwicker JI, Büller HR, Raskob GE. Clinical impact of bleeding in cancer-associated venous thromboembolism: results from the Hokusai VTE cancer study. *Thromb Haemost* 2018; 118(8): 1439-49.
 32. Ageno W, Vedovati MC, Cohen A, Huisman M, Bauersachs R, Gussoni G, Becattini C, Agnelli G. Bleeding with apixaban and dalteparin in patients with cancer-associated venous thromboembolism: results from the caravaggio study. *Thromb Haemost* 2021; 121(5): 616-24.
 33. Houghton DE, Vlazny DT, Casanegra AI, Brunton N, Froehling DA, Meverden RA, Hodge DO, Peterson LG, McBane RD, Wysokinski WE. Bleeding in patients with gastrointestinal cancer compared with nongastrointestinal cancer treated with apixaban, rivaroxaban, or enoxaparin for acute venous thromboembolism. *Mayo Clin Proc* 2021; 96(11): 2793-805.
 34. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease. Version 1-2022 – March 11, 2022. Disponibile online: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1423>.
 35. van der Hulle T, den Hexter PL, Planquette B, Meyer G, Soler S, Monreal M, Jiménez D, Portillo AK, O'Connell C, Liebman HA, Shteinberg M, Adir Y, Tiseo M, Bersanelli M, Abdel-Razeq HN, Mansour AH, Donnelly OG, Radhakrishna G, Ramasamy S, Bozas G, Maraveyas A, Shinagare AB, Hatabu H, Nishino M, Huisman MV, Klok FA. Risk of recurrent venous thromboembolism and major hemorrhage in cancer-associated incidental pulmonary embolism among treated and untreated patients: A pooled analysis of 926 patients. *J Thromb Haemost*. 2016; 14(1): 105-13.
 36. Kraaijpoel N, Bleker SM, Meyer G, Mahé I, Muñoz A, Bertolotti L, Bartels-Rutten A, Beyer-Westendorf J, Porreca E, Boulon C, van Es N, Iosub DI, Couturaud F, Biosca M, Lerede T, Lacroix P, Maraveyas A, Aggarwal A, Girard P, Büller HR, Di Nisio M, UPE investigators. Treatment and long-term clinical outcomes of incidental pulmonary embolism in patients with cancer: An international prospective cohort study. *J Clin Oncol*. 2019; 37(20): 1713-20.
 37. Mulder FI, Di Nisio M, Ay, C, Carrier M, Bosch FTM, Segers A, Kraaijpoel N, Grosso MA, Zhang G, Verhamme P, Wang T.F, Weitz JI, Middeldorp S, Raskob G, Beenen LFM, Büller HR, van Es N. Clinical implications of incidental venous thromboembolism in cancer patients. *Eur Resp J*. 2020; 55: 1901697.
 38. Giustozzi M, Connors JM, Ruperez Blanco AB, Szmít S, Falvo N, Cohen AT, Huisman M, Bauersachs R, Dentali F, Becattini C, Agnelli G. Clinical characteristics and outcomes of incidental venous thromboembolism in cancer patients: Insights from the Caravaggio study. *J Thromb Haemost*. 2021 Nov;19(11):2751-9.
 39. Planquette B, Bertolotti L, Charles-Nelson A, Laporte S, Grange C, Mahé I, Pernod G, Elias A, Couturaud F, Falvo N, Sevestre MA, Ray V, Burnod A, Brebion N, Roy PM, Timar-David M, Aquilanti S, Constans J, Bura-Rivière A, Brisot D, Chatellier G, Sanchez O, Meyer G, Girard P, Mismetti P, CASTA DIVA Trial Investigator. Rivaroxaban versus dalteparin in cancer-associated thromboembolism: a randomized trial. *Chest* 2022; 161(3): 781-90.
 40. Caiano L, Carrier M, Marshall A, Young AM, Ageno W, Delluc A, Wang T-F. Outcomes among patients with cancer and incidental or symptomatic venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2021; 19(10):



- 2468-79.
41. Institute of Medicine Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines. *Clinical practice guidelines we can trust*. Washington DC, USA: National Academies Press; 2011 [n.d].
 42. Johnston A, Kelly SE, Hsieh S-C, Skidmore B, Wells GA. Systematic reviews of clinical practice guidelines: a methodological guide. *J Clin Epidemiol* 2019; 108: 64-76.
 43. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Shünemann HJ, GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336(7650): 924-6.
 44. Den Exter PL, Hooijer J, Dekkers OM, Huisman MV. Risk of recurrent venous thromboembolism and mortality in patients with cancer incidentally diagnosed with pulmonary embolism: a comparison with symptomatic patients. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 2405-9.
 45. Trujillo-Santos J, Nieto JA, Tiberio G, Piccioli A, Di Micco P, Prandoni P, Monreal M, RIETE Registry. Predicting recurrences or major bleeding in cancer patients with venous thromboembolism. Findings from the RIETE registry. *Thromb Haemost*. 2008; 100(3): 435-9.
 46. Monreal M, Falgá C, Valdés M, Suárez C, Gabriel F, Tolosa C, Montes J, RIETE Investigators. Fatal pulmonary embolism and fatal bleeding in cancer patients with venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost*. 2006; 4(9): 1950-6.
 47. Patell R, Gutierrez A, Rybicki L, Khorana AA. Identifying predictors for bleeding in hospitalized cancer patients: a cohort study. *Thromb Res*. 2017; 158(Suppl C): 38-43.



Quesito 4.

- **Nei pazienti portatori di catetere venoso centrale (CVC) è indicata una profilassi antitrombotica?**
- **Nei pazienti oncologici con trombosi correlata a catetere è indicata la terapia anticoagulante? E con che durata?**
- **Quando rimuovere il catetere nei pazienti oncologici con trombosi correlata al catetere?**
- **Nei pazienti oncologici con trombosi correlata a catetere è indicata la terapia anticoagulante con anticoagulanti orali diretti (DOAC)?**

Raccomandazioni

4.1 Nei pazienti oncologici portatori di CVC, la profilassi della trombosi da CVC non può essere raccomandata di routine.

Livello della prova: I

Forza della raccomandazione: A

5.2 In pazienti oncologici con trombosi correlata a catetere la terapia anticoagulante è raccomandata per un minimo di 3 mesi, preferibilmente con un'EBPM (i dati sull'uso dei DOAC sono ancora scarsi).

Livello della prova: IV

Forza della raccomandazione: B

5.3 Nei pazienti con cancro e con trombosi catetere-correlata, il CVC può essere mantenuto in sede se è funzionale, ben posizionato e non infetto, mentre viene somministrata la terapia anticoagulante; viceversa, deve essere rimosso con anticoagulazione in corso (da almeno 3 giorni, se possibile) nei casi di dislocamento/scorretto posizionamento, sepsi, malfunzionamento. La rimozione del CVC senza anticoagulazione può essere un'opzione per i pazienti che hanno un rischio emorragico alto.

Livello della prova: IV

Forza della raccomandazione: B

Che cosa dicono le linee guida

ITAC 2022¹

- Per il trattamento della trombosi sintomatica catetere-correlata nei pazienti con cancro, si raccomanda un trattamento anticoagulante per un minimo di 3 mesi e finché il catetere venoso centrale è in sede; in questo contesto, si suggeriscono le EBPM e non sono stati effettuati confronti diretti tra EBPM, anticoagulanti orali diretti e antagonisti della vitamina K.

- Nei pazienti con cancro e con trombosi catetere-correlata, il catetere venoso centrale può essere mantenuto in sede se è funzionale, ben posizionato e non infetto, con una buona risoluzione dei sintomi sotto stretta sorveglianza mentre viene somministrata la terapia anticoagulante. Non è stato stabilito un approccio standard in termini di durata dell'anticoagulazione.

ASH 2021²

- Per i pazienti con cancro e catetere venoso centrale (CVC), il gruppo di linee guida ASH suggerisce di non utilizzare la tromboprofilassi per via parenterale.

- Per i pazienti con cancro con TEV correlato al CVC che sono in trattamento anticoagulante, il gruppo di linee guida ASH suggerisce di mantenere il CVC piuttosto che rimuoverlo

AIOM 2021³

- Nei pazienti neoplastici portatori di catetere venoso centrale, l'impiego routinario di una profilassi con EBPM non deve essere preso in considerazione (qualità delle prove alta, forza della raccomandazione forte a sfavore).

- Nei pazienti oncologici con trombosi correlata a CVC il trattamento anticoagulante per tre mesi può essere preso in considerazione (qualità delle prove bassa, forza della raccomandazione condizionata a favore).

Bibliografia delle linee guida

¹ Farge D, Frere C, Connors JM, Khorana AA, Kakkar A, Ay C, Muñoz A, Brenner B, Prata PH, Brilhante D, Antic D, Casais P, Guillermo Esposito MC, Ikezoe T, Abutalib SA, Meillon-Garcia LA, Bounameaux H, Pabinger I, Douketis J, the International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and



prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. Lancet Oncol. 2022; e347

² Lyman GH, Carrier M, Ay C, Di Nisio M, Hicks LK, Khorana AA, Leavitt AD, Lee, AYY, Macbeth F, Morgan RL, Noble S, Sexton EA, Stenehjem D, Wiercioch W, Kahale LA, Alonso-Coello P. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv* 2021; 5(4): 927-74.

³ Linee Guida AIOM Tromboembolismo Venoso Nei Pazienti con Tumori Solidi. Edizione 2021. Disponibile online: https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2021/11/LG_227_TEV_Tumori_Solidi_agg2021.pdf.

Sintesi delle evidenze disponibili in letteratura

Per accesso vascolare si intende il posizionamento a breve, medio o lungo termine, di un dispositivo vascolare nel circolo ematico per finalità diagnostiche e/o terapeutiche. Gli accessi vascolari sono generalmente distinti in periferici e centrali. Si definisce catetere venoso periferico (CVP) un catetere la cui parte terminale si localizza in un vaso tributario della vena cava superiore o inferiore (ago cannula, ago cannula lunga, midline). Con il termine catetere venoso centrale (CVC) si intende quel dispositivo biocompatibile di lunghezza variabile la cui estremità raggiunge il terzo inferiore della vena cava superiore a livello del passaggio atrio-cavale e tramite il quale è possibile accedere al sistema venoso centrale. Il posizionamento di tali dispositivi centrali permette di ottenere una via sicura attraverso la quale procedere ad infusione di farmaci per periodi di tempo prolungati e/o infusione di farmaci irritanti, vescicanti o necrotizzanti, acidi o basici, ipo o iperosmolari, (osmolarità superiori a 900mOsm, pH <5 o >9), emotrasfusioni ed, infine, prelievi ematici. Esiste un'ampia varietà di opzioni disponibili per l'accesso venoso. La scelta del device richiede la considerazione dei seguenti aspetti: il tipo di infusione, il carattere d'elezione o d'urgenza, le caratteristiche cliniche ed anatomiche della persona assistita, la modalità infusoriale (continua o discontinua), l'ambito di cura (ospedaliero o territoriale e domiciliare), la compliance e le preferenze del paziente.

Sono disponibili in letteratura almeno tre classificazioni dei CVC basate sulla regione di inserzione, sulle caratteristiche dei dispositivi e sul tempo di permanenza. La nuova classificazione dei CVC secondo la World Conference Vascular Access (WoCoVa) distingue i dispositivi vascolari sulla base della regione di inserzione del device: CICC (Centrally Inserted Central Catheter) con ingresso in regione del collo o toracica superiore (vene giugulare esterna ed interna, anonima, succlavia, ascellare), FICC (Femorally Inserted Central Catheter) con ingresso in vena femorale, PICC (Peripherally Inserted Central Catheter) con inserimento periferico (vene basilica, brachiali, cefalica). Secondo le caratteristiche del CVC si possono distinguere dispositivi: non tunnellizzati che non percorrono un tragitto sottocutaneo prima dell'accesso in vena (CVC standard, PICC), parzialmente impiantabili/tunnellizzati che percorrono un tunnel sottocutaneo nel quale è presente un manicotto che funge da ancoraggio alla cute e barriera protettiva nei confronti dei microrganismi (Groshong), totalmente impiantabili costituiti da una camera serbatoio, inserita in una tasca sottocutanea, connessa ad un CVC (Port). I dispositivi non tunnellizzati possono essere a singolo o a doppio lume, sono raccomandati per tutte le infusioni e possono essere mantenuti in sede da poche settimane fino a 6 mesi. Devono essere posizionati in assoluta sterilità, usando le protezioni di barriera e possono essere posizionati da personale infermieristico opportunamente addestrato. I dispositivi tunnellizzati possono avere un lume singolo, doppio o triplo; la fuoriuscita avviene attraverso un tunnel sottocutaneo sul torace o sull'addome. Una cuffia resta nel tunnel sottocutaneo e ancorandosi alla crescita di tessuto fibrotico garantisce la stabilità del presidio. Questi cateteri devono essere posizionati dal medico e procedura richiede la sterilità assoluta. Sono raccomandati in caso di accessi frequenti o continui e sono consigliati per pazienti con terapie a lungo termine.

Sulla base del tempo di permanenza in sede del CVC/CVP distinguiamo: dispositivi di accesso vascolare a breve termine ovvero fino a 30 giorni di utilizzo quali agocannule periferiche, agocannule periferiche lunghe, CICC non tunnellizzati in poliuretano, midline; dispositivi di accesso vascolare a lungo termine ovvero oltre i 30 giorni di utilizzo quali PICC, CICC non tunnellizzati in silicone, cateteri cuffiati tunnellizzati tipo Groshong, sistemi totalmente impiantati tipo Port. I CVC a lungo termine possono essere ulteriormente classificati in: medio termine (1-6 mesi) quali PICC e lungo termine (oltre 6 mesi) quali Groshong e Port. I vantaggi dei CVC ad inserzione periferica (PICC) sono rappresentati da: impianto infermieristico, minor rischio di sepsi sistemiche, minor costo, abolizione dei rischi legati alla venipuntura centrale, possibile impianto a domicilio. I possibili svantaggi sono rappresentati da: necessità di vene periferiche agibili o reperibili ecograficamente, tromboflebiti locali (da discrepanza tra calibro del vaso e presidio), malposizioni primarie, non sostituibilità su guida, durata limitata nel tempo (medio termine), flusso limitato. I vantaggi correlati con l'impianto dei CVC totalmente impiantabili (Port) sono rappresentati da: buon risultato estetico, durata prolungata nel tempo (lungo termine), minor rischio di infezione. I possibili svantaggi sono rappresentati da: necessità di personale esperto per la gestione, rischio di dolore per il paziente durante il posizionamento e la rimozione dell'ago, possibilità di stravaso da dislocazione dell'ago dal reservoir, possibili danni cronici da puntura della cute e danni cutanei da sanguinamento.

Le complicanze CVC-correlate possono essere precoci o tardive. Le complicanze precoci legate all'inserzione della cannula venosa possono verificarsi in concomitanza della stessa inserzione e in questo caso parliamo di complicanze immediate oppure a distanza di 24-48 ore. Fra le complicanze precoci sono incluse: pneumotorace, emotorace, puntura arteriosa, ematoma, embolia gassosa, aritmie cardiache, danni neurologici, malposizionamento. Le complicanze tardive possono essere: di tipo meccanico (dislocazione, migrazione della punta, rottura della parte esterna del catetere,



occlusione del catetere); di tipo trombotico; di tipo infettivo (locali o sistemiche).

Per quanto riguarda le complicanze trombotiche esse sono principalmente correlate all'evidenza che i cateteri causano trauma endoteliale ed infiammazione che possono portare a fenomeni di trombosi venosa. E' necessario sottolineare come la presenza di una neoplasia maligna rappresenti uno dei più importanti fattori di rischio per trombosi venosa determinando un incremento del rischio di sette volte rispetto al rischio in assenza di neoplasia (1). Il tromboembolismo venoso rappresenta, inoltre, una causa comune di morbidità e mortalità tra i pazienti affetti da neoplasia (2).

E' ormai chiaro che la patogenesi della trombosi risulta un evento multifattoriale. Gli studi con venografia hanno evidenziato come depositi di fibrina si formino intorno al CVC entro 24 ore dall'inserzione. Tali depositi persistono fino alla rimozione del CVC ma non implicano necessariamente la formazione di trombi (3). Si può verificare la formazione di coaguli all'interno del lume o all'apice del CVC e ciò spesso si traduce in una difficoltà o impossibilità di prelevare sangue. Una complicanza più seria conseguente all'impiego di CVC è rappresentata dalle trombosi profonde. Le trombosi CVC correlate sono trombosi venose che si sviluppano lungo il decorso o in prossimità di un catetere, ostruendo non completamente il lume del vaso. Una trombosi CVC correlata che ostruisce totalmente il vaso coinvolto è definita trombosi venosa profonda (4). In questo contesto, i fattori coinvolti sono rappresentati dal danno che l'inserzione del catetere produce a livello della parete del vaso, la stasi venosa o occlusione venosa determinata dal rapporto tra il diametro del catetere e il calibro della vena e lo stato di ipercoagulabilità del paziente (5). Il tumore stesso, infatti, produce fattori procoagulanti e fibrinolitici che, mediante l'espressione di molecole di adesione e il rilascio di citochine e fattori angiogenici, inducono un incremento della formazione di trombina e fibrina con conseguente stato di ipercoagulabilità (6). In aggiunta, alcuni farmaci antitumorali contribuiscono ad attivare la cascata coagulativa (7). Non tutti i malati oncologici hanno lo stesso rischio trombotico. Alcuni tumori, infatti, quali l'adenocarcinoma gastrico, pancreatico, ovarico e le neoplasie ematologiche si correlano con un rischio più alto di trombosi. I fattori di rischio responsabili di trombosi catetere relate possono essere correlati al catetere e correlati al paziente. Caratteristiche del CVC associate ad un maggiore rischio di trombosi includono: catetere ad impianto periferico, sede vena giugulare, rapporto tra diametro del catetere e della vena e posizione della punta del catetere (8-11). Fattori di rischio associati al paziente includono: presenza di un tumore attivo, pregressa storia di tromboembolismo e infezioni sistemiche o catetere-relate (12).

L'incidenza di eventi trombotici in pazienti portatori di CVC varia in modo considerevole, in relazione ai numerosi fattori responsabili, tra cui: precedenti episodi di trombosi o sussistenza di condizioni pro trombogeniche congenite o acquisite, biocompatibilità del materiale e metodo di inserzione, trauma della parete vasale provocato dall'inserzione del catetere, abrasione dell'endotelio determinata dal movimento del catetere, malposizionamento del catetere e durata della permanenza in sede, infezione del catetere, irritazione chimica da parte dei farmaci infusi, occlusione venosa provocata da un calibro del catetere troppo grande rispetto a quello venoso. I tassi di incidenza riportati in letteratura sono molto cambiati nelle ultime tre decadi. Sebbene l'utilizzo di CVC sia considerevolmente incrementato, il rischio di eventi trombotici è diminuito verosimilmente a seguito della diffusione di cateteri meno trombogenici e del miglioramento delle tecniche di inserzione (3, 13). Gli studi pubblicati tra gli anni '80 e '90 riportavano tassi elevati fino al 66%, studi più recenti hanno riportato tassi di trombosi correlate a CVC del 14-18% con presenza di sintomi nel 5% (14,15). Sebbene i dispositivi port siano comunemente utilizzati in oncologia, pochi studi hanno valutato il rischio trombotico correlato con questi device. Tra 400 pazienti con inserzione di port seguiti per un tempo mediano di un anno in assenza di profilassi anti-trombotica, trombosi venosa profonda sintomatica ipsilaterale è stata diagnosticata nel 4.5% dei pazienti (16). Nel caso dei PICC, questi device risultano associati ad un rischio più elevato di eventi trombotici rispetto ai cateteri ad inserzione centrale. In una review di 11 studi in quasi 4000 pazienti, l'inserzione del PICC è risultata associata ad un rischio trombotico incrementato di 2.6 volte rispetto ai CVC ad inserzione centrale (17). Questa evidenza potrebbe essere correlata con la maggiore lunghezza del catetere, il rapporto tra calibro della vena e del catetere, la maggiore mobilità del dispositivo con conseguente maggiore danno endoteliale. La maggior parte (70-80%) degli eventi trombotici che colpiscono le vene superficiali e profonde dell'arto superiore sono dovuti alla presenza di un catetere (18). La restante percentuale è dovuta a compressione meccanica da anomalie anatomiche. La tromboflebite superficiale causata da cateteri periferici è in genere autolimitante una volta che il catetere viene rimosso. La trombosi che interessa le vene profonde può causare embolia polmonare e sequele a lungo termine nonostante una terapia adeguata. La trombosi si sviluppa prevalentemente entro i primi venti giorni dall'inserzione del CVC e in minima parte oltre il quarantesimo giorno.

Riguardo ai sintomi e segni di questa complicanza, gli effetti locali sono dovuti alla reazione infiammatoria provocata dal trombo che causa principalmente dolore e indolenzimento lungo il decorso della vena con rossore ed edema dell'arto, collo o torace, alterazione della sensibilità e della funzionalità, possibile evidenza di circoli collaterali. Il sospetto clinico di una trombosi venosa profonda CVC-correlata è dato dalla presenza dei segni e sintomi: edema o dolore toracico a carico dell'arto superiore o della regione anteriore del torace; modificazioni del colorito cutaneo in senso eritematoso o cianotico; comparsa di circoli collaterali sottocutanei a carico dell'arto superiore e/o della regione anteriore del torace e del collo, malfunzionamento del CVC. La trombosi venosa profonda CVC-correlata può esordire anche con una embolia polmonare sintomatica. Gli eventi trombotici asintomatici possono essere identificati mediante TC o a seguito di indagini per occlusione del catetere. L'imaging di primo livello è rappresentata dalla valutazione



ecografica combinata con metodica doppler. Questa tecnica non invasiva risulta utile soprattutto per trombosi che coinvolgono le vene giugulare, ascellare, succlavia distale e brachiale. Una review di 9 studi ha riportato una sensibilità del 97% e specificità del 96% (19). La sensibilità si riduce al 56% per distretti più prossimali. La TC con mezzo di contrasto offre il vantaggio di identificare trombosi di vene centrali ed eventualmente presenza di embolia polmonare. Altre metodiche strumentali sono angio-RMN del torace superiore o flebografia. Il dosaggio del D-dimero è dotato di scarsa specificità e non è quindi raccomandato.

a) Nei pazienti portatori di catetere venoso centrale è indicata una profilassi antitrombotica?

La trombosi è una delle più frequenti complicanze dell'inserzione di un catetere centrale nei pazienti con cancro. In aggiunta alle proprietà pro-coagulanti delle cellule neoplastiche, i trattamenti medici (chemioterapia e terapia ormonale) e chirurgici possono determinare un aumento del rischio tromboembolico (20).

L'incidenza della trombosi associata a catetere riportata in letteratura è estremamente variabile: oltre il 60% in studi condotti nelle decadi passate, in contrasto con quanto descritto da lavori più recenti (0-20%) (21-23, 17). Sebbene sia da segnalare che la maggior parte degli studi in questione sia limitato da bassa numerosità campionaria, popolazione non ristretta ai pazienti oncologici, assenza di revisione centralizzata della diagnosi di trombosi, la discrepanza è verosimilmente da imputare anche all'uso più recente di materiali meno trombogenici, al maggiore expertise degli operatori e alla diffusione dei PICC teams (24, 25). L'uso crescente dei dispositivi ha comportato, inoltre, una maggiore consapevolezza da parte dei clinici.

Una metanalisi suggerisce per i PICCs un rischio di complicanze trombotiche 2,55 volte più elevato rispetto ai CVC inseriti centralmente (17).

Il ruolo della profilassi della trombosi relata a catetere è, ad oggi, controverso. Studi prospettici dalla piccola numerosità campionaria condotti nel corso degli anni '90 hanno mostrato l'efficacia dell'uso di warfarin a basse dosi o di dalteparina in termini di riduzione delle complicanze trombotiche (26). Studi più recenti non sono in linea con quanto precedentemente osservato. Uno studio multicentrico italiano ha randomizzato più di 300 pazienti a ricevere una profilassi con enoxaparina a partire dalle due ore precedenti il posizionamento del catetere e fino a 6 settimane dopo, con un'incidenza di eventi trombotici, sintomatici e non, sovrapponibile (14% vs 18% nei gruppi trattati rispettivamente con enoxaparina o placebo, $p=0,35$) (22). Altri due studi randomizzati multicentrici hanno riportato risultati simili, con tassi lievemente più elevati di trombosi nel braccio di trattamento (4,6% vs 4,0% in pazienti trattati con warfarin vs placebo [$p=0,68$] e 3,7% vs 3,4% per la dalteparina vs placebo [$p=0,88$]) (27, 28). Nella metanalisi di 62 studi su pubblicata da Chopra et al. solo 4 studi riportavano l'uso di una profilassi farmacologica nei pazienti portatori di catetere (17, 29, 30-32).

Alla luce delle evidenze disponibili, e considerata, globalmente, la bassa incidenza di eventi tromboembolici con i cateteri di nuova generazione, in linea con le più recenti Linee Guida AIOM, si conclude che la profilassi della trombosi da CVC nei pazienti oncologici non può essere routinariamente raccomandata.

b) In pazienti oncologici con trombosi correlata a catetere è indicata la terapia anticoagulante? E con che durata?

Le convenzionali indicazioni per l'impianto del dispositivo PICC in base alle attuali evidenze sono: la somministrazione dei regimi chemioterapici, di antibiotici e emoderivati per via endovenosa (33). Attualmente, non vi sono studi randomizzati controllati che supportino l'efficacia e la sicurezza del trattamento anticoagulante per la trombosi correlata a catetere (33-35). Sono stati pubblicati dati derivanti da/relativi a 558 pazienti (64% dei quali oncologici) con trombosi correlata a catetere, arruolati nell'ambito di un Registro Computerizzato su scala mondiale (RIETE) di pazienti con Tromboembolismo Venoso (TEV), trattati con Eparina a basso peso molecolare (EBPM) per un tempo mediano di 4.7 mesi. Nella popolazione globale inclusa nello studio RIETE, il cancro è risultato il più forte predittore indipendente/fattore prognostico indipendente per complicanze maggiori, per la mortalità da tutte le cause e per quella correlata a TEV. Nel sottogruppo di pazienti oncologici, l'età > 75 anni, le comorbidità maggiori, l'immobilità prolungata (> 4 giorni) e la pregressa embolia polmonare (EP) sono risultati associati in maniera indipendente alla mortalità globale ed EP-correlata, rendendo così possibile una stratificazione del rischio per la profilassi secondaria del TEV nella pratica clinica (36). Più in dettaglio, tale analisi si è focalizzata sugli outcome di pazienti che hanno sperimentato trombosi catetere correlata, ma la relativa definizione includeva tipologie di trombosi differenti rispetto a quella associata al CVC (6 stent and 1 pacemaker) (37). Nei pazienti con trombosi da catetere sottoposti ad anticoagulazione per un intervallo temporale di almeno 3 mesi, si è assistito a un decremento del rischio di TEV del 77% rispetto ad una durata di trattamento inferiore (36).

Ad oggi non è stata ancora stabilita la durata ottimale del trattamento anticoagulante per la trombosi correlata a catetere. In assenza di studi randomizzati, le raccomandazioni sul trattamento anticoagulante nei pazienti con trombosi correlata a catetere sono estrapolate da dati relativi alla trombosi venosa profonda degli arti inferiori, mutuati per lo più da studi retrospettivi e da soli due studi prospettici longitudinali (35, 38). Pertanto, l'EBPM rappresenta il farmaco di prima scelta per il trattamento iniziale e a lungo termine (fino a 6 mesi) della trombosi da CVC in base all'evidenza di superiorità rispetto al warfarin nella terapia del TEV nel paziente oncologico (38). Il consenso delle linee guida internazionali attribuisce una raccomandazione debole a favore dell'anticoagulazione per 3 mesi dopo la rimozione del



CVC nei pazienti con trombosi degli arti superiori (35). La somministrazione per un periodo di tempo superiore a 30 giorni andrebbe invece considerata considerata laddove il catetere resti in sede per pazienti con fattori di rischio (permanente) (38-41).

Nel complesso i dati, benché non conclusivi, suggeriscono l'impiego di una terapia anticoagulante con EBPM per almeno tre mesi (42, 34). In alcuni studi prospettici l'anticoagulazione orale a lungo termine (per almeno 3-6 mesi) è stata somministrata fintantoché il catetere rimane in sede, ovvero in assenza di complicanze che ne richiedano la rimozione (33, 35). Uno studio prospettico incentrato sulla valutazione della terapia con rivaroxaban in 70 pazienti oncologici ha evidenziato un tasso di TEV ricorrente pari al 1,43%, con un solo evento fatale di embolia polmonare (EP) ed incidenza cumulativa di sanguinamento del 12,9% a 12 settimane (42).

In definitiva, il trattamento per la trombosi correlata a catetere non è standardizzato. Recentemente, è stata pubblicata una revisione sistematica e meta-analisi di 23 studi (non randomizzati) volta a valutare l'impatto della durata di differenti regimi anticoagulanti sul rischio del TEV, la sindrome post-flebitica/trombotica, le emorragie maggiori e la mortalità. La durata dell'anticoagulazione variava da 8 giorni ad oltre 6 mesi e gli outcome di pazienti con trombosi degli arti superiori correlata/dovuta a CRT o ad altre eziologie sono stati combinati. Negli studi che hanno dunque combinato l'analisi degli outcome di pazienti con CRT e trombosi venosa profonda degli arti superiori, il tasso di TEV ricorrente è risultato pari al 7% dei casi con un'incidenza di EP pari al 2.8%. Sanguinamenti maggiori sono stati riportati nel 2,8-4,9% dei pazienti anticoagulati. I tassi di mortalità variavano dal 12% ad un follow-up mediano di 5,4 anni al 74% ad un follow-up mediano di 14 mesi, e la causa primaria di morte era rappresentata dalla neoplasia primitiva nei pazienti oncologici. L'incidenza della sindrome post-flebitica (PTS) nei pazienti con CRT e trombosi UE anticoagulati variava in un range compreso tra 0 e 75% riflettendo le definizioni disparate/eterogenee in uso. Nei pazienti con CRT e trombosi UE sottoposti ad anticoagulante e fibrinolisi è stato riportato un tasso di EP dell'8%, benché gli studi inclusi non abbiano sottolineato/stabilito i criteri sottesi alla selezione dei pazienti candidati a regimi terapeutici con fibrinolitico rispetto a/piuttosto che l'anticoagulante da solo (35), probabilmente alla luce del ruolo controverso della terapia fibrinolitica nel management della CRT. Le maggiori limitazioni di tale analisi sono: la mancanza di endpoints definiti, l'inclusione di regimi anticoagulanti differenti, l'eterogeneità delle definizioni della CRT (trombosi correlata a catetere) recidivante, del TEV ricorrente e delle emorragie maggiori come pure della valutazione degli outcome correlati alla CRT inclusa la sindrome post-flebitica (PTS). Inoltre, l'esiguo numero degli eventi e la differente durata del follow-up hanno precluso l'opportunità di eseguire confronti rilevanti tra studi, limitando l'analisi globale. Infine, la non dissociabilità degli outcome della trombosi da CVC da quelli della trombosi degli arti superiori non catetere correlata confonde le conclusioni in merito al trattamento anticoagulante. Perciò, in assenza di qualunque ferma raccomandazione in merito alla durata della terapia anticoagulante per i pazienti con trombosi da catetere, sono oltremodo necessari/attesi studi prospettici incentrati sulla durata ottimale dell'anticoagulazione e sull'impatto degli outcome di pazienti con trombosi catetere correlata, incluse le emorragie maggiori e la sindrome post-flebitica (35).

c) Quando rimuovere il catetere?

La trombosi correlata al catetere spesso richiede la rimozione del dispositivo stesso, favorendo così ritardi nella terapia, nonché morbilità e mortalità secondarie all'evento trombotico (43). Ad oggi, non vi sono raccomandazioni standard in merito alla rimozione di un catetere normo-funzionante (34). Infatti, l'anticoagulazione con EBPM senza la rimozione del catetere è supportata se il CVC è funzionante e necessario per la terapia attiva. Contrariamente, la relativa rimozione associata all'anticoagulazione è mandatoria nei casi di dislocamento/scorretto posizionamento, sepsi, malfunzionamento. Le EBPM sono gli agenti ad oggi raccomandati (38). Le evidenze suggeriscono un trattamento anticoagulante di breve durata (3-5 giorni), se clinicamente fattibile, prima della procedura di rimozione del CVC.

La rimozione del CVC senza anticoagulazione può essere un'opzione per i pazienti unfit in virtù di un alto rischio emorragico. In uno studio retrospettivo multicentrico condotto su 379 pazienti con neoplasie ematologiche che hanno sviluppato trombosi da catetere, il 16% di essi è stato trattato con la rimozione senza anticoagulazione (35). La durata mediana della terapia anticoagulante è stata pari a 56.5 giorni, senza alcuna differenza tra le categorie di pazienti con o senza trombosi ricorrenti, rispettivamente. Secondo una recente review della letteratura, la sola rimozione del PICC rispetto alla combinazione della procedura con l'anticoagulazione determina un tasso di eventi emorragici significativamente più basso a dispetto di un piccolo ma significativo rischio di insorgenza e progressione degli eventi di tromboembolismo venoso (35).

d) In pazienti oncologici con trombosi correlata a catetere è indicata la terapia anticoagulante con anticoagulanti orali diretti (DOAC)?

Vi è una crescente evidenza nell'utilizzo degli anticoagulanti orali diretti (DOAC) nella trombosi associata a cancro, ma vi è una scarsità di dati relativa all'uso di questi agenti in questo contesto.

Un'analisi retrospettiva limitata a 83 pazienti affetti da trombosi dei cateteri venosi centrali (CVCT) trattati con rivaroxaban 20 mg al giorno per 90 giorni ha evidenziato un profilo di sicurezza incoraggiante. Eventi emorragici maggiori si sono infatti verificati in due pazienti trattati con rivaroxaban, con una stima del 2,4%.



Inoltre il tasso di fallimento a tre mesi di trattamento con rivaroxaban in questa coorte è stato basso, con solo 83 (3,6%) che hanno richiesto la rimozione della linea CVC a causa dello sviluppo di disfunzioni della linea (44). In uno studio prospettico sull'utilizzo di rivaroxaban 20 mg al giorno per la CVCT in pazienti con cancro (CATHETER 2), gli autori hanno dimostrato in 70 pazienti che la conservazione della funzione della linea era del 100% a 12 settimane. Il rischio di tromboembolismo venoso ricorrente a 12 settimane era dell'1,43%, con un episodio di embolia polmonare (PE) fatale, e nove pazienti (12,9%) hanno avuto 11 episodi di sanguinamento totale. I ricercatori hanno concluso che rivaroxaban sembra promettente nel trattamento della CVCT nei pazienti con cancro, con conseguente conservazione della funzionalità della linea. Tuttavia, i tassi di sanguinamento e una PE fatale durante il trattamento sono risultati preoccupanti per la sicurezza che richiedono ulteriori studi prima di poter raccomandare rivaroxaban (45). Un altro studio ha confrontato l'efficacia e il profilo di sicurezza di rivaroxaban (20 mg/die) con EBPM e VKA nel trattamento della trombosi associata a PICC (catetere venoso centrale ad inserzione periferica). Rivaroxaban ha portato a una risoluzione più rapida della trombosi associata a PICC rispetto a EBPM/VKA senza alcun aumento del sanguinamento (46).

Sebbene la maggior parte delle linee guida raccomandi l'anticoagulazione per il trattamento della trombosi catetere correlata (CRT), la gestione della CRT con la sola rimozione del catetere può essere presa in considerazione per i pazienti ad alto rischio di sanguinamento. Una recente revisione retrospettiva che ha confrontato la sola rimozione del PICC versus la rimozione del PICC più l'anticoagulazione ha concluso che la sola rimozione del catetere comporta un numero significativamente inferiore di eventi di sanguinamento maggiore a scapito di un piccolo ma significativo aumento degli eventi secondari di TEV e del rischio di progressione del TEV (47). Studi in corso potrebbero chiarire il ruolo dei DOAC in questo contesto di pazienti.

Bibliografia delle evidenze

1. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, Marchiori A, Sabbion P, Prins MH, Noventa F, Girolami A. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*. 2002; 100(10): 3484-8.
2. Ay C, Pabinger I, Cohen AT. Cancer-associated venous thromboembolism: Burden, mechanisms, and management. *Thromb Haemost*. 2017; 117(2): 219-30.
3. Shivakumar SP, Anderson DR, Couban S. Catheter-associated thrombosis in patients with malignancy. *J Clin Oncol*. 2009; 27(29): 4858-64.
4. Baskin JL, Pui CH, Reiss U, Wilimas JA, Metzger ML, Ribeiro RC, Howard SC. Management of occlusion and thrombosis associated with long-term indwelling central venous catheters. *Lancet*. 2009; 374(9684): 159-69.
5. Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. *Br J Haematol*. 2008; 143(2): 180-90.
6. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, Grosso MA, Kakkar AK, Kovacs MJ, Mercuri MF, Meyer G, Segers A, Shi M, Wang TF, Yeo E, Zhang G, Zwicker JI, Weitz JI, Büller HR; Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018; 378(7): 615-24.
7. Jin MC, Sussman ES, Feng AY, Han SS, Skirboll SL, Berube C, Ratliff JK. Hemorrhage risk of direct oral anticoagulants in real-world venous thromboembolism patients. *Thromb Res*. 2021; 204: 126-33.
8. Evans RS, Sharp JH, Linford LH, Lloyd JF, Tripp JS, Jones JP, Woller SC, Stevens SM, Elliott CG, Weaver LK. Risk of symptomatic DVT associated with peripherally inserted central catheters. *Chest*. 2010; 138(4): 803-10.
9. Saber W, Moua T, Williams EC, Verso M, Agnelli G, Couban S, Young A, De Cicco M, Biffi R, van Rooden CJ, Huisman MV, Fagnani D, Cimminiello C, Moia M, Magagnoli M, Pivoski SP, Malak SF, Lee AY. Risk factors for catheter-related thrombosis (CRT) in cancer patients: a patient-level data (IPD) meta-analysis of clinical trials and prospective studies. *J Thromb Haemost*. 2011; 9(2): 312-9.
10. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 41(1): 3-14.
11. Chopra V, Kuhn L, Ratz D, Lee A, Krein S. Peripherally inserted central catheter-related deep vein thrombosis: contemporary patterns and predictors: reply. *J Thromb Haemost*. 2014; 12(11): 1944-7.
12. Itkin M, Mondschein JI, Stavropoulos SW, Shlansky-Goldberg RD, Soulen MC, Trerotola SO. Peripherally inserted central catheter thrombosis--reverse tapered versus nontapered catheters: a randomized controlled study. *J Vasc Interv Radiol*. 2014; 25(1): 85-91.e1.
13. Akl EA, Kahale L, Barba M, Neumann I, Labedi N, Terrenato I, Sperati F, Muti P, Schünemann H. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014 Jul 8;(7):CD006650.
14. Cunningham MS, White B, Hollywood D, O'Donnell J. Primary thromboprophylaxis for cancer patients with central venous catheters--a reappraisal of the evidence. *Br J Cancer*. 2006; 94(2): 189-94.
15. Young AM, Billingham LJ, Begum G, Kerr DJ, Hughes AI, Rea DW, Shepherd S, Stanley A, Sweeney A, Wilde J, Wheatley K, on behalf of the WARP Collaborative Group. Warfarin thromboprophylaxis in cancer patients with central venous catheters (WARP): an open-label randomised trial, UK. *Lancet* 2009; 373: 567-74.
16. Piran S, Ngo V, McDiarmid S, Le Gal G, Petrcich W, Carrier M. Incidence and risk factors of symptomatic venous thromboembolism related to implanted ports in cancer patients. *Thromb Res*. 2014; 133(1): 30-3.
17. Chopra V, Anand S, Hickner A, Buist M, Rogers MA, Saint S, Flanders SA. Risk of venous thromboembolism associated with peripherally inserted central catheters: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2013; 382(9889): 311-25. Erratum in: *Lancet*. 2013; 382(9901): 1328.
18. Grant JD, Stevens SM, Woller SC, Lee EW, Kee ST, Liu DM, Lohan DG, Elliott CG. Diagnosis and management of upper



- extremity deep-vein thrombosis in adults. *Thromb Haemost.* 2012; 108(6): 1097-108.
19. Di Nisio M, Van Sluis GL, Bossuyt PM, Büller HR, Porreca E, Rutjes AW. Accuracy of diagnostic tests for clinically significant upper extremity deep vein thrombosis: a systematic review. *J Thromb Haemost.* 2010; 8(4): 684-92.
 20. Lee AY, Levine MN. The thrombophilic state induced by therapeutic agents in the cancer patient. *Semin Thromb Hemost.* 1999; 25(2): 137-45.
 21. Er O, Zacharski L. Management of cancer-associated venous thrombosis. *Vasc Health Risk Manag.* 2006; 2(4): 351-6.
 22. Verso M, Agnelli G. Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients. *J Clin Oncol.* 2003; 21(19): 3665-75.
 23. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, Zimmermann A, Arning M. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23(21): 4602-8.
 24. Dychter SS, Gold DA, Carson D, Haller M. Intravenous therapy: a review of complications and economic considerations of peripheral access. *J Infus Nurs.* 2012; 35(2): 84-91.
 25. Moraza-Dulanto MI, Garate-Echenique L, Miranda-Serrano E, Armenteros-Yeguas V, Tomás-López MA, Benítez-Delgado B. Inserción eco-guiada de catéteres centrales de inserción periférica (PICC) en pacientes oncológicos y hematológicos: éxito en la inserción, supervivencia y complicaciones [Ultrasound-guided peripherally inserted central catheters (PICC) in cancer patients: success of the insertion, survival and complications]. *Enferm Clin.* 2012; 22(3): 135-43. Spanish.
 26. Monreal M, Zacharski L, Jiménez JA, Roncales J, Vilaseca B. Fixed-dose low-molecular-weight heparin for secondary prevention of venous thromboembolism in patients with disseminated cancer: a prospective cohort study. *J Thromb Haemost.* 2004; 2(8): 1311-5.
 27. Levitt NC, Propper DJ, Madhusudan S, Braybrooke JP, Echeta C, Te Poele R, Davies SL, Flanagan E, Hickson ID, Joel S, Ganesan TS. Pharmacokinetically guided phase I trial of toptotecan and etoposide phosphate in recurrent ovarian cancer. *Br J Cancer.* 2005; 93(1): 60-9.
 28. Aapro M, Rugo H, Rossi G, Rizzi G, Borroni ME, Bondarenko I, Sarosiek T, Oprean C, Cardona-Huerta S, Lorusso V, Karthaus M, Schwartzberg L, Grunberg S. A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol.* 2014; 25(7): 1328-33.
 29. Al Raiy B, Fakih MG, Bryan-Nomides N, Hopfner D, Riegel E, Nenninger T, Rey J, Szpunar S, Kale P, Khatib R. Peripherally inserted central venous catheters in the acute care setting: A safe alternative to high-risk short-term central venous catheters. *Am J Infect Control.* 2010; 38(2): 149-53.
 30. Bonizzoli M, Batacchi S, Cianchi G, Zagli G, Lapi F, Tucci V, Martini G, Di Valvasone S, Peris A. Peripherally inserted central venous catheters and central venous catheters related thrombosis in post-critical patients. *Intensive Care Med.* 2011; 37(2): 284-9.
 31. Cortelezzia A, Fracchiolla NS, Maisonneuve P, Moia M, Luchesini C, Ranzi ML, Monni P, Pasquini MC, Lambertenghi-Deliliers G. Central venous catheter-related complications in patients with hematological malignancies: a retrospective analysis of risk factors and prophylactic measures. *Leuk Lymphoma.* 2003; 44(9): 1495-501.
 32. Fearonce G, Faraklas I, Saffle JR, Cochran A. Peripherally inserted central venous catheters and central venous catheters in burn patients: a comparative review. *J Burn Care Res.* 2010; 31(1): 31-5.
 33. Giustozzi M, Franco L, Agnelli G, Verso M. Unmet clinical needs in the prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *Trends Cardiovasc Med.* 2022 Feb 10; S1050-1738(22)00026-3.
 34. Linee Guida AIOM Tromboembolismo Venoso Nei Pazienti con Tumori Solidi. Edizione 2021. Disponibile online: https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2021/11/LG_227_TEV_Tumori_Solidi_agg2021.pdf.
 35. Baumann Kreuziger L, Onwuemene O, Kolesar E, Crowther M, Lim W. Systematic review of anticoagulant treatment of catheter-related thrombosis. *Thromb Res.* 2015; 136(6): 1103-9.
 36. Gussoni G, Frasson S, La Regina M, Di Micco P, Monreal M, for the RIETE Investigators. Three-month mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. Findings from the RIETE registry. *Thromb Res.* 2013; 131(1): 24-30.
 37. Alcalay A, Wun T, Khatri V, Chew HK, Harvey D, Zhou H, White RH. Venous thromboembolism in patients with colorectal cancer: incidence and effect on survival. *J Clin Oncol* 2006; 24(7): 1112-8.
 38. Zwicker JI, Connolly G, Carrier M, Kamphuisen PW, Lee AY. Catheter-associated deep vein thrombosis of the upper extremity in cancer patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2014; 12(5): 796-800.
 39. Farge D, Frere C, Connors JM, Ay C, Khorana AA, Muñoz A, Brenner B, Kakkar A, Rafii H, Solymoss S, Brilhante D, Monreal M, Bounameaux H, Pabinger I, Douketis J, and the International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2019; 20(10): e566-81.
 40. Kovacs MJ, Kahn SR, Rodger M, Anderson DR, Andreou R, Mangel JE, Morrow B, Clement AM, Wells PS. A pilot study of central venous catheter survival in cancer patients using low-molecular-weight heparin (dalteparin) and warfarin without catheter removal for the treatment of upper extremity deep vein thrombosis (The Catheter Study). *J Thromb Haemost* 2007; 5(8): 1650-3.
 41. Debourdeau P, Farge D, Beckers M, Baglin C, Bauersachs RM, Brenner B, Brilhante D, Falanga A, Gerotzafias GT, Haim N, Kakkar K, Khorana AA, Lecumberri R, Mandala M, Marty M, Monreal M, Mousa SA, Noble S, Pabinger I, Prandoni P, Prins MH, Qari MH, Streiff MB, Syrigos K, Büller HR, Bounameaux H. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2013; 11(1): 71-80.
 42. Davies GA, Lazo-Langner A, Gandara E, Rodger M, Tagalakis V, Louzada M, Corpuz R, Kovacs MJ. A prospective study of



Rivaroxaban for central venous catheter associated upper extremity deep vein thrombosis in cancer patients
Thromb Res. 2018; 162: 88-92.

43. Kahale LA, Tsoiakian IG, Hakoum MB, Matar CF, Barba M, Yosucio VED, Terrenato I, Sperati F, Schünemann H. *Anticoagulation for people with cancer and central venous catheters. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 6. Art. No.: CD006468. DOI: 10.1002/14651858.CD006468.pub6.*
44. Laube ES, Mantha S, Samedy P, Wills J, Harnicar S, Soff GA. *Treatment of central venous catheter-associated deep venous thrombosis in cancer patients with rivaroxaban. Am J Hematol 2017; 92(1): E9–E10.*
45. Davies GA, Lazo-Langner A, Gandara E, Rodger M, Tagalakis V, Louzada M, et al. *A prospective study of Rivaroxaban for central venous catheter associated upper extremity deep vein thrombosis in cancer patients (Catheter 2). Thromb Res 2018; 162: 88-92.*
46. Fan F, Zou Y, Zhang S, Zhang Y, Lan B, Song Q, Pei M, He L, Wu H, Du Y, Dart AM. *Rivaroxaban in the treatment of PICC-associated upper extremity venous thrombosis. Clin Ther 2017; 39(9): 1882-8.*
47. Shatzel JJ, Mart D, Bien JY, Maniar A, Olson S, Liem TK, DeLoughery TG. *The efficacy and safety of a catheter removal only strategy for the treatment of PICC line thrombosis versus standard of care anticoagulation: a retrospective review. J Thromb Thrombolysis 2019; 47(4): 585-9.*



Quesito 5.

Come gestire la terapia anticoagulante nei pazienti oncologici con tromboembolismo venoso e piastrinopenia?

Raccomandazioni

6.1 Se le piastrine sono $> 50 \times 10^9/L$, si possono usare le EBPM a dosi terapeutiche e i DOAC.

Se le piastrine sono tra 25 e $50 \times 10^9/L$, si dovrebbe utilizzare l'EBPM e non il DOAC; la dose va valutata caso per caso, a seconda della distanza dall'episodio tromboembolico o della gravità dello stesso (opzioni: dose dimezzata, dose profilattica).

Se le piastrine sono $< 25 \times 10^9/L$, sospendere l'EBPM o considerare la trasfusione di piastrine per continuare la terapia o il filtro cavale.

Livello della prova: III

Forza della raccomandazione: C

Che cosa dicono le linee guida

ITAC 2022¹

Nei pazienti con cancro e con piastrinopenia, dosi piene di anticoagulante possono essere utilizzate per il trattamento del tromboembolismo venoso (TEV) accertato, se la conta piastrinica è $> 50 \times 10^9/L$ e non vi è evidenza di emorragia; per i pazienti con conta piastrinica $< 50 \times 10^9/L$, le decisioni sul trattamento e sulla dose devono essere prese caso per caso con la massima cautela (in assenza di dati e di un bilancio tra effetti desiderabili e indesiderati a seconda del rischio emorragico vs il rischio di TEV).

ASCO 2020²

Nessuna raccomandazione specifica.

ASH 2021³

Nessuna raccomandazione specifica.

NCCN 2022⁴

- EBPM:
 - * se le piastrine sono $> 50 \times 10^9/L$, utilizzare la dose piena di enoxaparina 1 mg/kg ogni 12 ore o $1,5 \text{ mg}$ una volta al giorno;
 - * se le piastrine sono $25 \times 10^9/L - 50 \times 10^9/L$, utilizzare enoxaparina $0,5 \text{ mg/kg}$ ogni 12 h o trasfondere le piastrine per mantenere $> 50 \times 10^9/L$ (pazienti ad alto rischio di recidiva) o il filtro cavale;
 - * se le piastrine sono $< 25 \times 10^9/L$, sospendere l'EBPM o considerare la trasfusione di piastrine per continuare la terapia o il filtro cavale.
- DOAC: se le piastrine sono $< 50 \times 10^9/L$, non utilizzare un DOAC.

AIOM 2021⁵

- Valori di conta piastrinica superiori a $50 \times 10^9/L$: suggerita una terapia anticoagulante a dosi piene.

- Valori di conta piastrinica di $25 - 50 \times 10^9/L$:

* durante i primi 30 giorni dopo un evento trombotico ad elevato rischio di recidiva (es. TVP prossimale degli arti o embolia polmonare a carico di rami segmentari o più prossimali): potrebbe essere considerato un approccio con terapia anticoagulante a dosi piene e trasfusioni piastriniche per mantenere la conta piastrinica a circa $40-50 \times 10^9/L$; dopo il primo mese, l'uso di dosi profilattiche o intermedie di EBPM potrebbe essere impiegato in pazienti con valori di conta piastrinica compresi tra 25 e $50 \times 10^9/L$; per valori inferiori si dovrebbe considerare la sospensione della terapia ed eventuale ripresa della stessa quando i livelli tornano al di sopra di $25 \times 10^9/L$;

* durante i primi 30 giorni dopo un evento trombotico a basso rischio di recidiva (es. TVP distale o embolia polmonare subsegmentaria isolata): dosi profilattiche o intermedie di EBPM potrebbero essere prese in considerazione;

- Valori di conta piastrinica $< 25 \times 10^9/L$: andrebbe valutata la temporanea sospensione della terapia.

EHA 2022⁶

- Piastrinopenia di grado 1 ($75 - 100 \times 10^9/L$) e di grado 2 ($50 - 75 \times 10^9/L$)

a. Si consiglia l'anticoagulazione a dosi terapeutiche per via parenterale o per os secondo le indicazioni approvate dopo un'attenta valutazione dei rischi emorragico e trombotico nel singolo paziente. Livello 2b, grado C.

b. Nei pazienti con piastrinopenia di grado 1-2, che non è stabile (potrebbe peggiorare nei giorni o settimane



- successivi) e TEV acuto, l'EBPM dovrebbe essere preferita a DOAC e dicumarolici. Livello 5, grado D.
- Piastrinopenia di grado 3 (25 – 50 x 109/L)
 - a. Sconsigliato l'uso di DOAC e dicumarolici per il TEV. Livello 5, grado D.
 - b. L'EBPM, a dosi profilattiche o terapeutiche ridotte del 50%, deve essere utilizzata nei pazienti con TEV acuto, dopo aver bilanciato il rischio di emorragia e trombosì. Livello 2b, grado C.
- Piastrinopenia di grado 4 (< 25 x 109/L)

Si consiglia di sospendere l'anticoagulante. Livello 2b, grado C
- Piastrinopenia di grado 3 (25 – 50 x 109/L) e di grado 4 (< 25 x 109/L)

In caso di rischio trombotico molto elevato, si suggerisce di continuare la terapia anticoagulante e aumentare la conta piastrinica mediante trasfusione di piastrine. Livello 5, grado D.
- Si consiglia di riprendere la dose appropriata di anticoagulante non appena la conta piastrinica lo consente. Livello 2b, grado B.

Bibliografia delle linee guida

- ¹ Farge D, Frere C, Connors JM, Khorana AA, Kakkar A, Ay C, Muñoz A, Brenner B, Prata PH, Brillhante D, Antic D, Casais P, Guillermo Esposito MC, Ikezoe T, Abutalib SA, Meillon-García LA, Bounameaux H, Pabinger I, Douketis J, the International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncol.* 2022; 23: e334-e347
- ² Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JI, Wong SL, Balaban EP, Flowers CR, Francis CW, Gates LE, Kakkar AK, Levine MN, Liebman HA, Tempero MA, Lyman GH, Falanga A. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2020; 38: 496-520.
- ³ Lyman GH, Carrier M, Ay C, Di Nisio M, Hicks LK, Khorana AA, Leavitt AD, Lee, AYY, Macbeth F, Morgan RL, Noble S, Sexton EA, Stenehjem D, Wiercioch W, Kahale LA, Alonso-Coello P. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv* 2021; 5(4): 927-74.
- ⁴ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease. Version 1-2022 – March 11, 2022. Disponibile online: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1423>.
- ⁵ Linee Guida AIOM Tromboembolismo Venoso Nei Pazienti con Tumori Solidi. Edizione 2021. Disponibile online: https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2021/11/LG_227_TEV_Tumori_Solidi_agg2021.pdf.
- ⁶ Falanga A, Leader A, Ambaglio C, Bagoly Z, Castaman G, Elalamy I, Lecumberri R, Niessner A, Pabinger I, Szmit S, Trincherò A, Ten Cate H, Rocca B. EHA Guidelines on Management of Antithrombotic Treatments in Thrombocytopenic Patients With Cancer. *HemaSphere* 2022; 6(8): e750

Sintesi delle evidenze disponibili in letteratura

La piastrinopenia è comune nei pazienti con cancro, specialmente in quelli con neoplasie ematologiche. È correlata alla malattia sottostante o alla terapia antineoplastica (1) ed è associata a recidiva tromboembolica venosa nel 27% dei pazienti e a emorragia nel 15% (2).

Le evidenze a supporto della gestione del tromboembolismo venoso associato a cancro nei pazienti con piastrinopenia sono scarse. Il rischio emorragico di questi pazienti aumenta quando la conta piastrinica scende, con il rischio più alto quando è sotto 50 x 109/L.

Gli studi sugli anticoagulanti nel tromboembolismo venoso HOKUSAI-VTE Cancer (3), CARAVAGGIO (4) e SELECT-D (5) hanno escluso pazienti con conta piastrinica basale di meno di 50 x 109/L, 75 x 109/L e 100 x 109/L, rispettivamente. A causa della mancanza di solide evidenze dalla letteratura, la gestione appropriata del tromboembolismo venoso acuto nei pazienti con piastrinopenia è attualmente incerta. Nel mondo reale si tende a utilizzare dosi ridotte di un'eparina a basso peso molecolare, in alcuni casi associate a trasfusioni di piastrine. In un recente studio di coorte prospettico multicentrico su 121 pazienti con trombosì associata a cancro e piastrinopenia, trattati o con anticoagulante a dose piena o con anticoagulante a dose modificata, è stata osservata un'incidenza più bassa di emorragie maggiori e nessuna recidiva tromboembolica venosa in quelli trattati con un anticoagulante a dose modificata (6).

Attualmente possiamo utilizzare un farmaco anticoagulante a dose terapeutica piena (eparina a basso peso molecolare o DOAC) in pazienti oncologici con tromboembolismo venoso acuto e una conta piastrinica superiore a 50 x 109/L. Se la conta piastrinica è inferiore a 50 x 109/L, dobbiamo tenere conto del rischio emorragico e del rischio di recidiva di tromboembolismo venoso e valutare caso per caso. Possiamo usare una dose ridotta di eparina a basso peso molecolare, se la conta piastrinica è compresa tra 25 x 109/L e 50 x 109/L.

Per l'uso dei DOAC in questo scenario non abbiamo dati né da studi né dal mondo reale. Invece, non possiamo usare né eparine a basso peso molecolare né DOAC in quelli con una conta piastrinica inferiore a 25 x 109/L (7-9).

Bibliografia delle evidenze

1. Liebman HA. Thrombocytopenia in cancer patients. *Thromb Res.* 2014; 133(Suppl 2): S63-S69.

**Quesito 6.****Nei pazienti oncologici con trombosi venosa splancnica è indicata la terapia anticoagulante?**

6.1 Si suggerisce che la trombosi venosa splancnica sintomatica o incidentale debba avere le stesse indicazioni alla terapia anticoagulante del tromboembolismo venoso in altre sedi, valutando il rischio emorragico.

Livello della prova: IV**Forza della raccomandazione: B****Che cosa dicono le linee guida****ITAC 2022¹**

Nessuna raccomandazione specifica.

ASCO 2020²

Il trattamento della trombosi venosa splancnica dovrebbe essere deciso caso per caso sulla base dei potenziali benefici e rischi (tipo di raccomandazione; consenso informale; qualità evidenza insufficiente; forza della raccomandazione moderata).

ASH 2021³

Anticoagulazione a breve termine (3-6 mesi) o osservazione (raccomandazione condizionale; certezza nell'evidenza degli effetti molto bassa).

NCCN 2022⁴Acuto (sintomi/segni \leq 8 settimane):

- se l'anticoagulazione non è controindicata: anticoagulante, intervento chirurgico in caso di infarto intestinale, considerare la trombolisi farmacomeccanica mediante catetere \pm TIPS (categoria 2A)
- se l'anticoagulazione è controindicata: valutazione chirurgica, intervento chirurgico in caso di infarto intestinale, rivalutare la controindicazione regolarmente alla terapia anticoagulante (categoria 2A). Cronico (sintomi/segni $>$ 8 settimane)
- Valutazione gastrointestinale, beta-blocco, considerare la legatura delle varici esofagee, considerare l'anticoagulazione se non ci sono controindicazioni (categoria 2A).

AIOM 2021⁵

Nei pazienti oncologici con trombosi venosa splancnica acuta il trattamento anticoagulante per 3-6 mesi può essere preso in considerazione (qualità globale delle prove bassa; forza della raccomandazione condizionata a favore).

Bibliografia delle linee guida

¹ Farge D, Frere C, Connors JM, Khorana AA, Kakkar A, Ay C, Muñoz A, Brenner B, Prata PH, Brilhante D, Antic D, Casais P, Guillermo Esposito MC, Ikezoe T, Abutalib SA, Meillon-Garcia LA, Bounameaux H, Pabinger I, Douketis J, the International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncol.* 2022; 23: e334-e347

² Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JI, Wong SL, Balaban EP, Flowers CR, Francis CW, Gates LE, Kakkar AK, Levine MN, Liebman HA, Tempero MA, Lyman GH, Falanga A. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2020; 38: 496-520.

³ Lyman GH, Carrier M, Ay C, Di Nisio M, Hicks LK, Khorana AA, Leavitt AD, Lee, AYY, Macbeth F, Morgan RL, Noble S, Sexton EA, Stenehjem D, Wiercioch W, Kahale LA, Alonso-Coello P. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv* 2021; 5(4): 927-74.

⁴ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease. Version 1-2022 – March 11, 2022. Disponibile online: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1423>.

⁵ Linee Guida AIOM Tromboembolismo Venoso Nei Pazienti con Tumori Solidi. Edizione 2021. Disponibile online: https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2021/11/LG_227_TEV_Tumori_Solidi_agg2021.pdf.

Sintesi delle evidenze disponibili in letteratura

Il riscontro di trombosi venosa splancnica può essere incidentale, nel corso di esami strumentali per altre indicazioni oppure diagnosticata per comparsa di sintomi (1).

Fattori di rischio per la trombosi venosa splancnica nella popolazione affetta da patologia oncologica sono: chirurgia



addominale recente, massa addominale, pancreatite, cirrosi epatica, terapia ormonale, neoplasie ematologiche associate più frequentemente alla mutazione JAK2 V617F.

La presenza di trombosi venosa splancnica in pazienti con cancro al fegato e al pancreas è associata a una ridotta sopravvivenza (2).

La trombosi venosa splancnica non trattata presenta un tasso di recidive fino al 29%; in un recente studio prospettico di coorte su 604 pazienti (3), nei quali 177 presentavano una diagnosi di trombosi venosa splancnica incidentale, la terapia anticoagulante era associata alla riduzione delle complicanze tromboemboliche senza aumento del rischio di emorragie maggiori.

In un altro studio osservazionale internazionale (4), sono state valutate le recidive tromboemboliche e le emorragie durante il trattamento anticoagulante in 202 pazienti con trombosi venosa splancnica sintomatica e in 309 con trombosi venosa splancnica incidentale: rispetto ai pazienti con trombosi venosa splancnica sintomatica, quelli con trombosi venosa splancnica incidentale avevano un rischio di recidiva tromboembolica simile, ma un rischio emorragico aumentato.

La generalizzazione di questi risultati all'intera popolazione di pazienti oncologici è resa difficile dal numero esiguo dei pazienti, dall'eterogeneità dei trattamenti e dalla durata degli stessi. In pazienti che presentino varici esofagee o piastrinopenia secondaria all'ipersplenismo, questi fattori di rischio per emorragia vanno bilanciati con i fattori di rischio per estensione o recidiva di tromboembolismo venoso (5).

Si può concludere che la terapia anticoagulante sia raccomandata in tutti i pazienti che presentino trombosi venosa splancnica sintomatica acuta, iniziando con un'eparina a basso peso molecolare o eparina non frazionata, per poi proseguire con i dicumarolici, prescrivibili nella maggior parte dei casi (5), anche se la monoterapia con un'eparina a basso peso molecolare è preferibile nel paziente oncologico, per una durata di 3-6 mesi.

Al momento non sono disponibili dati sulla terapia a lungo termine e studi per stabilire efficacia e sicurezza dei DOAC in questa popolazione (6-7).

I dati sui DOAC sono derivati da un registro di pazienti con tromboembolismo venoso della Mayo Clinic (8) e dallo studio randomizzato ADAM VTE (9). Il primo studio ha arruolato 48 pazienti con trombosi venosa splancnica, 26 dei quali erano stati trattati con DOAC e il 54% aveva un tumore maligno sottostante: le incidenze di recidiva tromboembolica e di emorragia erano simili tra questi pazienti e altri pazienti che erano stati trattati con enoxaparina (n=22). Tutte le recidive si sono verificate in pazienti con tumori sottostanti. Risultati simili sono stati trovati nello studio ADAM VTE, che ha arruolato 39 pazienti con trombosi venosa splancnica (8,2% apixaban, 18,2% dalteparina) (9).

Bibliografia delle evidenze

1. Bozas G, Ramasamy S, Avery G, Maraveyas A. Unsuspected visceral venous thrombosis, in patients with cancer of the gastrointestinal system. *Thromb Res.* 2012;130(4): 682-4.
2. Søgaard KK, Farkas DK, Pedersen L, Sørensen HT. Splanchnic venous thrombosis is a marker of cancer and a prognostic factor for cancer survival. *Blood* 2015; 126(8): 957-63.
3. Riva N, Ageno W, Schulman S, Beyer-Westendorf J, Duce R, Malato A, Santoro R, Poli D, Verhamme P, Martinelli I, Kamphuisen P, Dentali F, for the International Registry on Splanchnic Vein Thrombosis (IRSVT) study group. Clinical history and antithrombotic treatment of incidentally detected splanchnic vein thrombosis: a multicentre, international prospective registry. *Lancet Haematol.* 2016; 3(6): e267- 75.
4. Tufano A, Ageno W, Di Micco P, Niglio A, Rosa V, Ballaz A, Braester A, Rubio CM, Isern V, Imbalzano E, Monreal M, for the RIETE Investigators. Outcomes during anticoagulation in patients with symptomatic vs. incidental splanchnic vein thrombosis. *Thromb Res.* 2018; 164: 69-74.
5. de Franchis R, Baveno V. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol.* 2010; 53(2010): 762-8.
6. Riva N, Donadini MP, Dentali F, Squizzato A, Ageno W. Clinical approach to splanchnic vein thrombosis: risk factors and treatment. *Thromb Res.* 2012; 130(1): S1-3.
7. Di Nisio M, Valeriani E, Riva N, Schulman S, Beyer-Westendorf J, Ageno W. Anticoagulant therapy for splanchnic vein thrombosis: ISTH SSC Subcommittee Control of Anticoagulation. *J Thromb Haemost.* 2020; 18: 1562-8.
8. Janczak DT, Mimier MK, McBane RD, Kamath PS, Simmons BS, Bott-Kitslaar DM, Lenz CJ, Vargas ER, Hodge DO, Wysokinski WE. Rivaroxaban and apixaban for initial treatment of acute venous thromboembolism of atypical location. *Mayo Clin Proc.* 2018; 93: 40-47.
9. McBane RD, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, Zemla T, Ashrani A, Tafur A, Perepu U, Anderson D, Gundabolu K, Kuzma C, Botero JP, Leon Ferre RA, Henkin S, Lenz CJ, Houghton DE, Vishnu P, Loprinzi CL. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: the ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost* 2020; 18(2): 411-21.

**Quesito 7.****Quale è la terapia della trombosi venosa profonda e/o embolia polmonare nei pazienti con neoplasia cerebrale primitiva o con metastasi cerebrali?**

7.1 In pazienti con neoplasia cerebrale primitiva o con metastasi cerebrali e tromboembolismo venoso il trattamento anticoagulante può essere preso in considerazione nei casi senza evidenza di sanguinamento in atto.

Possono essere utilizzati sia i DOAC sia le EBPM.

Livello della prova: IV

Forza della raccomandazione: B

Che cosa dicono le linee guida**ITAC 2022¹**

Per il trattamento del tromboembolismo venoso accertato in pazienti con neoplasia cerebrale possono essere utilizzate le eparine a basso peso molecolare (EBPM) o gli anticoagulanti orali diretti (DOAC) (grado 2A).

ASCO 2020²

L'anticoagulazione dovrebbe essere fatta come descritto per altri pazienti con cancro, sebbene permanga incertezza sulla scelta dei farmaci e sulla selezione dei pazienti che hanno maggiori probabilità di trarne beneficio (tipo: consenso informale; qualità dell'evidenza: bassa; forza della raccomandazione: moderata).

ASH 2021³

Nessuna raccomandazione specifica.

NCCN 2022⁴

Nessuna raccomandazione specifica.

AIOM 2021⁵

Nei pazienti oncologici con tromboembolismo venoso e tumore cerebrale primitivo o metastasi cerebrali il trattamento anticoagulante può essere preso in considerazione nei casi senza evidenza di emorragia in atto (qualità globale delle prove bassa; forza della raccomandazione a favore).

Bibliografia delle linee guida

¹ Farge D, Frere C, Connors JM, Khorana AA, Kakkar A, Ay C, Muñoz A, Brenner B, Prata PH, Brillhante D, Antic D, Casais P, Guillermo Esposito MC, Ikezoe T, Abutalib SA, Meillon-Garcia LA, Bounameaux H, Pabinger I, Douketis J, the International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncol*. 2022; 23: e334-e347

² Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JI, Wong SL, Balaban EP, Flowers CR, Francis CW, Gates LE, Kakkar AK, Levine MN, Liebman HA, Tempero MA, Lyman GH, Falanga A. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2020; 38: 496-520.

³ Lyman GH, Carrier M, Ay C, Di Nisio M, Hicks LK, Khorana AA, Leavitt AD, Lee, AYY, Macbeth F, Morgan RL, Noble S, Sexton EA, Stenehjem D, Wiercioch W, Kahale LA, Alonso-Coello P. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv* 2021; 5(4): 927-74.

⁴ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease. Version 1-2022 - March 11, 2022. Disponibile online: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1423>.

⁵ Linee Guida AIOM Tromboembolismo Venoso Nei Pazienti con Tumori Solidi. Edizione 2021. Disponibile online: https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2021/11/LG_227_TEV_Tumori_Solidi_agg2021.pdf.

Sintesi delle evidenze disponibili in letteratura

I pazienti con neoplasia cerebrale primitiva o metastatica rappresentano un problema per i medici, che temono l'insorgenza di emorragie intracraniche con anticoagulanti. In una metanalisi di nove studi retrospettivi, il rischio di emorragia intracranica era 2 volte superiore nei pazienti anticoagulati rispetto a quelli non anticoagulati e più di 3 volte superiore nei pazienti con glioma, mentre per i pazienti con metastasi cerebrali l'anticoagulazione non era associata a un aumentato rischio di emorragia cerebrale (1). Una metanalisi più recente ha confermato un aumento del rischio di emorragia cerebrale (OR 3,66, IC 95% 1,84-7,29) nei pazienti con glioma che erano trattati con



anticoagulanti per tromboembolismo venoso (29). Sono disponibili dati limitati sulla sicurezza dei DOAC nei pazienti con neoplasia cerebrale. Purtroppo, nello studio Hokusai-VTE Cancer e nello studio SELECT-D, sono stati inclusi pochi pazienti con neoplasia cerebrale (3,4), mentre nello studio Caravaggio questi pazienti non sono stati inclusi (5). In uno studio di coorte retrospettivo, l'incidenza cumulativa di emorragia cerebrale è stata valutata in 125 pazienti con tumori cerebrali primitivi e metastatici in terapia anticoagulante. L'incidenza di emorragie maggiori è stata del 26% nel gruppo EBPM contro il 9,6% nel gruppo DOAC ($p = 0,03$). L'incidenza di emorragie cerebrali è stata del 15% nel gruppo EBPM contro il 5,8% nel gruppo DOAC ($p = 0,09$) (6). Questi risultati e i risultati di altri studi di coorte retrospettivi mostrano che l'uso dei DOAC in pazienti con tumori cerebrali è sicuro ed efficace quanto le EBPM.

In questi pazienti è importante considerare il rapporto costo beneficio e adeguare la dose dell'anticoagulante in caso di segni di emorragia alla RMN o di piastrinopenia per cause legate al trattamento oncologico (7).

Bibliografia delle evidenze

1. Zwicker JI, Karp Leaf R, Carrier M. A meta-analysis of intracranial hemorrhage in patients with brain tumors receiving therapeutic anticoagulation. *J. Thromb. Haemost.* 2016; 14: 1736-40.
2. Porfidia A, Giordano M, Sturiale CL, D'Arrigo S, Donadini MP, Olivi A, Ageno W, Pola R. Risk of intracranial bleeding in patients with primary brain cancer receiving therapeutic anticoagulation for venous thromboembolism: A meta-analysis. *Brain Behav.* 2020; 10: e01638.
3. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, Grosso MA, Kakkar AK, Kovacs MJ, Mercuri MF, Meyer G, Segers A, Shi M, Wang TF, Zhang G, Zwicker JI, Weitz JI, Büller HR, Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018; 378: 615-24.
4. Young AM, Marshall A, Thirlwal LJ, Chapman O, Lokare A, Hill C, Hale D, Dunn JA, Lyman GH, Hutchinson C, MacCallum P, Kakkar A, Hobbs R, Petrou S, Dale J, Poole CJ, Maraveyas A, Levine M. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight eparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018; 36: 2017-23.
5. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman MV, Connors JM, Cohen A, Bauersachs R, Brenner B, Torbicki A, Sueiro MR, Lambert C, Gussoni G, Campanini M, Fontanella A, Vescovo G, Verso M, for the Caravaggio Investigators. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med* 2020; 382: 1599-607.
6. Swartz AW, Drappatz J. Safety of Direct Oral Anticoagulants in Central Nervous System Malignancies. *Oncologist* 2021; 26: 427-32.
7. Roth P, Pace A, Le Rhun E, Weller M, Ay C, Cohen-Jonathan Moyal E, Coomans M, Giusti R, Jordan K, Nishikawa R, Winkler F, Hongl JT, Rudà R, Villà S, Taphoorn MJB, Wick W, Preusser M, on behalf of the EANO Executive Board, ESMO Guidelines Committee. Neurological and vascular complications of primary and secondary brain tumours: EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for prophylaxis, diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021; 32(2): 171-82.

**Quesito 8.****Quale è la terapia della trombosi venosa superficiale nei pazienti oncologici?****8.1 Trombosi venosa superficiale degli arti superiori (vene mediana, basilica e/o cefalica)**

- Se la trombosi è su catetere e il catetere non è più in uso, è indicata la sua rimozione.
- E' indicato altresì l'utilizzo di terapia sintomatica come impacchi caldo-umidi, posizione dell'arto in scarico e FANS e monitorare l'eventuale progressione della trombosi venosa superficiale.
- Se vi è progressione, è indicata la terapia anticoagulante con Fondaparinux 2,5 mg al giorno oppure Rivaroxaban 10 mg al giorno (quest'ultimo off-label).
- Considerare dall'inizio anticoagulazione piena, se la trombosi venosa superficiale è estesa sino a < 3 cm dalla vena ascellare.

Trombosi venosa superficiale degli arti inferiori (coinvolgente la vena grande safena o la vena piccola safena).

- Anticoagulazione con Fondaparinux 2,5 mg al giorno oppure Rivaroxaban 10 mg al giorno (quest'ultimo off-label) per almeno 45 giorni, se la trombosi venosa superficiale è estesa per più di 5 cm di lunghezza o se è estesa sopra il ginocchio.
- Anticoagulazione piena per almeno 3 mesi, se la trombosi venosa superficiale è estesa a meno di 3 cm dalla giunzione safeno-femorale.
- Considerare anticoagulazione con Fondaparinux 2,5 mg al giorno oppure Rivaroxaban 10 mg al giorno (quest'ultimo off-label) per almeno 45 giorni, se la trombosi venosa superficiale è estesa per meno di 5 cm di lunghezza oppure è sotto il ginocchio; in alternativa, ripetere l'ecocolorDoppler a 7-10 giorni e, solo se è documentata progressione, considerare anticoagulazione con Fondaparinux 2,5 mg al giorno oppure Rivaroxaban 10 mg al giorno (quest'ultimo off-label).

Livello della prova: IV

Forza della raccomandazione: B

Che cosa dicono le linee guida**ITAC 2022¹**

Nessuna raccomandazione specifica.

ASCO 2020²

Nessuna raccomandazione specifica.

ASH 2021³

Nessuna raccomandazione specifica.

NCCN 2022⁴

Le indicazioni al trattamento di pazienti con trombosi venosa superficiale (TVS) e cancro sono così suddivise:

- TVS degli arti superiori (vene mediana, basilica e/o cefalica); se la TVS è su catetere ed il catetere non è più in uso, è indicata la sua rimozione. E' indicato altresì l'utilizzo di terapia sintomatica come impacchi caldo-umidi, posizione dell'arto in scarico e FANS e monitorare l'eventuale progressione della TVS. Se vi è progressione, è indicata la terapia anticoagulante con Fondaparinux 2,5 mg al giorno oppure Rivaroxaban 10 mg al giorno. Considerare dall'inizio anticoagulazione piena, se la TVS è estesa sino a < 3 cm dalla vena ascellare (classe raccomandazione 2A).
- TVS degli arti inferiori (coinvolgente vena grande o piccola safena): anticoagulazione con Fondaparinux 2,5 mg al giorno oppure Rivaroxaban 10 mg al giorno per almeno 6 settimane se TVS è estesa per > 5 cm di lunghezza o se è estesa sopra il ginocchio; anticoagulazione piena per almeno 3 mesi, se la TVS è estesa a < 3 cm dalla giunzione safeno-femorale; considerare di ripetere l'ecocolorDoppler a 7-10 giorni, se la TVS è estesa per meno di 5 cm di lunghezza oppure sotto il ginocchio: se documentata progressione considerare anticoagulazione con Fondaparinux 2,5 mg al giorno oppure Rivaroxaban 10 mg al giorno (classe di raccomandazione 2A).

AIOM 2021⁵

Nessuna raccomandazione specifica.



Bibliografia delle linee guida

- ¹ Farge D, Frere C, Connors JM, Khorana AA, Kakkar A, Ay C, Muñoz A, Brenner B, Prata PH, Brilhante D, Antic D, Casais P, Guillermo Esposito MC, Ikezoe T, Abutalib SA, Meillon-Garcia LA, Bounameaux H, Pabinger I, Douketis J, the International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncol.* 2022; 23: e334-e347
- ² Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JI, Wong SL, Balaban EP, Flowers CR, Francis CW, Gates LE, Kakkar AK, Levine MN, Liebman HA, Tempero MA, Lyman GH, Falanga A. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2020; 38: 496-520.
- ³ Lyman GH, Carrier M, Ay C, Di Nisio M, Hicks LK, Khorana AA, Leavitt AD, Lee, AYY, Macbeth F, Morgan RL, Noble S, Sexton EA, Stenehjem D, Wiercioch W, Kahale LA, Alonso-Coello P. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv* 2021; 5(4): 927-74.
- ⁴ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease. Version 1-2022 – March 11, 2022. Disponibile online: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1423>.
- ⁵ Linee Guida AIOM Tromboembolismo Venoso Nei Pazienti con Tumori Solidi. Edizione 2021. Disponibile online: https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2021/11/LG_227_TEV_Tumori_Solidi_agg2021.pdf.

Sintesi delle evidenze disponibili in letteratura

In pazienti affetti trombosi venosa superficiale è indicata la terapia con Fondaparinux 2,5 mg per 45 giorni (1). Nello studio SURPRISE Rivaroxaban si è dimostrato non inferiore rispetto a Fondaparinux nel prevenire le complicanze delle trombosi venose superficiali (ricidiva o progressione di trombosi venosa superficiale, trombosi venosa profonda, embolia polmonare) in pazienti considerati ad alto rischio, compresi pazienti con diagnosi di neoplasia maligna. Anche con Rivaroxaban è adeguato un trattamento complessivo di 45 giorni (2). Attualmente non vi sono dati per prolungare il trattamento oltre i 45 giorni in pazienti con neoplasia maligna. Va specificato che la terapia anticoagulante sopra riportata è risultata efficace su un numero limitato di pazienti con cancro.

Bibliografia delle evidenze

1. Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, Bauersachs, RM, Boda Z, Brenner B, Laporte S, Matyas, L, Middeldorp S, Sokurenko G, Leizorovicz A, for the CALISTO Study Group. *N Engl J Med.* 2010; 363(13): 1222-32.
2. Beyer-Westendorf J, Schellong SM, Gerlach H, Rabe E, Weitz JI, Jersemann K, Sahin K, Bauersachs R, SURPRISE Investigators. Prevention of thromboembolic complications in patients with superficial-vein thrombosis given rivaroxaban or fondaparinux: the open-label, randomised, non-inferiority SURPRISE phase 3b trial. *Lancet Haematol.* 2017; 4(3): e105-e113.



ALLEGATO METODOLOGICO

Quesito 1.

- Nei pazienti oncologici ambulatoriali in terapia antineoplastica la profilassi antitrombotica deve essere considerata e con quale farmaco?
- Quale “score” utilizzare nei pazienti con patologia neoplastica attiva per valutare il rischio tromboembolico?
- Come comportarsi con i pazienti oncologici in terapia antiaggregante piastrinica nei confronti dell’inserimento di terapia anticoagulante?

Ricerca degli articoli scientifici, sulla base del seguente PICO (Popolazione; Intervento; Confronto; Outcome):

P	<ul style="list-style-type: none"> ● Pazienti oncologici ambulatoriali che sono sottoposti a chemioterapia o altre terapie antineoplastiche
I	<ul style="list-style-type: none"> ● Eparina a basso peso molecolare (EBPM) ● Anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC)
C	<ul style="list-style-type: none"> ● Placebo o assenza di trattamento profilattico o altro trattamento farmacologico diverso dall’intervento.
O	<p><u>Primario:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Incidenza di tromboembolismo venoso, trombosi venosa profonda, embolia polmonare. ● Mortalità. <p><u>Secondario:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Emorragie (maggiori, minori, clinicamente rilevanti).

Classificazione degli articoli per la definizione dei “Livelli di prova”:

Revisioni sistematiche e Meta-analisi	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mulder FI et al. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. <i>Haematologica</i> 2019; 104: 1277-87. 2. Frere C et al. Primary Thromboprophylaxis in Ambulatory Pancreatic Cancer Patients Receiving Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Cancers</i> 2020; 12: 2028. 3. Becattini C et al. Updated meta-analysis on prevention of venous thromboembolism in ambulatory cancer patients. <i>Haematologica</i> 2020; 105: 838-48.
---------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



RCT	<ol style="list-style-type: none"> Carrier M et al, for the AVERT Investigators. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. N. Engl. J. Med. 2019; 380: 711-9. Khorana AA et al, for the CASSINI Investigators. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. N. Engl. J. Med. 2019; 380: 720-8.
Studi osservazionali	<ol style="list-style-type: none"> Khorana AA et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. Blood 2008; 111: 4902-7. Mansfield AS et al. Predictors of active cancer thromboembolic outcomes: validation of the Khorana score among patients with lung cancer. J Thromb Haemost. 2016; 14: 1773-8. Kruger S et al. Incidence, outcome and risk stratification tools for venous thromboembolism in advanced pancreatic cancer. A retrospective cohort study. Thromb. Res. 2017; 157: 9-15. van Es N et al. The Khorana score for the prediction of venous thromboembolism in patients with pancreatic cancer. Thromb. Res. 2017; 150: 30-2. van Es N et al. Comparison of risk prediction scores for venous thromboembolism in cancer patients: A prospective cohort study. Haematologica 2017; 102: 1494-501. Palumbo A et al, International Myeloma Working Group. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. Leukemia 2008; 22: 414-23.

Quesito 2.

Nei pazienti oncologici con un episodio di tromboembolismo venoso acuto vi è indicazione alla terapia anticoagulante oltre i primi 3-6 mesi?

Ricerca degli articoli scientifici, sulla base del seguente PICO (Popolazione; Intervento; Confronto; Outcome):

P	<ul style="list-style-type: none"> ● Pazienti oncologici con un episodio di tromboembolismo venoso acuto già trattati con anticoagulante per 3-6 mesi
I	<ul style="list-style-type: none"> ● EBPM ● DOAC
C	<ul style="list-style-type: none"> ● Placebo o altro trattamento farmacologico diverso dall'intervento
O	<p><u>Primario:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Incidenza di recidiva di tromboembolismo venoso (TEV), trombosi venosa profonda (TVP), embolia polmonare ● Mortalità <p><u>Secondario:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Emorragie (maggiori, clinicamente rilevanti, minori).

Classificazione degli articoli per la definizione dei "Livelli di prova":



Revisioni sistematiche	1. Mulder FI, Bosch FTM, Young AM, Marshall A, McBane RD, Zemla TJ, Carrier M, Kamphuisen PW, Bossuyt PMM, Büller HR, Weitz JI, Middeldorp S, van Es N. Direct oral anticoagulants for cancer-associated venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. <i>Blood</i> . 2020; 136(12): 1433-41.
RCT	2. Raskob GE et al, Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. <i>N Engl J Med</i> 2018; 378: 615-24. 3. Young AM, Marshall A, Thirlwal IJ, Chapman O, Lokare A, Hill C, Hale D, Dunn JA, Lyman GH, Hutchinson C, MacCallum P, Kakkar A, Hobbs R, Petrou S, Dale J, Poole CJ, Maraveyas A, Levine M. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight eparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). <i>J Clin Oncol</i> 2018; 36: 2017-23. 4. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman MV, Connors JM, Cohen A, Bauersachs R, Brenner B, Torbicki A, Sueiro MR, Lambert C, Gussoni G, Campanini M, Fontanella A, Vescovo G, Verso M, for the Caravaggio Investigators. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. <i>N Engl J Med</i> 2020; 382: 1599-607. 5. McBane RD, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, Zemla T, Ashrani A, Tafur A, Perepu U, Anderson D, Gundabolu K, Kuzma C, Botero JP, Leon Ferre RA, Henkin S, Lenz CJ, Houghton DE, Vishnu P, Loprinzi CL. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: the ADAM VTE trial. <i>J Thromb Haemost</i> 2020; 18(2): 411-21.
Studi osservazionali	1. Francis CW et al. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: The DALTECAN study. <i>J Thromb Haemost</i> 2015; 13(6): 1028-35. 2. Jara-Palomares L et al. Tinzaparin in cancer associated thrombosis beyond 6 months: TiCAT study. <i>Thromb Res</i> 2017; 157: 90-6.

Quesito 3.

E' indicata la terapia dell'embolia polmonare incidentale nei pazienti oncologici?

Ricerca degli articoli scientifici, sulla base del seguente PICO (Popolazione; Intervento; Confronto; Outcome):

P	<ul style="list-style-type: none"> Pazienti oncologici con diagnosi di embolia polmonare incidentale
I	<ul style="list-style-type: none"> Eparina a basso peso molecolare (EBPM) DOAC
C	<ul style="list-style-type: none"> Placebo o altro trattamento farmacologico diverso dall'intervento
O	<p><u>Primario:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Incidenza di tromboembolismo venoso, trombosi venosa profonda, embolia polmonare. Mortalità. <p><u>Secondario:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Sanguinamenti (maggiori, minori, clinicamente rilevanti).

Classificazione degli articoli per la definizione dei "Livelli di prova":

Revisioni sistematiche e Meta-analisi	1. Mulder FI et al. Direct oral anticoagulants for cancer-associated venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. <i>Blood</i> . 2020; 136(12): 1433-41. 2. Caiano L, Carrier M, Marshall A, Young AM, Ageno W, Delluc A, Wang T-F. Outcomes among patients with cancer and incidental or symptomatic venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. <i>J Thromb Haemost</i> : 2021; 19(10): 2468-79.
---------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



RCT	<ol style="list-style-type: none"> Mulder FI et al. Clinical implications of incidental venous thromboembolism in patients. Eur Resp J. 2020; 55: 1901697. Young AM et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight eparina in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). J Clin Oncol 2018; 36: 2017-23. Giustozzi M et al. Clinical characteristics and outcomes of incidental venous thromboembolism in cancer patients: Insights from the Caravaggio study. J Thromb Haemost. 2021 Nov;19(11):2751-9. Planquette B et al, CASTA DIVA Trial Investigator. Rivaroxaban versus dalteparin in cancer-associated thromboembolism: a randomized trial. Chest 2022; 161(3): 781-90.
Studi osservazionali	<ol style="list-style-type: none"> van der Hulle T et al. Risk of recurrent venous thromboembolism and major hemorrhage in cancer-associated incidental pulmonary embolism among treated and untreated patients: A pooled analysis of 926 patients. J Thromb Haemost. 2016; 14(1): 105-13. Kraaijpoel N et al, UPE investigators. Treatment and long-term clinical outcomes of incidental pulmonary embolism in patients with cancer: An international prospective cohort study. J Clin Oncol. 2019; 37(20): 1713-20.

Quesito 4.

- Nei pazienti portatori di catetere venoso centrale (CVC) è indicata una profilassi antitrombotica?
- Nei pazienti oncologici con trombosi correlata a catetere è indicata la terapia anticoagulante? E con che durata?
- Quando rimuovere il catetere nei pazienti oncologici con trombosi correlata al catetere?
- Nei pazienti oncologici con trombosi correlata a catetere è indicata la terapia anticoagulante con anticoagulanti orali diretti (DOAC)?

Ricerca degli articoli scientifici, sulla base del seguente PICO (Popolazione; Intervento; Confronto; Outcome):

P	<ul style="list-style-type: none"> ● Pazienti oncologici portatori di catetere venoso centrale ● Pazienti oncologici portatori di catetere venoso centrale e trombosi correlata al catetere
I	<ul style="list-style-type: none"> ● Eparina a basso peso molecolare (EBPM) ● DOAC
C	<ul style="list-style-type: none"> ● Placebo o altro trattamento farmacologico diverso dall'intervento
O	<p><u>Primario:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Incidenza di tromboembolismo venoso, trombosi venosa profonda, embolia polmonare ● Mortalità <p><u>Secondario:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Sanguinamenti (maggiori, minori, clinicamente rilevanti)

Classificazione degli articoli per la definizione dei "Livelli di prova":

Revisioni sistematiche e Meta-analisi	<ol style="list-style-type: none"> D'Ambrosio L et al. Anticoagulation for central venous catheters in patients with cancer. N Engl J Med. 2014; 371: 1362-3. Akl EA et al. Thromboprophylaxis for patients with cancer and central venous catheters: a systematic review and a meta-analysis. Cancer. 2008; 112(11): 2483-92. Akl EA et al. Anticoagulation for people with cancer and central venous catheters. Cochrane Database Syst Rev. 2014; (10): CD006468. Chan A et al. Systemic anticoagulant prophylaxis for central catheter-associated venous thrombosis in cancer patients. Ann Pharmacother. 2007; 41(4): 635-41 Chaukiyal P et al. Thromboprophylaxis in cancer patients with central venous catheters. A systematic review and meta-analysis. Thromb Haemost. 2008; 99(1): 38-43. Kahale LA et al. Anticoagulation for people with cancer and central venous catheters. Cochrane Database Syst Rev. 2018; (6): CD006468. Klerk CP et al. Thrombosis prophylaxis in patient populations with a central venous catheter: a systematic review. Arch Intern Med. 2003; 163(16): 1913-21.
---------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



RCT	<ol style="list-style-type: none"> 8. Fearonce G et al. Peripherally inserted central venous catheters and central venous catheters in burn patients: a comparative review. <i>J Burn Care Res.</i> 2010; 31(1): 31-5. 9. Baumann Kreuziger L et al. Systematic review of anticoagulant treatment of catheter-related thrombosis. <i>Thromb Res.</i> 2015; 136(6): 1103-9. 1. Bern MM et al. Very low doses of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters. A randomised prospective trial. <i>Ann Intern Med.</i> 1990; 112: 423-8. 2. De Cicco M et al. Early and short-term acenocumarine or dalteparin for the prevention of central vein catheter-related thrombosis in cancer patients: a randomized controlled study based on serial venographies. <i>Ann Oncol.</i> 2009; 20(12): 1936-42. 3. Karthaus M et al. Dalteparin for prevention of catheter-related complications in cancer patients with central venous catheters: final results of a double-blind, placebo-controlled phase III trial. <i>Ann Oncol.</i> 2006; 17(2): 289-96. 4. Verso M et al. Enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism associated with central vein catheter: a double-blind, placebo-controlled, randomized study in cancer patients. <i>J Clin Oncol.</i> 2005; 23(18): 4057-62. 5. Lavau-Denes S et al. Prophylaxis of catheter-related deep vein thrombosis in cancer patients with low-dose warfarin, low molecular weight heparin, or control: a randomized, controlled, phase III study. <i>Cancer Chemother Pharmacol.</i> 2013; 72(1): 65-73. 6. Niers TM et al. Prevention of catheter-related venous thrombosis with nadroparin in patients receiving chemotherapy for hematologic malignancies: a randomized, placebo-controlled study. <i>J Thromb Haemost.</i> 2007; 5(9): 1878-82.
Studi osservazionali	<ol style="list-style-type: none"> 1. Monreal M et al. Fixed-dose low-molecular-weight heparin for secondary prevention of venous thromboembolism in patients with disseminated cancer: a prospective cohort study. <i>J Thromb Haemost.</i> 2004; 2(8): 1311-5. 2. Al Raiy B et al. Peripherally inserted central venous catheters in the acute care setting: A safe alternative to high-risk short-term central venous catheters. <i>Am J Infect Control.</i> 2010; 38(2): 149-53. 3. Bonizzoli M et al. Peripherally inserted central venous catheters and central venous catheters related thrombosis in post-critical patients. <i>Intensive Care Med.</i> 2011; 37(2): 284-9. 4. Cortelezzia A et al. Central venous catheter-related complications in patients with hematological malignancies: a retrospective analysis of risk factors and prophylactic measures. <i>Leuk Lymphoma.</i> 2003; 44(9): 1495-501. 5. Gussoni G et al, for the RIETE Investigators. Three-month mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. Findings from the RIETE registry. <i>Thromb Res.</i> 2013; 131(1): 24-30. 6. Kovacs MJ et al. A pilot study of central venous catheter survival in cancer patients using low-molecular-weight heparin (dalteparin) and warfarin without catheter removal for the treatment of upper extremity deep vein thrombosis (The Catheter Study). <i>J Thromb Haemost.</i> 2007; 5(8): 1650-3. 7. Davies GA et al. A prospective study of Rivaroxaban for central venous catheter associated upper extremity deep vein thrombosis in cancer patients (Catheter 2). <i>Thromb Res.</i> 2018; 162: 88-92. 8. Baumann Kreuziger L et al. Treatment of catheter-related thrombosis in patients with hematologic malignancies: A Venous thromboEmbolism Network U.S. retrospective cohort study. <i>Thromb Res.</i> 2021; 202: 155-61. 9. Laube ES et al. Treatment of central venous catheter-associated deep venous thrombosis in cancer patients with rivaroxaban. <i>Am J Hematol.</i> 2017; 92(1): E9-E10. 10. Fan F al. Rivaroxaban in the treatment of PICC-associated upper extremity venous thrombosis. <i>Clin Ther.</i> 2017; 39(9): 1882-8. 11. Shatzel JJ et al. The efficacy and safety of a catheter removal only strategy for the treatment of PICC line thrombosis versus standard of care anticoagulation: a retrospective review. <i>J Thromb Thrombolysis.</i> 2019; 47(4): 585-9.

Quesito 5.

Come gestire la terapia anticoagulante nei pazienti oncologici con tromboembolismo venoso e piastrinopenia?

Ricerca degli articoli scientifici, sulla base del seguente PICO (Popolazione; Intervento; Confronto; Outcome)



P	<ul style="list-style-type: none"> Pazienti oncologici con tromboembolismo venoso e piastrinopenia
I	<ul style="list-style-type: none"> EBPM DOAC
C	<ul style="list-style-type: none"> Placebo o altro trattamento farmacologico diverso dall'intervento.
O	<p><u>Primario:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Incidenza di tromboembolismo venoso, trombosi venosa profonda, embolia polmonare. Mortalità. <p><u>Secondario:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Sanguinamenti (maggiori, minori, clinicamente rilevanti).

Classificazione degli articoli per la definizione dei "Livelli di prova"

Revisioni sistematiche e Meta-analisi	Nessuna
RCT	Nessuno
Studi osservazionali	Carney BJ et al, on behalf of the VENUS Network Investigators. Anticoagulation in cancer-associated thromboembolism with thrombocytopenia: a prospective, multicenter cohort study. Blood Adv 2021; 5(24): 5546-53.

Quesito 6

Nei pazienti oncologici con trombosi venosa splancnica è indicata la terapia anticoagulante?

Ricerca degli articoli scientifici, sulla base del seguente PICO (Popolazione; Intervento; Confronto; Outcome):

P	<ul style="list-style-type: none"> Pazienti oncologici con tromboembolismo venoso e piastrinopenia
I	<ul style="list-style-type: none"> EBPM DOAC
C	<ul style="list-style-type: none"> Placebo o altro trattamento farmacologico diverso dall'intervento
O	<p><u>Primario:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Incidenza di tromboembolismo venoso (TEV), trombosi venosa profonda (TVP), embolia Polmonare (EP) Mortalità <p><u>Secondario:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Sanguinamenti (maggiori, minori, clinicamente rilevanti)

Classificazione degli articoli per la definizione dei "Livelli di prova":

Revisioni sistematiche e Meta-analisi	Nessuna
RCT	Nessuno
Studi osservazionali	<ol style="list-style-type: none"> Riva N et al, for the International Registry on Splanchnic Vein Thrombosis (IRSVT) study group. Clinical history and antithrombotic treatment of incidentally detected splanchnic vein thrombosis: a multicentre, international prospective registry. Lancet Haematol. 2016; 3(6): e267-75. Tufano A et al, for the RIETE Investigators. Outcomes during anticoagulation in patients



	<p>with symptomatic vs. incidental splanchnic vein thrombosis. <i>Thromb Res.</i> 2018; 164: 69-74.</p> <p>3. Janczak DT et al. Rivaroxaban and apixaban for initial treatment of acute venous thromboembolism of atypical location. <i>Mayo Clin Proc.</i> 2018; 93: 40-7.</p> <p>4. McBane RD et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: the ADAM VTE trial. <i>J Thromb Haemost</i> 2020; 18(2): 411-21.</p>
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Quesito 7.

Quale è la terapia della trombosi venosa profonda e/o embolia polmonare nei pazienti con neoplasia cerebrale primitiva o con metastasi cerebrali?

Ricerca degli articoli scientifici, sulla base del seguente PICO (Popolazione; Intervento; Confronto; Outcome):

P	<ul style="list-style-type: none"> • Pazienti con tromboembolismo venoso e neoplasia cerebrale primitiva o metastatica
I	<ul style="list-style-type: none"> • EBPM • DOAC
C	<ul style="list-style-type: none"> • Placebo o altro trattamento farmacologico diverso dall'intervento
O	<p><u>Primario:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Incidenza di tromboembolismo venoso, trombosi venosa profonda, embolia polmonare. • Mortalità <p><u>Secondario:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sanguinamenti (maggiori, minori, clinicamente rilevanti).

Classificazione degli articoli per la definizione dei "Livelli di prova":

Revisioni sistematiche e Meta-analisi	<ol style="list-style-type: none"> 1. Zwicker JJ et al. A meta-analysis of intracranial hemorrhage in patients with brain tumors receiving therapeutic anticoagulation. <i>J. Thromb. Haemost.</i> 2016; 14: 1736-40. 2. Porfida A et al. Risk of intracranial bleeding in patients with primary brain cancer receiving therapeutic anticoagulation for venous thromboembolism: A meta-analysis. <i>Brain Behav.</i> 2020; 10: e01638.
RCT	Nessuno
Studi osservazionali	Swartz AW et al. Safety of Direct Oral Anticoagulants in Central Nervous System Malignancies. <i>Oncologist</i> 2021; 26: 427-32.

Quesito 8.

Quale è la terapia della trombosi venosa superficiale nei pazienti oncologici?

Ricerca degli articoli scientifici, sulla base del seguente PICO (Popolazione; Intervento; Confronto; Outcome):

P	<ul style="list-style-type: none"> • Pazienti oncologici con trombosi venosa superficiale degli arti inferiori • Pazienti oncologici con trombosi venosa superficiale degli arti superiori
I	<ul style="list-style-type: none"> • EBPM • DOAC
C	<ul style="list-style-type: none"> • Placebo o altro trattamento farmacologico diverso dall'intervento
O	<p><u>Primario:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Incidenza di tromboembolismo venoso, trombosi venosa profonda, embolia polmonare. • Mortalità <p><u>Secondario:</u></p>



- | | |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <ul style="list-style-type: none">• Sanguinamenti (maggiori, minori, clinicamente rilevanti) |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Classificazione degli articoli per la definizione dei "Livelli di prova":

Revisioni sistematiche e Meta-analisi	Nessuna
RCT	Beyer-Westendorf J et al, SURPRISE Investigators. Prevention of thromboembolic complications in patients with superficial-vein thrombosis given rivaroxaban or fondaparinux: the open-label, randomised, non-inferiority SURPRISE phase 3b trial. Lancet Haematol. 2017; 4(3): e105-e113.
Studi osservazionali	Nessuno



INDICATORI DI MONITORAGGIO

Al fine di monitorare l'aderenza alle linee di indirizzo proposte dal presente documento, il Gruppo di Lavoro, con il supporto della Rete Oncologica Veneta (ROV) e dalla Rete Ematologica Veneta (REV), ha identificato degli indicatori da monitorare periodicamente.

1. Trattamento del TEV in profilassi

L'indicatore individuato per il monitoraggio del trattamento del TEV in profilassi, si propone di identificare il numero e la percentuale di pazienti oncologici ed onco-ematologici in terapia antineoplastica ad alto rischio trombotico in trattamento di profilassi con EPBM rispetto al totale dei pazienti con DRG oncologico ed ematologico.

Tuttavia, riconosciuto che il mieloma multiplo è la neoplasia ematologica più ad alto rischio trombotico, sarà effettuato un focus sulla percentuale di pazienti affetti dalla suddetta patologia in trattamento di profilassi per il TEV. Tali dati saranno raccolti tramite lo studio "Remm Study", protocollo in fase di avvio da parte del Gruppo di Lavoro regionale sui farmaci ematologici innovativi.

2. Trattamento del TEV incidente

L'indicatore utilizzato per il monitoraggio del trattamento del TEV incidente nei pazienti oncologici ed onco-ematologici con diagnosi di TEV, è dato dal rapporto del numero di pazienti in trattamento anticoagulante e i pazienti non trattati.



Gruppo di Lavoro Trombosi associata a Cancro Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana e Istituto Oncologico Veneto (IOV).

Beniamino Zalunardo, Coordinatore
UOC Angiologia Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana (Direttore Adriana Visonà)

Paola Bigolin
Barbara Brandolin
Annachiara Gobbo
Chiara Panzavolta
UOC Angiologia Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana (Direttore Adriana Visonà)

Valentina Polo
UOC Oncologia Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana Treviso (Direttore Adolfo Favaretto)

Nicoletta La Mura
UOC Oncologia Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana Vittorio Veneto (Direttore Giovanni Vicario)

Silvia Finotto
UOC Oncologia 1 IOV Padova (Direttore Vittorina Zagonel)

Elisabetta Di Liso
Grazia Vernaci
UOC Oncologia 2 IOV Padova (Direttore Valentina Guarneri)

Selma Ahcene Djaballah
Simona Frezzini
Silvia Stragliotto
Anna Roma
UOC Oncologia 3 IOV Castelfranco (Direttore Sara Lonardi)

Validato dal Gruppo di Lavoro regionale sui farmaci per la profilassi e il trattamento del tromboembolismo

Roberta Joppi - Direzione Farmaceutico - Protetica - Dispositivi medici, Regione del Veneto (coordinatore);
Maurizio Anselmi, Cardiologia San Bonifacio - AULSS 9 Scaligera;
Giampiero Avruscio, Angiologia – AOU Padova;
Roberto Castello, Medicina A – AOUI Verona;
Stefano Corso, Chirurgia Generale – AULSS 6 Euganea;
Rossana Di Paola, Ostetricia e Ginecologia – AOUI Verona;
Maria Font Pous, Assistenza Farmaceutica Territoriale – AULSS 9 Scaligera;
Umberto Gallo, Assistenza Farmaceutica Territoriale - AULSS 6 Euganea;
Edoardo Mampreso, Neurologia, Piove di Sacco - AULSS 6 Euganea;
Anna Michela Menti, Assistenza Farmaceutica Territoriale - AULSS 8 Berica;
Pietro Olivi, Ortopedia e Traumatologia – AOUI Verona;
Pierpaolo Peruzzi, MMG - AULSS 8 Berica;
Manlio Prior, Angiologia – AOUI Verona;
Loris Roncon, Cardiologia Rovigo - AULSS 5;
Alberto Tosetto, Ematologia Vicenza - AULSS 8;
Maria Teresa Sartori, Clinica Medica I – AOU Padova;
Andrea Vianello, Fisiopatologia Respiratoria – AOU Padova;
Sabina Villalta, Medicina Interna Treviso - AULSS 2;
Adriana Visonà, Angiologia Castelfranco - AULSS 2.

Segreteria del gruppo di lavoro Regionale e supporto redazionale:

Roberta Joppi - Direzione Farmaceutico - Protetica - Dispositivi medici, Regione del Veneto;
Anna Martini - Direzione Farmaceutico - Protetica - Dispositivi medici, Regione del Veneto;
Michele Caeran, Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, UNIPD.