

# LA TERAPIA DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO NEI PAZIENTI CON NEOPLASIA MALIGNA

<b>1.</b>	<b>Introduzione ed obiettivi</b>	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>Sinossi delle raccomandazioni</b>	<b>3</b>
<b>3.</b>	<b>Pazienti con neoplasie solide e TEV (TVP, EP)</b>	<b>6</b>
3.1	Eparine e anticoagulanti orali	6
3.1.1	Terapia iniziale	6
3.1.2	Terapia a lungo termine	7
3.1.2.1	Durata ottimale	8
3.1.2.2	Terapia antitrombotica e qualità della vita	9
3.1.3	Terapia delle recidive	9
3.2	Nuovi farmaci antitrombotici	10
3.3	Trombolitici	10
3.4	Terapia chirurgica	10
3.5	Filtri cavali	11

3.6	Calze elastiche	12
3.7	Terapia domiciliare della TVP	13
4.	<b>Pazienti con neoplasie ematologiche e TEV (TVP, EP)</b>	14
4.1	Leucemie, mielomi, linfomi	14
4.2	Malattie mieloproliferative	14
5.	<b>Pazienti con trombosi correlata a CVC</b>	16
5.1	Eparine e anticoagulanti orali	16
5.2	Trombolisi	16
5.3	Rimozione del catetere venoso centrale	17
6.	<b>Pazienti con TEV acuto in corso di chemioterapia</b>	18
7.	<b>Implicazioni economiche</b>	19
8.	<b>Raccomandazioni per la ricerca</b>	20
9.	<b>Suggerimenti per la applicazione delle linee-guida</b>	21
10.	<b>Abbreviazioni</b>	22
11.	<b>Appendici</b>	23
11.1	Appendice 1: Composizione del gruppo di lavoro multidisciplinare	23
11.2	Appendice 2: Quesiti clinici	25
11.3	Appendice 3: Strategie di ricerca	27
11.4	Appendice 4: Sintesi dei risultati della ricerca bibliografica	29
11.5	Appendice 5: Revisori esterni	30
11.6	Appendice 6: Fonti di finanziamento	31
11.7	Appendice 7: Conflitti di interesse	32
11.8	Appendice 8: Livelli di evidenza e forza delle raccomandazioni	33
12	<b>Bibliografia</b>	34

**Ultima revisione 4 giugno 2007**

## 1 Introduzione ed obiettivi

La malattia tromboembolica venosa (TEV) è una complicanza frequente nei pazienti oncologici e rappresenta una importante causa di morbilità e mortalità. Studi recenti hanno infatti dimostrato che la presenza di una neoplasia maligna aumenta il rischio di trombosi di quattro-sei volte rispetto alla popolazione generale<sup>1</sup> e che la sopravvivenza dei pazienti affetti sia da cancro che da TEV è inferiore rispetto a quella di pazienti con sola neoplasia o solo TEV<sup>2</sup>.

Il trattamento ottimale del TEV nei pazienti con neoplasia maligna è quindi un problema di grande importanza clinica e si caratterizza rispetto alla popolazione generale per alcune peculiarità. Innanzitutto vi sono prove convincenti che dimostrano come in tali pazienti il trattamento antitrombotico sia meno efficace e sicuro rispetto ai pazienti senza neoplasia, in quanto si associa ad una maggiore incidenza di recidive e di complicanze emorragiche; è altresì importante sottolineare che il trattamento antitrombotico ideale dovrebbe consentire ai pazienti neoplastici una buona qualità di vita, che è già spesso compromessa specialmente quando la neoplasia è in fase avanzata<sup>3-6</sup>. A tutt'oggi inoltre esistono diverse incertezze relativamente ad alcuni aspetti peculiari della terapia antitrombotica nel paziente oncologico; basti pensare ad esempio alla durata ottimale del trattamento farmacologico, alla gestione della trombosi correlata all'impiego di cateteri venosi centrali o delle recidive di TEV, al possibile ruolo dei filtri cavali o dei nuovi farmaci antitrombotici. Un ambito di grande interesse è poi rappresentato dai pazienti oncoematologici, nei quali il trattamento del TEV è particolarmente problematico, specialmente per l'elevato rischio emorragico causato soprattutto dalla prolungata e spesso severa piastrinopenia.

Purtroppo in diversi ambiti l'efficacia e la sicurezza dei diversi metodi di terapia in questa categoria di pazienti non sono supportate da adeguate evidenze e conseguentemente nella pratica clinica esiste una notevole difformità di comportamento. La elaborazione e la divulgazione di linee guida ha quindi l'obiettivo di ottimizzare la gestione del trattamento del TEV nei pazienti con neoplasia maligna, migliorandone la qualità di vita e l'outcome clinico (riduzione delle recidive trombotiche e delle emorragie, aumento della sopravvivenza) con conseguente possibile riduzione dei costi sanitari.

La popolazione a cui queste linee guida sono rivolte include pazienti di qualsiasi età con neoplasia maligna affetti da TEV.

## 2 Sinossi delle raccomandazioni

### 2.1 La terapia del tromboembolismo venoso nei pazienti con neoplasia maligna

Forza	Raccomandazione
<b>B</b>	Nei pazienti con neoplasia maligna e TEV acuto si suggerisce l'impiego iniziale di EBPM, in quanto è altrettanto efficace rispetto alla ENF
<b>A</b>	Nei pazienti con neoplasia maligna per la profilassi secondaria a lungo termine del TEV si raccomanda l'impiego della EBPM al posto della TAO per i primi sei mesi
<b>D</b>	Nei pazienti con neoplasia maligna si suggerisce di proseguire la profilassi secondaria a lungo termine del TEV finché la neoplasia è "attiva" e/o il paziente viene sottoposto a terapia antitumorale
<b>D</b>	Nei pazienti con neoplasia maligna e recidiva di TEV durante terapia anticoagulante orale in INR terapeutico si suggerisce il passaggio ad EBPM
<b>D</b>	L'impiego delle EBPM è caratterizzato da un accettabile impatto sulla qualità di vita rispetto alla TAO nei pazienti con neoplasia maligna avanzata in terapia palliativa
	Gli studi di confronto disponibili tra i nuovi antitrombotici e AO/EBPM sono stati eseguiti nella popolazione generale e hanno incluso un numero limitato di pazienti con cancro; inoltre essi non prevedevano una analisi per sottogruppi nei pazienti neoplastici. Il GLM pertanto non è grado di esprimere una raccomandazione
<b>D</b>	Come nella popolazione generale con EP, la trombolisi non è suggerita, fatta eccezione per i casi di embolia polmonare associata ad instabilità emodinamica
<b>D</b>	Come nella popolazione generale con TVP, la trombolisi non è suggerita, fatta eccezione per i casi di gangrena venosa
<b>D</b>	Analogamente alla popolazione generale, anche nei pazienti con neoplasia maligna e TVP acuta la trombectomia non è suggerita, fatta eccezione per i casi di gangrena venosa e controindicazione alla trombolisi o trombolisi inefficace
<b>D</b>	Nei pazienti con tumori renali o delle ghiandole surrenali complicati da trombosi renali e cavali neoplastiche, si suggerisce la trombectomia in quanto fa parte della primaria strategia chirurgica per l'eradicazione del tumore stesso
<b>D</b>	Analogamente alla popolazione generale, anche nei pazienti con neoplasia maligna e EP acuta la embolectomia non è suggerita, fatta eccezione per i casi di EP massiva e controindicazione alla trombolisi o trombolisi inefficace
<b>D</b>	Nei pazienti con neoplasia maligna e TVP acuta si suggerisce di prendere in considerazione l'impiego di un filtro cavale in caso di controindicazione o complicanza della terapia anticoagulante, oppure in caso di recidiva di TEV nonostante terapia anticoagulante correttamente eseguita

**D** Nei pazienti con tumore cerebrale e TEV acuto il trattamento anticoagulante non sembra associato ad un rischio così elevato di emorragia cerebrale da giustificare l'impiego routinario di un filtro cavale

**D** Analogamente alla popolazione generale, nei pazienti con TVP e neoplasia maligna si suggerisce l'uso della elastocompressione per la prevenzione della sindrome post-flebitica

**D** Analogamente alla popolazione generale, nei pazienti con neoplasia maligna e TVP la terapia domiciliare appare altrettanto efficace e sicura rispetto a quella ospedaliera

## 2.2 Pazienti con neoplasie ematologiche e tromboembolismo venoso

**D** Nei pazienti con neoplasie oncoematologiche (linfomi leucemie mielomi) e TEV si suggerisce l'impiego di EBPM nei primi sei mesi; in particolare nei pazienti con severa piastrinopenia l'uso della EBPM appare preferibile alla TAO anche a lungo termine

**D** Nei pazienti con malattie mieloproliferative e TEV si suggerisce lo stesso trattamento raccomandato per la popolazione generale (eparina, anticoagulanti orali)

## 2.3 Pazienti con trombosi correlata a catetere venoso centrale (CVC)

**C** Nei pazienti con neoplasia maligna con trombosi CVC correlata (TVP, EP), si suggerisce l'impiego di un trattamento antitrombotico (eparina, anticoagulanti orali) a dosaggi terapeutici

**B** Nei pazienti con occlusione di CVC, si suggerisce l'instillazione locale di un trombolitico

**D** Nel caso di trombosi catetere correlata e forte sospetto di sepsi, si suggerisce la rimozione del CVC stesso; la rimozione diventa mandatoria in caso di infezione documentata

## 2.4 Pazienti con TEV acuto in corso di chemioterapia

**D** Il vantaggio di posticipare o meno la CT in corso di TEV acuto è incerto

### **3 Pazienti con neoplasie solide e TEV (TVP, EP)**

#### **3.1 Eparine ed anticoagulanti orali**

##### **3.1.1. Terapia iniziale**

Il trattamento standard del TEV in fase acuta nel paziente neoplastico non è dissimile rispetto a quello consigliato nella popolazione generale, essendo rappresentato dalla somministrazione iniziale di dosaggi terapeutici di eparina non frazionata (ENF) o eparina a basso peso molecolare (EBPM). In particolare nella fase iniziale la ENF viene somministrata per via endovenosa in un bolo iniziale di 5000-10000 UI, seguito dall'infusione continua di dosi variabili aggiustate in modo tale da ottenere un allungamento del tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) di 1.5-2.5 il valore basale, utilizzando appositi nomogrammi; le EBPM invece vengono somministrate per via sottocutanea in dosi fisse, aggiustate in base al peso corporeo, una o due volte al giorno, senza monitoraggio di laboratorio<sup>7</sup>. Ad oggi numerosi studi randomizzati e alcune metanalisi hanno dimostrato che le EBPM hanno una efficacia quanto meno sovrapponibile alla ENF e si associano ad un rischio verosimilmente minore di emorragie maggiori. Inoltre le EBPM hanno il vantaggio di una migliore maneggevolezza (somministrazione sottocutanea, non necessità di monitoraggio laboratoristico), di un rischio inferiore di determinare una piastrinopenia eparino-indotta e di consentire una terapia domiciliare<sup>8-14</sup>.

Non esistono studi condotti esclusivamente nei pazienti con cancro che abbiano confrontato la efficacia e la sicurezza delle EBPM e della ENF nel trattamento della fase acuta del TEV; tuttavia interessanti considerazioni possono essere estrapolate da importanti trials clinici randomizzati condotti nella popolazione generale, in quanto i pazienti con neoplasia maligna rappresentavano circa il 15-20 % della casistica totale arruolata (8-11).

Dalla valutazione cumulativa dei quattro studi clinici randomizzati nei quali venivano riportati separatamente i risultati nei sottogruppi dei pazienti con cancro è evidente come EBPM e ENF abbiano dimostrato una efficacia del tutto sovrapponibile nei pazienti con e senza neoplasia; sfortunatamente, non esistono dati analoghi relativi al confronto del rischio emorragico di questi due differenti regimi terapeutici<sup>6</sup> (Tabella 1).

**Risultati cumulativi delle recidive di TEV desunti da 4 ampi trials controllati randomizzati**

	n	EBPM	ENF	p
Cancro	546	9.15 %	9.16%	n.s.
Non cancro	2275	3.95%	4.23%	n.s.

Levine, N Engl J Med, 1996; Koopman, N Engl J Med, 1996; Columbus Inv, N Engl J Med, 1997; Merli, Ann Intern Med, 2001

**Tabella 1 Efficacia delle EBPM e della ENF per la terapia iniziale del TEV acuto in pazienti con e senza neoplasia.**

**B** Nei pazienti con neoplasia maligna e TEV acuto si suggerisce l'impiego iniziale di EBPM, in quanto altrettanto efficace rispetto alla ENF

### 3.1.2. Terapia a lungo termine

La terapia anticoagulante orale (TAO) rappresenta normalmente il trattamento di prevenzione secondaria a lungo termine dopo un episodio di TEV acuto; la embriatura con la TAO viene solitamente iniziata entro 24 ore dall'inizio della terapia eparinica e quest'ultima viene normalmente sospesa al raggiungimento di un INR terapeutico (range 2-3) per almeno due giorni consecutivi.

Numerose evidenze dimostrano che l'impiego della TAO nei pazienti affetti da neoplasia maligna appare più problematico rispetto ai pazienti liberi da neoplasia, per molteplici ragioni. Innanzitutto la TAO è di difficile gestione nei pazienti con tumore maligno per vari motivi; basti pensare alla frequente necessità di doverla sospendere per sopraggiunta piastrinopenia oppure per la necessità di eseguire manovre invasive, alla nota difficoltà di mantenere l'INR in range terapeutico (con conseguente aumento del rischio sia di recidive che di emorragie), alla scarsa compliance per vomito o cachessia<sup>6</sup>. Inoltre tre importanti studi hanno confrontato efficacia e sicurezza della TAO impiegata in profilassi secondaria in pazienti affetti da TEV, evidenziando che nei pazienti neoplastici la TAO è gravata da un sensibile aumento sia del rischio di recidive (da due a tre volte) che di complicanze emorragiche maggiori (da due a sette volte)<sup>15-17</sup>.

Una attraente alternativa all'impiego della TAO è l'utilizzo di EBPM nella profilassi secondaria. Ad oggi due studi clinici randomizzati hanno confrontato l'impiego a lungo termine delle EBPM e della TAO in pazienti con cancro e TEV acuto<sup>18,19</sup>.

Recentemente Lee e collaboratori hanno comparato efficacia e sicurezza di una EBPM (dalteparina) con un anticoagulante orale nella prevenzione secondaria delle recidive di TEV in pazienti neoplastici<sup>18</sup>. I pazienti con TVP oppure EP acuta sono stati randomizzati a ricevere dalteparina alla dose di 200 UI/kg die s.c. per 5-7 giorni e successivamente warfarin per 6 mesi (target INR 2,5) o solo dalteparina per 6 mesi (200 UI/kg die s.c. per 1 mese seguita da una dose giornaliera di circa 150 UI/kg die s.c. per i successivi 5 mesi). Durante il periodo di studio di 6 mesi, 27 dei 336 pazienti nel gruppo dalteparina hanno avuto recidiva di TEV, a fronte di 53 eventi su 336 pazienti nel gruppo warfarin (Hazard Ratio=0,48 p=0,002). La probabilità di recidiva a 6 mesi era del 17% nel gruppo warfarin e del 9% nel gruppo dalteparina. Non è stata trovata alcuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi per complicanze emorragiche maggiori (4% e 6% rispettivamente) o per sanguinamenti di qualunque tipo (14% e 19% rispettivamente). La mortalità a 6 mesi era rispettivamente del 39% e del 41% nel gruppo dalteparina e warfarin. In conclusione, nei pazienti neoplastici con TEV acuto la dalteparina è risultata più efficace del warfarin nel ridurre il rischio di recidive di TEV senza aumentare il rischio di sanguinamento.

1+

In un trial multicentrico 146 pazienti oncologici con TEV acuto sono stati randomizzati a ricevere enoxaparina s.c. (1,5 mg/kg die) versus warfarin (target INR 2.5), somministrati entrambi per 3 mesi (19). L'end-point primario era rappresentato dalla combinazione dei sanguinamenti maggiori e delle recidive di TEV nei tre mesi di studio. Tra i 71 pazienti valutabili randomizzati a ricevere warfarin, 15 (21,1%) hanno presentato un evento a fronte dei 7 dei 67 (10,5%) pazienti valutabili randomizzati a ricevere enoxaparina. Si sono verificati 6 decessi dovuti ad emorragia nel gruppo warfarin a fronte di nessuno nel gruppo enoxaparina. Nel gruppo warfarin sono deceduti 17 pazienti (22,7%) a fronte di 8 (11,3%) nel gruppo enoxaparina. Nessuna differenza è stata osservata in termini di progressione di malattia o di mortalità neoplasia correlata. In conclusione, nei pazienti oncologici con TEV il warfarin si è dimostrato associato ad una elevata incidenza di sanguinamenti, mentre il trattamento prolungato con enoxaparina è risultato essere almeno altrettanto efficace ma più sicuro.

1-

**A** Nei pazienti con neoplasia maligna per la profilassi secondaria a lungo termine del TEV si raccomanda l'impiego delle EBPM al posto della TAO per i primi sei mesi

### 3.1.2.1 Durata ottimale

I risultati di recenti studi prospettici di coorte (20) e di popolazione (1) dimostrano che, dopo la sospensione della TAO per un precedente episodio di TEV acuto, i pazienti con cancro hanno un rischio di recidiva trombotica più che doppio rispetto ai pazienti liberi da neoplasia; la presenza di malattia neoplastica rappresenta dunque un importante fattore di rischio di recidiva.

Ad oggi, la durata ottimale della terapia anticoagulante dopo un episodio di TEV nei pazienti neoplastici non è stata valutata in studi specifici; per questo motivo la raccomandazione espressa di seguito è stata ottenuta mediante consenso formale.

**D** Nei pazienti con neoplasia maligna si suggerisce di proseguire la profilassi secondaria a lungo termine del TEV finché la neoplasia è "attiva" e/o il paziente viene sottoposto a terapia antitumorale

In considerazione delle possibili variazioni del quadro clinico (es. incremento del rischio emorragico, stadio terminale della malattia tumorale, concomitante chemioterapia, qualità di vita), e' consigliabile rivalutare periodicamente e frequentemente durante il follow-up la indicazione ad una profilassi prolungata nei pazienti neoplastici ed il tipo di farmaco da impiegare (EBPM, TAO).



### 3.1.2.2 Terapia antitrombotica e qualità della vita

Il TEV è di comune riscontro nei pazienti neoplastici terminali; in tale situazione clinica la terapia protratta con warfarin si associa ad un'alta incidenza di complicanze emorragiche e di recidive. La TAO può inoltre peggiorare la qualità di vita dei pazienti con malattia neoplastica avanzata, sia per la necessità di ravvicinati controlli laboratoristici (resi spesso più frequenti dalla resistenza al warfarin, possibile nei pazienti con patologia neoplastica) che da condizioni cliniche associate (vomito, anoressia, impossibilità ad assumere terapia orale, cachessia).

Recentemente è stato condotto uno studio per determinare se l'impiego delle EBPM consentiva una qualità di vita accettabile in pazienti oncologici sottoposti a cure palliative<sup>22</sup>. 40 pazienti neoplastici terminali sottoposti a somministrazione sia domiciliare che ospedaliera di EBPM sono stati intervistati. I partecipanti hanno risposto che le EBPM erano ben tollerate ed avevano un impatto positivo sulla qualità di vita, evitando tra l'altro la necessità di controlli laboratoristici periodici. Le EBPM erano inoltre considerate preferibili alle calze elastiche o al warfarin, il cui impiego al contrario aveva un effetto negativo sulla qualità di vita.

**D** L'impiego delle EBPM è caratterizzato da un accettabile impatto sulla qualità di vita rispetto alla TAO nei pazienti con neoplasia maligna avanzata in terapia palliativa

### 3.1.3. Terapia delle recidive

Sebbene il rischio di recidiva di TEV durante TAO sia relativamente frequente nei pazienti con cancro<sup>15-17</sup>, la strategia terapeutica ottimale in caso di recidiva trombotica non è univoca. Nel caso di TAO con INR subterapeutico (INR < 2) è sufficiente riprendere un ciclo di trattamento con EBPM e ENF per pochi giorni, fino a che l'INR non ha raggiunto un livello terapeutico ( $\geq 2$ ). In caso di recidiva in corso di TAO con INR terapeutico (INR 2-3) bisogna prendere in considerazione quattro possibilità dopo un iniziale trattamento con eparina non frazionata o EBPM:

- continuare la TAO aumentando il livello di anticoagulazione (target INR 3-4); questa opzione, oltre che essere di difficile attuazione, si associa indubbiamente ad un significativo incremento del rischio emorragico
- impiegare ENF sottocute a dosaggio aggiustato in base all'aPTT; in questo caso è obbligatorio sottoporre il paziente a ripetuti controlli laboratoristici, oltre che ad una duplice somministrazione giornaliera di eparina
- impiantare un filtro cavale; questa scelta evita al paziente la evenienza di una embolia polmonare, ma ovviamente non è in grado da sola di bloccare la progressione e l'estensione della recidiva trombotica
- impiegare EBPM sottocute a dosaggi terapeutici

Non esistono studi clinici che abbiano comparato oppure valutato in maniera adeguata ciascuna di queste opzioni terapeutiche.

Uno studio ha valutato retrospettivamente efficacia e sicurezza dell'impiego di dosi terapeutiche di dalteparina per il trattamento di recidive di TEV avvenute durante TAO<sup>21</sup>. I pazienti sono stati sottoposti a TAO per TEV; 32 pazienti hanno avuto una recidiva di TEV sintomatica documentata obiettivamente e trattata con dalteparina (200 U/Kg /die). 20 pazienti con recidiva (pari al 63%) avevano una neoplasia; solamente in 3 pazienti (9% [95% CI, 2%-25%]) si è registrata una ulteriore recidiva sintomatica mentre erano trattati con EBPM. Diciannove pazienti (59%) sono deceduti durante la terapia eparinica e tutti i decessi eccetto uno erano dovuti a cancro, nessuno ad embolia polmonare o emorragia.

Questi risultati suggeriscono che una terapia a lungo termine con EBPM può essere efficace e sicura nel gestire le recidive di TEV insorte durante TAO nei pazienti neoplastici.

**D** Nei pazienti con neoplasia maligna e recidiva di TEV durante terapia anticoagulante orale in INR terapeutico, si suggerisce il passaggio ad EBPM

In pazienti con TVP agli arti inferiori ad elevato rischio di embolia polmonare oppure che presentano un quadro di instabilità emodinamica, deve essere considerato l'impianto di un filtro cavale in aggiunta alla opzione sopraddetta

### 3.2 Nuovi farmaci antitrombotici

Ad oggi gli studi relativi all'impiego di nuovi antitrombotici nella terapia della TVP e della EP hanno incluso un numero limitato di pazienti oncologici. Solo il fondaparinux (inibitore selettivo del fattore Xa) e l'idraparinux (suo analogo a lunga emivita) sono stati valutati in questo particolare contesto clinico.

In due ampi studi di fase 3, che hanno arruolato oltre 4500 pazienti con TVP<sup>23</sup> o EP acuta<sup>24</sup> (il 10 % circa dei quali affetti da neoplasia maligna), il fondaparinux si è dimostrato almeno altrettanto efficace e sicuro rispetto alla enoxaparina per la terapia della TVP<sup>23</sup> e alla ENF per il trattamento della EP<sup>24</sup>.

Uno studio di fase 2 ha confrontato in 659 pazienti con TVP acuta quattro differenti dosaggi di idraparinux (2.5, 5, 7.5, 10 mg sc in monosomministrazione settimanale) al warfarin; 51 pazienti (pari a circa l'8%) erano portatori di neoplasia attiva<sup>25</sup>.

**Gli studi di confronto disponibili tra i nuovi antitrombotici e AO/EBPM sono stati eseguiti nella popolazione generale e hanno incluso un numero limitato di pazienti con cancro; inoltre essi non prevedevano una analisi per sottogruppi nei pazienti neoplastici. Il GLM pertanto non è grado di esprimere una raccomandazione**

### 3.3 Trombolitici

Non esistono studi relativi all'uso della terapia trombolitica in pazienti neoplastici affetti da TVP o EP; i dati presenti in letteratura fanno riferimento alla popolazione generale<sup>26</sup>.

I pazienti affetti da EP con un quadro di shock o di severa ipotensione e che non hanno controindicazioni alla trombolisi devono essere rapidamente sottoposti a trattamento trombolitico; ancora dibattuto è al contrario l'impiego del trattamento trombolitico in pazienti con EP emodinamicamente stabile con segni ecocardiografici di disfunzione ventricolare destra<sup>26</sup>.

Il potenziale ruolo della terapia trombolitica nella TVP è più controverso; ad oggi, in considerazione dell'elevato rischio di sanguinamento, la terapia trombolitica va riservata a casi estremamente selezionati di TVP massiva iliaco-femorale a rischio di gangrena venosa, in assenza di controindicazioni di tipo emorragico<sup>26</sup>.

**D** Come nella popolazione generale con EP, la trombolisi non è suggerita fatta eccezione per i casi di embolia polmonare associata ad instabilità emodinamica

**D** Come nella popolazione generale con TVP, la trombolisi non è suggerita fatta eccezione per i casi di gangrena venosa

### 3.4 Terapia chirurgica

L'uso della trombectomia nei pazienti con TVP non è raccomandato. I dati attualmente disponibili nella popolazione generale suggeriscono l'indicazione alla trombectomia chirurgica in casi selezionati ed in particolare nelle tromboflebiti ischemizzanti in caso di controindicazione alla terapia trombolitica. Infatti la gangrena venosa sotto forma di phlegmasia cerulea dolens è una complicazione assai rara ma molto grave della TVP, con una percentuale di amputazione del 12-50% tra i sopravvissuti e una mortalità del 20-41% e necessità quindi di riperfusione rapida dell'arto ischemico (3). Allo stato

attuale mancano studi prospettici o randomizzati per poter confrontare i risultati della trombectomia chirurgica con la terapia trombolitica o la terapia anticoagulante; la letteratura si basa soltanto su alcuni case reports e case series.

Uno studio retrospettivo ha valutato i risultati della trombectomia meccanica percutanea (27) in una casistica di 7 pazienti con TVP massiva e cancro; l'end-point primario era l'evidenza venografica della rimozione del trombo. Dopo la trombectomia 2/7 pazienti (28,5%) aveva evidenza venografica di rimozione del trombo >90%, 3/7 (43%) rimozione del trombo del 50-90% e in 2 pazienti (28,5%) rimozione <50%; non si è verificata nessuna complicazione direttamente correlata alla manovra chirurgica.

3

Alcuni studi hanno riportato risultati positivi della terapia chirurgica in limitate casistiche di pazienti con tumori renali o delle ghiandole surrenali complicati da trombosi renali e cavali neoplastiche<sup>28-33</sup>.

3

Allo stato attuale mancano nella popolazione generale studi randomizzati di confronto tra embolectomia chirurgica e la terapia trombolitica o la terapia anticoagulante; ad oggi la embolectomia polmonare deve essere riservata a situazioni di emergenza in pazienti con EP massiva in caso di fallimento o controindicazioni alla terapia medica<sup>7</sup>.

Per quanto riguarda i pazienti con neoplasia maligna, la letteratura si basa soltanto su alcuni case reports, tutti limitati a pazienti con EP acuta dopo chirurgia per cancro del polmone.

Sakuragi et al<sup>34</sup> hanno descritto retrospettivamente 7 casi di EP insorta dopo chirurgia per cancro del polmone; 1 paziente emodinamicamente instabile è stato sottoposto con successo ad embolectomia chirurgica.

3

Kalweit et al<sup>35</sup> hanno riportato 47 casi di EP dopo interventi di resezione polmonare per neoplasia; in 4 pazienti con grave quadro di shock è stata eseguita una embolectomia in urgenza e 2 di essi sono sopravvissuti.

3

**D Analogamente alla popolazione generale, anche nei pazienti con neoplasia maligna e TVP acuta la trombectomia non è suggerita, fatta eccezione per i casi di gangrena venosa e controindicazione alla trombolisi o trombolisi inefficace**

**D Nei pazienti con tumori renali o delle ghiandole surrenali complicati da trombosi renali e cavali neoplastiche, si suggerisce la trombectomia in quanto fa parte della primaria strategia chirurgica per l'eradicazione del tumore stesso**

**D Analogamente alla popolazione generale, anche nei pazienti con neoplasia maligna e EP acuta la embolectomia non è suggerita, fatta eccezione per i casi di EP massiva e controindicazione alla trombolisi o trombolisi inefficace**

### 3.5 Filtri cavali

Nell'unico studio randomizzato disponibile in letteratura l'impiego sistematico di un filtro cavale definitivo in aggiunta alla terapia anticoagulante in 400 pazienti affetti da TVP prossimale (il 15% circa dei quali affetto da neoplasia maligna) non ha ridotto la mortalità<sup>36</sup>; inoltre l'uso del filtro cavale, pur consentendo una riduzione statisticamente significativa della incidenza di EP sintomatica, si è associato ad un aumento del rischio di recidiva di TVP a distanza di due anni dall'impianto. Questi dati sono stati sostanzialmente confermati dopo otto anni di follow-up<sup>37</sup>.

I filtri cavali al contrario rappresentano una valida alternativa alla terapia anticoagulante per la prevenzione dell'embolia polmonare in pazienti con TVP prossimale o EP che abbiano una controindicazione assoluta alla terapia anticoagulante stessa o che abbiano avuto una ricorrenza del TEV nonostante un'adeguata terapia anticoagulante<sup>7</sup>. A questo proposito, i pazienti con cancro presentano più frequentemente rispetto alla popolazione generale una aumentata frequenza sia di recidive trombotiche che di

complicanze o di controindicazioni alla terapia anticoagulante. Uno studio di registro ha recentemente dimostrato che in un ampio numero di pazienti con TEV acuto nei quali non è stato impiantato un filtro cavale nonostante una emorragia maggiore recente, la incidenza di embolia e di emorragie fatali è stata circa dieci volte maggiore nei pazienti con cancro rispetto a quelli liberi da neoplasia<sup>38</sup>. Un problema clinico particolare riguarda inoltre la gestione della terapia del TEV acuto in pazienti con neoplasia cerebrale; il timore di una emorragia intracranica ha infatti limitato in passato l'impiego della terapia anticoagulante a favore dell'impianto di un filtro cavale<sup>39</sup>. Per quanto riguarda l'utilizzo dei filtri cavali specificamente nei pazienti con TEV e cancro, mancano studi clinici randomizzati e la letteratura si basa unicamente su case-reports e case-series.

308 pazienti con TEV e neoplasia maligna (267 con tumori solidi e 41 con neoplasie ematologiche) sono stati consecutivamente sottoposti ad impianto di filtro cavale definitivo<sup>40</sup>. Il periodo mediano di sopravvivenza per i pazienti con tumori solidi e tumori ematologici era rispettivamente di 145 e 207 giorni. Complicazioni documentate sono state evidenziate in 22 (7,1%) dei 308 pazienti e includevano 4 pazienti con EP, 14 nuove trombosi cavali, 2 emorragie retroperitoneali e 2 filtri malposizionati.

3

Ihnat et al<sup>41</sup> hanno rivalutato retrospettivamente 166 pazienti con EP, TVP, TVP/EP e cancro. In 60 pazienti (36%) era stato posizionato un filtro cavale. La sopravvivenza ad un anno per i pazienti trattati con filtro e con terapia anticoagulante era rispettivamente del 35 e del 38% (NS). Lo studio concludeva che il 64% dei pazienti con cancro e TEV è trattato efficacemente con la sola terapia anticoagulante; il 17% dei pazienti richiede subito il posizionamento di un filtro cavale per le indicazioni standard ed un ulteriore 19% richiede un successivo posizionamento del filtro per la comparsa di complicazioni (principalmente emorragie) o fallimento della terapia anticoagulante. Il 17% dei pazienti con filtro ha manifestato serie complicazioni tromboemboliche.

3

La valutazione retrospettiva di alcune casistiche di pazienti affetti da tumore cerebrale e TEV acuto ha evidenziato che la terapia antitrombotica farmacologica (eparina, anticoagulanti orali) può essere usata con sicurezza senza un apprezzabile incremento del rischio di emorragia intracranica<sup>42-45</sup>.

3

**D** Nei pazienti con neoplasia maligna e TVP acuta si suggerisce di prendere in considerazione l'impianto di un filtro cavale in caso di controindicazione o complicanza della terapia anticoagulante, oppure in caso di recidiva di TEV nonostante terapia anticoagulante correttamente eseguita

**D** Nei pazienti con tumore cerebrale e TEV acuto il trattamento anticoagulante non sembra associato ad un rischio così elevato di emorragia cerebrale da giustificare l'impiego routinario di un filtro cavale

### 3.6 Calze elastiche

Tre studi clinici randomizzati hanno valutato nella popolazione generale la efficacia delle calze elastiche nella prevenzione della sindrome post-trombotica dopo un episodio di TVP prossimale agli arti inferiori<sup>46-48</sup>.

Complessivamente l'impiego della elastocompressione ha consentito una riduzione di circa il 50% della comparsa di sindrome post-flebitica a distanza di due anni dall'evento trombotico acuto. In due di questi trials non è stato precisato il numero dei pazienti arruolati affetti da neoplasia maligna<sup>46,47</sup>; nel terzo<sup>48</sup> circa il 20 % dei pazienti arruolati era affetto da neoplasia maligna, ma i risultati non vengono riportati separatamente nel sottogruppo dei pazienti con neoplasia e la presenza di un cancro non è stata testata quale fattore di rischio alla analisi multivariata.

**D** Analogamente alla popolazione generale, nei pazienti con TVP e neoplasia maligna si suggerisce l'uso della elastocompressione per la prevenzione della sindrome post-flebitica

### 3.7 Terapia domiciliare della TVP

Numerosi trials clinici randomizzati e importanti meta-analisi hanno dimostrato la efficacia e la sicurezza delle EBPM nella terapia domiciliare della TVP e oggi questa modalità di trattamento è una pratica comune in molti paesi Europei e del Nord America<sup>8,9,13</sup>. Sebbene circa il 15-20% dei pazienti arruolati negli studi condotti nella popolazione generale fosse affetto da neoplasia maligna, non ci sono trials randomizzati che hanno valutato efficacia, sicurezza e fattibilità della terapia domiciliare specificatamente in pazienti con cancro.

In uno studio prospettico di coorte è stato indagato l'impatto della presenza di cancro sulla gestione ambulatoriale della TVP<sup>49</sup>. Sono stati inclusi 100 pazienti consecutivi con TVP obbiettivamente confermata; 72 pazienti sono stati trattati interamente in maniera ambulatoriale. Ventidue dei 100 pazienti erano affetti da cancro e di questi 12 (55%) sono stati trattati ambulatoriamente (16.5% della popolazione trattata ambulatoriamente) e 10 ospedalizzati (36% della popolazione ospedalizzata). La presenza di neoplasia è risultata essere la principale motivazione ad effettuare un trattamento intra-ospedaliero; più della metà dei pazienti neoplastici tuttavia è stata trattata a casa in maniera sicura ed efficace.

2-

Uno studio retrospettivo<sup>50</sup> ha valutato in che misura i pazienti oncologici con TVP vengono considerati eleggibili per i trattamento domiciliare e quale è il loro outcome, sia in termini di efficacia che di sicurezza. 321 pazienti con cancro (167 dei quali con malattia metastatica, pari al 52.5% del totale) sono stati arruolati e 197 pazienti (61.4%) sono stati trattati interamente a casa. Dopo 3 mesi si è osservata una recidiva di tromboembolismo nel 6.1% dei pazienti trattati ambulatorialmente e in 4.8% degli ospedalizzati (p=0.64), mentre un sanguinamento maggiore si è verificato in 1.0% e 4.8% rispettivamente (p=0.03); 160 pazienti sono deceduti (49.8%), 100 (50.7%) nel gruppo trattato ambulatorialmente e 60 (48.4%) nel gruppo dei pazienti ospedalizzati. In conclusione, il trattamento ambulatoriale della TVP nei pazienti neoplastici è risultato sicuro e fattibile in due terzi dei casi e non si è associato ad un aumento degli eventi avversi.

3

**D** Analogamente alla popolazione generale, nei pazienti con neoplasia maligna e TVP la terapia domiciliare appare altrettanto efficace e sicura rispetto a quella ospedaliera

Il trattamento domiciliare della TVP evitando una ospedalizzazione può essere ben accetto ai pazienti neoplastici in quanto consente una migliore qualità di vita.

## 4 Pazienti con neoplasie ematologiche e TEV (TVP, EP)

### 4.1 Leucemie, mielomi, linfomi

Analogamente ai pazienti con neoplasie solide, anche i pazienti con leucemia acuta o con altre malattie ematologiche maligne, quali linfomi e mielomi, sono a rischio di sviluppare complicazioni tromboemboliche venose. Sebbene in letteratura i dati relativi alla frequenza della malattia tromboembolica in questa categoria di pazienti siano scarsi, studi recenti suggeriscono che la prevalenza del TEV in pazienti con leucemie e linfomi sia compresa tra il 5% e il 18%<sup>2, 51-54</sup>. Un ampio studio prospettico di coorte ha inoltre evidenziato che circa un terzo dei 3550 pazienti con TEV acuto insorto durante chemioterapia era affetto da linfoma oppure leucemia<sup>55</sup>.

Il trattamento del TEV nei pazienti onco-ematologici, è particolarmente problematico, specialmente per l'elevato rischio emorragico causato soprattutto dalla prolungata e spesso severa piastrinopenia (dovuta alla sostituzione midollare e/o alla chemioterapia). Per quanto riguarda gli studi pubblicati, la letteratura si basa soltanto su alcuni case reports, tutti limitati a pazienti con leucemie acute, mieloma multiplo e linfomi

In uno studio prospettico sono stati osservati quattro pazienti affetti da leucemia acuta (LA) e TEV acuto<sup>56</sup>. Due pazienti con leucemia acuta linfoblastica (LAL) avevano sviluppato una TVP durante la somministrazione della chemioterapia, 1 paziente con leucemia acuta non linfoblastica (LANL) (classificazione FAB M2) una EP alla diagnosi della emopatia, mentre un altro paziente con LANL M4 aveva esordito con una TVP come presentazione della leucemia. Tutti i pazienti avevano ricevuto terapia con enoxaparina 100 IU/Kg per via sottocutanea due volte al giorno per 1 mese, e successivamente 150 IU/Kg una volta al giorno per almeno 5 mesi; quando la conta piastrinica era inferiore a  $20.000 \times 10^9/L$ , il dosaggio veniva ridotto del 50%. Durante il trattamento non si sono verificate recidive di TEV, complicanze emorragiche né trombocitopenia da eparina. La conta piastrinica all'inizio del trattamento con enoxaparina era bassa in tutti i pazienti (media  $55.750 \times 10^9/L$ ) ed il trattamento eparinico non ha interferito con la ripresa della conta piastrinica.

3

In uno studio retrospettivo Herishanu e colleghi<sup>57</sup> hanno trattato con enoxaparina 5 pazienti oncoematologici (2 affetti da mieloma multiplo, 2 da linfoma, 1 da leucemia acuta) con trombosi correlata al catetere venoso centrale (CVC) e severa piastrinopenia (conta piastrinica compresa tra  $4.000-22.000 \times 10^9/L$ ). Tutti i pazienti hanno ricevuto terapia con enoxaparina ad un dosaggio giornaliero compreso tra 40 e 160 mg per via sottocutanea; il dosaggio di enoxaparina veniva ridotto durante i periodi di piastrinopenia più spiccata. La terapia è risultata efficace in 4 pazienti che hanno mostrato risoluzione della sintomatologia; in 1 paziente la enoxaparina è stata sospesa per la comparsa di pericardite uremica e incremento dell'attività dell'anti Xa. Nessuno dei pazienti ha presentato recidive trombotiche né emorragie maggiori.

3

**D** Nei pazienti con neoplasie oncoematologiche (linfomi, leucemie, mielomi) e TEV si suggerisce l'impiego di EBPM nei primi sei mesi; in particolare nei pazienti con severa piastrinopenia l'uso della EBPM appare preferibile alla TAO anche a lungo termine

### 4.2 Malattie mieloproliferative

Le malattie mieloproliferative croniche sono un altro gruppo di neoplasie ematologiche ad alto rischio di TEV. In particolare la prevalenza di eventi TEV è riportata tra l'11% e il 25% al momento della diagnosi di trombocitemia essenziale e tra il 12% e il 39% di policitemia vera; inoltre durante il follow-up la frequenza di complicanze trombotiche rimane sostanzialmente sovrapponibile<sup>58</sup>.

Ad oggi, in letteratura non esistono studi specifici relativi al trattamento ottimale del TEV in questa categoria di pazienti. Per questo motivo la raccomandazione espressa di

seguito è stata ottenuta mediante consenso formale.

**D** Nei pazienti con malattie mieloproliferative e TEV si suggerisce lo stesso trattamento raccomandato per la popolazione generale (eparina, anticoagulanti orali)

Le sindromi mieloproliferative si differenziano sensibilmente dalle neoplasie maligne, per diversa storia naturale e diversa necessità di trattamenti chemioterapici. Per tali motivazioni anche altre linee guida di importanti società scientifiche (caratterizzate da un differente approccio metodologico, che non prevedeva tra l'altro l'impiego del metodo RAND), suggeriscono l'impiego di eparina ed anticoagulanti orali nel trattamento del TEV nei pazienti con sindromi mieloproliferative<sup>59-60</sup>

## 5 Pazienti con trombosi correlata a catetere venoso centrale

L'impiego di cateteri venosi centrali (CVC) sta diventando sempre più frequente in oncologia, soprattutto per la somministrazione di chemioterapici, emoderivati, e la nutrizione parenterale totale. Purtroppo i vantaggi garantiti dall'uso estensivo dei CVC sono però associati ad un aumentato rischio di complicanze, rappresentate soprattutto dalle infezioni e dalla trombosi<sup>61</sup>. Sebbene la reale incidenza e la storia naturale della trombosi CVC-correlata non siano ancora completamente definite, sulla base delle evidenze più recenti si può affermare che circa il 15-20% dei pazienti portatori di CVC non sottoposti a profilassi antitrombotica presenta una trombosi alla flebografia dell'arto superiore<sup>62</sup> e che la comparsa di una trombosi CVC-correlata può complicare in maniera considerevole la gestione dei pazienti oncologici. Le manifestazioni cliniche della trombosi CVC-correlata comprendono la TVP dell'arto superiore, l'EP, il malfunzionamento del CVC e l'infezione.

### 5.1 Eparine e anticoagulanti orali

In passato si riteneva che il rischio di EP associato ad una TVP dell'arto superiore fosse trascurabile; al contrario recentemente alcuni studi prospettici hanno dimostrato che la prevalenza di EP, sia asintomatica che sintomatica, in pazienti con TVP dell'arto superiore è elevata e del tutto simile a quella riportata in coorti di pazienti con TVP degli arti inferiori<sup>63-66</sup>.

Una recente casistica di trentasei pazienti (6 dei quali affetti da una neoplasia maligna) con una diagnosi di TVP dell'arto superiore ha evidenziato come il fattore di rischio più frequente fosse l'uso di CVC<sup>67</sup>. Il protocollo di trattamento prevedeva l'impiego di nadroparina a dosaggi terapeutici per un periodo iniziale massimo di 7 giorni, seguito da anticoagulanti orali per sei mesi. Nove (25%) pazienti sono deceduti a causa della malattia di base, nessun paziente è deceduto per complicanze legate alla TVP dell'arto superiore. Nessun paziente ha sviluppato EP o TVP ricorrente e non è stato osservato alcun caso di sindrome post-trombotica.

3

In uno studio prospettico di coorte è stato valutato l'uso ambulatoriale della EBPM nella gestione della TVP dell'arto superiore (68). Quarantasei pazienti con TVP dell'arto superiore oggettivamente documentata (34 affetti da neoplasia maligna, 32 portatori di CVC) sono stati trattati ambulatorialmente con dalteparina (200 aXa U/Kg) per un minimo di 5 giorni e successivamente con warfarin per almeno 12 settimane. Solamente un paziente ha avuto un sanguinamento maggiore. Nessun paziente ha avuto EP. Un paziente ha avuto una ricorrenza di TVP durante il trattamento con EBPM con estensione del trombo precedente. Sette pazienti sono morti, tutti per la malattia di base.

2+

**C** Nei pazienti con neoplasia maligna con trombosi CVC correlata (TVP, EP) si suggerisce impiego di un trattamento antitrombotico (eparina, anticoagulanti orali) a dosaggi terapeutici

### 5.2 Trombolisi

Nei pazienti con malfunzionamento del CVC, è importante sapere se esso è dovuto ad una trombosi intracatetere oppure ad una TVP occlusiva dell'arto superiore. Il primo approccio è rappresentato dalla instillazione locale di bassi dosaggi di trombolitico; solo in caso di insuccesso, è indicato ricorrere a test strumentali per diagnosticare una TVP dell'arto superiore (ecografia, flebografia) oppure un malposizionamento del CVC<sup>61-69</sup>.



In uno studio condotto in aperto, prospettico con singolo braccio di trattamento, il Reteplase (0.4 U) è stato instillato intra-catetere in 30 minuti in 139 pazienti con cancro e CVC mal funzionante<sup>70</sup>. Una seconda dose è stata ripetuta dopo 60 minuti dalla prima se la funzione del catetere non era stata ripristinata. La percentuale di ripristino della funzionalità del CVC dopo 30, 60, 90 e 120 minuti dalla instillazione del Reteplase è stata rispettivamente del 66.9%, 88.5%, 94.7% e 94.7%. Non sono stati osservati eventi avversi associati al trattamento durante il periodo di studio.

2+

Uno studio monocentrico ha valutato retrospettivamente l'efficacia e la sicurezza di basse dosi ripetute non scalari di tissue plasminogen activator (rt-PA; 0.5 mg ad istillazione intracatetere per 30 minuti) nel ripristino della pervietà di CVC occlusi in 42 bambini neoplastici<sup>71</sup>. Ventinove pazienti (69%) hanno avuto la funzionalità del CVC ripristinata dopo una singola dose; 8 pazienti (19%) dopo due dosi e 5 pazienti (12%) non hanno avuto risposta dopo 2 dosi per una percentuale di successo complessiva dell'88%. Non si sono verificati significativi eventi avversi.

3

Cinquanta pazienti neoplastici con occlusione trombotica del CVC evidenziata radiologicamente sono stati randomizzati in cieco all'infusione di 2 mg di rt-PA o a 10,000 unità di urokinasi (UK); una seconda dose veniva somministrata se la funzione del CVC non era ripristinata dopo due ore<sup>72</sup>. 13 dei 22 pazienti randomizzati a UK hanno avuto completa ricanalizzazione rispetto ai 25 dei 28 randomizzati a t-PA ( $p = 0.013$ ). L'iniezione di mezzo radiografico di contrasto ha mostrato che 7 CVC randomizzati a UK hanno ottenuto completa canalizzazione contro 17 randomizzati a rt-PA ( $p = 0.042$ ). Quattro cateteri randomizzati a UK hanno avuto completa risoluzione del trombo dopo una singola dose contro 13 randomizzati a rt-PA ( $p = 0.036$ ). Una seconda dose di 2 mg di rt-PA ha ripristinato la funzione del CVC più efficacemente e ha portato alla dissoluzione del trombo più velocemente che le 2 dosi standard di urokinasi.

1+

Due studi retrospettivi hanno suggerito una buona efficacia della infusione regionale di urokinasi in termini di ricanalizzazione flebografica della TVP CVC-correlata in pazienti neoplastici<sup>73-74</sup>.

3

**B** Nei pazienti con occlusione del CVC si suggerisce l'instillazione locale di un trombolitico

### 5.3 Rimozione del CVC

Nel caso di documentata TVP CVC-correlata, è indispensabile procedere a terapia anticoagulante, associata o meno a rimozione del CVC. Alcuni autori suggeriscono la immediata rimozione del CVC; altri al contrario preferiscono mantenerlo in sede, sia per il potenziale rischio di embolizzazione legato alla manovra di rimozione che per la frequente necessità di riposizionare un secondo CVC<sup>61</sup>. Non esistono studi clinici randomizzati che abbiano paragonato questi due differenti approcci di intervento.

La rimozione della via centrale diventa invece raccomandabile in caso di concomitante infezione.

In uno studio retrospettivo condotto in 112 pazienti con cancro e TVP dell'arto superiore CVC-correlata sono stati analizzati il trattamento impiegato e l'outcome clinico<sup>75</sup>. Per quanto riguarda i diversi approcci di intervento (anticoagulazione, rimozione oppure sostituzione del catetere, combinazione di entrambi) non si è registrata nessuna differenza in quanto nessun paziente ha avuto complicanze maggiori quali EP, recidiva trombotica, emorragie o morte. Soltanto 4 pazienti, tutti trattati con sostituzione del catetere, non hanno avuto una risoluzione dei sintomi a carico dell'arto superiore presenti all'arruolamento.

3

**D** Nel caso di trombosi catetere correlata e forte sospetto di sepsi, si suggerisce la rimozione del CVC stesso; la rimozione diventa mandatoria in caso di infezione documentata

## 6 Pazienti con TEV acuto in corso di chemioterapia

La associazione tra TEV e chemioterapia (CT) riveste una duplice importanza clinica. Da un lato la chemioterapia rappresenta un fattore di rischio per trombosi (sia arteriosa che venosa) e la prevalenza di TEV in corso di chemioterapia è riportata con una percentuale compresa tra il 5 e il 10 %<sup>55,76</sup>; dall'altro lato non è infrequente la evenienza di una diagnosi sincrona di neoplasia maligna e TEV acuto, con la conseguente eventualità di dover iniziare contemporaneamente un trattamento antitrombotico e uno chemioterapico.

La terapia del TEV acuto in corso di CT prevede in linea generale l'impiego della eparina e degli antagonisti della Vitamina K, anche se va ricordato che la gestione del warfarin è particolarmente difficoltosa: la possibile interazione con alcuni chemioterapici (es. il 5-fluorouracile), la concomitanza di vomito e/o anoressia, la frequente insufficienza epatica e l'imprevedibile assorbimento intestinale sono tutti fattori che limitano l'impiego della TAO in questo contesto clinico<sup>77-78</sup>.

In presenza di un evento TEV acuto inoltre la necessità di intraprendere sollecitamente una terapia antitrombotica pone il problema se sia vantaggioso in termini di efficacia e sicurezza posticipare o meno la CT; ad oggi non esistono studi specifici al riguardo. Per questo motivo la raccomandazione espressa di seguito è stata ottenuta mediante consenso formale.

### **D** Il vantaggio di posticipare o meno la CT in corso di TEV acuto è incerto

- In presenza di un evento TEV acuto, la valutazione se posticipare oppure no la CT deve essere individuale (es. in base alla urgenza della CT, al rischio emorragico connesso al tipo della neoplasia e di CT). L'impiego della EBPM in caso di necessità di concomitante CT sembra preferibile alla TAO.

## **7 Implicazioni economiche**

In letteratura non esiste alcun lavoro che abbia studiato le implicazioni economiche del trattamento del TEV in pazienti con neoplasia maligna.

Il GLM raccomanda per la ricerca futura la pianificazione di studi di ordine farmaco-economico specificamente disegnati.

## 8 Raccomandazioni per la ricerca

In generale, anche se il trattamento ottimale del TEV rappresenta un importante problema clinico con significativi risvolti sia gestionali che farmacoeconomici, l'evidenza presente in letteratura al riguardo è minima. Fra le numerose questioni irrisolte che devono essere approfondite, il GLM ha ritenuto di sottolineare i punti seguenti.

### 1) Studi osservazionali

Il GLM sottolinea l'opportunità di considerare la pianificazione di studi mirati a valutare:

- a) La gestione della recidiva di TEV (sia durante TAO che durante profilassi secondaria con EBPM)
- b) La utilità di posticipare o meno la CT in corso di episodio di TEV acuto
- c) La necessità o meno di rimuovere il CVC in presenza di trombosi del CVC stesso senza segni di infezione

### 2) Studi di intervento

Il GLM sottolinea l'opportunità di considerare la pianificazione di studi mirati a valutare:

- a) Sicurezza ed efficacia del fondaparinux/idraparinux/inibitori orali del Xa/inibitori orali del IIa, nella terapia del TEV nei pazienti con neoplasia maligna
- b) Durata ottimale della profilassi secondaria del TEV in pazienti con neoplasia maligna
- c) Posologia ottimale della profilassi secondaria con EBPM del TEV in pazienti con neoplasia maligna
- d) Sicurezza ed efficacia delle EBPM e della TAO nei pazienti con TEV e sindromi mieloproliferative

### 3) Studi di gestione

Il GLM sottolinea l'opportunità di considerare la pianificazione di studi mirati a:

- a) Valutare gli aspetti farmacoeconomici della terapia del TEV nei pazienti con neoplasia maligna
- b) Confrontare le differenti modalità della gestione della terapia del TEV, a seconda che questa venga svolta da parte di oncologi, ematologi, internisti.

## 9 Suggerimenti per la applicazione delle linee-guida

Le raccomandazioni di grado più elevato in queste linee guida riguardano l'uso delle EBPM come alternative alla strategia convenzionale con TAO nella profilassi secondaria del TEV. Fra i numerosi suggerimenti utili per la applicazione delle presenti linee guida, il GLM ha ritenuto di sottolineare i punti seguenti relativi all'impiego delle EBPM.

- 1) L'uso delle EBPM come profilassi secondaria del TEV rende necessario considerare il problema delle indicazioni stabilite nell'autorizzazione all'immissione in commercio dei singoli prodotti farmaceutici disponibili; infatti attualmente le schede tecniche delle EBPM non prevedono questa indicazione. Protocolli di ricerca proposti da sperimentatori locali, sponsorizzati dall'industria o condotti nell'ambito della legge sulla ricerca volta a migliorare il livello assistenziale, possono essere d'aiuto nel superare alcuni dei problemi connessi all'indicazione e al rimborso.
- 2) Il rapporto costo-efficacia delle EBPM dipende dal loro prezzo di acquisto. Questo punto deve essere considerato in analisi farmacoeconomiche locali.

## 10      **Abbreviazioni**

<b>aPTT</b>	= Tempo di Tromboplastina Parziale attivato
<b>CT</b>	= Chemioterapia
<b>CVC</b>	= Catetere Venoso Centrale
<b>EBPM</b>	= Eparina a Basso Peso Molecolare
<b>ENF</b>	= Eparina Non Frazionata
<b>EP</b>	= Embolia Polmonare
<b>GLM</b>	= Gruppo di Lavoro Multidisciplinare
<b>HR</b>	= Hazard Ratio
<b>INR</b>	= International Normalized Ratio
<b>LA</b>	= Leucemia Acuta
<b>LAL</b>	= Leucemia Acuta Linfoblastica
<b>LANL</b>	= Leucemia Acuta Non Linfoide
<b>LG</b>	= Linee Guida
<b>NS</b>	= Non Significativo
<b>rt-PA</b>	= Attivatore Tissutale del Plasminogeno ricombinante
<b>s.c.</b>	= sottocute
<b>TAO</b>	= Terapia Anticoagulante Orale
<b>TEV</b>	= Tromboembolismo Venoso
<b>TVP</b>	= Trombosi Venosa Profonda
<b>UK</b>	= Urochinasi

## 11 Appendici

### 11.1 Appendice 1: Composizione del gruppo di lavoro multidisciplinare

**Davide Imberti (Responsabile)**

Specialista in Medicina Interna  
Responsabile Centro Trombosi  
Medicina Interna Area Critica  
Dipartimento di Emergenza  
Ospedale Civile di Piacenza  
[d.imberti@ausl.pc.it](mailto:d.imberti@ausl.pc.it)

**Edoardo Baldini**

Specialista in Chirurgia  
Dirigente Medico di Primo Livello  
Chirurgia Vascolare  
Ospedale Civile di Piacenza  
[e.baldini@ausl.pc.it](mailto:e.baldini@ausl.pc.it)

**Marcello Di Nisio, MD, PhD**

Specializzando in Medicina Interna presso il Reparto di Patologia Medica  
Ospedale "SS.ma Annunziata"  
Chieti  
[mdinisio@unich.it](mailto:mdinisio@unich.it)

**Maria Benedetta Donati, MD,Ph D**

Specialista in Ematologia Clinica e di Laboratorio  
Ricercatore nel campo dei rapporti tra tumori e trombosi  
Coordinatore dei Progetti Scientifici Laboratori di Ricerca  
Università Cattolica  
Campobasso  
[mbdonati@rm.unicat.it](mailto:mbdonati@rm.unicat.it)

**Anna Falanga**

Specialista in Ematologia  
Dirigente Medico  
Divisione di Ematologia  
Responsabile Laboratorio Specialistico di Emostasi  
Ospedali Riuniti di Bergamo  
[annafalanga@yahoo.com](mailto:annafalanga@yahoo.com)

**Angelo Ghirarduzzi**

Specialista in Medicina Interna e Cardiologia  
Responsabile SSD di Angiologia  
Dipartimento di Medicina Interna  
Arcispedale Santa Maria Nuova  
Reggio Emilia  
[ghirarduzzi.angelo@asmn.re.it](mailto:ghirarduzzi.angelo@asmn.re.it)

**Daniele Guarneri**

Dirigente Medico di Primo Livello  
Pronto Soccorso Medicina d'Urgenza  
Ospedale Civile di Fidenza (Parma)  
[dguarneri@ausl.pr.it](mailto:dguarneri@ausl.pr.it)

**Franco Piovella**

Specialista in Ematologia e Medicina Interna  
Direttore U.O. Angiologia I - Malattie Tromboemboliche  
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia  
[f.piovella@smatteo.pv.it](mailto:f.piovella@smatteo.pv.it)

**Rita Carlotta Santoro**

Specialista in Oncologia Medica - Ematologia Clinica e di Laboratorio  
Dirigente Struttura Semplice  
Centro Emofilia - Servizio Emostasi e Trombosi  
Dipartimento di ONCOEMATOLOGIA  
Azienda Ospedaliera "Pugliese-Ciaccio"  
Catanzaro  
[ritasant@interfree.it](mailto:ritasant@interfree.it)

**Stefania Zampogna**

Specialista in Pediatria  
U.C. di Pediatria  
Azienda Ospedaliera di Catanzaro  
[stefaniazampogna@tele2.it](mailto:stefaniazampogna@tele2.it)



## 11.2 Appendice 2: Quesiti clinici

Tra parentesi il numero che contrassegna i singoli quesiti

- Nei pazienti con neoplasia maligna e TEV, qual'è l'efficacia dell'eparina a basso peso molecolare **(1)** rispetto all'eparina non frazionata nel:
  - Ridurre: la mortalità, la recidiva di TEV, le emorragie maggiori, i costi
  - Migliorare la qualità della vita
  
- Nei pazienti con neoplasia maligna e TEV, qual'è l'efficacia di:
  - Eparina a basso peso molecolare **(2)** rispetto a anticoagulanti orali/warfarin/coumadin, antagonisti Vit K
  - Fondaparinux **(3)**, rispetto a eparina a basso peso molecolare, anticoagulanti orali/warfarin/coumadin/antagonisti Vit K
  - Idraparinux **(4)**, rispetto a eparina a basso peso molecolare, anticoagulanti orali/warfarin/coumadin/antagonisti Vit K
  - Ximelagatran **(5)**, rispetto a eparina a basso peso molecolare, anticoagulanti orali/warfarin/coumadin/antagonisti Vit K

nel:

  - Ridurre: la mortalità, la recidiva di TEV, le emorragie maggiori, i costi
  - Migliorare la qualità della vita
  
- Nei pazienti con leucemia e TEV, qual'è l'efficacia dell'eparina a basso peso molecolare **(6)** rispetto all'eparina non frazionata, anticoagulanti orali/warfarin/coumadin, antagonisti Vit K nel:
  - Ridurre: la mortalità, la recidiva di TEV, le emorragie maggiori, i costi
  - Migliorare la qualità della vita
  
- Nei pazienti con linfoma e TEV, qual'è l'efficacia dell'eparina a basso peso molecolare **(7)** rispetto all'eparina non frazionata, anticoagulanti orali/warfarin/coumadin, antagonisti Vit K nel:
  - Ridurre: la mortalità, la recidiva di TEV, le emorragie maggiori, i costi
  - Migliorare la qualità della vita
  
- Nei pazienti con mieloma e TEV, qual'è l'efficacia dell'eparina a basso peso molecolare **(8)** rispetto all'eparina non frazionata, anticoagulanti orali/warfarin/coumadin, antagonisti Vit K nel:
  - Ridurre: la mortalità, la recidiva di TEV, le emorragie maggiori, i costi
  - Migliorare la qualità della vita
  
- Nei pazienti con neoplasia maligna e TEV, qual'è l'efficacia del filtro cavale **(9)** rispetto all'eparina non frazionata, eparina a basso peso molecolare, anticoagulanti orali/warfarin/coumadin, antagonisti Vit K nel:
  - Ridurre: la mortalità, l'embolia polmonare, la recidiva di TEV, i costi
  - Migliorare la qualità della vita
  
- Nei pazienti con neoplasia maligna e TEV, qual'è l'efficacia della trombectomia chirurgica **(10)** rispetto all'eparina non frazionata, eparina a basso peso molecolare, anticoagulanti orali/warfarin/coumadin, antagonisti Vit K nel:
  - Ridurre: la mortalità, la recidiva di TEV, le emorragie maggiori, i costi
  - Migliorare la qualità della vita
  
- Nei pazienti con neoplasia maligna ed embolia polmonare, qual'è l'efficacia dell'embolctomia chirurgica **(11)** rispetto all'eparina non frazionata, eparina a basso peso molecolare, anticoagulanti orali/warfarin/coumadin, antagonisti Vit K nel:
  - Ridurre: la mortalità, la recidiva di TEV, le emorragie maggiori, i costi
  - Migliorare la qualità della vita

- Nei pazienti con neoplasia maligna e trombosi correlata a catetere venoso centrale, qual'è l'efficacia dell'eparina a basso peso molecolare **(12)** rispetto all'eparina non frazionata, anticoagulanti orali/warfarin/coumadin, antagonisti Vit K nel:
  - Ridurre: la mortalità, la recidiva di TEV, le emorragie maggiori, i costi
  - Migliorare la qualità della vita
- Nei pazienti con neoplasia maligna e trombosi correlata a catetere venoso centrale, qual'è l'efficacia della rimozione del catetere venoso centrale **(13)** rispetto al suo mantenimento nel:
  - Ridurre: la mortalità, l'embolia polmonare, le emorragie maggiori, le infezioni, i costi
  - Migliorare la qualità della vita
- Nei pazienti con neoplasia maligna e TVP qual'è l'efficacia dell'elastocompressione **(14)** nel:
  - Ridurre: la mortalità, la sindrome post-flebitica, la recidiva di TEV, i costi
  - Migliorare la qualità della vita
- Nei pazienti con neoplasia maligna e TVP qual'è l'efficacia della terapia domiciliare **(15)**, rispetto a quella ospedaliera nel:
  - Ridurre: la mortalità, la recidiva di TEV, le emorragie maggiori, costi
  - Migliorare la qualità della vita
- Nei pazienti con neoplasia maligna e TEV in chemioterapia qual'è l'efficacia di posticipare **(16)** la seduta di chemioterapia nel:
  - Ridurre: la mortalità, la recidiva di TEV, le emorragie maggiori, i costi
  - Migliorare la qualità della vita
- Nei pazienti con neoplasia maligna e recidiva di TEV qual'è l'efficacia dell'eparina a basso peso molecolare **(17)** rispetto all'eparina non frazionata, anticoagulanti orali/warfarin/coumadin, antagonisti Vit K, nel:
  - Ridurre: la mortalità, la recidiva di TEV, le emorragie maggiori, i costi
  - Migliorare la qualità della vita
  -
- Nei pazienti con neoplasia maligna e TEV qual'è l'efficacia della trombolisi **(18)** rispetto all'eparina a basso peso molecolare, eparina non frazionata, anticoagulanti orali/warfarin/coumadin, antagonisti Vit K, nel:
  - Ridurre: la mortalità, la recidiva di TEV, le emorragie maggiori, i costi
  - Migliorare la qualità della vita

## 11.3 Appendice 3: Strategie di ricerca

Data ultima ricerca: 31-12-2005

Limiti: lingua inglese

Nessun limite temporale

### Patients

("Neoplasms"[MeSH] NOT "benign\*" [tw]) OR malign\* [tw]  
("Leukemia"[MeSH] OR leukem\* [tw] OR leukaem\* [tw])  
("Lymphoma"[MeSH] OR "Lymphoma\*" [tw] NOT "myeloma\*" [tw])  
("Multiple Myeloma"[MeSH] OR myeloma\* [tw])  
(Myeloproliferative Disorders [mh] OR Myelofibrosis [mh] OR Myelofibrosis [tw] OR  
Polycythemia Vera [mh] OR Polycythemia Vera [tw] OR (Essential [tw] AND  
(thrombocytopenia [mh] OR thrombocytopenia [tw])) NOT Anemia, Myelophthisic [mh] NOT  
Leukemia, Erythroblastic, Acute [mh] NOT Leukemoid Reaction [mh] NOT Myeloid  
Metaplasia [mh])  
AND  
("Venous Thrombosis"[MeSH] OR "Thromboembolism"[MeSH] OR ((vein\* [tw] OR veno\* [tw])  
AND (thrombos\* [tw] OR thromboe\* [tw])))

((("Neoplasms"[MeSH] NOT "benign\*" [tw]) OR malign\* [tw]) AND ("Venous  
Thrombosis"[MeSH] OR ("deep vein thrombosis" [tw]))  
(("Neoplasms"[MeSH] NOT "benign\*" [tw]) OR malign\* [tw]) AND ("Pulmonary  
Embolism"[MeSH] OR (Pulmon\* [tw] AND (embol\* [tw] OR thromboembol\* [tw])))

((("Neoplasms"[MeSH] NOT "benign\*" [tw]) OR malign\* [tw]) AND ("Catheterization, Central  
Venous"[MeSH] OR "central venous catheter" [tw]) AND ("Thrombosis"[MeSH] OR thrombos\*  
[tw] OR "central venous catheter-related thrombosis" [TW]))  
(("Neoplasms"[MeSH] NOT "benign\*" [tw]) OR malign\* [tw]) AND ("Venous  
Thrombosis"[MeSH] OR "Thromboembolism"[MeSH] OR ((vein\* [tw] OR veno\* [tw]) AND  
thrombo\* [tw])) AND ("Antineoplastic Agents"[MeSH] OR "Antineoplastic  
Agents"[Pharmacological Action] OR chemotherap\* [tw] OR chemiotherap\* [tw])  
(("Neoplasms"[MeSH] NOT "benign\*" [tw]) OR malign\* [tw]) AND ("Venous  
Thrombosis"[MeSH] OR "Thromboembolism"[MeSH] OR ((vein\* [tw] OR veno\* [tw]) AND  
(thrombos\* [tw] OR thromboe\* [tw]))) AND (Recurrence [mh] OR recurrence\* [tw] OR  
relapse\* [tw] OR recrudescence\* [tw])

### Interventions

("Heparin, Low-Molecular-Weight"[MeSH] OR ("Low Molecular Weight" [tw] AND heparin [tw])  
OR Dalteparin [MeSH] OR Dalteparin [tw] OR Enoxaparin [MeSH] OR Enoxaparin [tw] OR  
reviparin [Substance Name] OR reviparin [tw] OR nadroparin [tw] OR nadroparin [mh] OR  
"tinzaparin"[Substance Name] OR tinzaparin [tw] OR "parnaparin"[Substance Name] OR  
parnaparin [tw] OR "bemiparin"[Substance Name] OR bemiparin [tw])  
("fondaparinux"[Substance Name] OR fondaparinux [tw])  
("idraparinux"[Substance Name] OR idraparinux [tw])  
("ximelagatran"[Substance Name] OR ximelagatran [tw])  
("Vena Cava Filters"[MeSH] OR (filter\* [tw] AND (cava\* [tw] OR umbrella\* [tw])))  
("Home Care Services"[MeSH] OR domicil\* [tw] OR (home\* [tw] AND care\* [tw]))  
("Thrombolytic Therapy"[MeSH] OR "Fibrinolytic Agents"[MeSH] OR "Fibrinolytic  
Agents"[Pharmacological Action])

("Tissue Plasminogen Activator"[MeSH] OR "TNK-tissue plasminogen activator"[Substance Name] OR "r-TPA" [tw] OR "tPA" [tw] OR "t-PA" [tw] OR "Tissue-type plasminogen activator" [tw] OR "Urinary Plasminogen Activator"[MeSH] OR urokinase [tw] OR "Streptokinase"[MeSH] OR streptokinase [tw] OR "Anistreplase"[MeSH] OR "tenecteplase"[Substance Name] OR "reteplase"[Substance Name] OR "saruplase"[Substance Name])  
("Thrombectomy"[MeSH] OR thrombectom\* [tw])  
("Bandages"[MeSH] OR (compression [tw] AND stocking\* [tw]))  
("Embolectomy"[MeSH] OR embolectom\* [tw])  
("Device Removal"[MeSH] OR removal [tw])  
(delay\* [tw] OR defer\* [tw])

### **Outcomes**

"Mortality"[MeSH]  
"Embolism and Thrombosis"[MeSH] AND "Recurrence"[MeSH]  
"Hemorrhage"[MeSH]  
"Quality of Life"[MeSH]  
"Patient Acceptance of Health Care"[MeSH]  
"Costs and Cost Analysis"[MeSH]  
"Catheterization, Central Venous"[MeSH] AND "Complications"[Subheading]  
"Pulmonary Embolism"[MeSH]  
"Infection"[MeSH]  
"Postphlebitic Syndrome"[MeSH]

## 11.4 Appendice 4: Sintesi dei risultati della ricerca bibliografica

Quesito	Citazioni	Selezionate	In tabella
<b>1,2 - Neoplasia maligna e TEV - EBPM-ENF-TAO</b>	262	26	6
<b>3 - Neoplasia maligna e TEV - fondaparinux-EBPM-TAO</b>	3	0	0
<b>4 - Neoplasia maligna e TEV - idraparinux-EBPM-TAO</b>	0	0	0
<b>5 - Neoplasia maligna e TEV - ximelagatran - EBPM-TAO</b>	2	0	0
<b>6 - Leucemia e TEV - EBPM-ENF-TAO</b>	8	2	2
<b>7 - Linfoma e TEV - EBPM-ENF-TAO</b>	4	0	0
<b>8 - Mieloma e TEV - EBPM-ENF-TAO</b>	5	0	0
<b>9 - Neoplasia maligna e TEV - filtro cavale-EBPM-ENF-TAO</b>	96	11	6
<b>10 - Neoplasia maligna e TVP - trombectomia-EBPM-ENF-TAO</b>	42	9	7
<b>11 - Neoplasia maligna e EP - embolectomia-EBPM-ENF-TAO</b>	52	4	2
<b>12 - Neoplasia maligna e trombosi CVC-relata - EBPM-ENF-TAO</b>	37	7	4
<b>13 - Neoplasia maligna e trombosi CVC-relata - rimozione- CVC</b>	56	6	1
<b>14 - Neoplasia maligna e TVP - elastocompressione</b>	45	3	2
<b>15 - Neoplasia maligna e TVP - terapia domiciliare- ospedaliera</b>	22	3	2
<b>16 - Neoplasia maligna e TEV - posticipare CT</b>	29	0	0
<b>17 - Neoplasia maligna e recidiva di TEV - EBPM-ENF-TAO</b>	57	8	1
<b>18 - Neoplasia maligna e TEV - trombolisi-EBPM-ENF-TAO</b>	730	6	5

## 11.5 Appendice 5: Revisori esterni

<b>Dr Guido Finazzi</b>	Responsabile Unità di Emostasi e Trombosi Divisione di Ematologia Ospedali Riuniti, Bergamo. <a href="mailto:gfinazzi@ospedaliriuniti.bergamo.it">gfinazzi@ospedaliriuniti.bergamo.it</a>
<b>Dr Roberto Manfredini</b>	Direttore U.O. Medicina Interna Ospedale del Delta e Comacchio Azienda U.S.L., Ferrara <a href="mailto:r.manfredini@ausl.fe.it">r.manfredini@ausl.fe.it</a>
<b>Dr Davide Tassinari</b>	Divisione di Oncologia Ospedale Infermi, Rimini. <a href="mailto:tassinari@rimini.com">tassinari@rimini.com</a>

## 11.6 Appendice 6: Fonti di finanziamento

- Alpha Therapeutic Italia
- Alfa Wassermann
- Baxter
- Bayer
- Cabru
- Dade Behring
- Dasit
- GSK
- Instrumentation Laboratory
- Kedrion
- Novo Nordisk Farmaceutici
- Roche Diagnostics
- Sanofi-Aventis
- Shire Italia
- Sigma Tau

## **11.7 Appendice 7: Conflitti d'interesse**

**Tutti gli autori hanno dichiarato l'assenza di conflitti d'interesse**



## 11.8 Appendice 8 Livelli di evidenza e forza delle raccomandazioni

Il gruppo di lavoro ha assegnato il livello di evidenza e la forza delle raccomandazioni facendo riferimento agli schemi del NICE/SIGN di seguito riportati, tenendo conto ed esplicando nel testo i fattori che - in relazione al livello di evidenza - possono “attenuare” o “potenziare” la forza una raccomandazione. Le raccomandazioni di grado A impiegano la dizione “Si raccomanda” mentre quelle di grado inferiore la dizione “Si suggerisce”. Il formato utilizzato per indicare i livelli di evidenza, la forza delle raccomandazioni e le note di buona pratica clinica è esemplificato a fondo pagina.

Per ulteriori dettagli sul metodo utilizzato per la redazione delle Linee-Guida consultare il documento metodologico <http://www.siset.org/lineeguida/metodologia.pdf>.

Livello di evidenza	Grading delle evidenze per i quesiti terapeutici (da SIGN) Tipologia di studio selezionato
1++	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Revisioni sistematiche di RCT di elevata qualità metodologica</li> <li>• Singolo RCT con probabilità di bias molto bassa</li> </ul>
1+	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Revisioni sistematiche di RCT di buona qualità metodologica</li> <li>• Singolo RCT con probabilità di bias bassa</li> </ul>
1–	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Revisioni sistematiche o singolo RCT con elevata probabilità di bias*</li> </ul>
2++	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Revisioni sistematiche di studi osservazionali di elevata qualità metodologica</li> <li>• Singolo studio osservazionale con probabilità di bias molto bassa</li> </ul>
2+	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Singolo studio osservazionale con probabilità di bias bassa</li> </ul>
2–	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Singolo studio osservazionale con elevata probabilità di bias</li> </ul>
3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studi descrittivi (case reports, case series)</li> </ul>
4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consenso formale di opinione di esperti</li> </ul>

Forza della raccomandazione	Grading delle raccomandazioni per i quesiti terapeutici (da SIGN) Livelli di evidenza di riferimento
A	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Almeno una revisione sistematica di RCT o un singolo RCT con grading 1++ direttamente applicabili alla popolazione target; <i>oppure</i></li> <li>• Studi con grading 1+ direttamente applicabili alla popolazione target e con risultati consistenti</li> </ul>
B	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studi con grading 2++ direttamente applicabili alla popolazione target; <i>oppure</i></li> <li>• Evidenze estrapolate da studi con grading 1++ o 1+</li> </ul>
C	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studi con grading 2+ direttamente applicabili alla popolazione target; <i>oppure</i></li> <li>• Evidenze estrapolate da studi con grading 2++</li> </ul>
D	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studi con grading 3 o 4 direttamente applicabili alla popolazione target; <i>oppure</i></li> <li>• Evidenze estrapolate da studi con grading 2+</li> </ul>

Il **livello di evidenza** è indicato sulla destra del paragrafo ove lo studio è descritto, in un rettangolo grigio chiaro

**Livello di evidenza**

**Forza della raccomandazione**

la **forza della raccomandazione** è indicata sulla sinistra in un rettangolo grigio scuro



le “**note di buona pratica clinica**” sono riportate dopo le raccomandazioni e vengono contrassegnate sulla sinistra da un rettangolo grigio chiaro

## 12 Bibliografia

- 1) Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Predictor of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2000; 160:761-768.
- 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;78:285-291.
- 3) Prandoni P. How I treat venous thromboembolism in patients with cancer. *Blood* 2005;106:4027-33.
- 4) Prandoni P, Falanga A, Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol.* 2005;6:401-10.
- 5) Falanga A, Zacharski L. Deep vein thrombosis in cancer: the scale of the problem and approaches to management. *Ann Oncol* 2005;16:696-701.
- 6) Lee AY. Management of thrombosis in cancer: primary prevention and secondary prophylaxis. *Br J Haematol* 2005;128:291-302.
- 7) Buller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2004;126 (suppl 3):401S-428S.
- 8) Koopman MM, Prandoni P, Piovella F, Ockelford PA, Brandjes DP, Gallus AS, Simonneau G, Chesterman CH, Prins MH. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. *N Engl J Med* 1996;334:682-687.
- 9) Levine M, Gent M, Hirsh J, LeClerc J, Anderson D, Weitz J, Ginsberg J, Turpie AG, Demers C, Kovacs M. A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:677-681.
- 10) Merli G, Spiro TE, Olsson CG, Abildgaard U, Davidson BL, Eldor A, Elias D, Grigg A, Musset D, Rodgers GM, Trowbridge AA, Yusen RD, Zawilska K. Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of thromboembolic disease. *Ann Intern Med* 2001;134:191-202.
- 11) The Columbus Investigators. Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997;337:657-662.
- 12) Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL, Hastie TJ, Garber AM. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep vein thrombosis. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 1999;130:800-809.
- 13) Dolovich LR, Ginsberg J, Douketis JD, Holbroch AM, Cheah J. A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism: examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency. *Arch Intern Med* 2000;160:181-188.
- 14) Van Dongen CJJ, Van Der Belt AGM, Prins MH. Fixed dose subcutaneous low-molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *The Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2004, Issue 4.
- 15) Palareti G, Legnani C, Lee A, Manotti A, Hirsh J, D'Angelo A, Pengo V, Moia M, Coccheri S. A comparison of the safety and efficacy of oral anticoagulant for the treatment of venous thromboembolic disease in patient with or without malignancy. *Thromb Haemost* 2000;84:805-10.

- 16) Hutten BA, Prins MH, Gent M, Ginsberg J, Tijssen JG, Buller HR. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2000;18:3078-83.
- 17) 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;100:3484-3488.
- 18) Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins MH. Low-molecular-weight heparin versus coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349:146-53.
- 19) Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2002;162:1729-35.
- 20) Prandoni P, Lensing AWA, Cogo A. The long term clinical course of acute deep vein thrombosis. *Ann Intern Med* 1996;125:1-7.
- 21) Luk C, Wells PS, Anderson D, Kovacs MJ. Extended outpatient therapy with low molecular weight heparin for the treatment of recurrent venous thromboembolism despite warfarin therapy. *Am J Med* 2001;111:270-273
- 22) Noble SI, Finlay IG. Is long-term low-molecular-weight heparin acceptable to palliative care patients in the treatment of cancer related venous thromboembolism? A qualitative study. *Palliat Med.* 2005;19:197-201.
- 23) Buller HR, Davidson BL, Decousus H. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep vein thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2004;104:867-873.
- 24) The MATISSE Investigator. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003;349:1695-1702
- 25) Persist Investigators. A novel long-acting synthetic factor Xa inhibitor (SanOrg34006) to replace warfarin for secondary prevention in deep vein thrombosis: a phase II evaluation. *J Thromb Haemost* 2004;2:47-53.
- 26) Watson LI, Armon MP. Thrombolysis for acute deep vein thrombosis (review). *The Cochrane Database of systematic Reviews* 2004, issue 3 art. N° CD002783.pub2
- 27) Kasirajan K., Gray B, Ouriel K. Percutaneous Angiojet Thrombectomy in the management of extensive deep venous thrombosis. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12: 179-185.
- 28) Lucon AM, Machado MC, Pereira MA. Surgery for adrenal tumours with thrombus in the supra-diaphragmatic infra-atrial inferior vena cava, with no cardiopulmonary bypass. *BJU Int* 2004;94:70-73.
- 29) Jibiki M, Iwai T, Inoue Y. Surgical strategy for treating renal cell carcinoma with thrombus extending into the inferior vena cava. *J Vasc Surg* 2004;39:829-35.
- 30) Oikawa T, Shimazui T, Johraku A. Intraoperative transesophageal echocardiography for inferior vena caval tumor thrombus in renal cell carcinoma. *Int J Urol* 2004;11:189-92.
- 31) Bissada NK, Yakout HH, Babanouri A. Long-term experience with management of renal cell carcinoma involving the inferior vena cava. *Urology* 2003;61:89-92.
- 32) Kaplan S, Ekici S, Dogan R. Surgical management of renal cell carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus. *Am J Surg* 2002;183:292-99.
- 33) Li MK, Yip SK, Cheng WS. Inferior vena cava thrombectomy for renal cell carcinoma with thrombus. *Ann Acad Med Singapore.* 1999;28:508-11.
- 34) Sakuragi T, Sakao Y, Furukawa K, Rikitake K, Ohtsubo S, Okazaki Y, Natsuaki M, Itoh T. Successful management of acute pulmonary embolism after surgery for lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;24: 580-

587.

35) Kalweit G, Huwer H, Volkmer I, Petzold T, Gams E. Pulmonary embolism: a frequent cause of acute fatality after lung resection. *Eur J Cardiothorac Surg* 1996;10:242-46.

36) Decousus H., Leizorovicz A., Parent F., Page Y., Tardy B., Girard P., Laporte S., Faivre R., Charbonnier B., Barral FG, Huet Y., Simonneau G. A clinical trial of vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*, 1998;338: 409-415.

37) The PREPIC Study Group. Eight-year Follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism. *Circulation* 2005;112:416-422.

38) Nieto JA, De Tuesta AD, Marchena PJ, Monreal M. Clinical outcome of patients with venous thromboembolism and recent major bleedings: findings from a prospective registry (RIETE). *J Thromb Haemost* 2005;3:703-709.

39) Gerber DE, Grossman SA, Streiff MB. Management of venous thromboembolism in patients with primary and metastatic brain tumors. *J Clin Oncol* 2006; 24:1310-1318.

40) Wallace MJ., Jean JL., Gupta S., Eapen GA., Johnson MM., Ahrar K., Madoff DC., Morello FA., Murthy R., Hicks ME. Use of inferior vena cava filters and survival in patients with malignancy. *Cancer* 2004;101: 1902-1907.

41) Ihnat DM, Mills JL, Hughes JD, Gentile AT, Berman SS, Westerband A. Treatment of patients with venous thromboembolism and malignant disease: should vena cava filter placement be routine? *J Vasc Surg* 1998;28:800-807.

42) Schmidt F, Faul C, Dichgans J, Weller M. Low molecular weight heparin for deep vein thrombosis in glioma patients. *J Neurol* 2002;249:1409-12.

43) Knovich MA, Lesser GJ. The management of thromboembolic disease in patients with central nervous system malignancies. *Curr Treat Options Oncol* 2004;5:511-17.

44) Altschuler E, Moosa H, Selker GR, Vertosick FT. The risk and efficacy of antioagulant therapy in the treatment of thromboembolic complications in patients with primary malignant brain tumors. *Neurosurgery* 1990;27:74-77.

45) Ruff RL, Posner JB. Incidence and treatment of peripheral venous thrombosis in patients with glioma. *Ann Neurol* 1983;13:334-336.

46) Ginberg JS, Hirsch J, Julian J. Prevention and treatment of postphlebotic syndrome: results of a 3-part study. *Arch Intern Med* 2001; 161:161:2105-2109.

47) Brandjes DP, Buller HR, Heijboer H, Huisman MV, de Rijk M, Jagt H, Ten Cate JW. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet* 1997;349:759-62.

48) Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, Frulla M, Marchiori A, Bernardi E, Tormene D, Mosena L, Pagnan A, Girolami A. Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2004;141:249-56.

49) Ageno W, Steidl L, Marchesi C, Dentali F, Mera V, Squizzato A, Crowther MA, Venco A. Selecting patients for home treatment of deep vein thrombosis: the problem of cancer. *Haematologica* 2002;87:286-291.

50) Ageno W, Grimwood R, Limbiati S, Dentali F, Steidl L, Wells PS. Home-treatment of deep vein thrombosis in patients with cancer. *Haematologica* 2005;90:220-224.

51) De Stefano V, Sorà F, Rossi E, Chiusolo P, Laurenti L, Fianchi L, Zini G, Pagano L, Sica S, Leone G. The risk of thrombosis in patients with acute leucemia: occurrence of thrombosis at diagnosis and during treatment. *J Thromb Haemost* 2005;3:1985-92.

- 52) Ziegler S, Sperr WR, Knobl P, Lehr S, Weltermann A, Jager U, Valent P, Lechner K. Symptomatic venous thromboembolism in acute leukaemia. Incidence, risk factors, and impact on prognosis. *Thromb Res* 2005;115:59-64.
- 53) Mohren M, Markmann I, Jentsch-Ullrich K. Patient with malignant lymphoma: a single center analysis. *Br J Cancer* 2005;92:1349-1352.
- 54) Blom JW, Vanderschoot JPM, Oostindier MJ, Osanto S, Van Der Meer JM, Rosendaal FR. Incidence of venous thromboembolism in a large cohort of 66329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost* 2006;4:529-535.
- 55) Khorana AA, Francio CW, Culakova E, Fisher RI, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2006;24:484-490.
- 56) Imberti D, Vallisa D, Anselmi E, Moroni CF, Bertè R, Lazzaro A, Bernuzzi P, Arcari AL, Cavanna L: Safety and efficacy of enoxaparin treatment in venous thromboembolic disease during acute leukemia. *Tumori* 2004; 90: 390-393.
- 57) Herishanu Y, Misgav M, Kirgner I, Ben-Tal O, Eldor A, Naparstek E. Enoxaparin can be used safely in patients with severe thrombocytopenia due to intensive chemotherapy regimens. *Leuk and Lymphoma*. 2004; 45:1407-1411.
- 58) Elliott MA, Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythemia vera and essential thrombocythaemia. *Br J Haematol* 2004; 128:275-90.
- 59) Mc Mullin MF, Bareford D, Campbell P, Green AR, Harrison C, Hunt B, Oscier D, Polkey MI, Reilly JT, Rosenthal E, Ryan K, Pearson TC, Wilkins B on Behalf of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythaemia/erythrocytosis *Br J Haematol* 2005; 130: 174-95.
- 60) Barbui T, Barosi G, Grossi A, Gugliotta L, Liberato LN, Marchetti M, Mazzucconi MG, Rodeghiero F, Tura S. Evidence- and consensus-based practice guidelines for the therapy of essential thrombocythemia. A statement from the Italian Society of Hematology. *Haematologica* 2004; 89:215-32.
- 61) Monreal M, Davant E. Thrombotic complications of central catheters in cancer patients. *Acta Haematol* 2001;106:69-72.
- 62) Verso M, Agnelli G. Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients. *J Clin Oncol* 2003;21:3665-75.
- 63) Bernardi E, Piccioli A, Marchiori A, Girolami B, Prandoni P. Upper extremity deep vein thrombosis: risk factors, diagnosis, and management. *Semin Vasc Med* 2001;1:105-10.
- 64) Prandoni P, Polistena P, Bernardi E, Cogo A, Casara D, Verlato F, Girolami A. Upper extremity deep vein thrombosis. Risk factors, diagnosis, and complications. *Arch Intern Med* 1997;157:57-62.
- 65) Monreal M, Lafoz E, Ruiz J, Valls R, Alastrue A. Upper extremity deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A prospective study. *Chest* 1991;9:280-283.
- 66) Monreal M, Raventos A, Lerma R, Ruiz J, Lafoz E, Alastrue A, Llamazares JF. Pulmonary embolism in patients with upper extremity DVT associated to venous central lines. A prospective study. *Thromb Haemost* 1994;72:548-550.
- 67) Karabay O, Yetkin U, Onol H. Upper extremities deep vein thrombosis: clinical and treatment characteristics. *Int Med Res* 2004; 32: 429-435
- 68) Savage KJ, Wells PS, Schulz V, Goudie D, Morrow B, Cruickshank M. Outpatient use of low molecular weight heparin (Dalteparin) for the treatment of deep vein thrombosis of the upper extremities. *Thromb Haemost* 1999;82:1008-10.

- 69) Bona RD. Thrombotic complications of central venous catheters in cancer patients. *Semin Thromb Haemost* 1999;25:147-155.
- 70) Liu CY, Jain V, Shields AF, Heilbrun LK. Efficacy and safety of reteplase for central venous catheter occlusion in patients with cancer. *J Vasc Interv Radiol* 2004;15:39-44.
- 71) Chesler L, Feusner JH. Use of tissue plasminogen activator (rt-PA) in young children with cancer and dysfunctional central venous catheter. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002;24:653-56.
- 72) Haire WD, Atkinson JB, Stephens LC, Kotulak GD. Urokinase versus recombinant tissue plasminogen activator in thrombosed central venous catheters: a double-blinded, randomized trial. *Thromb Haemost* 1994;72:543-7.
- 73) Frascini G, Jadeja J, Lawson M, Holmes FA, Carrasco HC, Wallace S. Local infusion of urokinase for the lysis of thrombosis associated with permanent central venous catheter in cancer patients. *J Clin Oncol* 1987;5:672-78.
- 74) Schindler J, Bona RD, Chen HH, Feingold JM, Edwards RL, Tutschka PJ, Bilgrami S. Regional thrombolysis with urokinase for central venous catheter-related thrombosis in patients undergoing high-dose chemotherapy with autologous blood stem cell rescue. *Clin Appl Thromb Hemost* 1999;5:25-9.
- 75) Frank DA, Meuse J, Hirsch D, Ibrahim JG, Van Den Abbeele AD. The treatment and outcome of cancer patients with thromboses on central venous catheters. *J Thromb Thrombolysis* 2000;10:271-75.
- 76) Otten HM, Mathijssen J, Ten Cate H. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy: an underestimated phenomenon. *Arch Intern Med* 2004;164:190-4.
- 77) Bona RD, Sivjee KY, Hickey AD, Wallace DH, Waics SB. The efficacy and safety of oral anticoagulation in patients with cancer. *Thromb Haemost* 1995;74:1055-8.
- 78) Brown RC. An adverse interaction between warfarin and 5-fluorouracil: a case report and review of the literature. *Chemotherapy* 1999;45:392-5.