

# Tromboembolismo venoso nei pazienti con tumori solidi

L I N E E   G U I D A   P E R



Ai om

## **Indice**

Le Linee Guida AIOM: la storia continua .....	3
Disordini tromboembolici e cancro: epidemiologia e patogenesi .....	7
<b>1</b> Screening per cancro occulto nei pazienti con tromboembolismo venoso (TEV) idiopatico .....	9
<b>2</b> Profilassi antitrombotica nei pazienti con cancro ...	11
<b>2.1</b> Profilassi del TEV postoperatoria	
<b>2.2</b> Profilassi in corso di trattamenti antitumorali farmacologici (chemio/ormonoterapia)	
<b>2.3</b> Profilassi del TEV associato a CVC	
<b>3</b> Terapia della trombosi venosa profonda .....	16
<b>3.1</b> Terapia a lungo termine nel paziente oncologico	
<b>3.2</b> Recidiva del TEV nei pazienti con cancro	
<b>4</b> Anticoagulanti e prognosi dei pazienti con cancro ...	19
Bibliografia .....	20
<b>5</b> Definizioni .....	23

# Tromboembolismo venoso nei pazienti con tumori solidi

LINEE GUIDA PER

Aiom

Abbiamo riesaminato con interesse e attenzione gli elaborati dell'Aiom relativi a raccomandazioni cliniche su: neoplasie del colon, terapia antiemetica in corso di chemioterapia, neoplasie della mammella, neoplasie del polmone, neoplasie della prostata, neoplasie dell'ovaio, neoplasie cerebrali, neoplasie nell'anziano, utilizzo dei fattori di crescita emopoietici, problemi della coagulazione.

Abbiamo riscontrato con soddisfazione che, su temi così importanti e significativi sia dal punto di vista epidemiologico che della pratica clinica, siano state prodotte linee guida aggiornate e secondo standards metodologici di produzione rigorosi.

La metodologia utilizzata e la forma data alle linee-guida corrisponde alle indicazioni del "Manuale metodologico su: come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica" elaborato da questa Agenzia anche grazie al contributo di esperti designati dalla vostra Associazione.

Avendo in programma l'elaborazione delle linee-guida su alcuni temi esaminati, riteniamo che in occasione della costituzione di Gruppi di lavoro sugli argomenti da voi trattati, i vostri testi costituiscano certamente un prezioso punto di riferimento e l'occasione per un'ulteriore proficua collaborazione tra la vostra Associazione e questa Agenzia.

Dr.ssa Laura Pellegrini

*Direttore Agenzia  
per i Servizi Sanitari Regionali*

## Le linee-guida AIOM: la storia continua

A partire dagli anni Ottanta, in ambito clinico, si è iniziato a parlare di raccomandazioni di comportamento basate su evidenze mediche dichiarate, ovvero “...raccomandazioni sviluppate in modo sistematico per assistere medici e pazienti nella decisione sugli interventi sanitari appropriati da praticare in determinate circostanze cliniche ...” (Institute of Medicine, 1992). Tali strumenti, detti Linee Guida (LG), sono stati rapidamente adottati dalle strutture sanitarie come strumento per la pianificazione e l’ottimizzazione dei processi terapeutici e dagli organi istituzionali come strumento per standardizzare gli approcci terapeutici.

Anche il SSN italiano ha colto l’importanza di questo strumento e tramite il decreto legislativo 229/99, il Piano Sanitario 1998/2000 e le successive disposizioni ministeriali, ha proposto l’adozione delle LG come strumento per un utilizzo efficiente ed efficace delle risorse disponibili e come mezzo per il miglioramento dell’appropriatezza delle prescrizioni.

In particolare l’art. 10 prevede “linee guida e i relativi percorsi diagnostico-terapeutici allo scopo di favorire, all’interno di ciascuna struttura sanitaria, lo sviluppo di modalità sistematiche di revisione e valutazione della pratica clinica e assistenziale e di assicurare l’applicazione dei livelli essenziali di assistenza”. Nell’Art.12bis viene poi ribadito che il programma di ricerca sanitaria deve “favorire la ricerca e la sperimentazione degli interventi appropriati per l’implementazione delle linee guida e dei relativi percorsi diagnostico-terapeutici, per l’autovalutazione dell’attività degli operatori, la verifica e il monitoraggio dei risultati conseguiti”, ricordando inoltre che tra gli obiettivi formativi di interesse nazionale, particolare attenzione deve essere posta alla “elaborazione, diffusione e adozione delle linee guida e dei relativi percorsi diagnostico-terapeutici” (art 16ter).

A partire dal 2002 anche l’AIOM ha iniziato ad organizzarsi per dotare l’oncologia italiana di così importanti strumenti di governo clinico. L’oncologia è infatti una delle aree della ricerca medica dove è più tumultuosa la produzione di innovazione sia in ambito tecnologico che farmacologico e che, anche per la rilevanza epidemiologica della malattia, ha un impatto enorme sulle risorse del SSN. Proprio l’elevato costo delle tecnologie e dei presidi in aggiunta all’inadeguatezza dei meccanismi di rimborso vigenti (DRG) e unitamente a recenti e importanti prese di posizione da parte dell’ESMO sull’importanza delle LG (ESMO, 2002), sono risultati essere i trigger factors per la creazione, nel 2002, di una specifica task force, voluta dall’allora presidente Francesco Cognetti, con il compito di produrre, avvalendosi della competenza e collaborazione di numerosi esperti, LG ufficia-

li AIOM su alcune neoplasie di rilevante interessere epidemiologico e su alcune tematiche trasversali di forte impatto clinico-assistenziale sotto il coordinamento dell'attuale presidente AIOM Roberto Labianca..

Il nuovo consiglio direttivo AIOM ci ha affidato il compito di fare una revisione di tutte le LG prodotte fino ad ora dalla nostra Associazione. Abbiamo quindi “costretto” i vari responsabili a rimettersi al lavoro con i loro collaboratori e referees (circa un centinaio di colleghi) per offrire al nostro Congresso di Bologna un prodotto il più attuale possibile.

Grazie alla collaborazione di tutti i partecipanti al Working Group è ora possibile sfogliare in una veste definitiva le LG che lo scorso anno a Roma erano state presentate in modo graficamente spartano.

Tutte e dieci le LG verranno ripubblicate corrette anche on line all'indirizzo [www.aiom.it](http://www.aiom.it), non appena il restyling del nostro sito sarà terminato.

Il futuro ci riserverà altro lavoro: cercheremo di offrire ai nostri soci altre LG (ad esempio quella sul dolore neoplastico) ma, crediamo, l'aspetto più entusiasmante dell'immediato sarà la verifica della validità, dell'utilità e dell'utilizzazione delle LG.

In questa direzione abbiamo iniziato una collaborazione con Medidata e stiamo predisponendo un progetto di verifica dell'out-come almeno per i tumori della mammella, del colon e del polmone, a cui siete tutti invitati a partecipare.

Siamo certi di avere ancora una volta l'impegno di tutti, come è emerso da una recentissima indagine fatta dal nostro WG AIOM a cui hanno risposto ben 352 colleghi.

Da questa ricerca emerge che gli oncologi italiani sono soddisfatti del lavoro svolto e ci spronano a continuare. È quello che noi abbiamo intenzione di fare confidando su di voi, scusandoci per gli inevitabili errori che abbiamo fin qui fatto e per quelli che commetteremo.

Roberto Labianca  
*Presidente Aiom*

Sandro Barni  
*Responsabile Working Group Linee Guida*

<b>Argomento</b>	<b>Responsabile stesura</b>	<b>Estensori</b>	<b>Referees</b>
MAMMELLA	Venturini	Bianco, Canavese, Colozza, Rosselli del Turco	Boccardo, Costa, De Censi Papaldo, Sanguineti
COLON-RETTO	Beretta	Carnaghi, Cosimelli, Faggiuolo, Maiello, Valvo	Barone, Cionini, Sobrero, Minoli, Nitti
ANTIEMETICA	Roila	Basurto	Campora, Chiara, Locatelli
FATTORI DI CRESCITA	Santoro	Bertuzzi	Bregni, Danova
POLMONE	Crinò	Boaron, Scagliotti	Ardizzoni, De Marinis, Tonato
TUMORI CEREBRALI	Brandes	Basso, Reni	Carapella, Labianca, Zorat
ANZIANO	Repetto	Accettura, Fini, Venturino	Adamo, Barni, Bernardo, Bollina, Manzione, Monfardini, Olmi, Tralongo, Zagonel
PROBLEMI DELLA COAGULAZIONE	Barni	Falanga, Mandalà	Pogliani, Prandoni, Piccioli, Labianca
OVAIO	Conte	Manzione, Mucciarini, Sabbatini	Amunni, Benedetti Panici, Di Vagno, Pignata, Scambia
PROSTATA	Boccardo	Franzone, Introini, Neumaier, Puppo, Spina, Verri, Zanardi	Arcangeli, Carmignani, Ciatto, Cortesi, Dogliotti, Gion, Orecchia



# Disordini tromboembolici e cancro: epidemiologia e patogenesi

Le complicanze tromboemboliche influenzano significativamente la morbilità e la mortalità della malattia neoplastica. Le alterazioni dei test di laboratorio dell'emostasi sono presenti in circa il 90% dei pazienti (1), mentre l'1-15% di loro sviluppa un quadro clinico manifesto, che può variare dalla trombosi venosa profonda, che è tipicamente associata ai tumori solidi, alla sindrome da coagulazione intravascolare disseminata, più frequente nelle leucemie acute e nelle neoplasie solide in fase avanzata. Il rischio trombotico è ulteriormente aumentato dagli interventi chirurgici, dalla somministrazione della chemioterapia e dell'ormonoterapia e dalla presenza di cateteri venosi centrali.

L'incidenza degli eventi tromboembolici per singolo tipo di neoplasia è attualmente difficile da stabilire, perché il dato che più frequentemente compare in letteratura si riferisce ai tumori solidi in toto e in nessun caso è possibile definire l'incidenza del tromboembolismo venoso (TEV) in relazione alla sede e all'istotipo tumorale. Spesso mancano i riferimenti alle terapie in corso e non è segnalata la presenza o meno di un catetere venoso centrale. Va inoltre considerato che la maggior parte dei dati derivano da studi retrospettivi oppure da studi prospettici non disegnati *ad hoc* per valutare l'incidenza delle manifestazioni tromboemboliche. Inoltre, spesso in questi studi mancano o non sono accuratamente descritti gli eventuali altri fattori di rischio concomitanti.

I meccanismi fisiopatologici alla base dell'insorgenza delle trombosi venose profonde nei tumori solidi rientrano nella cosiddetta triade di Virchow, che include le alterazioni dell'emostasi, le alterazioni della parete vasale e la stasi ematica. A questi vanno aggiunte le alterazioni funzionali e numeriche delle piastrine e dei leucociti.

I pazienti neoplastici, come è noto, presentano uno stato di ipercoagulabilità di base, anche in assenza di trombosi clinicamente manifesta. Tale stato è caratterizzato da anomalie di uno o più test di laboratorio dell'emostasi, che dimostrano diversi gradi di attivazione della coagulazione in associazione alla crescita tumorale. Un ruolo importante nella patogenesi dello stato di ipercoagulabilità presente nelle neoplasie è attribuito alle proprietà protrombotiche delle stesse cellule tumorali (2, 3). Tali cellule possono attivare la cascata coagulativa con un meccanismo diretto, mediante la produzione di sostanze procoagulanti come: 1) il "tissue factor" o tromboplastina tessutale, che è espressa costitutivamente da queste cellule e che forma un complesso con il fattore VII per attivare la cascata coagulativa; e 2) il "cancer procoagulant", che è una cistein-proteasi identificata

nelle cellule tumorali e nei tessuti fetali, ma non nei tessuti maturi differenziati, che attiva il fattore X in assenza del fattore VII.

Le cellule tumorali possono, altresì, attivare il sistema coagulativo, attraverso meccanismi indiretti, determinando l'attivazione di altre cellule ematiche, come i monociti, le piastrine e le cellule endoteliali, inducendo l'espressione di un fenotipo procoagulante in queste cellule. Infatti monociti, piastrine e cellule endoteliali entrano comunemente a far parte del network infiammazione-immunità e sono suscettibili di attivazione da parte delle citochine (IL-1, VEGF, TNF) prodotte dalle cellule tumorali. L'attivazione del complemento e la formazione di immunocomplessi possono anch'essi partecipare alla stimolazione dei monociti, che una volta attivati sono in grado di esporre il tissue factor sulla loro superficie ed indurre a loro volta i meccanismi della coagulazione. Infine, le cellule tumorali posseggono molecole di adesione di superficie, con le quali possono aderire direttamente ai leucociti, alle piastrine e alle cellule endoteliali, attivando tali cellule ed inducendo localmente la produzione di fibrina. Tutto ciò, insieme ad altri fattori generali, come la stasi da compressione da parte delle masse tumorali, la presenza di uno stato infiammatorio, la disprotidemia, le infezioni e l'allettamento, contribuisce allo stato di ipercoagulabilità di questi pazienti, come evidenziato dall'incremento dei markers circolanti di attivazione della coagulazione. Tuttavia, nonostante le alterazioni di tali markers siano presenti nella maggioranza dei pazienti con cancro, non è stato ad oggi dimostrato il valore predittivo di trombosi di alcuno di questi test nei pazienti oncologici.

Lo scopo di queste linee guida è di documentare le relazioni clinico-epidemiologiche fra la patologia trombotica e le neoplasie solide, facendo il punto sulle acquisizioni ad oggi trasferibili nella pratica clinica, limitatamente ai seguenti aspetti:

1. Screening per cancro occulto nei pazienti con TEV idiopatico
2. Profilassi del TEV nei pazienti neoplastici sottoposti ad interventi chirurgici o a terapie mediche (chemioterapia, ormonoterapia), o portatori di cateteri venosi centrali (CVC)
3. Terapia del TEV conclamato in questo tipo di pazienti
4. Anticoagulanti e prognosi dei pazienti con cancro.

## 1. Screening per cancro occulto nei pazienti con TEV idiopatico

Una valutazione complessiva degli studi disponibili in letteratura mette in evidenza che i pazienti con trombosi venosa profonda (TVP) idiopatica (cioè non secondaria ad alcuna causa riconoscibile) hanno un maggior rischio di avere una diagnosi di neoplasia fino ad allora non nota, rispetto a pazienti con TVP secondaria a cause note (ad esempio interventi chirurgici, traumi, trombofilie, ecc.) (4). Tali evidenze sono state confermate da uno studio prospettico pubblicato nel 1992 da Prandoni e coll. (5), che dimostrava un incremento significativo di diagnosi di neoplasie occulte nel primo anno dopo un episodio di TEV idiopatico rispetto ad un gruppo di controllo con TEV secondario. Tale rischio aumentava fino a dieci volte nel caso che le TVP idiopatiche fossero recidivanti (due o più episodi). Recenti studi retrospettivi su ampie popolazioni, basati sui dati derivati da registri sanitari nazionali, nelle popolazioni danese e svedese, hanno ulteriormente rafforzato queste evidenze ed hanno evidenziato che il rischio di un tumore occulto può persistere fino a 10 anni dopo l'episodio trombotico (6, 7). Infine il recente studio prospettico pubblicato da Schulmann et al (8), anche se non disegnato *ad hoc* per questo scopo, conferma che vi è un rischio significativo di neoplasie occulte in pazienti con TEV idiopatico.

### *Quale screening?*

Oggi giorno, in assenza di dati definitivi che dimostrino un vantaggio in termini di sopravvivenza, mediante l'utilizzo di test diagnostici per immagini e un follow-up intensivo, l'atteggiamento clinico, nei pazienti con TEV idiopatico è, a tale riguardo, molto variabile, e differisce a seconda delle convinzioni prevalenti nelle varie istituzioni. In linea di massima i pazienti vengono sottoposti ad uno screening per cancro occulto, che può essere più o meno allargato. I pazienti che si possono giovare maggiormente dello screening estensivo sono quelli in cui nessuna neoplasia sia stata rilevata dai test routinari di prima linea. Infatti, in caso di positività di questi test la neoplasia appare già sintomatica e facilmente identificabile. I soggetti in cui una neoplasia sia evidenziata dalla sola routine sono pazienti in cui la TVP è secondaria ad una neoplasia nota e pertanto non rappresenta un epifenomeno di una neoplasia ancora occulta. Questa differenza è di particolare importanza per l'outcome del paziente. Uno screening di routine minimo può comprendere, oltre all'esame obiettivo generale e una attenta anamnesi, il test

per il sangue occulto nelle feci, la radiografia del torace, la visita urologica nell'uomo e ginecologica nella donna. A seconda delle istituzioni la richiesta di altri esami, come TAC, endoscopia digestiva, marcatori tumorali, viene più o meno applicata a un sottogruppo di pazienti con forte sospetto clinico di cancro occulto (vedi soggetti di età media senza trombofilia nota). Uno studio prospettico ("SOMIT", Screening for Occult Malignancy in Patients with Symptomatic Idiopathic Venous Thromboembolism) è stato condotto in Italia con lo scopo di valutare l'efficacia di uno screening estensivo rispetto alla pratica routinaria nel diagnosticare precocemente una neoplasia, se presente, in pazienti con TEV idiopatico. Scopo ultimo è di valutare se la diagnosi precoce migliora le possibilità terapeutiche e la prognosi in questo tipo di pazienti (9). Tale studio dimostra che uno screening estensivo è efficace nell'identificare precocemente una neoplasia occulta in maniera significativa rispetto ad uno screening non estensivo. Il test che ha dimostrato il miglior successo diagnostico è stata la TAC toraco-addominale che, con l'aggiunta di un'indagine gastroenterica (in prima battuta il sangue occulto), sembra essere la combinazione migliore. Sebbene lo studio non abbia dimostrato che lo screening intensivo possa avere impatto positivo sulla sopravvivenza, è verosimile che i continui progressi in campo oncologico possano determinare in futuro un miglioramento della prognosi dei pazienti diagnosticati in fase precoce.

**Ad oggi, in assenza di dati definitivi che dimostrino un vantaggio in termini di aumento della sopravvivenza, mediante l'utilizzo di tests diagnostici invasivi e di un follow-up intensivo, i pazienti dovrebbero essere sottoposti ad un accurato esame obiettivo, sangue occulto nelle feci, la radiografia del torace, la visita urologica per l'uomo e la visita ginecologica per la donna. La richiesta di valutazioni diagnostiche di secondo livello quali la TAC, l'endoscopia digestiva, i marcatori "tumorali", dovrebbe essere limitata a casi in cui vi sia un forte sospetto clinico di cancro occulto.**

*(Livello di evidenza tipo VI, Grado della raccomandazione C).*

## 2. Profilassi antitrombotica nei pazienti con cancro

- 2.1 Profilassi del TEV postoperatorio
- 2.2 Profilassi del TEV in corso di chemioterapia e ormonoterapia
- 2.3 Profilassi del TEV associato ai cateteri venosi centrali

### 2.1 Profilassi del TEV postoperatorio

La metanalisi dei lavori sulla profilassi eparinica in chirurgia non oncologica dimostra una riduzione significativa del rischio di TEV postoperatoria in pazienti che ricevono profilassi con eparina (13.6%) rispetto al placebo (30.6%)(10).

Attualmente l'approccio standard alla tromboprofilassi perioperatoria si avvale dell'uso di mezzi fisici (calze elastiche) e della profilassi con eparina [eparina non frazionata (ENF), somministrata a basse dosi (5000 IU), iniziata 2 ore prima dell'intervento e proseguita ogni 8-12 ore dopo, oppure eparina a basso peso molecolare (EBPM) a dose fissa in monosomministrazione, ogni 24 ore].

È stato evidenziato da studi comparati in letteratura nello scorso decennio che i pazienti con cancro, sottoposti ad intervento chirurgico presentano un rischio di sviluppare un evento tromboembolico doppio rispetto ai pazienti non oncologici. Per quanto riguarda la chirurgia oncologica, diversi studi, sebbene non disegnati *ad hoc* per questi pazienti, suggeriscono che le EBPM hanno un'efficacia pari a quella della ENF nella profilassi perioperatoria (11-15). Questi risultati sono stati confermati da uno studio prospettico, randomizzato, multicentrico, denominato "Enoxacan", disegnato *ad hoc* per confrontare l'efficacia e la sicurezza della EBPM enoxaparina 40 mg/die *versus* ENF a basse dosi, nella profilassi in chirurgia oncologica addominale o pelvica in elezione (16). L'incidenza di TVP, valutata flebograficamente è stata del 18.2% nei pazienti in profilassi con ENF, rispetto al 14.7% nel gruppo in profilassi con enoxaparina, indicando una sovrapposibilità dei due trattamenti. Anche la sicurezza, valutata in termini di complicanze emorragiche, è risultata sovrapponibile fra le due eparine. Per tale motivo e per i loro diversi vantaggi (come ad es., la monosomministrazione giornaliera, il profilo farmacologico più favorevole e la minore associazione con la trombocitopenia da eparina), le EBPM sono oggi sempre più utilizzate rispetto alla ENF in questo settore.

L'efficacia delle EBPM nei pazienti sottoposti ad interventi di neurochirurgia è stata dimostrata da due studi randomizzati, i cui risultati mostrano la riduzione significativa degli eventi trombotici postoperatori in pazienti in profilassi con EBPM (enoxaparina e nadroparina) + calze elastiche verso i pazienti con sole calze elastiche (17, 18). Nei due studi citati i pazienti oncologici rappresentavano circa l'85% della popolazione trattata.

**Nei pazienti con cancro sottoposti a chirurgia oncologica maggiore si raccomanda la profilassi con EBPM a dosi fisse ogni 24 ore o la ENF a basse dosi ogni 8-12 ore .**  
(Livello di evidenza I, Forza della raccomandazione A).

### *Quale dose di EBPM nella profilassi perioperatoria?*

Uno studio multicentrico, prospettico, randomizzato in doppio cieco (19) ha confrontato l'efficacia e la sicurezza della EBPM dalteparina 5000 UI/die *versus* 2500 UI/die in pazienti sottoposti a chirurgia addominale in elezione (2097 pazienti arruolati, di cui il 65% con neoplasie). L'incidenza di TVP era del 14.9% nei pazienti che ricevevano la dose 2500 UI/die rispetto all'8.5% di quelli che ricevevano la dose 5000 UI/die. Tale differenza era statisticamente significativa e non era associata ad incremento, con la dose, delle complicanze emorragiche in questi pazienti. Questo studio ha dimostrato per la prima volta, in maniera diretta, che i pazienti oncologici necessitano di una profilassi con dosaggio più elevato di EBPM. I dati di efficacia e di buona tollerabilità della EBPM ad alte dosi sono stati confermati da altri studi (11-16).

**Si raccomandano alte dosi di EBPM (> 3400 U/die) o ENF 5000 U tre volte al giorno**  
(Livello di evidenza I, Forza della raccomandazione A).

### *Quale durata della profilassi perioperatoria?*

La durata standard della profilassi perioperatoria, a parte alcune eccezioni (come ad esempio la chirurgia ortopedica), è di circa una settimana dopo l'intervento, o, in genere, fino alla dimissione.

Recentemente si è visto che l'incidenza di TVP confermata con flebografia viene molto ridotta estendendo la profilassi oltre la dimissione ospedaliera. Infatti uno studio recente ha paragonato l'efficacia della EBPM enoxaparina 4000 UI/die somministrata per una settimana, verso la stessa dose prolungata per quattro settimane dopo l'intervento, per la profilassi del TEV in chirurgia oncologica addominale e pelvica in elezione. Tale studio, denominato "Enoxacan II", dimostra che la somministrazione di enoxaparina (40 mg sottocute) per quattro settimane è più efficace nel ridurre le TVP postoperatorie rispetto alla somministra-

zione per una sola settimana dopo l'intervento, e tale vantaggio persiste nei tre mesi successivi di follow-up (20). La riduzione delle TVP è risultata statisticamente significativa passando dal 12% al 4.8% nei pazienti con profilassi estese (riduzione del 59% del rischio relativo). Tali dati sono stati confermati da uno studio analogo, conclusosi di recente, denominato FAME, che ha utilizzato la EBPM dalteparina (21). Pertanto la profilassi prolungata è candidata a costituire un nuovo standard in questo tipo di chirurgia.

**Nei pazienti con cancro, sottoposti a chirurgia maggiore addominale e/o pelvica in elezione, si raccomanda la profilassi con EBPM anche dopo la dimissione per un periodo complessivo di 28-35 giorni dalla chirurgia.**

**Nei pazienti con cancro sottoposti ad interventi di neurochirurgia si raccomanda l'utilizzo della EBPM fino alla dimissione**

*(Livello di evidenza II, Forza della raccomandazione A)*

## 2.2 Profilassi in corso di trattamenti antitumorali farmacologici (chemio/ormonoterapia)

I dati clinici più significativi vengono dal tumore della mammella. In questa particolare neoplasia, gli studi analizzati hanno dimostrato che la terapia ormonale con tamoxifene, la chemioterapia, la terapia combinata (chemioterapia + tamoxifene), lo stadio della malattia e lo stato menopausale, hanno un impatto significativo (sebbene diverso) sull'incidenza del TEV. Tale incidenza è valutabile tra il 5% e il 17%, a seconda dello stadio della malattia e del tipo di terapia. La maggior incidenza è riscontrata nelle pazienti con malattia metastatica, verosimilmente per la presenza di fattori di comorbidità, quali l'immobilità (es. dovuta a fratture ossee patologiche, presenza di versamenti neoplastici, astenia), e la compressione venosa *ab estrinseco*.

Altri tipi di tumore in fase avanzata presentano verosimilmente un maggior rischio tromboembolico, tuttavia non sono disponibili stime precise delle incidenze di TEV in corso di chemioterapia in altre condizioni, a parte alcune eccezioni costituite dal carcinoma ovarico, dal glioblastoma cerebrale, e da linfomi (22).

**La chemioterapia e/o l'ormonoterapia adiuvante aumentano il rischio di eventi tromboembolici nelle pazienti affette da carcinoma mammario (23). Non vi sono evidenze che supportino l'uso della profilassi in questi pazienti**

**Non si raccomanda la profilassi antitrombotica in pazienti non ospedalizzati, trattati con chemioterapia e/o ormonoterapia adiuvante**

*(Livello di evidenza I, Forza della raccomandazione tipo A)*

Uno studio prospettico randomizzato ha dimostrato l'efficacia della Warfarina a basse dosi (range INR tra 1.3 e 1.9) nel ridurre in maniera significativa il rischio di TEV in pazienti affette da carcinoma mammario metastatico in corso di chemioterapia (24). L'incidenza di TEV si è confermata relativamente bassa, in questa condizione, (4.4% vs 0.6%, rispettivamente, nei gruppi con e senza profilassi). Pertanto tale schema di profilassi, peraltro piuttosto complesso da attuare nella gestione generale di queste pazienti, viene suggerito solo in casi selezionati, con malattia avanzata, in cui vi siano altri fattori di rischio e comorbidità.

Vi è grande interesse per un impiego delle EBPM nella tromboprofilassi in corso di chemioterapia. Tale interesse è dovuto ai vantaggi già menzionati di queste molecole.

Inoltre, si sono recentemente conclusi almeno due studi clinici (il "MALT" e il "FAMOUS") (che avevano come obiettivo primario l'effetto delle EBPM sulla sopravvivenza) ed uno studio denominato "CLOT" (che aveva come obiettivo primario l'efficacia delle EBPM nel prevenire le recidive del TEV in pazienti con cancro e TEV, vedi capitolo 3), i quali hanno chiaramente dimostrato la fattibilità e la sicurezza dell'uso a lungo termine delle EBPM. Attualmente sono in corso diversi trial clinici di tromboprofilassi con EBPM in pazienti in chemioterapia. Lo studio multicentrico "Prodige" valuta l'efficacia della EBPM dalteparina in pazienti con glioblastoma cerebrale, stadio 3 e 4, sottoposti a trattamento chemioterapico, nei 6-12 mesi successivi alla exeresi chirurgica del tumore. Due studi, in via di conclusione, denominati "TOPIC I" e "TOPIC II", valutano l'efficacia della EBPM certoparina in corso di chemio e radioterapia in pazienti affetti, rispettivamente, da carcinoma della mammella e carcinoma a piccole cellule del polmone. Uno studio, denominato "PROTECHT", tuttora in corso, valuta l'efficacia della tromboprofilassi con la EBPM nadroparina in pazienti trattati con chemioterapia per tumore in stadio avanzato del polmone, mammella, tratto gastrointestinale, ovaio, testa-collo. Infine va comunque considerato che i pazienti ospedalizzati e allettati, con cancro attivo, sono una categoria ad alto rischio per sviluppare TEV (25, 26)

**Non si raccomanda l'utilizzo routinario della profilassi in pazienti affetti da neoplasia in fase avanzata, trattati con chemioterapia**

*(Livello di evidenza II, Forza della raccomandazione tipo B)*

**Si raccomanda la profilassi con EBPM in pazienti con cancro attivo ospedalizzati e allettati con patologia medica acuta (ad esempio cardiopatia e/o insufficienza respiratoria)**

*(Livello di evidenza I, Forza della raccomandazione A)*

### 2.3 Profilassi del TEV associato a CVC

Nel 1990 uno studio prospettico, randomizzato, ha suggerito l'utilità della profilassi con warfarina a dosi fisse di 1 mg/die per la prevenzione del TVP correlate ai CVC (27). Successivamente un altro studio ha dimostrato l'efficacia della profilassi con EBPM nel prevenire le TVP CVC-correlate, rilevate con metodica strumentale (venografia) (28). Tale studio è stato sospeso prematuramente ed ha arruolato un numero limitato di pazienti.

I dati di questi due studi non sono stati confermati dagli studi successivi (29-32) e non hanno ad oggi cambiato la pratica clinica in Europa e in Nord America.

Pertanto, almeno al momento, non vi è consenso sull'efficacia di una profilassi estensiva in pazienti neoplastici con CVC. La possibile spiegazione di questa discrepanza di dati tra i vecchi e i nuovi studi può essere dovuta al fatto che l'introduzione di nuovi cateteri ed un miglioramento delle tecniche di inserimento dei cateteri stessi possa aver ridotto il rischio di TVP.

**Non si raccomanda la profilassi con la EBPM o il warfarin a dose fissa. La profilassi con EBPM può essere considerata nel singolo paziente in presenza di altri fattori di rischio trombotico**

*(Livello di evidenza II, Forza della raccomandazione B)*

### 3. Terapia della trombosi venosa profonda

Il trattamento standard del TEV in pazienti con cancro, in assenza di controindicazioni note, non differisce da quello dei pazienti senza cancro e consiste in una fase iniziale in cui si somministra eparina (ENF o EBPM), seguita dall'anticoagulazione con anticoagulanti orali. L'ENF sodica viene somministrata in un bolo iniziale di 5000 UI seguito dall'infusione endovenosa continua di dosi variabili, aggiustate in modo da ottenere, e mantenere, un allungamento del tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) pari a 1,5-2,5 volte il valore basale. Le EBPM vengono invece somministrate in dosi fisse, aggiustate al peso corporeo, per via sottocutanea una o due volte al giorno (a seconda delle diverse EBPM). Esse hanno la stessa efficacia e sicurezza dell'ENF nel trattamento iniziale del TEV (33-35). Possibilmente entro 24 ore dall'inizio dell'eparina va iniziata l'embricazione con l'anticoagulante orale. Al raggiungimento del range terapeutico di anticoagulazione (INR 2-3) per almeno 2 giorni consecutivi, l'eparina viene sospesa e viene continuato solo l'anticoagulante orale. Oggigiorno le EBPM possono essere considerate il nuovo standard terapeutico per la terapia iniziale del TEV. Anche nei pazienti oncologici i due trattamenti, EBPM *versus* ENF, nella fase iniziale, risultano sovrapponibili nel prevenire le recidive trombotiche. Infatti, con tali schemi, l'outcome a breve termine nei pazienti oncologici non è diverso da quello osservato nei pazienti con TEV non oncologici e dimostra la pari efficacia e sicurezza dei due trattamenti a fronte di una maggiore maneggevolezza delle EBPM.

**Nei pazienti con cancro e TEV acuto, si raccomanda il trattamento iniziale con EBPM s.c. una o due volte al giorno. Nei pazienti con insufficienza renale grave suggeriamo l'utilizzo della ENF e.v. a dosi aggiustate (aPTT range: 1,5-2,5)**  
(Livello di evidenza I, Forza della raccomandazione A)

#### 3.1 Terapia a lungo termine nel paziente oncologico

I pazienti neoplastici con TEV, durante il trattamento anticoagulante orale, sono esposti ad un rischio significativo sia di recidive trombotiche che di complicanze emorragiche, rispetto a pazienti non neoplastici con TEV (36, 37). Nonostante un'adeguata anticoagulazione, infatti, circa il 5-7% dei pazienti con cancro sviluppa una recidiva di TEV. La condotta terapeutica da far seguire deve pertanto tener conto sia dell'elevato rischio di recidiva sia anche del rischio emorragico in

questi pazienti. Pertanto si sta oggi valutando la possibilità di trattamenti alternativi più efficaci, per la terapia del TEV a lungo termine nelle neoplasie.

Uno studio recente ha valutato l'efficacia della EBPM dalteparina verso la terapia anticoagulante orale nella prevenzione secondaria della trombosi in pazienti neoplastici. I pazienti, dopo un episodio di TEV, erano randomizzati a ricevere: 1) trattamento standard con EBPM (dalteparina 200 UI/Kg/die) per 5-7 giorni embricata con l'anticoagulante orale (dicumarolici), poi proseguito per 6 mesi (INR 2-3); oppure 2) dalteparina 200 UI/Kg/die per un mese, seguita da un trattamento con una dose pari al 70-80% di quella iniziale per i successivi 5 mesi. Il trattamento prolungato con EBPM per 6 mesi ha ridotto le recidive tromboemboliche dal 17% al 9% ( $p=0.0017$ ), rispetto alla terapia standard con dicumarolici, senza aumentare il rischio di sanguinamento (38). I dati di buona tollerabilità e sicurezza sono stati confermati da un altro studio condotto da Meyer e coll. (39). Questi autori hanno randomizzato pazienti con cancro e TEV acuto a ricevere 3 mesi di warfarina ad INR tra 2 e 3 o enoxaparina a dosi terapeutiche. Lo studio ha valutato un outcome combinato di emorragie maggiori e recidive trombotiche. Nel gruppo di pazienti che assumeva warfarina l'outcome degli eventi era del 21% *versus* il 10.5% dei pazienti che avevano assunto enoxaparina. Questa differenza ( $p=0.09$ ) era dovuta particolarmente alla differenza di emorragie maggiori. In base ai dati forniti da questi studi la EBPM è considerata la terapia standard nella profilassi secondaria del TEV nei pazienti neoplastici. La terapia warfarinica, infatti, oltre che meno efficace, è anche molto complessa nei pazienti con tumore, per varie ragioni. È spesso molto difficile mantenere l'INR entro il corretto range, poiché tali pazienti soffrono spesso di vomito, possono avere inappetenza o dieta obbligata, oppure alterazioni dell'assorbimento intestinale e/o della funzionalità epatica. Inoltre le interazioni farmacologiche delle terapie concomitanti interferiscono con l'azione dei farmaci vitamina K-dipendenti. Infine un altro fattore limitante è costituito dalle frequenti ed inevitabili interruzioni della terapia anticoagulante dovute alla necessità di procedure microinvasive (toracentesi, biopsie o altro) o piastrinopenia intercorrente, secondarie alla chemioterapia.

**In pazienti con cancro senza evidenza di malattia neoplastica residua e in assenza di altri trattamenti farmacologici antitumorali si raccomanda la somministrazione di EBPM per 3-6 mesi**

*(Livello di evidenza I, Forza della raccomandazione A)*

**In pazienti con cancro attivo si raccomanda la somministrazione di EBPM a lungo termine, o almeno per tutto il tempo in cui il cancro sia considerato in fase attiva o vi siano terapie antitumorali in corso, a meno che non sussistano delle controindicazioni (es. diatesi emorragica)**

*(Livello di evidenza I, Forza della raccomandazione C)*

### 3.2 Recidiva del TEV nei pazienti con cancro

Il trattamento anticoagulante standard a lungo termine con gli anticoagulanti orali (inibitori della vitamina K), al range terapeutico (INR 2-3), si è dimostrato inequivocabilmente efficace nella prevenzione delle recidive del TEV. La durata di tale trattamento dopo un unico episodio di TEV rimane ancora dibattuta. È stato, comunque, evidenziato che, tra tutti i pazienti con TEV, il rischio di sviluppare una recidiva tromboembolica durante il trattamento anticoagulante è più elevato nei pazienti neoplastici, con un rischio relativo pari a 1.7, rispetto ai non neoplastici. Tale rischio è maggiore anche rispetto ai pazienti con trombofilia ereditaria. (*Livello di evidenza I*)

#### *Quale terapia nelle recidive?*

**Nei pazienti con TEV in trattamento con anticoagulante orale, se una recidiva avviene con un INR non in range terapeutico, l'intervento terapeutico consiste nell'adeguamento della dose in modo da riportare l'INR in tale range (INR tra 2 e 3). Nel caso la recidiva avvenga mentre in range terapeutico, l'indicazione è di valutare il passaggio ad altri farmaci, come l'ENF sottocute con aPTT in range terapeutico (aPTT ratio fra 1,5 e 2,5), oppure le EBPM con dose fissa giornaliera, calcolata in base al peso corporeo oppure aumentare l'INR (es. target 3.5). Tali opzioni al momento rimangono le stesse anche per i pazienti oncologici.**

(*Livello di evidenza II, Forza della raccomandazione B*)

#### *Quando utilizzare il filtro cavale?*

L'utilizzo del filtro cavale nelle trombosi prossimali non sembra ridurre la mortalità nei pazienti non oncologici.

Esso infatti riduce il rischio di embolia polmonare a breve termine, ma è associato ad un aumentato rischio di recidive a lungo termine anche nonostante un'adeguata anticoagulazione (40).

L'utilizzo del filtro cavale dovrebbe essere preso in considerazione nei pazienti ad alto rischio di estensione della trombosi venosa prossimale, in cui la terapia anticoagulante sia controindicata (pazienti con sanguinamento attivo o con trombocitopenia prolungata e clinicamente importante) e/o nei pazienti con tromboembolismo ricorrente nonostante una adeguata terapia anticoagulante. La stessa indicazione va applicata anche ai pazienti oncologici.

**Nei pazienti con cancro senza controindicazioni per il trattamento anticoagulante, o senza recidiva dell'embolia polmonare durante anticoagulazione adeguata, non si raccomanda l'utilizzo di filtro cavale in aggiunta alla terapia anticoagulante**

(*Livello di evidenza I, Forza della raccomandazione A*)

## 4. Anticoagulanti e prognosi dei pazienti con cancro

Le ricerche di base negli ultimi 30 anni hanno dimostrato che: 1) le cellule tumorali sono in grado di attivare la cascata coagulativa; 2) vi è una correlazione tra capacità di influenzare il processo coagulativo e fenotipo maligno; 3) esiste una stretta relazione tra la cascata coagulativa e la capacità di crescita locale e di disseminazione metastatica delle cellule tumorali (41). Infine, studi sperimentali in vitro e in vivo hanno evidenziato la possibilità di poter interferire con la crescita e la disseminazione tumorale mediante l'utilizzo di farmaci anticoagulanti (42). Negli ultimi 25 anni una serie di studi prevalentemente retrospettivi hanno valutato l'impatto dei farmaci antagonisti della vitamina K e della ENF sulla sopravvivenza dei pazienti tumorali. Due revisioni sistematiche degli studi più significativi, pubblicati in letteratura, hanno evidenziato risultati contraddittori circa il ruolo della ENF o degli antagonisti della vitamina K (43,44). Al contrario una metanalisi degli studi che hanno valutato l'efficacia della eparina non frazionata e della EBPM in pazienti con TEV, ha documentato una riduzione della mortalità nei pazienti che hanno ricevuto la EBPM (45). Recentemente tre studi prospettici, disegnati *ad hoc*, (lo studio "MALT", lo studio "FAMOUS" e lo studio di Altinbas et al.), avvalorano questa ipotesi (46-48). Una valutazione complessiva di questi trial sembra suggerire che la EBPM potrebbe influenzare la prognosi dei pazienti neoplastici, soprattutto di quei pazienti con malattia in stadio non avanzato. Anche lo studio CLOT (38) ha documentato (in un'analisi a posteriori, ma già presente nel disegno iniziale dello studio) che la EBPM, utilizzata nella profilassi secondaria della trombosi, migliora la prognosi dei pazienti con malattia in stadio iniziale, rispetto agli antagonisti della vitamina K (49). Al momento comunque, nonostante i dati di questi studi siano molto incoraggianti, non esiste consenso ed evidenza per l'utilizzo delle EBPM allo scopo di migliorare la sopravvivenza dei pazienti con cancro. È verosimile che gli studi futuri in questo settore verranno disegnati per singoli tipi di tumore.

**Non si raccomanda l'utilizzo della terapia anticoagulante al fine di influenzare la prognosi dei pazienti con cancro**

*(Livello di evidenza VI, Forza della raccomandazione C)*

## Bibliografia

1. Dvorak HF. Abnormalities of hemostasis in malignant disease. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Saltzman EW, eds. *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice*. Philadelphia: Lippincott, 1994, pp1238-1254.
2. Falanga A., Donati M.B. Pathogenesis of thrombosis in patients with malignancy. *Int J of Hematol* 2001; 73: 137-144.
3. Rickles FR. and Falanga A. Molecular basis for the relationship between thrombosis and cancer. *Thromb Res* 2001; 102: V215-V224.
4. Piccioli A, Prandoni P. Venous thromboembolism as first manifestation of cancer. *Acta Haematol* 2001; 106: 13-17.
5. Prandoni P, Lensing AW, Buller HR, et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med* 1992; 327:1128-1133.
6. Sorensen HT, Mellemkjaer L, Steffensen FH, et al. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998; 338:1169-1173.
7. Baron JA, Gridley G, Weiderpass E, Nyren O, Linet M. Venous thromboembolism and cancer. *Lancet* 1998; 351:1077-1080.
8. Schulman S, Lindmarker P. Incidence of cancer after prophylaxis with warfarin against recurrent venous thromboembolism. Duration of anticoagulation trial. *N Engl J Med* 2000; 342:1953-1958.
9. A. Piccioli, A.W.A. Lensing, M. H. Prins, A. Falanga Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial *J Thromb Haemost* 2004; 2:884-889.
10. Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. Results of meta-analysis. *Ann Surg* 1988; 208:227-240.
11. Bergqvist D, Burmark US, Friselli J, et al. Low molecular weight heparin once daily compared with conventional low-dose heparin twice daily. A prospective double-blind multicentre trial on prevention of postoperative thrombosis. *Br J Surg* 1986; 73:204-208.
12. Bergqvist D, Matzsch T, Friselli J, et al. Low molecular weight heparin given in the evening before surgery compared with conventional low-dose heparin in the prevention of thrombosis. *Br J Surg* 1988; 75:888-891.
13. Samama M, Bernard P, Bonnardot JP, Combe-Tamzali S, Lanson Y, Tissot E. Low molecular weight heparin compared with unfractionated heparin in the prevention of postoperative thrombosis. *Br J Surg* 1988; 75:128-131.
14. Leizorovicz A, Picolet H, Peyrieux JC, Boissel JP. Prevention of postoperative deep vein thrombosis in general surgery: a multicenter double-blind study comparing two doses of logiparin and standard heparin. *Br J Surg* 1991; 78:412-416.
15. Boneu B. An international multicenter study: Clivarin in the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing general surgery. *Blood Coag Fibrinolysis* 1993; 4 (Suppl): S21-22.
16. ENOXACAN Study Group. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment. *Br J Surg* 1997; 84:1099-1103.

17. Nurmohamed MT, van Riel AM, Henskens CMA, et al. Low molecular weight heparin and compression stockings in the prevention of venous thromboembolism in neurosurgery. *Thromb Haemost* 1996; 75:223-238.
18. Agnelli G, Piovella F, Buoncristiani P, et al. Enoxaparin plus compression stockings compared with compression stockings alone in the prevention of venous thromboembolism in neurosurgery. *N Engl J Med* 1996; 339:80-85.
19. Bergqvist D, Burmark US, Flordal PA, Frisell J, Hallbook T, Hedberg M. Low molecular weight heparin started before surgery as prophylaxis against deep vein thrombosis: 2500 versus 5000 XaI units in 2070 patients. *Br J Surg* 1995; 82:496-501.
20. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:975-80.
21. Jorgensen LN, Lausen I, Rasmussen MS, Wille-Jorgensen P, Bergqvist D+ & Prism Trial Investigators. *J Thromb Haemost* 2003; suppl July: P1870 (abstract).
22. Falanga A. Thrombosis and malignancy: an underestimated problem. *Haematologica* 2003; 88: 607-610.
23. Saphner T, Tormey DC, Gray R. Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1991; 9:286-294.
24. Levine M, Hirsh J, Gent M, et al. Double blind randomised trial of very low dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet* 1994; 343:886-889.
25. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the Prevention of Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Patients. *N Engl J Med* 1999; 341: 793-800.
26. Leizorovicz, A., Cohen, A. T., Turpie, A. G.G., et al. Randomized, Placebo-Controlled Trial of Dalteparin for the Prevention of Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Patients. *Circulation* 2004; 110: 874-879
27. Bern MM, Lokich JJ, Wallach SR, et al. Very low doses of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters. A randomised prospective trial. *Ann Intern Med* 1990; 112:423-428.
28. Monreal M, Alastrue A, Rull M, et al. Upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients with venous access devices — prophylaxis with a low molecular weight heparin (fragmin). *Thromb Haemost* 1996; 75:251-253.
29. Reichardt P, Kretzschmar A, Biakhov M., et al. A phase III randomized, double blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of daily low-molecular weight-heparin (dalteparin sodium, fragmin) in preventing catheter related complications (CRCs) in cancer patients with central catheters (CVCs). *ASCO Proceedings* 2002, abstract 1474.
30. Couban S, Goodyear M, Burnell M, et al. A randomized double blind placebo controlled study of low dose warfarin for the prevention of symptomatic central venous catheter-associated thrombosis in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2005; in press
31. Heaton DC, Han DY, Inder A. Minidose (1 mg) warfarin as prophylaxis for central vein catheter thrombosis. *Intern Med J* 2002; 32:84-88.
32. Agnelli G., Verso M., Bertoglio S., et al. Enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism associated with central vein catheter: a double-blind, placebo-controlled, randomized study in cancer patients. *J Clin Oncol* 2005; in press.
33. Levine M, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of low molecular weight heparin administered at home with unfractionated he-

- parin administered in the hospital for proximal deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334:677-681.
34. Koopman MMW, Prandoni P, Piovela F, et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low molecular weight heparin administered at home. *N Engl J Med* 1996; 334:682-687.
35. The Columbus Investigators. Low molecular weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997; 337:657-662.
36. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002; 100: 3484-3488.
37. Hutten BA, Prins MH, Gent M, et al. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalised ratio. *J Clin Oncol* 2000; 18:3078-3083.
38. Lee AYY, Levine M, Baker RI, et al. Low molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 146-153.
39. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al. Comparison of low-molecular-weight-heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1729-1735.
40. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, et al. A clinical trial of venal caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338:409-415.
41. Falanga A. The effect of anticoagulant drugs on cancer. *J Thromb Haemost* 2004; 2 : 1263-1265.
42. Zacharski LR, Ornstein DL. Heparin and cancer. *Thromb Haemost* 1998; 80: 10-23.
43. Smorenburg SM, Vink R, Otten HM, Swaneveld F, Buller HR. The effects of vitamin K-antagonists on survival of patients with malignancy: a systematic analysis. *Thromb Haemost* 2001; 86: 1586-1587.
44. Smorenburg SM, Hettiarachchi RJ, Vink R, Buller HR. The effects of unfractionated heparin on survival in patients with malignancy: a systematic review. *Thromb Haemost* 1999; 82: 947-952.
45. Hettiarachchi RJ, Smorenburg SM, Ginsberg J, Levine M, Prins MH, Buller HR. Do heparins do more than just treat thrombosis? The influence of heparins on cancer spread. *Thromb Haemost* 1999; 82: 947-52.
46. Altinbas M, Coskun M, Er O, et al. A randomized trial of combination chemotherapy with and without low molecular weight heparin in small cell lung cancer. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1266-1271.
47. Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z, LeMoine NR, Low V, Patel HK, Rustin G, Thomas M, Quigley M, Williamson R.C. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS). *J Clin Oncol* 2004; 22: 1944-1948.
48. Klerk CPW, Smorenburg SM, Otten HM, et al. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2130-2135.
49. Lee AY, Rickles FR, Julian JA, et al. Randomized Comparison of Low Molecular Weight Heparin and Coumarin Derivatives on the Survival of Patients With Cancer and Venous Thromboembolism. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2123-2129.

## 5. Definizioni

### **LIVELLI DI EVIDENZA**

- I. Prove ottenute da studi clinici 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 ottenute sull'opinione di esperti autorevoli, inclusi i membri della TF responsabili della stesura di Linee Guida**

### **FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI**

- A. L'esecuzione della procedura è fortemente raccomandata (le prove scientifiche devono essere di buona qualità, anche se non sono necessariamente di tipo I o II)**
- B. L'esecuzione della procedura deve essere attentamente considerata, anche se esistono incertezze sul fatto che debba essere sempre raccomandata**
- C. Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura**
- D. L'esecuzione della procedura non è raccomandata**
- E. Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura**



*Estensori*

**Anna Falanga,**

Divisione di Ematologia,  
Ospedali Riuniti di Bergamo

**Mario Mandalà,**

Divisione di Oncologia  
Medica, Azienda Ospedaliera  
Treviglio-Caravaggio (BG)

*Coordinatore Linee Guida*

**Sandro Barni,**

Divisione di Oncologia  
Medica, Azienda Ospedaliera  
Treviglio-Caravaggio (BG)

*Revisori*

**Andrea Piccioli e Paolo Prandoni,**

Dipartimento di Medicina  
Interna,  
Università di Padova

**Enrico Maria Pogliani,**

Divisione di Ematologia,  
Ospedale S. Gerardo Monza,  
Università Bicocca, Milano

**Roberto Labianca,**

Divisione di Oncologia  
Medica, Ospedali Riuniti di  
Bergamo

**Intermedia Editore**

*Healthcare Communication  
Network*

via Malta 12B - 25124 Brescia  
Tel. 030.226105  
Fax. 030.2420472  
imediabs@tin.it

Via C. Morin, 44 - 00195 Roma  
Tel. 06.3723187  
intermedia@intermedianews.it  
www.medinews.it

Finito di stampare  
nel settembre 2004  
dalle Officine Grafiche Staged,  
S. Zeno Naviglio, Brescia

Aiom

**Associazione  
Italiana di  
Oncologia Medica**

via Nöe, 23 - 20133 Milano  
tel. 02.70630279, fax 02.2360018  
*email:* [aiom.mi@tiscalinet.it](mailto:aiom.mi@tiscalinet.it)  
[www.aiom.it](http://www.aiom.it)   [www.oncologiaonline.org](http://www.oncologiaonline.org)