

## **CONVEGNO:**

### **"TROMBOSI E CANCRO: UN UP-DATE DELLE CONOSCENZE"**

**PIACENZA, 13 MAGGIO 2006**

#### **RAZIONALE:**

Nel paziente affetto da cancro le manifestazioni trombotiche sono molto diverse, coinvolgendo sia il distretto venoso che quello arterioso e potendo talora esprimersi come gravi forme sistemiche quali ad esempio la coagulazione intravascolare disseminata. Lo stretto legame esistente tra trombosi e neoplasie ha una duplice importanza; il paziente affetto da cancro è ad alto rischio di presentare complicanze trombotiche, e la malattia tromboembolica può essere la prima manifestazione clinica di una neoplasia occulta. La trombosi venosa profonda è la sua complicanza trombotica più frequente nei pazienti affetti da cancro, rappresentando l'80% dei casi; essa costituisce una problematica clinica e diagnostico-terapeutica di grande interesse, coinvolgendo specialisti di molteplici discipline (Oncologo, Ematologo, Internista, Chirurgo, Radioterapista, etc) . E' altresì evidente quindi che solo un approccio multidisciplinare e polispecialistico, che tenga conto delle ultime novità e delle più recenti acquisizioni scientifiche, è attualmente in grado di consentire la gestione ottimale della patologia tromboembolica nel paziente oncologico.

#### **OBBIETTIVI DEL CORSO**

Gli obiettivi del corso sono due:

- a) migliorare la conoscenza della epidemiologia, patogenesi e fattori di rischio della malattia tromboembolica nel paziente oncologico
- b) favorire la diffusione e la condivisione di percorsi di prevenzione e trattamento della malattia tromboembolica nel paziente oncologico

**Ido Iori**

#### **"Tromboembolismo venoso nel paziente con cancro: aspetti epidemiologici e clinici"**

Dal punto di vista clinico l'associazione tromboembolismo venoso (TEV) e neoplasia è nota fin dai tempi di Trousseau, che fornì le prime descrizioni di TEV associato a neoplasia occulta.

Oggi sappiamo che il TEV è una frequente complicanza della neoplasia tanto che l'embolia polmonare è la seconda causa di morte in questi pazienti. Inoltre circa il 20% dei pazienti con una trombosi venosa profonda acuta è affetto da neoplasia in atto e il 10% circa, dei pazienti con TEV idiopatico, svilupperà una neoplasia entro 12-18 mesi dall'evento acuto.

La chirurgia oncologica addominale è gravata da un rischio trombotico che è circa il doppio rispetto al paziente non oncologico.

Altri importanti fattori di rischio sono l'immobilizzazione prolungata, la chemioterapia e la radioterapia.

**Davide Imberti**

### **Eparine a basso peso molecolare, hanno solo un effetto antitrombotico nel paziente oncologico?**

I trattamenti anticoagulanti, interagendo con meccanismi responsabili dell'attecchimento, della espansione e della proliferazione dei tumori, hanno evidenziato in alcuni studi la capacità di prolungare la sopravvivenza dei pazienti neoplastici. Soprattutto gli anticoagulanti orali e le eparine sono stati valutati in questo particolare contesto. Oltre venti anni fa l'aggiunta del warfarin alla sola chemioterapia si dimostrò in grado di determinare, rispetto alla chemioterapia da sola un significativo aumento della sopravvivenza nei pazienti con microcitoma polmonare. Un grande interesse si è registrato negli ultimi anni sul possibile effetto antitumorale delle eparine, in particolare delle EBPM; in vitro le EBPM hanno dimostrato di potere inibire l'angiogenesi e l'eparanase, promuovendo l'apoptosi delle cellule tumorali e la down-regulation della espressione di alcuni oncogeni. La evidenza della possibile attività antitumorale delle EBPM è emersa oltre dieci anni fa dall'analisi per sottogruppi di grandi studi pubblicati per il trattamento o la profilassi della TVP, che hanno suggerito che questi farmaci hanno un effetto favorevole sulla sopravvivenza nei pazienti neoplastici. Recentemente i promettenti risultati di importanti studi clinici randomizzati (Studio Famous, Studio Clot, Studio Malt) hanno confermato la effettiva capacità delle EBPM di ridurre la mortalità nei pazienti affetti da cancro e rappresentano un importante step per il futuro della ricerca in questo particolare contesto clinico.

**Sergio Siragusa**

### **“COAGULAZIONE INTRAVASCOLARE DISSEMINATA E CANCRO”.**

La cascata coagulativa ha ricevuto negli ultimi anni un'ampia revisione dei suoi meccanismi di azione grazie alle nuove scoperte delle interazioni cellulari. Una importante funzione è infatti svolta dalla interazione piastrine-endotelio-leucociti che presenta importanti alterazioni nei meccanismi di coagulopatia nei pazienti oncologici. La conoscenza di tale interazione sta permettendo l'uso di nuovi farmaci anticoagulanti che possono svolgere un ruolo determinante nel controllo della coagulopatia nel paziente con tumore.

**Mario Pini**

## **PROFILASSI DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO IN CHIRURGIA ONCOLOGICA**

La presenza di una neoplasia, specie se metastatica, condiziona un aumento del rischio di tromboembolismo venoso (TVE) post-operatorio, per cui in molti tipi di intervento, sia di chirurgia generale che di chirurgia ginecologica o urologica, viene raccomandata una profilassi antitromboembolica con dosi relativamente alte di eparina frazionata (> 3400 U/die), o non frazionata (5000 U/8 ore). In uno studio di Bergquist et al (Brit J Surg 1995), su 1364 pazienti oncologici sottoposti ad interventi di chirurgia addominale e randomizzati ad una profilassi con dalteparina 2500 U/die VS 5000 U/die, l'incidenza di TEV post-operatorio risultò pari al 14.9% nel primo gruppo VS 8.4% nel 2° gruppo di pazienti.

Una strategia alternativa è quella di associare mezzi fisici e mezzi farmacologici di profilassi, associazione che è risultata più efficace della sola eparina non frazionata a basse dosi nei pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia del colon-retto per malattia neoplastica (Amarigiri e Lees, Cockrane collaboration, 2000; Borly et al, 2005).

L'impiego di soli mezzi fisici di profilassi è raccomandato nei pazienti ad alto rischio emorragico, almeno nei primissimi giorni post-operatori, mentre l'eparina frazionata può essere associata successivamente.

Un'altra indicazione all'impiego dei soli mezzi fisici di profilassi è rappresentata dagli interventi a rischio tromboembolico molto basso, quali gli interventi di mastectomia per carcinoma mammario (Andtbacka et al, Ann Surg 2006).

Per quanto riguarda la durata della profilassi antitromboembolica, studi recenti (Bergquist et al, N Engl J Med 2002) e Linee Guida (VII Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy, Chest 2004) raccomandano una profilassi prolungata (3-4 settimane) dopo interventi di chirurgia addominale in pazienti oncologici ad alto rischio.

**Marco Moia**

### **Trombosi e catetere venoso centrale (CVC) in oncologia**

L'inserzione di un CVC è divenuta pratica comune nella grande maggioranza dei pazienti oncologici. La presenza di un CVC rende infatti assai più agevole l'infusione di farmaci chemioterapici, emocomponenti, cellule staminali, e la nutrizione parenterale, oltre a semplificare l'esecuzione di prelievi ematici e di procedure di aferesi. Anche se la presenza del CVC migliora in modo rilevante la qualità di vita per il paziente oncologico, essa può indurre complicanze, principalmente di natura trombotica ed infettiva. Mentre sono ormai generalmente adottati rigorosi protocolli di manutenzione dei CVC per la profilassi delle

complicanze infettive, la necessità e le eventuali modalità di una profilassi antitrombotica sono ancora controverse.

La presenza di un CVC può contribuire in maniera rilevante alla formazione di un trombo nel distretto venoso interessato dal decorso del catetere. La larga maggioranza dei CVC viene attualmente posizionata in vena succlavia o in vena giugulare e pertanto il distretto venoso superiore (giugulare, succlavia, cava superiore) è quello più frequentemente interessato dalle manifestazioni trombotiche. Il problema assume, relativamente, notevole importanza in età pediatrica (nella quale l'incidenza di tromboembolismo venoso è bassissima), ove la maggior parte delle trombosi venose è catetere-correlata. Contrariamente a quanto un tempo ritenuto, le trombosi venose CVC-correlate possono dare embolizzazione polmonare con una frequenza non molto dissimile da quella delle trombosi venose profonde degli arti inferiori. Da una recente revisione della letteratura, l'incidenza di tromboembolismo venoso sintomatico CVC-correlato (trombosi venosa profonda e/o embolia polmonare) risulta compresa fra 0.02 e 0.92 episodi/1000 giorni-catetere. Tale incidenza risulta essere sensibilmente più elevata (da 8.6 a 30/1000 giorni-catetere) se invece degli eventi sintomatici venga ricercata una trombosi tramite esame venografico sistematico in tutti i pazienti.

Per quanto riguarda la profilassi antitrombotica nei pazienti con CVC, esistono ancor oggi molte incertezze sull'effettivo rapporto rischio/beneficio, costo/beneficio, e sulle procedure da adottare.

Un capitolo a parte riguarda i pazienti onco-ematologici, sia per le diverse caratteristiche dei CVC di più comune impiego, sia per le peculiarità del paziente onco-ematologico che presenta con maggior frequenza neutropenia (possibile causa di infezioni) e piastrinopenia (possibile causa di complicanze emorragiche). Inoltre alcuni farmaci, come l'asparaginasi o la talidomide, possono determinare essi stessi un aumento del rischio trombotico, aumentando probabilmente anche l'incidenza di trombosi CVC-correlate.

**Gualtiero Palareti**

**LA TERAPIA ATTUALE DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO NEL PAZIENTE CON  
CANCRO**

Il trattamento della fase acuta di una tromboembolia venosa (TEV) in un paziente con cancro non è diverso rispetto a quanto deve essere praticato in pazienti non neoplastici. Occorre a) un'immediata anticoagulazione, possibilmente con EBPM con dosi in relazione al peso, b) un trattamento anticoagulante di lunga durata come prevenzione secondaria, c) l'applicazione di calza elastica classe II, d) favorire la deambulazione, e) orientarsi al posizionamento di un filtro cavale in caso TVP di arto inferiore o cavale e presenza di un'assoluta controindicazione alla terapia anticoagulante. Particolarmente discusso oggi è il trattamento a lungo termine a scopo di prevenzione secondaria in pazienti con tumore attivo. È noto che la TEV nei pazienti neoplastici ha una notevole tendenza a recidivare. Per questo motivo il trattamento anticoagulante è consigliato a tempo indefinito in questi pazienti. Tuttavia almeno tre diversi studi hanno dimostrato che l'anticoagulazione orale con farmaci cumarinici è talvolta insufficientemente efficace in questo tipo di pazienti e pone rilevanti problemi di sicurezza, in quanto si associa ad aumentato rischio emorragico (1-3). Oltre ad un aumentato rischio di recidive e di emorragie, altre condizioni frequenti nei pazienti neoplastici rendono difficile la conduzione della terapia anticoagulante con farmaci cumarinici. Tra queste ricordiamo la frequente comparsa di vomito, anoressia e di interazioni farmacologiche, fattori che rendono particolarmente instabile l'intensità effettiva dell'anticoagulazione; la necessità di interrompere il trattamento anticoagulante a causa di comparsa di piastrinopenia o per eseguire manovre invasive. Infine, la difficoltà di ottenere accessi venosi idonei in una situazione che invece suggerisce controlli più frequenti accentua la tendenza ad una scarsa compliance dei pazienti e la loro insopportazione per questo trattamento. La tendenza alla recidiva di eventi tromboembolici in pazienti con cancro è tale per cui recidive si registrano con relativa frequenza anche durante il trattamento anticoagulante. Secondo Douketis e coll. (4) l'incidenza di recidive supera il 5% durante i primi tre mesi di trattamento con anticoagulanti orali. È discusso cosa fare in queste circostanze. Se la recidiva è avvenuta in associazione ad una insufficiente anticoagulazione (INR < 2.0) è indicato aggiustare opportunamente l'intensità del trattamento. In caso la recidiva sia avvenuta durante un trattamento ben condotto alcuni consigliano di aumentare il target di intensità dell'anticoagulazione. Altri però, sulla base di dati che dimostrano che in questo modo aumenta il rischio emorragico senza che aumenti l'efficacia antitrombotica del trattamento (5), raccomandano di passare ad un trattamento basato sull'impiego di EBPM (6). Numerosi studi hanno già dimostrato che l'impiego di EBPM per il trattamento prolungato come profilassi secondaria della tromboembolia venosa è non solo possibile, ma più efficace e almeno altrettanto sicuro della terapia anticoagulante orale (7).

#### Riferimenti bibliografici

1. Palareti G, Legnani C, Lee A, Manotti C, Hirsh J, D'Angelo A, Pengo V, Mola M, Coccheri S. A comparison of the safety and efficacy of oral anticoagulation for the treatment of venous thromboembolic disease in patients with or without malignancy. *Thromb Haemost* 2000; 84: 805-810.
2. Hutten BA, Prins MH, Gent M, Ginsberg J, Tijssen JGP, 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: 3078-3083.
3. Prandoni P, Lensing AWA, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, Marchiori A,

Sabbion P, Prins MH, Noventa F, Girolami A. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002; 100: 3484-3488.

4. Douketis JD, Crowther MA, Foster GA, Ginsberg JS. Does the location of thrombosis determine the risk of disease recurrence in patients with proximal deep vein thrombosis? *Am J Med* 2001; 110: 515-519.
5. Hull R, Hirsh J, Jay R, Carter C, England C, Gent M, Turpie AGGG, McLoughlin D, Dodd P, Thomas M, Raskob G, and Ockelford P. Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1982; 307: 1676-1681.
6. 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.
7. Lee AYY, Levine MN, Baker RI et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 146-53.

**Daniele Vallisa – Giuseppe Civardi – Antonio Lazzaro**

### **Tromboembolismo venoso nel paziente oncologico ed ematologico**

Il paziente affetto da malattia ematologica neoplastica risente, come già il paziente neoplastico non ematologico, di un aumentato rischio tromboembolico.

Per il paziente ematologico esistono in realtà 2 tipologie di problemi:

- da un lato il rischio tromboembolico classico già studiato nei pazienti affetti da cancro
- dall'altro lato il peculiare rischio trombotico-emorragico tipico delle malattie "leucemiche" acute e croniche.

In queste 2 accezioni il malato con malattia ematologica neoplastica merita di essere valutato a parte pur sussistendo forti punti in comune con il paziente affetto da cancro. In particolare per malattie quali il linfoma ed il mieloma l'eziopatogenesi è la medesima, diverso è il discorso quando affrontiamo il tema della leucemia acuta (lasciando in un capitolo a parte la leucemia promielocitica) e delle malattie mieloproliferative croniche.

Nell'ultima parte viene esposta l'esperienza specifica del centro nel management delle complicate tromboemboliche in corso di leucemie acute e ancora l'esperienza del centro nel management del rischio trombotico nel campo dei cateteri venosi centrali

**Walter Ageno**

**Caso clinico: Tromboembolismo venoso recidivante in paziente neoplastico con anticorpi antifosfolipidi**

Paziente di 84 anni. In anamnesi pregresso infarto. Ricoverato per TIA emisferico sinistro a genesi non determinata. Concomitante diagnosi di TVP arto inferiore destro. Posto in terapia anticoagulante orale. Dopo 1 mese recidiva omolaterale di TVP (estensione della precedente) ed embolia polmonare nonostante adeguati valori di INR. Riscontro durante il ricovero di trombocitemia essenziale e di positività del lupus anticoagulant, poi confermata. Trattato con eparina sodica in infusione (allergia all'EBPM) e posizionamento di filtro cavale, successivo aumento del range terapeutico ed aggiunta di antiaggregante piastrinico. Dopo 5 mesi recidiva di TVP controlaterale. Diagnosi di adenocarcinoma polmonare e prostatico. Ulteriore conferma di positività del lupus anticoagulant. Trattato con ciclo di eparina sodica in infusione, ripristinata la terapia precedente. Dopo 1 mese nuova progressione della TVP, decesso per sepsi dopo pochi giorni.

### **Umberto Gandi**

#### **Malattia tromboembolica nel paziente neoplastico : le problematiche del medico di medicina generale.**

La gestione del paziente neoplastico è sempre complessa e necessita della collaborazione di molte figure specialistiche.

Al MMG spetta soprattutto il ruolo di tenere le fila del percorso che il suo assistito dovrà affrontare nel corso della malattia e coordinare spesso le varie competenze.

Nel caso della malattia tromboembolica il MMG ha in particolare due compiti:

- 1) porre precocemente il sospetto di neoplasia in paziente con TVP, grazie anche alla conoscenza della storia familiare e clinica del suo assistito.
- 2) gestire a domicilio il malato oncologico in terapia con anticoagulanti orali o eparina e contemporaneamente sottoposto a chemioterapia antitumorale o radioterapia. Affrontare le eventuali complicanze, valutare la combinazione con farmaci necessari per la cura di malattie concomitanti o di nuova insorgenza.

Per ben condurre in porto questa complessa operazione è fondamentale la stretta collaborazione CASA-OSPEDALE con il coordinamento di tutte le professionalità coinvolte nell'iter assistenziale .

Questo cammino è talvolta reso difficile da complicanze non cliniche ma di ordine burocratico. Essere allenati anche in questa disciplina ad ostacoli è il compito del buon medico di famiglia dei nostri tempi!

**Claudio Cimminiello**

## **Complicanze tromboemboliche arteriose nel paziente oncologico**

Le complicanze trombotiche arteriose nel paziente oncologico sono per lo più causate da disordini coagulativi che si associano alla neoplasia, da localizzazioni particolari della neoplasia stessa - quali quelle a livello cerebrale (sia primitive sia metastatiche) - o dalle alterazioni vascolari indotte dalla terapia antineoplastica. Le sedi più di frequente interessate sono i vasi degli arti inferiori e superiori ed i vasi cerebrali. Assai meno frequente il coinvolgimento di sedi arteriose quali il circolo mesenterico, epatico o renale. Una forma particolare che si associa al tromboembolismo arterioso nei pazienti oncologici è l'endocardite trombotica non batterica (NBTE) che peraltro si osserva anche in corso di forme morbose non neoplastiche. Le embolia arteriose sistemiche sono manifestazione comune nei pazienti affetti da queste vegetazioni valvolari cardiache. Altre malattie a sfondo arterioso sistemico nel paziente oncologico sono la Coagulazione Intravascolare Disseminata (DIC) e la Microangiopatia Trombotica (Porpora Trombotica Trombocitopenica e Sindrome Uremico Emolitica).

**“Anna Falanga**

***Trombosi e neoplasia:  
dalla fisiopatologia alla clinica”***

U.O. Ematologia, Ospedali Riuniti di Bergamo, Bergamo

Gli eventi trombotici costituiscono una complicanza frequente del decorso clinico della malattia neoplastica e rappresentano la seconda causa di morte dei pazienti con cancro. Tuttavia, anche in assenza di una trombosi clinicamente manifesta, i pazienti con tumore presentano uno stato di “ipercoagulabilità” caratterizzato da una o più anomalie dei test dell'emostasi.

Molti fattori possono contribuire all'attivazione della coagulazione del sangue e alla diatesi trombotica nei pazienti con cancro, fra questi vi sono fattori generali legati alla risposta dell'ospite al tumore, e fattori tumore-specifici, e fattori legati alle terapie antitumorali. I meccanismi generali includono la reazione di fase acuta, la paraproteinemia, l'infiammazione, la necrosi, e i disordini emodinamici. I meccanismi tumore-specifici includono la capacità delle cellule tumorali di attivare il sistema emostatico, attraverso: 1. Sintesi e rilascio di fattori procoagulanti e fibrinolitici, e/o di citochine proinfiammatorie e proangiogeniche; 2. Interazioni cellulari dirette fra le cellule tumorali e le cellule vascolari (cellule endoteliali, piastrine e monociti/macrofagi), che inducono un fenotipo procoagulante in queste ultime. E' importante osservare che se da un lato il tumore attiva il sistema emostatico, dall'altro alcune componenti di quest'ultimo possono favorire la progressione tumorale. Ad esempio, i depositi di fibrina sulle cellule tumorali favoriscono la formazione di metastasi in siti distanti. Inoltre, un ruolo importante è svolto dal Tissue Factor, il quale regola l'espressione della citochina proangiogenica VEGF, indipendentemente dalla sua funzione procoagulante, agendo perciò come un intermediario fra il sistema della coagulazione del sangue e la neoangiogenesi tumorale.

Quindi intervenire farmacologicamente sull'espressione delle proteine emostatiche tumorali non solo potrebbe inibire l'attivazione della coagulazione, e quindi prevenire la trombosi, ma anche influenzare la crescita tumorale. Da qui l'ipotesi che la terapia anticoagulante (es. con gli antagonisti della Vitamina K o le eparine) possa diventare uno strumento per contrastare la progressione del tumore. Alcuni studi clinici sono stati effettuati o sono attualmente in corso per valutare la validità di questa strategia.