



La gestione degli eventi tromboembolici nel paziente oncologico: linee guida AIOM e ASCO",

Sandro Barni

PERCHE' E' IMPORTANTE PARLARNE

- ✓ Per la frequenza
- ✓ Per la gravità
- ✓ Per il significato
- ✓ Perché possiamo fare qualcosa di buono

PERCHE' E' IMPORTANTE PARLARNE

- ✓ Per la frequenza
- ✓ Per la gravità
- ✓ Per il significato
- ✓ Perché **dobbiamo** fare qualcosa di buono

PERCHE' E' IMPORTANTE PARLARNE

- ✓ Le complicanze tromboemboliche sono una importante causa di morbidità e mortalità nei pazienti con cancro
- ✓ Il problema è sottostimato

Cellula neoplastica

**Attività
procoagulante**

**Molecole di
adesione**

**Citochine
Fattori di crescita
proteasi**

**Attivazione della
Coagulazione diretta**

**Attivazione della
Coagulazione da parte di
Cellule dell'ospite stimulate**

**AUMENTATO
RISCHIO TROMBOTICO**

Epidemiologia TEV

- E' tra le cause maggiori di morbidità e mortalità ospedaliera, ma la sua **reale incidenza** non è nota esattamente e certamente è **sottostimata**
- Incidenza stimata negli US: 600.000 casi/anno
- **Incidenza stimata in Italia: 65.000 casi/anno**
- Nonostante il miglioramento della terapia, la **mortalità è rimasta alta**

Epidemiologia TEV

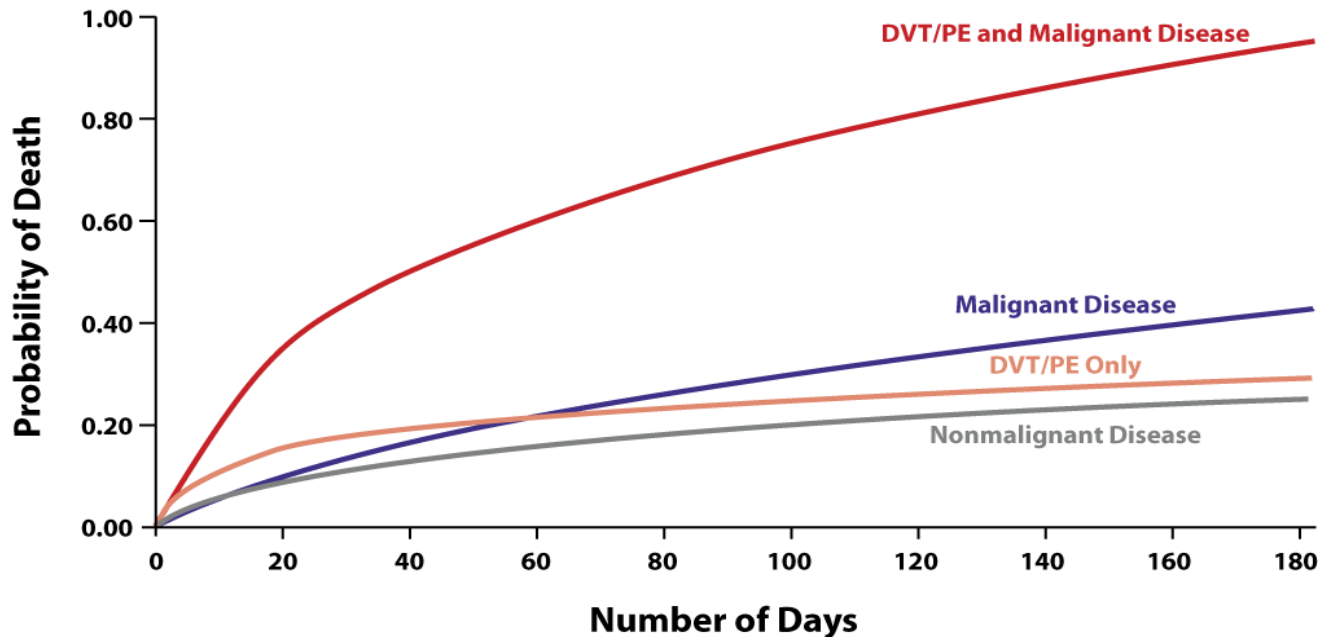
- La **diagnosi clinica ante mortem** è solo nel **30-40%** dei casi e circa 30% dei soggetti con TVP sviluppa TEV/EP sintomatica (nei primi 3 mesi dopo avvio chemioterapia: 40% asintomatica)
- I Pazienti con TEV e EP sono per il **20 %** rappresentati da **pazienti con cancro**

Cancro, Mortalità e TEV

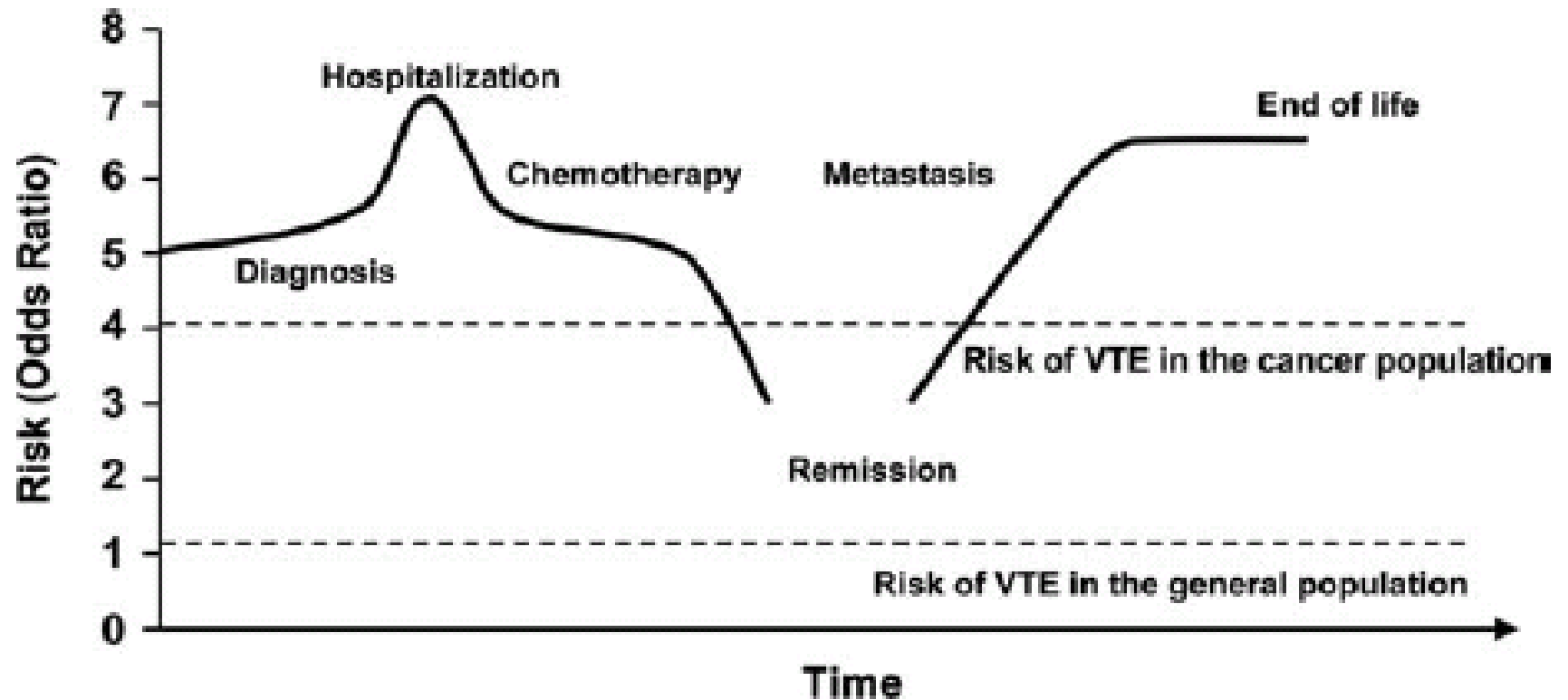
Epidemiologia e Rischio

- La **probabilità di morte** in pazienti neoplastici è **4 volte** più alta se il paziente ha una **TEV** concomitante ¹
- La **TEV** è la **2°** causa di morte nei pazienti con cancro²

Cumulative probability of death within 183 days of initial hospitalization by cohort (data from 1988 to 1990)

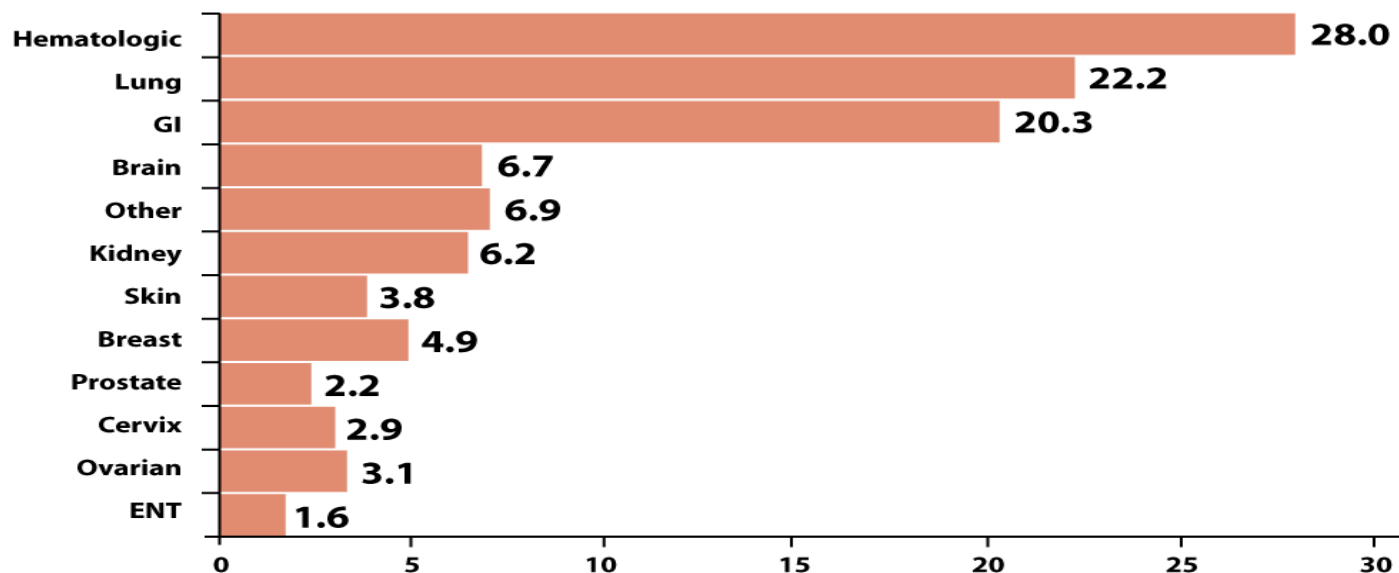


Rischio di TEV in funzione della storia naturale della neoplasia



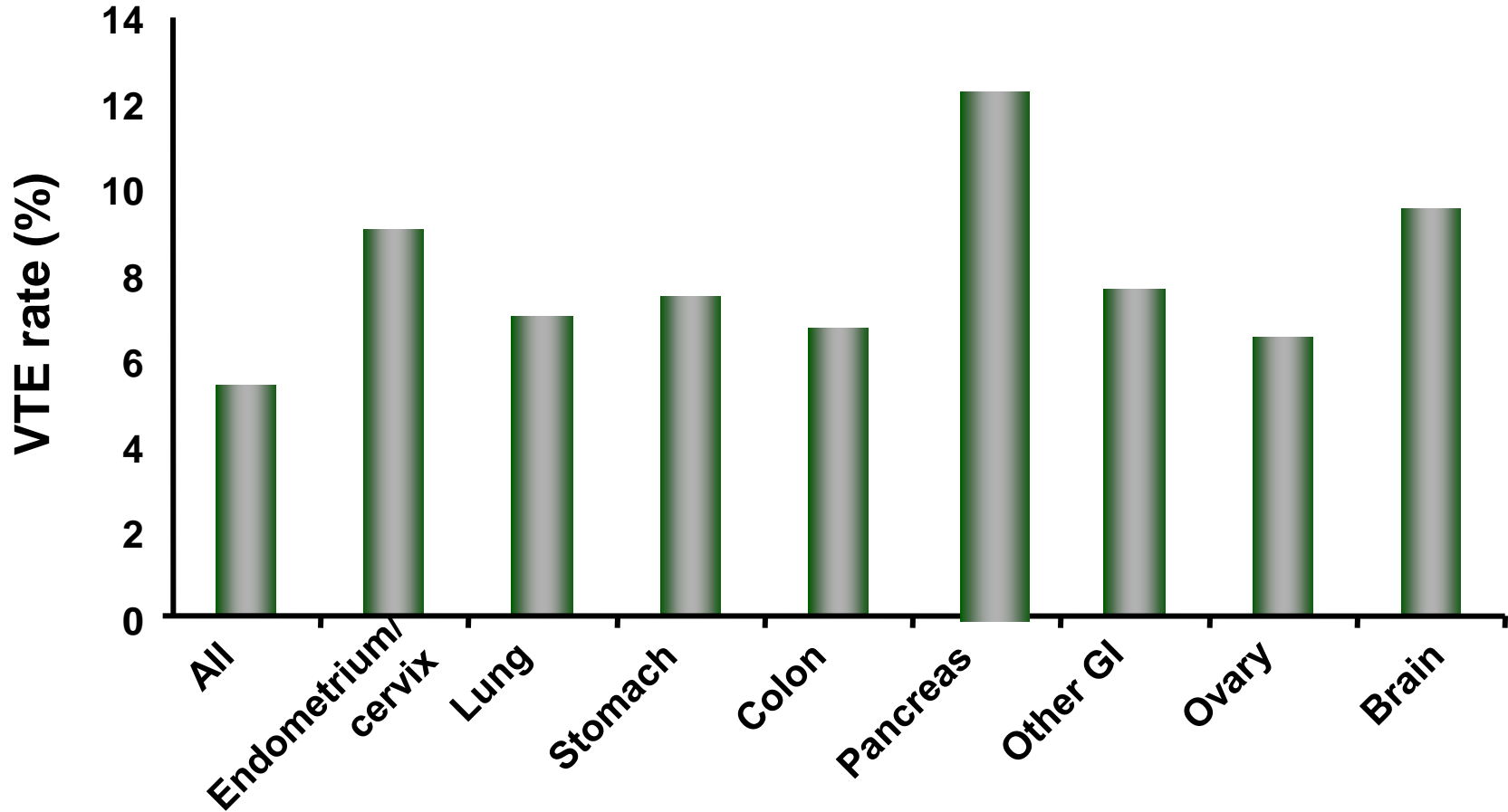
Rischio di TEV in funzione del tipo di neoplasia

Fold increase in risk vs patients without malignancy



ENT=ear, GI=gastrointestinal

TV e tipo di cancro



Fattori di rischio per TEV

Acquisiti	Congeniti	Incerta natura
<ul style="list-style-type: none">✓ età✓ precedente TVP✓ immobilizzazione✓ chirurgia generale magg.✓ chirurgia ortopedica magg.✓ traumi maggiori✓ frattura ossa lunghe✓ cancro / chemioterapia (?)✓ contraccettivi orali✓ terapia ormonale sostitutiva✓ anticorpi antifosfolipidi✓ malattie mieloproliferative✓ policitemia	<ul style="list-style-type: none">✓ deficit antitrombina✓ deficit proteina C✓ deficit proteina S✓ mutazione fattore V (Fattore di Leiden)✓ mutazione fattore II (protrombina 202 10A)✓ Difetti del fibrinogeno	<ul style="list-style-type: none">✓ iperomocistinemia✓ elevati livelli Fattor VIII✓ elevati livelli Fattore IX✓ elevati livelli Fattore XI

Altri fattori di rischio

- ✓ **Fumo di sigaretta**
- ✓ **Gravidanza**
- ✓ **Insufficienza cardiaca acuta**
- ✓ **BPCO**
- ✓ **Diabete**
- ✓ **Obesità**
- ✓ **Infezioni**
- ✓ **Emoglobunuria parossistica notturna**
- ✓ **Malattia di Behcet**
- ✓ **Lunghi viaggi**
- ✓ **Vene varicose**
- ✓ **Ictus cerebri**
- ✓ **Infarto miocardico acuto**
- ✓ **Disidratazione**
- ✓ **Sindrome nefrosica**
- ✓ **Farmaci neurolettici**
- ✓ **Ustioni gravi**
- ✓ **Morbo di Buerger**
- ✓ **Lupus eritematoso sistemico**
- ✓ **Agenesia/ipoplasia vena cava**
- ✓ **Immobilizzazione prolungata**

Chemioterapia fattore di rischio per TVE

original article

Annals of Oncology 17: 297–303, 2006

doi:10.1093/annonc/mdj068

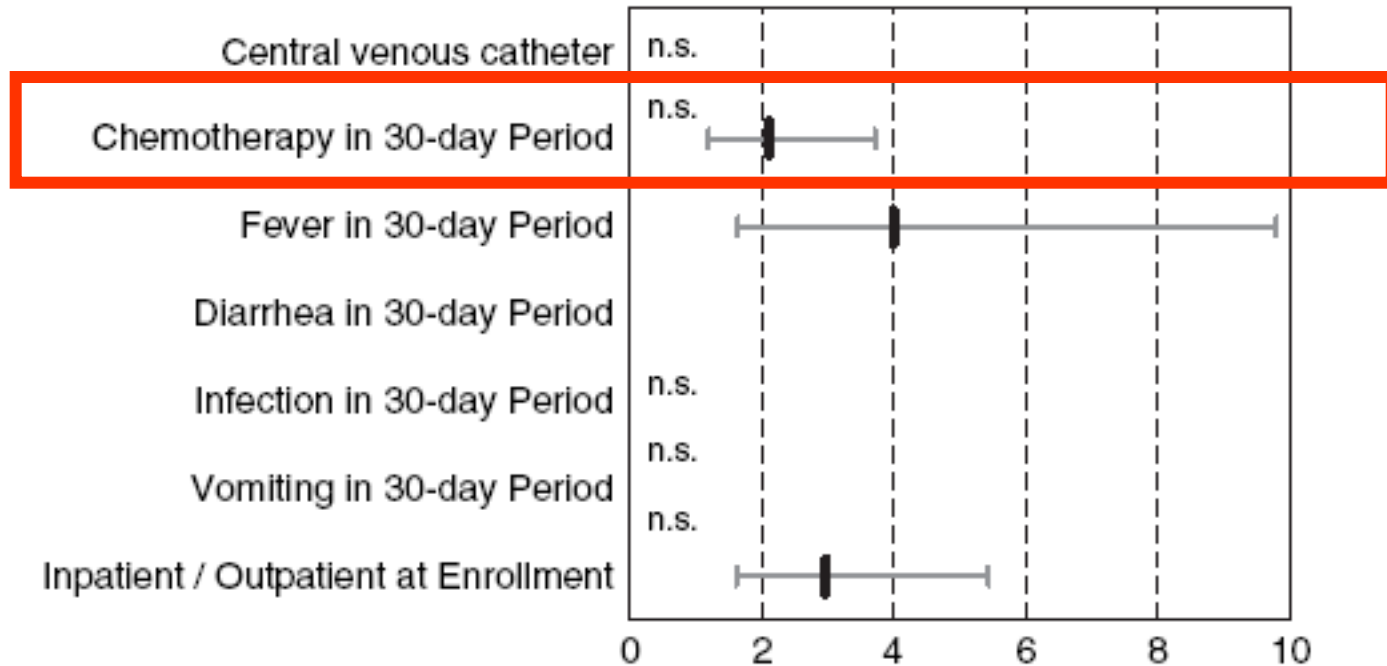
Published online 9 November 2005

Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients

K. Kröger^{1*}, D. Weiland², C. Ose², N. Neumann¹, S. Weiss¹, C. Hirsch¹, K. Urbanski¹, S. Seeber³ & M. E. Scheulen³

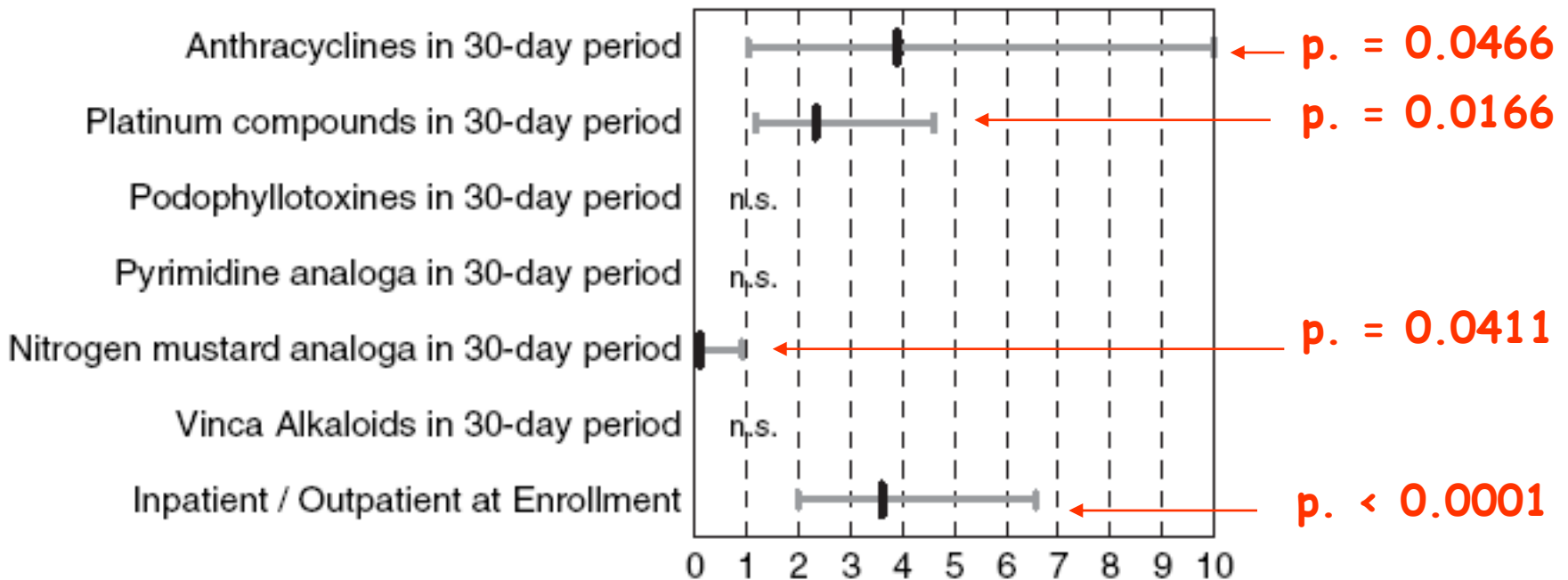
- ✓ **507** pazienti totali
- ✓ **208** metastatici

Chemioterapia e TVE



p. = 0.0080

Chemioterapia e TVE





available at www.sciencedirect.com

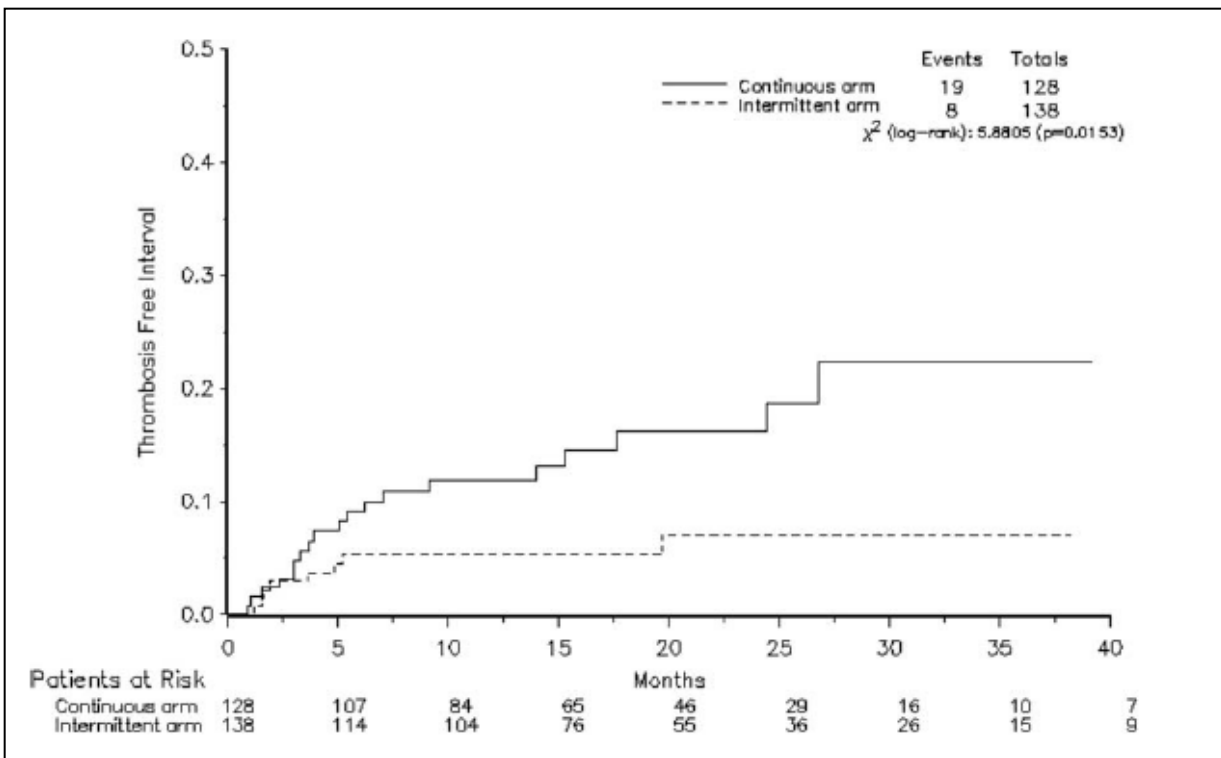


journal homepage: www.ejconline.com



Incidence and clinical implications of venous thromboembolism in advanced colorectal cancer patients: The 'GISCAD-alternating schedule' study findings

- ✓ 266 pz randomizzati a ricevere FOLFIRI continuativo vs intermittente



La chemioterapia continuativa è stata associata ad un maggior rischio di sviluppo di trombosi

Chemioterapia e TVE

	Complicanze tromboemboliche		p.
Totali	5.4%	1.6%	.0002
Pre-menopausa CT + TAM vs CT	2.8%	0.8%	.03
Post-menopausa CT + TAM vs TAM	8.0%	2.3%	.03
Post-menopausa CT + TAM vs osservazione	8.0%	0.4%	< .0001

Una nostra ricerca

reviews

Annals of Oncology

Annals of Oncology 23: 1672–1679, 2012

doi:10.1093/annonc/mdr592

Published online 11 January 2012

Risk of venous and arterial thromboembolic events associated with anti-EGFR agents: a meta-analysis of randomized clinical trials

F. Petrelli*, M. Cabiddu, K. Borgonovo & S. Barni

Medical Oncology Unit, Oncology Department, Azienda Ospedaliera Treviglio-Caravaggio, Treviglio, Italy

Risk of venous and arterial thromboembolic events associated with anti-EGFR agents: a meta-analysis of randomized clinical trials

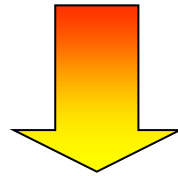
F. Petrelli*, M. Cabiddu, K. Borgonovo & S. Barni

Medical Oncology Unit, Oncology Department, Azienda Ospedaliera Treviglio-Caravaggio, Treviglio, Italy

- ✓ **Conclusion:** Anti-EGFR agents are associated with a significant increase in the risk of VTEs. In particular, the risk is significant with **cetuximab** and **panitumumab** in settings where these drugs are currently approved.

Chi cerca... trova

TV segnalate nelle CFR → 2



REVISIONE delle cartelle



TV identificate → 27

Eventi

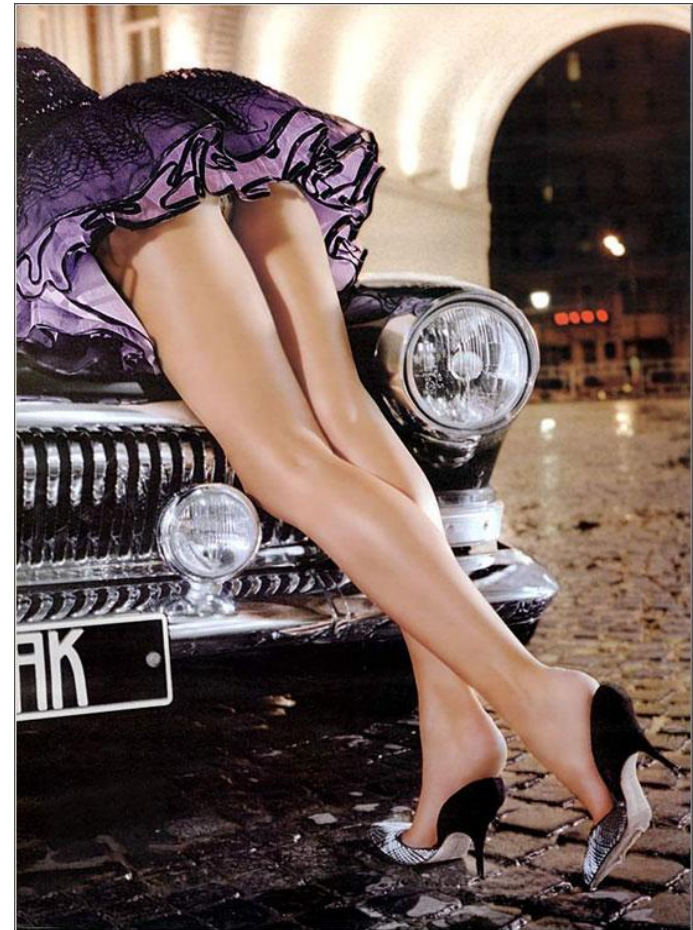
Table 3 – Toxicity (grade 3–4)

	Continuous	Intermittent
	FOLFIRI treatment	
	n (%)	n (%)
Diarrhoea	11 (8.7)	5 (3.6)
Nausea	4 (3.1)	4 (2.9)
Vomiting	3(2.3)	2 (1.4)
Alopecia	2 (1.6)	2 (1.4)
Mucositis (grade 2)	11 (8.6)	8 (5.8)
Leucopaenia	4 (3.1)	2 (1.4)
Anaemia	2 (1.6)	0
Thrombocytopaenia	5 (3.9)	2 (1.4)
Asthenia	11 (8.7)	11 (8.7)
Pulmonary embolism	2 (1.6)	2 (1.4)
Deep venous thrombosis	17 (13.3)	6 (4.3)

- ✓ La diagnosi clinica della trombosi venosa profonda (TVP) non è accurata in quanto né sensibile, né specifica



✓ **Non è sensibile perché se la trombosi non coinvolge il circolo prossimale o non si associa a flogosi, può non determinare alcuna sintomatologia clinica**



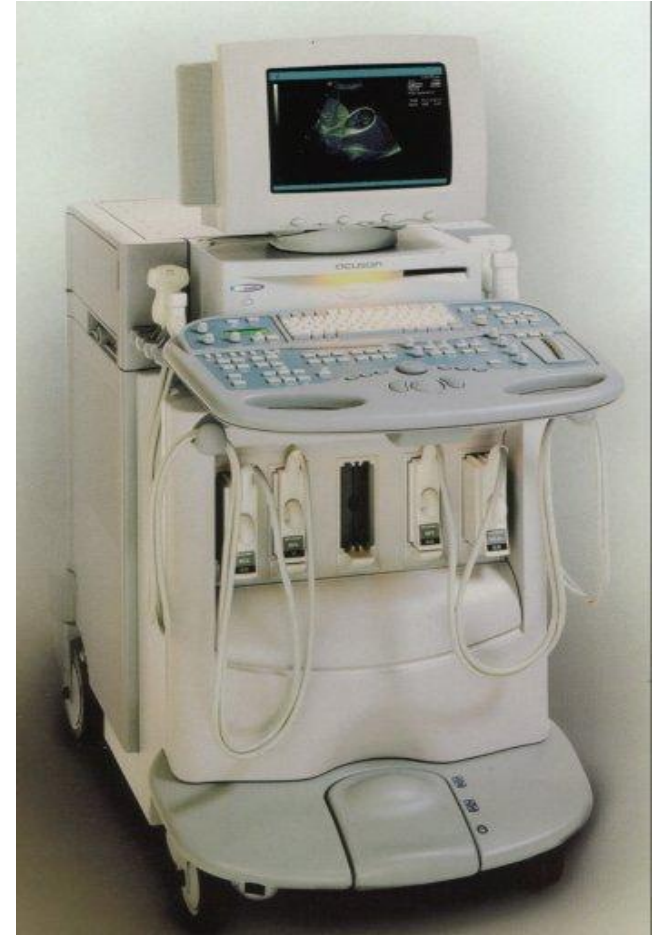
✓ **Non è specifica perché i sintomi ed i segni clinici di questa affezione sono comuni a numerose altre condizioni**



- ✓ Le più comuni manifestazioni cliniche di TVP sono rappresentate da edema, dolore e/o tensione (spontaneo o provocato agli arti inferiori: segni di Bauer ed Homans).



- ✓ La mancanza di un elemento patognomonico richiede che la diagnosi definitiva venga affidata al riscontro di un esame strumentale ad ultrasuoni



- ✓ La recente applicazione di un modello clinico (Score di Wells) per stratificare i pazienti con sospetta TVP in classi ad alta, intermedia o bassa probabilità clinica, consente di semplificare e migliorare l'affidabilità del successivo iter diagnostico strumentale



Score di Wells

TABELLA VII

Quantificazione della probabilità clinica di TVP in singoli pazienti (Score di Wells).

CARATTERISTICHE CLINICHE	PUNTEGGIO
Cancro attivo (terapia attuale; < 6 mesi; palliativa)	1
Paralisi, paresi, recente ingessatura arti inferiori	1
Allettamento > 3 giorni	1
Chirurgia maggiore entro 4 settimane	1
Dolorabilità localizzata (lungo la distribuzione del sistema venoso profondo)	1
Edema di un intero arto inferiore	1
Edema polpaccio > 3 cm (rispetto all'arto inferiore asintomatico) <i>(misurare 10 cm sotto la tuberosità tibiale)</i>	1
Edema improntabile (maggiore nell'arto sintomatico)	1
Presenza di vene superficiali collaterali (non varicose)	1
Diagnosi alternativa	-2
PROBABILITÀ CLINICA	PUNTEGGIO
Elevata	≥ 3
Intermedia	1-2
Bassa	≤ 0

Linee Guida AIOM 2013



Linee guida

TROMBOEMBOLISMO VENOSO NEI PAZIENTI CON TUMORI SOLIDI

Coordinatore: Sandro Barni

Segretario Scientifico: Maria Cristina Petrella

Estensori:
Anna Falanga,
Mario Mandalà,
Andrea Piccioli

Referee AIOM Roberto Labianca
Felice Vito Vitale
Referee SIE Augusto Federici
Referee Siset Davide Imberti

Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update 2014

Gary H. Lyman, Kari Bohlke, Alok A. Khorana, Nicole M. Kuderer, Agnes Y. Lee, Juan Ignacio Arcelus, Edward P. Balaban, Jeffrey M. Clarke, Christopher R. Flowers, Charles W. Francis, Leigh E. Gates, Ajay K. Kakkar, Nigel S. Key, Mark N. Levine, Howard A. Liebman, Margaret A. Tempero, Sandra L. Wong, Mark R. Somerfield, and Anna Falanga



**VENOUS THROMBOEMBOLISM (VTE)
PROPHYLAXIS AND TREATMENT
IN PATIENTS WITH CANCER**

Clinical Questions

- (1) Should hospitalized patients with cancer receive anticoagulation for VTE prophylaxis?
- (2) Should ambulatory patients with cancer receive anticoagulation for VTE prophylaxis during systemic chemotherapy?
- (3) Should patients with cancer undergoing surgery receive perioperative VTE prophylaxis?
- (4) What is the best method for treatment of patients with cancer with established VTE to prevent recurrence?
- (5) Should patients with cancer receive anticoagulants in the absence of established VTE to improve survival?
- (6) What is known about risk factors and risk prediction of VTE among patients with cancer?

Clinical Questions

(4) What is the best method for treatment of patients with cancer with established VTE to prevent recurrence?

(5) Should patients with cancer receive anticoagulants in the absence of established VTE to improve survival?

Recommendations

Q4. Treatment and Secondary Prophylaxis

4.1 LMWH is preferred over UFH for the initial 5 to 10 days of anticoagulation for the cancer patient with newly diagnosed VTE who does not have severe renal impairment (defined as creatinine clearance < 30 mL/min).

4.2 For long term anticoagulation, LMWH for at least 6 months is preferred due to improved efficacy over Vitamin K antagonists. Vitamin K antagonists are an acceptable alternative for long-term therapy if LMWH is not available.

4.3 Anticoagulation with LMWH or Vitamin K antagonist beyond the initial 6 months may be considered for select patients with active cancer, such as those with metastatic disease or those receiving chemotherapy.

4.4 The insertion of a vena cava filter is only indicated for patients with contraindications to anticoagulant therapy (see Table 4). It may be considered as an adjunct to anticoagulation in patients with progression of thrombosis (recurrent VTE or extension of existing thrombus) despite optimal therapy with LMWH.

Terapia della trombosi venosa profonda

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	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.	Positiva Forte

What is the Best Treatment for a Cancer Patient with Thrombosis?

Miguel Barbosa

Medical Oncology Department, Centro Hospitalar Trás-os-Montes e Alto Douro, Av Noruega, Lordelo, Portugal.

REFERENCES	DRUGS	PATIENTS ENROLLED	TREATMENT PERIOD	RECURRENT VTE	HAZARD RATIO	BLEEDING (MAJOR*)
Lee et al, 2003	Dalteparin versus warfarin [#]	676	6 months	9% versus 17%	0.48 ($P = 0.002$)	6% versus 4% ($P = 0.27$)
Meyer et al, 2002	Enoxaparin versus warfarin	146	3 months	2.8% versus 4.0%	0.7	7% versus 16% ($P = 0.09$)
Deitcher et al, 2006	Enoxaparin versus warfarin	101	6 months	5.1% versus 10%	0.49	8.8% versus 2.9%
Hull et al, 2006	Tinzaparin versus warfarin [#]	200	3 months	7% versus 16% ($P = 0.04$)	0.44	0% versus 2.1%

LMWH is the standard of care for VTE treatment in oncology patients with a low incidence of side effects. LMWH treatment should be delivered for an extended period between 3–6 months, or even indefinitely, in the presence of active oncology disease or a very high risk of recurrence. At the present day, only a minority of cancer patients diagnosed with VTE are treated with LMWH – a fact that, according to the highest level of scientific evidence available, should be changed.

Quale durata del trattamento anticoagulante nei pazienti neoplastici?

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	La durata dell'anticoagulazione va prolungata almeno per tutto il tempo in cui il cancro sia in fase attiva o vi sono terapie antitumorali in corso, a meno che non sussistano controindicazioni.	Positiva debole

Quando utilizzare il filtro cavale?

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	L'utilizzo del filtro cavale dovrebbe essere preso in considerazione solo nei pazienti ad alto rischio di estensione della trombosi venosa prossimale, non oncologici, 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.	Positiva debole

Terapia a lungo termine nel paziente oncologico

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Nei pazienti con TEV l'utilizzo della profilassi secondaria con eparina a basso peso molecolare riduce il rischio di recidive senza aumentare gli episodi di sanguinamento rispetto ai dicumarolici. La profilassi va considerata per almeno 3-6 mesi. Nei pazienti con malattia attiva va considerata la profilassi a lungo termine.	Positiva Forte

Recommendations

Q4. Treatment and Secondary Prophylaxis

4.5 For patients with primary CNS malignancies, anticoagulation is recommended for established VTE as described for other patients with cancer. Careful monitoring is necessary to limit the risk of hemorrhagic complications.

4.6 Use of novel oral anticoagulants for either prevention or treatment of VTE in cancer patients is not recommended at this time.

4.7 Based on consensus, incidental PE and DVT should be treated in the same manner as symptomatic VTE. Treatment of splanchnic or visceral vein thrombi diagnosed incidentally should be considered on a case-by-case basis, considering potential benefits and risks of anticoagulation.

Recommendations

Q5. Anticoagulation as anti-Cancer Therapy

5.1 Anticoagulants are not recommended to improve survival in patients with cancer without VTE

5.2 Patients with cancer should be encouraged to participate in clinical trials designed to evaluate anticoagulant therapy as an adjunct to standard anticancer therapies.

Absolute Contraindications to Therapeutic Anticoagulation in Cancer Patients with VTE

- Active major, serious or potentially life-threatening bleeding not reversible with medical or surgical intervention, including active bleeding in a critical site
- Severe, uncontrolled malignant hypertension
- Severe, uncompensated coagulopathy Severe platelet dysfunction or inherited bleeding disorder
- Persistent, severe thrombocytopenia ($< 20,000/\mu\text{L}$)
- Surgery or invasive procedure including lumbar puncture, spinal anesthesia, epidural catheter placement

Relative Contraindications to Therapeutic Anticoagulation in Cancer Patients with VTE

- Intracranial or spinal lesion at high risk of bleeding
- Active peptic or other GI ulceration at high risk of bleeding
- Active but non-life threatening bleeding
- Intracranial or CNS bleeding within 4 weeks
- Major surgery or serious bleeding within 2 weeks
- Persistent thrombocytopenia ($< 50,000/\mu\text{L}$)

Incidence of VTE Recurrence

- The risk of VTE recurrence after stopping anticoagulant therapy depends on the VTE risk factors associated with the initial thrombosis

Risk factors (first VTE)	Annual rate of recurrence
Transient/reversible risk factors (eg, surgery)	~ 3%
Continuing risk factors (eg, cancer)	≥ 10%
Idiopathic (unprovoked)	≥ 10%

Quale terapia nelle recidive?

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	In caso di recidiva sotto terapia anticoagulante orale adeguare la dose riportandola al range di INR (tra 2 e 3). Se la recidiva avviene con INR nel range valutare l'utilizzo di altri farmaci. Se avviene in terapia con EBPM risomministrare l'EBPM a dose piena.	Positiva debole

Anticoagulant Reversal

Suggested Protocols

VKA (Warfarin)

- Vitamin K 5-10 mg IV
- FFP 10-30 mL/kg
- 4-Factor PCC
 - INR \geq 5: 50 U/kg
 - INR < 5: 25 U/kg
- 3-Factor PCC
 - 25-50 U/kg + rFVIIa 100 μ g/kg

DTI (Dabigatran)

- Activated charcoal (< 2-3 h) + hemodialysis (CrCl < 30 mL/min)
- FFP 10-20 mL/kg
- rFVIIa 100 μ g/kg
- PCC 25-50 U/kg
- DDAVP 0.3 μ g/kg

Factor Xa Inhibitor (Rivaroxaban/ Apixaban)

- rFVIIa 10 μ g/kg
- 4-Factor PCC 25-50 U/kg

Management of VTE in Cancer Patients

Agent	Trial	Cancer Patients Randomized, %	Recurrent VTE (vs VKA), %	Major Bleeding and CRNM (vs VKA), %
Rivaroxaban	EINSTEIN-DVT	6	3.4 (5.6)	14.4 (15.9)
	EINSTEIN-PE	4.6	1.8 (2.8)	12.3 (9.3)
Dabigatran	RE-COVER	4.8	3.1 (5.3)	NA
	RE-MEDY	2.1	3.3 (1.7)	NA
Edoxaban	Hokusai-VTE	2.5	3.7 (7.1)	18.3 (25.3)

RUOLO DEI NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI (NOAC)

Ad oggi non ci sono dati, derivanti da studi prospettici randomizzati di fase III, sull'efficacia dei NOAC nella profilassi primaria dei pazienti oncologici ambulatoriali oppure ospedalizzati con malattia attiva in trattamento chemioterapico.

- Use of novel oral anticoagulants is not currently recommended for patients with malignancy and VTE.

Grazie dell'attenzione!

Potete svegliarvi.....

