Il trattamento del tromboembolismo venoso nel paziente oncologico: quali novità?

Marco De Filippis
Valeria Cetoretta
Marco Donatello Delcuratolo

Il 20% di tutti gli episodi di tromboembolismo venoso (TEV), comprendente trombosi venosa profonda (TVP) e tromboembolia polmonare (TEP), riguarda il paziente oncologico nel quale tale complicanza rappresenta una delle principali cause di morte e un fattore predittivo di prognosi infausta entro un anno dalla diagnosi. Nel paziente affetto da neoplasia il rischio di sviluppare TEV è quadruplo rispetto alla popolazione generale e cresce ulteriormente in corso di chemioterapia e nei portatori di catetere venoso centrale.[1]

Il trattamento del tromboembolismo venoso risulta complesso in una categoria di pazienti che presenta, insieme alla nota predisposizione pro-trombotica, peculiari fattori di rischio emorragico. Tra questi ultimi i più importanti risultano essere: la tipologia di tumore, la piastrinopenia (secondaria a chemioterapia o a infiltrazione midollare), l'età, le sedi metastatiche (quali le localizzazioni encefaliche e altre), effetti classe-specifici di alcuni farmaci (ad esempio farmaci anti-angiogenetici). Appare pertanto fondamentale la scelta di un trattamento che, laddove indicato, minimizzi il rischio di sanguinamento e, allo stesso tempo, tratti le complicanze riducendone il rischio di recidiva.

Per più di un decennio la somministrazione di eparina a basso peso molecolare (EBPM) per almeno 6 mesi dall'evento trombotico è stato il trattamento standard per i pazienti affetti da neoplasia.[2] Tale raccomandazione si basava sui risultati dello studio CLOT (*Comparison of low-molecular-weight heparins vs oral anticoagulant therapy for the prevention of recurrent venuos thromboembolism in patients with cancer*), che dimostrava la superiorità dell'EBPM rispetto agli antagonisti della vitamina K (VKA) in termini di riduzione dell'incidenza di TEV ricorrenti e di sanguinamento. La via di somministrazione iniettiva sottocutanea causa tuttavia non pochi problemi di *compliance*, con un elevato tasso di interruzione della terapia.[3]

Negli ultimi anni, l'introduzione di una nuova classe di anticoagulanti orali, che agisce direttamente sui fattori della coagu-

Dipartimento di Oncologia, Università di Torino, A.O.U. San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO)
marco.defilippis@edu.unito.it
Revisore: Paolo Bironzo, Dipartimento di Oncologia, Università di Torino, A.O.U. San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO)

lazione (DOACs) ha ampliato le possibilità terapeutiche per il trattamento dei disordini della coagulazione, ivi compreso il TEV. I DOACs hanno molti vantaggi rispetto ai VKA, tra cui il dosaggio fisso, il miglior potere anticoagulante, la ridotta probabilità di interazioni farmacologiche, l'indipendenza dal regolare monitoraggio di laboratorio e la via di somministrazione orale. La sicurezza di tali farmaci in ambito oncologico ha richiesto però studi dedicati, a causa delle peculiarità di tali pazienti nei quali, come già discusso, coesistono multipli fattori di rischio pro-trombotici e di sanguinamento.

Oggi i risultati di due studi clinici prospettici randomizzati di non inferiorità (Hokusai VTE Cancer e SELECT-D) forniscono le evidenze di più alta qualità a supporto dell'utilizzo dei DOACs nei pazienti oncologici affetti da TEV acuto, per lo più trattati con chemioterapia.

Lo studio Hokusai VTE Cancer ha randomizzato più di 1.000 pazienti con VTE acuta e cancro attivo (di cui circa il 14% affetti da carcinoma polmonare) a ricevere edoxaban (n=522), inibitore diretto del fattore Xa, al dosaggio di 60mg/die (embricato con eparina per i primi 5 giorni) oppure dalteparina (n=524) 200IU/kg/die per il primo mese e, successivamente, 150UI/kg/die per un minimo di 6 mesi, prolungabili a 12, a giudizio dello sperimentatore. L'*endpoint* primario era costituito dalla ricorrenza di TEV o dall'incidenza di sanguinamenti maggiori nei primi 12 mesi dalla randomizzazione.[4]

Lo studio SELECT-D, condotto nello stesso *setting*, ma con una numerosità inferiore (n=406 di cui circa il 12% di pazienti affetti da carcinoma polmonare), prevedeva il confronto tra rivaroxaban, altro inibitore diretto del fattore Xa, al dosaggio di 15 mg BID per le prime 3 settimane, seguito da 20mg/die, e dalteparina allo stesso dosaggio utilizzato nello studio Hokusai. L'*endpoint* primario era costituito dalla ricorrenza di TEV a 6 mesi.[2]

Entrambi gli studi hanno raggiunto i loro *endpoint* primari, suggerendo che i DOACs, nel paziente oncologico, sono efficaci quanto l'eparina nel trattamento e nella prevenzione della ricorrenza del TEV, presentando un'incidenza di sanguinamento paragonabile, fatta eccezione per alcuni sottogruppi. In particolare, nei pazienti trattati con edoxaban il tasso di TEV ricorrenti o sanguinamento maggiore è risultato pari a 12,8%, rispetto al 13,5% nei pazienti trattati con EBPM (HR 0,97; 95% CI 0,70-1,36), mentre il tasso di recidiva di TEV a 6 mesi con rivaroxaban è stato pari a 4% rispetto a 11% nel braccio di controllo (HR 0,43; 95% CI 0,19-0,99). Di contro, in entrambi gli studi si è verificato un maggior tasso di sanguinamento nei pazienti trattati con DOAC, seppure con significatività statistica solo per eventi *non-life-threatening*. All'analisi per sottogruppi, tale complicanza sembrava associarsi alla sola coorte di pazienti affetti da neoplasie del tratto gastro-enterico.

I risultati di questi due studi, insieme all'indubbio vantaggio delle molecole orali in termini di *compliance*, hanno recentemente condotto alla revisione delle linee guida dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO) che, da agosto 2019, riportano anche edoxaban e rivaroxaban tra le opzioni raccomandate per il trattamento della VTE nel paziente oncologico. In particolare, il rivaroxaban è indicato come opzione per il trattamento iniziale, mentre sia edoxaban che rivaroxaban sono raccomandati tra le opzioni per l'anticoagulazione a lungo termine (qualità dell'evidenza: alta; forza dell'evidenza: forte).[5]

La somministrazione di un DOAC nel

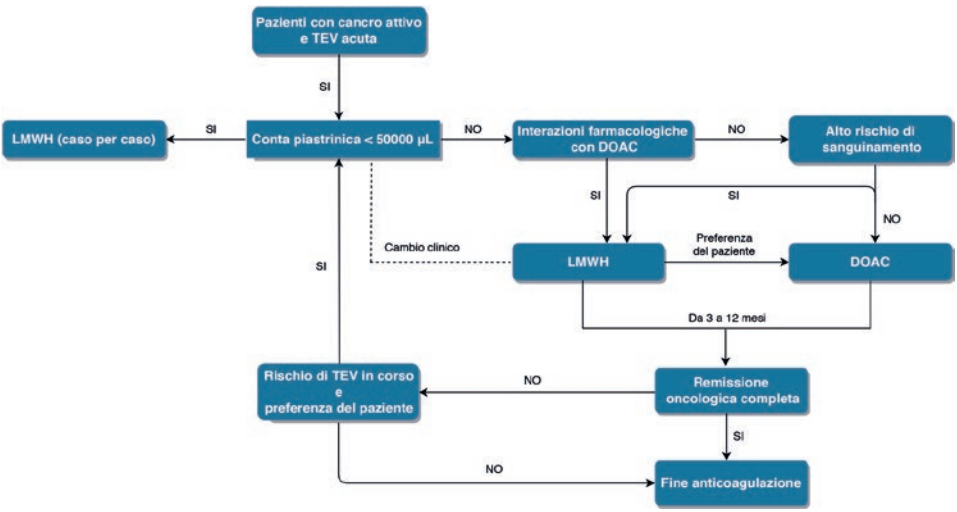

Figura 1. Algoritmo per il trattamento del tromboembolismo venoso nel paziente oncologico.

paziente oncologico richiede comunque che siano soddisfatte le seguenti condizioni:

- assenza di sanguinamento maggiore nei due mesi precedenti;
- conta piastrinica > 50.000 UI/L;
- assenza di neoplasia intracranica o alto rischio di sanguinamento;
- assenza di insufficienza epatica;
- filtrato glomerulare (GFR) > 30 mL/min;
- assenza di interazioni farmacologiche maggiori.

La Figura 1 mostra un potenziale algoritmo per il trattamento del tromboembolismo venoso nel paziente oncologico, basato sulle attuali linee guida e sulle evidenze dei nuovi studi randomizzati controllati.

Nonostante i risultati degli studi clinici sopra riassunti, restano ancora alcune questioni aperte. In particolare, come già discusso, l'aumentato rischio di sanguinamento evidenziato nei pazienti affetti da neoplasie gastrointestinali sconsiglia, al momento, l'uso dei DOACs in questa popolazione. Inoltre, i margini di sicurezza nei pazienti in terapia antiaggregante sistemica non sono ancora definiti, in quanto l'utilizzo di doppia antiaggregazione non era consentito in nessuno dei due studi e non era peraltro riportato il dato circa quanti assumevano un farmaco antiaggregante. Pur con queste limitazioni, il dato di efficacia, unito al buon profilo di tollerabilità e alla via di somministrazione orale, rende auspicabile l'implementazione nella pratica clinica dei DOACs nel trattamento del TEV in pazienti affetti da neoplasie solide avanzate.

Bibliografia

1) Vedovati MC, Germini F, Agnelli G, Becattini C. *Direct oral anticoagulants in patients with VTE and cancer.* Chest 2015;147:475-83.
2) Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. *Comparison of an oral factor xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D).* J Clin Oncol 2018;36:2017-23.
3) Ay C, Beyer-Westendorf J, Pabinger I. *Treatment of cancer-associated venous thromboembolism in the age of direct oral anticoagulants.* Ann Oncol 2019. DOI: 10.1093/annonc/mdz111.
4) Raskob GE, Van Es N, Verhamme P, et al; for the Hokusai VTE Cancer Investigators. *Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism.* N Engl J Med 2018;378:615-24.
5) Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, et al; American Society of Clinical Oncology Clinical Practice. *Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update.* J Clin Oncol 2013;31:2189-204.