

DISORDINI TROMBOEMBOLICI E CANCRO

Coordinatore: Sandro Barni

Estensori: A. Falanga
M. Mandalà
A. Piccioli

Società Scientifiche che si sono occupate della revisione:
AIOM (R. Labianca, E. M. Pogliani, P. Prandoni, F. V. Vitale)
SIE (A. Falanga)
SISST (D. Imberti)

LIVELLI DI EVIDENZA

- Tipo I:** prove ottenute da studi clinici e/o revisioni sistematiche di studi randomizzati
- Tipo II:** prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato
- Tipo III:** prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi
- Tipo IV:** prove ottenute da studi retrospettivi (tipo caso controllo) o loro metanalisi
- Tipo V:** prove ottenute da studi di casistica (serie di casi) senza gruppo di controllo
- Tipo VI:** prove ottenute sull'opinione di esperti autorevoli, inclusi i membri della TF responsabili della stesura di LG

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.** La 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

DISORDINI TROMBOEMBOLICI E CANCRO

EPIDEMIOLOGIA E PATOGENESI

EPIDEMIOLOGIA

Esistono diverse evidenze che supportano la correlazione tra cancro e trombosi:

1. Gli studi autoptici hanno documentato una maggiore incidenza di embolia polmonare nei pazienti con cancro rispetto ai pazienti non neoplastici (1).
2. Il rischio di recidiva della trombosi è più elevato nei pazienti con cancro rispetto ai pazienti senza cancro (2).
3. I pazienti che si presentano con una trombosi idiopatica hanno un rischio aumentato di sviluppare una neoplasia fino ad un anno dall'evento trombo embolico (3)

Nella popolazione generale l'incidenza annuale di un evento trombo-embolico è di circa 117 casi ogni 100.000 abitanti. La presenza di una neoplasia aumenta di circa quattro volte tale rischio, mentre nei pazienti che ricevono la chemioterapia il rischio è aumentato di circa sette volte (4). 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 (5), 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.

La maggior parte dei dati clinici relativi all'incidenza del tromboembolismo venoso (TEV) deriva da studi eseguiti in pazienti affette da carcinoma della mammella. Negli Studi NSABP-14 e NSABP-20, che valutavano donne affette da carcinoma della mammella con recettori estrogenici positivi e linfonodi negativi, l'incidenza a 5 anni nelle pazienti che assumevano placebo, tamoxifene o tamoxifene e chemioterapia era pari allo 0,2, 0,9 e 4,3% rispettivamente (6, 7). Nelle donne con linfonodi positivi che ricevono la chemioterapia l'incidenza varia dall'1 al 10%; l'incidenza è risultata maggiore nelle donne in post-menopausa (8). Indipendentemente dalla neoplasia di base, la maggioranza delle pazienti sviluppa un TEV nel periodo del trattamento (9). I pazienti con neoplasia del tratto gastrointestinale, del polmone, o affetti da gliomi maligni hanno un'elevata incidenza (10-30%) di sviluppare un TEV, così come i pazienti con neoplasie oncoematologiche: il 10% dei pazienti con linfoma di Hodgkin o non-Hodgkin sviluppano un TEV (10).

Un rischio particolarmente elevato è stato riportato nei pazienti trattati con polichemioterapia in combinazione alla terapia antiangiogenica. La talidomide in combinazione con la chemioterapia incrementa il rischio di sviluppare un TEV nei pazienti con mieloma multiplo (28%) e nei pazienti affetti da carcinoma renale (43%) (11, 12). Recenti dati sottolineano un rischio elevato di sviluppare trombosi venose e arteriose in pazienti con adenocarcinoma del colon-retto e nel carcinoma del polmone non a piccole cellule in fase avanzata, trattati con chemioterapia in combinazione a bevacizumab, un anticorpo monoclonale anti VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), con spiccata attività antiangiogenica (13).

PATOGENESI

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 manifeste. 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 (14, 15). Tali cellule possono attivare la cascata coagulativa con un meccanismo

diritto, mediante la produzione di sostanze procoagulanti come: 1) il “tissue factor” o trombo-plastina tissutale, 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, contribuiscono allo stato di ipercoagulabilità di questi pazienti, come evidenziato dall’incremento dei marker 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 quello di documentare le relazioni clinico-epidemiologiche fra la patologia trombotica e quella delle neoplasie solide, facendo il punto sulle acquisizioni ad oggi trasferibili nella pratica clinica, limitatamente ai seguenti aspetti:

- A. Screening per cancro occulto nei pazienti con tromboembolismo venoso idiopatico.
- B. Profilassi della trombosi venosa nei pazienti neoplastici sottoposti ad interventi chirurgici o a terapie mediche (chemioterapia, ormonoterapia).
- C. Terapia della trombosi venosa conclamata in questo tipo di pazienti.
- D. Anticoagulanti e prognosi dei pazienti con cancro

A. SCREENING PER CANCRO OCCULTO NEI PAZIENTI CON TROMBOEMBOLISMO VENOSO 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.) (16). Tali evidenze sono state confermate da uno studio prospettico pubblicato nel 1992 da Prandoni e coll. (17), 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 trombosi 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 (18, 19). Infine uno studio prospettico pubblicato da Schulmann et al (20), 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?

Livello di evidenza tipo VI, Forza delle raccomandazione C

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 trombosi 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 ed 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 ad 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 (21). 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. Studi con il proposito di valutare queste nuove combinazioni di test sono stati programmati con il duplice intendimento di snellire e standardizzare le procedure di screening.

B. PROFILASSI ANTITROMBOTICA NEI PAZIENTI CON CANCRO:

1. *Profilassi della trombosi postoperatoria*
2. *Profilassi della trombosi in corso di chemioterapia e ormonoterapia*
3. *Profilassi delle trombosi da catetere*
4. *Profilassi nel paziente medico Ospedalizzato per evento medico acuto*

B.1. Profilassi della trombosi postoperatoria

Livello di evidenza I, Forza della raccomandazione A

La metanalisi dei lavori sulla profilassi eparinica in chirurgia non oncologica dimostra una riduzione significativa del rischio di trombosi postoperatoria in pazienti che ricevono profilassi con eparina (13.6%) rispetto al placebo (30.6%) [22].

Attualmente l'approccio standard alla profilassi 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].

Livello di evidenza I, Forza della raccomandazione A

È altresì 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 (37% VS 20%), mentre il rischio di embolia polmonare fatale risulta circa quadruplicato. 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 [23-27]. 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 (28). 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 sovrapposibile 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.

Livello di evidenza I, Forza della raccomandazione A

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 + calze elastiche verso i pazienti con sole calze elastiche [29, 30]. Nei due studi citati i pazienti oncologici rappresentavano circa l'85% della popolazione trattata.

Quale dose di EBPM nella profilassi perioperatoria?

Livello di evidenza I, Forza della raccomandazione B

Uno studio multicentrico, prospettico, randomizzato in doppio cieco [31] 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 trombosi 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.

Quale durata della profilassi perioperatoria?

Livello di evidenza I, Forza della raccomandazione A

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 dopo 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 della trombosi 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 trombosi postoperatorie rispetto alla somministrazione per una sola settimana dopo l'intervento, e tale vantaggio persiste nei tre mesi successivi di follow-up [32]. 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 (33), e confermano i dati di uno studio prospettico precedentemente pubblicato, in cui i pazienti con cancro rappresentavano il 68.7% della casistica totale (34). Recentemente Bottaro et al. hanno presentato i dati di una metanalisi degli studi finora pubblicati (35). I dati disponibili dimostrano che una profilassi per 4-5 settimane sia in grado di ridurre l'incidenza di trombosi venose profonde del 53% (dal 12.6% al 5.9%), mentre l'incidenza di trombosi venose prossimali è ridotta del 75% (dal 4.9% all'1.2%) rispetto a quanto osservabile nel gruppo trattato per una settimana. Il rischio emorragico rimane identico. Pertanto la profilassi prolungata è candidata a costituire un nuovo standard in questo tipo di chirurgia.

PAZIENTE MEDICO AMBULATORIALE

B.2. Profilassi in corso trattamenti antitumorali farmacologici (chemio/ormonoterapia)

La chemioterapia può aumentare il rischio tromboembolico attraverso almeno tre meccanismi (14):

1. Danno acuto sulla parete vasale come può avvenire con la bleomicina, la carmustina e gli alcaloidi della vinca.
2. Danno ritardato sull'integrità dell'endotelio vasale (adriamicina).

3. Riduzione delle proteine regolatrici del processo coagulativo, come la diminuzione dei livelli di proteina C ed S con lo schema CMF (Ciclofosfamide, 5-Fluorouracile, Methotrexate), ovvero la riduzione dei livelli di ATIII in pazienti trattati con Asparaginasi.

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), la presenza di versamenti neoplastici e la compressione venosa *ab estrinseco* (36).

Recentemente Khorana et al. hanno riportato i risultati di uno studio osservazionale, prospettico, multicentrico (37). Gli autori hanno riscontrato una elevata incidenza di TEV in pazienti obesi, con neoplasia del tratto gastroenterico, del polmone e nei pazienti con linfoma, un valore di piastrine >350.000/ μ l, l'utilizzo di eritropoietine o di fattori di crescita granulocitari erano associati allo sviluppo di trombosi all'analisi multivariata. Questi risultati sono stati recentemente validati (38). Questi dati saranno utili nel disegno di studi futuri di tromboprofilassi nei pazienti ambulatoriali che ricevono chemioterapia

Livello di evidenza I

La chemioterapia e/o l'ormonoterapia adiuvante aumentano il rischio di eventi tromboembolici nelle pazienti affette da carcinoma mammario e del tratto gastroenterico (39).

Livello di evidenza tipo II, Forza della raccomandazione B

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 (40). L'incidenza di TEV si è confermata, in questa condizione, relativamente bassa (4.4% vs 0.6%, rispettivamente, nei gruppi con e senza profilassi). Pertanto tale profilassi, peraltro piuttosto complessa da attuare nella gestione generale di queste pazienti, viene suggerita solo in casi selezionati, con malattia avanzata, in cui vi siano altri fattori di rischio e comorbidità.

Vi è stato 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 ("MALT", "FAMOUS") (che avevano come obiettivo primario la sopravvivenza) ed uno studio, il "CLOT" (che aveva come obiettivo primario l'efficacia della terapia del TEV verso il trattamento convenzionale con anticoagulanti orali), i quali hanno chiaramente dimostrato la fattibilità e la sicurezza dell'uso a lungo termine delle EBPM (41-43). Tra gli obiettivi secondari è stata valutata l'efficacia e la sicurezza delle EBPM somministrate a lungo termine, nella profilassi primaria dei pazienti neoplastici (vedi capitolo 4 anticoagulanti e sopravvivenza dei pazienti con cancro). Recentemente si sono conclusi quattro trials clinici di tromboprofilassi con EBPM in pazienti ambulatoriali trattati con chemioterapia. Lo studio multicentrico PRODIGE ha valutato l'efficacia della EBPM dalteparina in pazienti con glioblastoma cerebrale, stadio 3 e 4 (44). I pazienti hanno ricevuto il trattamento chemioterapico nei 6-12 mesi successivi alla exeresi chirurgica del tumore. Lo studio è stato recentemente interrotto in quanto l'arruolamento è risultato molto lento. L'incidenza di TEV riportata è stata pari all'11% e al 17% rispettivamente nei pazienti trattati con EBPM e placebo. La differenza non è risultata statisticamente significativa. Lo studio, dato l'accrual inferiore alle aspettative, non è in grado di escludere in maniera univoca l'utilità della profilassi, in quanto non ha una potenza statistica adeguata. Due studi, che utilizzano la EBPM certoparina, si sono recentemente conclusi. Tali studi, denominati "TOPIC I" e "TOPIC II", hanno valutato l'efficacia della EBPM certoparina durante chemio e radioterapia in pazienti affetti, rispettivamente da carcinoma della mammella e carcinoma a piccole cellule del polmone (45). Entrambi gli studi sono risultati negativi; lo studio TOPIC 1 è stato interrotto dopo che un'analisi ad interim non ha dimostrato un vantaggio

dalla profilassi rispetto al placebo. L'incidenza di TEV sintomatici e asintomatici è risultata inferiore alle attese, pari al 4% nel gruppo trattato con EBPM, e pari al 3,9% in quello randomizzato al placebo. Lo studio TOPIC II, che ha utilizzato la certopaina in pazienti con carcinoma del polmone non a piccole cellule in fase localmente avanzata o metastatica. Il trial è risultato negativo. Tale dato può essere attribuito in parte alla bassa incidenza di eventi, registrati durante lo studio. Un'analisi post-hoc, non prevista dal protocollo, ha documentato una riduzione degli eventi nei pazienti con malattia metastatica trattati con EBPM (10.1% vs 3.5%) Infine uno studio, denominato "PROTECHT", è stato appena concluso. Lo studio ha incluso 1200 pazienti. L'end point principale dello studio è stato quello di valutare la riduzione del TEV e delle trombosi arteriose mediante l'utilizzo della EBPM nadroparina in pazienti trattati con chemioterapia per tumore in stadio localmente avanzato o metastatico in diversi sedi anatomiche: polmone, mammella, tratto gastrointestinale, ovaio, testa-collo. Lo studio documenta una riduzione del 50% (dal 4% al 2%) dell'incidenza di TEV e delle trombosi arteriosa mediante l'utilizzo della nadroparina 3800 UI die s.c. per 4 mesi in pazienti ambulatoriali affetti da carcinoma del polmone, mammella, tratto gastrointestinale, ovaio, testa-collo, che ricevono chemioterapia palliativa. La riduzione degli eventi è stata particolarmente rilevante nei pazienti affetti da carcinoma del polmone (8.8% versus 3.5%). Sulla base di questo studio la profilassi nei pazienti ambulatoriali ad alto rischio dovrebbe essere considerata (46).

B.3. Profilassi delle trombosi da catetere

Livello di evidenza I, Forza della raccomandazione B

Nel 1990 uno studio prospettico, randomizzato, ha suggerito l'utilità della profilassi con warfarina a dosi fisse di 1 mg/die per la prevenzione delle trombosi venose correlate ai cateteri venosi centrali (47). Successivamente un altro studio ha dimostrato l'efficacia della profilassi con EBPM nel prevenire le trombosi venose catetere-correlate, rilevate con metodica strumentale (venografia)(48). 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 (49-52), e non hanno ad oggi cambiato la pratica clinica in Europa e in Nord America.

Pertanto, almeno al momento, non vi è indicazione per una profilassi estensiva in pazienti neoplastici con catetere venoso centrale. 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.

B.4 Paziente medico ospedalizzato

Livello di Evidenza I, Forza della Raccomandazione A

L'utilizzo della profilassi per la trombosi venosa è basato su consolidate evidenze scientifiche nella chirurgia oncologica e in specifiche situazioni cliniche in medicina interna. Senza profilassi l'incidenza di TEV in pazienti ospedalizzati varia dal 10 al 40%. Si stima che il 10% dei decessi ospedalieri è attribuibile ad embolia polmonare. È importante notare che buona parte di tali eventi si verifica dopo la dimissione dei pazienti. Le esacerbazioni della broncopneumonia cronica ostruttiva, l'insufficienza cardiaca classe NYHA III e IV, la sepsi, l'età avanzata, l'anamnesi positiva per TEV, il cancro e l'allettamento sono tutti fattori di rischio per lo sviluppo di TEV nei pazienti ospedalizzati. Ad oggi sono stati pubblicati tre studi clinici che hanno valutato l'efficacia della profilassi primaria nei pazienti ospedalizzati per una patologia acuta. Lo studio MEDENOX (53) e lo studio PREVENT (54) hanno utilizzato rispettivamente l'enoxaparina e la dalteparina, mentre lo studio ARTEMIS ha utilizzato il fondaparinux (55). I pazienti oncologici inclusi è risultata pari al 10-15% della casistica. Tutti e tre gli studi hanno dimostrato che la profilassi nei pazienti è in grado di Nello studio Medenox enoxaparina a 20 o 40 mg/die è stata confrontata con il placebo in 1102 pazienti medici ospedalizzati, la maggior parte dei quali con scompenso cardiaco, insufficienza respiratoria acuta o infezione in atto. Enoxaparina 40 mg/die s.c. è stata in grado di ridurre l'incidenza di TEV al 5,5% dei casi rispetto al 15% in quelli trattati con placebo o enoxaparina 20 mg. Risultati simili sono stati riportati negli altri due studi. Nello studio MEDENOX è stata eseguita un'analisi specifica nel sottogruppo di pazienti con cancro. Tale analisi

ha dimostrato che l'impiego di enoxaparina 40 mg/die s.c. consente di ridurre di circa il 60% il TEV, con effetto sovrapponibile nella popolazione di pazienti con cancro. Sebbene tali studi non sonostati disegnati ad hoc, è opinione comune che sull'base di tali studi i pazienti oncologici ospedalizzati debbano ricevere una profilassi del TEV con anticoagulanti, a meno che non coesistano controindicazioni di tipo emorragico. La durata massima della profilassi negli studi citati è stata pari a 14 giorni. Recentemente uno studio clinico denominato EXCLAIM (Extended Clinical Prophylaxis in Acutely Ill Medical Patients) ha dimostrato che la somministrazione protratta della profilassi con enoxaparina fino a 28 ± 4 giorni sembrerebbe più efficace rispetto ai classici 10 ± 4 giorni (56). Un'analisi nei pazienti con cancro ha confermato il vantaggio anche in tale gruppo di pazienti. Lo studio non è stato ancora riportato in estenso, per cui il problema della durata della profilassi dei pazienti ospedalizzati con cancro rimane ancora non risolto.

C. TERAPIA DELLA TROMBOSI VENOSA PROFONDA

C1. Terapia della fase acuta

Livello di evidenza I Forza della raccomandazione 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. 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 trombo-plastina 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 due volte al giorno. Esse hanno la stessa efficacia e sicurezza dell'ENF nel trattamento iniziale del TEV (57-59). 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 della trombosi. 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 è parimenti favorevole in questi pazienti come nei pazienti senza cancro.

C2. Quale durata del trattamento anticoagulante nei pazienti neoplastici?

Livello di evidenza I, Forza della raccomandazione C

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, chiaramente evidenziato che, tra i pazienti con tromboembolismo venoso, il rischio di sviluppare una recidiva tromboembolica durante il follow up è particolarmente spiccato nei pazienti neoplastici con un rischio relativo pari a 1.7 rispetto ai non neoplastici. Tale rischio è ancora maggiore rispetto ai pazienti con trombofilia ereditaria. La durata dell'anticoagulazione appare quindi da prolungarsi 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 delle controindicazioni (es. diatesi emorragica).

C3. Terapia a lungo termine nel paziente oncologico

Livello di evidenza I Forza della raccomandazione A

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 (2, 60). 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 per 6 mesi (INR 2-3), oppure
2. dalteparina 200 UI/Kg/die per un mese, seguita da una dose pari al 70-80% della dose iniziale per i rimanenti 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 (61). I dati di buona tollerabilità e sicurezza sono stati confermati da un altro studio condotto da Meyer e coll (62). Questi autori hanno valutato pazienti con TEV acuto e li hanno randomizzati a ricevere 3 mesi di warfarina ad INR tra 2 e 3 o enoxaparina. 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 dovrà essere considerata, nel prossimo futuro, la terapia standard nella profilassi secondaria del TEV nei pazienti neoplastici. La terapia warfarinica è infatti particolarmente complicata nei pazienti con tumore per varie ragioni: è spesso molto difficile mantenere l'INR entro il corretto range in quanto i pazienti con cancro soffrono spesso di vomito, possono avere inappetenza o dieta obbligata, oppure alterazioni dell'assorbimento intestinale e/o della funzionalità epatica. Per di più le interazioni farmacologiche delle terapie concomitanti possono ampiamente interagire con i farmaci vitamina K-dipendenti. Infine un altro fattore limitante è dovuto al fatto che si è spesso costretti ad interrompere la terapia anticoagulante per la necessità di procedure microinvasive (toracentesi, biopsie o altro) o piastrinopenia intercorrente.

C4. Quale terapia nelle recidive?

Livello di evidenza I, Forza della raccomandazione C

In generale nei pazienti con trombosi 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 oppure aumentare l'INR (es. target 3.5). Tali opzioni al momento rimangono le stesse anche per i pazienti oncologici.

C5. Quando utilizzare il filtro cavale?

Livello di evidenza II, Forza della raccomandazione A

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

Esso infatti riduce il rischio di EP a breve termine, ma è associato ad un aumentato rischio di recidive a lungo termine anche nonostante un'adeguata anticoagulazione (63).

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.

D. ANTICOAGULANTI E PROGNOSI DEI PAZIENTI CON CANCRO

Livello di evidenza III, Forza della raccomandazione D

Le ricerche di base negli ultimi 30 anni hanno dimostrato quanto segue: 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 trasformato; 3. diverse evidenze sperimentali documentano una stretta relazione tra la cascata coagulativa e la capacità di crescita locale e di disseminazione metastatica delle cellule tumorali. Infine vi sono dati che suggeriscono come ci sia la possibilità di inibire, nei modelli sperimentali, la crescita e la disseminazione tumorale mediante l'utilizzo della terapia anticoagulante (14, 15, 64). Negli ultimi 25 anni una serie di studi prevalentemente retrospettivi hanno valutato l'impatto dei farmaci antagonisti della vitamina K e della eparina non frazionata sulla sopravvivenza dei pazienti tumorali. Due revisioni sistematiche degli studi più significativi, pubblicati in letteratura, hanno evidenziato risultati contraddittori circa il ruolo della eparina non frazionata o degli antagonisti della vitamina K nei pazienti con cancro (65, 66). 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 (67). Recentemente tre studi prospettici, disegnati ad hoc, (lo studio MALT, lo studio FAMOUS, e lo studio di Altinbas et al. sul carcinoma a piccole cellule del polmone), avvalorano questa ipotesi (41, 42, 68). Una valutazione complessiva di questi trials 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 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 (43). 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.

BIBLIOGRAFIA

1. Shen VS, Pollak EW. Fatal pulmonary embolism in cancer patients: is heparin prophylaxis justified? *South Med J* 1980; 73: 841-3.
2. Prandoni P, Lensing AW, Piccoli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002; 100: 3484-8.
3. Prins MH, Hettiarachchi RJ, Lensing AW, et al. Newly diagnosed malignancy in patients with venous thromboembolism. Search or wait and see? *Thromb Haemost* 1997; 78: 121-5.
4. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 585-93.
5. 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; 1238-54.
6. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1673-82.
7. Fisher B, Costantino J, Redmond C, et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med* 1989; 320: 479-84.
8. Pritchard KI, Paterson AH, Paul NA, et al. Increased thromboembolic complications with concurrent tamoxifen and chemotherapy in a randomized trial of adjuvant therapy for women with breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Breast Cancer Site Group. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2731-7.
9. Mandalà M, Falanga A, Cremonesi M, et al. The extension of disease is associated to an increased risk of venous thromboembolism (VTE) in patients with gastrointestinal (GI) carcinoma. *Thromb Haemost* 2006; 95: 752-4.
10. Chew HK, Wun T, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006; 166: 458-64.
11. Zangari M, Anaissie E, Barlogie B, et al. Increased risk of deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving thalidomide and chemotherapy. *Blood* 2001; 98: 1614-5.
12. Desai AA, Vogelzang NJ, Rini BI, et al. A high rate of venous thromboembolism in a multi-institutional phase II trial of weekly intravenous gemcitabine with continuous infusion fluorouracil and daily thalidomide in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 1629-36.
13. Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, et al. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *Jama* 2008; 300:2277-85.

14. Falanga A., Donati M.B. Pathogenesis of thrombosis in patients with malignancy. *Int J of Hematol* 2001; 73: 137-144.
15. Rickles F.R. and Falanga A. Molecular basis for the relationship between thrombosis and cancer. *Thomb Res* 2001; 102: V215-V224.
16. Piccioli A, Prandoni P. Venous thromboembolism as first manifestation of cancer. *Acta Haematol* 2001; 106: 13-17.
17. 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.
18. 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.
19. Baron JA, Gridley G, Weiderpass E, Nyren O, Linet M. Venous thromboembolism and cancer. *Lancet* 1998; 351:1077-1080.
20. 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.
21. 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.
22. Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. Results of meta-analysis. *Ann Surg* 1988; 208:227-240.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Nurmohamed MT, van Riel AM, Henkens CMA, et al. Low molecular weight heparin and compression stockings in the prevention of venous thromboembolism in neurosurgery. *Thromb Haemost* 1996; 75:223-238.
30. 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.
31. 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 Xal units in 2070 patients. *Br J Surg* 1995; 82:496-501.
32. 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.
33. Rasmussen MS, Wille-Jorgensen P, Jorgensen L, et al. on behalf of the FAME investigators. Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal surgery: a multicentric randomised open-label study *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2384-2390.
34. Lausen I, Jensen R, Jorgensen LN, et al. Incidence and prevention of deep venous thrombosis occurring late after general surgery: randomised controlled study of prolonged prophylaxis. *Eur J Surg* 1998; 164: 657-663.
35. Bottaro FJ, Elizondo MC, Doti C, et al. Efficacy of estende thrombo-prophylaxis in major abdominal surgery: what does the evidence show? A meta-analysis *Throm Haemost* 2008; 99: 1104-1111.
36. 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.
37. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Risk factors for chemotherapy associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer* 2005; 104: 2822-2829.
38. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008; 111: 4902-4907.
39. Mandalà M, Barni S, Prins M, et al. Acquired and inherited risk factors for developing venous thromboembolism in cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a prospective trial. *Ann Oncol* epub 2009.
40. 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.
41. Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z, Lemoine NR, Low V, Patel HK, Rustin G, Thomas M, Quigley M, Williamson RC. 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.
42. Klerk CPW, Smorenburg SM, Otten JMMB, Buller HR, on behalf of theMALT Study Group. Malignancy and low molecular weight heparin: the MALT trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2130-2135.
43. Lee AY, Rickles FR, Julian JA, et al. for the CLOT Investigators. Randomised comparison of low molecular weight heparin and cumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2123-2129.

44. Perry JR, Rogers L, Lapierre J, et al. Aphase III randomised placebo controlled trial of thromboprophylaxis using dalteparin low molecular weight heparin in patients with newly diagnosed malignant glioma. *Proceedings ASCO 2007*; 25: 2011. Abstract.
45. Haas SK, Kakkar ak, Kernkes-Matthes B, et al. Prevention of venous thromboembolism with low molecular weight heparin in patients with metastatic breast or lung cancer- results of the TOPIC studies. *J Thromb Haemost 2005*; 3 (Suppl 1: abstract OR059.
46. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol epub 2009*
47. 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.
48. 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.
49. Karthaus M, Kretzschmar A, Kroning H, et al. Dalteparin for the prevention of catheter related complications in cancer patients with central venous catheters; final results of a double blind, placebo controlled phase III trial. *Ann Oncol 2006*; 17: 289-296.
50. 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*; 23: 4063-4069.
51. Heaton DC, Han DY, Inder A. Minidose (1 mg) warfarin as prophylaxis for central vein catheter thrombosis. *Intern Med J 2002*; 32:84-88.
52. Verso M, Agnelli G, Bertoglio S, et al. Enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism associate with central vein catheter: a double-blind, placebo controlled, randomised study in cancer patients. *J Clin Oncol 2005*; 23: 4057-4062.
53. 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.
54. Leizorovich A, Cohen AT, Turpie G et al. PREVENT medical thromboprophylaxis study group. Randomised placebo controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation 2004*; 110: 874-879.
55. Cohen AT, Davidson BL, Gallus A, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *Br Med J 2006*; 332: 325-329.
56. Hull R, Schellong SM, Tapson VF, et al. Extended duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recent reduced mobility: the EXCLAIM study. *J Thromb Haemost 2007*; 5: OS001.
57. Levine M, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of low molecular weight heparin administered at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep vein thrombosis. *N Engl J Med 1996*; 334:677-681.
58. Koopman MMW, Prandoni P, Piovella 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.
59. The Columbus Investigators. Low molecular weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Engl J Med 1997*; 337:657-662.
60. 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.
61. Lee A.Y.Y., Levin M, R.I. Baker, 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.
62. 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.
63. 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.
64. Zacharski LR, Ornstein DL. Heparin and cancer. *Thromb Haemost 1998*; 80: 10-23.
65. 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.
66. Smorenburg SM, Hettiarachchi RJ, VinkR, Buller HR. The effects of unfractionated heparin on survival in patients with malignancy: a systematic review. *Thromb Haemost 1999*; 82: 947-952.
67. 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.
68. Altinbas M, Coskun HS, Er O, Ozkan M, Eser B, Unal A, Cetin M, Soyuer S. A randomized clinical trial of combination chemotherapy with and without low molecular heparin in small cell lung cancer. *J Thromb Haemost 2004*.