- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.142 Sun, 13 Jul 2025, 09:36:43

Terapia della trombosi venosa profonda nei pazienti con cancro: il ruolo dei nuovi anticoagulanti orali

Mario Mandalà

Responsabile Unità semplice gastroenterologia oncologica, ASST Papa Giovanni XXIII, Cancer Center, Bergamo

RIASSUNTO

C'è un nesso stretto tra cancro e trombosi: è ben noto che i pazienti affetti da tumore hanno un rischio elevato di sviluppare tromboembolia venosa (TEV). Le eparine a basso peso molecolare (LMWH) sono il trattamento standard nei pazienti con TEV e sono più efficaci degli antagonisti della vitamina K, ma hanno limitazioni e controindicazioni. Gli anticoagulanti orali diretti (NOAC) potrebbero superare alcune di queste limitazioni. Il trattamento con NOAC per il trattamento del TEV nei pazienti che ricevono la terapia antitumorale viene revisionato in maniera critica nel presente manoscritto, focalizzandosi in particolare sulla profilassi e il trattamento del TEV nei pazienti affetti da tumore. I NOAC non possono essere considerati ancora un trattamento standard perché i pazienti con cancro valutati nell'ambito degli studi clinici controllati sono relativamente pochi e alcune domande rimangono ancora senza risposta. Tuttavia ciò non dovrebbe ostacolare l'uso di NOAC per il trattamento della trombosi associata al cancro. Studi clinici che indagano il loro ruolo sono in corso e forniranno la risposta al quesito sul ruolo dei NOAC nella profilassi e nella terapia del TEV in oncologia.

Parole chiave. DOAC, TEV, cancro.

SUMMARY

Direct oral anticoagulants (DOAC) in cancer patients: evidence and perpectives

There is a strict link between cancer and thrombosis: it's well known that cancer patients are at high risk to develop venous thromboembolism (VTE). Low molecular weight heparins (LMWHs) are the standard treatment in patients with VTE and indeed are more effective than vitamin K antagonists, nevertheless they have limitations and contraindications. Direct oral anticoagulants (DOACs) could overcome some of these limitations. Here, DOAC use for VTE treatment in patients receiving anticancer therapy is reviewed, focusing on in the context of prophylaxis and treatment of VTE in cancer patients. DOAC cannot be considered still a standard treatment in cancer patients because patient populations studied are limited and some questions remain unanswered. However this should not deter the use of DOACs for the treatment of cancer-associated thrombosis. Clinical trials investigating their role are ongoing and will provide the answer.

Key words. DOAC, VTE, cancer.

Terapia della fase acuta

Il trattamento standard del TEV in pazienti con cancro, in assenza di controindicazioni note, non differisce da quello dei pazienti senza cancro e consiste in una fase iniziale in cui si somministra eparina (ENF o EBPM), seguita dall'anticoagulazione con anticoagulanti orali. L'ENF sodica viene somministrata in un bolo iniziale di 5000 UI seguito dall'infusione endovenosa continua di dosi variabili, aggiustate in modo da ottenere, e mantenere, un allungamento del tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) pari a 1,5-2,5 volte il valore basale. Le EBPM vengono invece somministrate in dosi fisse, aggiustate al peso corporeo, per via sottocutanea due volte al giorno. Esse hanno la stessa efficacia e sicurezza dell'ENF nel trattamento iniziale del TEV[1,2].

Possibilmente entro 24 ore dall'inizio dell'eparina va iniziata l'embricatura 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.

Quale durata del trattamento anticoagulante nei pazienti neoplastici?

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[3]. 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 at-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.142 Sun, 13 Jul 2025, 09:36:43

tiva o vi sono terapie antitumorali in corso, a meno che non sussistano delle controindicazioni (es. diatesi emorragica). Il ruolo del trombo residuo valutato mediante metodica ultrasonografica è argomento di ricerca. Pertanto, la presenza o l'assenza del trombo residuo dopo 6 mesi di terapia anticoagulante standard con EBPM non dovrebbe influenzare la decisione clinica relativamente alla durata della terapia anticoagulante.

Terapia a lungo termine del TEV nel paziente oncologico

I pazienti neoplastici con TEV, durante il trattamento anticoagulante orale, sono esposti ad un rischio significativo sia di recidive trombotiche che di complicanze emorragiche, rispetto a pazienti non neoplastici con TEV[1,2]. 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 oggigiorno valutando la possibilità di trattamenti alternativi, più efficaci, per la terapia del TEV a lungo termine nelle neoplasie.

Lo studio CLOT 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[4]. I dati di buona tollerablità e sicurezza sono stati confermati da un altro studio condotto da Meyer et al.[5]. 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 è considerata la terapia standard nella profilassi secondaria del TEV nei pazienti neoplastici[1,2,6].

Recentemente uno studio, denominato CATCH, è stato condotto per valutare il trattamento del TEV nei pazienti con cancro. Si tratta del più grande studio randomizzato condotto sull'argomento. Le differenze nei tassi di recidiva di TEV con tinzaparina (EBPM) rispetto al warfarin non hanno raggiunto significatività statistica (7,2% vs 10,5%, rapporto rischio [HR] 0,65, intervallo di confidenza 95% [CI] 0,41-1,03), mentre l'endpoint secondario della trombosi venosa sintomatica e il sanguinamento non clinicamente significativo è risultato a favore di tinzaparina[7].

Pertanto si pensa che ragionevolmente la maggiore efficacia delle EBPM rispetto agli antagonisti della vitamina k nei pazienti con cancro attivo rifletta probabilmente la difficoltà di mantenere l'anticoagulazione terapeutica con antagonisti della vitamina K (VKA). Negli studi CLOT e CATCH, l'INR terapeutico era mantenuto solo nel 46% e il 47% del tempo, rispettivamente[4,7].

La terapia con VKA 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 VKA. Infine un altro fattore limitante è dovuto al fatto che si è spesso costretti ad interrompere la terapia anticoagulante per la necessità di procedure micro-invasive (toracentesi, biopsie o altro) o piastrinopenia intercorrente.

Ruolo dei nuovi anticoagulanti orali

Il profilo farmacodinamico dei VKA non è prevedibile, pertanto i pazienti devono costantemente sottoporsi al monitoraggio ematico per la valutazione dell'INR. Per assicurare efficacia terapeutica e limitare i rischi di sanguinamento maggiore, l'INR deve essere mantenuto in un range terapeutico compreso tra 2 e 3. Nel tentativo di migliorare il rapporto rischio-beneficio della terapia anticoagulante con VKA e la qualità di vita dei pazienti, sono state commercializzate altre due classi di anticoagulanti orali: la classe degli inibitori diretti della trombina (dabigatran) e la classe degli inibitori diretti del fattore X attivato (apixaban rivaroxaban, edoxaban) (tabella I)[8-11]. Diversamente dai VKA, i nuovi anticoagulanti orali (NOAC) sono caratterizzati da un profilo farmacodinamico prevedibile, motivo per cui non necessitano del monitoraggio di routine, e presentano un numero relativamente limitato di interazioni farmacologiche con alimenti o farmaci. A differenza di warfarin, che inibisce la sintesi vitamina K-dipendente dei fattori della coagulazione II, VII, IX e X, i NOAC inibiscono la coagulazione attraverso il legame diretto e specifico con il sito attivo della trombina (dabigatran) o del fattore Xa (edoxaban, apixaban, rivaroxaban). Apixaban and rivaroxaban vengono somministrati in monoterapia mentre dabigatran ed edoxaban sono somministrati dopo un trattamento anticoagulante parenterale. I NOAC rappresentano una promettente opzione terapeutica per il trattamento del TEV nei pazienti affetti da tumore: possono eludere alcune delle limitazioni di EBPM e VKA. I NOAC hanno una somministrazione a dose fissa senza necessità di monitoraggio della coagulazione di routine, senza interazioni con la dieta e interazioni farmacologiche limitate. Analisi di sottogruppi nei pazienti con cancro attivo provenienti da studi di fase III che abbiano utilizzato i NOAC (VTE EINSTEIN DVT / EINSTEIN PE (rivaroxaban, studio condiviso), AMPLIFY (apixaban), Hokusai-VTE (edoxaban) e RECOVER/RE-COVER II (dabigatran, studio condiviso) hanno dato risultati incoraggianti (tabella II)[8-11]. Sono stati osservati tassi analoghi di recidiva di TEV e una si-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.142 Sun, 13 Jul 2025, 09:36:43

gnificativa riduzione dei sanguinamenti maggiori con rivaroxaban vs enoxaparina/VKA[8] e recenti dati indicano che nella pratica clinica l'efficacia e la sicurezza di rivaroxaban possono essere simili per i pazienti con o senza TEV e cancro attivo[12]. Tuttavia i dati clinici restano limitati. Le linee guida attuali non raccomandano i NOAC come trattamento di prima linea per la trombosi acuta associata a tumore, in primo luogo a causa della mancanza di dati che confrontano la loro efficacia e la sicurezza con EBPM, ma anche a causa dell'incertezza su alcuni aspetti pratici di gestione (per esempio potenziali interazioni farmacologiche tra NOAC e nuovi farmaci target ad esempio). La terapia con EBPM è l'opzione preferita dalla linea guida rispetto a VKA o NOAC per i primi 3 mesi[1,2] (o primi 3-6 mesi in alcune linee guida) nei pazienti con cancro attivo persistente dopo un TEV acuto. Per questi pazienti, l'anticoagulazione estesa è raccomandato (in pazienti senza rischio di emorragia elevata) o suggerito (nei pazienti con alti livelli rischio di sanguinamento) oltre 3 mesi di terapia. Ad

Tabella I. ***Caratteristiche farmacologiche dei NOAC.***

Farmaco	*Dabigratan*	*Rivaroxaban*	*Apixaban*	*Edoxaban*
Dosaggio	110 mg 150 mg	15 mg 20 mg	5 mg 2,5 mg	30 mg 60 mg
Indicazione terapeutica	Prevenzione ictus e embolia sistemica in pazienti adulti con fibrillazione atriale non valvolare (FANV) con uno o più fattori di rischio Trattamento e prevenzione di recidive di trombosi venosa profonda (TVP) e di embolia polmonare (EP)	Prevenzione ictus ed embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da FANV con uno o più fattori di rischio Trattamento e prevenzione di recidive di trombosi venosa profonda (TVP) ed embolia polmonare (EP)	Prevenzione di ictus e embolia sistemica in pazienti adulti con FANV e uno o più fattori di rischio Trattamento e prevenzione di recidive di trombosi venosa profonda (TVP) ed embolia polmonare (EP)	Prevenzione di ictus e embolia sistemica in pazienti adulti con FANV e uno o più fattori di rischio Trattamento e prevenzione di recidive di trombosi venosa profonda (TVP) e di embolia polmonare (EP)
Somministrazione	Due volte die	Una volta die	Due volte die	Una volta die
Biodisponibilità	3-7%	66% senza cibo 100% con cibo	50%	60%
Tempo di picco massimo	3 ore	3 ore	3 ore	1-2 ore
Eliminazione	80% renale	75% epatica 25% renale	25% renale 75% fecale	65% epatica 35% renale
Emivita	12-17 ore	11-13 ore	9-14 ore	10-14 ore

Tabella II. ***Tassi di recidiva e sanguinamento maggiore in pazienti con cancro attivo: analisi di sottogruppo di studi di fase III che abbiano valutato i NOAC per il trattamento del TEV.***

Studi	Einstein PE e TVP		AMPLIFY		Hokusai TEV		RECOVER RECOVER II	
Trattamento *n*	Rivaroxaban 354	TS 301	APIXABAN 81	TS 78	EDOXABAN 109	TS 99	Dabigatran 173	TS 162
Pazienti con TEV %	5,0	7,0	3,7	6,4	4,0	7,0	5,8	7,4
	HR 0,67 IC 95% 0,35-1,30 P=0,24		HR 0,56 IC 95% 0,13-2,37 P=0,07		HR 0,55 IC 95% 0,16-1,85 NR		P= NS	
	Rivaroxaban n= 353	TS N= 298	APIXABAN N= 87	TS N=80	EDOXABAN N=109	TS N= 99	Dabigatran N= 159	TS N=152
Pazienti con sanguinamento maggiore %	2,0	5,0	2,3	5,0	5,0	3,0	3,8	4,6
	HR 0,42 IC 95% 0,18-0,99 P=0,047		HR 0,45 IC 95% 0,08-2,46 P=0,83		HR 1,52 IC 95% 0,36-6,43		P = NS	

TS: Terapia standard, **TEV**: tromboembolismo venoso, **TVP**: Trombosi venosa profonda, **PE**: embolia polmonare, **HR**: Hazard ratio, **IC**: intervallo di confidenza.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.142 Sun, 13 Jul 2025, 09:36:43

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. In 6 studi clinici che hanno paragonato i NOAC al Warfarin nella terapia della TVP o della EP (RECOVER I-II, EINSTEIN-TVP e EINSTEIN-TEP, AMPLIFY, HOKUSAI TEV) la percentuale di pazienti con cancro inclusi negli studi è molto bassa, pari al 4-6%. Sebbene siano state condotte analisi di sottogruppo, la valutazione dell'efficacia e della sicurezza dei NOAC nei pazienti con e senza cancro, i criteri di inclusione dei vari studi di fase III variano, rendendo difficoltoso il confronto tra studi. Nel complesso, e con queste limitazioni, i dati di queste sotto-analisi suggeriscono un ruolo dei NOAC per il trattamento del TEV associato al cancro. In un'analisi aggregata di EINSTEIN DVT e EINSTEIN PE la frequenza di recidiva del TEV nei pazienti con tumore attivo era inferiore nel gruppo rivaroxaban rispetto a enoxaparina/VKA, con meno episodi di sanguinamento maggiore (tabella II). Infine è importante sottolineare che i pazienti con fibrillazione atriale che sviluppano un cancro possono beneficiare da un trattamento anticoagulante con i NOAC, in considerazione del fatto che le EBPM non sono raccomandate per la prevenzione dell'ictus in pazienti con fibrillazione atriale cronica.

In ogni caso per la maggior parte dei pazienti, ad oggi, sulla base dei dati disponibili, i NOAC non sono indicati in prima battuta, nei pazienti con cancro, per la profilassi scondaria dopo TEV per i seguenti motivi:

1. i NOAC sono risultati non inferiori a warfarin nei pazienti senza cancro, ma ci sono dati insufficienti per dimostrare che non sono inferiori a warfarin nei pazienti con cancro.
2. Non vi è alcuna evidenza che dimostri che i NOAC siano ugualmente efficaci o superiori alle EBPM nei pazienti con cancro.
3. La percentuale di pazienti oncologici inclusi nei trial clinici non solo è bassa, ma i pazienti arruolati in tali studi sono molto selezionati per cui risulta difficile estrapolare i dati alla popolazione generale oncologica.
4. Inoltre negli studi suddetti vi sono poche informazioni, nei pazienti oncologici arruolati, sul tipo di neoplasia, lo stadio clinico, il tipo di trattamento chemioterapico. Inoltre la definizione di 'cancro attivo differisce da uno studio all'altro.
5. Data la superiorità della EBPM sul warfarin nella terapia del TEV nei pazienti oncologici, diversi studi prospettici randomizzati sono in corso al fine di paragonare EBPM e NOAC.
6. I dati di sicurezza nella popolazione con insufficienza renale ed epatica non permettono di escludere problemi di accumulo nei pazienti con cancro. •

Bibliografia

1. *Lyman GH, Khorana AA, Kuderer N, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol 2013; 31: 2189-2204.*
2. *Mandala M, Falanga A, Roila F. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2011; 22 Suppl 6: vi85–vi92.*
3. *Prandoni P, Lensing AWA, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood 2002; 100: 3484-8.*
4. *Lee AY, 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.*
5. *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: 1729-35.*
6. *Akl EA, Kahale L, Barba M, et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. Cochrane Database Syst Rev 2014; 7: CD006650*
7. *Lee AY, Kamphuisen PW, Meyer G, et al. Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: a randomized clinical trial. JAMA 2015; 314: 677-86.*
8. *Prins MH, Lensing AWA, Brighton TA, et al. Oral rivaroxaban versus enoxaparin with vitamin K antagonist for the treatment of symptomatic venous thromboembolism in patients with cancer (EINSTEIN-DVT and EINSTEIN-PE): a pooled subgroup analysis of two randomised controlled trials. Lancet Haematol 2014; 1: e37-e46.*
9. *Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: results from the AMPLIFY trial. J Thromb Haemost 2015; 13: 2187-91.*
10. *Schulman S, Goldhaber SZ, Kearon C, et al. Treatment with dabigatran or warfarin in patients with venous thromboembolism and cancer. Thromb Haemost 2015; 114: 150-7.*
11. *Raskob GE, van Es N, Segers A, et al. Edoxaban for venous thromboembolism in patients with cancer: results from a non-inferiority subgroup analysis of the Hokusai-VTE randomised, double-blind, double-dummy trial. Lancet Haematol 2016; 3: e379-e387.*
12. *Bott-Kitslaar DM, Saadiq RA, McBane RD, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with venous thromboembolism and active malignancy: a single-center registry. Am J Med 2016; 129: 615-9.*