

Cancro e terapia anticoagulante

Bisceglia I., Russo G., Canale ML., Parrini I., Lestuzzi C.

Nella review pubblicata recentemente sulla rivista *Journal of American College of Cardiology* (Anticoagulation Strategies in Patients With Cancer: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Mar 26;73(11):1336-1349) Morsarla e coll. riassumono i dati relativi agli studi clinici e le raccomandazioni delle linee guida per delineare un approccio pratico alla gestione della terapia anticoagulante del tromboembolismo venoso (TEV) e della fibrillazione atriale (FA) nel cancro.

È noto che i pazienti con cancro attivo sono a maggior rischio di tromboembolismo arterioso e venoso (TEV) e di eventi emorragici.

Le EBPM sono state fino ad oggi ritenute lo standard di cura nel trattamento del TEV associato al cancro e i dati a supporto dell'uso di EBPM sugli AVK sono derivati principalmente dallo studio CLOT che aveva arruolato 676 pazienti con TEV acuto e il trattamento di 6 mesi con la dalteparina aveva ridotto le recidive di TEV del 52% senza influenzare i tassi di sanguinamento maggiore o mortalità rispetto a AVK. Recentemente lo studio Hokusai VTE Cancer ha confrontato il trattamento con edoxaban versus dalteparina da 6 a 12 mesi nel TEV sintomatico o incidentale in 1.050 pazienti con cancro e l'edoxaban è risultato non inferiore a dalteparina rispetto all'end-point composito TEV ricorrente e sanguinamento maggiore (12,8% vs 13,5%). Il TEV ricorrente è stato ridotto con edoxaban rispetto a dalteparina (7,9% vs 11,3%), ma i sanguinamenti maggiori sono aumentati (6,9% rispetto al 4,0%), trainati da aumento dei tassi di sanguinamento nei pazienti con tumori gastrointestinali (13,2% vs 2,4%). I dati a favore degli anticoagulanti orali diretti (DOAC) sono stati confermati dallo studio Select-D che ha confrontato rivaroxaban versus dalteparina in 406 pazienti con cancro e TEV trattati per 6 mesi e ha dimostrato che rivaroxaban riduce il rischio di recidiva di TEV (4% contro 11%), pur aumentando il rischio di sanguinamenti non maggiori clinicamente rilevanti (13% vs 2%) rispetto a dalteparina.

Per il trattamento della FA l'analisi dei sottogruppi di studi di fase III, ha dimostrato sicurezza ed efficacia costanti nei pazienti oncologici. Un'analisi di ENGAGE AF-TIMI 48 ha incluso 1.153 pazienti che avevano sviluppato il cancro post-randomizzazione e ha evidenziato efficacia conservata e sicurezza di edoxaban rispetto a warfarin. Apixaban era superiore per sicurezza ed efficacia rispetto al warfarin nella riduzione in ictus e altri eventi tromboembolici nei pazienti con cancro attivo arruolati nell'ARISTOTLE. Esperienze osservazionali hanno accertato che rivaroxaban, se usato in pazienti con cancro attivo e FA, era associato a bassi tassi di ictus ischemico e di sanguinamenti clinicamente rilevanti.

Vi sono diversi studi clinici in corso di confronto dei DOAC versus EBPM per il trattamento del TEV. Il CARAVAGGIO è il più grande in corso (previsti 1.168 pazienti) ed è uno studio in aperto multicentrico, di non inferiorità, progettato per valutare apixaban versus dalteparina in TEV associato al cancro.

Nella review viene posto l'accento sulle problematiche più strettamente correlate all'impiego dei DOAC nella popolazione oncologica, in particolare le interferenze farmacologiche e la trombocitopenia.

I DOAC sono infatti soggetti a metabolismo variabile tramite il sistema del citocromo P450 (CYP) (dabigatran 0%, edoxaban <4%, apixaban 15%, rivaroxaban 66%). Diversi tumori e terapie (inclusi anti-emetici, oppiacei e antibiotici) possono alterare il metabolismo del CYP3A4. La somministrazione di uno qualsiasi dei DOAC non è raccomandata con farmaci antitumorali forti induttori o inibitori della P-gp. Dabigatran o edoxaban possono essere preferiti se viene selezionato un DOAC in pazienti trattati con terapie antitumorali che siano forti induttori o inibitori di CYP3A4. È indispensabile conoscere ed essere consapevoli delle interazioni tra DOAC e terapie del cancro e per questo la comunicazione interprofessionale è fondamentale.

La trombocitopenia è un altro elemento di preoccupazione per la sicurezza. Secondo il rischio trombotico individuale, la terapia anticoagulante deve essere evitata quando la conta piastrinica scende sotto 50.000 fino a 70.000 / ml. Al di sotto di questo intervallo, trasfusioni di piastrine o uso di strategie di anticoagulazione a dose ridotta possono essere considerati per consentire

l'anticoagulazione ininterrotta. L'approvazione regolatoria di agenti mirati, in grado di rendere reversibile l'effetto (idarucizumab, anticorpo monoclonale umanizzato antidabigatran e andexanet alfa, ricombinante del fattore Xa modificato), mitiga parte del rischio associato a DOAC.

Nell'articolo viene inoltre illustrata la nuova configurazione delle linee guida che in passato consigliavano per il TEV associato al cancro trattamento con EBPM per almeno 3-6 mesi. Le ultime linee guida ISHT invece supportano l'uso di DOAC (con preferenza per edoxaban e rivaroxaban) nel TEV acuto e basso rischio di sanguinamento se non è presente una significativa interazione farmaco-farmaco e in assenza di elevato rischio di sanguinamento (tumori gastrointestinali intraluminali e genitourinari) e anche linee guida della National Comprehensive Cancer Network attualmente consigliano EBPM o edoxaban con indicazione di categoria 1 e il rivaroxaban di grado 2A nel cancro associato a TEV. Per quanto riguarda la FA la European Heart Rythm Association 2018 sottolinea la presenza di dati limitati di alta qualità sull'uso di EBPM nella tromboprofilassi della FA (Tabella 1). Le linee guida future dovranno fornire raccomandazioni sul trattamento della fibrillazione atriale nel cancro.

L'ultimo argomento trattato nella review riguarda la gestione delle situazioni cliniche particolari.

Nel trattamento della trombosi dei cateteri venosi centrali (CVC) si conferma che l'anticoagulazione profilattica di routine per CVC inseriti in pazienti oncologici non è raccomandata mentre viene confermata indicazione al trattamento con EBPM e bridge a monoterapia con AVK o EBPM per 12 o più settimane, senza richiedere la rimozione del catetere (a meno che difettoso, non funzionante o infetto).

Per quanto riguarda l'impiego di filtri in vena cava inferiore (VCI) si conferma che può essere considerato in pazienti con controindicazioni alla terapia anticoagulante o evidenza di progressione, recidiva con EBPM, anche se mancano studi clinici randomizzati che esaminino il posizionamento del filtro in VCI nel cancro.

Per quanto concerne i tumori gastrointestinali viene ricordato che i DOAC sono assorbiti in modo incompleto e possono avere un effetto topico diretto

anticoagulante durante il transito gastrointestinale. Sia edoxaban che rivaroxaban hanno determinato un più alto tasso di sanguinamento gastrointestinale rispetto alla dalteparina ma viene fatto osservare che i tassi di sanguinamento gastrointestinale con dabigatran 110 mg e apixaban erano simili a quelli di warfarin negli studi RE-LY e ARISTOTLE mentre il sanguinamento gastrointestinale è stato significativamente ridotto con il regime 30/15 mg di edoxaban rispetto a warfarin nell'ENGAGE AF-TIMI 48. Si ipotizza pertanto che regimi che non aumentino il rischio di sanguinamento gastrointestinale potrebbero essere preferiti in pazienti con cancro ad alto rischio, ma mancano dati sulle neoplasie gastrointestinali avanzate.

Per quanto riguarda l'impiego degli anticoagulanti orali nei pazienti con metastasi cerebrali viene citato uno studio retrospettivo su 293 pazienti con metastasi cerebrali non ha mostrato un aumento del rischio di emorragie intracraniche in pazienti che ricevevano dosi terapeutiche di EBPM versus nessun anticoagulante a 1 anno; però, la generalizzabilità di questa esperienza a tutti i tipi di cancro è incerta. Sebbene non esista una guida definitiva per l'utilizzo dei DOAC, una riduzione di EIC del 50% rispetto agli AVK suggerirebbe che potrebbero essere un'opzione ragionevole nel trattamento delle metastasi cerebrali.

Infine nell'articolo viene affrontato il capitolo della tromboprofilassi alla luce dei risultati di due studi recenti su pazienti oncologici ambulatoriali a rischio (definito come punteggio Khorana ≥ 2). Lo studio CASSINI condotto su 841 ha confrontato rivaroxaban di 10 mg una volta al giorno versus placebo per 180 giorni. I tassi di TEV composito o morte correlata al TEV (6,0% vs 8,8%; $p = 0,10$) e di sanguinamento maggiore (2,0% vs 1,0%; $p=0,27$) erano simili tra rivaroxaban e placebo, rispettivamente. Nello studio AVERT 574 pazienti sono stati randomizzati a basse dosi di apixaban 2,5 mg due volte al giorno o placebo e sono stati seguiti per 6 mesi. Apixaban ha ridotto in modo significativo gli eventi TEV compositi (4,2% vs 10,2%; $p < 0,001$), ma ha aumentato significativamente i tassi di maggiore sanguinamento (3,5% vs 1,8%; $p = 0,046$) rispetto a placebo. Presi insieme, questi studi fanno concludere che i pazienti ambulatoriali sottoposti a chemioterapia con rischio

intermedio-alto (Khorana ≥ 2) e che abbiano un basso rischio di sanguinamento dovrebbero essere considerati per la tromboprofilassi con DOAC.

Si può concludere che la gestione anticoagulante dei pazienti oncologici dovrebbe essere determinata con un follow-up multidisciplinare longitudinale e frequenti rivalutazioni cliniche (Tabella 2). È probabile che le decisioni nei malati di cancro rimarranno altamente individualizzate. Ciò nonostante i DOAC rappresentano una strategia di anticoagulazione pratica e centrata sul paziente con il supporto di dati emergenti di sicurezza ed efficacia nella cura dei pazienti con cancro.

	EHRA 2018	ASCO 2015	ACCP 2016	ITAC-CME 2016	NCNN 2018	ISHT2018
Terapia del TEV acuto		EBPM raccomandate nel trattamento iniziale	EBPM preferite rispetto a AVK e DOAC e trattamento per 3 mesi nel cancro attivo	EBPM raccomandate nel trattamento iniziale, durata minima 3 mesi Eparina non frazionata e fondaparinux possono essere impiegate	EBPM o EBPM -edoxaban raccomandate nel trattamento iniziale	EBPM raccomandate nei tumori ad alto rischio di sanguinamento:tumori gastrointestinali e genitourinari
DOAC			EBPM preferite	DOAC utilizzabili nel trattamento di pazienti con malattia stabile, non in trattamento con CT e nel caso in cui il trattamento con AVK sia il trattamento di scelta ma non disponibile	edoxaban con iniziale terapia parenterale (EBPM o ENF) Rivaroxaban Apixaban e dabigatran nei pazienti che rifiutino EBPM	edoxaban e rivaroxaban indicati nei pazienti a basso rischio di sanguinamento e in assenza di interazioni farmacologiche
Filtri cavali		controindicazione a terapia anticoagulante o progressione in trattamento		controindicazione a terapia anticoagulante o ricorrenza di TEV in trattamento	controindicazione a terapia anticoagulante, valutando i rapporti rischi/benefici; possibilmente filtri retraibili	
Trombosi CVC correlata				EBPM per 3 mesi	anticoagulazione per > 3 mesi o fino a quando il catetere sia in sede	
Metastasi cerebrali		anticoagulazione raccomandata nel TEV e tumori primitivi del SNC		non controindicazioni all'anticoagulazione		
Fibrillazione atriale	Non dimostrazione di efficacia di EBPM nella tromboprofilassi; necessari ulteriori dati su DOAC					

Tabella 1 modificata da Mosarla JACC 2019

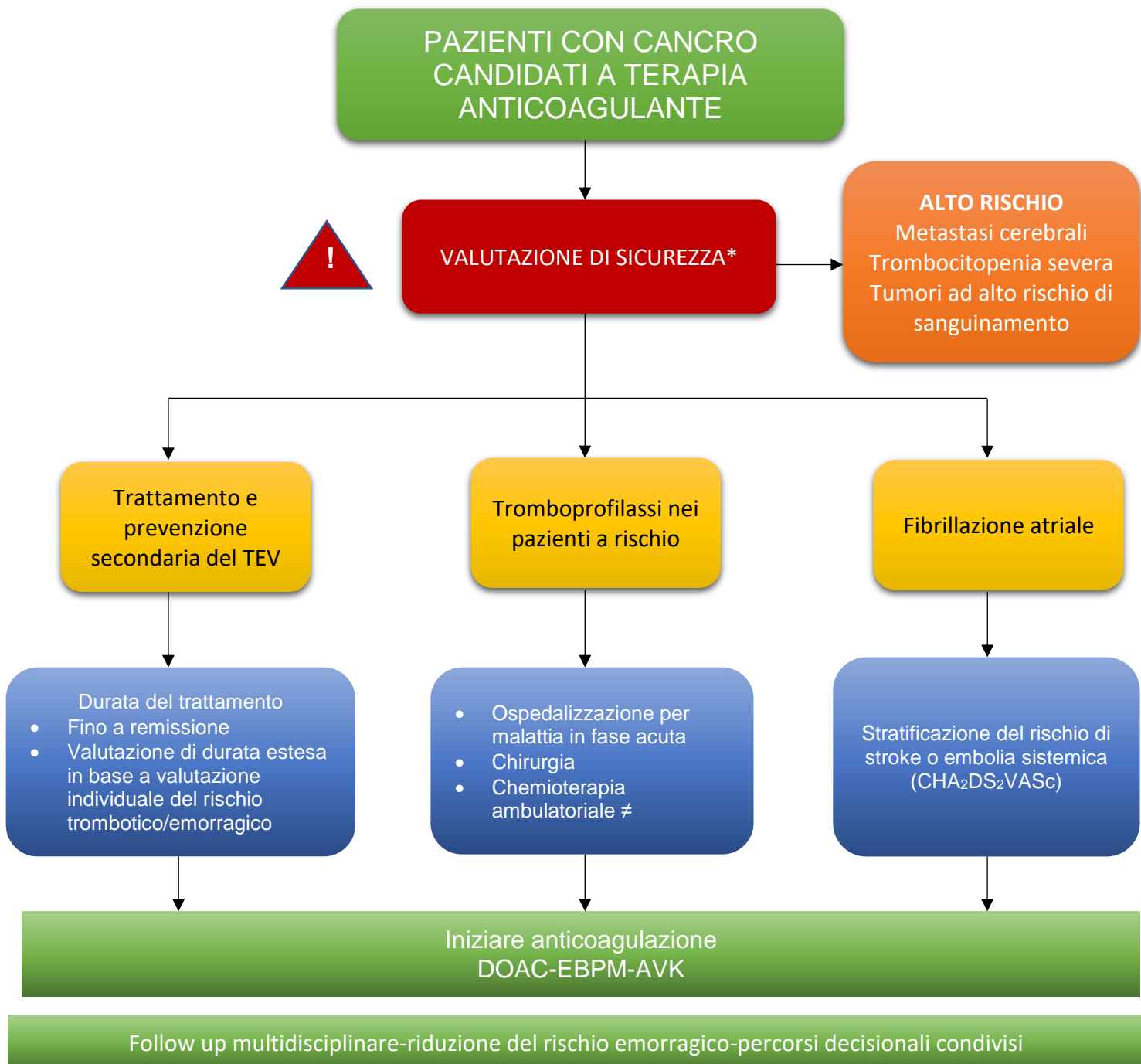


Tabella 2 - *interazioni farmacologiche; rischio di sanguinamento individuale, preferenze del paziente ≠ Lo score di Khorana prevede un punteggio che varia da 0 a 6 e si basa sul sito del cancro (2 punti per stomaco, pancreas; 1 punto per polmone, linfoma, ginecologico, genitourinario, escluso prostata), conta piastrinica (1 punto se $\geq 350.000/\text{mm}^3$); conta leucocitaria (1 punto se leucociti $\geq 11.000/\text{mm}^3$); valore di emoglobina (1 punto se $< 10 \text{ g / dl}$); uso di agenti stimolanti l'eritropoiesi (1 punto); indice di massa corporea $\geq 35 \text{ kg / m}^2$ (1 punto). Un Khorana score ≥ 2 identifica i pazienti con rischio medio-elevato per TEV.