Anno 7 - Numero 3 - 2020

Ematologia Oncologica.it

La trombosi nelle neoplasie ematologiche

Organo Ufficiale
della **Fondazione Matarelli** - Milano

Con il supporto non condizionante di

Celgene | Bristol Myers Squibb™ Company

Ematologia Oncologica.it

www.ematologiaoncologica.it

La trombosi nelle neoplasie ematologiche

Patogenesi della trombosi

Francesca Schieppati, Cristina Verzeroli e Anna Falanga 7

La coagulazione intravascolare disseminata nelle leucemie acute

Laura Russo, Sara Gamba, Anna Falanga 25

Microangiopatie trombotiche

Mariasanta Napolitano, Angelo Contrino, Sergio Siragusa 35

Trombosi catetere-correlate

Lisa Pieri e Giancarlo Castaman 43

Anticoagulanti orali diretti

Valerio De Stefano 51

Ematologia Oncologica.it
Vol 7 - n.3 - 2020

Direttore Responsabile
Giorgio Maggiani

Direttore Scientifico
Giorgio Lambertenghi Deliliers
Fondazione Matarelli, Milano

Comitato Editoriale
Sergio Amadori
Università degli Studi Tor Vergata, Roma

Mario Boccadoro
Università degli Studi, Torino

Alberto Bosi
Università degli Studi, Firenze

Michele Cavo
Università degli Studi, Bologna

Paolo Corradini
Università degli Studi, Milano

Antonio Cuneo
Università degli Studi, Ferrara

Marco Gobbi
Università degli Studi, Genova

Cristina Mecucci
Università degli Studi, Perugia

Fabrizio Pane
Università degli Studi, Napoli

Francesco Passamonti
Università degli Studi, Varese

Gianni Pizzolo
Università degli Studi, Verona

Giorgina Specchia
Università degli Studi, Bari

Ematologia Oncologica.it
è una rivista quadrimestrale monotematica, di aggiornamento in lingua italiana, che ha essenzialmente lo scopo educativo di rendere disponibili le informazioni più aggiornate su argomenti pertinenti le malattie del sangue, in particolare quelle neoplastiche. Per raggiungere questo obiettivo la rivista desidera coinvolgere gli specialisti italiani più qualificati e informare il lettore sui più recenti progressi nel campo della ricerca di base, della clinica e della terapia.

La rivista si attiene alle raccomandazioni indicate dal World Association of Medical Editors (WAME) riguardante l'etica delle pubblicazioni in ambito sanitario.

Registrazione Tribunale di Milano
n. 348 del 19/11/2013

Progetto grafico
Dynamicom srl

Sito Internet
www.ematologiaoncologica.it

Coordinamento editoriale
Dynamicom - Milano
Tél. (+39)0289693750 - Fax (+39)02201176

Editore
Fondazione Matarelli

Periodicità
Quadrimestrale

Avvertenze ai lettori
L'Editore declina ogni responsabilità derivante da errori od omissioni eventualmente citati negli articoli, ed invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

Norme per gli Autori
- L'accettazione dei testi inviati è comunque subordinata al parere del Comitato Editoriale che deve verificare la loro compatibilità con le norme redazionali.
- Gli Autori dei testi sono gli unici responsabili del loro contenuto, e della riproduzione delle immagini allegate.
- Il primo Autore è tenuto ad ottenere l'autorizzazione di "Copyright" qualora utilizzi figure e/o tabelle già pubblicate altrove.
- La proprietà dell'articolo, una volta pubblicato, appartiene alla Fondazione Matarelli, (Largo Crocetta, 2 - 20122 MI) che ha depositato il nome della rivista presso il Tribunale di Milano in data 19/11/2013
- Il manoscritto deve essere inviato a Dynamicom Edizioni (segreteria@ematologiaoncologica.it) che, dopo averlo controllato ed impaginato, lo invierà al Direttore Scientifico (giorgio.lambertenghi@unimi.it) per la revisione e il controllo della stesura secondo le norme redazionali. Le bozze di stampa verranno quindi rinviate all'Autore per le opportune correzioni, che dovrà provvedere entro cinque giorni lavorativi a rinviarle a: segreteria@ematologiaoncologica.it

Norme redazionali
Il contenuto dell'articolo, redatto utilizzando il programma Microsoft Word per Windows o Macintosh, non deve superare le 30-35 cartelle dattiloscritte (2000 battute cad.) compresa la bibliografia, e corredato delle illustrazioni (tabelle, grafici, figure) nel numero che l'Autore ritiene necessario, in file ad alta risoluzione (salvate in formato pdf, jpg o eps).

Lo stile del manoscritto, le citazioni bibliografiche e il loro riferimento nel testo del manoscritto devono seguire le raccomandazioni dell'International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). Per le relative informazioni, gli Autori sono pregati di consultare il sito http://www.icmje.org.

L'articolo deve essere così strutturato:
- **Titolo conciso** e pertinente con il tema della rivista;
- **Prima pagina** con nome e cognome degli Autori, istituzione di appartenenza, foto tessera a colori del primo Autore;
- **Introduzione iniziale** che esponga in maniera chiara lo scopo dell'articolo;
- **Corpo del testo** suddiviso in sottocapitoli a contenuto omogeneo;

Pagina finale:
1) nome e cognome del primo autore, con telefono, fax, e-mail al quale andrà indirizzata la corrispondenza;
2) eventuali **ringraziamenti** a persone e/o associazioni;
3) 3-5 parole chiave.

Bibliografia
Per lo stile nella stesura seguire le seguenti indicazioni o consultare il sito "lnternational Committee of Medical Journal Editors Uniform Requirements far Manuscripts Submitted to Biomedical Journals Sample References".
Le **voci bibliografiche** non devono superare il numero massimo di 150, numerate secondo l'ordine di comparsa nel testo, citate tra parentesi con il testo in apice e con i numeri arabi, tenendo presente gli esempi sottostanti.

Articoli con 1-3 autori
Bianchi AG. Immunologic effect of donor lymphocytes in bone marrow transplantation. N Engl J Med. 2000;30(1):100-1.

Bianchi AG, Rossi M, Patruno S. Immunologic effect of donor lymphocytes in bone marrow transplantation. N Engl J Med. 2000;30(1):100-1.

Articoli con più di 3 autori
Bianchi AG, Rossi M, Patruno S, et al. Immunologic effect of donor lymphocytes in bone marrow transplantation. N Engl J Med. 2000;30(1):100-1.

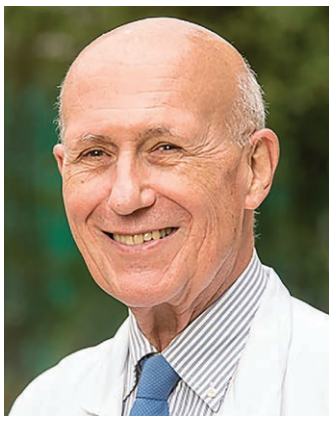
Abstract e Congressi
Bianchi AG. Immunologic effect of donor lymphocytes in bone marrow transplantation. ASH Annual Meeting Abstracts. 2000;100(10):1000.

Capitoli di libri
Bianchi AG. Immunologic effect of donor lymphocytes in bone marrow transplantation. In: Spagnoletti M. ed. The Hemoglobin, Vol 10. London: Raven Livingstone. 1980:10-15.

Bianchi AG. Immunologic effect of donor lymphocytes in bone marrow transplantation. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 1980:10-15.

Editoriale

Giorgio Lambertenghi Deliliers
Fondazione Matarelli - Milano



È ormai acquisito che esiste una stretta relazione tra malattia tumorale e stato di ipercoagulabilità, anche subclinico. Una condizione accertata anche nelle emopatie maligne, dove il rischio trombotico spesso non è inferiore a quello emorragico. In questo numero, ***Ematologia Oncologica.it*** offre ai lettori una revisione sintetica dei diversi tipi di trombosi, che contribuiscono significativamente allo stato di morbidità e alla mortalità insite nella storia naturale delle neoplasie del sistema linfoemopoietico. Nelle leucemie acute e nei linfomi è stato osservato un incremento significativo del tromboembolismo venoso. Il rischio è particolarmente elevato anche nel mieloma multiplo sia per lo stato di ipercoagulabilità intrinseco alla malattia, sia per i farmaci specifici utilizzati.

Nella genesi della malattia trombotica intervengono fattori generali legati alla storia clinica dei pazienti, alle terapie farmacologiche e alla intrinseca capacità delle cellule maligne di attivare la coagulazione del sangue attraverso il rilascio di numerose proteine procoagulanti e di mediatori infiammatori solubili. La compromissione del sistema fibrinolitico e la riduzione dei livelli degli anticoagulanti naturali contribuiscono attivamente alla generazione di trombina e fibrina, e quindi alla formazione di trombi nei piccoli vasi. L'ipercoagulabilità causa un consumo massivo intravascolare dei fattori della coagulazione e delle piastrine, e di conseguenza una diatesi emorragica anche severa, come nella maggior parte dei pazienti con leucemia promielocitica acuta. Un quadro clinico analogo si osserva nelle microangiopatie trombotiche che però si differenziano per l'interessamento diffuso del microcircolo con importanti danni a carico di diversi organi e sistemi. Storicamente sono state descritte due entità cliniche, la porpora trombotica trombocitopenica e la sindrome emolitico uremica, mentre sul piano eziopatogenetico si distinguono forme primarie causate da mutazioni geneticamente determinate e forme acquisite. Tra queste ultime la forma correlata al trapianto di cellule staminali emopoietiche, una grave complicanza precoce ma anche tardiva, è causa di una sofferenza multiorgano a volte fatale.

La presenza di un catetere endovascolare è una delle cause più frequenti di trombosi iatrogena. Si tratta di una complicanza che si manifesta soprattutto in quei pazienti nei quali l'utilizzo di cateteri venosi è indicato al fine di disporre di un accesso prontamente disponibile in caso di terapie prolungate. La patogenesi è multifattoriale: il danno meccanico sull'endotelio e il rallentamento del flusso ematico, per cui il catetere funziona da attivatore della fase di contatto del sistema coagulativo. I depositi di fibrina si depositano lungo l'asse del catetere e possono arrivare a formare un trombo occlusivo che chiude parzialmente o completamente il vaso. Questa estrema evenienza dipende anche dalla presenza di vari fattori di rischio come la tipologia del catetere, la sede dell'inserzione e della punta del catetere, la patologia di base e la predisposizione ereditaria. In queste circostanze l'introduzione in terapia degli anticoagulanti orali diretti è indicata anche per prevenire possibili complicanze, come l'embolia polmonare, le trombosi venose profonde ricorrenti, la sindrome post-trombotica e la sepsi. Sono farmaci efficaci, che tuttavia richiedono alcune precauzioni, come la riduzione del dosaggio proporzionato alla conta delle piastrine, la valutazione della funzionalità renale e la loro eventuale interazione con altre terapie impiegate in ambito ematologico.

Patogenesi della trombosi



Francesca Schieppati [1], Cristina Verzeroli [1], Anna Falanga [1,2]

[1] Dipartimento di Medicina Trasfusionale e Ematologia, Ospedale Papa Giovanni XXIII, Bergamo; [2] Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università Milano Bicocca, Monza.

Introduzione

La relazione tra cancro e trombosi è nota da quasi due secoli. I pazienti oncologici possono presentare varie anomalie del sistema emocoagulativo, e hanno un maggior rischio rispetto alla popolazione generale di sviluppare complicanze trombotiche ed emorragiche. Esiste una relazione molto stretta e reciproca tra malattia tumorale, alterazioni della coagulazione e trombosi. Infatti, la malattia tumorale attiva la coagulazione del sangue e induce uno stato protrombotico nell'ospite. Viceversa, i meccanismi di attivazione della coagulazione favoriscono la crescita e la diffusione tumorale [(1)].

L'incidenza di complicanze tromboemboliche nei pazienti oncologici è maggiore nei primi 3 mesi dopo la diagnosi [(2)]. Nelle neoplasie ematologiche, il rischio di trombosi è stato in passato considerato inferiore rispetto ai tumori solidi, dando maggior rilievo al rischio emorragico. È oggi chiaro, invece, che il rischio trombotico nei pazienti con neoplasie ematologiche è pari a quello dei pazienti con tumori solidi ad alto rischio. Tuttavia, anche in assenza di trombosi conclamata, la maggior parte dei pazienti oncologici presenta alterazioni di laboratorio della coagulazione, che configurano uno stato subclinico di ipercoagulabilità [(3)].

Tutti i tipi di trombosi possono manifestarsi in corso di neoplasia, dal tromboembolismo venoso (TEV) o arterioso (TEA) fino alle sindromi sistemiche, come la coagulazione intravascolare disseminata (CID), che si associa a sanguinamento grave. Tali complicanze contribuiscono significativamente allo stato patologico ed alla mortalità di questi pazienti [(3)].

La patogenesi della trombosi associata al cancro è complessa e multifattoriale. Nei pazienti con neoplasie ematologiche, diversi fattori influenzano il rischio trombotico, tra cui fattori generali, comuni anche ai pazienti senza neoplasie, e fattori malattia-specifici, determinati sia dall'utilizzo di farmaci antitumorali sia dalla capacità intrinseca delle cellule maligne di attivare ed alterare la bilancia emostatica attraverso la produzione di molecole procoagulanti, fibrinolitiche e proteolitiche, e attraverso l'espressione di proteine di adesione di membrana e la secrezione di citochine infiammatorie [(1)].

Come mostrato in Figura 1, i fattori di rischio trombotico generali includono l'età avanzata, una storia pregressa di TEV, l'immobilizzazione prolungata, gli interventi chirurgici maggiori, l'obesità, le infezioni, e la concomitanza di malattie cardiovascolari, renali o respiratorie. A questi si aggiungono una serie di fattori di rischio specifici della malattia. Complessivamente, questi meccanismi favoriscono lo spostamento dell'equilibrio emostatico verso una condizione protrombotica, come dimostrato dalla comparsa in circolo di alti livelli di biomarcatori di attivazione della coagulazione.

È da notare che alla diagnosi, prima di ogni trattamento, quasi tutti i pazienti con tumori ematologici presentano alterazioni di uno o più test di laboratorio dell'emostasi, cioè presentano uno stato di ipercoagulabilità o CID cronica, in assenza di segni clinici

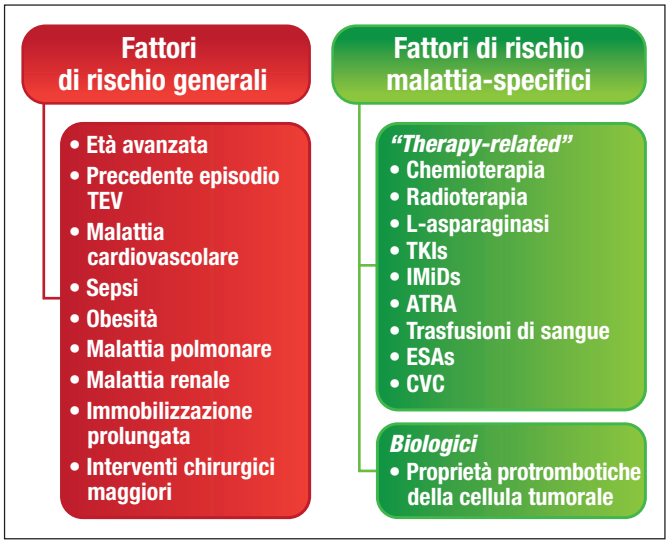


***Figura 1** - Fattori di rischio trombotico nei pazienti con neoplasie ematologiche. Vi sono i fattori di rischio generali, che comprendono fattori clinici comuni a pazienti con e senza neoplasia. Vi sono anche una serie di fattori di rischio clinici e biologici, che sono specifici per la malattia neoplastica. Fra questi, giocano un ruolo importante le terapie antitumorali e la capacità delle cellule tumorali di interagire con le cellule dell'ospite e di attivare la coagulazione del sangue. TKIs = inibitori delle tirosin-chinasi; IMiDs = farmaci immunomodulanti; ATRA = acido tutto-trans retinoico; ESAs = agenti stimolanti l'eritropoiesi; CVC = catetere venoso centrale.*

di trombosi o di sanguinamento [4,5]. Pertanto vi è un'interazione fra il tessuto tumorale ed i vari componenti del sistema emocoagulativo, che ne risulta stimolato. Infatti, le cellule maligne interferiscono con l'emostasi attraverso molteplici meccanismi [6].
Ulteriori fattori di rischio trombotico comprendono: le terapie antitumorali (farmaci chemioterapici e nuovi farmaci), la presenza di cateteri venosi centrali (CVC), le terapie di supporto (ad esempio le trasfusioni di sangue, o l'uso di agenti stimolanti l'eritropoiesi). L'effetto della chemioterapia sul rischio trombotico è particolarmente evidente nei pazienti affetti da leucemia acuta (LA), in cui si determina una sindrome trombo-emorragica conseguente all'attivazione intravascolare della coagulazione [4]. Il ruolo della chemioterapia è rilevante anche nella patogenesi della trombosi nei linfomi non-Hodgkin (LNH) e Hodgkin (LH). Inoltre, nei pazienti con mieloma multiplo (MM), l'uso di nuovi regimi terapeutici, comprendenti gli agenti immunomodulanti (talidomide, lenalidomide e pomalidomide), aumenta sensibilmente il rischio di TEV [7]. Il ruolo dei CVC è stato indagato nei pazienti con neoplasie ematologiche in due studi prospettici, che hanno dimostrato un'incidenza di trombosi CVC-correlate clinicamente significativa [8,9]. Anche l'effetto di farmaci stimolanti l'eritropoiesi sul rischio di TEV e la mortalità è stato evidenziato in studi *ad hoc* [10].
In questo articolo vengono descritti i principali aspetti della patogenesi della trombosi nei pazienti con: LA, linfomi e MM.

Patogenesi della trombosi nelle leucemie acute

Epidemiologia e fattori di rischio trombotico

I pazienti con LA presentano diversi gradi di anomalie dei parametri di laboratorio della coagulazione, e possono manifestare una vasta gamma di quadri trombotici, dalla trombosi venosa o arteriosa localizzata fino a sindromi emorragiche talora letali come la CID. L'incidenza di queste complicanze varia a seconda del tipo di leucemia e della fase del trattamento anti-leucemico (esordio di malattia, induzione o consolidamento) (Tabella 1). Nelle LA, gli eventi trombotici sono sempre stati considerati meno frequenti degli eventi emorragici. Tuttavia, studi recenti hanno evidenziato

	Studio	Disegno dello studio	TEV (%)
LAL	Ziegler et al, 2005 [28]	Retrospettivo	2.1
	Mohren et al, 2006 [18]	Retrospettivo	13
	Ku et al, 2009 [11]	Registro	4.5
	De Stefano et al, 2005 [16]	Prospettico	10.1
	Melillo et al, 2007 [17]	Prospettico	4.5
	Caruso et al, 2006	Metanalisi	5.2
	Caruso et al, 2007	Metanalisi	5.9
	Vu et al, 2015 [45]	Retrospettivo	4.2
LAM	Ziegler et al, 2005 [28]	Retrospettivo	2.06
	Mohren et al, 2006 [18]	Retrospettivo	12.9
	Ku et al, 2009 [11]	Registro	5.2
	De Stefano et al, 2005 [16]	Prospettico	4.5
	Melillo et al, 2007 [17]	Prospettico	12.8
	Vu et al, 2015 [45]	Retrospettivo	3.4
	Libourel et al, 2016 [23]	Prospettico	8.7
LAP	Ziegler et al, 2005 [28]	Retrospettivo	6.1
	Mohren et al, 2006 [18]	Retrospettivo	42.8
	Ku et al, 2009 [11]	Registro	6.2
	De Stefano et al, 2005 [16]	Prospettico	16.1
	Melillo et al, 2007 [17]	Prospettico	28.5

TEV: tromboembolismo venoso; LAL: Leucemia acuta linfoblastica; LAM: Leucemia acuta mieloide; LAP: Leucemia acuta promielocitica.
(*Caruso V et al, Blood 2006;108:2216; Caruso V et al, J Thromb Haemost 2007;5:621).*

***Tabella 1** - Incidenza di TEV negli studi clinici condotti su pazienti affetti da leucemia acuta.*

un tasso significativo di TEV nei pazienti con LA [11], inclusi quelli con leucemia acuta promielocitica (LAP), in cui l'emorragia è solitamente il sintomo preminente [12-14].

Nella LA, l'incidenza di TEV può variare dall'1.4 al 9.6% alla diagnosi, e dall'1.7% al 12% durante la terapia di induzione [15]. In uno studio osservazionale su una coorte di 379 pazienti consecutivi, il tasso di trombosi è risultato globalmente del 4.5% nella leucemia acuta mieloide (LAM), del 10.1% nella leucemia acuta linfoblastica (LAL) e del 16.1% nella LAP. Tuttavia, è interessante notare che mentre alla diagnosi l'incidenza era del 3.2% nella LAM, dell'1.4% nella LAL, e del 9.4% nella LAP, dopo la terapia di induzione invece l'incidenza era più alta nella LAL (10.6%) rispetto alla LAM (1.7%), indicando il ruolo significativo della terapia nella genesi della trombosi associata alla LAL [16]. In uno studio monocentrico prospettico su 114 pazienti adulti affetti da LA, l'82% degli eventi trombotici si verificava alla diagnosi o durante il primo mese di trattamento [17]. Inoltre, in una coorte di 455 pazienti con LA (347 LAM, 108 LAL) analizzati retrospettivamente dopo un follow-up di 13 anni, vi era un'incidenza cumulativa di TEV del 12% e circa il 50% degli eventi trombotici era CVC-correlato [18]. Infine, in un ampio studio di popolazione in pazienti con LA (5,394 LAM e 2,482 LAL) vi era un'incidenza cumulativa di TEV a 2 anni del 5.2% nella LAM e del 4.5% nella LAL [11], con la maggior parte degli eventi registrati nel primo mese dalla diagnosi. Età avanzata, patologie croniche e la presenza del CVC erano fattori predittivi di TEV entro un anno in entrambi i tipi di leucemia acuta. Il sesso femminile era significativamente predittivo di TEV solo nel gruppo di pazienti con LAM, mentre l'occorrenza di TEV era associata ad un aumento del 40% del rischio di morte entro 1 anno solo nei pazienti con LAL.

La patogenesi della trombosi nella LAL appare prevalentemente legata al trattamento, considerato che la maggior parte degli eventi si verifica durante la fase di induzione, dove la L-asparaginasi (L-ASP) rappresenta l'agente più frequentemente associato a questa complicanza [16,19-21].

Nei pazienti con LAM i fattori di rischio trombotico sono eterogenei nelle diverse serie pubblicate. Lo studio di Ku et al [11] indica il sesso femminile, l'età avanzata, il numero di comorbidità croniche e la presenza del CVC come fattori predittivi per lo sviluppo di TEV entro 1 anno dalla diagnosi di LAM. In un altro studio su 811 pazienti, l'età > 65 anni e il rischio citogenetico intermedio/alto erano associati allo sviluppo di TEV [22], ed è stato ipotizzato che il ruolo predittivo del cariotipo sfavorevole sia secondario alla necessità di intraprendere più cicli di trattamento intensivo. In un recente studio prospettico comprendente una coorte di 272 pazienti e una coorte di validazione indipendente di 132 adulti con LAM di nuova diagnosi, Libourel et al [23] hanno misurato una serie di biomarcatori (fibrinogeno, D-dimero, alfa-2-antiplasmina, antitrombina, tempo di protrombina e conta piastrinica) e calcolato lo score di rischio per la CID secondo i criteri della Società Internazionale di Emostasi e Trombosi (ISTH) [24]. È stata osservata un'incidenza di trombosi dell'8.7% (venosa nel 4.7%, arteriosa nel 4%) nei giovani adulti, e del 10.4% (venosa nel 4.4%, arteriosa nel 5.9%) nei pazienti anziani. Il calcolo dello score per la CID [24] è risultato predittivo di trombosi sia venosa che arteriosa e, tra i marcatori di CID, elevati livelli di D-dimero sono risultati maggiormente predittivi di trombosi. Poiché i pazienti erano trattati con regimi chemioterapici intensivi, questo studio conferma il potenziale sinergismo tra la chemioterapia e lo stato di ipercoagulabilità intrinseco nel determinare le complicanze trombotiche [16,25-27]. Infine, nella LAM è importante considerare anche che molti episodi sono CVC-correlati [19,22,28]. È stata osservata un'incidenza di 19 eventi su 106 inserzioni (18%) [27], prevalentemente in associazione a infezioni del punto di inserzione o a sepsi. La trombosi non pare associarsi ad un peggioramento della sopravvivenza nei pazienti con LAM, a differenza di quanto osservato nei tumori solidi e nella LAL [19,28].

La LAP rappresenta circa il 10% dei casi di LAM, e il suo decorso è tipicamente caratterizzato da eventi trombo-emorragici. L'introduzione dell'acido tutto-trans retinoico (ATRA) nel trattamento della LAP ha migliorato in maniera sostanziale la coagulopatia a impronta emorragica, ma ha spostato l'equilibrio verso una maggiore incidenza di trombosi. Nell'era pre-ATRA, l'incidenza degli eventi arteriosi e venosi era riportata intorno al 2%, mentre è salita al 10-15% nei pazienti che ricevono ATRA e antracicline [29-31]. Breccia et al hanno evidenziato un'associazione positiva della trombosi con un'elevata conta leucocitaria e con l'espressione di CD2 e CD15 [30].

La coagulopatia nella LAP è descritta nel dettaglio nel capitolo "La coagulazione intravascolare disseminata delle leucemie acute".

Proprietà procoagulanti delle cellule leucemiche

Le cellule blastiche di LAM e LAL esprimono numerose molecole procoagulanti, in particolare il fattore tissutale (*tissue factor*, TF), il maggiore attivatore della coagulazione del sangue, e il *cancer procoagulant* (CP), che è più tipicamente espresso dalle cellule maligne [5]. Le cellule leucemiche possono esprimere enzimi fibrinolitici e proteolitici, implicati nella genesi del sanguinamento in alcuni pazienti [32]. Il rilascio di citochine infiammatorie e fattori angiogenetici da parte dei blasti può, inoltre, stimolare l'espressione di un fenotipo protrombotico da parte di piastrine, leucociti e cellule endoteliali, mentre l'adesione delle cellule maligne alla superficie vascolare può concentrare la secrezione di peptidi trombogenici e angiogenici in un microambiente protetto [15]. La Figura 2 riporta i maggiori meccanismi espressi dalle cellule leucemiche.

Il TF espresso dalle cellule blastiche può essere rilevato in circolo, incorporato sulla superficie delle microparticelle (MP), ossia vescicole derivate da estroflessioni della membrana cellulare. Le MP sono strutture rilasciate da diversi tipi cellulari, comprese le cellule tumorali [33]. MP TF-positive (TF-MP) sono state riscontrate anche nei pazienti con LA [34-36]. Il TF espresso sulle MP porta alla formazione del complesso TF/fattore VII (FVII) [37], che attiva la cascata coagulativa. Le MP tuttavia operano anche attraverso meccanismi indipendenti dal TF, ad esempio attivando le pia-

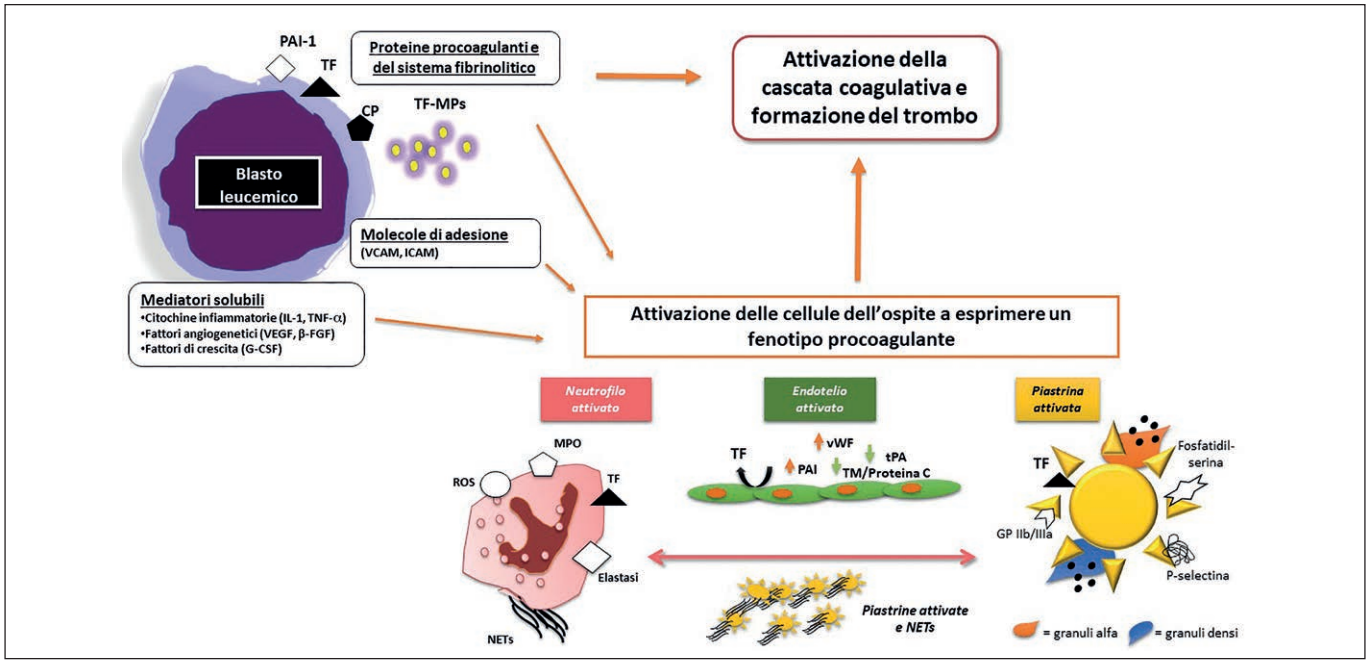


Figura 2 - Principali meccanismi protrombotici delle cellule leucemiche. I blasti leucemici sono in grado di attivare direttamente la coagulazione del sangue attraverso l'espressione di proteine con attività procoagulante. Inoltre, i blasti esprimono molecole di adesione di superficie e rilasciano in circolo mediatori infiammatori solubili, proprietà che consentono loro di interagire ed attivare le cellule vascolari dell'ospite (piastrine, neutrofili e cellule endoteliali). Tutti questi meccanismi contribuiscono alla generazione di trombina e di fibrina e, in ultimo, alla formazione di trombi.

strine [38]. Le cellule leucemiche inoltre sono in grado di attivare le piastrine attraverso il rilascio di citochine e fattori di crescita [39]. Una volta attivate, le piastrine aggregano mediante diverse interazioni molecolari [40], oppure attivano la coagulazione del sangue esternalizzando la P-selectina [41,42]. Il ruolo delle piastrine attivate è centrale sia nel processo fisiologico della coagulazione sia nei disturbi dell'emostasi associati ai tumori [43,44], incluse le neoplasie ematologiche [45].

L'interazione tra MP e piastrine con fenotipo procoagulante è uno dei meccanismi principali nella formazione del trombo. Nella LA, tale eccesso di interazione è amplificato dalla lisi cellulare massiva causata dalla chemioterapia [45] e questo può spiegare perché la trombosi paradossalmente si verifica anche in condizioni di piastrinopenia [25].

Vi è inoltre sempre maggiore evidenza che, durante la lisi tumorale, venga rilasciato DNA libero extracellulare (*extracellular cell-free* DNA, cfDNA) in circolo. Il cfDNA circolante può interferire con l'emostasi primaria e secondaria, promuovendo l'aggregazione piastrinica, l'attivazione della coagulazione e l'inibizione della fibrinolisi, e anche alterando la stabilità del coagulo [46,47]. I *neutrophil-extracellular traps* (NETs), che rappresentano un meccanismo ancestrale di difesa contro gli agenti patogeni, sono una fonte di cfDNA, e hanno un ruolo nella trombosi associata a cancro [48]. I NETs sono formati da DNA (nucleare o mitocondriale) corredato da istoni e proteasi, rilasciato dal nucleo dei neutrofili a seguito dell'attivazione da parte dell'endotossina batterica o delle citochine. Durante la sepsi, questo meccanismo chiamato NETosi crea un'alta concentrazione locale di proteasi, e rappresenta un metodo d'intrappolamento e di uccisione dei patogeni. Tuttavia i NETs sono in grado di promuovere la coagulazione, fornendo un'impalcatura e uno stimolo per l'adesione piastrinica e la formazione di trombi. L'effetto protrombotico dei NETs è dovuto al loro alto contenuto in acidi nucleici e istoni carichi negativamente, che sono un forte segnale di attivazione per le piastrine, con conseguente aggregazione piastrinica e trombosi. A loro volta, le piastrine attivate forniscono segnali che promuovono la formazione di NETs. Studi in vitro dimostrano che alcuni tipi di blasti leucemici derivati da linee cellulari di LAP promuovono la formazione di strutture NET-like [49]. Nella LAM, la formazione di NETs dipende dalla maturazione granulocitaria durante il trattamento [50] o dalla presenza di MP.

Infine, anche il micro RNA (miRNA) circolante è stato individuato in diversi tipi di cancro. Le MP e il miRNA condividono la capacità di trasferire informazioni biologiche all'interno di cellule riceventi. Pertanto, oltre ad avere un ruolo nel processo metastatico, il miRNA potrebbe rafforzare la comunicazione tra le cellule tumorali e le piastrine [51].

Importante nell'attivazione della coagulazione è anche il ruolo delle infezioni. L'aumento delle citochine infiammatorie può portare al rilascio di TF, alla riduzione della trombomodulina (TM) ed all'aumento dell'inibitore della fibrinolisi PAI-1 [52]. Inoltre, i batteri gram-negativi promuovono il rilascio di TF, di *tumor necrosis factor-α* (TNF-α) e di interleuchina-1ß (IL-1ß), mentre i gram-positivi possono rilasciare mucopolisaccaridi che attivano direttamente il fattore XII [53].

Meccanismi protrombotici della terapia anti-leucemica

La chemioterapia, le alte dosi di corticosteroidi ed i farmaci antiblastici non-chemioterapici contribuiscono significativamente all'insorgenza di trombosi nei pazienti con LA.

Il ruolo trombogenico della terapia antileucemica è stato ricondotto principalmente a due meccanismi: in primo luogo, alla riduzione degli inibitori fisiologici della coagulazione [antitrombina, proteina C (PC), proteina S (PS)], come conseguenza della tossicità epatica esercitata dalla chemioterapia; in secondo luogo, al danno e all'attivazione dell'endotelio vascolare [54]. Il danno vascolare provocato da alcuni farmaci antileucemici è dimostrato dal riscontro *in vivo* di profonde alterazioni dei livelli di marcatori di attivazione dell'endotelio [ad esempio del fattore di von Willebrand (vWF), della TM e del PAI-1] e da studi *in vitro* che hanno evidenziato l'effetto dei farmaci antitumorali sulle cellule endoteliali isolate [54].

Alcuni farmaci antitumorali sono particolarmente implicati nella patogenesi della trombosi. È stato dimostrato che l'ATRA diminuisce l'espressione del TF e del CP, attenuando così l'attività procoagulante, fibrinolitica e proteolitica dei blasti promielocitici. Tuttavia, alcuni studi suggeriscono che le modificazioni della bilancia emostatica indotte dall'ATRA possono anche favorire lo sviluppo della trombosi, ad esempio in corso di sindrome da differenziamento cellulare e di iperleucocitosi [29]. L'ATRA sembra inoltre in grado di accelerare il rilascio di cfDNA [55]. Il triossido di arsenico (arsenic trioxide, ATO) può promuovere l'attività procoagulante causando disfunzione endoteliale [56] e apoptosi piastrinica [57] attraverso l'esposizione di P-selectina ed il rilascio di MP.

La L-asparaginasi (L-ASP), oltre a ridurre il contenuto di asparagina nei blasti di LAL, provoca la deaminazione della glutammina circolante in acido glutammico; la deplezione di glutammina induce alterazioni nel processo di formazione del coagulo [58]. Inoltre, anche le piastrine con attività procoagulante partecipano alla trombogenesi promossa dalla L-ASP [59]. Infine, la combinazione di L-ASP e corticosteroidi sopprime i livelli dell'anticoagulante naturale antitrombina, e amplifica la generazione di fattore VIII (FVIII) e del suo complesso con il vWF [60,61]. L'incidenza di trombosi in corso di trattamento con L-ASP appare superiore negli adulti rispetto ai pazienti pediatrici [62]. Sebbene la manifestazione clinica prevalente sia la trombosi venosa, particolarmente dei seni venosi cerebrali, sono descritti anche casi di trombosi arteriosa [63]. Nel trial GRAALL (*Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia*), la trombosi venosa cerebrale è stata diagnosticata nel 3.1% dei pazienti adulti, in stretta associazione alla somministrazione di L-ASP [20]. Nel trial UKALL2003, l'incidenza della trombosi cerebrale nel giovane adulto trattato con asparaginasi pegilata è risultata dell'1.4%. I pazienti con trombosi cerebrale erano significativamente più anziani e con citogenetica ad alto rischio rispetto ai pazienti senza complicanze trombotiche. Altri fattori di rischio per la trombosi cerebrale sono risultati: l'ospedalizzazione, l'immobilità superiore a 3 giorni, le infezioni, la disidratazione e l'uso di contraccettivi orali [21]. La somministrazione intratecale di metotrexate potrebbe essere un fattore di rischio aggiuntivo per lo sviluppo di trombosi cerebrale, a causa dell'infiammazione locale e della deplezione liquorale [64].

L'avvento di nuovi farmaci nella cura della LAL si è associato ad un aumento delle complicanze trombotiche in ogni contesto. Infatti, il TEV rappresenta una complicanza rilevabile nei pazienti con LAL Philadelphia-positiva che ricevono inibitori delle tirosinchinasi (TKIs). Questi farmaci, infatti, influenzano l'emostasi sul versante piastrinico. In un trial di fase 2, la somministrazione contemporanea di hyper-CVAD e ponatinib si associava ad un tasso dell'8% di trombosi arteriosa. Molti di questi pazienti soffrivano di una malattia cardiovascolare preesistente o presentavano fattori di rischio cardiovascolare. Pertanto, appare di cruciale importanza selezionare accuratamente i pazienti secondo il profilo di rischio, per minimizzare le possibili complicanze trombotiche secondarie all'uso di ponatinib. Dosaggi sovraterapeutici di ponatinib, dasatinib e imatinib alterano in modo significativo anche i parametri di generazione di trombina [65]. L'effetto protrombotico di ponatinib potrebbe essere mediato, inoltre, da un eccesso di apoptosi delle cellule BCR/ABL o da un danno endoteliale diretto [66,67].

Il danno endoteliale e l'attivazione piastrinica sono anche tra i meccanismi responsabili della malattia veno-occlusiva (*veno-occlusive disease*, VOD) che si associa al trattamento con l'anticorpo monoclonale anti-CD22 inotuzumab ozogamicin (INO), utilizzato nei pazienti con LAL recidivata o refrattaria. Il rischio di VOD in corso di INO appare molto più elevato rispetto alla chemioterapia standard (11% vs 1%) [68,69].

Patogenesi della trombosi nei linfomi

Epidemiologia e fattori di rischio trombotico

Il linfoma è tra le patologie oncologiche ad elevato rischio di TEV [15,70]. Tale rischio è particolarmente alto nel primo anno dopo la diagnosi [71], a causa della presenza di un maggior carico di malattia e dell'inizio del trattamento chemioterapico.

L'incidenza di trombosi nei pazienti con linfoma nei paesi occidentali varia dal 5% al 17% [72-75]. Tale variabilità riflette la differente incidenza di TEV tra i vari tipi di disordini linfoproliferativi. Nello studio di Caruso et al, infatti, è stata osservata un'incidenza più elevata di TEV nei pazienti con LNH rispetto a pazienti con LH (6.5% vs 5.6% rispettivamente) e nei pazienti con LNH aggressivo rispetto ai pazienti con LNH indolente (8.3% vs 6.3%) [75]. Risultati simili sono stati osservati da Park et al (8% di incidenza a un anno dalla diagnosi nei pazienti con LNH vs 6.7% nei pazienti con LH) [76], e nello studio di Sanfilippo et al [71], in cui l'incidenza di TEV nel primo anno dalla diagnosi era più elevata nei pazienti con linfoma B diffuso a grandi cellule (DLBCL) rispetto ai pazienti con linfoma follicolare (LF).

Nella Tabella 2 sono riportati i risultati degli studi che hanno valutato specificamente il rischio di TEV in pazienti con diversi tipi di linfoma.

Studio	Diagnosi	TEV (%)	Fattori di rischio
Sgarabotto et al, 1998	LNH LH	5.6 3.2	
Caruso, et al 2010 [75]	LNH LH	6.5 4.7	LNH alto grado
Park et al 2012 [76]	LNH LH	8 6.7	LNH Chemoterapia Coinvolgimento cerebrale Età >60anni
Khorana et al, 2007	LNH LH	4.8 4.6	
Ottinger et al, 1995	LNH	6.6	Stadio IV Linfoma B primitivo del mediastino a cellule chiare
Mahajan et al, 2014	LNH	3.6 (1 anno), 4 (2 anni) Basso grado: 2.1 Intermedio/aggressivo: 4.8 Alto grado: 4.5	Stadio avanzato Comorbidità croniche Età >75 Intermedio/aggressivo Alto grado
Clarke et al, 1990 [96]	LNH	14.6	
Athale et al, 2008	LNH LH	13 11.5	Presenza di linfoadenopatia mediastinica
Goldschimdt et al, 2003 [79]	Linfoma del SNC	59.5	
Komrokji et al, 2006 [73]	DLBCL	12.8	Alto indice prognostico internazionale
Yokoyama et al, 2012 [82]	DLBCL	11	Performance status ≥2
Lekovic et al, 2010 [77]	PMBCL	35.7	
Mohren et al, 2005 [72]	LNH LH	Alto grado: 10.6, basso grado: 5.8 7.2	Alto grado
Zhou et al, 2010 [74]	LNH LH	17.1	Sesso femminile Alti livelli basali di emoglobina Alti livelli di creatinina serica Trattamento con doxorubicina o metotrexato
Sanfilippo et al, 2016 [71]	DLBCL FL	7 (1 anno) 4 (1 anno)	Storia di TEV prima della diagnosi Tempo dalla somministrazione della prima dose di chemoterapia BMI ≥ 30 Presenza di sintomi quali febbre >38°, sudori notturni e perdita di peso ≥ del 10% Uso di doxorubicina
Hohaus et al, 2018 [78]	LH DLBCL FL PTCL MCL PCNSL	6.8 12.6 5 13.1 11.3 27.2	Performance status ≥2 Malattia voluminosa ≥10cm PCNSL
Santi et al, 2017 [81]	LNH	3	DLBCL Khorana score

TEV: tromboembolismo venoso; **LNH**: Linfoma non-Hodgkin; **LH**: Linfoma di Hodgkin; **DLBCL**: Linfoma diffuso a grandi cellule B; **PMBCL**: Linfoma primitivo del mediastino a cellule B; **FL**: Linfoma follicolare; **SNC**: Sistema nervoso centrale; **PCNSL:** Linfoma primario del sistema nervoso centrale.
(*Sgarabotto D et al, Haematologica 1998;83:442; Khorana AA et al, Cancer 2007;110:2339; Ottinger H et al, Eur J Haematol 1995;54:186; Mahajan A et al, Thromb Res 2014;133(Suppl 2):S23; Athale UH et al, Thromb Res 2008;122:459).*

***Tabella 2** - Incidenza di TEV negli studi clinici condotti su pazienti affetti da linfoma*

Alcune categorie di linfomi hanno un'incidenza di trombosi particolarmente elevata. Nel linfoma B primitivo del mediastino (PMBCL), ad esempio, è stata osservata un'incidenza del 35.7% [77], mentre nel linfoma del sistema nervoso centrale (SNC) è stata descritta un'incidenza tra il 27.2% [78] ed il 59.5% [79]. Il 7% degli eventi tromboembolici nei pazienti con linfoma del SNC è risultata fatale [79].

Tra i fattori di rischio trombotico nei pazienti con linfoma emergono: la diagnosi di LNH aggressivo [71,75,76,80,81], lo stadio avanzato di malattia (III/IV) [71], la localizzazione al SNC [78,79] e l'uso di antracicline [71]. Uno studio recente del gruppo Fondazione Italiana Linfomi (FIL) ha analizzato i database di 12 studi clinici italiani, ed ha rilevato che, oltre al tipo istologico DLBCL, lo score di Khorana era un fattore di rischio per TEV [81].

Nella popolazione asiatica è stata riportata un'incidenza di TEV dell'11% nei pazienti con linfoma ed il performance status è risultato un fattore di rischio significativo [*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) 2, 3 o 4] [82]. Un ECOG>2 ed il carico di malattia sono risultati fattori di rischio per TEV anche nello studio di Hohaus et al, condotto su pazienti con linfoma ospedalizzati [78].

La prognosi dei pazienti con linfoma appare influenzata dallo sviluppo di TEV: nello studio di Komrokji et al [73] la sopravvivenza mediana riportata era di 1.04 anni per i pazienti con TEV (IC 95%, da 0.75 a 1.33 anni) e di 5.2 anni (IC 95%, da 1.8 a 8.6 anni) per quelli senza TEV (p= 0.038). Un'influenza negativa sulla prognosi è stata riportata anche nel PMBCL [77].

Pertanto, è utile usare gli score per il calcolo del rischio individuale per individuare i pazienti a maggior rischio di trombosi. Tuttavia, lo score di Khorana, che è il più noto ed è utilizzato nei pazienti ambulatoriali con neoplasia [70], non è risultato in grado di stratificare adeguatamente i pazienti con linfoma a più alto rischio di TEV [83]. Antic et al [84] hanno perciò ricercato e convalidato internamente un modello predittivo specifico per i pazienti affetti da linfoma, denominato ThroLy 19. Questo modello identifica come fattori di rischio per TEV la storia pregressa di eventi venosi e/o arteriosi, il coinvolgimento mediastinico, un BMI > 30kg/m^2, una mobilità ridotta, la localizzazione extranodale, lo sviluppo di neutropenia e un livello di emoglobina < 100g/L. Tuttavia tale modello non è ancora stato validato esternamente, e non è risultato predittivo nei pazienti ad alto rischio di TEV nello studio di Rupa-Matysek et al [85]. Pertanto, sono necessarie ulteriori ricerche al fine di poter individuare modelli utilizzabili nella pratica clinica in grado di identificare i pazienti con linfoma ad alto rischio trombotico, che possano beneficiare di una tromboprofilassi.

Stato di ipercoagulabilità nei pazienti con linfoma

Nei pazienti con linfoma sono riportate alterazioni dei livelli delle proteine procoagulanti e fibrinolitiche, e diversi studi hanno descritto una condizione di ipercoagulabilità [15].

Uno studio condotto su una coorte di 217 pazienti con diversi tipi di linfoma ha mostrato che i livelli plasmatici dei prodotti di degradazione della fibrina (FDP), di D-dimero, di mRNA del TF leucocitario (TF-mRNA) e di TF antigene erano progressivamente più elevati in parallelo con lo stadio della malattia [86].

Sia i livelli di TF plasmatico che di TF-mRNA leucocitario sono risultati elevati nei pazienti con trombosi venosa profonda (TVP) [87]. Inoltre, rispetto a soggetti sani, i livelli di TF-mRNA sono risultati da 10 a 300 volte superiori nei pazienti con linfoma [86]. Infine, i livelli di TF-mRNA sono risultati correlati ai livelli di D-dimero, ed erano ancora più elevati in presenza di infezioni, malattia in stadio IV o di linfoma a cellule *natural killer* (NK) [88].

Alcuni studi riportano che i pazienti con linfoma del SNC e con complicanze vascolari presentano una resistenza alla proteina C attivata (R-PCa) acquisita (cioè non associata alla mutazione del fattore V Leiden), anomalia che correla con elevati livelli di PAI-1 e del frammento 1 + 2 della protrombina (F1 + 2) [89].

Anche la compromissione del sistema fibrinolitico, rilevata in questi pazienti, contribuisce allo stato protrombotico ed al conseguente aumentato rischio di TEV [90]. A supporto di ciò, nel LH sottotipo a sclerosi nodulare è stato dimostrato che le cellule tumorali producono *tumor growth factor*-ß (TGF-ß), che a sua volta stimola il rilascio in circolo dell'inibitore della fibrinolisi PAI-1 [90].

Nei pazienti con neoplasie linfoproliferative, anche gli stati trombofilici, come la sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS), possono aumentare il rischio di TEV. L'APS è una condizione protrombotica dovuta alla presenza di anticorpi antifosfolipidi (APA), diretti contro proteine legate ai fosfolipidi, che includono gli anticorpi anti-cardiolipina (aCL), gli anti-ß2 glicoproteina I (anti-ß2GPI) e il *lupus anticoagulant* (LAC). Nei disordini linfoproliferativi il meccanismo è legato alla produzione di autoanticorpi contro antigeni tumorali o ad immunoglobuline simili a aCL/LAC. In uno studio retrospettivo su 120 pazienti oncologici, il linfoma è risultato essere il tumore maligno più comunemente associato all'APS [91]. Nel 35% di questi pazienti, i livelli di APA risultavano diminuiti dopo il raggiungimento della remissione, in particolare nel linfoma splenico. Tuttavia, il ruolo degli APA nella condizione trombofilica nei pazienti con linfoma è ancora controverso. Uno studio osservazionale su 90 pazienti con LNH seguiti per 14 mesi ha mostrato un aumento dell'incidenza di APA del 26.6%, senza una correlazione con gli eventi trombotici [92].

Al contrario, lo studio condotto da Pusterla et al [93] su 100 pazienti con linfoma, di cui 27 con APA, seguiti per 73 mesi, ha documentato un tasso annuale di trombosi del 5.1% nei pazienti con APA e dello 0.75% in quelli senza.

Altri stati trombofilici, come la trombofilia eredo-familiare, possono avere un ruolo nella diatesi trombotica nei linfomi. In uno studio prospettico su 3.220 pazienti affetti da cancro, le neoplasie ematologiche (prevalentemente rappresentate da LH) presentavano il rischio più elevato di TEV, 28 volte più elevato rispetto alla popolazione generale. La presenza del FV Leiden o della mutazione G20210A del gene della protrombina conferiva un rischio aumentato da 12 a 17 volte [94]. Anche l'effetto dell'iperomoci-

steina secondaria alla mutazione congenita C677T dell'enzima metilene tetraidrofolato reduttasi (MTHFR) è stato valutato nei pazienti con linfoma. In un piccolo studio su sette pazienti affetti da linfoma e TVP dell'arto superiore, tre pazienti presentavano la mutazione MTHFR in omozigosi mentre uno era portatore del FV Leiden. Non era possibile, tuttavia, escludere l'influenza di altri possibili fattori di rischio, come chemioterapia, sindrome mediastinica e presenza di CVC [95].
Sebbene le mutazioni genetiche alla base della trombofilia ereditaria non siano la causa principale di trombosi in questi pazienti, certamente rappresentano un fattore di rischio aggiuntivo.

Meccanismi protrombotici della terapia anti-linfoma

L'inizio della terapia antitumorale è il meccanismo protrombotico più rilevante nei pazienti con linfoma. Tuttavia il meccanismo con cui ciascun farmaco operi non è del tutto chiaro. Uno studio retrospettivo su pazienti sottoposti a chemioterapia sistemica ha riportato un effetto trombogenico del programma intensivo di chemioterapia settimanale rispetto a programmi meno intensivi [96].
I risultati di una metanalisi che ha valutato 14 studi sull'incidenza di trombosi nei pazienti con linfoma (per un totale di 17,660 pazienti e 1,134 eventi trombotici) hanno evidenziato che il 95% degli eventi si verificava durante il trattamento antineoplastico [75], mentre il 3.8% si verificava all'esordio, prima dell'inizio della chemioterapia, e solo l'1.2% dopo il termine del trattamento. I pazienti inclusi nell'analisi erano stati sottoposti a protocolli chemioterapici di uso corrente in ciascun centro, in associazione o meno a radioterapia secondo il tipo e lo stadio del linfoma. A causa dell'eterogeneità dei regimi utilizzati, non è stato possibile valutare l'effetto dei singoli farmaci e/o protocolli sul rischio di trombosi.
Anche gli interventi chirurgici maggiori e l'immobilità che ne consegue sono fattori di rischio importanti per il TEV. In particolare, la splenectomia può conferire un rischio elevato di trombosi venosa portale (PVT), come riportato da uno studio retrospettivo su 69 pazienti con linfoma. Il tasso di PVT è risultato del 13.5%, e gli autori sottolineano come la splenomegalia possa aver rappresentato un fattore di rischio aggiuntivo per trombosi [97].

Patogenesi della trombosi nel mieloma multiplo

Epidemiologia e fattori di rischio trombotico

Il MM è tra le patologie oncologiche a più alto rischio di TEV, sia per lo stato di ipercoagulabilità intrinseco della malattia, sia per i farmaci utilizzati per la sua terapia.
Uno dei primi studi che ha riportato un aumento degli eventi tromboembolici, pari al 10%, nei pazienti con MM in trattamento poli-chemioterapico risale al 1999 [98]. Prima dell'introduzione dei farmaci immunomodulanti (*immunomodulatory drugs*, IMiDs), come la talidomide e i suoi derivati lenalidomide e pomalidomide, l'incidenza di TEV nei pazienti con MM variava nei diversi studi dal 3% [99] al 10% [100].
La terapia con IMiDs ha determinato un aumento considerevole del tasso di eventi tromboembolici nei pazienti con MM, soprattutto quando utilizzata in associazione a desametasone e alla chemioterapia. L'uso di talidomide in monoterapia si associa ad un rischio trombotico solo lievemente aumentato (3-4%) [101,102].
Anche l'uso di lenalidomide come singolo agente sembra associarsi a un tasso di TEV di poco superiore al basale, variabile dallo 0% al 6% [103]. Al contrario, l'uso degli IMiDs in associazione a desametasone determina un aumento dell'incidenza di TEV fino al 26% nei pazienti con MM di nuova diagnosi trattati con talidomide [104-108], e fino al 75% nei pazienti trattati con lenalidomide [109]. Il rischio trombotico nei pazienti che ricevono talidomide in associazione ad agenti alchilanti è pari al 12-16% [110], mentre l'associazione di talidomide con antracicline aumenta il rischio di TEV fino al 58% [111,112]. Inoltre, il rischio trombotico associato all'uso di IMiDs sembra perdurare nel tempo, sia nei pazienti di nuova diagnosi sia nei pazienti con MM recidivato/refrattario [113,114]. Nella Tabella 3 sono riportati i principali studi che hanno valutato l'incidenza di TEV nei pazienti con MM prima dell'utilizzo della tromboprofilassi in corso di terapia con IMiDs.
L'alto tasso di complicanze tromboemboliche e il riscontro di uno stato di ipercoagulabilità (vd paragrafo 4.2), specialmente in corso di poli-chemioterapia in associazione a IMiDs, ha portato ad utilizzare la profilassi antitrombotica durante questi trattamenti.
I primi studi che hanno valutato l'efficacia della profilassi con eparina a basso peso molecolare (EBPM) [115] o con basse dosi di aspirina (ASA) [111] hanno dato risultati incoraggianti. L'uso di warfarin a dosaggio terapeutico è risultato efficace ma associato ad un aumentato rischio di sanguinamento [116], mentre a basso dosaggio è apparso poco efficace [117] (Tabella 4).
Sulla base di questi risultati, l'*International Mieloma Working Group* (IMWG) ha pubblicato nel 2008 le raccomandazioni sull'utilizzo della profilassi antitrombotica nei pazienti in trattamento con talidomide e lenalidomide [7], tenendo conto anche della presenza di fattori aggiuntivi di rischio trombotico (Tabella 5). Sebbene l'algoritmo proposto si basi prevalentemente sull'opinione di esperti e su fattori di rischio eterogenei emersi dai trial clinici, tali raccomandazioni sono state confermate dal panel dell'*European Myeloma Network* (EMN) [118] e dalle linee guida dell'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO), recentemente aggiornate [119], rappresentando un valido strumento nella pratica clinica.
L'efficacia della tromboprofilassi in corso di terapia con IMiDs è stata valutata in modo mirato in due studi prospettici condotti da Palumbo et al [120] e da Larocca et al [121] (Tabella 4). Sebbene l'incidenza di TEV in questi studi sia molto variabile, a causa dell'eterogeneità delle coorti arruolate, dei diversi regimi di trattamento anti-mieloma e della diversa profilassi antitrombotica utilizzata, è stato possibile stabilire che l'uso di EBPM e ASA si associa a una riduzione del tasso di TEV nei pazienti riceventi farmaci immunomodulanti, mentre le bassi dosi di warfarin non appaiono parimenti efficaci (Tabella 4).

	Mieloma di nuova diagnosi		Mieloma recidivato/refrattario	
	Studio	**TEV (%)**	**Studio**	**TEV (%)**
Melphalan-prednisone	Facon et al, 2007	4		
	Palumbo et al, 2006 [110]	2		
	Hulin et al, 2009	6		
Dexametasone	Rajkumar et al, 2006 [99]	3		
Talidomide	Weber et al, 2003 [101]	4	Barlogie et al, 2001	2
	Rajkumar et al, 2003 [102]	3	Prince et al, 2005	5
Talidomide+dexametasone	Rajkumar et al, 2002	17	Osman et al, 2001	7
	Rajkumar et al, 2006 [99]	12	Palumbo et al, 2004	2
	Cavo et al, 2004	26		
Melphalan-prednisone+talidomide	Facon et al, 2007	12	Offidani et al, 2004	11
	Palumbo et al, 2006 [110]	17		
	Hulin et al, 2009	6		
Talidomide+chemoterapia con agenti alchilanti	Wu et al, 2006	11		
Talidomide+chemoterapia con antracicline	Zervas et al, 2004 [112]	10	Baz et al, 2005 [111]	58
	Barlogie et al, 2006	34	Zangari et al, 2002	16
Lenalidomide			Richardson et al, 2002 [103]	0
Lenalidomide+dexametasone	Zonder et al, 2006	75	Wang et al, 2008	10
			Weber et al, 2007	15
			Dimopoulos et al, 2007	11
			Rosovsky et al, 2013 [107]	9
Lenalidomide+chemoterapia			Morgan et al, 2007	14
Bortezomib+dexametasone	Harousseau et al, 2006 [125]	0		

TEV: tromboembolismo venoso *[modificata, da Kristinsson S et al, Blood 2010;115(24):4991]*

Facon T et al, Lancet 2007;370:1209; Hulin C et al, J Clin Oncol 2009;27:3664; Rajkumar SV et al, J Clin Oncol 2002;20:4319; Cavo M et al, Haematologica 2004;89:826; Wu P et al, Leuk Lymphoma 2006;47:2335; Barlogie B et al, N Engl J Med 2006;354:1021; Zonder JA et al, Blood 2006;108:403; Barlogie B et al, Blood 2001;98:492; Prince HM et al, Clin Cancer Res 2005;11:5504; Osman KR et al, N Engl J Med 2001;344:1951; Palumbo A et al, Hematol J 2004;5:318; Offidani M et al, Hematol J 2004;5:312; Zangari M et al, Blood 2002;100:1168; Wang M et al, Blood 2008;112:4445; Weber DM et al, N Engl J Med 2007;357:2133; Dimopoulos M et al, N Engl J Med 2007;357:2123; Morgan GJ et al, Br J Haematol 2007;137:268.

***Tabella 3** - Incidenza di TEV negli studi clinici condotti su pazienti affetti da mieloma multiplo, in assenza di tromboprofilassi.*

I dati a disposizione sull'incidenza di TEV nei pazienti in trattamento con pomalidomide sono più limitati, a causa verosimilmente dell'utilizzo comune in tutti i pazienti della tromboprofilassi [122]. Il tasso di trombosi sembra variare a seconda del dosaggio di pomalidomide: dal 3% al 7% nei pazienti che ricevono la dose di 4 mg in associazione al desametasone, e dallo 0% al 6% nei pazienti che ricevono la dose di 2 mg insieme al desametasone [123,124].

Nei pazienti con MM trattati con bortezomib, al contrario, sono state riscontrate basse incidenze di TEV [125], mentre pochi sono i dati a disposizione nei pazienti che ricevono i farmaci di ultima generazione carfilzomib, daratumumab, elotuzumab e ixazomib. Sebbene non sia stata ancora accertata una correlazione tra complicanze tromboemboliche e sopravvivenza nei pazienti con MM, tali eventi rappresentano un fattore prognostico negativo, a causa

Studio	Trattamento anti-mieloma (stadio)	Tromboprofilassi	TEV (%)
Zangari et al, 2004 [117]	chemioterapia* (ND)	No	14
	chemioterapia* + talidomide (ND)	No	34
	chemioterapia* + talidomide (ND)	Warfarin LD (1 mg)	31
	chemioterapia* + talidomide (ND)	EBPM	14
Minnema et al, 2004 [115]	DVd (ND)	No	5
	Dd + talidomide (ND)	EBPM	9
Baz et al, 2005 [111]	DVd + talidomide	ASA da subito	19
	DVd + talidomide	ASA dopo inizio chemioterapia	15
	DVd + talidomide	No	58
Cini et al, 2010 [104]	Talidomide-desametasone (ND)	Warfarin LD (1.25 mg)	10.6
	Talidomide-desametasone (ND)	No	86.2
Palumbo et al, 2011 [120]	Regimi contenenti talidomide (ND)	ASA	8.6
		Warfarin LD (1.25 mg)	10
		EBPM	7.8
Zonder et al, 2010 [108]	Lenalidomide (ND)	ASA	6
	Lenalidomide-desametasone (ND)	ASA	23.5
Rajkumar et al, 2010 [106]	Lenalidomide-desametasone LD (ND)	Non obbligatoria	12
	Lenalidomide-desametasone HD (ND)	Non obbligatoria	26
Larocca et al, 2012 [121]	Lenalidomide-desametasone LD + MPR (ND)	ASA	2.27
		Enoxaparina	1.2

TEV: tromboembolismo venoso; **ND:** mieloma di nuova diagnosi; **RR**: recidivato/refrattario; **DVd:** Doxorubicina-vincristina-desametasone; **Dd**: Doxorubicina-desametasone; **LD**: bassa dose; **EBPM:** eparina a basso peso molecolare; **ASA**: aspirina; **MPR**: melfalan-prednisone-lenalidomide.
*chemioterapia di induzione: 1 ciclo VAD (vincristina-doxorubicina-desametasone), 1 ciclo DCEP desametasone-ciclofosfamide-etoposide-cisplatino), 1 ciclo CAD (ciclofosfamide-doxorubicina-desametasone), 1 ciclo DCEP.

***Tabella 4** - Incidenza di TEV negli studi clinici condotti su pazienti affetti da mieloma multiplo e sottoposti a tromboprofilassi.*

della necessità di interrompere il trattamento anti-mieloma e dell'aumento della morbilità [126].

Recentemente sono stati proposti nuovi modelli di stratificazione del rischio trombotico nei pazienti con MM, alternativi alle linee guida IMWG: lo score IMPEDE [127] e lo score SAVED [128] (Tabella 6). Nonostante i due score siano stati validati in coorti simili, vi sono differenze significative nella stratificazione del rischio trombotico, probabilmente a causa della natura multifattoriale della trombosi in questi pazienti.

Stato di ipercoagulabilità nei pazienti con mieloma multiplo

Diverse alterazioni emocoagulative sono state documentate nei pazienti con MM, tra cui alti livelli di FVIII e vWF , la presenza di R-PCa acquisita e alti livelli di PAI-1 [12]. Inoltre i pazienti con MM, indipendentemente dal trattamento, mostrano un aumento del potenziale di generazione di trombina endogeno (ETP) [129], senza tuttavia una correlazione tra l'aumento di ETP e lo sviluppo di TEV.

Un recente studio che ha valutato l'attività delle TF-MP in 123 pazienti con MM non trattati, ha dimostrato un aumento significativo di tale attività nei pazienti rispetto ai controlli sani. I livelli di attività delle TF-MP diminuiscono significativamente dopo l'inizio della chemioterapia, ma rimangono persistentemente elevati nei pazienti che sviluppano TEV durante il trattamento [130]. Citochine, fattori di crescita e fattori di trascrizione, come interleuchina-6 (IL-6), TNF-α, *vascular endothelial growth factor* (VEGF) e NF-kB, sono in grado di aumentare l'espressione di TF sia nei monociti che nelle cellule endoteliali dei pazienti con MM. La regolazione del TF da parte di NF-kB appare importante nella patogenesi della TVP. Infatti, l'inibizione dell'NF-kB in un modello

Fattori di rischio individuali (1 punto ciascuno):	Fattori di rischio secondari alla malattia (1 punto ciascuno):	Fattori di rischio secondari al trattamento
Indice di massa corporea > 25 Età > 75 Storia personale o familiare di TEV Catetere venoso centrale Infezione acuta o ricovero in ospedale Disturbi della coagulazione del sangue o trombofilia Immobilità con performance status > 1 Comorbidità (fegato, insufficienza renale, disturbo polmonare ostruttivo cronico, diabete mellito, malattia infiammatoria intestinale cronica) Razza (caucasico è un fattore di rischio)	Diagnosi di mieloma multiplo Evidenza di iperviscosità	IMiD in combinazione con basse dosi desametasone (< 480 mg/mese) (1 punto) IMiD più desametasone ad alte dosi (> 480 mg/mese) o doxorubicina o chemioterapia multiagente (2 punti) Solo IMiD (1 punto) Uso di eritropoietina (1 punto)
Stratificazione del rischio e tromboprofilassi raccomandata: 0 punti: basso rischio--- Nessuna 1 punto: rischio intermedio--- Aspirina a 100 mg > 1 punti: alto rischio--- Eparina a basso peso molecolare alla dose profilattica o alla dose terapeutica di warfarin		
TEV: tromboembolismo venoso; IMiD: agenti immunomodulatori. *[modificata da Fotiou et al, 2020 [126]]*		

***Tabella 5** - Algoritmo per la stratificazione del rischio tromboembolico e per la scelta della tromboprofilassi nei pazienti con mieloma multiplo, formulato da International Myeloma Working Group, European Myeloma Network, e National Comprehensive Cancer Network*

MODELLI CLINICI DI VALUTAZIONE del RISCHIO per TEV in MM	
IMPEDE Score [Sanfilippo et al,2019 [127]]	**SAVED Score* [Li et al, 2019 [128]]**
Farmaci immunomodulatori (+4) BMI≥25 kg/m^2 (+1) Frattura patologica pelvi / femore (+4) Agenti stimolanti l'eritropoiesi (+1) Desametasone (alte dosi) (+4) Desametasone a basso dosaggio (+2) Doxorubicina (+3) Etnia / Razza Asiatica (-3) Storia TEV (+5) Catetere venoso centrale (+2) Uso di warfarin a dosi terapeutiche o eparina a basso peso molecolare (EBPM) (-5) Uso profilattico di EBPM o aspirina (-3)	Chirurgia (negli ultimi 90 giorni) (+2) Etnia / Razza Asiatica (-3) Storia TEV (+3) Età≥ 80 anni) (+1) Dose di desametasone: Standard (+1) Alta (+2) ** solo per pazienti in regime con farmaci immunomodulatori*
Gruppi di rischio stratificati basati su un sistema di punteggio ponderato	
Basso rischio (score ≤3) Rischio intermedio (score di 4-7) Alto rischio (score ≥8)	Alto rischio (score ≥2) Basso rischio (score ≤1)
TEV: tromboembolismo venoso; MM: mieloma multiplo; BMI: indice di massa corporea.	

***Tabella 6** - Modelli clinici di valutazione del rischio per la previsione di TEV nei pazienti con mieloma multiplo.*

murino è associata a una riduzione dell'espressione di TF e del tasso di TVP [15]. Sono però necessari ulteriori studi per comprendere il ruolo del TF nella patogenesi del TEV nel MM.
In questi pazienti può essere presente anche un'alterazione delle proteine anticoagulanti. La R-PCa acquisita, in assenza della mutazione del FV Leiden, è un riscontro comune nei pazienti con MM ed è associata ad un aumento del rischio di TEV [131,132]. Altri studi hanno dimostrato che la R-PCa scompare in risposta alla terapia, suggerendo che tale condizione sia transitoria e associata allo stato di malattia attiva [131]. Infatti, in un'ampia popolazione di pazienti affetti da MM, si è osservata un'incidenza di TEV maggiore nei soggetti con R-PCa acquisita, che andava tuttavia a ridursi con la risposta alla terapia anti-MM. [133].
In vari studi è stata osservata anche una riduzione dei livelli degli anticoagulanti naturali, come l'antitrombina, la PC e la PS. Risulta invece ancora poco chiaro il ruolo della TM, il recettore della trombina, che attiva il meccanismo anticoagulante della PC. Mentre uno studio iniziale ha dimostrato una riduzione significativa dei livelli di TM nel plasma nel primo mese di terapia con talidomide-desametasone [134], gli stessi autori hanno dimostrato, in uno studio successivo, che i livelli di TM solubile sono già più bassi al basale in questi pazienti (rispetto ai controlli sani) e non vengono modificati ulteriormente dalla terapia con talidomide [135].
Pazienti con MM in terapia di condizionamento pre-trapianto autologo di cellule staminali emopoietiche (ASCT) hanno mostrato segni di ipofibrinolisi, non riscontrata in pazienti in terapia con talidomide [136]. Il verificarsi di ipofibrinolisi durante la chemioterapia può contribuire all'aumentato rischio trombotico nel MM. In questi pazienti inoltre sono state descritte fibrille di fibrina abnormemente sottili, associate ad una ritardata fibrinolisi [136], un dato che supporta il concetto che il potenziale fibrinolitico di un trombo è più rapido per i coaguli composti da fibrille più spesse rispetto ai coaguli composti da fibrille più sottili [137]. Inoltre, i pazienti con MM mostrano livelli significativamente aumentati di IL-6 e di PAI-1 rispetto ai soggetti sani [138]. L'induzione dell'espressione di PAI-1 spiega la compromissione dell'attività fibrinolitica.
Un altro aspetto importante riguarda la produzione di citochine. Un eccellente esempio è rappresentato dal microambiente del midollo osseo nel MM, in cui i protagonisti principali sono le cellule di mieloma, le cellule stromali del midollo osseo, le cellule endoteliali microvascolari, gli osteoblasti, le cellule T CD8+ e le cellule NK [139]. Le cellule di MM aderiscono alle cellule stromali, le quali ne prevengono l'apoptosi secernendo IL-6, un fattore che stimola la crescita e la sopravvivenza delle plasmacellule mielomatose. Queste, a loro volta, secernono altre citochine tra cui TNF-α, TGF-ß e VEGF [140,141] che, di rimando, agiscono sulle cellule stromali, sovraregolando la secrezione di IL-6 e promuovendo l'angiogenesi e la migrazione delle cellule di mieloma.
Infine, un contributo allo stato trombofilico nei pazienti con MM è attribuito ai polimorfismi a singolo nucleotide (SNP): un recente studio, che ha analizzato 3.400 SNP in pazienti con MM dopo il trattamento con talidomide, ha identificato come associati ad un aumento del rischio di TEV gli SNP di geni coinvolti nelle vie di trasporto/metabolismo dei farmaci, riparazione del DNA e omeostasi delle citochine come CHEK1, XRRC5, LIG1, ERCC6, NFKB1, TNFRSF17 e CASP3 [142]. Questi risultati incoraggiano ulteriori studi volti a valutare quali fattori di rischio genetico possano contribuire alla patogenesi del TEV nei pazienti con MM trattati con talidomide, e volti ad identificare nuovi fattori genetici che predispongano i pazienti ad un più alto rischio per i quali sarebbe opportuno richiedere una tromboprofilassi.

Meccanismi protrombotici della terapia anti-mieloma

I farmaci utilizzati nel trattamento del MM rappresentano dei fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di TEV.
Come precedentemente evidenziato, l'introduzione dei farmaci immunomodulanti ha significativamente modificato il profilo di rischio trombotico dei pazienti con MM. Diversi studi hanno esplorato le proprietà protrombotiche di questi farmaci. Uno studio trasversale su 20 pazienti con MM trattati con talidomide per malattia recidivata o refrattaria ha dimostrato livelli di attività del FVIII e del vWF antigene più alti rispetto a pazienti non trattati con talidomide [143]. In uno studio prospettico su 62 pazienti sottoposti a chemioterapia intensiva con o senza talidomide, la R-PCa acquisita era presente in quasi un quarto dei pazienti con nuova diagnosi di MM e si associava ad un rischio di TEV significativamente aumentato. In un modello di colture cellulari, la talidomide era in grado di aumentare l'attività del TF espresso dai monociti. Tale effetto è apparso 10 volte maggiore dopo stimolazione con TNF-α [144]. Alcuni studi hanno ipotizzato che gli aumentati livelli di vWF, FVIII e TF, l'aumento dell'attivazione e aggregazione piastrinica, e l'aumento della R-PCa associati all'uso degli IMiDs siano secondari al rilascio di citochine [145]. L'uso di lenalidomide sembra associarsi a un'up-regolazione della catepsina G e all'aumento dei marcatori di stress endoteliale, quali ICAM1, PAI-1 e VEGF, nonché ad aumentati livelli di P-selectina, fibrinogeno e omocisteina [126]. Talidomide e lenalidomide in monoterapia si caratterizzano per un rischio basso di TEV (circa 3-4%), che aumenta fino al 26% quando associate ad alte dosi di desametasone o a chemioterapia con antracicline [126]. Meno noto è il rischio di trombosi in corso di trattamento con pomalidomide, che appare inferiore a quello osservato in corso di lenalidomide ma probabilmente influenzato dall'uso obbligatorio della tromboprofilassi. Infatti, le linee guida dell'IMWG 2014 e dell'EMN 2016 raccomandano l'uso di ASA nei pazienti a basso rischio, e di EBPM nei pazienti ad alto rischio trombotico, in corso di terapia con IMiDs [120,121].
Il desametasone è stato per diversi decenni il trattamento principale nei pazienti con MM candidati a ASCT, in quanto in grado di indurre l'apoptosi delle cellule di MM attraverso la transattivazione del recettore dei glucocorticoidi [146]. Uno studio recente ha dimostrato che il desametasone ad alte dosi induce anche l'e-

spressione di TF, oltre che di molecole di adesione (ICAM-1, VCAM-1 ed E-selectina) e di vWF, ed una riduzione di TM e di urochinasi nelle cellule endoteliali [147]. Inoltre, il desametasone induce l'espressione di PAI-1, e riduce l'attivatore tissutale del plasminogeno (t-PA), determinando una diminuzione dell'attività fibrinolitica [148].

La doxorubicina è l'antraciclina più comunemente usata nel trattamento del MM. Uno studio *in vitro* ha dimostrato che le cellule endoteliali e i monociti trattati con doxorubicina ed epirubicina favoriscono una maggiore generazione di trombina. In particolare, si è osservata un'aumentata esposizione della fosfatidilserina sulla superficie cellulare, aumentando così l'attività del TF [149]. È stato osservato inoltre che i metaboliti dei radicali liberi della doxorubicina interferiscono con l'attività anticoagulante della PC [150].

Il bortezomib è il primo inibitore del proteasoma approvato nel trattamento del MM sia all'esordio sia recidivato. I meccanismi d'azione di questo farmaco nel MM sono complessi e non del tutto chiariti. È interessante notare che l'incidenza di TEV nei pazienti sottoposti a regimi contenenti bortezomib è ridotta, indipendentemente dallo stato del paziente o dal regime farmacologico a cui è sottoposto. L'esatto meccanismo alla base delle proprietà anti-trombogeniche di bortezomib non è stato chiaramente definito. Uno studio *in vitro* ha dimostrato un effetto inibitorio di bortezomib sull'aggregazione piastrinica indotta dall'ADP [151] e, a supporto di questo, uno studio *in vivo* ha dimostrato che il bortezomib inibisce l'aggregazione piastrinica stimolata da ADP, ristocetina ed epinefrina [152]. Inoltre, un altro studio *in vitro* ha mostrato che bortezomib induce un significativo aumento dell'espressione della TM, potenzia la capacità delle cellule endoteliali di attivare la PC attraverso l'induzione dei fattori *Kruppel-like* (KLF) 2 e 4 e sopprime in modo significativo l'induzione, mediata da TNF-α, di E-selectina, VCAM-1, ICAM-1 e TF sulla superficie delle cellule endoteliali [153].

Conclusioni

L'incidenza di trombosi nei pazienti con neoplasie ematologiche è paragonabile a quella dei pazienti con tumori solidi ad alto rischio. I trattamenti antiblastici aumentano significativamente il rischio trombotico nei pazienti con LA, linfoma e MM, e tale complicanza contribuisce alla morbilità e mortalità di questi pazienti. A causa del rischio emorragico, l'uso di farmaci anticoagulanti rappresenta una sfida nel campo delle malattie ematologiche, con crescente necessità di studi clinici controllati che ne valutino efficacia e sicurezza e di modelli di stratificazione del rischio trombotico specifici per questi pazienti, che possano aiutare ad individuare i soggetti a più alto rischio, nei quali il potenziale proemorragico della tromboprofilassi è controbilanciato dall'effetto antitrombotico. In attesa di modelli validati prospetticamente su ampie coorti indipendenti, è comunque importante sempre valutare il profilo di rischio trombo-emorragico di ciascun paziente prima dell'uso di qualsiasi farmaco anticoagulante.

La ricerca volta ad approfondire le conoscenze sui meccanismi patogenetici alla base dello sviluppo di TEV nei pazienti con neoplasie ematologiche è di fondamentale importanza, al fine di individuare biomarcatori che migliorino la stratificazione del rischio e consentano di personalizzare la profilassi in questi soggetti che sono anche ad alto rischio emorragico.

Bibliografia

1. Falanga A, Marchetti M, Vignoli A. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects. J Thromb Haemost. 2013;11(2):223-33.
2. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, et al. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. Blood. 2013;122(10):1712-23.
3. Falanga, A, Schieppati F, Russo L. Pathophysiology 1. Mechanisms of Thrombosis in Cancer Patients. Cancer Treat Res. 2019;179:11-36.
4. Falanga A and Rickles FR. Management of Thrombohemorrhagic Syndromes (THS) in hematologic malignancies. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2007:165-71.
5. Falanga A, Barbui T, Rickles FR. Hypercoagulability and tissue factor gene upregulation in hematologic malignancies. Semin Thromb Hemost. 2008;34(2):204-10.
6. Falanga A, Marchetti M, Vignoli A, et al. Clotting mechanisms and cancer: implications in thrombus formation and tumor progression. Clin Adv Hematol Oncol. 2003;1(11):673-8.
7. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. Leukemia. 2008;22(2):414-23.
8. Cortelezzi A, Moia M, Falanga A, et al. Incidence of thrombotic complications in patients with haematological malignancies with central venous catheters: a prospective multicentre study. Br J Haematol. 2005;129(6):811-7.
9. Couban S, Goodyear M, Burnell M, et al. Randomized placebo-controlled study of low-dose warfarin for the prevention of central venous catheter-associated thrombosis in patients with cancer. J Clin Oncol. 2005;23(18):4063-9.
10. Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. JAMA. 2008;299(8):914-24.
11. Ku GH, White RH, Chew HK, et al. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: incidence, risk factors, and effect on survival. Blood. 2009;113(17):3911-7.
12. Falanga A, Marchetti M, Russo L. Venous thromboembolism in the hematologic malignancies. Curr Opin Oncol. 2012;24(6):702-10.
13. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. Cancer. 2005;104(12):2822-9.
14. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al., Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. J Clin Oncol. 2006;24(3):484-90.
15. Falanga A, Marchetti M. Venous thromboembolism in the hematologic malignancies. J Clin Oncol. 2009;27(29):4848-57.

16. De Stefano V, Sorà F, Rossi E, et al. The risk of thrombosis in patients with acute leukemia: occurrence of thrombosis at diagnosis and during treatment. J Thromb Haemost. 2005;3(9):1985-92.
17. Melillo L, Grandone E, Colaizzo D, et al. Symptomatic venous thromboembolism and thrombophilic status in adult acute leukemia: a single-center experience of 114 patients at diagnosis. Acta Haematol. 2007;117(4):215-20.
18. Mohren M, Markmann I, Jentsch-Ullrich K, et al. Increased risk of venous thromboembolism in patients with acute leukaemia. Br J Cancer. 2006;94(2):200-2.
19. Guzman-Uribe P, Rosas-Lopez A, Zepeda-Leon J, et al. Incidence of thrombosis in adults with acute leukemia: a single center experience in Mexico. Rev Invest Clin. 2013;65(2):130-40.
20. Couturier MA, Huguet F, Chevallier P, et al. Cerebral venous thrombosis in adult patients with acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma during induction chemotherapy with l-asparaginase: The GRAALL experience. Am J Hematol. 2015;90(11):986-91.
21. Musgrave KM, van Delft FW, Avery PJ, et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children and young adults with acute lymphoblastic leukaemia - a cohort study from the United Kingdom. Br J Haematol. 2017;179(4):667-9.
22. Lee YG, Kim I, Kwon J, et al. Implications of cytogenetics for venous thromboembolism in acute myeloid leukaemia. Thromb Haemost. 2015;113(1):201-8.
23. Libourel EJ, Klerk CPW, van Norden Y, et al. Disseminated intravascular coagulation at diagnosis is a strong predictor for thrombosis in acute myeloid leukemia. Blood. 2016;128(14):1854-61.
24. Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. Thromb Haemost. 2001;86(5):1327-30.
25. Napolitano M, Valore L, Malato A, et al. Management of venous thromboembolism in patients with acute leukemia at high bleeding risk: a multi-center study. Leuk Lymphoma. 2016;57(1):116-9.
26. Refaei M, Fernandes B, Brandwein J, et al. Incidence of catheter-related thrombosis in acute leukemia patients: a comparative, retrospective study of the safety of peripherally inserted vs. centrally inserted central venous catheters. Ann Hematol. 2016;95(12):2057-64.
27. Del Principe MI, Buccisano F, Maurillo L, et al. Infections increase the risk of central venous catheter-related thrombosis in adult acute myeloid leukemia. Thromb Res. 2013;132(5):511-4.
28. Ziegler S, Sperr WR, Knöbl P, et al. Symptomatic venous thromboembolism in acute leukemia. Incidence, risk factors, and impact on prognosis. Thromb Res. 2005;115(1-2):59-64.
29. Breccia M, Lo Coco F. Thrombo-hemorrhagic deaths in acute promyelocytic leukemia. Thromb Res. 2014;133(Suppl 2):S112-6.
30. Breccia M, Avvisati G, Latagliata R, et al. Occurrence of thrombotic events in acute promyelocytic leukemia correlates with consistent immunophenotypic and molecular features. Leukemia. 2007;21(1):79-83.
31. Mitrovic M, Suvajdzic N, Elezovic I, et al. Thrombotic events in acute promyelocytic leukemia. Thromb Res. 2015;135(4):588-93.
32. Key NS, Khorana AA, Mackman N, et al. Thrombosis in Cancer: Research Priorities Identified by a National Cancer Institute/National Heart, Lung, and Blood Institute Strategic Working Group. Cancer Res. 2016;76(13):3671-5.
33. Mooberry MJ, Key NS. Microparticle analysis in disorders of hemostasis and thrombosis. Cytometry A. 2016;89(2):111-22.
34. Van Aalderen MC, Trappenburg MC, Van Schilfgaarde M, et al. Procoagulant myeloblast-derived microparticles in AML patients: changes in numbers and thrombin generation potential during chemotherapy. J Thromb Haemost. 2011;9(1):223-6.
35. Ma G, Liu F, Lv L, et al. Increased promyelocytic-derived microparticles: a novel potential factor for coagulopathy in acute promyelocytic leukemia. Ann Hematol. 2013;92(5):645-52.
36. Gheldof D, Haguet H, Dogné JM, et al. Procoagulant activity of extracellular vesicles as a potential biomarker for risk of thrombosis and DIC in patients with acute leukaemia. J Thromb Thrombolysis. 2017;43(2):224-32.
37. Lima LG, Monteiro RQ. Activation of blood coagulation in cancer: implications for tumour progression. Biosci Rep. 2013;33(5):e00064.
38. Bang OY, Chung JW, Lee MJ, et al. Cancer Cell-Derived Extracellular Vesicles Are Associated with Coagulopathy Causing Ischemic Stroke via Tissue Factor-Independent Way: The OASIS-CANCER Study. PLoS One. 2016;11(7):e0159170.
39. Yan M, Jurasz P. The role of platelets in the tumor microenvironment: From solid tumors to leukemia. Biochim Biophys Acta. 2016;1863(3):392-400.
40. Heemskerk JW, Mattheij NJ, Cosemans JM. Platelet-based coagulation: different populations, different functions. J Thromb Haemost. 2013;11(1):2-16.
41. Hua VM, Chen VM. Procoagulant platelets and the pathways leading to cell death. Semin Thromb Hemost. 2015;41(4):405-12.
42. Obydennyy SI, Sveshnikova AN, Ataullakhanov FI, et al. Dynamics of calcium spiking, mitochondrial collapse and phosphatidylserine exposure in platelet subpopulations during activation. J Thromb Haemost. 2016;14(9):1867-81.
43. Yang C, Ma R, Jiang T, et al. Contributions of phosphatidylserine-positive platelets and leukocytes and microparticles to hypercoagulable state in gastric cancer patients. Tumour Biol. 2016;37(6):7881-91.
44. de Witt SM, Verdoold R, Cosemans JMEM, et al. Insights into platelet-based control of coagulation. Thromb Res. 2014;133(Suppl 2):S139-48.
45. Vu K, Luong NV, Hubbard J, et al. A retrospective study of venous thromboembolism in acute leukemia patients treated at the University of Texas MD Anderson Cancer Center. Cancer Med. 2015;4(1):27-35.
46. Liaw PC, Ito T, Iba T, et al. DAMP and DIC: The role of extracellular DNA and DNA-binding proteins in the pathogenesis of DIC. Blood Rev. 2016;30(4):257-61.
47. Kimball AS, Obi AT, Diaz JA, et al. The Emerging Role of NETs in Venous Thrombosis and Immunothrombosis. Front Immunol. 2016;7:236.
48. Carestia A, Kaufman T, Schattner M. Platelets: New Bricks in the Building of Neutrophil Extracellular Traps. Front Immunol. 2016;7: 271.
49. Nakayama T, Saitoh N, Morotomi-Yano K, et al. Nuclear extrusion precedes discharge of genomic DNA fibers during tunicamycin-induced neutrophil extracellular trap-osis (NETosis)-like cell death in cultured human leukemia cells. Cell Biol Int. 2016;40(5):597-602.
50. Lukasova E, Koristek Z, Klabusay M, et al. Granulocyte maturation determines ability to release chromatin NETs and loss of DNA damage response; these properties are absent in immature AML granulocytes. Biochim Biophys Acta. 2013;1833(3):767-79.
51. Kinoshita T, Yip KW, Spence T, et al. MicroRNAs in extracellular vesicles: potential cancer biomarkers. J Hum Genet. 2017;62(1):67-74.
52. Esmon CT. The interactions between inflammation and coagulation. Br J Haematol. 2005;131(4):417-30.
53. Koch A, Meesters MI, Scheller B, et al. Systemic endotoxin activity correlates with clot formation: an observational study in patients with early systemic inflammation and sepsis. Crit Care. 2013;17(5):R198.
54. Falanga A, Marchetti M. Anticancer treatment and thrombosis. Thromb Res. 2012;129(3):353-9.
55. Zhang Y, Hou J, Ge F, et al. Integrating microRNA and mRNA expression profiles of acute promyelocytic leukemia cells to explore the occurrence mechanisms of differentiation syndrome. Oncotarget. 2016;7(45):73509-24.
56. Zhou J, Li H, Fu Y, et al. Arsenic trioxide induces procoagulant activity through phosphatidylserine exposure and microparticle generation in endothelial cells.

Thromb Res. 2011;127(5):466-72.
57. Wu Y, Dai J, Zhang W, et al. Arsenic trioxide induces apoptosis in human platelets via C-Jun NH2-terminal kinase activation. PLoS One. 2014;9(1):e86445.
58. Goyal G, Bhatt VR. L-asparaginase and venous thromboembolism in acute lymphocytic leukemia. Future Oncol. 2015;11(17):2459-70.
59. Hua VM, Abeynaike L, Glaros E, et al. Necrotic platelets provide a procoagulant surface during thrombosis. Blood. 2015;126(26):2852-62.
60. Truelove E, Fielding AK, Hunt BJ. The coagulopathy and thrombotic risk associated with L-asparaginase treatment in adults with acute lymphoblastic leukaemia. Leukemia. 2013;27(3):553-9.
61. Lanvers-Kaminsky C. Asparaginase pharmacology: challenges still to be faced. Cancer Chemother Pharmacol. 2017;79(3):439-50.
62. Koprivnikar J, McCloskey J, Faderl S. Safety, efficacy, and clinical utility of asparaginase in the treatment of adult patients with acute lymphoblastic leukemia. Onco Targets Ther. 2017;10:1413-22.
63. Lee JH, Lee J, Yhim H-Yet al. Venous thromboembolism following L-asparaginase treatment for lymphoid malignancies in Korea. J Thromb Haemost. 2017;15(4):655-61.
64. Zuurbier SM, Lauw MN, Coutinho JM, et al. Clinical Course of Cerebral Venous Thrombosis in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2015;24(7):1679-84.
65. Deb S, Sjöström C, Tharmakulanathan A, et al. PO-55 - Individual variation in hemostatic alterations caused by tyrosine kinase inhibitors - a way to improve personalized cancer therapy? Thromb Res. 2016;140(Suppl 1):S196-7.
66. Loren CP, Aslan JE, Rigg RA, et al. The BCR-ABL inhibitor ponatinib inhibits platelet immunoreceptor tyrosine-based activation motif (ITAM) signaling, platelet activation and aggregate formation under shear. Thromb Res. 2015;135(1):155-60.
67. Alhawiti N, Burbury KL, Kwa FA, et al. The tyrosine kinase inhibitor, nilotinib potentiates a prothrombotic state. Thromb Res. 2016;145:54-64.
68. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2016;375(8):740-53.
69. Thota S, Advani A. Inotuzumab ozogamicin in relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia. Eur J Haematol 2017;98(5):425-34.
70. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. Blood. 2008;111(10):4902-7.
71. Sanfilippo KM, Wang TF, Gage BF, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with non-Hodgkin lymphoma. Thromb Res. 2016;143:86-90.
72. Mohren M, Markmann I, Jentsch-Ullrich K, et al. Increased risk of thromboembolism in patients with malignant lymphoma: a single-centre analysis. Br J Cancer. 2005;92(8):1349-51.
73. Komrokji RS, Uppal NP, Khorana AA, et al. Venous thromboembolism in patients with diffuse large B-cell lymphoma. Leuk Lymphoma 2006;47(6):1029-33.
74. Zhou X, Teegala S, Huen A, et al. Incidence and risk factors of venous thromboembolic events in lymphoma. Am J Med. 2010;123(10):935-41.
75. Caruso V, Di Castelnuovo A, Meschengieser S, et al. Thrombotic complications in adult patients with lymphoma: a meta-analysis of 29 independent cohorts including 18 018 patients and 1149 events. Blood. 2010;115(26):5322-8.
76. Park LC, Woo S, Jim S, et al. Incidence, risk factors and clinical features of venous thromboembolism in newly diagnosed lymphoma patients: results from a prospective cohort study with Asian population. Thromb Res. 2012;130(3):e6-12.
77. Lekovic D, Miljic P, Mihaljevic B. Increased risk of venous thromboembolism in patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma. Thromb Res. 2010;126(6):477-80.
78. Hohaus S, Tisi MC, Bartolomei F, et al. Risk factors for venous thromboembolism in patients with lymphoma requiring hospitalization. Blood Cancer J. 2018;8(6):54.
79. Goldschmidt N, Linetsky E, Shalom E, et al. High incidence of thromboembolism in patients with central nervous system lymphoma. Cancer. 2003;98(6):1239-42.
80. Lund JL, Østgard LS, Prandoni P, et al. Incidence, determinants and the transient impact of cancer treatments on venous thromboembolism risk among lymphoma patients in Denmark. Thromb Res. 2015;136(5):917-23.
81. Santi RM, Ceccarelli M, Bernocco E, et al. Khorana score and histotype predicts incidence of early venous thromboembolism in non-Hodgkin lymphomas. A pooled-data analysis of 12 clinical trials of Fondazione Italiana Linfomi (FIL). Thromb Haemost. 2017;117(08):1615-21.
82. Yokoyama K, Murata M, Ikeda Y, et al. Incidence and risk factors for developing venous thromboembolism in Japanese with diffuse large b-cell lymphoma. Thromb Res. 2012;130(1):7-11.
83. Rupa-Matysek J, Gil L, Kazmierczak M, et al. Prediction of venous thromboembolism in newly diagnosed patients treated for lymphoid malignancies: validation of the Khorana Risk Score. Med Oncol. 2017;35(1):5.
84. Antic D, Milic N, Nikolovski S, et al. Development and validation of multivariable predictive model for thromboembolic events in lymphoma patients. Am J Hematol. 2016;91(10):1014-9.
85. Rupa-Matysek J, Brzezniakiewicz-Janus K, Gil L, et al. Evaluation of the ThroLy score for the prediction of venous thromboembolism in newly diagnosed patients treated for lymphoid malignancies in clinical practice. Cancer Med. 2018;7(7):2868-75.
86. Sase T, Wada H, Yamaguchi M, et al. Haemostatic abnormalities and thrombotic disorders in malignant lymphoma. Thromb Haemost. 2005;93(1):153-9.
87. Kamikura Y, Wada H, Nobori T, et al. Elevated levels of leukocyte tissue factor mRNA in patients with venous thromboembolism. Thromb Res. 2005;116(4):307-12.
88. Kamikura Y, Wada H, Sase T, et al. Hemostatic abnormalities and leukocyte activation caused by infection in patients with malignant lymphoma during chemotherapy. Thromb Res. 2006;117(6):671-9.
89. De Lucia D, De Francesco F, Marotta Ro, et al. Phenotypic APC resistance as a marker of hypercoagulability in primitive cerebral lymphoma. Exp Oncol 2005;27(2):159-61.
90. Lisman T, de Groot PG, Meijers JC, et al. Reduced plasma fibrinolytic potential is a risk factor for venous thrombosis. Blood. 2005;105(3):1102-5.
91. Gomez-Puerta JA, Cervera R, Espinosa G, et al. Antiphospholipid antibodies associated with malignancies: clinical and pathological characteristics of 120 patients. Semin Arthritis Rheum. 2006;35(5):322-32.
92. Genvresse I, Lüftner D, Späth-Schwalbe E, et al. Prevalence and clinical significance of anticardiolipin and anti-beta2-glycoprotein-I antibodies in patients with non-Hodgkin's lymphoma. Eur J Haematol. 2002;68(2):84-90.
93. Pusterla S, Previtali S, Marziali S, et al. Antiphospholipid antibodies in lymphoma: prevalence and clinical significance. Hematol J. 2004;5(4):341-6.
94. Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, et al. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. JAMA. 2005;293(6):715-22.
95. Di Micco P, Niglio A, De Renzo A, et al. Congenital and acquired thrombotic risk factors in lymphoma patients bearing upper extremities deep venous thrombosis: a preliminary report. J Transl Med. 2004;2(1):7.
96. Clarke CS, Otridge BW, Carney DN. Thromboembolism. A complication of weekly chemotherapy in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma. Cancer. 1990;66(9):2027-30.
97. Svensson M, Wirén M, Kimby E, et al. Portal vein thrombosis is a common complication following splenectomy in patients with malignant haematological diseases. Eur J Haematol. 2006;77(3):203-9.

98. Barlogie B, Jagannath S, Desikan KR, et al. Total therapy with tandem transplants for newly diagnosed multiple myeloma. Blood. 1999;93(1):55-65.

99. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, et al. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol. 2006;24(3):431-6.

100. Srkalovic G, Cameron MG, Rybicki L, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma are associated with an increased incidence of venothromboembolic disease. Cancer. 2004;101(3):558-66.

101. Weber D, Rankin K, Gavino M, et al. Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. J Clin Oncol. 2003;21(1):16-9.

102. Rajkumar SV, Gertz MA, Lacy MQ, et al. Thalidomide as initial therapy for early-stage myeloma. Leukemia. 2003;17(4):775-9.

103. Richardson PG, Schlossman RL, Weller E, et al. Immunomodulatory drug CC-5013 overcomes drug resistance and is well tolerated in patients with relapsed multiple myeloma. Blood. 2002;100(9):3063-7.

104. Cini M, Zamagni E, Valdré L, et al. Thalidomide-dexamethasone as up-front therapy for patients with newly diagnosed multiple myeloma: thrombophilic alterations, thrombotic complications, and thromboprophylaxis with low-dose warfarin. Eur J Haematol. 2010;84(6):484-92.

105. Fouquet G, Tardy S, Demarquette H, et al. Efficacy and safety profile of long-term exposure to lenalidomide in patients with recurrent multiple myeloma. Cancer. 2013;119(20):3680-6.

106. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2010;11(1):29-37.

107. Rosovsky R, Hong F, Tocco D, et al. Endothelial stress products and coagulation markers in patients with multiple myeloma treated with lenalidomide plus dexamethasone: an observational study. Br J Haematol. 2013;160(3):351-8.

108. Zonder JA, Crowley J, Hussein MA, et al. Lenalidomide and high-dose dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for multiple myeloma: a randomized Southwest Oncology Group trial (S0232). Blood. 2010;116(26):5838-41.

109. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med. 2012; 366(19):1782-91.

110. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. Lancet. 2006;367(9513):825-31.

111. Baz R, Li L, Kottke-Marchant K, et al. The role of aspirin in the prevention of thrombotic complications of thalidomide and anthracycline-based chemotherapy for multiple myeloma. Mayo Clin Proc. 2005;80(12):1568-74.

112. Zervas K, Dimopoulos MA, Hatzicharissi E, et al. Primary treatment of multiple myeloma with thalidomide, vincristine, liposomal doxorubicin and dexamethasone (T-VAD doxil): a phase II multicenter study. Ann Oncol. 2004;15(1):134-8.

113. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. N Engl J Med. 2012;366(19):1759-69.

114. Dimopoulos MA, Swern AS, Li JS, et al. Efficacy and safety of long-term treatment with lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. Blood Cancer J. 2014;4:e257.

115. Minnema MC, Breitkreutz I, Auwerda JJA, et al. Prevention of venous thromboembolism with low molecular-weight heparin in patients with multiple myeloma treated with thalidomide and chemotherapy. Leukemia. 2004;18(12):2044-6.

116. Leebeek FW, Kruip MJ, Sonneveld P. Risk and management of thrombosis in multiple myeloma. Thromb Res. 2012;129(Suppl 1):S88-92.

117. Zangari M, Barlogie B, Anaissie E, et al. Deep vein thrombosis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide and chemotherapy: effects of prophylactic and therapeutic anticoagulation. Br J Haematol. 2004;126(5):715-21.

118. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, et al. European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. Haematologica. 2015;100(10):1254-66.

119. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2020;38(5):496-520.

120. Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, et al. Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial. J Clin Oncol. 2011;29(8):986-93.

121. Larocca A, Cavallo F, Bringhen S, et al. Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. Blood. 2012;119(4):933-9.

122. Scott LJ. Pomalidomide: a review of its use in patients with recurrent multiple myeloma. Drugs. 2014;74(5):549-62.

123. Richardson PG, Siegel DS, Vij R, et al. Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study. Blood. 2014;123(12):1826-32.

124. Miguel JS, Weisel K, Moreau P, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013;14(11):1055-1066.

125. Harousseau JL, Attal M, Leleu X, et al. Bortezomib plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of an IFM phase II study. Haematologica. 2006;91(11):1498-505.

126. Fotiou D, Gavriatopoulou M, Terpos E. Multiple Myeloma and Thrombosis: Prophylaxis and Risk Prediction Tools. Cancers. 2020;12(1):191.

127. Sanfilippo KM, Luo S, Wang T-F, et al. Predicting venous thromboembolism in multiple myeloma: development and validation of the IMPEDE VTE score. Am J Hematol. 2019;94(11):1176-1184.

128. Li A, Wu Q, Luo S, et al. Derivation and Validation of a Risk Assessment Model for Immunomodulatory Drug-Associated Thrombosis Among Patients With Multiple Myeloma. J Natl Compr Canc Netw. 2019;17(7):840-7.

129. Petropoulou AD, Gerotziafas GT, Samama MM, et al. In vitro study of the hypercoagulable state in multiple myeloma patients treated or not with thalidomide. Thromb Res. 2008;121(4):493-7.

130. Auwerda JJA, Yuana Y, Osanto S, et al. Microparticle-associated tissue factor activity and venous thrombosis in multiple myeloma. Thromb Haemost. 2011;105(1):14-20.

131. Jimenez-Zepeda VH, Dominguez-Martinez VJ. Acquired activated protein C resistance and thrombosis in multiple myeloma patients. Thromb J. 2006;4:11.

132. 1Negaard HF, Iversen PO, Ostenstad B, et al. Increased acquired activated protein C resistance in unselected patients with hematological malignancies. J Thromb Haemost. 2008;6(9):1482-7.

133. Elice F, Fink L, Tricot G, et al. Acquired resistance to activated protein C (aAPCR) in multiple myeloma is a transitory abnormality associated with an increased risk of venous thromboembolism. Br J Haematol. 2006;134(4):399-405.

134. Corso A, Lorenzi A, Terulla V, et al. Modification of thrombomodulin plasma levels in refractory myeloma patients during treatment with thalidomide and dexamethasone. Ann Hematol. 2004;83(9):588-91.

135. Zappasodi P, Mangiacavalli S, Terulla V, et al. Thrombomodulin levels are not modified during thalidomide treatment. Eur J Haematol. 2006;77(5):453-4.

136. van Marion AMW, Auwerda JJA, Minnema MC, et al. Hypofibrinolysis during induction treatment of multiple myeloma may increase the risk of venous thrombosis. Thromb Haemost. 2005;94(6):1341-3.

137. Weisel JW, Litvinov RI. The biochemical and physical process of fibrinolysis and effects of clot structure and stability on the lysis rate. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem. 2008;6(3):161-80.

138. Yagci M, Sucak GT, Haznedar R. Fibrinolytic activity in multiple myeloma. Am J Hematol. 2003;74(4):231-7.

139. Anderson KC, Pazdur R, Farrell AT. Development of effective new treatments for multiple myeloma. J Clin Oncol. 2005;23(28):7207-11.

140. Podar K, Tai YT, Davies FE, et al. Vascular endothelial growth factor triggers signaling cascades mediating multiple myeloma cell growth and migration. Blood. 2001;98(2):428-35.

141. Hideshima T, Chauhan D, Schlossman R, et al. The role of tumor necrosis factor alpha in the pathophysiology of human multiple myeloma: therapeutic applications. Oncogene. 2001;20(33):4519-27.

142. Johnson DC, Corthals S, Ramos C, et al. Genetic associations with thalidomide mediated venous thrombotic events in myeloma identified using targeted genotyping. Blood. 2008;112(13):4924-34.

143. Minnema MC, Fijnheer R, De Groot PG, et al. Extremely high levels of von Willebrand factor antigen and of procoagulant factor VIII found in multiple myeloma patients are associated with activity status but not with thalidomide treatment. J Thromb Haemost. 2003;1(3):445-9.

144. Arkel YS, Ku DH, Thurston AL. The effect of thalidomide on tissue factor activity in Mono Mac 6 cells and the relationship to tumor necrosis factor (TNF)-alpha-stimulated cells. J Thromb Haemost. 2003;1(12):2691-2.

145. Rupa-Matysek J, Gil L, Wojtasinska E, et al. Inhibitory effects of bortezomib on platelet aggregation in patients with multiple myeloma. Thromb Res. 2014;134(2):404-11.

146. Sharma S, Lichtenstein A. Dexamethasone-induced apoptotic mechanisms in myeloma cells investigated by analysis of mutant glucocorticoid receptors. Blood. 2008;112(4):1338-45.

147. Kerachian MA, Cournoyer D, Harvey EJ, et al. Effect of high-dose dexamethasone on endothelial haemostatic gene expression and neutrophil adhesion. J Steroid Biochem Mol Biol. 2009;116(3-5):127-33.

148. van Giezen JJ, Brakkee JG, Dreteler GH, et al. Dexamethasone affects platelet aggregation and fibrinolytic activity in rats at different doses which is reflected by their effect on arterial thrombosis. Blood Coagul Fibrinolysis. 1994;5(2):249-55.

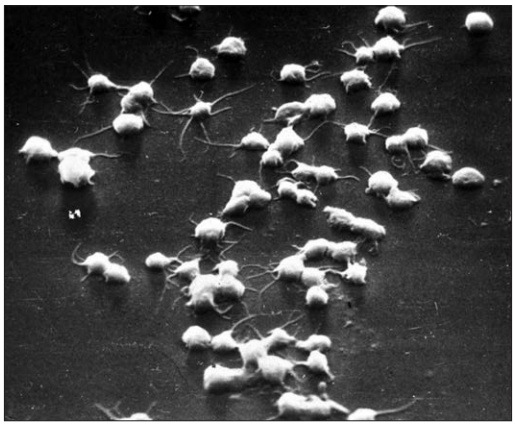
149. Swystun LL, Shin LYY, Beaudin S, et al. Chemotherapeutic agents doxorubicin and epirubicin induce a procoagulant phenotype on endothelial cells and blood monocytes. J Thromb Haemost 2009;7(4):619-26.

150. Woodley-Cook J, Shin LYY, Swystun L, et al. Effects of the chemotherapeutic agent doxorubicin on the protein C anticoagulant pathway. Mol Cancer Ther. 2006;5(12):3303-11.

151. Avcu F, Ural AU, Cetin T, et al. Effects of bortezomib on platelet aggregation and ATP release in human platelets, in vitro. Thromb Res. 2008;121(4):567-71.

152. Zangari M, Guerrero J, Cavallo F, et al. Hemostatic effects of bortezomib treatment in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Haematologica. 2008;93(6):953-4.

153. Hiroi T, Deming CB, Zhao H, et al. Proteasome inhibitors enhance endothelial thrombomodulin expression via induction of Kruppel-like transcription factors. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2009;29(10):1587-93.



Sangue periferico: Piastrine al ME a scansione (Archivio di G. Lambertenghi Deliliers).

Parole Chiave

Trombosi, Neoplasie ematologiche, Leucemia, Mieloma multiplo, Linfoma.

Ringraziamenti

Gli autori desiderano ringraziare la Fondazione ARTET Onlus di Bergamo (fondazione di ricerca su trombosi, emostasi e tumori) per il supporto alla ricerca su cancro e trombosi e l'Associazione Italiana Ricerca sul Cancro per il grant "AIRC 5xmille e MultiUnit Extension Program Rif. n. 12237 "

Indirizzi per la corrispondenza

Anna Falanga
Dipartimento di Immunologia e Medicina Trasfusionale
ASST Papa Giovanni XXIII, Piazza OMS, 1-24127 Bergamo, Italy
Telefono: +39 035 2673663, Fax: +39 035 2674832
E-mail: annafalanga@yahoo.com

La coagulazione intravascolare disseminata nelle leucemie acute



Laura Russo[1], Sara Gamba[1], Anna Falanga[1,2]

[1]Dipartimento di Medicina Trasfusionale e Ematologia, Ospedale Papa Giovanni XXIII, Bergamo;
[2]Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università Milano Bicocca, Monza.

Introduzione

La coagulazione intravascolare disseminata (CID) è una sindrome sistemica secondaria a diverse condizioni cliniche, in particolare a quelle circostanze associate ad una risposta infiammatoria sistemica. La CID è caratterizzata dall'attivazione estesa e incontrollata della coagulazione del sangue e si manifesta con insufficienza di diversi organi, causata da piccoli trombi di piastrine e fibrina nel microcircolo, e da emorragie profuse, causate dal consumo massivo di fattori della coagulazione e di piastrine [1,2]. Tuttavia, dal punto di vista clinico, la gravità delle manifestazioni può variare ampiamente, da quadri clinici pressoché asintomatici o paucisintomatici a condizioni di estrema gravità con gravi insufficienze multi-organo ed emorragie gravi o letali [1,2]. In ogni caso la progressiva perdita della capacità emostatica dell'organismo, una volta instauratasi, è difficile da controllare, perché si manifesta contemporaneamente con trombosi ed emorragie, con prevalenza delle une o delle altre a seconda dei casi.

Le patologie più frequentemente associate alla CID sono: la sepsi e le infezioni severe; i danni tessutali estesi, da ustioni o traumi; le complicanze ostetriche, es. l'abruptio placentae e l'embolia da liquido amniotico; le neoplasie, sia solide che ematologiche (Tabella 1) [1]. Data l'eterogeneità delle manifestazioni cliniche della CID e la mancanza di un test semplice per la diagnosi nelle fasi precoci, è molto difficile stabilire la reale incidenza di questa condizione potenzialmente catastrofica. Dai dati disponibili, si stima un'incidenza di circa il 5% nei reparti di terapia intensiva, con picchi fino al 30-40% se si considerano solo i pazienti con sepsi severa.

I meccanismi molecolari dell'infiammazione giocano un importante ruolo nell'attivazione della coagulazione che determina la CID. Il trigger più comune è rappresentato dall'esposizione del *Tissue Factor* (TF) sull'endotelio vascolare e sui monociti circolanti, a cui segue la propagazione intravascolare della coagulazione, causata dalla ridotta attività degli anticoagulanti fisiologici e dalla inibizione del sistema fibrinolitico (Figura 1) [1,3].

Nei pazienti con CID si riscontrano anomalie sistemiche dell'emostasi, come piastrinopenia, allungamento dei tempi di coagulazione (es. tempo di protrombina [PT] e tempo di trombina [TT]), aumento dei livelli dei prodotti di degradazione della fibrina (FDP) e del D-Dimero. Inoltre esistono test più specifici, in grado di rilevare peptidi di attivazione di singoli fattori (es. il frammento 1+2 della protrombina [F1+2]) o la formazione di complessi enzima-inibitore (es. i complessi di trombina-antitrombina [TAT]), che permettono di identificare il coinvolgimento di specifiche vie della coagulazione nella patogenesi della CID e di rilevare uno stato di ipercoagulabilità anche a livello pre-clinico. Tuttavia i risultati dei test di coagulazione di routine insieme alla piastrinopenia e ai segni clinici sono di solito sufficienti per stabilire la diagnosi di CID. A tale scopo sono stati proposti diversi algoritmi diagnostici, basati

Sepsi, infezioni severe	Batteri Gram-positivi, Batteri Gram-negativi, Malaria, Funghi, Febbri emorragiche virali
Tumori	Tumori solidi (es. adenocarcinoma alla prostata, al pancreas, allo stomaco), Leucemie acute (Leucemia acuta promielocitica [LAP] o leucemie monocitiche), Malattie Linfoproliferative
Trauma	Multitrauma, Traumi cerebrali, Gravi ustioni
Patologie Ostetriche	Embolia da fluido amniotico, Abruptio placentae, Morte fetale intrauterina
Patologie Vascolari	Aneurisma vascolare, Emangiomi giganti, Sindrome di Kasabach-Merrit, Malformazioni vascolari
Reazioni tossiche o immunologiche severe	Reazioni avverse ai farmaci, Reazioni trasfusionali, Rigetto da trapianto
Colpo di calore	

***Tabella 1** - Condizioni cliniche associate alla CID.*

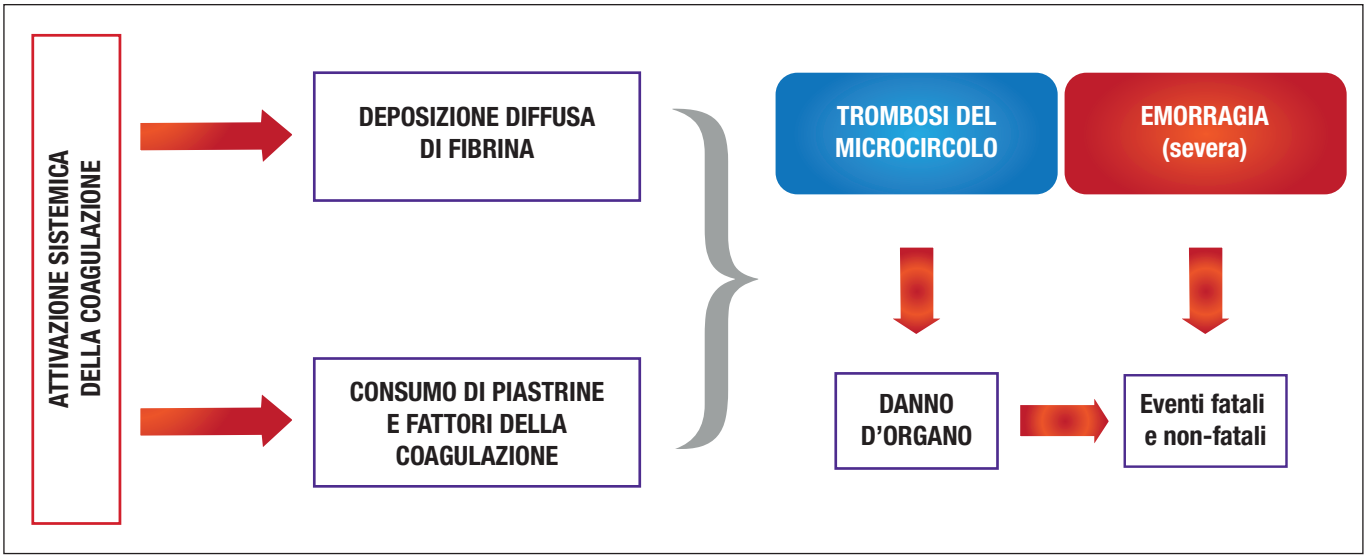


***Figura 1** - Meccanismi Patogenetici della CID. La patogenesi della CID è caratterizzata dall'attivazione della cascata coagulativa dovuta al rilascio dei fattori procoagulanti delle cellule tumorali (es. Tissue Factor) che determina un consumo dei fattori della coagulazione, deposizione di fibrina intravascolare, consumo di piastrine, e inattivazione dei meccanismi anticoagulanti.*

su sistemi di punteggio. I due algoritmi più utilizzati sono quello dell'*International Society of Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) e quello della *Japanese Association of Acute Medicine* (JAAM) [4-6]. È comunque importante ricordare che i parametri possono variare molto a seconda della patologia di base a cui si associa la CID.

Le neoplasie possono causare la CID come conseguenza della capacità delle cellule tumorali di produrre sostanze procoagulanti e infiammatorie [7]. Infatti, nella patologia tumorale, il rischio trombotico, sia venoso che arterioso, è elevato. Inoltre, alterazioni di laboratorio moderate, compatibili con uno stato di ipercoagulabilità, sono presenti in quasi tutti i pazienti neoplastici, ed una CID conclamata si può manifestare nel 7% dei casi di neo tumori solidi e fino al 15-20% nelle forme metastatiche e nelle neoplasie ematologiche [8,9].

Nella leucemia acuta promielocitica (LAP), che è il sottotipo M3 della leucemia acuta mieloide (LAM) secondo la classificazione FAB, la CID è presente in quasi il 95% dei casi alla diagnosi.

Questo capitolo è dedicato alla CID associata alle leucemie acute (LA) ed in particolare alla patogenesi ed alla gestione della coagulopatia in questi pazienti.

Manifestazioni cliniche

Le manifestazioni cliniche della CID nei pazienti con LA vanno da condizioni cliniche asintomatiche o paucisintomatiche, con pochi segni di emorragia, a manifestazioni emorragiche severe, con o senza trombosi dei medi e grandi vasi, e microangiopatie trombotiche. Le emorragie e le trombosi possono coesistere dando luogo ad una sindrome trombo-emorragica. Nelle LA prevalgono le manifestazioni emorragiche, alla cui genesi contribuisce in primis la piastrinopenia insita nella disfunzione del midollo osseo che caratterizza questa malattia. Dai dati disponibili, la CID può manifestarsi nel 15% dei pazienti con leucemia acuta, con incidenze più elevate nei pazienti con LAM rispetto ai pazienti con leucemia acuta linfoblastica (LAL), e maggiormente negli adulti rispetto a bambini (Tabella 2) [10-14].

Le manifestazioni emorragiche sono frequenti all'esordio della malattia. I disordini emostatici, caratterizzati dal consumo massivo dei fattori della coagulazione e delle piastrine, contribuiscono in modo importante a queste manifestazioni [15]. La severità del quadro emorragico varia con il tipo di leucemia ed il tipo di terapia. Nei pazienti con LAM, l'incidenza di CID riportata in alcuni studi varia dal 7% al 18% [11,16-18]. Recentemente, nei pazienti con LAM è stato dimostrato che la presenza di CID è significativamente predittiva di eventi trombotici. In particolare nei pazienti che hanno la CID, il rischio di sviluppare eventi trombotici arteriosi e venosi è di 5 volte più alto rispetto ai pazienti senza CID [19].

Nei pazienti adulti con LAL la CID si riscontra in circa il 10% dei casi, soprattutto durante la terapia di induzione. Nella popolazione pediatrica con LAL, l'incidenza di CID all'esordio della malattia è inferiore, circa il 3,1% [13].

Nell'ambito della LAM, la LAP è in particolar modo caratterizzata da una diatesi emorragica severa, talora letale, con le caratteristiche della CID [20,21]. Le emorragie sono più frequenti nella variante microgranulare della LAP (M3v) caratterizzata da marcata iperleucocitosi. Prima dell'introduzione della terapia differenziante con acido tutto trans retinoico (ATRA), che induce il differenziamento cellulare dei promielocitici leucemici in granulociti maturi, l'incidenza di morte per emorragia nella LAP era molto elevata (20%) e contribuiva significativamente all'insuccesso delle cure [22].

Come trattato più estesamente in seguito in questo articolo, il trattamento standard attuale della LAP, basato sull'uso dell'ATRA e del triossido di arsenico (ATO), determina un'incidenza di remissione completa superiore al 90% ed è associata ad una risoluzione della coagulopatia severa ed una riduzione al 2,4-6,5% delle morti

Studio	Definizione di CID	LAL (%)	LAM (%)	Note
Ribeiro and Pui, 1986 [10]	Presenza di due su tre criteri: Fibrinogeno<150 mg/dl; FDP>10µg/L; PTT>45s o TT>18s	25/805 (3.1)	27/195 (13.8)	Studio effettuato solo su bambini
Nur et al, 1995 [11]	Alterazioni della coagulazione consistenti con una diagnosi di CID	5/55 (9.1)	9/49 (18.4)	6/9 casi diagnosi di LAP
Sarris et al, 1996 [12]	Ipofibrinogemia con elevati livelli di FDP	10/99 (10.1)	-	Studio effettuato su adulti
Higuchi et al, 2005 [13]	Sistema di punteggio del *Japanese Ministry of Health and Wealfare*	13/95 (13.7)	-	Studio effettuato su adulti e bambini (incidenza di CID: 22% vs 5%, rispettivamente)
Dixit et al, 2007 [14]	Algoritmo modificato dell'ISTH (D-dimero invece di FDP)	6/43 (13.9)	4/24 (16.6)	Studio effettuato su adulti e bambini. Prevalenza bassa nei bambini (5,8%)
FDP = prodotti di degradazione del fibrinogeno-fibrina; ISTH = International Society of Thrombosis and Haemostasis				

***Tabella 2** - Incidenza di CID in pazienti con LAL e LAM.*

emorragiche precoci [23,24]. Tale riduzione è rilevante, sebbene la quota rimanente di emorragie letali all'esordio rimanga in una patologia che per altri aspetti oggigiorno è altamente curabile. I dati di un registro svedese hanno riportato che fino all'11,4% dei pazienti muore per emorragia prima dell'inizio del trattamento con ATRA [25,26]. Inoltre, uno studio retrospettivo ha evidenziato che i ritardi nella diagnosi e quindi nell'inizio della terapia con ATRA si associano con un aumento delle morti emorragiche precoci [27]. Pertanto, nonostante il drastico miglioramento della percentuale di remissione completa e il miglioramento complessivo della sopravvivenza, l'emorragia rimane oggi la causa più comune di morte precoce nei pazienti con LAP. In due ampi studi del gruppo PETHEMA (*Programa Español de Tratamiento de las Hemopatias Malignas*) - gli studi LAP96 e LAP99 [28], le morti emorragiche avvenivano nel 5% dei casi e le emorragie erano quasi esclusivamente a livello intracranico (65%) e polmonare (32%), con un solo caso di sanguinamento a livello gastrointestinale. I risultati dell'analisi multivariata mostravano che un'elevata conta di globuli bianchi (WBC > $10x10^9$/L; P <0.0001) ed alterati livelli di creatinina (P <0.0004) prima dell'inizio del trattamento, erano variabili indipendenti, predittive di emorragia fatale. Inoltre, in uno dei due studi sopra citati, l'uso routinario della profilassi con acido tranexamico (100 mg/kg/die per infusione continua), volta a inibire l'eccessiva fibrinolisi, non migliorava il rischio di morte emorragica, ma era viceversa associato ad un aumento statisticamente significativo dell'incidenza di trombosi.

Anomalie sistemiche della coagulazione

Il normale processo di emostasi consiste in tre fasi strettamente collegate fra loro:

- l'emostasi primaria, in cui le piastrine aderiscono alla lesione della parete vasale, si attivano ed iniziano ad aggregare, generando il trombo bianco piastrinico;
- l'attivazione della cascata coagulativa, ad opera delle prime quantità di trombina che si generano, che porta ad ulteriore generazione di trombina e deposizione di fibrina, con formazione del trombo rosso; tale fase è finemente regolata dagli inibitori fisiologici della coagulazione (antitrombina, proteina C e proteina S);
- l'attivazione della fibrinolisi, innescata dalla stessa fibrina neoformata, che determina la degradazione e la dissoluzione del trombo e il ripristino finale dell'integrità della parete del vaso.

Nei pazienti con LA, le anomalie di laboratorio della coagulazione mostrano, all'esordio della malattia, una profonda disregolazione di tutti questi meccanismi. Oltre alla piastrinopenia, vi sono alterazioni dei test di routine di laboratorio, tra cui ipofibrinogenemia, aumentati livelli di FDP e allungamento dei tempi di protrombina e trombina, che sono compatibili con un'attivazione della cascata coagulativa. Queste anomalie possono accentuarsi con l'inizio della chemioterapia citotossica [29]. Come mostrato nella Tabella 3, tali alterazioni non riflettono anomalie di alcun componente dell'emostasi in particolare, ma possono derivare indistintamente dall'attivazione della coagulazione, o della fibrinolisi, o della proteolisi da proteasi non specifiche (es. elastasi). I risultati dei test di laboratorio più specifici, non disponibili di routine, confermano che nelle LA vi è l'attivazione contemporanea di tutti e tre questi meccanismi. Infatti i livelli plasmatici di marcatori dell'attivazione della coagulazione, come il frammento F1+2 della protrombina, il complesso trombina-antitrombina (TAT) e il fibrinopeptide A e B (FPA e FPB), sono elevati nella maggior parte dei pazienti [30,31]. Allo stesso tempo sono presenti marcatori di iperfibrinolisi, come alti livelli di FDP e di attivatore tipo-urochinasi del plasminogeno (u-PA), associati a bassi livelli di plasminogeno e di alfa 2-antiplasmina [30,32,33]. Infine, si riscontrano in circolo anche elevati livelli plasmatici di elastasi leucocitaria e di peptidi di degradazione del fibrinogeno derivati dall'azione dell'elastasi, indicando un'iperattività anche della proteolisi non specifica [30].

Test	Risultati
1. Routine	
Tempo di protrombina (PT)	↑
Tempo di trombina (TT)	↑
Fibrinogeno	↓
Conta piastrinica	↓
D-Dimero	↑
Prodotti di degradazione della fibrina (FDP)	↑
2. Marcatori di ipercoagulabilità	
Frammento F 1+ 2 della protrombina (F1+2)	↑
Complesso trombina-antitrombina (TAT)	↑
Fibrinopeptide A e B (FPA e FPB)	↑
3. Marcatori di iperfibrinolisi	
Attivatore del plasminogeno di tipo urochinasi (u-PA)	↑
Plasminogeno	↓
α2-antiplasmina	↓
4. Marcatori di proteolisi non-specifica	
Complessi inibitori-elastasi	↑
↑ = aumentati; ↓ = diminuiti	

***Tabella 3** - Anomalie emostatiche di laboratorio nei pazienti con LA.*

Ciascuna delle tre cascate proteolitiche (coagulazione, fibrinolisi e proteolisi non specifica) può potenzialmente innescare le complicanze emorragiche nelle LA. Tuttavia, la presenza di elevati livelli di D-dimero, prodotto della lisi della fibrina stabilizzata, fornisce una forte prova a favore dell'attivazione della coagulazione, con generazione di trombina *in vivo* ed innesco di una iperfibrinolisi reattiva [30,34,35]. Contemporaneamente, nella LAP, vi è anche l'attivazione primaria della fibrinolisi, che contribuisce a spostare l'equilibrio emostatico verso le emorragie [36-39]. Come dimostrato da Mennell et al, l'annessina II, un recettore di membrana con elevata affinità per il plasminogeno (PA) e per l'attivatore tessutale del plasminogeno (t-PA), è altamente espressa dalle cellule leucemiche, maggiormente dalle cellule LAP rispetto alle cellule leucemiche non-LAP [37]. L'annessina II permette l'assemblaggio delle proteine della cascata fibrinolitica sulla superficie cellulare determinandone l'attivazione e potenziando l'iperfibrinolisi primaria *in vivo*. Pertanto nella LAP vi è un'eccessiva attivazione della coagulazione, con sviluppo della coagulopatia da consumo, ma anche un'eccessiva attivazione della fibrinolisi. L'iperfibrinolisi primaria può verificarsi in distretti specifici (es. vasi cerebrali) nei quali l'annessina II è maggiormente espressa e contribuisce ad aggravare il sanguinamento.
La presenza di livelli normali dell'anticoagulante antitrombina è un altro elemento che distingue la CID della LAP dalla CID classica (es. associata a sepsi) e supporta la teoria che l'iperfibrinolisi primaria prevalga sulla ipercoagulabilità nella CID associata a LA [40,41]. In ogni caso le manifestazioni cliniche, nel loro insieme, comprendono emorragie diffuse, insufficienza d'organo dovuta a microtrombosi e talora trombosi dei grossi vasi.

Fattori patogenetici

I principali fattori patogenetici della CID nella LA sono le proprietà espresse o indotte dalle stesse cellule leucemiche.
Altri fattori patogenetici concomitanti, che possono contribuire alla genesi della CID, sono le complicanze infettive e la chemioterapia. Infatti nelle LA gli episodi infettivi peggiorano la diatesi emorragica [42], poiché le infezioni possono di per sé innescare la CID e indurre piastrinopenia e danno vascolare. In tal senso, nelle LA sono particolarmente rilevanti alcune infezioni virali (citomegalovirus, herpes, varicella), batteriche (da microrganismi gram-negativi o gram-positivi) o micotiche (Aspergillus spp.). Anche le terapie citotossiche, come la chemioterapia, contribuiscono allo stato di ipercoagulabilità del paziente [29] innescando l'attivazione della coagulazione mediante:
- il rilascio di sostanze procoagulanti e di citochine da parte delle cellule neoplastiche danneggiate;
- un effetto citotossico diretto contro l'endotelio vascolare;
- l'induzione dell'espressione di TF sui monociti o sulle cellule tumorali;
- la degradazione degli anticoagulanti fisiologici [29].

Tutto questo può ben spiegare l'aggravamento della CID che si evidenzia nei pazienti con LA con l'inizio della chemioterapia di induzione della remissione [24].
Di seguito vengono prese in rassegna le principali proprietà procoagulanti intrinseche delle cellule leucemiche, che attivano la cascata coagulativa in maniera diretta, oppure in maniera indiretta, agendo sulle cellule vascolari dell'ospite. Tali proprietà includono:
- l'espressione di fattori procoagulanti e il rilascio di microparticelle procoagulanti;
- l'espressione di proteine fibrinolitiche ed altri enzimi proteolitici;
- la secrezione di citochine infiammatorie;
- l'espressione di molecole di adesione all'endotelio vascolare e ad altre cellule del sangue (Figura 2).

Diversi studi molecolari, in modelli sperimentali di tumori umani, mostrano come la trasformazione cellulare neoplastica, mediata da oncogeni e da geni onco-soppressori, attivi il sistema emostatico come parte integrante dello sviluppo di una neoplasia [43]. Infatti, l'attività di alcuni oncogeni si associa all'attivazione della cascata coagulativa e delle piastrine e alla soppressione della fibrinolisi, e determina in questi modelli animali *in vivo* quadri clinici simili alla CID [44-46]. Un esempio nell'uomo è rappresentato proprio dagli eventi oncogenici che caratterizzano la LAP, in cui la traslocazione t(15,17) che codifica per la proteina di fusione PML/RARalfa responsabile della leucemogenesi si associa ad iperpressione nelle cellule leucemiche di TF, che è il più importante trigger della cascata coagulativa [47].
Molti studi dimostrano che le cellule leucemiche esprimono fattori procoagulanti, quali il TF e il *cancer procoagulant* (CP) [15,30,31,48]. Il TF, una glicoproteina transmembrana che forma un complesso con il fattore VIIa (TF/FVIIa), innesca la coagulazione del sangue attivando proteoliticamente i fattori FIX e FX. Diversamente dalle cellule vascolari normali, come le cellule endoteliali e i monociti, che

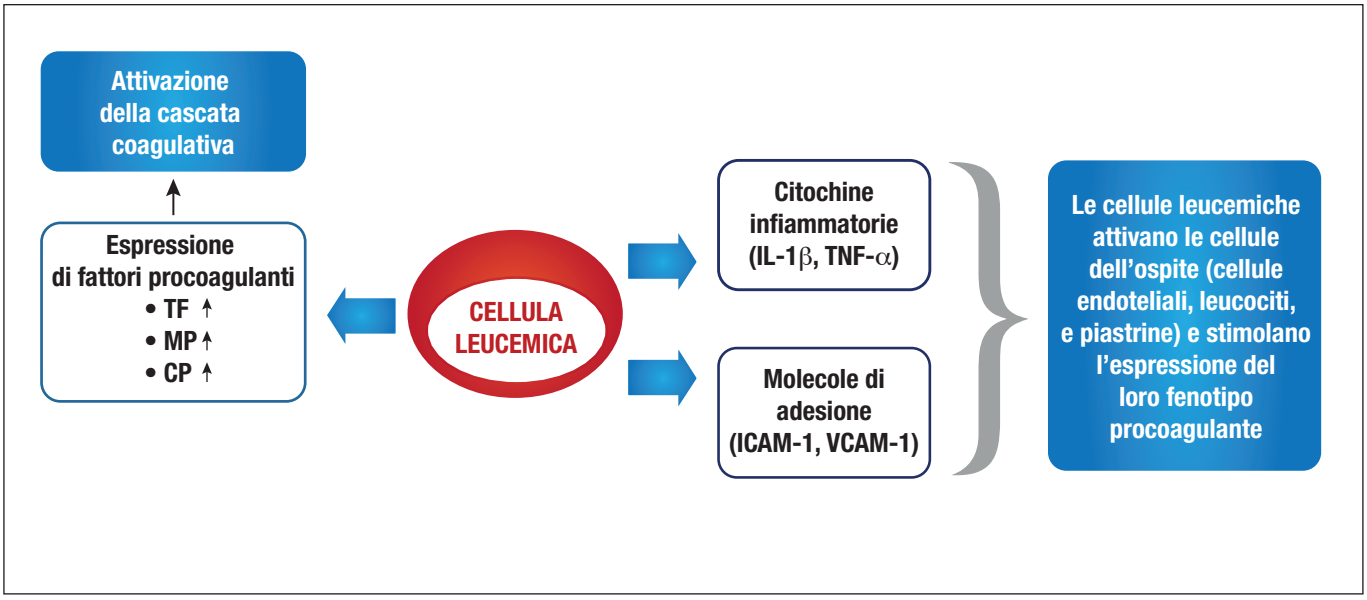


***Figura 2** - Interazioni sistema emostatico e cellule di LA. Le cellule di LA interagiscono con il sistema emostatico dell'ospite attraverso: 1. L'espressione di attività procoagulanti, fibrinolitiche e proteolitiche; 2. Il rilascio di citochine infiammatorie, 3. l'espressione di molecole di adesione che inducono le proprietà procoagulanti e pro-adesive delle cellule vascolari, e mediano l'interazione diretta tra le cellule vascolari e le cellule leucemiche.*

esprimono TF solo dopo adeguata stimolazione [49], i tessuti maligni, incluse le cellule leucemiche, hanno una espressione costitutiva di TF. Questa proteina è stata caratterizzata in tutte le cellule LA, sia LAM che LAL [30,50]. Inoltre nei pazienti con LA vi sono aumentati livelli di microparticelle (MP) circolanti, liberate dalle cellule leucemiche, che trasportano il TF (TF-MP) nel sangue circolante [51-54] e possiedono attività procoagulante [53]. Il CP, una cistein-proteasi che attiva direttamente il fattore X in assenza del fattore VII attivato, è tipicamente espresso dalle cellule maligne [43]. Esso è espresso nei blasti leucemici dei pazienti con LA ed è particolarmente elevato nei blasti di LAP. È stato dimostrato che è altamente espresso nella linea cellulare NB4 di LAP [55] ma anche nel 30% delle LAL [56]. Nei pazienti con LAM, i livelli di CP sono correlati con la fase acuta della malattia, infatti il CP è stato rilevato nelle cellule mononucleate del midollo di pazienti con malattia attiva, ma non negli stessi soggetti durante la remissione completa [57].

Le cellule leucemiche esprimono anche attività fibrinolitiche e proteolitiche. Esse producono gli attivatori del plasminogeno (u-PA e t-PA), i loro inibitori (PAI-1 e PAI-2), ed i loro recettori come u-PA receptor (u-PAR) e annessina II (un co-recettore per u-PA e t-PA) [58]. L'annessina II è sovraespressa nelle cellule LAP come descritto in precedenza [59]. Inoltre, sono presenti in circolo, nei pazienti con LAP, aumentati livelli di MP circolanti che esprimono annessina II sulla superficie [51]. Verosimilmente, l'alta espressione dell'annessina II nelle cellule endoteliali cerebrali contribuisce all'elevata incidenza di emorragia intracranica nella LAP [60,61].

Le cellule leucemiche rilasciano citochine infiammatorie, come l'interleuchina 1ß (IL-1ß) e il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF-α), che sull'endotelio stimolano l'espressione di attività procoagulante, come il TF, e inibiscono l'attività anticoagulante, come la trombomodulina (TM) [62]. Inoltre le stesse citochine aumentano la produzione endoteliale dell'inibitore della fibrinolisi PAI-1. L'aumento dell'attività procoagulante insieme con la riduzione delle proprietà anticoagulanti e fibrinolitiche rendono l'endotelio altamente procoagulante [63,64].

Le cellule leucemiche esprimono sulla loro superficie molecole di adesione e/o i loro recettori, ciò consente l'interazione diretta di queste cellule con le cellule dell'ospite, come le cellule endoteliali, le piastrine e i leucociti. La loro adesione all'endotelio determina il rilascio in loco di citochine, che stimolano l'espressione di contro-recettori (integrine) di adesione sulle superficie endoteliale, favorendo ulteriormente l'adesione di altre cellule ematiche all'endotelio [64]. Questo fenomeno localizza sulla parete del vaso l'attivazione della coagulazione, la generazione di trombina, l'aggregazione piastrinica e dei globuli bianchi, e l'iperfibrinolisi.

L'attivazione delle piastrine, delle cellule endoteliali e dei leucociti porta al rilascio di MP procoagulanti circolanti derivanti e di *neutrophil-extracellular traps* (NETs). I NETs sono filamenti di DNA rilasciati da neutrofili attivati e sono in grado di attivare la coagulazione, fornendo un'impalcatura e uno stimolo per l'adesione piastrinica e la formazione di trombi. È stato dimostrato che i blasti leucemici, derivati da linee cellulari di LAP, promuovono la formazione di NETs [49]. Nella LAM, la formazione di NETs dipende dalla maturazione granulocitaria durante il trattamento [50] o dalla presenza di MP. L'adesione delle piastrine contribuisce insieme alla generazione di trombina ad attivare l'aggregazione piastrinica. Dati recenti mostrano che la podoplanina, una glicoproteina transmembrana di tipo I, espressa da diverse cellule tumorali, inclusi i promielocitici leucemici, induce l'adesione e l'aggregazione piastrinica [65]. Questo può contribuire al consumo delle piastrine e di conseguenza

alle complicanze emorragiche della LAP [66]. Tuttavia, a causa della grave concomitante piastrinopenia da altre cause, la rilevanza clinica di questo meccanismo nella coagulopatia della LAP rimane ulteriormente da chiarire.

Terapia

In tutte le condizioni cliniche associate a CID, inclusa la LA, l'intervento principale consiste nella cura della malattia di base. Nelle LA è di particolare importanza l'uso molto precoce di terapie di supporto, proprio perché l'inizio della chemioterapia peggiora la CID e il sanguinamento. La terapia di supporto più importante è senza dubbio la trasfusione di piastrine. L'uso, invece, dell'eparina e di agenti antifibrinolitici è controverso [67-69].

Le trasfusioni di piastrine rappresentano una parte essenziale della moderna terapia di supporto delle LA. L'uso in profilassi della trasfusione di concentrati piastrinici ha portato ad una significativa riduzione dell'incidenza di emorragie fatali ed un aumento della sopravvivenza [70,71]. Il valore soglia del numero di piastrine $\geq 10\times10^9$/L rappresenta il cut-off al quale somministrare la trasfusione profilattica di piastrine. Se non vi è sanguinamento attivo, le raccomandazioni per la LAP suggeriscono di trasfondere piastrine per raggiungere e mantenere la conta piastrinica > 30×10^9/L, se invece vi è sanguinamento attivo si suggerisce di raggiungere e mantenere la conta piastrinica > 50×10^9/L [67,72].

Le recenti linee guida raccomandano l'utilizzo di trasfusioni di plasma fresco congelato, di concentrati di fibrinogeno e/o di crioprecipitato al fine di mantenere un livello di fibrinogeno > 100-150 mg/dL [22,73,74]. L'uso di routine dell'eparina, dell'acido tranexamico o di altre terapie anticoagulanti o antifibrinolitiche non è raccomandato per la CID associata a LA, in particolare per la LAP. Il ruolo della terapia eparinica rimane incerto e non è mai stato valutato in studi prospettici randomizzati. In era pre-ATRA, diversi studi supportavano l'uso dell'eparina per controllare la coagulopatia. Tuttavia il gruppo GIMEMA, in un'ampia analisi retrospettiva di 268 pazienti con LAP, già nel 1990 aveva dimostrato che non vi era un beneficio [75]. Inoltre in uno studio su 65 pazienti con LAP, la percentuale di remissione completa era più alta nei pazienti trasfusi con piastrine e non trattati con eparina, suggerendo che la correzione della piastrinopenia con la trasfusione piastrinica è di cardinale importanza [76]. Nella LAP, la persistenza di uno stato protrombotico, anche dopo l'inizio della terapia con ATRA [77], potrebbe creare nuovi spazi per l'uso della profilassi con eparina a basso peso molecolare e anche con Fondaparinux, ma queste ipotesi vanno testate nell'ambito di studi clinici.

Come precedentemente descritto, nelle LA vi è anche un aumento dell'attività degli enzimi fibrinolitici e di altre proteasi. Per tale motivo, è stato suggerito l'impiego di agenti antifibrinolitici, come l'acido ε-aminocaproico e l'acido tranexamico, o di inibitori della proteasi, come l'aprotinina. Tuttavia, studi di grandi dimensioni eseguiti dopo l'introduzione dell'ATRA per la cura della LAP non hanno dimostrato una riduzione delle morti emorragiche con l'uso di routine di questi agenti [39,78-80]. Al contrario, lo studio retrospettivo PETHEMA condotto su 759 pazienti ha mostrato che l'uso profilattico dell'acido tranexamico è un fattore di rischio indipendente per trombosi (odds ratio 1.96). È stato quindi suggerito che gli agenti anti-fibrinolitici debbano essere riservati ai pazienti con sanguinamento in sedi critiche, ad esempio a livello intracranico, o potenzialmente letali [77,81]. Il ruolo della somministrazione del fattore VIIa ricombinante e dei concentrati del complesso protrombinico per il trattamento o la prevenzione degli episodi emorragici è controverso, poiché può aumentare il rischio trombotico. Qualche segnalazione isolata ha riportato una efficacia di tale approccio terapeutico contro le emorragie letali in pazienti con LAP [82,83]. Al momento l'uso del fattore VIIa ricombinante o dei concentrati del complesso protrombinico deve essere limitato all'ambito di studi clinici.

Il trattamento degli eventuali episodi trombotici concomitanti rimane una sfida per il clinico, soprattutto perché questi eventi si manifestano in particolare all'inizio della malattia, durante la terapia di induzione, quando sono presenti anche piastrinopenia e CID. Tuttavia bisogna sempre considerare che nelle LA il rischio emorragico è predominante ed è la maggior causa di morte in questi pazienti, soprattutto nella LAP. Se la trombosi è associata al catetere venoso centrale, è necessario rimuovere subito il catetere ed accertarsi che non vi siano infezioni in atto. Nel caso venga intrapresa una terapia antitrombotica, si raccomanda l'uso di eparina non frazionata e.v., per la breve emivita e per la possibilità di neutralizzare l'effetto con solfato di protamina in caso di necessità (es. inizio di sanguinamento). Se si inizia la terapia con eparina a basso peso molecolare, bisogna calibrare il dosaggio sulla base della conta piastrinica (es. 70%-80% se piastrine < $70\text{x}10^9$/L; 50% se piastrine < $50\text{x}10^9$/L; sospensione se piastrine < $30\text{x}10^9$/L).

Acido retinoico e arsenico nella coagulopatia LAP

La LAP è un'emergenza medica e misure tempestive per supportare le complicanze emorragiche dovrebbero essere iniziate al primo sospetto di tale patologia. Le risposte ai trattamenti di supporto per CID nella LAP sono le più disparate. Le moderne raccomandazioni indicano che quando si sospetta una diagnosi di LAP devono essere immediatamente intraprese tre azioni simultanee:

- Iniziare immediatamente la terapia con ATRA o ATO;
- Somministrare terapie di supporto;
- Confermare la diagnosi genetica (Figura 3) [22,74].

La terapia differenziante con ATRA e ATO per l'induzione della remissione della LAP esercita effetti benefici generali anche sulla coagulopatia associata. Infatti l'ATRA, oltre ad indurre il differenziamento dei blasti promielocitici, ha migliorato in modo sostanziale la sintomatologia emorragica secondaria alla coagulopatia [84]. Nei pazienti ad alto rischio, un ritardo nella somministrazione di ATRA contribuisce ad aumentare il tasso di mortalità precoce [27]. Sia l'ATRA che l'ATO, utilizzati come singoli agenti, inducono la remissione molecolare della LAP e una simultanea e rapida risoluzione della coagulopatia correlata. L'ATO in combinazione con ATRA è efficace nell'indurre la remissione della LAP nei pazienti di nuova diagnosi e può fornire, in questa malattia, un'alternativa



***Figura 3** - Schemi degli attuali approcci per la gestione della coagulopatia nei pazienti con LAP.*

alla terapia con ATRA+chemioterapia, con effetti meno tossici [85]. Numerosi studi riportano una diminuzione o una normalizzazione dei marcatori di ipercoagulabilità, come F1+2, TAT, FPA e D-dimero, durante la terapia con ATRA [30,31]. Inoltre l'ATRA inibisce l'eccessiva fibrinolisi, perché induce la sintesi dell'inibitore PAI-1 e riduce la sintesi di annessina II [30,34,86,87]. La riduzione/normalizzazione dei livelli circolanti di marcatori di ipercoagulabilità, di fibrinolisi e di proteolisi non specifica si associa al miglioramento della sintomatologia emorragica negli stessi pazienti. Questi benefici persistono anche quando l'ATRA viene somministrato in combinazione con la chemioterapia. La terapia di induzione con ATRA ha un beneficio a lungo termine sulla sopravvivenza libera da malattia nei pazienti con LAP, mentre avere un'emorragia grave alla diagnosi è un fattore prognostico negativo [88]. Studi *in vitro* mostrano che l'ATRA interferisce con i meccanismi procoagulanti cellulari. Il differenziamento dei blasti promielocitici indotto *in vitro* da ATRA produce la perdita di espressione di proteine procoagulanti come TF e CP [89-91]. Ciò si verifica anche *in vivo* nelle cellule di midollo osseo isolate dai pazienti con LAP in trattamento con ATRA [30]. La riduzione dell'attività procoagulante delle cellule leucemiche da parte di ATRA va in parallelo con il miglioramento dei parametri plasmatici dell'emostasi e con i segni di risoluzione delle emorragie. L'espressione di TF può essere ridotta dall'ATRA sia nelle cellule promielocitiche che in altri tipi di cellule leucemiche [92] e anche in cellule normalmente differenziate [63,93-95]. Inoltre il trattamento delle cellule NB4 con ATRA riduce la migrazione delle MP esprimenti il TF verso le cellule endoteliali [96].

Per quanto riguarda la fibrinolisi, la terapia con ATRA inibisce l'espressione di annessina II da parte dei blasti leucemici [59]. Inoltre i retinoidi, pur determinando un rapido aumento dell'attivatore del plasminogeno u-PA sulla superficie delle cellule leucemiche, ne riducono rapidamente l'attività mediante l'induzione marcata degli inibitori PAI-1 e PAI-2 [97]. Complessivamente questi meccanismi riducono l'attività fibrinolitica nelle cellule LAP.

Inoltre l'ATRA protegge l'endotelio dall'assalto delle citochine infiammatorie protrombotiche, perché impedisce sia la riduzione di TM sia l'aumento di TF indotto da TNF-α [93] e da IL-1ß [63].

L'ATO è in grado di indurre l'apoptosi e il differenziamento delle cellule LAP [98]. Diversi studi mostrano che l'ATO, così come l'ATRA, può ridurre l'espressione di TF e l'attività procoagulante delle cellule blastiche sia *in vitro* che *in vivo*. Il trattamento con ATO induce rapidamente la perdita dell'attività procoagulante e dell'mRNA del TF, che si associa ad un miglioramento della coagulopatia *in vivo* [99,100]. Dati del nostro laboratorio mostrano che il trattamento con solo ATO riduce sia l'espressione di TF che quella di CP nelle cellule NB4, anche se in misura minore rispetto all'ATRA (dati non pubblicati). Inoltre la combinazione ATO + ATRA è efficace quanto ATRA da solo nel ridurre l'attività procoagulante, suggerendo che non vi è un effetto di potenziamento tra i due farmaci (Figura 4).

Conclusioni

La CID clinicamente manifesta può essere riscontrata nei pazienti con LA, con incidenze più elevate nei pazienti con LAM. La patogenesi della CID nei pazienti con leucemia acuta è complessa e multifattoriale. Un ruolo di primo piano è svolto dalle proprietà specifiche delle cellule leucemiche che interferiscono con il sistema emostatico del paziente. Come per tutte le altre condizioni cliniche associate alla CID, l'intervento più importante rimane la cura della malattia di base. Si raccomanda l'avvio immediato della terapia con ATRA nella LAP, e l'uso di terapie di supporto, in particolare la somministrazione di trasfusioni piastriniche. Al contrario, l'uso di routine di anticoagulanti e/o agenti antifibrinolitici nel controllo o nella prevenzione della CID, allo stato attuale, non può essere raccomandato e deve essere valutato solo nell'ambito di studi clinici.

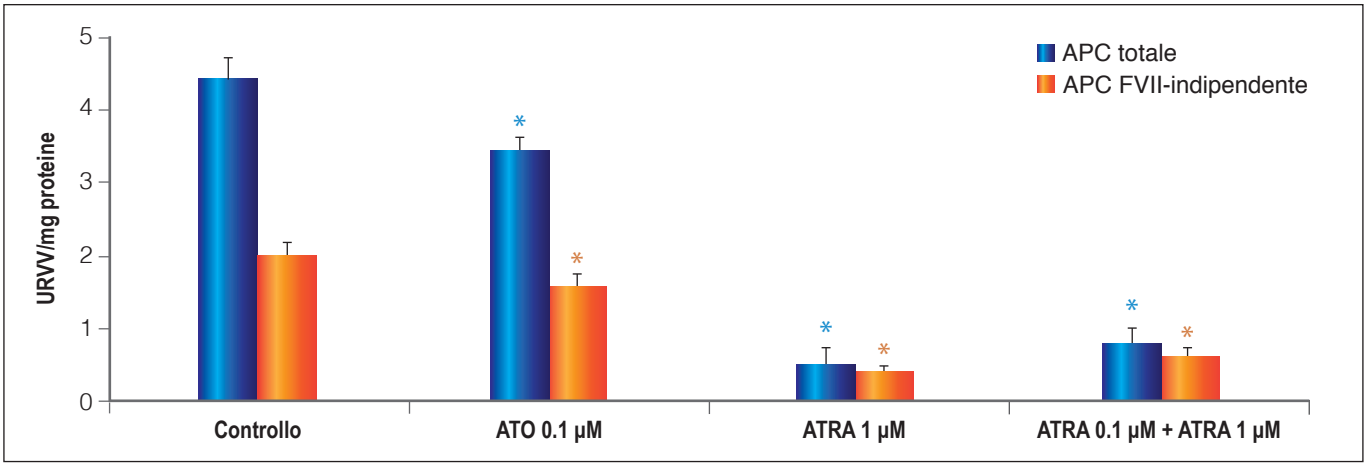


*Figura 4 - Modulazione dell'attività procoagulante delle cellule NB4 da parte di ATO e ATRA. Le cellule NB4 sono state incubate per 96 ore con ATO (0.1 µM) +/- ATRA (1µM), mentre le celle di controllo sono state incubate con il solo veicolo (DMSO). L'attività procoagulante (APC) totale e quella indipendente dal FVII sono state valutate mediante test di coagulazione in presenza di plasma umano normale e plasma carente di FVII (FVII-DP). I risultati sono espressi come media ± DS di 3 esperimenti separati eseguiti in duplicato. * = p <0.01 vs controlli, mediante test t-Student su campioni accoppiati.*

Bibliografia

1. Levi M, Sivapalaratnam S. Disseminated intravascular coagulation: an update on pathogenesis and diagnosis. Expert Rev Hematol. 2018;11(8):663-72.
2. Levi M. Disseminated Intravascular Coagulation in Cancer: An Update. Semin Thromb Hemost. 2019;45(4):342-7.
3. Levi M. Pathogenesis and diagnosis of disseminated intravascular coagulation. Int J Lab Hematol. 2018;40(Suppl 1):15-20.
4. Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. Thromb Haemost. 2001;86(5):1327-30.
5. Levi M, Toh CH, Thachil J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol. 2009;145(1):24-33.
6. Wada H, Hatada T, Okamoto K, et al. Modified non-overt DIC diagnostic criteria predict the early phase of overt-DIC. Am J Hematol. 2010;85(9):691-4.
7. Falanga A, Schieppati F, Russo L. Pathophysiology 1. Mechanisms of Thrombosis in Cancer Patients. Cancer Treat Res. 2019;179:11-36.
8. Levi M. Management of cancer-associated disseminated intravascular coagulation. Thromb Res. 2016;140(Suppl 1):S66-70.
9. Levi M. Clinical characteristics of disseminated intravascular coagulation in patients with solid and hematological cancers. Thromb Res. 2018;164(Suppl 1):S77-S81.
10. Ribeiro RC, Pui CH. The clinical and biological correlates of coagulopathy in children with acute leukemia. J Clin Oncol. 1986;4(8):1212-8.
11. Nur S, Anwar M, Saleem M, et al. Disseminated intravascular coagulation in acute leukaemias at first diagnosis. Eur J Haematol. 1995;55(2):78-82.
12. Sarris A, Cortes J, Kantarjian H, et al. Disseminated intravascular coagulation in adult acute lymphoblastic leukemia: frequent complications with fibrinogen levels less than 100 mg/dl. Leuk Lymphoma. 1996;21(1-2):85-92.
13. Higuchi T, Toyama D, Hirota Y, et al. Disseminated intravascular coagulation complicating acute lymphoblastic leukemia: a study of childhood and adult cases. Leuk Lymphoma. 2005;46(8):1169-76.
14. Dixit A, Chatterjee T, Mishra P, et al. Disseminated intravascular coagulation in acute leukemia at presentation and during induction therapy. Clin Appl Thromb Hemost. 2007;13(3):292-8.
15. Barbui T, Falanga A. Disseminated intravascular coagulation in acute leukemia. Semin Thromb Hemost. 2001;27(6):593-604.
16. Sletnes KE, Godal HC, Wisloff F. Disseminated intravascular coagulation (DIC) in adult patients with acute leukaemia. Eur J Haematol. 1995;54(1):34-8.
17. Yanada M, Matsushita T, Suzuki M, et al. Disseminated intravascular coagulation in acute leukemia: clinical and laboratory features at presentation. Eur J Haematol. 2006;77(4):282-7.
18. Uchiumi H, Matsushima T, Yamane A, et al. Prevalence and clinical characteristics of acute myeloid leukemia associated with disseminated intravascular coagulation. Int J Hematol. 2007;86(2):137-42.
19. Libourel EJ, Klerk CPW, van Norden Y, et al. Disseminated intravascular coagulation at diagnosis is a strong predictor for thrombosis in acute myeloid leukemia. Blood. 2016;128(14):1854-61.
20. Kwaan HC, Weiss I, Tallman MS. The Role of Abnormal Hemostasis and Fibrinolysis in Morbidity and Mortality of Acute Promyelocytic Leukemia. Semin Thromb Hemost. 2019;45(6):612-21.
21. Falanga A. Predicting APL lethal bleeding in the ATRA era. Blood. 2017;129(13):1739-40.
22. Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. Blood. 2019;133(15):1630-43.
23. Tallman M, Lo-Coco F, Kwaan H, et al. Clinical roundtable monograph. Early death in patients with acute promyelocytic leukemia. Clin Adv Hematol Oncol. 2011;9(2):1-16.
24. Barbui T, Finazzi G, Falanga A. The impact of all-trans-retinoic acid on the coagulopathy of acute promyelocytic leukemia. Blood. 1998;91(9):3093-102.
25. Lehmann S, Ravn A, Carlsson L, et al. Continuing high early death rate in acute promyelocytic leukemia: a population-based report from the Swedish Adult Acute Leukemia Registry. Leukemia. 2011;25(7):1128-34.
26. Breccia M, Lo Coco F. Thrombo-hemorrhagic deaths in acute promyelocytic

leukemia. Thromb Res. 2014;133(Suppl 2):S112-6.
27. Altman JK, Rademaker A, Cull E, et al. Administration of ATRA to newly diagnosed patients with acute promyelocytic leukemia is delayed contributing to early hemorrhagic death. Leuk Res. 2013;37(9):1004-9.
28. de la Serna J, Montesinos P, Vellenga E, et al. Causes and prognostic factors of remission induction failure in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and idarubicin. Blood. 2008;111(7):3395-402.
29. Falanga A, Marchetti M. Anticancer treatment and thrombosis. Thromb Res. 2012;129(3):353-9.
30. Falanga A, Iacoviello L, Evangelista V, et al. Loss of blast cell procoagulant activity and improvement of hemostatic variables in patients with acute promyelocytic leukemia administered all-trans-retinoic acid. Blood. 1995;86(3):1072-81.
31. Tallman MS, Lefebvre P, Baine RM, et al. Effects of all-trans retinoic acid or chemotherapy on the molecular regulation of systemic blood coagulation and fibrinolysis in patients with acute promyelocytic leukemia. J Thromb Haemost. 2004;2(8):1341-50.
32. Reddy VB, Kowal-Vern A, Hoppensteadt DA, et al. Global and molecular hemostatic markers in acute myeloid leukemia. Am J Clin Pathol. 1990;94(4):397-403.
33. Speiser W, Pabinger-Fasching I, Kyrle PA, et al. Hemostatic and fibrinolytic parameters in patients with acute myeloid leukemia: activation of blood coagulation, fibrinolysis and unspecific proteolysis. Blut. 1990;61(5):298-302.
34. Dombret H, Scrobohaci ML, Daniel MT, et al. In vivo thrombin and plasmin activities in patients with acute promyelocytic leukemia (APL): effect of all-trans retinoic acid (ATRA) therapy. Leukemia. 1995;9(1):19-24.
35. Watanabe R, Murata M, Takayama N, et al. Long-term follow-up of hemostatic molecular markers during remission induction therapy with all-trans retinoic acid for acute promyelocytic leukemia. Keio Hematology-Oncology Cooperative Study Group (KHOCS). Thromb Haemost. 1997;77(4):641-5.
36. Avvisati G, ten Cate JW, Sturk A, et al. Acquired alpha-2-antiplasmin deficiency in acute promyelocytic leukaemia. Br J Haematol. 1988;70(1):43-8.
37. Menell JS, Cesarman GM, Jacovina AT, et al. Annexin II and bleeding in acute promyelocytic leukemia. N Engl J Med. 1999;340(13):994-1004.
38. Kwaan HC. The unique hemostatic dysfunction in acute promyelocytic leukemia. Semin Thromb Hemost. 2014;40(3):332-6.
39. Schwartz BS, Williams EC, Conlan MG, et al. Epsilon-aminocaproic acid in the treatment of patients with acute promyelocytic leukemia and acquired alpha-2-plasmin inhibitor deficiency. Ann Intern Med. 1986;105(6):873-7.
40. Avvisati G. Coagulopathy in APL: a step forward? Blood. 2012;120(1):4-6.
41. Rodeghiero F, Mannucci PM, Vigano S, et al. Liver dysfunction rather than intravascular coagulation as the main cause of low protein C and antithrombin III in acute leukemia. Blood. 1984;63(4):965-9.
42. Anderlini P, Luna M, Kantarjian HM, et al. Causes of initial remission induction failure in patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. Leukemia. 1996;10(4):600-8.
43. Falanga A, Barbui T, Rickles FR. Hypercoagulability and tissue factor gene upregulation in hematologic malignancies. Semin Thromb Hemost. 2008;34(2):204-10.
44. Boccaccio C, Sabatino G, Medico E, et al. The MET oncogene drives a genetic programme linking cancer to haemostasis. Nature. 2005;434(7031):396-400.
45. Rong Y, Post DE, Pieper RO, et al. PTEN and hypoxia regulate tissue factor expression and plasma coagulation by glioblastoma. Cancer Res. 2005;65 (4):1406-13.
46. Yu JL, May L, Lhotak V, et al. Oncogenic events regulate tissue factor expression in colorectal cancer cells: implications for tumor progression and angiogenesis. Blood. 2005;105(4):1734-41.
47. Falanga A, Rickles FR. Pathogenesis and management of the bleeding diathesis in acute promyelocytic leukaemia. Best Pract Res Clin Haematol. 2003;16(3):463-82.
48. Hair GA, Padula S, Zeff R, et al. Tissue factor expression in human leukemic cells. Leuk Res. 1996;20(1):1-11.
49. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. N Engl J Med. 2008;359(9):938-49.
50. Falanga A, Consonni R, Marchetti M, et al. Cancer procoagulant and tissue factor are differently modulated by all-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia cells. Blood. 1998;92(1):143-51.
51. Kwaan HC, Rego EM. Role of microparticles in the hemostatic dysfunction in acute promyelocytic leukemia. Semin Thromb Hemost. 2010;36(8):917-24.
52. Van Aalderen MC, Trappenburg MC, Van Schilfgaarde M, et al. Procoagulant myeloblast-derived microparticles in AML patients: changes in numbers and thrombin generation potential during chemotherapy. J Thromb Haemost. 2011;9(1):223-6.
53. Ma G, Liu F, Lv L, et al. Increased promyelocytic-derived microparticles: a novel potential factor for coagulopathy in acute promyelocytic leukemia. Ann Hematol. 2013;92(5):645-52.
54. Gheldof D, Haguet H, Dogne JM, et al. Procoagulant activity of extracellular vesicles as a potential biomarker for risk of thrombosis and DIC in patients with acute leukaemia. J Thromb Thrombolysis. 2017;43(2):224-32.
55. Falanga A, Alessio MG, Donati MB, et al. A new procoagulant in acute leukemia. Blood. 1988;71(4):870-5.
56. Alessio MG, Falanga A, Consonni R, et al. Cancer procoagulant in acute lymphoblastic leukemia. Eur J Haematol. 1990;45(2):78-81.
57. Donati MB, Falanga A, Consonni R, et al. Cancer procoagulant in acute non lymphoid leukemia: relationship of enzyme detection to disease activity. Thromb Haemost. 1990;64(1):11-6.
58. Graf M, Reif S, Hecht K, et al. High expression of urokinase plasminogen activator receptor (UPA-R) in acute myeloid leukemia (AML) is associated with worse prognosis. Am J Hematol. 2005;79(1):26-35.
59. Liu Y, Wang Z, Jiang M, et al. The expression of annexin II and its role in the fibrinolytic activity in acute promyelocytic leukemia. Leuk Res. 2011;35(7):879-84.
60. Kwaan HC, Wang J, Weiss I. Expression of receptors for plasminogen activators on endothelial cell surface depends on their origin. J Thromb Haemost. 2004;2(2):306-12.
61. Stein E, McMahon B, Kwaan H, et al. The coagulopathy of acute promyelocytic leukaemia revisited. Best Pract Res Clin Haematol. 2009;22(1):153-63.
62. Khan MM, Liu Y, Khan ME, et al. Upregulation of tissue factor in monocytes by cleaved high molecular weight kininogen is dependent on TNF-alpha and IL-1beta. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2010;298(2):H652-8.
63. Falanga A, Marchetti M, Giovanelli S, et al. All-trans-retinoic acid counteracts endothelial cell procoagulant activity induced by a human promyelocytic leukemia-derived cell line (NB4). Blood. 1996;87(2):613-7.
64. Marchetti M, Falanga A, Giovanelli S, et al. All-trans-retinoic acid increases adhesion to endothelium of the human promyelocytic leukaemia cell line NB4. Br J Haematol. 1996;93(2):360-6.
65. Raica M, Cimpean AM, Ribatti D. The role of podoplanin in tumor progression and metastasis. Anticancer Res. 2008;28(5B):2997-3006.
66. Lavallée VP, Marquis M, Bordeleau ME, et al. Transcriptional Landscape of APL Identifies Aberrant Podoplanin Expression As a Defining Feature and Missing Link for the Bleeding Disorder of This Disease. Blood. 2016;128(22):1075.
67. Squizzato A, Hunt BJ, Kinasewitz GT, et al. Supportive management strategies for disseminated intravascular coagulation. An international consensus. Thromb Haemost. 2016;115(5):896-904.
68. Sanz MA, Lo-Coco F. Modern approaches to treating acute promyelocytic leukemia. J Clin Oncol. 2011;29(5):495-503.

69. Sanz MA, Montesinos P, Vellenga E, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans retinoic acid and anthracycline monochemotherapy: long-term outcome of the LPA 99 multicenter study by the PETHEMA Group. Blood. 2008;112(8):3130-4.

70. Rebulla P, Finazzi G, Marangoni F, et al. The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukemia. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto. N Engl J Med. 1997;337(26):1870-5.

71. Estcourt LJ, Birchall J, Allard S, et al. Guidelines for the use of platelet transfusions. Br J Haematol. 2017;176(3):365-94.

72. Rickles FR, Falanga A, Montesinos P, et al. Bleeding and thrombosis in acute leukemia: what does the future of therapy look like? Thromb Res. 2007;120(Suppl 2):S99-106.

73. Sanz MA, Montesinos P. Open issues on bleeding and thrombosis in acute promyelocytic leukemia. Thromb Res. 2010;125(Suppl 2):S51-4.

74. Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. Blood. 2009;113(9):1875-91.

75. Rodeghiero F, Avvisati G, Castaman G, et al. Early deaths and anti-hemorrhagic treatments in acute promyelocytic leukemia. A GIMEMA retrospective study in 268 consecutive patients. Blood. 1990;75(11):2112-7.

76. Bassan R, Battista R, Viero P, et al. Short-term treatment for adult hypergranular and microgranular acute promyelocytic leukemia. Leukemia. 1995;9(2):238-43.

77. Arbuthnot C, Wilde JT. Haemostatic problems in acute promyelocytic leukaemia. Blood Rev. 2006;20(6):289-97.

78. Keane TJ, Gorman AM, O'Connell LG, et al. epsilon-Amino-caproic acid in the management of acute promyelocytic leukaemia. Acta Haematol. 1976;56(4):202-4.

79. Avvisati G, ten Cate JW, Buller HR, et al. Tranexamic acid for control of haemorrhage in acute promyelocytic leukaemia. Lancet. 1989;2(8655):122-4.

80. Kocak U, Gursel T, Ozturk G, et al. Thrombosis during all-trans-retinoic acid therapy in a child with acute promyelocytic leukemia and factor VQ 506 mutation. Pediatr Hematol Oncol. 2000;17(2):177-80.

81. Tallman MS, Abutalib SA, Altman JK. The double hazard of thrombophilia and bleeding in acute promyelocytic leukemia. Semin Thromb Hemost. 2007;33(4):330-8.

82. Zver S, Andoljsek D, Cernelc P. Effective treatment of life-threatening bleeding with recombinant activated factor VII in a patient with acute promyelocytic leukaemia. Eur J Haematol. 2004;72(6):455-6.

83. Alimoghaddam K, Ghavamzadeh A, Jahani M. Use of Novoseven for arsenic trioxide-induced bleeding in PML. Am J Hematol. 2006;81(9):720.

84. Falanga A, Russo L, Tartari CJ. Pathogenesis and treatment of thrombohemorrhagic diathesis in acute promyelocytic leukemia. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2011;3(1):e2011068.

85. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. N Engl J Med. 2013;369(2):111-21.

86. Dombret H, Scrobohaci ML, Ghorra P, et al. Coagulation disorders associated with acute promyelocytic leukemia: corrective effect of all-trans retinoic acid treatment. Leukemia. 1993;7(1):2-9.

87. Kawai Y, Watanabe K, Kizaki M, et al. Rapid improvement of coagulopathy by all-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. Am J Hematol. 1994;46(3):184-8.

88. Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, et al. All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia: long-term outcome and prognostic factor analysis from the North American Intergroup protocol. Blood. 2002;100(13):4298-302.

89. Falanga A, Consonni R, Marchetti M, et al. Cancer procoagulant in the human promyelocytic cell line NB4 and its modulation by all-trans-retinoic acid. Leukemia. 1994;8(1):156-9.

90. Koyama T, Hirosawa S, Kawamata N, et al. All-trans retinoic acid upregulates thrombomodulin and downregulates tissue-factor expression in acute promyelocytic leukemia cells: distinct expression of thrombomodulin and tissue factor in human leukemic cells. Blood. 1994;84(9):3001-9.

91. 9De Stefano V, Teofili L, Sica S, et al. Effect of all-trans retinoic acid on procoagulant and fibrinolytic activities of cultured blast cells from patients with acute promyelocytic leukemia. Blood. 1995;86(9):3535-41.

92. Saito T, Koyama T, Nagata K, et al. Anticoagulant effects of retinoic acids on leukemia cells. Blood. 1996;87(2):657-65.

93. Ishii H, Horie S, Kizaki K, et al. Retinoic acid counteracts both the downregulation of thrombomodulin and the induction of tissue factor in cultured human endothelial cells exposed to tumor necrosis factor. Blood. 1992;80(10):2556-62.

94. Oeth P, Yao J, Fan ST, et al. Retinoic acid selectively inhibits lipopolysaccharide induction of tissue factor gene expression in human monocytes. Blood. 1998;91(8):2857-65.

95. Zhu J, Guo WM, Yao YY, et al. Tissue factors on acute promyelocytic leukemia and endothelial cells are differently regulated by retinoic acid, arsenic trioxide and chemotherapeutic agents. Leukemia. 1999;13(7):1062-70.

96. Fang Y, Garnier D, Lee TH, et al. PML-RARa modulates the vascular signature of extracellular vesicles released by acute promyelocytic leukemia cells. Angiogenesis. 2016;19(1):25-38.

97. Tapiovaara H, Matikainen S, Hurme M, et al. Induction of differentiation of promyelocytic NB4 cells by retinoic acid is associated with rapid increase in urokinase activity subsequently downregulated by production of inhibitors. Blood. 1994;83(7):1883-91.

98. Emadi A, Gore SD. Arsenic trioxide - An old drug rediscovered. Blood Rev. 2010;24(4-5):191-9.

99. Zhou J, Shi J, Hou J, et al. Phosphatidylserine exposure and procoagulant activity in acute promyelocytic leukemia. J Thromb Haemost. 2010;8(4):773-82.

100. 100. Zhang X, Zhou H, Song S, et al. The impact of arsenic trioxide or all-trans retinoic acid treatment on coagulopathy in acute promyelocytic leukemia. Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 2001;40(12):829-33.

Parole Chiave

Leucemie Acute, Coagulazione intravascolare disseminata, Leucemia Acuta Promielocitica, Emorragia, Coagulopatia.

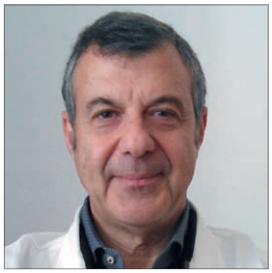
Ringraziamenti

Gli autori desiderano ringraziare la Fondazione ARTET Onlus di Bergamo (Fondazione di Ricerca su Trombosi, Emostasi e Tumori) per il supporto alla ricerca su cancro e trombosi e l'Associazione Italiana Ricerca sul Cancro per il grant "AIRC 5xmille e MultiUnit Extension Program Rif. n. 12237"

Indirizzi per la corrispondenza

Anna Falanga
Dipartimento di Immunologia e Medicina Trasfusionale
ASST Papa Giovanni XXIII, Piazza OMS, 1-24127 Bergamo, Italy
Telefono: +39 035 2673663, Fax: +39 035 2674832
E-mail: annafalanga@yahoo.com

Microangiopatie trombotiche



Mariasanta Napolitano, Angelo Contrino, Sergio Siragusa

Università degli studi di Palermo, Dipartimento PROMISE e UOC Ematologia, AOUP "P.Giaccone", Palermo, Italia

Introduzione

Le microangiopatie trombotiche (MAT) sono un gruppo di patologie caratterizzate dalla presenza di lesioni specifiche a carico dell'endotelio della parete vascolare che determina un quadro clinico caratterizzato da anemia emolitica microangiopatica, trombocitopenia da consumo e trombosi microvascolare a cui consegue un danno d'organo di entità variabile. Le MAT possono essere acquisite, più di frequente, oppure ereditarie (da deficit enzimatici). Queste ultime tendono a manifestarsi in età pediatrica mentre le prime insorgono per lo più in età adulta. L'esordio è subdolo o rapidamente progressivo rappresentando una vera e propria emergenza medica. Se pur attraverso meccanismi patogenetici differenti, le MAT si presentano con quadri clinici sovrapponibili determinando un danno del microcircolo a carico di diversi organi e sistemi [1,2]. La classificazione delle MAT è in costante evoluzione. Negli anni sono stati messi in atto numerosi tentativi di classificare le varie forme di MAT. Storicamente due specifiche entità sono state identificate: la porpora trombotica trombocitopenica (PTT) con un peculiare coinvolgimento neurologico; la sindrome emolitico uremica (SEU) caratterizzata da un prevalente coinvolgimento renale. La comprensione dei meccanismi molecolari ha permesso di distinguere forme primitive e forme secondarie di MAT. Le prime si suddividono in forme da deficit di ADAMTS13 e forme complemento-mediate, a loro volta distinte in ereditarie (causate da mutazioni omozigoti o eterozigoti di ADAMST13 o mutazioni di alcuni geni del complemento che ne causano un'attivazione incontrollata) ed acquisite (anticorpo-mediate). Tra le forme primitive rientrano, inoltre, quelle metabolismo-mediate, coagulazione-mediate, secondarie a tossinfezione da Shiga-toxin o a farmaci. Le forme metabolismo-mediate sono causate da mutazioni omozigoti del gene MMACHC che codifica per una proteina implicata nella trasformazione della vitamina B12 in coenzimi coinvolti nel metabolismo proteico e lipidico. Le forme coagulazione-mediate, geneticamente determinate, sono causate da mutazioni omozigoti di geni codificanti proteine coinvolte nella regolazione di segnali protrombotici quali DGKE [2], diacilglicerolo kinasi, trombomodulina e plasminogeno. Le forme secondarie sono, in genere, associate a infezioni sistemiche, neoplasie, gravidanza (Pre-Eclampsia e Sindrome HELLP), quadri di ipertensione maligna, malattie autoimmuni (LES, Sclerosi Sistemica, Sindrome da Anticorpi Anti-Fosfolipidi) e al trapianto di organi solidi o di midollo [3,4].

Porpora Trombotica Trombocitopenica

Nel 1924, Moschowitz descrisse per la prima volta una forma di MAT associata a sintomi neurologici e a interessamento cardiaco in una ragazza di 16 anni con astenia, pallore, porpora ed emiparesi, deceduta dopo 14 giorni per insufficienza cardiaca. L'autopsia rilevò la presenza di trombi ialini nelle arteriole e nei capillari di diversi organi compresi i reni. Tale quadro fu successivamente denominato porpora trombotica trombocitopenica (PTT). All'inizio degli anni '80, nel plasma dei pazienti con PTT furono individuati dei multimetri ultralarge di fattore di von Willebrand (vWf): per tale motivo fu ipotizzato che la causa scatenante la sindrome fosse l'anomala scissione degli stessi. I multimeri ultralarge di vWf sono secreti dalle cellule dell'endotelio vascolare ed ancorati alle loro superficie mediante una selectina. Le piastrine si legano ai domini A1 e A3 delle subunità monomeriche di von Willebrand attraverso la glicoproteina (Gp)Ib e il complesso GpIIb/GpIIIa. La mancata formazione di monomeri o di dimeri di vWf favorisce la genesi di microtrombi occludenti il lume vascolare per sequestro delle piastrine circolanti. A metà degli anni '90 è stata isolata una metalloproteasi, ADAMTS13, che regola la lunghezza dei multimeri di vWf mediante il clivaggio dei legami peptidici nel dominio A2. È stato dimostrato dunque che la causa della sindrome è attribuibile a un difetto, quantitativo o qualitativo, acquisito o ereditario, di ADAMTS13, con mancato clivaggio dei multimeri circolanti di vWf e conseguente formazione di trombi piastrinici nei piccoli vasi.

PTT ereditaria

Nota anche come Sindrome di Upshaw-Schulman, rappresenta circa il 5% dei casi di PTT con più di 100 casi accertati fino ad oggi. Tale patologia è determinata dalla mutazione, in omozigosi o eterozigosi composta, del gene che codifica per ADAMTS13 (9q34).

Clinicamente, i pazienti possono presentare i sintomi classici della PTT con bassi livelli di ADAMTS13 in assenza di inibitore rilevabile. Questa rara patologia presenta un fenotipo variabile e può esordire in età pediatrica o adulta. La PTT congenita si manifesta con ricorrenti episodi di anemia emolitica microangiopatica e trombocitopenia, talvolta associate a sintomi neurologici reversibili, segni di danno d'organo e raramente a lesioni gravi. Data la rarità della sindrome e l'eterogeneità dei quadri clinici, la PTT ereditaria può essere sotto-diagnosticata; può rendersi evidente alla nascita con episodi di anemia emolitica microangiopatica e trombocitopenia transitori. In età pediatrica o adulta, può essere scatenata da eventi trigger, tra cui malattie febbrili, infezioni, vaccinazioni, consumo di alcol e gravidanza. La diagnosi di PTT ereditaria si basa sull'evidenza del deficit di ADAMTS13 (<10%) e sull'assenza del suo inibitore; tuttavia la diagnosi di certezza richiederebbe la documentazione delle mutazioni di ADAMTS13, di non facile determinazione. Sono state rilevate diverse mutazioni di ADAMTS13, sebbene la gravità della malattia possa essere correlata al tipo di mutazione; le osservazioni di eterogeneità clinica tra fratelli che presentavano la medesima mutazione suggerisce che le manifestazioni cliniche richiedono ulteriori fattori genetici e/o ambientali.

PTT acquisita

La PTT acquisita è una patologia rara, l'incidenza è più elevata negli adulti (2,9 casi per 1 milione/anno) rispetto ai bambini (0,1 casi per 1 milione/anno). Nei pazienti con forma classica di PTT si può rilevare la presenza di un inibitore di ADAMTS13, costituito da una immunoglobulina (Ig) G4, in grado di legarsi ad ADAMTS13 bloccando la sua funzione proteolitica e aumentandone la clearance. La presenza di livelli molto bassi di ADAMTS13, in presenza di anticorpo inibitore, rappresenta un fattore prognostico negativo. La PTT rappresenta un'emergenza ematologica gravata da elevata mortalità se non trattata tempestivamente. Oggi è possibile ottenere dati di laboratorio inerenti l'attività di ADAMTS13 e la presenza di inibitore, la terapia tuttavia non va posticipata in attesa dei risultati ma deve essere iniziata rapidamente. L'esordio clinico della PTT acquisita è molto eterogeneo. Pazienti con PTT acquisita possono esordire con una sindrome diarroica o similinfluenzale di lieve entità e in un secondo tempo con una eterogeneità di manifestazioni che vanno dal malessere generale all'astenia marcata, da deficit neurologici a morte improvvisa. Il picco di incidenza è tra i 20 e i 50 anni, nonostante la malattia possa presentarsi a qualsiasi età. Una parte dei pazienti presenta la pentade classica di sintomi: febbre, alterazioni dello stato di coscienza, insufficienza renale, trombocitopenia e anemia emolitica microangiopatica. Il coinvolgimento neurologico è presente in più della metà dei pazienti, con sintomi che vanno da una cefalea più o meno importante ad una leggera confusione fino ad una sintomatologia simile all'ictus. Frequenti anche le crisi epilettiche, che si manifestano in circa il 10% dei pazienti. Deficit neurologici focali, a carattere transitorio, possono interessare oltre il 25% dei pazienti. La RMN encefalo può mostrare leucoencefalopatia. Nausea, dolore addominale e diarrea sono comuni, presenti alla diagnosi in oltre la metà dei pazienti. Raramente sono stati segnalati casi di ileo e necrosi intestinale da ischemia o di pancreatiti da microinfarti. Occasionalmente sono riportati inoltre infarti polmonari con insufficienza respiratoria. Ischemia e IMA (infarto miocardico acuto) possono rappresentare cause di morte improvvisa, all'esordio i pazienti presentano spesso segni di ischemia cardiaca con aritmia, causata da microinfarti. Non rari i sanguinamenti: nei pazienti affetti da PTT il continuo stato di attivazione della coagulazione è causa di compromissione della funzione piastrinica, portando a emorragie di entità rilevante con conta piastrinica non significativamente ridotta. La presenza di anemia emolitica microangiopatica e trombocitopenia senza altra causa apparente deve sempre fare sorgere il sospetto diagnostico di PTT. La trombocitopenia è di entità variabile (90.000-100.000/mmc) con valori mediani intorno alle 10.000-30.000/mmc. La conta dei reticolociti è elevata, così come risultano aumentati i livelli di LDH e bilirubina indiretta, l'aptoglobina risulterà in decremento (tutti segni laboratoristici di emolisi intravascolare). Il test di Coombs diretto è negativo. Di particolare ausilio diagnostico risulterà l'osservazione dello striscio periferico, per la presenza di schistociti (Figura 1). I parametri di funzionalità renale possono essere nella norma e il livello di creatinina è usualmente di poco aumentato. L'esame chimico-fisico delle urine spesso evidenzia emoglobinuria e proteinuria. Per quanto riguarda la coagulazione di base, il riscontro di attività di ADAMTS13 inferiore al 10% conferma la diagnosi di PTT che è sempre e comunque una diagnosi clinica, essendo la PTT una vera emergenza ematologica. Il calcolo del plasmic score [5] può orientare nella diagnosi differenziale (Figura 2). La valutazione dell'attività di ADAMTS13 seriata a intervalli regolari, durante e dopo trattamento, risulta essere predittiva della risposta alla terapia e indentifica i pazienti a rischio di recidiva.

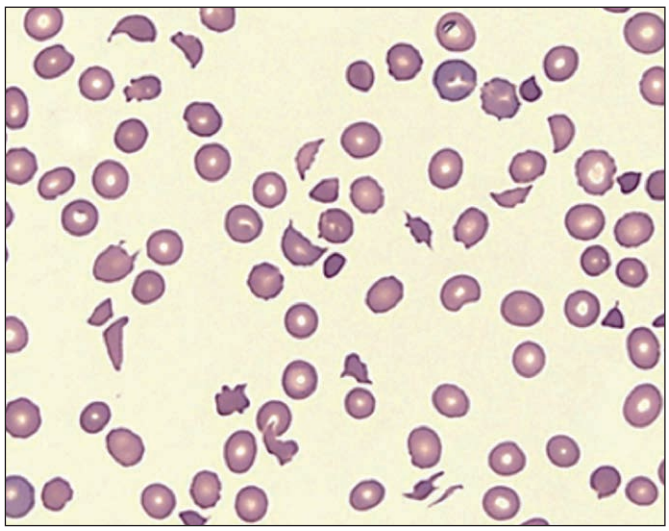


***Figura 1** - Striscio di sangue periferico che mostra schistociti.*

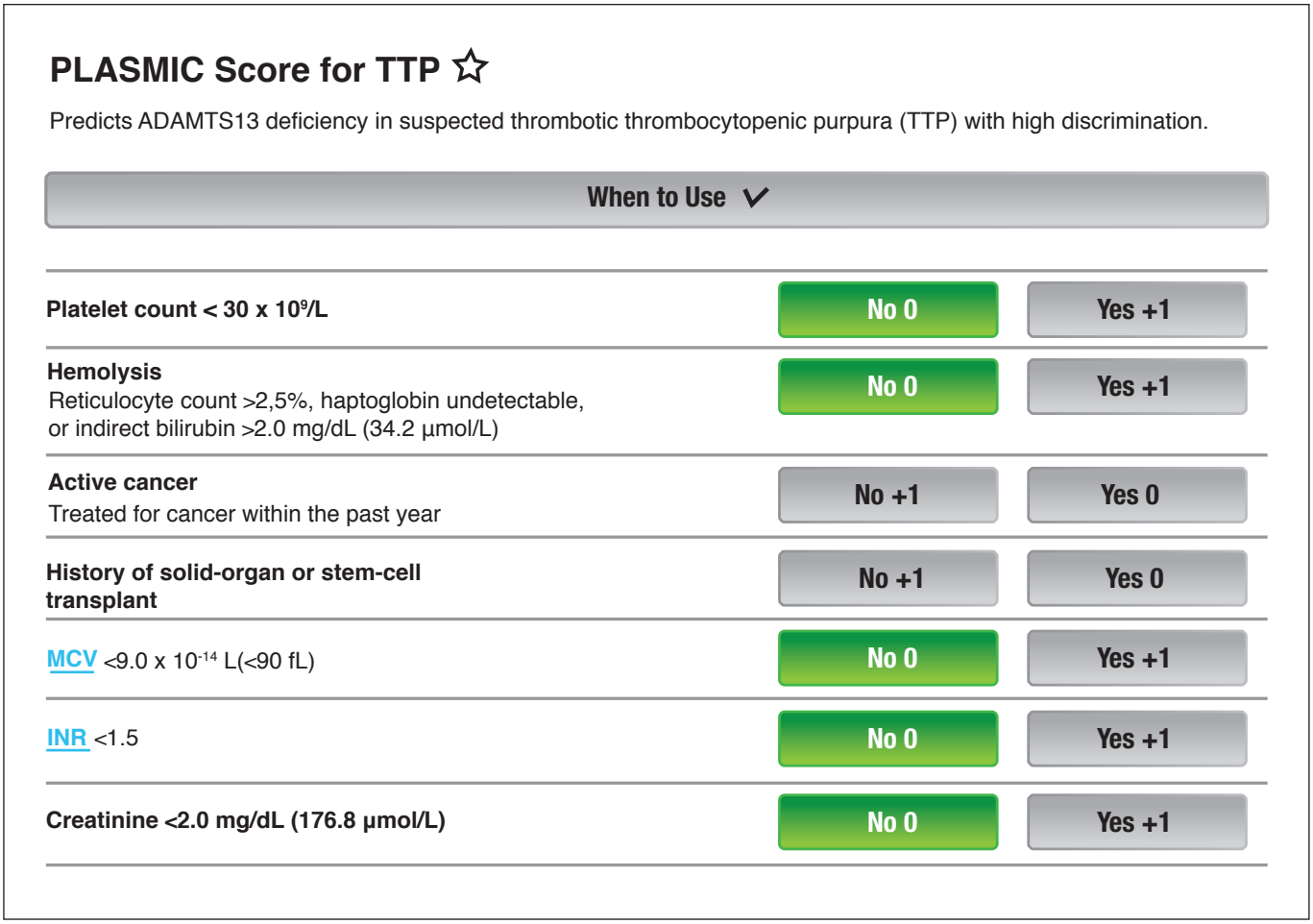


***Figura 2** - Plasmic Score per il sospetto diagnostico di Porpora Trombotica Trombocitopenia.*

Terapia

Trasfusioni di emazie dovranno essere eseguite in caso di anemia, mentre è da evitare, se non in caso di effettiva necessità, la trasfusione di piastrine, poiché peggiorerebbe il quadro clinico. Fondamentali, a scopo diagnostico, sono la raccolta, prima dell'inizio della plasmaferesi, di un campione per la determinazione dell'attività di ADAMTS13 e la ricerca dell'inibitore. In considerazione della gravità di questa patologia e della severa prognosi, è fondamentale instaurare una terapia specifica il più precocemente possibile, anche per prevenire le eventuali complicanze e il rischio di un danno d'organo permanente [5].

Il trattamento della PTT consiste nel *plasma exchange* da effettuare in urgenza. Esso agisce, nella forma acquisita, tramite la rimozione dell'anticorpo inibitore di ADAMTS13 e dei multimeri circolanti di vWF. Il trattamento con *plasma exchange* si associa solitamente a terapia corticosteroidea ad alte dosi. Tuttavia in situazioni di criticità clinica, ove non vi sia la possibilità di effettuare *plasma exchange* in urgenza, l'infusione di plasma può essere presa in considerazione dal clinico. Prima dell'avvento del *plasma exchange*, la sopravvivenza per PTT acquisita si attestava intorno al 10%.

La risposta a questa terapia può essere considerata parte integrante del percorso diagnostico: la mancata o incompleta risposta dopo 4-5 sedute in presenza di valori di attività enzimatica di ADAMTS13 inferiori al 5% suggerisce una probabile diagnosi di PTT acquisita e, quindi, la necessità di iniziare una specifica terapia immunosoppressiva.

Il rituximab, anticorpo monoclonale diretto contro il CD20, antigene presente nelle cellule B, rappresenta il trattamento immunosoppressore di scelta in associazione alla terapia steroidea. Nei rari casi refrattari alla terapia con steroidi, *plasma exchange* e rituximab, si può ricorrere all'uso di altri agenti immunosoppressori (ciclosporina, ciclosfosfamide e vincristina), o più raramente alla splenectomia [6,7]. Attualmente il gold standard del trattamento della PTT è la associazione di caplacizumab al *plasma exchange*. Il caplacizumab, di recente approvazione in Italia, è un nanoanticorpo bivalente diretto contro la regione A1 del fattore di von Willebrand che inibisce in modo specifico la sua interazione con la glicoproteina piastrinica 1b [8]. Tra le terapie in fase di sviluppo sono state elaborate versioni ricombinanti di ADAMTS13 che si sono dimostrate in grado, almeno negli studi *in vitro* e nei modelli animali, di superare gli inibitori e ripristinare il clivaggio dei multimeri di von Willebrand.

Sindrome Emolitica Uremica

La SEU si manifesta principalmente con la triade costituita da anemia emolitica microangiopatica, trombocitopenia e insufficienza renale (Figura 3). Sono state proposte diverse classificazioni negli ultimi decenni, attualmente possiamo distinguere: SEU associata alle infezioni (da tossina SHIGA-like prodotta da Escherichia coli, polmonite da streptococco, HIV, influenza A e influenza H1N1); SEU secondaria ad altre condizioni come trapianto di cellule staminali ematopoietiche, trapianto di organi solidi, neoplasie, malattie autoimmuni, farmaci, ipertensione maligna e nefropatia preesistente; SEU associata a difetto di cobalamina C e infine SEU associata a disregolazione della via alternativa del complemento e a mutazioni del gene DGKE [2].

La SEU, secondaria all'infezione da Escherichia coli e Shigella dysenteriae, tipo1 (STEC SEU) è la forma più comune di SEU associata alle infezioni, con un picco di incidenza nei bambini di età < 5 anni. Il sierotipo O157:H7 di *E. Coli* è quello che più frequentemente si associa a STEC-SEU, tuttavia anche i sierotipi O111:H8, O103:H2, O104:H4, O121, O145, O26 e O113 possono esserne responsabili. I suddetti ceppi di *E. Coli* producono due tipi di tossina (Stx1 e Stx2), molto simili a quella implicata nelle tossinfezioni da *S. dysenteriae*. Questi batteri colonizzano l'intestino dei bovini (raramente isolati anche in cervi, ovini, cavalli, cani e volatili) che, tuttavia, sono privi del recettore necessario per l'espletamento degli effetti della tossina. Quest'ultima viene quindi trasmessa all'uomo in seguito all'assunzione di alimenti o acqua contaminata. Il quadro microangiopatico si manifesta, prevalentemente in età pediatrica (2-6 anni), dopo circa 24 ore dall'esordio della sintomatologia gastrointestinale (dolore addominale con diarrea acquosa e/o emorragica). La mortalità nella popolazione pediatrica è inferiore al 4%, più elevata nell'adulto. La tossina SHIGA si lega con il globotriaosilceramide (Gb3) presente nelle cellule endoteliali, nelle cellule epiteliali e nelle cellule mesangiali renali, causandone l'apoptosi mediante la traslocazione nel citosol e successiva interferenza ribosomiale e blocco della sintesi proteica. La tossina inoltre induce uno stato proinfiammatorio e protrombotico, causando secrezione endoteliale del fattore di von Willebrand. La clinica è caratterizzata da dolore addominale e diarrea spesso ematica con esordio alcuni giorni dopo l'assunzione di cibo o acqua contaminati, i pazienti presentano nel 40% dei casi coinvolgimento neurologico, principalmente convulsioni (Figura 2). Gli esami ematochimici mostrano piastrinopenia e insufficienza renale che può evolvere, seppur raramente, in insufficienza renale allo stadio terminale. La terapia è di supporto e i pazienti usualmente necessitano di dialisi.

Un'altra forma di MAT secondaria, associata a un quadro infettivo, è quella legata all'infezione da *Streptococcus pneumoniae*; questo batterio produce una neuroaminidasi che rimuove i residui di acido sialico dalla membrana cellulare, esponendo l'antigene Thomsen-Friedenreich ad anticorpi preformati circolanti di classe IgM. Questo legame avviene sulla superficie piastrinica e sulle cellule endoteliali, determinando aggregazione piastrinica e danno endoteliale. Il quadro microangiopatico, in questi casi, complica un'infezione pneumococcica e si manifesta generalmente in bambini di età inferiore ai 2 anni.

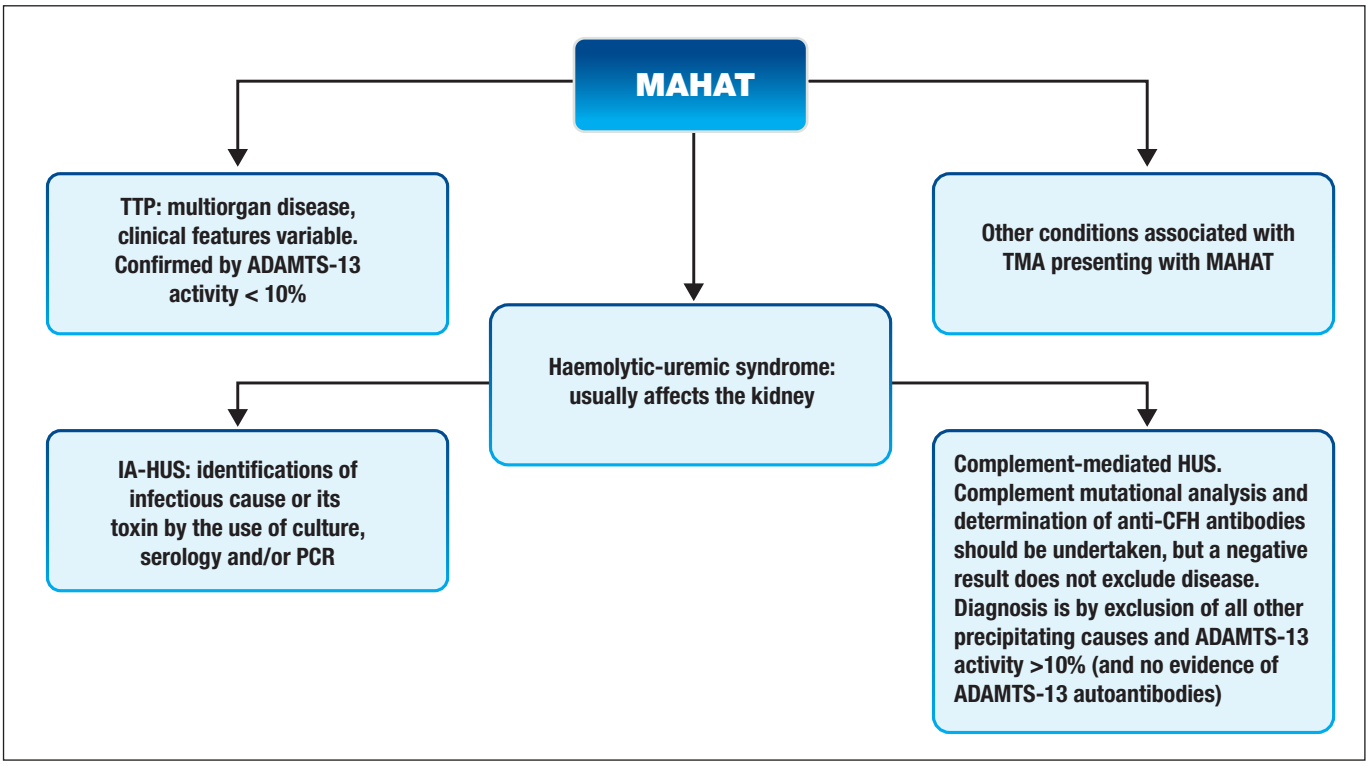


Figura 3 - Algoritmo per la diagnosi differenziale delle microangiopatie trombotiche [Da: Scully M et al, 2017 [3]].

Microangiopatie Trombotiche primitive

MAT complemento-mediata

La SEU atipica (SEUa o MAT complemento-mediata) rappresenta il 5-10% di tutte le SEU. Sebbene le manifestazioni cliniche siano simili alla forma STEC-SEU, la SEUa deve il suo nome dalla constatazione che essa non è causata da nessuno dei comuni fattori eziologici della forma tipica. La malattia si può manifestare in qualsiasi periodo della vita, ma è prevalente in età pediatrica, dove è stata descritta un'incidenza uguale nei due sessi; in età adulta, invece, prevale nel sesso femminile. Si distinguono forme genetiche, acquisite o idiopatiche di MAT complemento-mediata. La variante genetica può essere familiare, quando la mutazione è presente in più membri della stessa famiglia, oppure sporadica, se interessa un solo membro. Mutazioni tipo *loss of function* a carico dei geni che codificano per molecole regolatrici (CFH, MCP, CFI e THBD) e mutazioni tipo *gain of function* di C3 e CFB sono state identificate in pazienti affetti da SEUa. Il gene più frequentemente coinvolto (più del 20-30% dei casi di SEUa) è quello che codifica per il Fattore H del sistema del complemento (CFH) sul cromosoma 1 (1q32); sono state descritte oltre 100 mutazioni (missense, nonsense, piccole delezioni/inserzioni), sia in omozigosi che in eterozigosi, determinanti un deficit quantitativo (tipo I) o qualitativo (tipo II) di CFH. Nel 4-10% dei casi, invece, la causa è una mutazione del gene che codifica per il fattore I (CFI) (4q25) e che determina un'alterata regolazione della cascata del complemento sia in fase solida che in fase liquida. Una prevalente iperattivazione complementare in fase solida è, invece, descritta in caso di mutazioni del gene che codifica per la membrane *cofactor protein* (MCP) (1q32.2). Più rare sono, invece, le mutazioni della trombomodulina (THBD), del Fattore B (CFB) e del C3 i cui geni sono rispettivamente localizzati sui cromosomi 20 (20p11.21), 6 (6p21.33) e 19 (19p13.3). Inoltre, sono state descritte mutazioni che coinvolgono una sequenza di geni (CFHR3, CFHR1, CFHR4, CFHR2 e CFHR5) posti in prossimità del gene che codifica per CFH e che producono 5 proteine correlate con CFH: delezioni, in omozigosi o eterozigosi composta, di CFHR3/CFHR1 e CFHR1/CFHR4 sono state associate alla presenza di anticorpi anti-CFH [9,10], mentre riarrangiamenti tra CFHR1 e CFH oppure tra CFHR3 e CFH determinano la produzione di proteine ibride non funzionanti. Generalmente, le mutazioni possono interessare un singolo gene ma, nel 12% dei pazienti, è stata descritta la combinazione di due o più mutazioni. Anche nelle forme acquisite (presenza di anticorpi anti-fattore H con conseguente attivazione sistemica del complemento) sembra esserci una predisposizione genetica. In assenza di mutazioni genetiche, riscontrate in circa il 60-70% di SEUa, o di una storia familiare suggestiva di SEUa o di fattori scatenanti, la patologia viene definita idiopatica. La SEUa si presenta come una malattia sistemica, con insorgenza acuta nel 20% dei casi. Il quadro è determinato dall'entità del danno ischemico dei vari organi. Nel 20% circa dei casi si presenta con un interessamento extrarenale, nel 5% una presentazione catastrofica, con coinvolgimento multiorgano (neurologico, cardiaco, gangrena, emorragie polmonari, epatite, pancreatite, emorragie intestinali, rabdomiolisi). La SEUa è associata a un'elevata mortalità nella fase acuta e alla progressione, nel 50-60% dei casi, a insufficienza renale terminale (ESRD). L'attività di ADAMTS13 è tipicamente > 5%; livelli plasmatici normali di C3, C4, e fattori del complemento H, B, I, non escludono la diagnosi di MAT complemento-mediata. La terapia iniziale della SEUa è il *plasma exchange*, pazienti con anticorpi anti fattore H richiedono una terapia immunosoppressiva. L' eculizumab, un anticorpo monoclonale inibitore della frazione C5 del complemento, risulta potenzialmente efficace: il trattamento va iniziato immediatamente quado si sospetta SEUa e va mantenuto per evitare recidive. Il quadro ematologico risponde rapidamente e la funzione renale migliora nel corso dei mesi [11].

MAT metabolismo-mediata

La MAT metabolismo-mediata ha tipicamente esordio in età pediatrica (con un solo caso ad oggi descritto in età adulta) ed è causata da un difetto ereditario del metabolismo della cobalamina (vitamina B12), che determina la formazione di agenti ossidanti, una disfunzione endoteliale, un'aumentata espressione di fattore tissutale e la conseguente attivazione della coagulazione. Tutte queste alterazioni sono responsabili dell'iperattivazione della via alterna della cascata del complemento, con conseguente formazione di trombi occludenti il microcircolo e danno d'organo. I bambini affetti da disturbo del metabolismo della cobalamina presentano diverse anomalie di sviluppo e sequele neurologiche. In circa la metà dei pazienti concomitano malattie renali croniche con ipertensione e proteinuria. Il caso descritto in età adulta presentava anemia emolitica microangiopatica, piastrinopenia, danno renale e ipertensione arteriosa. L'idrossicobalamina somministrata per via parenterale rappresenta il trattamento principale dei neonati, in grado di prevenire la progressione della malattia renale allo stadio terminale e la ricorrenza di MAT.

MAT coagulazione-mediata

Le forme di MAT associate a un'alterazione della coagulazione comprendono quella secondaria alla mutazione della diacilglicerolo chinasi ε (DGKE) e quella secondaria a mutazioni a carico di trombomodulina (THBD) e plasminogeno (PLG). La prima ha un esordio in età precoce, generalmente nel primo anno d'età; è provocata da una mutazione, in omozigosi o eterozigosi composta, del gene che codifica per DGKE (locus 17q22) ed è trasmessa con modalità recessiva a penetranza completa. DGKE, in condizioni fisiologiche, svolge un ruolo anti-trombotico e la perdita della sua funzione nel corso di una MAT determina l'attivazione della proteina chinasi C (PKC). Ciò favorisce l'*up-regulation* di fattori protrombotici (vWF, TF e PAI 1) e la *down-regulation* del recettore del VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), con l'instaurarsi di uno stato pro-trombotico. In questi pazienti, il danno renale è preponderante ed è scarso il beneficio delle infusioni di plasma, associate o meno alla plasmaferesi, con una frequente evoluzione

in insufficienza renale cronica. Il meccanismo eziopatogenetico delle forme con deficit della THBD non è del tutto noto, ma sembra implicare il coinvolgimento sia della cascata coagulativa che di quella del complemento e, per tale motivo, è assimilabile alle forme complemento-mediate, suscettibili al trattamento con anticorpi anti-complemento.

MAT farmaco-mediata

Un quadro di MAT acquisita può essere, inoltre, scatenato dall'assunzione di farmaci sia tramite un meccanismo immuno-mediato sia per il loro effetto tossico, dose-dipendente (Figura 4). La formazione di anticorpi sembra essere responsabile della forma di MAT associata a chinino; essa si manifesta con un quadro di rinite, mialgia, vomito e oligoanuria, che insorge entro 12 ore dall'assunzione del farmaco, in pazienti precedentemente sensibilizzati; l'anemia è, in genere, di grado moderato. Altre forme immuno-mediate sono state descritte in seguito ad esposizione a quetiapina e gemcitabina. Una tossicità dose e tempo-mediata è stata, invece, descritta per i farmaci immunosoppressivi e gli inibitori del VEGF. In una review su 188 trapianti di rene, fu osservata un'incidenza di MAT indotta da ciclosporina (CyA) e tacrolimus (FK) rispettivamente nel 14% e nell'1-5% dei casi. Gli inibitori della calcineurina sembrano agire tramite un danno diretto sull'endotelio, mediato dall'endotelina-1. Gli inibitori di mTOR, talvolta usati allo scopo di evitare l'effetto protrombotico degli inibitori della calcineurina, agiscono come trigger della SEUa tramite l'inibizione del VEGF. L'incidenza di MAT in corso di terapia con mitomicina si aggira intorno al 2-10%, avviene almeno un anno dopo l'inizio del trattamento e presenta un'elevata mortalità (75% a 4 mesi). Il meccanismo patogenetico si basa su un danno diretto all'endotelio. La presenza di anticorpi anti-ADAMTS13 è stata riscontrata in molti casi di MAT associata all'assunzione di agenti antipiastrinici (ticlopidina e clopidogrel); tuttavia, in alcuni casi, è stato descritto anche un possibile meccanismo di danno diretto sull'endotelio da parte di questi farmaci. Forme di PTT, correlate con la presenza di anticorpi anti-ADAMTS13 in circolo, sono state osservate anche nel corso del trattamento con interferon-alfa, mentre non è ancora chiara la patogenesi nei casi di SEUa associata all'utilizzo del farmaco. In letteratura sono riportati, inoltre, casi di SEUa associati a una terapia prolungata con interferon-beta, che sembra agire alterando la cascata del complemento oppure attraverso un danno diretto sull'endotelio; nessuna mutazione genetica è stata identificata in questi casi. È stata descritta la correlazione della MAT con altri farmaci (cisplatino, bleomicina, OKT3, contraccettivi orali e FANS), tuttavia non sempre ne è chiaro il meccanismo patogenetico [9,12].

Microangiopatie Trombotiche secondarie

MAT correlata al trapianto

Trapianto di organi solidi

In pazienti sottoposti a trapianto di rene, polmone, fegato, pancreas e cuore sono stati descritti casi di MAT. Non chiara la patogenesi di queste forme, probabilmente legate a cause multifattoriali come infezioni virali, uso di famarci immunosoppressori come gli inibitori della calcineurina, ischemia-riperfusione, rigetto e altre condizioni che contribuiscano a danno endoteliale. La terapia è di supporto.

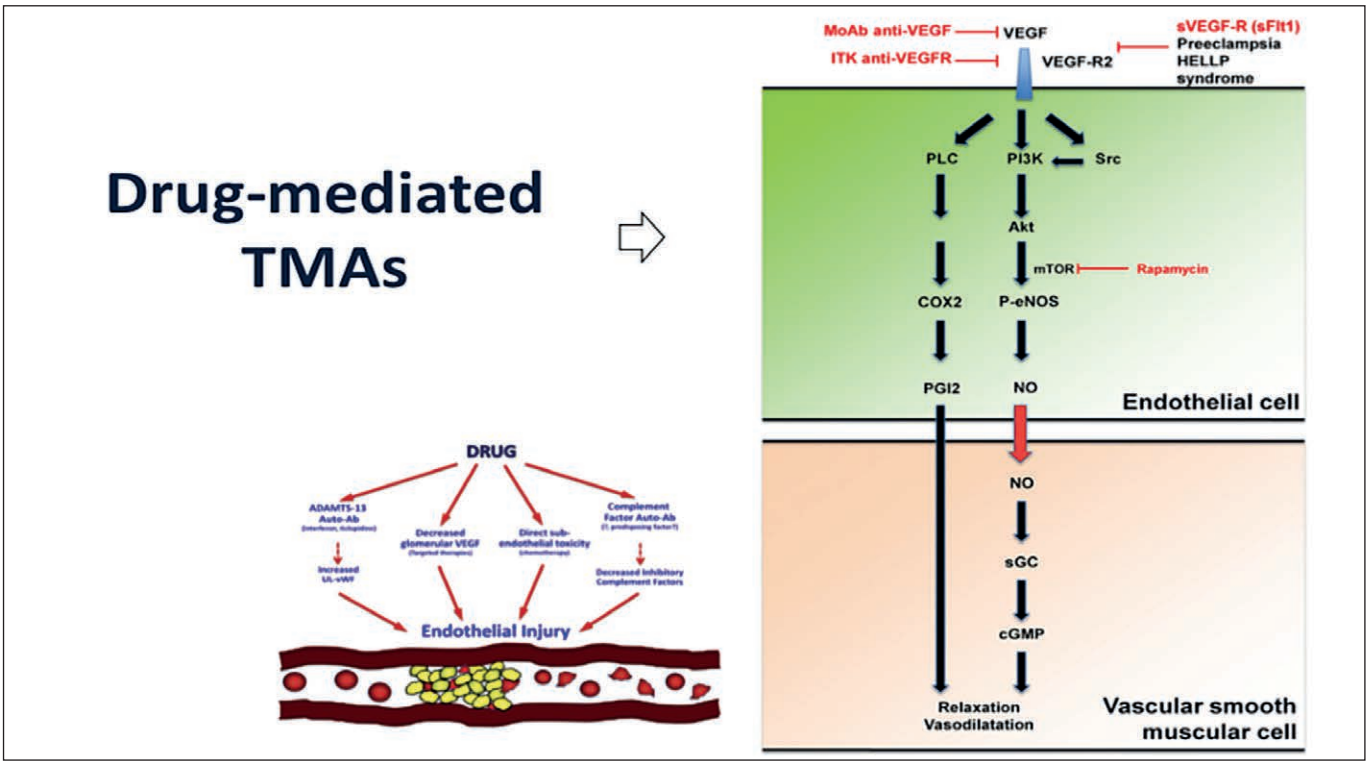


Figura 4 - Fisiologia della Microangiopatia Trombotica (TMA) associata a farmaci (Grange S et al. Nephrologie & Therapeutique 135 (2017) S109-S113).

Trapianto di cellule staminali emopoietiche

In corso di trapianto di cellule staminali ematopoietiche, in particolare il trapianto allogenico, si può verificare MAT (Figura 5). La mortalità di queste forme è elevata. Chemioterapia ad alte dosi, radioterapia, grado di mismatch HLA, somministrazione di inibitori della calcineurina, infezioni sistemiche e malattia da trapianto contro l'ospite sono solo alcuni dei fattori di rischio descritti come correlati alla insorgenza di MAT; anche per queste forme si ipotizza la presenza di predisposizione genetica. Danno endoteliale diretto e successivo rilascio di citochine, livelli di ADAMTS13 nella norma, e disregolazione del complemento caratterizzano la patogenesi della MAT in corso di trapianto di cellule staminali. Quando la MAT si manifesta con sofferenza multiorgano nell'immediato post-trapianto essa risulta fatale. In questi casi di esordio rapido la causa di MAT è stata attribuita principalmente a infezioni gravi da CMV e danno diretto da ciclosporina/tacrolimus. La MAT può comunque insorgere anche oltre 6 mesi dopo il condizionamento, in questi casi la prognosi quoad vitam risulta decisamente migliore, caratterizzata da coinvolgimento renale primario. Non è stata ancora definita una terapia standard per queste forme di MAT. Nei pazienti che assumono ciclosporina o tacrolimus può essere indicato ridurre le dosi o ricorrere ad altri immunosoppressori. Il *plasma exchange* non risulta efficace. Risultati incostanti sono stati descritti con rituximab, vincristina, eculizumab, defibrotide e pravastatina.

MAT correlata a neoplasie maligne

In corso di neoplasie maligne sono stati segnalati casi di MAT. In questi casi la patogenesi è legata sia alla chemioterapia che alla neoplasia stessa. È inoltre ipotizzabile che in corso di neoplasia metastatica si determini la rottura diretta delle emazie circolanti da parte delle cellule tumorali emboliche intravascolari. I meccanismi rimangono poco chiari, come il contributo dell'oncoinfiammazione, l'attivazione della coagulazione, la disregolazione del complemento e l'impatto dei regimi chemioterapici sul danno endoteliale. Glucocorticoidi e anticoagulanti vengono comunemente impiegati per trattare queste forme di MAT.

MAT associata a malattie autoimmuni

La MAT si può verificare in corso di malattia autoimmune. LES, sclerodermia e sindrome catastrofica antifosfolipidica (CAPS) sono le condizioni più frequentemente associate. Per le CAPS, l'incidenza di MAT é del 14% con una mortalità del 37%. Non sono chiari i meccanismi patogenetici, nota l'attivazione del complemento in LES e CAPS. Il trattamento consiste in immunosoppressione, non è stato dimostrata l'utilità di un trattamento aggiuntivo.

MAT associata alla gravidanza

La sindrome HELLP, variante della preeclampsia, è contraddistinta dall'insorgenza di elevati valori di pressione arteriosa (> 160/110 mmHg) dalla ventesima settimana di gestazione, proteinuria, conta piastrinica < 100.000/mmc, marcatori di funzionalità epatica alterati, danno renale, dolore addominale intenso al quadrante superiore destro, edema polmonare, disturbi cerebrali e disturbi visivi. Sono presenti inoltre segni di emolisi microangiopatica con schistociti e notevole incremento di LDH. Circa l'1% di tutte le gravi-

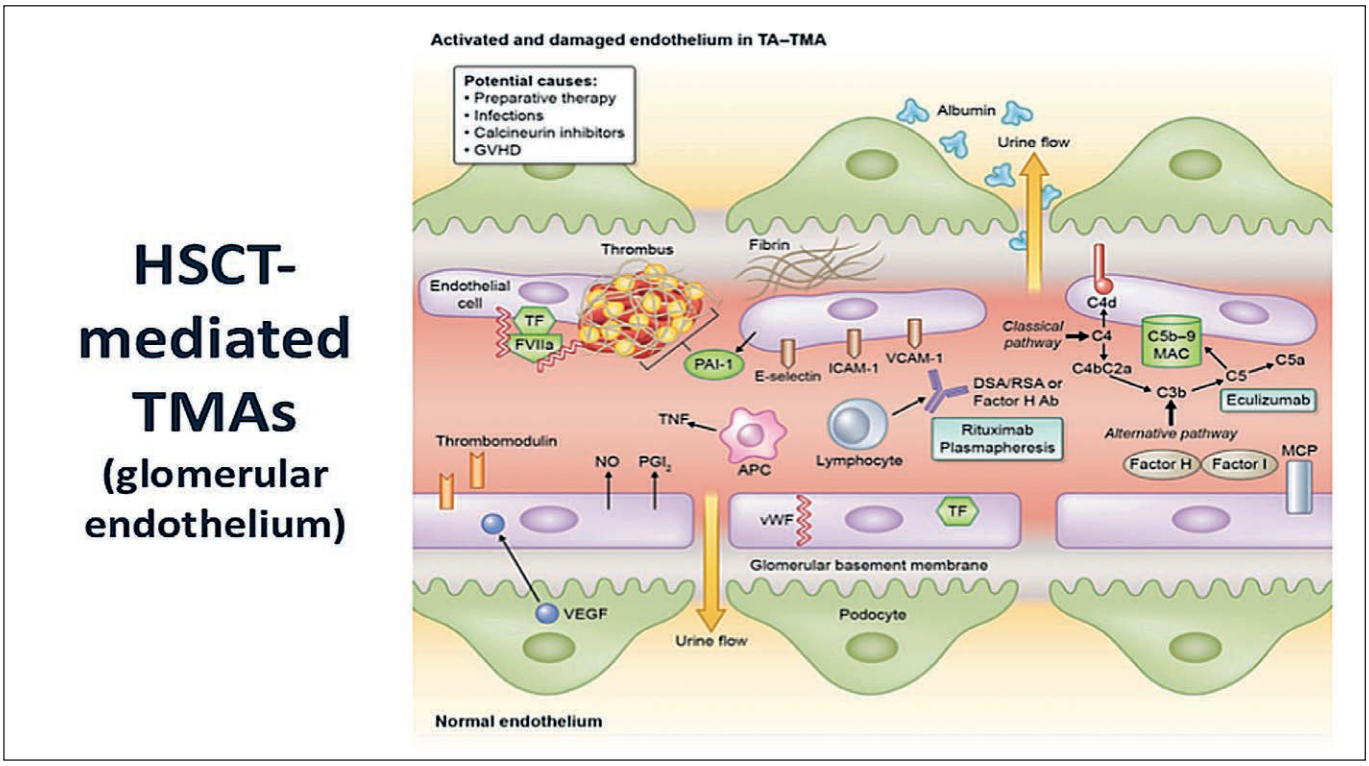


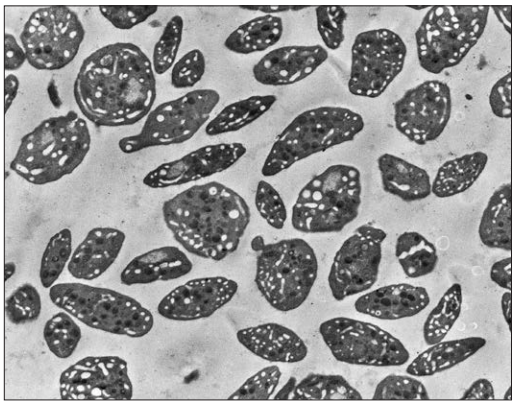
Figura 5 - Fisiologia della TMA trapianto allogenico-associata (Wanchoo R et al. Am J Kidney Dis. 2018;72(6):857-865).

danze può presentare una sindrome HELLP, il 20% di quelle con preeclampsia può complicarsi con MAT, potendo causare morte fetale e materno-fetale per CID, insufficienza renale acuta, emorragia cerebrale, infarto epatico, citopenie fetali. La terapia consiste, come nella preeclampsia, nell'induzione del parto. Di scarsa efficacia il trattamento steroideo e lo scambio plasmatico. Durante la gravidanza l'incidenza della classica PTT, con livelli di ADAMST-13 <5%, risulta molto più elevata (circa 1 su 25.000) rispetto alla popolazione generale con un picco tra la ventesima e la ventiduesima settimana. L'aumento fisiologico del vWf in corso di gravidanza induce un consumo maggiore di ADAMST13, scatenando in donne con predisposizione genetica la MAT. In queste donne il tasso di recidiva alle gravidanze successive supera il 20%.

La terapia resta il *plasma exchange*, l'espletamento del parto non è necessario e il feto non mostrerà alterazioni, se la madre sopravvive. Sono stati descritti casi di SEU atipica scatenata dalla gravidanza: in questi casi la MAT poteva presentarsi fino a 28 settimane dopo il parto. Generalmente causata da difetti genetici del complemento, si presenta con un quadro grave, esitando fino al 75 % dei casi in malattia renale terminale. Il trattamento, efficace, è l'eculizumab, già utilizzato in gravidanza per il trattamento dell'EPN senza evidenza di rischi.

Bibliografia

1. Shatzel JJ, Taylor JA. Syndromes of Thrombotic Microangiopathy. Med Clin North Am. 2017;101(2):395-415.
2. Lemaire M, Frémeaux-Bacchi V, Schaefer F, et al. Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome. Nat Genet. 2013;45(5):531-6.
3. Scully M, Cataland S, Coppo P, et al. International Working Group for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. J Thromb Haemost. 2017;15(2):312-322.
4. Shatzel JJ, Taylor JA. Syndromes of thrombotic microangiopathy. Med Clin North Am. 2017;101(2):395-415.
5. Li A, Khalighi PR, Wu Q, et al. External validation of the PLASMIC score: a clinical prediction tool for thrombotic thrombocytopenic purpura diagnosis and treatment. J Thromb Haemost. 2018;16(1):164-169.
6. Scully M, Goodship T. How I treat thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical haemolytic uraemic syndrome. Br J Haematol. 2014;164(6):759-66.
7. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. N Engl J Med. 2014;371(7):654-66.
8. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, et al. HERCULES Investigators. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. N Engl J Med. 2019;380(4):335-346.
9. Abdallah E, Al-Helal B, Al-Rashidi A, et al. ANCA negative pulmonary renal syndrome with pathologic findings of thrombotic microangiopathy. Arab J Nephrol Transplant. 2013;6(1):31-5.
10. Cataland SR, Wu HM. Diagnosis and management of complement mediated thrombotic microangiopathies. Blood Rev. 2014;28(2):67-74.
11. Brocklebank V, Wood KM, Kavanagh D. Thrombotic Microangiopathy and the Kidney. Clin J Am Soc Nephrol. 2018;13(2):300-317.
12. Azoulay E, Knoebl P, Garnacho-Montero J, et al. Expert Statements on the Standard of Care in Critically Ill Adult Patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. Chest. 2017;152(2):424-434.



Sangue periferico: Piastrine al ME a trasmissione (Archivio di G. Lambertenghi Deliliers).

Parole Chiave

Microangiopatie trombotiche, porpora trombotica trombocitopenica, sindrome emolitico-uremica, ADAMTS-13, caplacizumab

Indirizzi per la corrispondenza

Sergio Siragusa
Università degli studi di Palermo
Dipartimento PROMISE e UOC Ematologia
AOUP "P. Giaccone", Via del Vespro 1 - 90127 Palermo
email: sergio.siragusa@unipa.it

Trombosi catetere-correlate



Lisa Pieri e Giancarlo Castaman

SODc Malattie Emorragiche e della Coagulazione, Dipartimento di Oncologia e Chirurgia ad indirizzo robotico, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze

Introduzione

La presenza di un catetere endovascolare è una delle cause più frequenti di trombosi iatrogena, considerando la sempre maggior diffusione dell'utilizzo di cateteri venosi per garantire un accesso vascolare prontamente disponibile e sicuro nei pazienti sia ospedalizzati che sottoposti a terapie prolungate in ambito ambulatoriale o di day hospital.

La disponibilità di tale dispositivo facilita la gestione delle terapie sia da parte degli operatori sanitari che a domicilio da parte del paziente stesso, spesso affetto da patologie che a loro volta conferiscono un rischio trombotico intrinseco.

La prevenzione della trombosi è pertanto fondamentale per il mantenimento a lungo termine dei cateteri, mantenendo la tempistica di cicli di chemioterapia e nel contempo garantendo la costanza della terapia supportiva. Una volta formatasi, il trattamento della trombosi è invece una sfida e un obiettivo fondamentale per evitare complicanze peggiori come l'embolizzazione.

Questo articolo ha lo scopo di fare il punto sull'incidenza del problema delle trombosi correlate a catetere venoso nelle neoplasie ematologiche, delle condizioni predisponenti, della prevenzione e del trattamento nell'adulto e nel bambino.

Cateteri venosi

I cateteri venosi si distinguono in periferici e centrali.

Il catetere venoso periferico è rappresentato da un presidio per l'incannulamento di una vena periferica per un periodo di tempo medio-breve. Diversamente dai cateteri venosi centrali, la punta rimane all'interno di una vena periferica e non raggiunge l'atrio cardiaco o i grossi vasi.

Esempi di cateteri venosi periferici sono l'agocannula e il Midline. Mentre l'agocannula può essere mantenuta in sede per pochi giorni, il Midline consente una permanenza superiore ai 6 giorni, fino a un massimo di tre mesi.

Poiché i cateteri venosi periferici non sono indicati per farmaci irritanti per l'endotelio, il loro impiego in oncoematologia è molto limitato, e non verranno quindi ulteriormente trattati in questo capitolo, che si focalizzerà soltanto sui cateteri venosi centrali.

Il catetere venoso centrale (CVC) consiste in un dispositivo endovascolare la cui punta raggiunge il terzo prossimale della vena cava superiore, l'atrio sinistro oppure la vena cava inferiore. Il CVC può essere inserito attraverso una vena centrale prossimale, cioè la vena giugulare interna, succlavia o femorale (centrally inserted central catheter, CICC), oppure attraverso una vena periferica come la cefalica, basilica o brachiale (peripherally inserted central catheter, PICC).

Le indicazioni per l'inserimento di un CVC includono la somministrazione di farmaci potenzialmente lesivi in caso di stravaso, come i chemioterapici, ma anche terapie prolungate e/o con importanti volumi, l'accesso per circuiti extracorporei, monitoraggi e interventi emodinamici.

La scelta di quale tipo di catetere utilizzare dipende quindi dall'indicazione, dalle caratteristiche del catetere stesso e del paziente (Tabella 1).

Tipologia		Caratteristiche	Durata attesa
PICC		Il CVC protrude direttamente dal sito di accesso vascolare; richiede accesso venoso periferico adeguato	Da settimane a mesi
CICC	Non tunnellizzato	Il CVC protrude direttamente dal sito di accesso vascolare	Da alcuni giorni a 3 settimane
	Tunnellizzato (es. Hickmann, Groshong, Broviac)	Emerge dalla cute dopo una parte di percorso sottocutaneo	Da mesi a anni
	Totalmente impiantabile (es. Port-a-Cath)	Intero decorso e reservoir sottocutaneo; necessita di ago rimovibile per accedere alla camera.	Da mesi a anni

***Tabella 1** - Caratteristiche dei diversi tipi di CVC*

I CICC si distinguono a loro volta in esterni tunnellizzati, che cioè compiono un tragitto sottocutaneo prima di introdursi nella vena, non tunnellizzati, e completamente impiantati sottocute con reservoir [1,2].

Epidemiologia

La trombosi catetere-correlata (TCC) è definita come un evento tromboembolico associato alla presenza di un CVC, e ne è, insieme all'infezione, la complicanza più frequente e più rilevante.
Molti studi hanno valutato l'incidenza della TCC, riscontrando differenze in base alla popolazione studiata, fattori di rischio valutati e metodologia di studio.
Nella popolazione adulta si stima che il 16-18% dei pazienti con CVC sviluppi una trombosi su catetere, valutata con ecografia o venografia. Tale percentuale si è ridotta notevolmente negli anni grazie al miglioramento dei materiali e delle tecniche di inserimento. Tuttavia, soltanto l'1-5% dei pazienti sviluppa una TCC sintomatica [3]. Le TCC rappresentano il 70% delle trombosi a carico dell'arto superiore, e sono responsabili del 10% dei casi di embolia polmonare [4].
Nel bambino la presenza di un CVC rappresenta la causa del 50-80% delle trombosi venose profonde. L'incidenza di tromboembolismo venoso (VTE) nella popolazione pediatrica è un evento considerato raro, ma studi recenti hanno evidenziato un incremento dell'incidenza dal 70% al 200% negli ultimi due decenni [5-7]. L'incidenza del VTE correlato a CVC è molto variabile nei vari studi, essendo compreso fra il 2 e l'81%. Un recente lavoro su una popolazione pediatrica affetta da varie patologie stima un'incidenza del 5,9% [8].
Nella popolazione con patologie neoplastiche, indipendentemente dalla presenza o meno di un CVC, il rischio di VTE è aumentato di 4,1 volte, che può aumentare fino a 6,5 volte con la somministrazione di chemioterapia [9,10]. Sebbene molte neoplasie ematologiche siano associate anche ad un consistente rischio emorragico, soprattutto per le prolungate piastrinopenie, esse non sono esenti dal rischio di VTE. Da una metanalisi di lavori pubblicati fra il 1998 e il 2006 su pazienti con neoplasie ematologiche, è emerso che le TCC asintomatiche erano presenti nel 1,5-33,1% dei casi, mentre quelle sintomatiche nel 1,2-13%, con una tendenza a una maggior incidenza nelle casistiche più vecchie che rispecchia il miglioramento dei materiali e dei metodi di inserimento [11].
Korana et al hanno stimato che il rischio di VTE in pazienti con linfoma non Hodgkin sia del 4,8%, del 4,6% nel linfoma di Hodgkin, del 5,0% nel mieloma e del 4,2% nelle leucemie acute [12]. In uno studio condotto con ecocolordoppler seriali del vaso in cui era inserito il CVC in 105 pazienti con neoplasie ematologiche, di cui 66% leucemie, 10% mieloma e 9% linfoma non Hodgkin, il 16% dei pazienti ha sviluppato una trombosi subclinica e il 12,4% una trombosi clinicamente manifesta. Nel complesso, quindi, oltre un quarto dei pazienti studiati ha sviluppato una trombosi peri-catetere. Tutti i pazienti arruolati venivano trattati con chemioterapia intensiva o trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) [13].
La popolazione di pazienti sottoposta a HSCT è caratterizzata dalla presenza di CVC in modo omogeneo, ed è quindi potenzialmente a rischio di TCC.
In uno studio condotto su 589 pazienti sottoposti a HSCT, l'incidenza di TCC sintomatica è stata del 2,4% nei trapianti autologhi e del 2,6% nei trapianti allogenici. Va tenuto in considerazione che i pazienti sottoposti a trapianto allogenico effettuavano una profilassi con eparina a basso peso molecolare per la profilassi della malattia veno-occlusiva [14]. Un altro studio che ha arruolato 1514 pazienti sottoposti ad autotropianto o allotrapianto, in assenza di profilassi farmacologica per malattia veno-occlusiva, ha riportato una incidenza di TCC del 3,6% [15], una percentuale simile a quella riportata in precedenza [16]. Tuttavia nessun caso di TCC ha portato a morte, mentre risulta molto maggiore la percentuale di sanguinamenti (15,2%), di cui alcuni fatali.

Patogenesi

La triade di Virchow è costituita da danno endoteliale, stasi del flusso ematico e ipercoagulabilità del sangue. La funzione dell'endotelio in condizioni di riposo è quella di inibire l'aggregazione piastrinica e l'attivazione della coagulazione evitando così la formazione di trombina. L'inserimento di un catetere crea necessariamente un danno endoteliale, la cui entità può variare in base alla metodica di inserimento del catetere e alla difficoltà della manovra. La deposizione di fibrina lungo la superficie del catetere e la successiva colonizzazione da parte di cellule muscolari lisce e cellule endoteliali iniziano dopo poche ore dall'inserimento. Questa guaina peri-catetere si estende su tutta la lunghezza a partire dal punto di inserzione.
Inoltre la presenza di un catetere all'interno di un vaso rallenta il flusso ematico fino al 60%, e può rendere il flusso ematico non più laminare. Questo favorisce l'ulteriore adesione cellulare sia al catetere che alla parete endoteliale, che può venire ulteriormente lesionata dai movimenti del catetere all'interno del vaso [17]. Sulla superficie del catetere e sulle cellule ad esso adese si depositano proteine, fra cui albumina e fibrinogeno, che a loro volta legano il fattore di von Willebrand e la fibronectina, con conseguente adesione piastrinica [18]. Il catetere stesso costituisce inoltre una superficie estranea che può funzionare da attivatore della fase di contatto del sistema coagulativo, e/o superficie di adesione di batteri a loro volta attivatori della coagulazione oltre che causa di infezione del CVC. Spesso contribuisce allo stato di ipercoagulabilità del sangue anche la patologia di base che ha reso necessario l'inserimento del CVC, soprattutto laddove si tratti di neoplasie o stati infettivi.
Le trombosi su CVC possono essere di tre tipi (Figura 1) [3]:

- depositi di fibrina lungo l'asse del catetere ("manica di fibrina").
- trombo in corrispondenza del lume che ne provoca l'occlusione. Talvolta la trombosi del lume può creare un meccanismo a valvola che permette il passaggio di liquidi in infusione ma non in aspirazione.
- occlusione completa o parziale del lume del vaso che risulta in una trombosi sintomatica.

La TCC ha come possibili complicanze l'embolia polmonare, le trombosi venose profonde ricorrenti, sindrome post-trombotica e sepsi.

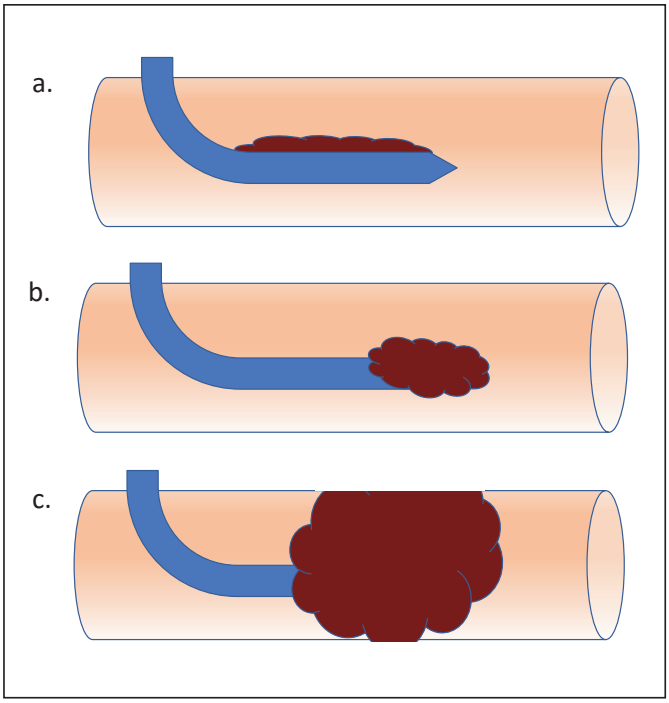


Figura 1 - Le trombosi su CVC

Fattori di rischio

In una ampia coorte di pazienti affetti da neoplasia valutata prospetticamente, i fattori di rischio per lo sviluppo di una trombosi venosa profonda correlata al CVC includevano più di un tentativo di inserimento (OR 5.5; 95% CI, 1.2-24.6), un precedente inserimento di CVC (OR 3.8; 95% CI, 1.4-10.4), il posizionamento sul lato sinistro (OR 3.5; 95% CI, 1.6-7.5), la sede della punta in vena cava superiore piuttosto che in atrio destro (OR 2.7; 95% CI, 1.1-6.6), e il port in sede brachiale rispetto a quella toracica (OR 8.1; 95% CI, 3.5-19.1).

Anche il tipo di chemioterapia antineoplastica somministrata attraverso il port può influenzare il rischio di TVP [19].

Schematicamente possiamo suddividere i fattori di rischio per TCC in fattori correlati al catetere e al suo inserimento e in fattori correlati al paziente (Tabella 2).

Tipologia di catetere

L'uso del PICC si è diffuso per una serie di vantaggi fra cui la facilità di inserimento e rimozione anche al letto del paziente. Il PICC permette di ridurre la frequenza di complicanze potenzialmente gravi quali il pneumotorace e la puntura arteriosa, ed è associato ad una maggior probabilità di inserimento corretto al primo tentativo [20].

Tuttavia è associato ad un rischio trombotico 2,6 volte superiore rispetto ai CVC [21]. Questo può essere dovuto alla maggiore lunghezza, al maggiore rapporto fra diametro del catetere e della vena, e alla maggiore mobilità che favorisce il danno endoteliale.

Una metanalisi ha rilevato una maggior frequenza di tromboflebiti con PICC rispetto ai CVC (OR 5.82; 95% CI, 2.37-14.2), di malposizionamento (OR 3.76; 95% CI, 1.75-8.07), di disfunzione (OR 6.02; 95% CI, 1.10-32.9), ma non di infezioni catetere-correlate [22].

Anche in pazienti con neoplasie ematologiche o che sono stati sottoposti a HSCT, la TCC, valutata considerando solo le forme sintomatiche e confermate ecograficamente, è una complicanza frequente, identificata nel 3,1-10,9% dei pazienti a seconda del tipo di PICC utilizzato. Nella stessa casistica, la percentuale di pazienti che hanno sviluppato l'occlusione completa del PICC è del 13,66-44,33%, occlusione solo in aspirazione del 6,83-28,33%, sposta-

Fattori correlati al catetere e al suo inserimento	Fattori correlati al paziente o alla terapia
PICCs > CICC non impiantabili > ports completamente impiantabili	Cancro, soprattutto se metastatico
Sito di accesso: femorale > giugulare > succlavio Per PICC: vena cefalica > brachiale/basilica	Chemioterapia
Diametro del catetere: 6 F (diametro esterno 2 mm) > 5 F > 4 F (diametro esterno 1,35 mm); multilume > lume singolo	Uso di fattori stimolanti l'eritropoiesi
Diametro del catetere in proporzione a quello della vena	Radioterapia del torace
Sede della punta del CVC: parte prossimale della vena cava superiore > ultimo terzo della vena cava superiore > atrio destro	Precedente inserimento di CVC
Tempo dall'inserimento: primi 10 giorni > dopo i primi 10 giorni	Precedente TCC
	Ricovero in terapia intensiva
	Infezione sistemica o del CVC
	Trombofilia ereditaria (es. Mutazione fattore V Leiden)
	Ipercoagulabilità acquisita (es. piastrinopenia da eparina, stimolazione ovarica)

Tabella 2 - Fattori di rischio per trombosi correlata al catetere [17, modificata].

mento del PICC 8,33-20,2%.In analisi multivariata sono risultati fattori a minor rischio di complicanze il HSCT rispetto alle altre terapie e il sesso maschile, dati che possono essere giustificati dalla maggior stabilità clinica del paziente che arriva a HSCT e dal maggior diametro delle vene nei pazienti di sesso maschile [23].

Sito di inserzione

La sede a maggior rischio trombotico è la vena femorale. Per i cateteri tunnellizzati invece il sito di inserzione a maggior rischio per TCC è la vena succlavia (OR, 2.16; 95% CI, 1.07-4.34). Vari studi hanno dimostrato che l'inserimento di un CVC sul lato sinistro aumenta il rischio di trombosi rispetto al lato destro, anche se dati contrastanti arrivano da alcune metanalisi. La possibile spiegazione potrebbe risiedere nell'anatomia del sistema venoso della parte superiore del corpo [2,24].

Rapporto fra diametro del catetere e della vena

Uno studio prospettico nell'adulto ha identificato il valore del 45% come quello con maggior sensibilità e specificità per ridurre la frequenza di VTE [25].

Sede della punta del catetere

La posizione ideale della punta del catetere è la giunzione fra la vena cava superiore e l'atrio destro. In questa sede troviamo infatti un vaso di ampie dimensioni e un flusso elevato, caratteristiche utili a ridurre il rischio di trombosi, ed è sufficientemente distante da aree potenzialmente aritmogene dell'atrio destro [26]. I pazienti con apice del CVC al di sopra della parte prossimale della vena cava superiore hanno un rischio 7 volte maggiore di sviluppare TCC rispetto a quelli con apice in vena cava superiore in prossimità dell'atrio [27].

Patologia di base e comorbidità

Sono stati dimostrati essere fattori di rischio per TCC la patologia neoplastica, soprattutto per tumori solidi metastatizzati, la storia di pregresse trombosi venose e le infezioni, sia sistemiche che correlate al catetere [17]. Nel campo delle leucemie il rischio trombotico, pur presente, è generalmente minore per l'importante piastrinopenia. Situazioni particolari che aumentano il rischio trombotico sono l'utilizzo di asparaginasi nella leucemia linfoblastica acuta e di inibitori delle tirosino chinasi (in particolare il ponatinib) nella leucemia mieloide cronica, la leucemia promielocitica. I linfomi possono contribuire con la compressione ab estrinseco dei vasi da parte della massa tumorale, oltre che con altri fattori il cui ruolo non è ancora completamente definito come l'istotipo più aggressivo e la terapia effettuata. La terapia immunomodulante ha invece un ruolo nel rischio trombotico nel mieloma multiplo dovuto al loro effetto di incremento del fattore VIII e fattore di von Willebrand e di induzione di resistenza alla proteina C e riduzione della trombomodulina sierica. Infine, il trapianto di CSE sia autologo che allogenico espone ad un rischio trombotico nonostante il periodo di piastrinopenia [28].

Uso di fattori stimolanti l'eritropoiesi (ESA)

L'utilizzo di ESA è associato ad un aumentato rischio di ictus ed eventi trombotici arteriosi e venosi in pazienti con insufficienza renale [29]. In pazienti con mielofibrosi trattati con ESA, la frequenza di trombosi venose era di 0.80 per 100 pazienti/anno. Nei pazienti affetti da mielodisplasia gli ESA non aumentano il rischio di TVP, mentre il rischio è maggiore nei pazienti con mieloma multiplo [30,31]. Tuttavia mancano dati specifici sul rischio di TCC.

Trombofilia ereditaria

Una revisione di 10 studi per un totale di 1000 pazienti oncologici con CVC ha stimato che la presenza di mutazione del fattore V Leiden o del gene della protrombina sono associati ad un rischio quattro volte superiore di sviluppare TCC [OR 4.6 (95% CI: 2.6-8.1) e 4.9 (95% CI: 1.7-14.3), rispettivamente]. Lo studio non ha valutato altri fattori trombofilici né la coesistenza di fattore V Leiden e mutazione della protrombina. Otto studi su 10 includevano pazienti con neoplasia ematologica trattati o meno con asparaginasi o trapianto di CSE [32]. Anche in assenza di CVC, la presenza di uno stato trombofilico aumenta comunque il rischio di recidiva di trombosi in sedi anomale quali i vasi venosi degli arti superiori [33].

Diagnosi

Una TCC può essere asintomatica oppure presentarsi come malfunzionamento del catetere o dare dei segni clinici.

Se l'occlusione è parziale ed in prossimità dell'apice, l'apposizione trombotica può creare un meccanismo a valvola che impedisce l'aspirazione del sangue ma consente l'infusione.

Se l'occlusione è completa sarà impossibile sia l'aspirazione che l'infusione.

Sintomi clinici compaiono quando il trombo si estende fino alla parete del vaso, che viene occluso almeno parzialmente, e saranno tanto più importanti quanto maggiore è il grado di occlusione.

Un trombo che restringe solo parzialmente il lume del vaso può ancora essere asintomatico, oppure manifestarsi con edema e indolenzimento dell'arto.

Se il catetere è posizionato in una vena superficiale, possono essere presenti sintomi di flebite con arrossamento cutaneo, calore e indurimento del decorso della vena.

Se la trombosi si estende alla vena cava superiore, comparirà edema del volto e del collo, cefalea e talvolta formazione di rilievo di circoli collaterali superficiali a livello della parte superiore del tronco.

Possono associarsi sintomi dovuti a fenomeni di embolizzazione, che per la sede consisteranno sostanzialmente in embolie polmonari. Uno studio da registro su 11564 pazienti ha riportato una frequenza di embolia polmonare dell'8% sui casi di TVP delle estremità superiori [2,34].

Quando si sospetta un TCC, l'esame diagnostico di scelta è l'ecodoppler del vaso coinvolto. Tale tecnica è non invasiva, a basso costo e può essere eseguita anche al letto del paziente. Permette di valutare i vasi venosi anatomicamente accessibili quali la vena giugulare, ascellare e succlavia distale.

Il criterio diagnostico maggiore per la trombosi del vaso è la caratteristica di non compressibilità. La sensibilità e specificità sono del

91% e 93% rispettivamente [2,35].
La venografia con mezzo di contrasto è stato il gold standard diagnostico prima dell'introduzione dell'ecodoppler, che lo ha attualmente sostituito.
Nel caso di trombosi di vasi più profondi, come la vena cava superiore, sarà necessario avvalersi della TC o della risonanza magnetica con mezzo di contrasto.
L'incidenza di trombosi asintomatica può essere molto sottostimata nel caso in cui l'ecodoppler venga eseguito soltanto nel caso di malfunzionamento del catetere o della comparsa di sintomi. Effettuando un monitoraggio seriale durante la permanenza del catetere e/o prima della rimozione, l'incidenza di TCC può aumentare fino al 70% almeno nei pazienti portatori di PICC [36]. Tuttavia, vista l'elevata frequenza delle TCC asintomatiche e la mancanza di dati sul reale beneficio di trattare questo tipo di trombosi, non vi è indicazione a effettuare uno screening in pazienti asintomatici o con sintomi minori [17].

Prevenzione

La profilassi anticoagulante farmacologica non è raccomandata per la prevenzione della TCC (grado di evidenza 1A) [37]. Una recente metanalisi su 3420 pazienti affetti da neoplasia ha riportato un moderato vantaggio nella profilassi con eparina a basso peso molecolare (EBPM) rispetto a nessuna profilassi (RR 0.43, 95% CI, 0.22-0.81), senza un significativo rischio emorragico [38]. Tuttavia, nonostante una tendenza positiva, nessuno studio clinico randomizzato ha dimostrato un chiaro vantaggio nel prevenire TCC sintomatiche. Sono state valutate varie formulazioni di EBPM (deltaparina, enoxaparina, nadroparina), confrontate sia con placebo che con nessuna profilassi. In nessuno studio è emerso un maggior rischio di sanguinamento. Vari studi hanno valutato inoltre la possibilità di utilizzare warfarin nella profilassi delle TCC, sia a dose fissa sia con target di INR fra 1,5 e 2. Nonostante alcuni risultati contrastanti, da nessuna metanalisi è emerso un vantaggio nella prevenzione di TCC sintomatiche. Nessuno studio ha dimostrato la superiorità di warfarin o EBPM [39].
Altri fattori vanno tenuti in considerazione ai fini della prevenzione della TCC: è preferibile optare per un catetere inserito in una vena centrale piuttosto che periferica, poiché il rischio di VTE è minore (OR 0.45, 95% CI, 0.32-0.62) [40]. Inoltre è preferibile inserire il CVC sul lato destro, in vena giugulare con l'apice del catetere alla giunzione fra la vena cava superiore e l'atrio destro (grado di evidenza 1B) [37].

Terapia

Una volta dimostrata la presenza di una trombosi del catetere si aprono diversi quesiti sulla gestione. La presenza stessa del CVC è un fattore che favorisce la persistenza del trombo, ma la sua rimozione potrebbe favorire una embolizzazione. Inoltre la presenza di un accesso venoso centrale è spesso necessaria per la prosecuzione delle cure, e sarebbe pertanto necessario impiantarne un altro. Tuttavia la trombosi di un CVC è un fattore di rischio per una recidiva, che può avvenire anche su un nuovo impianto. Una possibile strategia sarebbe pertanto quella di iniziare una terapia anticoagulante, se il rischio emorragico del paziente lo permette, per cercare di risolvere la trombosi o almeno di ridurne la gravità mantenendo in uso il CVC finché necessario.
Per l'elevato rischio di ricorrenza, la terapia anticoagulante è indicata per un minimo di tre mesi o finché il CVC rimane in sede, utilizzando EBPM [37].
Quattro studi hanno valutato l'uso di EBPM associata a warfarin in pazienti con TCC e cancro:

- il primo [41] includeva circa un terzo di pazienti con TCC e due terzi di pazienti con trombosi venosa degli arti superiori associata a cancro. I pazienti venivano trattati con deltaparina 200 U/kg/die per almeno cinque giorni, associata a warfarin con INR target 2.0-3.0 per 12 settimane. Il 2,2% dei pazienti ha avuto una recidiva, e la stessa percentuale ha avuto un sanguinamento maggiore. Nessun paziente ha sviluppato una embolia polmonare.
- il secondo studio [42] mirava a valutare il mantenimento in sede del CVC dopo TCC, associando trattamento con EBPM+warfarin secondo lo schema precedente per tre mesi. Tale studio escludeva pazienti con piastrinopenia (conta piastrinica <100x10^9/L). Il 57% dei pazienti manteneva il CVC funzionante a 3 mesi, mentre il 47% è andato incontro a rimozione. Tuttavia nessuna delle rimozioni è avvenuta per malfunzionamento del CVC o estensione della trombosi, ma prevalentemente per termine della chemioterapia o infezione. Non si sono avute ricorrenze trombotiche, ma il 4,7% di eventi emorragici maggiori. Gli Autori concludono quindi che tale approccio permette di mantenere il CVC in sede evitando la rimozione precoce.
- il terzo studio [43], retrospettivo, ha valutato l'incidenza e il trattamento di TCC sintomatiche associate a PICC in pazienti con neoplasie ematologiche. Una TVP associata al PICC è stata documentata nel 17% di pazienti con linfoma di Hodgkin, nel 15% di pazienti affetti da leucemia linfoblastica acuta, nel 9% di casi con mieloma multiplo, nell'8% di casi con leucemia mieloide acuta, nel 5% di linfomi non Hodgkin e nel 4% dei pazienti con leucemia mieloide cronica. I pazienti presentavano una conta piastrinica con valori mediani ridotti, pari a 80x10^3/µL (10-970x10^3/µL). Tali eventi trombotici sono stati gestiti con la rimozione del PICC nel 71% dei casi, con procedure interventistiche con trombectomia, trombolisi o angioplastica nel 13% dei casi, e con terapia anticoagulante della durata di tre mesi con eparina (nel 76% dei casi) o con warfarin (nel 24% dei casi). La terapia anticoagulante orale è stata sostituita con terapia con EBPM nel periodo di piastrinopenia associata al ciclo chemioterapico. Non sono stati riportati casi di embolia polmonare né sanguinamenti.

Posizionando lo stesso tipo di catetere in vena giugulare piuttosto che in un vaso periferico, gli autori hanno osservato una netta riduzione degli eventi trombotici (0,4%).
Un altro recente studio retrospettivo [44] ha valutato la terapia anticoagulante per TCC associata a PICC in pazienti con neoplasie ematologiche, suddividendo i pazienti in tre gruppi sulla base della

conta piastrinica: gruppo 1 con conta piastrinica ≥50×10^9/L; gruppo 2 con conta piastrinica <50×10^9/L e ≥30×10^9/L; gruppo 3 con conta piastrinica <30×10^9/L. Il 78% dei pazienti era affetto da leucemia acuta, il 18% da linfoma e il 2% da mieloma multiplo e sindrome mielodisplastica. I pazienti del gruppo 1 hanno ricevuto terapia anticoagulante con EBMP a dosaggio terapeutico o fondaparinux 7.5 mg/die. I pazienti del gruppo 2 EBPM a dosaggio ridotto del 50% o fondaparinux 5 mg/die. I pazienti del gruppo 3 nessun trattamento finché la conta piastrinica non ha raggiunto valori ≥ 30×10^9/L oppure EBMP a dosaggio ridotto dopo trasfusione piastrinica. La terapia anticoagulante è stata protratta fino a risoluzione della trombosi, per un totale di circa 50 giorni; i PICC non sono stati rimossi per la presenza di TVP. Sono stati riportati soltanto due eventi emorragici attribuibili agli effetti della chemioterapia in corso (cistiti emorragiche), e due trombosi in altra sede (vena poplitea).
In conclusione non ci sono evidenze che dimostrino un vantaggio nella riduzione della mortalità in pazienti affetti da neoplasia con TCC né con l'utilizzo di EBPM né con warfarin. Nessuno dei due farmaci si è dimostrato superiore all'altro. In questi pazienti deve quindi essere sempre valutato caso per caso il rapporto rischio/beneficio fra la riduzione delle possibili complicanze tromboemboliche e il rischio emorragico della terapia anticoagulante [38].

Terapia anticoagulante e piastrinopenia

Recentemente il *Working Party on Thrombosis and Haemostasis* del Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) ha proposto delle raccomandazioni sulla gestione della terapia anticoagulante in pazienti con piastrinopenia in corso di neoplasia e trombosi basate su un consensus di esperti [45]. Tali raccomandazioni sono valide anche per le TCC, e sono riassunte nella Tabella 3: viene consigliato l'utilizzo di dosaggi terapeutici di EBPM per conta piastrinica ≥50<100×10^9/L e la sospensione della terapia anticoagulante per conta piastrinica <30×10^9/L, sia per TCC acute che non acute. Per valori piastrinici compresi fra 30 e 50x10^9/L non è stato raggiunto alcun consenso fra gli esperti. In particolare, non c'è stato consenso sull'utilizzo di trasfusioni piastriniche per la somministrazione di EBPM. In pazienti con TCC e piastrinopenia è quanto mai necessario uno stretto monitoraggio della conta piastrinica, in quanto una sua variazione può rendere necessario un diverso approccio terapeutico.

Disostruzione del CVC

Nel caso in cui la trombosi del CVC si manifesti con l'occlusione del catetere, è possibile tentare una trombolisi locale utilizzando l'attivatore tissutale del plasminogeno ricombinante (rt-PA) oppure l'urochinasi.
Il rt-PA presenta una elevata specificità per la fibrina e una breve emivita sistemica (5 minuti), che lo rende relativamente sicuro anche in pazienti ad elevato rischio emorragico. La sua azione consiste nel convertire il plasminogeno in plasmina a contatto con i depositi di fibrina, promuovendo la trombolisi [46]. La dose raccomandata è di 2 mg, con permanenza nel lume del CVC per 30-120 minuti, fino ad un massimo di due dosi [47]. Il rt-PA è stato utilizzato anche nella popolazione pediatrica, con dosaggi di massimo due dosi da 1 mg per bambini con peso <30 Kg. Il farmaco è risultato ben tollerato, con episodi di sanguinamento minore cutaneo e gastrointestinale. Il recupero della pervietà del CVC è stato ottenuto nel 71-96% dei casi.
L'urochinasi è un attivatore del plasminogeno che converte il plasminogeno in plasmina ed ha una emivita di circa 12 minuti. Come effetti collaterali sono state riportate reazioni allergiche, febbre, brividi ed eventi emorragici minori [48]. Il trattamento è efficace nel 89-98% dei pazienti. La Società Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica raccomanda la instillazione endoluminale, in quantità tale da riempire il CVC, di una soluzione di urochinasi alla dose di 5000 unità/ml o di rt-PA 1mg/ml da lasciare in sede per 15-60 minuti (grado di evidenza IIB). In caso di occlusione totale o parziale non risolta dalla precedente procedura, in assenza di trombosi, suggerisce l'infusione sistemica di urochinasi alla dose di 1000 U/kg/ora per 3 ore ripetibile più volte per un massimo di 12 ore o 200 U/kg/ora fino a 24 ore (grado di evidenza IIB) [49].

Sintesi delle indicazioni

Il primo quesito da porsi al momento dell'evento trombosi pericatetere è se il dispositivo sia ancora necessario per la gestione clinica del paziente, oppure se possa essere rimosso. La permanenza del catetere è giustificata nel caso sia funzionante, non infetto e nella corretta posizione, sotto stretto controllo medico [49].
Se il paziente necessita ancora di un accesso venoso centrale, è utile tentare di ridurre le apposizioni trombotiche attraverso la terapia eparinica a dose terapeutica (90-100 U/kg due volte al giorno, se non controindicato), che dovrà essere protratta preferibilmente per almeno tre mesi, con possibilità di prolungarla ulteriormente fino a che non sarà possibile rimuovere il catetere. Oltre i 3 mesi, è possibile sostituire l'EBPM con warfarin con un INR target fra 2 e 3. Nel caso sia necessario prolungare l'EBPM oltre i 12 mesi con risoluzione parziale del trombo, si può passare a un dosaggio profilattico. La terapia eparinica richiederà, soprattutto in pazienti ematologici, un monitoraggio della conta piastrinica e dei valori

	PLT ≥50<100×10^9/L	PLT ≥30<50×10^9/L	PLT <30×10^9/L
TEV acuta	EBPM a dose terapeutica	Nessun consenso raggiunto	Nessuna terapia anticoagulante oppure filtro cavale con EBPM a dosaggio profilattico
TEV non acuta	EBPM a dose terapeutica	Nessun consenso raggiunto	Nessuna terapia anticoagulante

Tabella 3 *- Raccomandazioni per la gestione delle TCC in pazienti piastrinopenici [45].*

di emoglobina con frequenza variabile a seconda della patologia di base e delle terapie effettuate. In caso di piastrinopenia, dopo due settimane a dosaggio terapeutico, l'EBPM può essere ridotta a dosi profilattiche se i valori di piastrine sono al di sotto delle $50x10^9$/L, oppure va sospesa se inferiore a $20x10^9$/L [49].

Se è possibile rinunciare alla permanenza del catetere, la sua rimozione permette di facilitare la risoluzione della trombosi ed elimina una causa di recidiva.

Successivamente alla rimozione del catetere, rimarranno verosimilmente all'interno del vaso delle apposizioni trombotiche per cui sarà utile iniziare una terapia con EBPM a dose terapeutica o warfarin per un periodo da 6 settimane a 6 mesi. La durata della terapia anticoagulante dipende dal grado di ostruzione esercitata dal trombo e dalla presenza o meno di altri fattori protrombotici.

Se l'apposizione trombotica è giudicata ad elevato rischio di embolizzazione, è preferibile effettuare un trattamento di 5-10 giorni con eparina a dose terapeutica prima di procedere con la rimozione del catetere. La terapia eparinica va sospesa subito prima della rimozione e ripresa immediatamente dopo [49].

In casi di trombosi massive, che mettano a rischio la vita del paziente oppure in pazienti con controindicazione assoluta alla terapia anticoagulante, dovrà tuttavia essere valutata la rimozione del catetere anche se questo fosse ancora necessario per il proseguimento delle altre terapie [50].

Conclusioni

In conclusione, la TCC rappresenta una complicanza relativamente frequente nell'età adulta e la sua incidenza e severità sono significativamente influenzate dalla presenza di fattori di rischio. Tale incidenza è molto più elevata in età pediatrica. La presentazione è spesso silente e la diagnosi frequentemente incidentale. Non vi sono evidenze che suggeriscano l'adozione generalizzata della profilassi antitrombotica nei portatori di CVC, fatti salvi pazienti con particolari profili di rischio (e.g., precedenti trombotici, farmaci antiangiogenetici, CVC malposizionato…). In caso di TCC, la rimozione del CVC non appare sempre strettamente necessaria e va contestualizzata nel profilo di rischio di embolizzazione e bisogni del paziente. Esiste un basso livello di evidenza sulla durata ed intensità della terapia anticoagulante, che appare comunque molto problematica in particolari situazioni (e.g., paziente piastrinopenico).

Bibliografia

1. Smith RN, Nolan JP. Central venous catheters. BMJ 2013;347:f6570.
2. Citla Sridhar D, Abou-Ismail MY, Ahuja SP. Central venous catheter-related thrombosis in children and adults. Thromb Res. 2020;187:103-12.
3. Baumann Kreuziger L, Jaffray J, Carrier M. Epidemiology, diagnosis, prevention and treatment of catheter-related thrombosis in children and adults. Thromb Res. 2017;157:64-71.
4. Kucher N. Clinical practice. Deep-vein thrombosis of the upper extremities. N Engl J Med. 2011;364(9):861-9.
5. Jaffray J, Mahajerin A, Young G, et al. A multi-institutional registry of pediatric hospital-acquired thrombosis cases: the Children's Hospital-Acquired Thrombosis (CHAT) project. Thromb Res. 2018;161:67-72.
6. Raffini L, Huang YS, Witmer C, et al. Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001 to 2007. Pediatrics. 2009;124(4):1001-8.
7. Carpenter SL, Richardson T, Hall M. Increasing rate of pulmonary embolism diagnosed in hospitalized children in the United States from 2001 to 2014. Blood Adv. 2018;2(12):1403-8.
8. Jaffray J, Witmer C, O'Brien SH, et al. Peripherally inserted central catheters lead to a high risk of venous thromboembolism in children. Blood. 2020;135(3):220-6.
9. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. Arch Intern Med. 2000;160(6):809-15.
10. 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(6):585-93.
11. Boersma RS, Jie KS, Verbon A, et al. Thrombotic and infectious complications of central venous catheters in patients with hematological malignancies. Ann Oncol. 2008;19(3):433-42.
12. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. Cancer. 2007;110(10):2339-46.
13. van Rooden CJ, Rosendaal FR, Barge RM, et al. Central venous catheter related thrombosis in haematology patients and prediction of risk by screening with Doppler-ultrasound. Br J Haematol. 2003;123(3):507-12.
14. Gonsalves A, Carrier M, Wells PS, et al. Incidence of symptomatic venous thromboembolism following hematopoietic stem cell transplantation. J Thromb Haemost. 2008;6(9):1468-73.
15. Gerber DE, Segal JB, Levy MY, et al. The incidence of and risk factors for venous thromboembolism (VTE) and bleeding among 1514 patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: implications for VTE prevention. Blood. 2008;112(3):504-10.
16. Pihusch R, Salat C, Schmidt E, et al. Hemostatic complications in bone marrow transplantation: a retrospective analysis of 447 patients. Transplantation. 2002;74(9):1303-9.
17. Geerts W. Central venous catheter-related thrombosis. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2014;2014(1):306-11.
18. Wilson CJ, Clegg RE, Leavesley DI et al., Mediation of biomaterial-cell interactions by adsorbed proteins: a review. Tissue Eng, 2005;11(1-2):1-18.
19. Khorana AA, Connolly GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. J Clin Oncol. 2009;27(29):4839-47.
20. Johansson E, Hammarskjöld F, Lundberg D, et al. Advantages and disadvantages of peripherally inserted central venous catheters (PICC) compared to other central venous lines: a systematic review of the literature. Acta Oncol. 2013;52(5):886-92.
21. Chopra V, Anand S, Hickner A, et al. Risk of venous thromboembolism associated with peripherally inserted central catheters: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2013;382(9889):311-25.

22. Pikwer A, Åkeson J, Lindgren S. Complications associated with peripheral or central routes for central venous cannulation. Anaesthesia. 2012;67(1):65-71.

23. Scrivens N, Sabri E, Bredeson C, et al. Comparison of complication rates and incidences associated with different peripherally inserted central catheters (PICC) in patients with hematological malignancies: a retrospective cohort study. Leuk Lymphoma. 2020;61(1):156-64.

24. Tesselaar ME, Ouwerkerket J, Nooy MA, et al. Risk factors for catheter-related thrombosis in cancer patients. Eur J Cancer, 2004;40(15):2253-9.

25. Sharp R, Cummings M, Fielder A et al. The catheter to vein ratio and rates of symptomatic venous thromboembolism in patients with a peripherally inserted central catheter (PICC): a prospective cohort study. Int J Nurs Stud. 2015;52(3):677-85.

26. Bannon MP, Heller SF, Rivera M. Anatomic considerations for central venous cannulation. Risk Manag Healthc Policy. 2011;4:27-39.

27. Luciani A, Clement O, Halimi P, et al. Catheter-related upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients: a prospective study based on Doppler US. Radiology. 2001;220(3):655-60.

28. Kekre N, Connors JM. Venous Thromboembolism Incidence in Hematologic Malignancies. Blood Rev. 2019;33:24-32.

29. Del Vecchio L, Locatelli F. An overview on safety issues related to erythropoiesis-stimulating agents for the treatment of anaemia in patients with chronic kidney disease. Expert Opin Drug Saf. 2016;15(8):1021-30.

30. Hernández-Boluda JC, Correa JG, García-Delgado R. Predictive factors for anemia response to erythropoiesis-stimulating agents in myelofibrosis. Eur J Haematol. 2017;98(4):407-14.

31. Horváth-Puhó E, Suttorp MM, Frederiksen H. Erythropoiesis-stimulating agents and cardiovascular events in patients with myelodysplastic syndrome and multiple myeloma. Clin Epidemiol. 2018;10:1371-80.

32. Dentali F, Gianni M, Agnelli G et al. Association between inherited thrombophilic abnormalities and central venous catheter thrombosis in patients with cancer: a meta-analysis. J Thromb Haemost. 2008;6(1):70-5.

33. Martinelli I, Battaglioli T, Bucciarelli P, et al. Risk factors and recurrence rate of primary deep vein thrombosis of the upper extremities. Circulation. 2004;110(5):566-70.

34. Muñoz FJ, Mismetti P, Poggio R, et al. Clinical outcome of patients with upper-extremity deep vein thrombosis: results from the RIETE Registry. Chest. 2008;133(1):143-8.

35. Di Nisio M, Van Sluis GL, Bossuyt PMM, et al., Accuracy of diagnostic tests for clinically suspected upper extremity deep vein thrombosis: a systematic review. J Thromb Haemost, 2010;8(4):684-92.

36. Itkin M, Mondshein JI, Stavropoulos SW, et al. Peripherally inserted central catheter thrombosis--reverse tapered versus nontapered catheters: a randomized controlled study. J Vasc Interv Radiol. 2014;25(1):85-91.e1.

37. Rafii H, Frère C, Benzidia I, et al. Management of cancer-related thrombosis in the era of direct oral anticoagulants: A comprehensive review of the 2019 ITAC-CME rlinical practice guidelines. On behalf of the Groupe Francophone Thrombose et Cancer (GFTC). J Med Vasc. 2020;45(1):28-40.

38. Kahale LA, Tsolakian IG, Hakoum MB, et al. Anticoagulation for people with cancer and central venous catheters. Cochrane Database Syst Rev. 2018;6:CD006468.

39. Debourdeau P, Farge D, Beckers M, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer. J Thromb Haemost. 2013;11(1):71-80.

40. Lv Y, Hou Y, Pan B, et al. Risk associated with central catheters for malignant tumor patients: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget. 2018;9(15):12376-88.

41. Savage KJ, Wells PS, Schulz V, et al. Outpatient use of low molecular weight heparin (Dalteparin) for the treatment of deep vein thrombosis of the upper extremity. Thromb Haemost 1999;82(3):1008-10.

42. Kovacs MJ, Kahn SR, Rodger M, et al. A pilot study of central venous catheter survival in cancer patients using low-molecular-weight heparin (dalteparin) and warfarin without catheter removal for the treatment of upper extremity deep vein thrombosis (The Catheter Study). J Thromb Haemost 2007;5(8):1650-3.

43. Tran H, Arellano M, Chamsuddin A, et al. Deep venous thromboses in patients with hematological malignancies after peripherally inserted central venous catheters. Leuk Lymphoma 2010;51(8):1473-7.

44. Scamuffa MC, Morano SG, Serrao A, et al. PICC-related upper deep venous thrombosis in patients with hematological malignancies. Management of anticoagulant therapy according to the platelet count. J Thromb Thrombolysis. 2020;49(3):426-30.

45. Napolitano M, Saccullo G, Marietta M, et al. Platelet cut-off for anticoagulant therapy in thrombocytopenic patients with blood cancer and venous thromboembolism: an expert consensus. Blood Transfus. 2019;17(3):171-180.

46. Ponec D, Irwin D, Haire WD, et al. Recombinant tissue plasminogen activator (alteplase) for restoration of flow in occluded central venous access devices: a double-blind placebo-controlled trial--the Cardiovascular Thrombolytic to Open Occluded Lines (COOL) efficacy trial. J Vasc Interv Radiol. 2001;12(8):951-5.

47. Deitcher SR, Fesen MR, Kiproff PM, et al. Safety and efficacy of alteplase for restoring function in occluded central venous catheters: results of the cardiovascular thrombolytic to open occluded lines trial. J Clin Oncol. 2002;20(1):317-24.

48. da Costa ACC, Vieira NNP, Vasques CI et al. Interventions for Occluded Central Venous Catheters: A Meta-analysis. Pediatrics. 2019;144(6):e20183789.

49. Saracco P, Giordano P, Luciani M, et al. Linee guida sull'uso del catetere venoso centrale in oncoematologia pediatrica. 2014 www.aieop.org.

50. Baskin JL, Pui CH, Reiss U et al. Management of occlusion and thrombosis associated with long-term indwelling central venous catheters. Lancet 2009;374(9684):159-69.

Parole Chiave

Trombosi catetere venoso, PICC, CVC

Indirizzi per la corrispondenza

Dr.ssa Lisa Pieri
SODc Malattie emorragiche e della coagulazione
Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi - Padiglione 14
Largo Brambilla, 3 - 50134 Firenze
pierili@aou-careggi.toscana.it
castaman@aou-careggi.toscana.it

Anticoagulanti orali diretti



Valerio De Stefano

Sezione di Ematologia, Dipartimento di Scienze Radiologiche ed Ematologiche, Università Cattolica, Fondazione Policlinico A. Gemelli IRCCS, Roma.

Introduzione

Il tromboembolismo venoso (TEV) è una importante causa di morbilità e mortalità nei pazienti affetti da cancro [1-4]. Una neoplasia in fase attiva è presente nel 20% di tutti gli eventi di TEV [5], e l'incidenza annuale di TEV nei pazienti con cancro è 5 per 1000 a confronto con l'incidenza di 1 per 1000 registrata nella popolazione generale [6]. Il rischio di TEV e TEV ricorrente è massimo nei pazienti con neoplasie ematologiche, polmonari, gastrointestinali (stomaco/colon), pancreatiche, renali e ossee, nei pazienti con mielodisplasia, e nei pazienti con malattia diffusa metastatica [2,7]. Nei pazienti affetti da cancro il rischio di TEV è aumentato ulteriormente in presenza di fattori quali età avanzata, conta piastrinica ≥350x10^9/L, emoglobina <100 g/L o impiego di fattori di crescita eritrocitaria, conta leucocitaria ≥11x10^9/L, BMI >35 kg/m^2, trombofilia ereditaria, trattamenti chemioterapici, e trattamenti ormonali [2,6,8]. I modelli di predizione del rischio più comunemente impiegati sono l'*Ottawa Score* per la predizione del rischio di TEV ricorrente associato a neoplasia e il *Khorana Score* per la predizione del rischio di TEV associato a chemioterapia [9,10].

I pazienti con cancro e TEV sono ad aumentato rischio per insorgenza sia di nuovi episodi trombotici sia di eventi emorragici maggiori [11]. In base ai risultati degli studi clinici CLOT e CATCH, in pazienti con cancro e TEV è raccomandata la somministrazione di eparina a basso peso molecolare (EBPM) per almeno 3-6 mesi rispetto all'impiego di antagonisti della vitamina K (AVK), non sospendendo poi tale trattamento nei pazienti con neoplasia attiva e chemioterapia/ormonoterapia in corso [12,13]. In questo articolo vengono riviste le evidenze disponibili sull'impiego degli anticoagulanti orali diretti (*Direct Oral Anticoagulants*, DOACs) nel trattamento e nella profilassi del TEV in pazienti con cancro, e segnatamente in pazienti con neoplasie ematologiche.

DOACs nel trattamento del TEV nei pazienti con cancro

I DOACs dabigatran, rivaroxaban, apixaban, e edoxaban sono approvati per il trattamento del TEV in fase acuta, e sei studi clinici registrativi di fase III hanno reclutato globalmente più di 1500 pazienti con cancro e TEV. L'analisi per sotto-gruppi di tali pazienti ha dimostrato che i DOACs possono costituire una alternativa efficace e sicura all'impiego degli AVK nei pazienti con TEV associato a cancro. Di 771 pazienti con cancro reclutati nello studio clinico Hokusai-VTE, 378 hanno ricevuto edoxaban e 393 warfarin. La ricorrenza di TEV si è sviluppata nel 4% dei pazienti trattati con edoxaban e nel 7% dei pazienti trattati con warfarin (hazard ratio [HR] per edoxaban 0.53, 95% CI, 0.28-1.00, p=0.0007). Episodi emorragici clinicamente rilevanti (maggiori e non maggiori) sono stati registrati nel 12% dei pazienti trattati con edoxaban e nel 19% dei pazienti trattati con warfarin; il valore di HR per un evento emorragico clinicamente rilevante durante assunzione di edoxaban rispetto all'assunzione di warfarin era pari a 0.4, 95% CI, 0.45-0.92, p=0.017. Pertanto, il trattamento con edoxaban è risultato di efficacia non inferiore al warfarin per il trattamento del TEV associato a cancro, e con un numero inferiore di eventi emorragici clinicamente rilevanti [14].

Oltre a questa analisi post-hoc del sottogruppo di pazienti con cancro e TEV arruolati nello studio Hokusai-VTE e trattati con edoxaban o warfarin, sono disponibili i dati specifici ottenuti da quattro studi clinici randomizzati che hanno analizzato efficacia e sicurezza dei DOACs nel trattamento di TEV associato a cancro a paragone con il trattamento attualmente raccomandato basato su EBPM (Tabella 1).

Studio Hokusai VTE Cancer

In questo studio 1050 pazienti con cancro e con trombosi venosa profonda (TVP) e/o embolia polmonare (EP) sintomatica o di riscontro incidentale sono stati randomizzati a ricevere EBPM per 5 giorni, seguiti da somministrazione di edoxaban (60 mg *semel in die*, s.i.d) o dalteparina s.c. (200 IU/kg s.i.d. per 1 mese, poi 150 IU/kg s.i.d.) per un periodo di 6-12 mesi [15]. L'outcome primario dello studio era un composito di TEV ricorrente o emorragia maggiore. Edoxaban è risultato non inferiore a dalteparina nell'analisi dell'outcome composito (12.8% vs 13.5%, p=0.006 per non-inferiorità). Il tasso di TEV ricorrente non era significativamente differente tra i due gruppi (edoxaban vs dalteparina, 7.9% vs 11.3%, p=0.09). L'incidenza di emorragie maggiori è stata più elevata nel gruppo

Trial	TEV ricorrente (n, %)	Emorragia maggiore (n, %)	Emorragia non maggiore clinicamente rilevante (n, %)	Mortalità (%)	Neoplasie ematologiche (n, %)
Hokusai VTE Cancer [15] Edoxaban vs Dalteparin N= 1046 pazienti	41/522 (7.9) vs 59/524 (11.3) (p=0.09)	36/522 (6.9) vs 21/524 (4.0) (p=0.04)	76/522 (14.6) vs 58/524 (11.1) (p=0.11)	206/522 (39.5) vs 192/524 (36.6) (p=0.49)	56/522 (10.7) vs 55/524 (10.5)
SELECT-D [16] Rivaroxaban vs Dalteparin N= 406 pazienti	8/203 (3.9) vs 18/203 (8.8) (p=0.049)	11/203 (5.4) vs 6/203 (2.9) (p=0.22)	25/203 (12.3) vs 7/203 (3.4) (p=0.0015)	48/203 (23.6) vs 56/203 (27.5) (p=0.43)	14/203 (6.8) vs 17/203 (8.3)
ADAM-VTE [17] Apixaban vs Dalteparin N= 287 pazienti	1/145 (0.7) vs 9/142 (6.3) (p=0.02)	0/145 vs 2/142 (1.4) (p=0.15)	9/145 (6.2) vs 7/142 (4.2) (p=0.64)	23/145 (15.9) 15/142 (10.5) (p=0.30)	13/150 (8.6) vs 15/150 (10.0)
CARAVAGGIO [18] Apixaban vs Dalteparin N= 1155 pazienti	32/576 (5.6) vs 46/579 (7.9) (p=0.11)	22/576 (3.8) vs 23/579 (4.0) (p=0.96)	52/576 (9.0) vs 35/579 (6.0) (p=0.06)	135/576 (23.4) vs 153/579 (26.4) (p=0.30)	33/576 (5.7) vs 52/579 (9.0)

***Tabella 1** - Riepilogo degli studi clinici di confronto tra DOACs e dalteparina in pazienti con cancro e TEV.*

di pazienti trattati con edoxaban rispetto al gruppo trattato con dalteparina (6.9% vs 4.0%, p=0.04). Emorragie non maggiori ma clinicamente rilevanti erano anch'esse più frequenti nel gruppo con edoxaban (14.6%) rispetto al gruppo con dalteparina (11.1%), ma senza raggiungere la significatività statistica. La sopravvivenza globale è risultata simile nei due gruppi.

Studio SELECT-D

In questo studio 406 pazienti con cancro e con trombosi venosa profonda (TVP) e/o embolia polmonare (EP) sintomatica o di riscontro incidentale, sono stati randomizzati a ricevere EBPM per 5 giorni, seguiti da somministrazione di rivaroxaban (15 mg *bis in die*, b.i.d., per 3 settimane, poi 20 mg s.i.d., per un totale di 6 mesi) o dalteparina s.c. (200 IU/kg s.i.d. per 1 mese, poi 150 IU/kg s.i.d. per 5 mesi) per un periodo di 6-12 mesi [16]. L'outcome primario dello studio era la frequenza di TEV ricorrente. I pazienti trattati con rivaroxaban hanno presentato a 6 mesi una incidenza cumulativa di TEV ricorrente minore rispetto ai pazienti trattati con dalteparina (4% vs 11%, HR 0.43, 95% CI, 0.19-0.99). L'incidenza cumulativa di emorragie maggiori non era significativamente differente (4% vs 6%, HR 1.83, 95% CI, 0.68-4.96). Tuttavia, l'incidenza cumulativa di emorragie non maggiori ma clinicamente rilevanti era più elevata nel gruppo con rivaroxaban rispetto al gruppo con dalteparina (13% vs 4%, HR 3.74, 95% CI, 1.63-8.69). La sopravvivenza globale è risultata simile nei due gruppi.

Studio ADAM-VTE

Lo studio ADAM-VTE ha confrontato apixaban con dalteparina per il trattamento del TEV secondario a cancro; in questo caso l'outcome primario è stata la frequenza di eventi emorragici maggiori; outcomes secondari erano la frequenza di TEV ricorrenti e un composito di eventi emorragici maggiori e non maggiori, ma clinicamente rilevanti [17]. In questo studio 300 pazienti con cancro e con TEV sono stati randomizzati a ricevere apixaban (10 mg b.i.d. per 7 giorni, poi 5 mg b.i.d.) o dalteparina s.c. (200 IU/kg s.i.d per 1 mese, poi 150 IU/kg s.i.d.) per 6 mesi.
L'analisi dei dati ha incluso 287 pazienti. Il tasso di emorragie maggiori è risultato 0% in 145 pazienti trattati con apixaban e 1.4% in 142 pazienti trattati con dalteparina (p=0.138, HR non calcolabile). Il tasso di TEV ricorrente è risultato 0.7% nei pazienti trattati con apixaban e 6.3% nei pazienti trattati con dalteparina (HR 0.099, 95% CI, 0.013-0.780, p=0.0281). L'incidenza di emorragie maggiori o non maggiori ma clinicamente rilevanti è risultata 6% in entrambi i gruppi. La sopravvivenza globale è risultata simile nei due gruppi.

Studio Caravaggio

In questo studio 1155 pazienti con cancro e con trombosi venosa profonda (TVP) e/o embolia polmonare (EP), sono stati randomizzati a ricevere a ricevere apixaban (10 mg b.i.d. per 7 giorni, poi 5 mg b.i.d.) o dalteparina s.c. (200 IU/kg s.i.d per 1 mese, poi 150 IU/kg once daily) per 6 mesi [18].
L'outcome primario dello studio era la frequenza di TEV ricorrente; l'outcome primario di sicurezza era l'emorragia maggiore. Apixaban è risultato non inferiore a dalteparina nell'analisi dell'outcome primario (5.6% vs 7.9%, HR 0.63, 95% CI, 0.37-1.07, p<0.001 per non-inferiorità). L'incidenza di emorragie maggiori non era significativamente differente (3.8% vs 4.0%, HR 0.82, 95% CI, 0.4-1.69). La sopravvivenza globale è risultata simile nei due gruppi.
A differenza dei primi studi clinici che hanno confrontato DOACs AVK nella popolazione generale con TEV, questi studi sono stati pianificati con stretti criteri di inclusione per pazienti affetti da cancro. I risultati hanno dimostrato la non-inferiorità rispetto a EBPM nella prevenzione di TEV ricorrente nei pazienti con cancro. Una meta-analisi dei 4 studi disponibili (Hokusai-Cancer, SELECT-D, ADAM-VTE, e Caravaggio) ha incluso una popolazione complessiva di 2894 pazienti. I pazienti in DOACs presentavano a 6 mesi una incidenza di TEV ricorrente inferiore a quella dei pazienti in EBPM (5.2% vs 8.2%, Relative Risk - RR, 0.62, 95% CI, 0.43-0.91). L'incidenza di emorragie maggiori non era diffe-

rente tra i due gruppi di pazienti (4.3% vs 3.3%, RR 1.31, 95% CI, 0.83-2.08), e il tasso di mortalità era simile (RR 0.99, 95% CI, 0.83-1.18). Il trattamento con DOACs comporta un aumento significativo di emorragie non maggiori ma clinicamente rilevanti (10.4% vs 6.4%; RR, 1.65, 95% CI, 1.19-2.28) [19].

In questi studi clinici la percentuale di neoplasie ematologiche non supera il 10% di casi (Tabella 1), con una maggiore rappresentazione dei pazienti con linfoma: 39.6% [15], 57% [17] e 74% [16]. Pertanto i risultati non sono generalizzabili al contesto generale nelle neoplasie ematologiche.

In una sotto-analisi dei pazienti con neoplasie ematologiche reclutati nello studio Hokusai VTE Cancer nell'arco di 12 mesi un episodio di TEV ricorrente è avvenuto in 2/56 pazienti in trattamento con edoxaban (3.6%) e in 4/55 pazienti trattati con dalteparina (7.2%) (p=0.40). Un evento emorragico maggiore è stato registrato in 1 paziente nel braccio edoxaban (1.8%) e in 2 pazienti (3.6%) nel braccio dalteparina (p=0.55) [20]. In entrambi i gruppi di trattamento la frequenza di TEV ricorrente e di emorragia maggiore è stata quindi inferiore a quanto osservato nei risultati complessivi del trial (Tabella 1); nel gruppo delle neoplasie ematologiche la diagnosi era di linfoma nel 39.6% dei casi e di mieloma nel 36% dei casi.

DOACs nella profilassi antitrombotica primaria dei pazienti con cancro

Alcuni studi clinici hanno valutato il possibile utilizzo dei DOACs nella profilassi antitrombotica primaria dei pazienti con cancro ad alto rischio di TEV in base a degli scores di predittività clinica.

Studio AVERT

Lo studio AVERT [21] è uno studio in doppio cieco che ha randomizzato 574 pazienti con Khorana score ≥2 a trattamento con apixaban (2.5 mg b.i.d.) verso placebo per 6 mesi. Erano stati esclusi dal reclutamento pazienti con un aumentato rischio emorragico, epatopatia, insufficienza renale, piastrinopenia. L'incidenza di TEV è stata inferiore nei pazienti randomizzati ad apixaban rispetto ai pazienti randomizzati a placebo (4.2% vs 10.2%, HR 0.41, 95% CI, 0.26-0.65, p<0.001). L'incidenza di emorragie maggiori è stata superiore nei pazienti randomizzati ad apixaban rispetto ai pazienti randomizzati a placebo (3.5% vs 1.8%, HR 2.00, 95% CI, 1.01-3.95, p=0.046) nell'analisi intention-to-treat; tuttavia l'analisi limitata ai periodi di trattamento effettivo non ha riscontrato una differenza significativa nei due gruppi. (2.1% vs 1.1%, HR 1.89, 95% CI, 0.39-9.24). Non è stata rilevata alcuna differenza nell'incidenza di emorragie non maggiori clinicamente rilevanti e nella mortalità. Non vi è stata nessuna emorragia fatale.

Studio Cassini

Lo studio CASSINI [22] è uno studio in doppio cieco che ha randomizzato 841 pazienti ambulatoriali con Khorana score ≥2 a trattamento con rivaroxaban (10 mg s.i.d.) verso placebo per 6 mesi. Allo screening erano stati esclusi dal reclutamento i pazienti con evidenza di TVP all'esame Doppler. Durante il trattamento l'incidenza di TEV e di TEV fatale è stata inferiore nei pazienti randomizzati a rivaroxaban rispetto ai pazienti randomizzati a placebo (2.62% vs 6.41%, HR 0.40, 95% CI, 0.20-0.80, p=0.007). L'incidenza complicanze emorragiche non è stata significativamente superiore nei pazienti randomizzati a rivaroxaban rispetto ai pazienti randomizzati a placebo sia per emorragie maggiori (1.98% vs 0.99%, HR 1.96, 95% CI, 0.59-6.49, p=0.265) che per emorragie non maggiori ma clinicamente rilevanti (2.72 vs 1.98%, HR 1.34, 95% CI, 0.54-3.32, p=0.53).

Una analisi successiva di tutto il periodo dello studio CASSINI includendo altri eventi quali eventi trombotici arteriosi (stroke ischemico, infarto del miocardio, o trombosi arteriosa periferica), TVP distali e trombosi venose viscerali, ha confermato il vantaggio della profilassi con rivaroxaban [23]. La frequenza di eventi trombotici di tutti i tipi è risultata inferiore nel gruppo di pazienti randomizzati a rivaroxaban rispetto al gruppo trattato con placebo (6.9% vs 11.6%, HR 0.57, 95% CI, 0.36-0.90, p = 0.01).

I risultati di questi studi dimostrano che apixaban e rivaroxaban in profilassi primaria possono ridurre nei pazienti a rischio la frequenza di TEV con un profilo di sicurezza assolutamente accettabile. Va tuttavia considerato che in questi studi sono stati esclusi i pazienti con danno d'organo, dato molto comune nei pazienti con cancro assistiti nella pratica clinica quotidiana real-life. Inoltre anche nello studio CASSINI la percentuale di pazienti con neoplasie ematologiche era limitata: una diagnosi di linfoma era presente nel 7% dei pazienti reclutati [23].

È interessante sottolineare che nello studio AVERT la percentuale di pazienti con neoplasie ematologiche era più rappresentata che negli altri studi: una diagnosi di linfoma era presente nel 25.2% dei pazienti reclutati; una piccola percentuale (2.6%) era costituita da pazienti con mieloma [22]. Comunque non vi erano differenze di risultati tra questi pazienti e il resto della coorte studiata; l'unico dato in relazione al tipo di neoplasia era costituito da una maggiore incidenza di emorragie maggiori nei pazienti con neoplasie gastrointestinali o ginecologiche.

DOACs nella profilassi e nel trattamento del TEV nei pazienti con leucemia acuta

L'azione degli inibitori diretti orali della trombina (dabigatran) o del fattore Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) non viene mediata dall'antitrombina per l'inibizione dei processi coagulativi. Questo aspetto può essere di grande importanza nel caso dei pazienti con leucemia linfoblastica acuta (LLA) trattati con asparaginasi, in cui vi può essere uno sbilanciamento dei meccanismi emostatici per lo più legato a una diminuzione dei livelli di antitrombina [24].

È in corso lo studio di fase III PREVAPIX-ALL, in cui pazienti pediatrici (età da 1 anno a <18 anni) con LLA o linfoma trattati con Peg-asparaginasi e portatori di catetere venoso centrale vengono randomizzati a ricevere placebo o apixaban [25]. In questo studio i pazienti con età superiore a 2 anni e con un peso inferiore a 35 kg ri-

cevono apixaban 0.07 mg/kg b.i.d. come soluzione orale 0.4 mg/ml e i pazienti con un peso pari o superiore a 35 kg ricevono apixaban 2.5 mg b.i.d. L'outcome primario dello studio è un composito di TEV non fatale, embolia polmonare, trombosi venosa cerebrale, e TEV fatale fino a 1 mese dopo il termine del trattamento. L'outcome primario di sicurezza è la frequenza di emorragie maggiori. Il reclutamento progettato è di 500 pazienti.

DOACs nella profilassi e nel trattamento del TEV nei pazienti con mieloma multiplo

Nei pazienti affetti da mieloma multiplo vi è un aumentato rischio di TEV. I fattori di rischio possono essere legati al paziente, alla malattia, e al trattamento [26]. La frequenza di TEV in corso di terapie convenzionali come melphalan e prednisone è 1-2% ed è almeno raddoppiata impiegando doxorubicina o altri agenti chemioterapici. La frequenza di TEV in corso di monoterapia con farmaci immunomodulatori (IMiDs) talidomide o lenalidomide è simile, mentre la combinazione con desametasone ad alte dosi o altri agenti chemioterapici comporta un incremento moltiplicativo dell'incidenza di TEV fino al 25%. EBPM, warfarin a dosi fisse e aspirina vengono considerate strategie accettabili per la profilassi antitrombotica, con una riduzione della frequenza di TEV fino al 5-8% in pazienti trattati con talidomide e 1-3% in pazienti trattati con lenalidomide [26].
In un sondaggio condotto in Irlanda, la maggior parte dei medici impiegava nei pazienti con mieloma multiplo trattati con talidomide o lenalidomide frequentemente EBPM o aspirina (82% e 71%, rispettivamente). Tuttavia l'11% dei medici (3 di 28) aveva impiegato dabigatran o rivaroxaban benchè le evidenze per giustificare il loro impiego fossero limitate [27].
Uno studio di popolazione basato sui dati del sistema di assicurazione sanitaria francese (SNIIRAM, *Système National d'Information Inter-Régime de l'Assurance Maladie*) è stato condotto nella regione del Midi-Pyrénées (Francia sud-occidentale, 2.8 milioni di abitanti). In una coorte di 236 pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi dal gennaio 2012 al settembre 2013, 77 (32.6%) avevano ricevuto un trattamento per la prevenzione del TEV: i farmaci più impiegati erano aspirina, EBPM, e AVK; solo in 1 paziente (1.3%) era stato prescritto rivaroxaban [28].
In uno studio condotto in 70 pazienti con mieloma multiplo un trattamento di prima linea con schemi di terapia contenenti IMiDs, apixaban 2.5 mg b.i.d. è stato prescritto fino a un periodo massimo di 6 mesi. Sette pazienti avevano una storia di eventi cardiovascolari: 2 embolia polmonare, 3 ischemia cerebrovascolare, e 2 infarto del miocardio. Pazienti con insufficienza renale grave (creatinina clearance <15 ml/min) o piastrinopenia erano esclusi dallo studio. Nessun paziente ha presentato TEV nei 6 mesi di trattamento. In 2 pazienti (2.9%) è insorta una trombosi arteriosa. In 1 paziente (1.4%) è stata riportata una emorragia maggiore gastrointestinale [29].
Nello studio MYELAXAT pazienti con mieloma multiplo trattati con melphalan-prednisone-talidomide in prima linea, o lenalidomide-dexamethasone in seconda linea, sono stati reclutati tra il 2014 e il 2016. In tutti è stato prescritto apixaban 2.5 mg b.i.d. per 6 mesi come profilassi antitrombotica primaria del TEV. In 104 pazienti sono stati riportati 2 episodi di TEV, una trombosi venosa prossimale asintomatica e una trombosi venosa distale sintomatica; in quest'ultimo caso, apixaban era stato sospeso 14 giorni prima. Solo in 1 paziente è occorsa una emorragia maggiore [30]. In uno studio prospettico condotto in 50 pazienti con mieloma multiplo trattati con IMiDs (lenalidomide nel 58% dei casi e pomalidomide nel 42% dei casi) la profilassi antitrombotica primaria impiegata era basata su apixaban 2.5 mg b.i.d. per una durata di 6 mesi. In nessun paziente sono stati riportati episodi di TEV o di emorragia maggiore. In 3 pazienti (6%) è occorsa una emorragia non maggiore ma clinicamente rilevante, senza necessità tuttavia di sospendere definitivamente il trattamento con apixaban [31].
L'insieme dei dati fa supporre che apixaban 2.5 mg b.i.d. possa costituire un valido trattamento di profilassi primaria del TEV nel mieloma multiplo; il peso delle evidenze disponibili è tuttavia limitato dalla bassa numerosità di pazienti negli studi disponibili (da 50 a 104) [29-31] e dalla mancanza di studi randomizzati verso altri standard di cura quale EBPM o aspirina.

DOACs nella profilassi e nel trattamento del TEV nei pazienti con neoplasie mieloproliferative croniche Philadelphia-negative

Nei pazienti con neoplasie mieloproliferative (MPN) croniche il trattamento con AVK è efficace nella prevenzione del TEV ricorrente [32-34]. In un registro monocentrico di 760 pazienti con MPN, 25 (3.3%) erano in trattamento con un DOAC. I motivi per la prescrizione di un DOAC erano fibrillazione atriale cronica e TEV in 13 e 12 pazienti, rispettivamente [35]. Nel registro tedesco MPN di *Study Alliance Leukemia*, 68 pazienti su 454 (14.9%) avevano sofferto di TEV o trombosi venosa splancnica; solo 8 pazienti (1.7% della coorte) avevano ricevuto rivaroxaban. Una analisi multivariata riscontrava un rischio di emorragia maggiore nei pazienti trattati con rivaroxaban pari a un odds ratio di 1.61 (non significativo), inferiore a quello riportato nei pazienti trattati con AVK (1.97), duplice antiaggregazione (3.05) ed eparina (5.64, l'unico farmaco con un rischio statisticamente significativo per emorragia maggiore) [36].
In uno studio retrospettivo monocentrico condotto in 32 pazienti con MPN e pregresso TEV, 17 pazienti hanno ricevuto rivaroxaban, 14 apixaban, e 1 edoxaban [37]. Durante un periodo di osservazione totale in corso di trattamento con DOACs di 84.7 anni-pazienti, nessun paziente ha presentato ricorrenza di TEV e 1 paziente ha sofferto di ischemia mesenterica. Non sono stati riportati episodi di emorragia maggiore; in 3 pazienti (9.3%), tutti in terapia combinata DOAC + aspirina, sono state registrate emorragie non maggiori clinicamente rilevanti.
In uno studio retrospettivo monocentrico condotto in 64 pa-

zienti con MPN e pregressa trombosi venosa splancnica, 12 pazienti sono stati trattati con DOACs (8 con rivaroxaban, 3 con dabigatran, e 1 con apixaban); in questo sottogruppo 1 paziente ha presentato un episodio di TEV e 1 paziente ha presentato 1 episodio emorragico [38].

In uno studio retrospettivo multicentrico [39] sono stati recentemente reclutati 442 pazienti con MPN in trattamento con DOACs (Rivaroxaban n=187; Apixaban n=157; Dabigatran n=50; Edoxaban n=48) per profilassi antitrombotica primaria o secondaria per fibrillazione atriale (n=203) o profilassi antitrombotica secondaria dopo TEV (n=239). Dopo un follow-up mediano di 1.83 anni, sono stati registrati 32 eventi trombotici maggiori (3.3 per 100 pazienti-anno) e 26 emorragie maggiori (2.6 per 100 anni-pazienti). Nei pazienti con fibrillazione atriale l'incidenza di eventi trombotici in caso di profilassi primaria o secondaria era pari a 1.5 e 4.6 per 100 pazienti-anno, rispettivamente. Nei pazienti con pregresso TEV l'incidenza di ricorrenza era pari a 4.5 per 100 pazienti-anno, simile a quella riscontrata in corso di profilassi secondaria dopo TEV con AVK, 5.3 per 100 pazienti-anno [34]. L'incidenza di emorragie maggiori per 100 pazienti-anno era simile nei pazienti con fibrillazione atriale e nei pazienti con pregresso TEV (3 e 2.3, rispettivamente). Tale incidenza è sovrapponibile a quella osservata in corso di trattamento con AVK, 2.4 per 100 pazienti-anno [34]. In conclusione questi dati su una coorte ampia di soggetti con MPN in trattamento con DOAC suggeriscono che il profilo rischio-beneficio in questo contesto non sia dissimile da quello rilevato in corso di trattamento con AVK.

Conclusioni

L'impiego di DOACs nella prevenzione primaria e secondaria nei pazienti con neoplasie solide è supportato da evidenze favorevoli e l'aggiornamento di varie linee-guida di Società Scientifiche include i DOACs come possibile trattamento in pazienti con cancro [40]. L'impiego nelle neoplasie ematologiche va ancora considerato con cautela, in considerazione dei dati di efficacia e sicurezza non ancora maturi, basati per lo più su studi osservazionali retrospettivi [41]. Comunque i dati di efficacia e sicurezza in questo contesto sembrano promettenti.

Sono prevedibili alcune criticità nel campo delle neoplasie ematologiche. I pazienti in trattamento con DOACs non hanno necessità di un monitoraggio di routine, ma la verifica dei livelli di anticoagulante circolante potrebbe essere appropriata in alcune situazioni problematiche quali la presenza di piastrinopenia legata alla patologia o al trattamento chemioterapico, con elevato rischio emorragico [42]. In queste situazioni alcuni esperti raccomandano una riduzione del dosaggio di EBPM proporzionato alla riduzione della conta piastrinica [43,44], ma l'adozione di una strategia simile in caso di trattamento con DOACs è inesplorata. Gli aggiustamenti di posologia dei DOACs legati alla funzionalità renale dipendono dal tipo di anticoagulante e dal suo tasso di escrezione renale, e questa tematica potrebbe essere problematica nei pazienti con mieloma multiplo. Infine, va sottolineato che i DOACs presentano significative interazioni con alcuni farmaci antimicotici, antibiotici, antivirali e chemioterapici che vengono metabolizzati dal citocromo P450 3A4 e dalla P-glicoproteina, e che vengono ampiamente utilizzati in ambito ematologico [45,46]. In conclusione, i DOACs sono farmaci efficaci e sicuri nella maggioranza dei pazienti con cancro e in base ai dati disponibili verosimilmente anche nei pazienti con linfoma, mieloma multiplo, e neoplasie mieloproliferative croniche, ma studi clinici controllati indirizzati specificatamente a pazienti con neoplasie ematologiche sono assolutamente necessari.

Bibliografia

1. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. Arch Intern Med. 2000;160(6):809-15.
2. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, et al. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. JAMA. 2005;293(6):715-22.
3. 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(4):458-64.
4. Sorensen HT, Mellemkjaer L, Olsen JH, et al. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. N Engl J Med. 2000;343(25):1846-50.
5. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. J Thromb Thromboysis. 2016;41(1):3-14.
6. Elyamany G, Alzahrani AM, Bukhary E. Cancer-associated thrombosis: an overview. Clin Med Insights Oncol. 2014;8:129-37.
7. Bick RL. Cancer-associated thrombosis. N Engl J Med. 2003;349(2):109-11.
8. Streiff MB, Bockenstedt PL, Cataland SR, et al. Venous thromboembolic disease. J Natl Compr Canc Netw. 2013;11(11):1402-29.
9. Louzada ML, Carrier M, Lazo-Langner A, et al. Development of a clinical prediction rule for risk stratification of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer-associated venous thromboembolism. Circulation. 2012;126(4):448-54.
10. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. Blood. 2008;111(10):4902-7.
11. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood. 2002;100(10):3484-8.
12. 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(2):146-53.
13. Lee AYY, 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(7):677-86.
14. 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(8):e379-87.
15. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. N Engl J Med. 2018;378(7):615-24.

16. 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(20):2017-23.
17. McBane RD 2nd, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: the ADAM VTE trial. J Thromb Haemost. 2020;18(2):411-21.
18. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. N Engl J Med. 2020;382(17):1599-607.
19. Moik F, Posch F, Zielinski C, et al. Direct oral anticoagulants compared to low-molecular-weight heparin for the treatment of cancer-associated thrombosis: Updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Res Pract Thromb Haemost. 2020;4(4):550-61.
20. Mulder FI, van Es N, Kraaijpoel N, et al. Edoxaban for treatment of venous thromboembolism in patient groups with different types of cancer: results from the Hokusai VTE Cancer study. Thromb Res. 2020;185:13-9.
21. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med. 2019;380(8):711-9.
22. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. N Engl J Med. 2019; 380(8):720-8.
23. Khorana AA, McNamara MG, Kakkar AK, et al. Assessing Full Benefit of Rivaroxaban Prophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer: Thromboembolic Events in the Randomized CASSINI Trial. TH Open. 2020;4(2):e107-e112.
24. De Stefano V, Za T, Ciminello A, et al. Haemostatic alterations induced by treatment with asparaginases and clinical consequences. Thromb Haemost. 2015;113(2):247-61.
25. O'Brien SH, Li D, Mitchell LG, et al. PREVAPIX-ALL: Apixaban compared to standard of care for prevention of venous thrombosis in paediatric acute lymphoblastic leukaemia (ALL)-rationale and design. Thromb Haemost. 2019;119(5):844-53.
26. De Stefano V, Za T, Rossi E. Venous thromboembolism in multiple myeloma. Semin Thromb Hemost. 2014;40(3):338-47.
27. Crowley MP, Kevane B, Eustace JA, et al. Thromboprophylaxis in myeloma: what is happening outside of clinical trials? Ir Med J. 2014;107(9):281-4.
28. Palmaro A, Rougé-Bugat ME, Gauthier M, et al. Real-life practices for preventing venous thromboembolism in multiple myeloma patients: a cohort study from the French health insurance database. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2017;26(5):578-86.
29. Storrar NPF, Mathur A, Johnson PRE, et al. Safety and efficacy of apixaban for routine thromboprophylaxis in myeloma patients treated with thalidomide- and lenalidomide-containing regimens. Br J Haematol. 2019;185(1):142-4.
30. Pegourie B, Karlin L, Benboubker L et al. Apixaban for the prevention of thromboembolism in immunomodulatory-treated myeloma patients: Myelaxat, a phase 2 pilot study. Am J Hematol. 2019;94(6):635-40.
31. Cornell RF, Goldhaber SZ, Engelhardt BG, et al. Primary prevention of venous thromboembolism with apixaban for multiple myeloma patients receiving immunomodulatory agents. Br J Haematol. 2020. doi:10.1111/bjh.16653.
32. De Stefano V, Za T, Rossi E, et al. Recurrent thrombosis in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: incidence, risk factors, and effect of treatments. Haematologica. 2008;93(3):372-80.
33. Hernández-Boluda JC, Arellano-Rodrigo E, Cervantes F, et al. Oral anticoagulation to prevent thrombosis recurrence in polycythemia vera and essential thrombocythemia. Ann Hematol. 2015;94(6):911-8.
34. De Stefano V, Ruggeri M, Cervantes F, et al. High rate of recurrent venous thromboembolism in patients with myeloproliferative neoplasms and effect of prophylaxis with vitamin K antagonists. Leukemia. 2016;30(10):2032-8.
35. Ianotto JC, Couturier MA, Galinat H, et al. Administration of direct oral anticoagulants in patients with myeloproliferative neoplasms. Int J Hematol. 2017;106(4):517-21.
36. Kaifie A, Kirschner M, Wolf D, et al. Bleeding, thrombosis, and anticoagulation in myeloproliferative neoplasms (MPN): analysis from the German SAL-MPN-registry. J Hematol Oncol. 2016;9:18.
37. Curto-Garcia N, Doyle AJ, Breen KA, et al. Outcomes of patients receiving direct oral anticoagulants for myeloproliferative neoplasm-associated venous thromboembolism in a large tertiary centre in the UK. Br J Haematol. 2020;189(3):e79-e81.
38. Tremblay D, Vogel AS, Moshier E, et al. Outcomes of splanchnic vein thrombosis in patients with myeloproliferative neoplasms in a single center experience. Eur J Haematol. 2020;104(1):72-3.
39. Barbui T, De Stefano V, Carobbio A, et al. Direct Oral Anticoagulants for Myeloproliferative Neoplasms (MPN-DOACs): results from an international study on 442 patients. 62° Meeting American Society Hematology, Dicembre 2020.
40. Lyman GH, Kuderer NM. Clinical practice guidelines for the treatment and prevention of cancer-associated thrombosis. Thromb Res. 2020;191(Suppl 1):S79-S84.
41. Kim S, Namba J, Goodman AM, et al. Safety and efficacy of direct oral anticoagulants for venous thromboembolism and stroke prophylaxis in patients with hematologic malignancies. J Oncol Pharm Pract. 2020;26(2):351-60.
42. Houghton DE, Key NS, Zakai NA, et al. Analysis of anticoagulation strategies for venous thromboembolism during severe thrombocytopenia in patients with hematologic malignancies: a retrospective cohort. Leuk Lymphoma. 2017;58(11):2573-81.
43. Giordano P, Del Vecchio GC, Saracco P, et al. A practical approach to diagnosis and treatment of symptomatic thromboembolic events in children with acute lymphoblastic leukemia: recommendations of the "Coagulation Defects" AIEOP Working Group. Recent Pat Cardiovasc Drug Discov. 2007;2(1):53-62.
44. Falanga A, Rickles FR. Management of Thrombohemorrhagic Syndromes (THS) in hematologic malignancies. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2007:165-71.
45. Short NJ, Connors JM. New oral anticoagulants and the cancer patient. Oncologist. 2014;19(1):82-93.
46. Di Minno A, Frigerio B, Spadarella G, et al. Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. Blood Rev. 2017;31(4):193-203.

Parole Chiave

Anticoagulanti orali diretti, tromboembolismo venoso, cancro, leucemia linfoblastica acuta, mieloma multiplo, neoplasie mieloproliferative croniche.

Parte dei contenuti di questo articolo sono stati presentati al Meeting Educazionale "Trombosi nell'ematologia neoplastica", 47° Congresso Nazionale della Società Italiana di Ematologia, 7-9 ottobre 2019

Indirizzi per la corrispondenza

Valerio De Stefano
Servizio di Ematologia, Piastra Polifunzionale 3 J
Policlinico Gemelli, Largo Gemelli 8, 00168 Rome, Italy
e-mail: valerio.destefano@unicatt.it

Ematologia Oncologica

Titoli pubblicati e disponibili

2014
Sindromi mielodisplastiche
Emergenze in ematologia
Diagnosi difficili e rare

2015
Il mieloma multiplo nell'era dei nuovi farmaci
Farmaci bersaglio (I)
Linfoma follicolare

2016
Farmaci bersaglio (II)
Trapianto Allogenico
Terapia di supporto in oncoematologia

2017
Sindromi rare
Lesioni genetiche ed evoluzione clonale
Nuove strategie di immunoterapia

2018
Linfomi a grandi cellule
Mielofibrosi
Controversie nel Mieloma Multiplo

2019
Anemie: recenti acquisizioni
Malattia Minima Residua nelle Leucemie
Disordini linfoplasmacellulari

2020
Neoplasie dell'anziano
Dalla morfologia alla classificazione molecolare

La rivista è scaricabile dai siti web:

Ematologia oncologica
www.ematologiaoncologica.it

Fondazione Matarelli
www.fondazionematarelli.it

Società Italiana di Ematologia (SIE)
www.siematologia.it

Società Italiana di Ematologia Sperimentale (SIES)
www.siesonline.it

Fondazione Beat Leukemia Dr Alessandro Cevenini
www.beat-leukemia.com

Nel prossimo numero: Anno 8 - Numero 1 - 2021

Programma in corso di preparazione

Con il supporto non condizionante di

Celgene | Bristol Myers Squibb™ Company