

Profilassi antitrombotica nel perioperatorio in pazienti affetti da tumore cerebrale: una revisione sistematica.

A. Salmaggi*, G. Simonetti*, E. Trevisan^o, D. Beecher*, A. Pace**, L. Conti***, G. Filippini*

*Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano ** SSD Neurologia, Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, Roma ***Patologia Clinica Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, Roma ^oSSCVD Neuro-Oncologia Clinica, Dip. Neuroscienze, AOU San Giovanni Battista, Torino

Introduzione

Il tromboembolismo venoso (TEV) è una complicanza comune nei pazienti con cancro e la sua frequenza è particolarmente elevata nei gliomi maligni; l'incidenza riportata è variabile e si assesta fra il 20-30%.¹ In particolare, l'incidenza di TVP (trombosi venosa profonda) è compresa in un range che va dal 2% e il 50%², mentre il rischio di PE (embolia polmonare) è stimato al 5% con una mortalità che va dal 9% al 50%.³ Queste complicanze sono particolarmente temibili in quanto influiscono negativamente sulla sopravvivenza e sulla qualità di vita di pazienti già gravati da una prognosi infausta a medio termine e sottoposti a trattamenti che implicano rischi ed effetti collaterali di rilievo.

Il meccanismo di sviluppo del TEV non è chiaro, ma i fattori di rischio includono la diagnosi istologica di glioblastoma multiforme rispetto a quella di glioma di grado inferiore, la dimensione del tumore, la presenza di paresi, l'età avanzata, la durata dell'intervento chirurgico, la chemioterapia e gli steroidi.^{4 5 6}

Anche se la maggior parte dell'attenzione si è focalizzata nel post-operatorio, evidenze suggeriscono che l'incidenza di sviluppare una TEV rimane alta per tutta la durata della malattia. Il ruolo della profilassi non è stato ancora stabilito con certezza, e nelle varie unità di terapia intensiva e neurochirurgiche, la pratica è estremamente disomogenea; ciò è dovuto anche al fatto che la profilassi farmacologica, non di rado, è associata a complicanze emorragiche, molto temute in chirurgia neuro oncologica.^{4 10 11 12 13}

Metodi meccanici come il dispositivo di compressione pneumatica intermittente, le calze elastiche a compressione graduata e i metodi farmacologici, che includono l'uso di eparina ed eparine a basso peso molecolare, possono aiutare ad evitare l'insorgenza di queste complicanze. Ad oggi però, alcune importanti questioni, rimangono ancora aperte: quando si dovrebbe iniziare il trattamento profilattico? Quale è il metodo di profilassi più vantaggioso per il paziente? Quale è il rapporto rischio / beneficio del trattamento profilattico?

Obiettivi

lo studio propone di definire, con metodica di revisione sistematica di letteratura tramite Medline, Embase e Central (The Cochrane Library) il trattamento profilattico ottimale nel perioperatorio in pazienti neuro oncologici.

Materiali e metodi

E' stata effettuata una revisione sistematica della letteratura su Medline (dal 1970), Embase e Central (The Cochrane Library) dalla quale sono stati identificati 13 studi randomizzati e controllati (Agnelli '98, Bucci '89, Cerrato '78, Constantini '01, Dickinson '98, Goldhaber '02, Macdonald '03, Melon '76, Nurmohamed '96, Skillman '77, Turpie '77, Turpie '89, Wautrecht '96) in cui sono stati valutati i metodi fisici e / o farmacologici per la profilassi perioperatoria in pazienti neuro oncologici.

L'analisi è stata condotta su un totale di 1932 pazienti randomizzati, dei quali 1558 con tumore cerebrale.

L'endpoint primario dello studio era rappresentato dagli eventi tromboembolici clinicamente manifesti in due dei 12 studi, VTE clinicamente occulte in 11, mentre soltanto in uno studio l'end point primario era rappresentato dagli eventi emorragici.

I trattamenti meccanici erano rappresentati dall' IPC (compressione pneumatica intermittente) degli arti inferiori e dalle GCS (graduated compression stockings), mentre quelli farmacologici da eparina calcica,eparina cloruro, enoxaparina, nadroparina o dalteparina. Il follow-up variava da 5 a 60 giorni, mentre l'inizio del trattamento dal giorno prima dell'intervento chirurgico fino a 24 ore dopo.

I trattamenti comparati:

1. profilassi farmacologica: UFH vs placebo (Constantini e Cerrato), LMWHs vs placebo (Melon)
2. profilassi meccanica: IPC vs nessun trattamento (Turpie, Skillman); IPC vs GCS (Bucci); GCS vs GCS + IPC (Wautrecht); GCS vs GCS + IPC vs nessun trattamento (Turpie '89)
3. profilassi farmacologica in combinazione con profilassi meccanica: enoxaparina + GCS vs placebo + GCS (Agnelli '98), Nadroparina + GCS vs placebo + GCS (Nurmohamed '96); enoxaparina + IPC + GCS vs eparina + IPC + GCS (Macdonaldd '03, Goldahebr '02); enoxaparina o IPC o enoxaparina + IPC (Dickinson).

Risultati

Dall'analisi dei dati è emerso che:

1. I metodi meccanici hanno un chiaro beneficio nella prevenzione delle DVT occulte.
2. Non c'è differenza statisticamente significativa tra l'uso delle calze elastiche e la compressione pneumatica intermittente nella prevenzione di eventi trombo embolici se non in termini di compliance: le calze elastiche sono più facili da gestire nella pratica clinica ed hanno un costo minore rispetto all'IPC.
3. differenze sono state trovate nell'uso di LMWHs e UFH in termini di riduzione di DVT: un trend di riduzione della frequenza delle DVT subcliniche è stato infatti osservato nei pazienti che ricevevano UFH, a fronte di un incremento di eventi emorragici maggiori
4. l'aggiunta di LMWH a GCS riduce significativamente le DVT cliniche a fronte di un lieve incremento nei sanguinamenti maggiori.

Discussione

Ad oggi il ruolo della profilassi antitrombotica in pazienti affetti da tumore cerebrale sottoposti a chirurgia è ancora controverso ed estremamente variabile. Ci sono metodi farmacologici, che includono l'uso di eparina o eparine a basso peso molecolare e metodi meccanici che comprendono dispositivi di compressione pneumatica, e calze a compressione graduata. Nella pratica clinica, i metodi di compressione, in particolare l'IPC, non sono universalmente usati nella profilassi di routine probabilmente a causa della scarsa maneggevolezza e praticità nell'applicazione dei dispositivi (il dispositivo richiede infatti l'applicazione agli arti inferiori possibilmente prima dell'intervento chirurgico, e questo pone problemi di organizzazione nelle procedure) e anche a causa dei costi relativamente alti della macchina e dei manicotti.

Di contro, l'uso della terapia anticoagulante nel periodo perioperatorio è stato limitato per il timore di indurre gravi complicanze emorragiche intracraniche.²

Nel complesso, la revisione mostra una chiara riduzione degli eventi tromboembolici nei pazienti trattati con metodi meccanici (IPC e GCS indistintamente) che dovrebbe essere avviata prima dell'intervento e continuata fino alla dimissione o più a lungo in caso di persistenza dei fattori di rischio (paresi) in aggiunta all'eparina.

Conclusione

In conclusione la nostra revisione sistematica suggerisce che l'uso della compressione pneumatica intermittente o delle calze elastiche appare non solo sicuro, ma anche protettivo per i pazienti con glioma sottoposti a intervento chirurgico, perché riduce gli eventi tromboembolici venosi senza alcun rischio di emorragia. L'aggiunta di un trattamento farmacologico (enoxaparina) risulta essere ancora più protettiva in termini di riduzione di eventi trombo embolici a fronte di un moderato aumento nella frequenza di sanguinamenti maggiori e purché la dose nelle 24 ore non superi le 4000 UI e l'inizio del trattamento avvenga il giorno dopo l'intervento chirurgico.

Bibliografia

1. Jenkins EO, Schiff D, Mackman N, Key NS. Venous thromboembolism in malignant gliomas. *J Thromb Haemost.* 2010;8(2):221-227.
2. Auguste KI, Quinones-Hinojosa A, Berger MS. Efficacy of mechanical prophylaxis for venous thromboembolism in patients with brain tumors. *Neurosurg Focus.* 2004;17(4):E3.
3. Iorio A, Agnelli G. Low-molecular-weight and unfractionated heparin for prevention of venous thromboembolism in neurosurgery: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2000;160(15):2327-2332.
4. Levin JM, Schiff D, Loeffler JS, Fine HA, Black PM, Wen PY. Complications of therapy for venous thromboembolic disease in patients with brain tumors. *Neurology.* 1993;43(6):1111-1114.
5. Goldhaber SZ, Dunn K, Gerhard-Herman M, Park JK, Black PM. Low rate of venous thromboembolism after craniotomy for brain tumor using multimodality prophylaxis. *Chest.* 2002;122(0012-3692; 0012-3692; 6):1933-1937.
6. Dickinson LD, Miller LD, Patel CP, Gupta SK. Enoxaparin increases the incidence of postoperative intracranial hemorrhage when initiated preoperatively for deep venous thrombosis prophylaxis in patients with brain tumors. *Neurosurgery.* 1998;43(0148-396; 0148-396; 5):1074-1081.
7. Agnelli G, Piovella F, Buoncrisiani P, et al. Enoxaparin plus compression stockings compared with compression stockings alone in the prevention of venous thromboembolism after elective neurosurgery. *N Engl J Med.* 1998;339(0028-4793; 0028-4793; 2):80-85.
8. Macdonald RL, Amidei C, Baron J, et al. Randomized, pilot study of intermittent pneumatic compression devices plus dalteparin versus intermittent pneumatic compression devices plus heparin for prevention of venous thromboembolism in patients undergoing craniotomy. *Surg Neurol.* 2003;59(0090-3019; 0090-3019; 5):363-372.
9. Nurmohamed MT, van Riel AM, Henkens CM, et al. Low molecular weight heparin and compression stockings in the prevention of venous thromboembolism in neurosurgery. *Thromb Haemost.* 1996;75(0340-6245; 0340-6245; 2):233-238.

10. Kakkar AK, Haas S, Wolf H, Encke A. Evaluation of perioperative fatal pulmonary embolism and death in cancer surgical patients: the MC-4 cancer substudy. *Thromb Haemost.* 2005;94(0340-6245; 0340-6245; 4):867-871.
11. Simanek R, Vormittag R, Hassler M, et al. Venous thromboembolism and survival in patients with high-grade glioma. *Neuro Oncol.* 2007;9(1522-8517; 1522-8517; 2):89-95.
12. Agnelli G, Verso M. Thromboprophylaxis during chemotherapy after advanced cancer. *Thromb Res.* 2007;120 Suppl 2(0049-3848; 0049-3848):S128-S132.
13. Marras LC, Geerts WH, Perry JR. The risk of venous thromboembolism is increased throughout the course of malignant glioma: an evidence-based review. *Cancer.* 2000;89(3):640-646.
14. Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism: a controlled trial. *The Lancet.* 1960;1:1309-1312.
15. Dennis M, Cranswick G. Thigh-length versus below-knee stockings for deep venous thrombosis prophylaxis after stroke: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2010 Nov 2;153(9):553-62.
16. Morris RJ, Woodcock JP. Evidence-Based Compression: Prevention of Stasis and Deep Vein Thrombosis. *Ann Surg* 2004;239:162-171.
17. Skillman JJ, Collins RE, Coe NP, Goldstein BS, Shapiro RM, Zervas NT, Bettmann MA, Salzman EW. Prevention of deep vein thrombosis in neurosurgical patients: a controlled, randomized trial of external pneumatic compression boots. *Surgery,* 1978 Mar; 83(3): 354-8
18. Wautrecht JC, Macquaire V, Vandesteene A, et al. Prevention of deep vein thrombosis in neurosurgical patients with brain tumors: a controlled, randomized study comparing graded compression stockings alone and with intermittent sequential compression: correlation with pre- and postoperative fibrinolysis; preliminary results. *Int Angiol* 1996; 15(suppl 1):5-10
19. Bucci MN, Papadopoulos SM, Chen JC, Campbell JA, Hoff JT. Mechanical prophylaxis of venous thrombosis in patients undergoing craniotomy: a randomized trial. *Surg Neurol.* 1989 Oct;32(4):285-8.
20. Turpie AG, Hirsh J, Gent M, Julian D, Johnson J. Prevention of deep vein thrombosis in potential neurosurgical patients. A randomized trial comparing graduated compression stockings alone or graduated compression stockings plus intermittent pneumatic compression with control. *Arch Intern Med.* 1989 Mar;149(3):679-81.
21. CLOTS Trials Collaboration, Dennis M, Sandercock PA, Reid J, Graham C, Murray G, Venables G, Rudd A, Bowler G. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2009 Jun 6;373(9679):1958-65. Epub 2009 May 26.
22. Hamilton MG, Yee WH, Hull RD, Ghali WA. Venous thromboembolism prophylaxis in patients undergoing cranial neurosurgery: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurgery.* 2011 Mar;68(3):571-81.

“La sicurezza dell’uso di Bevacizumab in associazione o meno ad anticoagulanti nel trattamento dei pazienti neuro oncologici”.

Introduzione

La neoangiogenesi è recentemente diventata un target rilevante per lo sviluppo di nuovi farmaci antineoplastici. I rischi più importanti legati all’uso degli inibitori dell’angiogenesi sono principalmente la tromboembolia venosa o arteriosa e l’emorragia.

Per queste ragioni è utile definire con maggiore certezza l’impatto di questi nuovi farmaci in termini di rischio/benefico nei pazienti neuro oncologici.

Obiettivo

Valutare il rischio di eventi tromboembolici ed eventi emorragici, in pazienti neuro oncologici trattati con bevacizumab in associazione o meno a terapia anticoagulante.

Materiale e metodi

Una revisione della letteratura è stata eseguita tramite Medline (dal 2005) dal quale sono stati identificati 476 record.

27 articoli sono stati giudicati idonei, perché rispondevano ai criteri di inclusione (analisi retrospettiva, retrospective review, open label trial, studi randomizzati che combinavano trattamento chemioterapico a trattamento antiangiogenetico con bevacizumab, con o senza trattamento radiante).

I farmaci valutati comprendevano: Bevacizumab da solo, Bevacizumab in associazione ad altre chemioterapia, bevacizumab e radioterapia concomitante; solo due articoli trattano il bevacizumab in associazione a trattamento anticoagulante; un solo studio ha valutato come antiangiogenetico la cilengitide.

Risultati

Un totale di 3289 pazienti con tumore cerebrale e altre malattie neurologiche, sottoposti a craniotomia, sono stati identificati e inclusi nell’analisi. I dati hanno confermato che i pazienti trattati con bevacizumab hanno un rischio maggiore di sviluppare eventi tromboembolici che aumenta progressivamente se associato ad altri agenti chemioterapici o in combinazione con chemio e radioterapia (3,35% vs 8,75%).

Per quanto riguarda gli eventi emorragici, i dati dimostrano che i pazienti trattati con anticoagulanti hanno un significativo aumento (1,35% vs 3,52%) del rischio di emorragie cerebrali (di grado 3, 4 e 5) rispetto ai non trattati.

Conclusione

L’uso di bevacizumab in combinazione con chemio e radioterapia aumenta più del doppio il rischio di sviluppare un evento tromboembolico. Anche l’uso di anticoagulanti, in associazione a bevacizumab, fa

aumentare di circa tre volte il rischio di sviluppare emorragie cerebrali ed extracerebrali di grado superiore al 3 (come definito nel CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Event).

Il rischio rimane comunque inferiore al 5%.

Bibliografia

1. Bokstein F, Shpigel S, Blumenthal DT (2008) Treatment with bevacizumab and irinotecan for recurrent high-grade glial tumors. *Cancer* 112:2267-2273
2. Carden CP, Larkin JM, Rosenthal MA (2008) What is the risk of intracranial bleeding during anti-VEGF therapy?. *Neuro Oncol* 10:624-630
3. Chamberlain MC (2010) Bevacizumab and irinotecan for recurrent oligodendrogial tumors. *Neurology* 74:181
4. Chamberlain MC (2009) Bevacizumab for recurrent malignant gliomas: efficacy, toxicity, and patterns of recurrence. *Neurology* 72:772-3; author reply 773-4
5. Chamberlain MC, Johnston SK (2011) Recurrent spinal cord glioblastoma: salvage therapy with bevacizumab. *J Neurooncol* 102:427-432
6. Clark AJ, Butowski NA, Chang SM, Prados MD, Clarke J, Polley MY, Sughrue ME, McDermott MW, Parsa AT, Berger MS, Aghi MK (2011) Impact of bevacizumab chemotherapy on craniotomy wound healing. *J Neurosurg* 114:1609-1616
7. Francesconi AB, Dupre S, Matos M, Martin D, Hughes BG, Wyld DK, Lickliter JD (2010) Carboplatin and etoposide combined with bevacizumab for the treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Neurosci* 17:970-974
8. Fraum TJ, Kreisl TN, Sul J, Fine HA, Iwamoto FM (2011) Ischemic stroke and intracranial hemorrhage in glioma patients on antiangiogenic therapy. *J Neurooncol*
9. Hasselbalch B, Lassen U, Hansen S, Holmberg M, Sorensen M, Kosteljanetz M, Broholm H, Stockhausen MT, Poulsen HS (2010) Cetuximab, bevacizumab, and irinotecan for patients with primary glioblastoma and progression after radiation therapy and temozolomide: a phase II trial. *Neuro Oncol* 12:508-516
10. Hofer S, Elandt K, Greil R, Hottinger AF, Huber U, Lemke D, Marosi C, Ochsenbein A, Pichler J, Roelcke U, Weder P, Zander T, Wick W, Weller M (2011) Clinical outcome with bevacizumab in patients with recurrent high-grade glioma treated outside clinical trials. *Acta Oncol* 50:630-635
11. Iwamoto FM, Lamborn KR, Robins HI, Mehta MP, Chang SM, Butowski NA, Deangelis LM, Abrey LE, Zhang WT, Prados MD, Fine HA (2010) Phase II trial of pazopanib (GW786034), an oral multi-targeted angiogenesis inhibitor, for adults with recurrent glioblastoma (North American Brain Tumor Consortium Study 06-02). *Neuro Oncol* 12:855-861
12. Kang TY, Jin T, Elinzano H, Peereboom D (2008) Irinotecan and bevacizumab in progressive primary brain tumors, an evaluation of efficacy and safety. *J Neurooncol* 89:113-118
13. Lai A, Tran A, Nghiemphu PL, Pope WB, Solis OE, Selch M, Filka E, Yong WH, Mischel PS, Liau LM, Phuphanich S, Black K, Peak S, Green RM, Spier CE, Kolevska T, Polikoff J, Fehrenbacher L, Elashoff R, Cloughesy T (2011) Phase II study of bevacizumab plus temozolomide during and after radiation therapy for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 29:142-148
14. Levin VA, Bidaut L, Hou P, Kumar AJ, Wefel JS, Bekele BN, Prabhu S, Loghin M, Gilbert MR, Jackson EF (2011) Randomized double-blind placebo-controlled trial of bevacizumab therapy for radiation necrosis of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 79:1487-1495
15. Niyazi M, Ganswindt U, Schwarz SB, Kreth FW, Tonn JC, Geisler J, la Fougere C, Ertl L, Linn J, Siefert A, Belka C (2010) Irradiation and Bevacizumab in High-Grade Glioma Retreatment Settings. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*

16. Norden AD, Bartolomeo J, Tanaka S, Drappatz J, Ciampa AS, Doherty LM, Lafrankie DC, Ruland S, Quant EC, Beroukhi R, Wen PY (2011) Safety of concurrent bevacizumab therapy and anticoagulation in glioma patients. *J Neurooncol*
17. Norden AD, Young GS, Setayesh K, Muzikansky A, Klufas R, Ross GL, Ciampa AS, Ebbeling LG, Levy B, Drappatz J, Kesari S, Wen PY (2008) Bevacizumab for recurrent malignant gliomas: efficacy, toxicity, and patterns of recurrence. *Neurology* 70:779-787
18. Reardon DA, Desjardins A, Peters KB, Vredenburgh JJ, Gururangan S, Sampson JH, McLendon RE, Herndon JE, 2nd, Coan A, Threath S, Friedman AH, Friedman HS (2011) Phase 2 study of carboplatin, irinotecan, and bevacizumab for recurrent glioblastoma after progression on bevacizumab therapy. *Cancer*
19. Sathornsumetee S, Desjardins A, Vredenburgh JJ, McLendon RE, Marcello J, Herndon JE, Mathe A, Hamilton M, Rich JN, Norfleet JA, Gururangan S, Friedman HS, Reardon DA (2010) Phase II trial of bevacizumab and erlotinib in patients with recurrent malignant glioma. *Neuro Oncol* 12:1300-1310
20. Socinski MA, Langer CJ, Huang JE, Kolb MM, Compton P, Wang L, Akerley W (2009) Safety of bevacizumab in patients with non-small-cell lung cancer and brain metastases. *J Clin Oncol* 27:5255-5261
21. Stupp R, Hegi ME, Neyns B, Goldbrunner R, Schlegel U, Clement PM, Grabenbauer GG, Ochsenbein AF, Simon M, Dietrich PY, Pietsch T, Hicking C, Tonn JC, Diserens AC, Pica A, Hermisson M, Krueger S, Picard M, Weller M (2010) Phase I/IIa study of cilengitide and temozolomide with concomitant radiotherapy followed by cilengitide and temozolomide maintenance therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol* 28:2712-2718
22. Taillibert S, Vincent LA, Granger B, Marie Y, Carpentier C, Guillemin R, Bellanger A, Mokhtari K, Rousseau A, Psimaras D, Dehais C, Sierra del Rio M, Meng Y, Laigle-Donadey F, Hoang-Xuan K, Sanson M, Delattre JY (2009) Bevacizumab and irinotecan for recurrent oligodendroglial tumors. *Neurology* 72:1601-1606
23. Verhoeff JJ, Lavini C, van Linde ME, Stalpers LJ, Majoie CB, Reijneveld JC, van Furth WR, Richel DJ (2010) Bevacizumab and dose-intense temozolomide in recurrent high-grade glioma. *Ann Oncol* 21:1723-1727
24. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Kirkpatrick JP, Reardon DA, Peters KB, Herndon JE, 2nd, Marcello J, Bailey L, Threath S, Sampson J, Friedman A, Friedman HS (2010) Addition of Bevacizumab to Standard Radiation Therapy and Daily Temozolomide Is Associated with Minimal Toxicity in Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*
25. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Reardon DA, Peters KB, Herndon JE, 2nd, Marcello J, Kirkpatrick JP, Sampson JH, Bailey L, Threath S, Friedman AH, Bigner DD, Friedman HS (2011) The addition of bevacizumab to standard radiation therapy and temozolomide followed by bevacizumab, temozolomide, and irinotecan for newly diagnosed glioblastoma. *Clin Cancer Res* 17:4119-4124
26. Zuniga RM, Torcuator R, Jain R, Anderson J, Doyle T, Ellika S, Schultz L, Mikkelsen T (2009) Efficacy, safety and patterns of response and recurrence in patients with recurrent high-grade gliomas treated with bevacizumab plus irinotecan. *J Neurooncol* 91:329-336