- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.118 Mon, 07 Jul 2025, 02:32:51

Le complicanze tromboemboliche nel paziente con cancro: le linee guida ESMO

Mario Mandalà
Roberto Labianca

Divisione di Oncologia Medica
Dipartimento di Oncologia ed Ematologia
Ospedali Riuniti di Bergamo

Introduzione

Il tromboembolismo venoso (TEV) rappresenta una delle più importanti cause di morbilità e mortalità nei pazienti con cancro. In accordo con recenti studi di popolazione i pazienti con il rischio maggiore sono quelli con malattia metastatica, e nell'ambito di tumori primitivi quelli con rischio maggiore sono i gliomi, il carcinoma del polmone, dell'utero, della vescica, del pancreas, dello stomaco e del rene[1]. Il rischio è 4-13 volte superiore nei pazienti con malattia metastatica rispetto a quelli con malattia limitata[1,2].

Il rischio è maggiore nei primi mesi dopo la diagnosi e persiste per molti anni dopo un episodio di TEV. Durante la chemioterapia il rischio è 7 volte maggiore se paragonato ai pazienti senza cancro. Il rischio di TEV nei pazienti ricoverati è intorno al 6-7%.

Oltre ad avere un rischio maggiore di sviluppare TEV, i pazienti con cancro hanno anche un maggior rischio di avere recidive del TEV e complicanze emorragiche se paragonati ai pazienti senza cancro, allorché vengano trattati con anticoagulanti orali a dosaggio terapeutico[3]. La probabilità di essere nuovamente ospedalizzati entro 6 mesi dopo un TEV è pari al 22% nei pazienti con cancro versus 6,5% in quelli senza cancro, con conseguenti implicazioni sociosanitarie ed economiche[3].

Lo sviluppo del TEV ha importanti risvolti sia sulla qualità di vita dei pazienti con cancro sia sulla loro prognosi indipendentemente dallo stadio di malattia, dal trattamento e dalle condizioni cliniche[4].

Nonostante il TEV sia una complicanza a volte devastante, potenzialmente fatale, molti oncologi sottostimano tale tipo di tossicità[5,6]. Per tale motivo la Società Europea di Oncologia Medica (ESMO) ha deciso di stilare delle raccomandazioni cliniche per la profilassi e la terapia del TEV al fine di ottimizzare la gestione clinica di tale complicanza nei pazienti con cancro[7].

Fattori di rischio

Il rischio di sviluppare TEV è la risultante di fattori di rischio clinici e patologici quali: l'istotipo e la sede del tumore, lo stadio, la somministrazione della chemioterapia e della terapia ormonale, l'intervento chirurgico, la durata dell'anestesia, la presenza di un catetere venoso centrale, l'età, l'immobilità, e il TEV in anamnesi[8]. Uno dei più importanti fattori di rischio per il TEV è la chemioterapia che può aumentare il rischio di TEV attraverso 4 meccanismi:

1. danno acuto sulla parete vasale come può avvenire con la bleomicina, la carmustina e gli alcaloidi della vinca;
2. danno ritardato sull'integrità dell'endotelio vasale (adriamicina);
3. riduzione delle proteine regolatrici del processo coagulativo, come la diminuzione dei livelli di proteina C ed S con lo schema CMF (Ciclofosfamide, 5-Fluorouracile, Methotrexate), ovvero la riduzione dei livelli di antitrombina in pazienti trattati con asparaginasi;
4. alterazioni dell'attività piastrinica[8].

Gli agenti antiangiogenetici come il bevacizumab, la talidomide e la lenalidomide contribuiscono allo sviluppo della trombosi sia attraverso l'attivazione delle piastrine e dell'endotelio, sia attraverso il danno endoteliale. Una recente metanalisi ha mostrato un aumento relativo del rischio del 33% con l'utilizzo di bevacizumab[9]. L'effetto trombogenico degli agenti antiangiogenici è amplificato dalla somministrazione di chemioterapia e steroidi. Nei pazienti che ricevono bevacizumab il rischio di TEV di ogni grado e di grado elevato (G3-G4) è risultato pari all'11,9% e al 6,3%, rispettivamente. Nei pazienti con mieloma multiplo l'incidenza più elevata è risultata in chi è stato trattato con talidomide in combinazione a chemioterapia contenente antracicline e nei pazienti in progressione trattati con lenalidomide e alte dosi di desametasone[10,11].

Recentemente Khorana et al. hanno riportato i risultati di uno studio osservazionale, prospettico, multicentrico[12]. Gli autori hanno riscontrato una elevata incidenza di TEV in pazienti obesi, con neoplasia del tratto gastroenterico, del polmone e nei pazienti con linfoma, con un valore di piastrine prechemioterapia > 350.000/µl, così come l'utilizzo di eritropoietine o di fattori di crescita granulocitari erano associati allo sviluppo di trombosi all'analisi multivariata. Sulla base di tale studio è stato costruito uno score clinico (tabella I) in grado di identificare un sottogruppo di pazienti ambulatoriali con un rischio di TEV sintomatico pari al 7%. Questi dati saranno utili nel disegno di studi futuri di tromboprofilassi nei pazienti ambulatoriali che ricevono chemioterapia.

Prevenzione del TEV

Chirurgia

È stato riportato che i pazienti oncologici sottoposti a un intervento chirurgico hanno il doppio del rischio di TEV post-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.118 Mon, 07 Jul 2025, 02:32:51

Tabella I. ***Modello predittivo di sviluppo del tromboembolismo venoso nei pazienti oncologici ambulatoriali con cancro attivo che ricevono chemioterapia.***

Fattori di rischio correlati al cancro *Sede del cancro e istotipo*	*Punteggio di rischio*
• Rischio molto alto *(adenocarcinoma dello stomaco e del pancreas)*	2
• Rischio alto *(carcinoma del polmone, linfoma, tumori ginecologici, vescica e testicolo)*	1
Fattori di rischio "infiammatori"	
• Conta piastrinica prechemioterapia ≥ 350,000/µL	1
• Emoglobina < 10g/dL o uso di fattori di crescita eritrocitari (eritropoietine, darbepoetina)	1
• Conta leucocitaria prechemioterapia >11,000/µL	1
Fattori di rischio correlati al paziente	
Indice di massa corporea ≥ 35 kg/m²	1
Incidenza di TEV	
• Categoria a basso rischio (*punteggio* = 0): 0,5% • Categoria a rischio intermedio (*punteggio* = 1-2): 2% • Categoria ad alto rischio (*punteggio* ≥ 3): 7%	

operatorio e più di tre volte il rischio di embolia polmonare fatale rispetto ai pazienti che si sottopongono a interventi chirurgici per malattie benigne[13]. In aggiunta al rischio associato al cancro, un ampio gruppo di pazienti presenta ulteriori fattori di rischio per trombosi, quali l'età, l'immobilità prolungata, l'obesità e i cateteri venosi centrali.

Tromboprofilassi farmacologica

Una metanalisi di profilassi peri-operatoria ha dimostrato una ridotta incidenza di TEV in pazienti che hanno ricevuto la profilassi con eparina (13,6%) rispetto ai pazienti senza profilassi (30,6%)[14]. Gli approcci terapeutici utilizzati per la prevenzione della TEV post-chirurgico includono calze a compressione, basse dosi di eparina non frazionata (ENF) per via sottocutanea (sc) (5000 UI somministrata quotidianamente ogni 8-12 h, iniziando 1-2 ore prima dell'intervento), e più di recente le eparine a basso peso molecolare (EBPM) sc.

Diversi studi suggeriscono che nei pazienti con cancro EBPM ed ENF sembrano essere ugualmente efficaci e sicuri[15-24]. Fondaparinux è risultato essere almeno efficace quanto EBPM nella prevenzione della tromboembolia venosa in un trial prospettico, in doppio cieco, randomizzato, che includeva pazienti ad alto rischio chirurgico addominale, la maggior parte dei quali con malattia maligna. Tuttavia, questo era solo una analisi di sottogruppo post hoc, quindi tale dato richiede la conferma in studi futuri[23].

Raccomandazione – Nei pazienti oncologici sottoposti a chirurgia maggiore è raccomandato l'utilizzo di EBPM o di ENF. I metodi meccanici come la compressione pneumatica possono essere aggiunti ad una profilassi farmacologica ma non dovrebbero essere usati come monoterapia a meno che la profilassi farmacologica non sia controindicata.

Dosaggio in ambito perioperatorio

Nei pazienti oncologici chirurgici la EBPM sc ad alto dosaggio (ad esempio enoxaparina 4000 unità di anti-Xa, dalteparina 5000 unità di anti-Xa) una volta al giorno, o ENF 5000 U sc (tre volte al giorno) (tid) sono raccomandate [I, A].

Durata della profilassi

Due studi randomizzati, prospettici hanno dimostrato che nei pazienti oncologici sottoposti a chirurgia addominale o pelvica maggiore la profilassi con una EBPM fino a 30 giorni dopo l'intervento può ridurre il rischio di TEV del 60% senza aumentare il rischio di sanguinamento[25,26].

Raccomandazione – I malati di cancro sottoposti a chirurgia maggiore addominale o pelvica dovrebbero ricevere in ospedale e dopo la dimissione la profilassi postoperatoria con EBPM sc fino ad un mese dopo l'intervento [I, A].

Pazienti medici

Pazienti medici ospedalizzati

Tre trial clinici di elevata qualità, in "pazienti medici ospedalizzati", che includevano anche pazienti oncologici, hanno dimostrato che la profilassi riduce di circa il 50-60% il rischio di TEV senza aumentare il sanguinamento maggiore[27-29].

I bassi tassi di sanguinamento osservato con EBPM e fondaparinux nei tre studi medici principali supportano la sicurezza della tromboprofilassi nei pazienti oncologici ricoverati in ospedale.

Raccomandazione – È consigliata la profilassi con ENF, EBPM o fondaparinux nei pazienti oncologici ricoverati allettati e/o con una complicanza acuta medica [I, A].

Profilassi in pazienti ambulatoriali in chemioterapia palliativa per malattia localmente avanzata o metastatica

Recentemente sono stati riportati due studi clinici, lo studio ProTechT e lo studio OncoSave[30,31]. Complessivamente sono stati arruolati più di 4000 pazienti a ricevere nadroparina o placebo (PROTECHT), oppure semuloparina o placebo (ONCOSAVE) in pazienti affetti da carcinoma del polmone, gastrointestinale, testa-collo, neoplasie ginecologiche in stadio localmente avanzato o metastatico. Questi due studi hanno dimostrato una riduzione del 50-60% del rischio di sviluppare TEV. L'incidenza degli eventi nei pazienti trattati con placebo è risultata relativamente bassa (intorno al 4%).

Raccomandazione – La profilassi estesa, di routine per i pazienti ambulatoriali in fase avanzata trattati con chemioterapia non è raccomandata, ma può essere di-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.118 Mon, 07 Jul 2025, 02:32:51

scussa e considerata per i pazienti considerati ad alto rischio [II, C].

Considerare la EBPM o il warfarin [International Normalised Ratio (INR) ~ 1,5] nei pazienti affetti da mieloma multiplo che ricevono talidomide e desametasone o talidomide più chemioterapia[32,33] [II, B].

Profilassi nei pazienti oncologici trattati con chemioterapia adiuvante e/o terapia ormonale

La profilassi nei pazienti oncologici trattati con chemioterapia adiuvante e/o terapia ormonale non è raccomandata [I, A].

Cateteri venosi centrali (CVC)

Negli anni Novanta due studi clinici randomizzati in aperto hanno suggerito un ruolo della profilassi con warfarin o EBPM nei pazienti con un catetere venoso centrale (CVC)[34,35].

Quattro studi recenti hanno valutato che l'incidenza di TEV CVC correlata è bassa in generale, circa il 3-4%, e che non c'è alcuna differenza statisticamente significativa tra i pazienti sottoposti o meno a tromboprofilassi[36-39].

Raccomandazione – La profilassi di routine per evitare TEV CVC correlate non è raccomandata [I, A].

Trattamento del TEV in pazienti con tumori solidi

Trattamento nella fase acuta

Lo scopo del trattamento del TEV può essere riassunto come segue:

1. Evitare EP (embolia polmonare) fatale
2. Evitare le recidive di TEV
3. Evitare le complicanze a lungo termine del TEV o della EP come la sindrome post-trombotica e l'ipertensione polmonare tromboembolica cronica.

Il trattamento standard iniziale di un episodio acuto di TEV nei pazienti oncologici e non oncologici consiste nella somministrazione di EBPM sc a dosi secondo il peso corporeo: 200 U/kg od (200 unità di anti-Xa per Kg di peso corporeo somministrata una volta al giorno [od]) (dalteparina per esempio) o 100 U/kg (100 unità di anti-Xa per Kg di peso corporeo) somministrati due volte al giorno (enoxaparina) o ENF per via endovenosa (iv) in infusione continua. ENF viene prima somministrato come bolo di 5000 UI, seguito da infusione continua, quasi 30.000 UI in 24 h, per raggiungere e mantenere un tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) di 1,5-2,5 volte il valore basale. Nei pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina <25-30 ml) ENF iv o EBPM con monitoraggio attività anti Xa è raccomandato [I, A].

Terapia trombolitica

Il trattamento trombolitico deve essere considerato per uno specifico sottogruppo di pazienti quali quelli con embolia polmonare che presentano una grave disfunzione del ventricolo destro, e per i pazienti con una trombosi massiva dell'asse ilio-femorale con rischio di cangrena dell'arto, lì dove la decompressione venosa rapida e il restauro del flusso sono prioritari. L'urochinasi, la streptochinasi e l'attivatore tissutale del plasminogeno possono essere utilizzati a tale scopo [II A].

Trattamento a lungo termine

In accordo al trattamento standard, la fase iniziale della terapia è seguita da un trattamento con anticoagulante orale con antagonisti della vitamina K (VKA) somministrato per 3-6 mesi (range di INR 2-3). I VKA vanno intrapresi entro 24 ore dall'inizio della somministrazione della terapia eparinica (ENF o EBPM). Una dose piena di eparina è continuata per almeno 5 giorni e sospesa quando il "range" terapeutico dell'anticoagulante orale si mantiene per almeno 2 giorni consecutivi.

Tuttavia, la terapia anticoagulante orale con VKA può essere problematica in pazienti con cancro. Interazioni tra VKA e farmaci, malnutrizione e disfunzione del fegato possono portare ad ampie fluttuazioni dell'INR.

Nei pazienti oncologici, il possibile beneficio di EBPM per la prevenzione di recidive di TEV è stato studiato in almeno due studi clinici randomizzati[40,41]. Nel più grande studio 676 pazienti con cancro e TEV sintomatica acuta, dopo il trattamento iniziale con la EBPM dalteparina alla dose di 200 UI per chilogrammo di peso corporeo per via sottocutanea una volta al giorno per 5-7 giorni, sono stati randomizzati a continuare con la stessa dose di dalteparina per 1 mese, seguita da 75-80% della dose iniziale di dalteparina per altri 5 mesi, o a ricevere un VKA per 6 mesi (target INR 2,5)[40]. Il tasso di tromboembolia venosa ricorrente a 6 mesi è risultato pari al 17% nel gruppo VKA e del 9% nel gruppo dalteparina. Non c'era alcun aumento significativo del tasso di sanguinamento maggiore tra i due bracci. Questo studio ha chiaramente dimostrato che dalteparina è più efficace di un anticoagulante orale con VKA nel ridurre il rischio di tromboembolia venosa ricorrente senza aumentare il rischio di sanguinamento.

Un altro piccolo studio ha confermato che la EBPM è più efficace per la prevenzione della TEV recidivato rispetto al warfarin[42].

I risultati di tutti i suddetti studi clinici randomizzati dimostrano che in questi pazienti il trattamento a lungo termine per 6 mesi con il 75-80% (cioè 150 U/kg od) della dose iniziale di EBPM è sicuro e più efficace del trattamento con VKA. Questo programma a lungo termine della terapia anticoagulante è consigliato nei pazienti con tumore [I, A].

Terapia anticoagulante nei pazienti con recidiva di TEV

I pazienti che sviluppano recidive del TEV durante un'adeguata terapia anticoagulante devono essere controllati per escludere la progressione della malattia.

I malati di cancro hanno un rischio tre volte maggiore di TEV ricorrente e di sanguinamento durante il trattamento anticoagulante con VKA, rispetto ai pazienti senza cancro[43].

I pazienti in terapia anticoagulante a lungo termine con VKA, che sviluppano TEV quando INR è nel range sub-terapeutico possono essere ritrattati con ENF o EBPM fino al rag-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.118 Mon, 07 Jul 2025, 02:32:51

giungimento di un INR stabile tra 2,0 e 3,0 con VKA. Se la recidiva del TEV si verifica durante un INR nel range terapeutico ci sono due opzioni teoriche:

1. o passare ad un altro metodo di anticoagulazione, come Eparina non-frazionata per via sottocutanea con mantenimento del range terapeutico (rapporto aPTT 1,5-2,5), o con una EBPM con la dose adattata al peso,
2. o aumentare l'INR (ad un target di 3,5). Quest'ultima opzione può risultare molto pericolosa per il rischio di sanguinamento.

EBPM a dosaggio pieno (200 U/kg una volta al giorno) può essere reimpostata nuovamente nei pazienti con una recidiva di TEV mentre riceve una dose ridotta di anticoagulazione EBPM o VKA come terapia a lungo termine. La seconda recidiva del TEV si verifica nel 9% dei pazienti in cui venga praticata quest'ultima strategia terapeutica, che risulterebbe anche ben tollerata, con poche complicanze emorragiche[44] [II, B].

L'uso di un filtro cavale

Nel più grande trial volto a valutare l'efficacia dei filtri cavali, dopo 2 anni di follow-up non vi era alcuna differenza significativa nella sopravvivenza o di EP sintomatica in pazienti (n = 400) randomizzati a ricevere una terapia anticoagulante standard da sola vs la terapia anticoagulante in aggiunta ai filtri cavali[45].

Raccomandazione – L'utilizzo di filtro cavale dovrebbe essere considerato nei pazienti con recidiva di embolia polmonare nonostante la terapia anticoagulante adeguata o con una controindicazione alla terapia anticoagulante (cioè sanguinamento attivo e profondo, trombocitopenia prolungata). Una volta che il rischio di sanguinamento è ridotto, i pazienti con filtri cavali dovrebbero ricevere o riprendere la terapia anticoagulante in modo da ridurre il rischio di recidiva di trombosi venosa profonda degli arti inferiori [II, A].

Controindicazione alla terapia anticoagulante

Controindicazioni alla terapia anticoagulante sono il sanguinamento attivo, incontrollabile; emorragia cerebrovascolare attiva, le lesioni intracraniche o spinali ad alto rischio di sanguinamento, la pericardite, l'ulcera peptica attiva o altre ulcere gastrointestinali, l'ipertensione maligna grave, incontrollata; il sanguinamento attivo (>2 unità trasfuse in 24 ore); oppure il sanguinamento cronico clinicamente significativo; la trombocitopenia (<50.000/mm^3), la grave disfunzione piastrinica; recenti operazioni ad alto rischio di sanguinamento.

Anticoagulazione e prognosi dei pazienti con cancro

Non vi è evidenza per raccomandare l'utilizzo della terapia anticoagulante al fine di influenzare la prognosi dei pazienti con cancro [I, B]. •

Bibliografia

1. Chew HK, Wun T, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. Arch Intern Med 2006; 166: 458-64.
2. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Thromboembolism in hospitalised neutropenic cancer patients. J Clin Oncol 2006; 24: 484-90.
3. Levitan N, Dowlati A, Remick SC, et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy: risk analysis using Medicare claims data. Medicine (Baltimore) 1999; 78: 285-91.
4. Mandalà M, Reni M, Cascinu S, et al. Venous thromboembolism predicts poor prognosis in irresectable pancreatic cancer patients. Ann Oncol 2007; 18: 1660-5.
5. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. Lancet 2008; 371: 387-94.
6. Mandalà M, Barni S, Floriani I, et al. Incidence and clinical implications of venous thromboembolism in advanced colorectal cancer patients: the 'GISCAD-alternating schedule' study findings. Eur J Cancer 2009; 45: 65-73.
7. Mandalà M, Falanga A, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2011; (Suppl 6) VI 85-92.
8. Falanga A, Zacharski L. Deep vein thrombosis in cancer: the scale of the problem and approaches to management. Ann Oncol 2005; 16: 696-701.
9. Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, et al. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. JAMA 2008; 300: 2277-85.
10. Zangari M, Siegel E, Barlogie B, et al. Thrombogenic activity of doxorubicin in myeloma patients receiving thalidomide: implications for therapy. Blood 2002; 100: 1168-71.
11. Zonder JA, Barlogie B, Durie BG, et al. Thrombotic complications in patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide and dexamethasone: benefit of aspirin prophylaxis. Blood 2006; 108: 403.
12. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. Blood 2008; 15: 4902-7.
13. Kakkar AK, Williamson RCN. Prevention of venous thromboembolism in cancer patients. Semin Thromb Hemost 1999; 25: 239-43.
14. Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. Results of meta-analysis. Ann Surg 1988; 208: 227-40.
15. Bergqvist D, Burmark US, Frisell J, et al. Low molecular weight heparin once daily compared with conventional low-dose heparin twice daily. A prospective double-blind multicentre trial on prevention of postoperative thrombosis. Br J Surg 1986; 73: 204-8.
16. Bergqvist D, Matzsch T, Burmark US, et al. Low molecular weight heparin given in the evening before surgery compared with conventional low-dose heparin in the prevention of thrombosis. Br J Surg 1988; 75: 888-91.
17. Samama M, Bernard P, Bonnardot JP, et al. Low molecular weight heparin compared with unfractionated heparin in the prevention of postoperative thrombosis. Br J Surg 1988; 75: 128-31.
18. Leizorovicz A, Picolet H, Peyrieux JC, et al. Prevention of perioperative deep vein thrombosis in general surgery: a multicenter double-blind study comparing two doses of logiparin and standard heparin. Br J Surg 1991; 78: 412-6.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.118 Mon, 07 Jul 2025, 02:32:51

19. Boneu B. An international multicenter study: Clivarin in the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing general surgery. Blood Coag Fibrinolysis 1993; 4 (suppl): S21-22.
20. ENOXACAN Study Group. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment. Br J Surg 1997; 84: 1099-103.
21. Kakkar VV, Cohen AT, Edmonson RA, et al. Low molecular weight versus standard heparin for prevention of venous thromboembolism after major abdominal surgery. The Thromboprophylaxis Collaborative Group. Lancet 1993; 341: 259-65.
22. The European Fraxiparin Study (EFS) Group. Comparison of a low molecular weight heparin and unfractionated heparin for the prevention of deep vein thrombosis in patients undergoing abdominal surgery. Br J Surg 1988; 75: 1058-63.
23. Agnelli G, Bergqvist D, Cohen AT, et al. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. Br J Surg 2005; 92: 1212-20.
24. Bergqvist D, Burmark US, Flordal PA, et al. Low molecular weight heparin started before surgery as prophylaxis against deep vein thrombosis: 2500 versus 5000 XaI units in 2070 patients. Br J Surg 1995; 82: 496-501.
25. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. N Engl J Med 2002; 346: 975-80.
26. Rasmussen MS, Jorgensen LN, Wille-Jørgensen P, et al. Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal surgery: a multicenter randomized open-label study. J Thromb Haemost 2006; 4: 2384-90.
27. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients: Prophylaxis in medical patients with enoxaparin study group. N Engl J Med 1999; 341: 793-800.
28. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, et al. PREVENT Medical Thromboprophylaxis Study Group. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Circulation 2004; 110: 874-9.
29. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. BMJ 2006; 332: 325-9.
30. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. Lancet Oncol 2009; 10: 943-9.
31. Agnelli G. The ultra-low molecular weight heparin (ULMWH) semuloparin for prevention of venous thromboembolism (VTE) in patients with cancer receiving chemotherapy: SAVE ONCO study. ASCO Meeting 2011; abstract LBA9014.
32. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, et al. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. J Clin Oncol 2007; 25: 5490-505.
33. 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: 986-93.
34. Bern MM, Lokich JJ, Wallach SR, et al. Very low doses of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters. A randomised prospective trial. Ann Intern Med 1990; 112: 423-8.
35. Monreal M, Alastrue A, Rull M, et al. Upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients with venous access devices: prophylaxis with a low molecular weight heparin (Fragmin). Thromb Haemost 1996; 75: 251-3.
36. Heaton DC, Han DY, Inder A. Minidose (1 mg) warfarin as prophylaxis for central vein catheter thrombosis. Intern Med J 2002; 32: 84-8.
37. 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: 4063-9.
38. Karthaus M, Kretzschmar A, Kröning H, et al. Dalteparin for prevention of catheter-related complications in cancer patients with central venous catheters: final results of a double-blind, placebo-controlled phase III trial. Ann Oncol 2006; 17: 289-96.
39. Verso M, Agnelli G, Bertoglio S, et al. Enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism associated with central vein catheter: a double-blind, placebo-controlled, randomized study in cancer patients. J Clin Oncol 2005; 23: 4057-62.
40. Lee A, Levine M, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med 2003; 349: 146-53.
41. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. Arch Intern Med 2002; 162: 1729-35.
42. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. Am J Med 2006; 119: 1062-72.
43. 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: 3484-8.
44. Carrier M, Le Gal G, Cho R, et al. Dose escalation of low molecular weight heparin to manage recurrent venous thromboembolic events despite systemic anticoagulation in cancer patients. J Thromb Haemost 2009; 7: 760-5.
45. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, et al. A clinical trial of vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prévention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. N Engl J Med 1998; 338: 409-15.