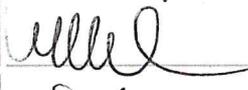


| | | |
|----------------------------|---|---------------------------------|
| Az. Osp. – Univ. Pisana | PROCEDURA AZIENDALE GESTIONE DEL PAZIENTE ONCOLOGICO CON SOSPETTA TROMBOSI VENOSA PROFONDA | PA233 Rev.01 Pag. 1 di 12 |
|----------------------------|---|---------------------------------|

PA233
GESTIONE DEL PAZIENTE ONCOLOGICO
CON SOSPETTA TROMBOSI VENOSA PROFONDA

| REVISIONI DELLA PROCEDURA | |
|---------------------------|------------|
| REV. N° | DATA |
| 00 | 13/12/2022 |

| SINTESI DELLE MODIFICHE RISPETTO ALLA VERSIONE PRECEDENTE DELLA PA 233 REV. 00 DEL 13/12/2022 | | | |
|--|---------|---------|---|
| REV. N° | PAR. N° | ALL. N° | MOTIVO |
| 01 | 2,3 | | Inserimento di nuove UOO afferenti all'iter diagnostico-terapeutico dei pazienti oncologici con trombosi venosa profonda sospetta o diagnosticata |

| FASI | NOME | FUNZIONE | DATA | FIRMA |
|------------|---------------------|---|------------|---|
| REDATA | Dott.ssa C. Violo | Dirigente medico SOD Cardio Angiologia | 25 01 2023 |  |
| | Dott. M. Nuti | Dirigente medico SOD Cardio Angiologia | 25/01/2023 |  |
| VERIFICATA | Dott. F. Buttitta | Responsabile SOD Cardio Angiologia | 27/01/2023 |  |
| | Dott. M. Cristofano | Direttore UO Organizzazione Servizi Ospedalieri | 30/01/2023 |  |
| APPROVATA | Dott.ssa G. Luchini | Direttore Sanitario | 01/02/2023 |  |
| EMESSA | Dott. S. Giuliani | Direttore UO Accreditamento e Qualità | 02/02/2023 |  |

La presente procedura è stata redatta a cura di:

- Dott.ssa Caterina Violo, dirigente medico SOD Cardio Angiologia
- Dott. Marco Nuti, dirigente medico, SOD Cardio Angiologia
- Dott. Andrea Antonuzzo, dirigente medico UO Oncologia 1 Ospedaliera
- Dott. Enrico Vasile, dirigente medico UO Oncologia 2 Universitaria
- Dott. Antonio Chella, dirigente medico UO Pneumologia
- Dott.ssa Cristina Uncini Manganelli, dirigente medico UO Accreditamento e Qualità

Revisione editoriale a cura di:

- Dott. Michele Cristofano, direttore UO Organizzazione Servizi Ospedalieri
- Dott. Grazia Luchini, direttore ff Dipartimento Cardio toraco vascolare
- Prof. Maurizia Rossana Brunetto, direttore Dipartimento di Specialità Mediche
- Dott. Flavio Buttitta, responsabile SOD Cardio-Angiologia
- Prof. Gianluca Masi, direttore ff UO Oncologia Medica 2 Universitaria
- Dott. Andrea Michelotti, direttore ff UO Oncologia Medica 1 SSN
- Prof. Rossella Elisei, direttore ff UO Endocrinologia 2
- Prof. Ferruccio Santini, direttore UO Endocrinologia 1
- Prof.ssa Fabiola Paiar, direttore UO Radioterapia

La UO Accreditamento e Qualità, in ottemperanza alla PA01: 'Gestione documentazione qualità', ha provveduto ad effettuare:

- la verifica di conformità (requisiti attesi, codifica, congruità con la documentazione aziendale esistente);
- l'attivazione ed il coordinamento della 'revisione editoriale'
- la convalida e l'attribuzione della codifica
- la raccolta delle firme per l'approvazione
- l'emissione e diffusione, con definizione lista di distribuzione
- l'archiviazione e la conservazione.

| | | |
|---|--|--|
| <p>Az. Osp. – Univ. Pisana</p> | <p style="text-align: center;">PROCEDURA AZIENDALE GESTIONE DEL PAZIENTE ONCOLOGICO CON SOSPETTA TROMBOSI VENOSA PROFONDA</p> | <p style="text-align: right;">PA233 Rev.01 Pag. 3 di 12</p> |
|---|--|--|

INDICE

| | |
|--|----|
| 1. PREMESSA..... | 4 |
| 1.1 FATTORI DI RISCHIO | 4 |
| 1.2 TROMBOSI ARTERIOSA | 5 |
| 1.3 PAZIENTI CON TVP CORRELATA A CATETERE VENOSO CENTRALE (CRT)..... | 6 |
| 1.4. TRATTAMENTO DEL PAZIENTE ONCOLOGICO CON TEV | 6 |
| 1.5. RIEPILOGO E CONCLUSIONI..... | 6 |
| 2. SCOPO ED OBIETTIVI..... | 7 |
| 3. CAMPO DI APPLICAZIONE..... | 7 |
| 4. RESPONSABILITÀ..... | 7 |
| 5. DEFINIZIONI E ABBREVIAZIONI UTILIZZATE..... | 8 |
| 6. MODALITÀ OPERATIVE | 8 |
| 6.1 PAZIENTI AMBULATORIALI | 8 |
| 6.2 PAZIENTI RICOVERATI..... | 9 |
| 7. DIAGRAMMA DI FLUSSO | 10 |
| 8. MODALITÀ DI AGGIORNAMENTO E SUA PERIODICITÀ | 11 |
| 9. RIFERIMENTI NORMATIVI E BIBLIOGRAFICI..... | 11 |

ALLEGATI

| MODULI DI REGISTRAZIONE: T | |
|---|--|
| <p>T01/PA233 Rev.00 del 05/10/2022</p> | <p>Modulo di richiesta visita specialistica angiologica</p> |
| <p>T02/PA233 Rev.00 del 05/10/2022</p> | <p>Modulo richiesta consulenza interna per pazienti ricoverati</p> |

| | | |
|---|--|---|
| <p>Az. Osp. – Univ. Pisana</p> | <p style="text-align: center;">PROCEDURA AZIENDALE</p> <p style="text-align: center;">GESTIONE DEL PAZIENTE ONCOLOGICO CON SOSPETTA TROMBOSI VENOSA PROFONDA</p> | <p>PA233</p> <p>Rev.01</p> <p>Pag. 4 di 12</p> |
|---|--|---|

1. PREMESSA

Il tromboembolismo venoso (TEV) è una complicanza frequente nei pazienti oncologici e rappresenta un'importante causa di morbilità e mortalità. La presenza di una neoplasia aumenta il rischio di trombosi di 4-7 volte rispetto alla popolazione generale e la sopravvivenza dei pazienti affetti sia da cancro che da TEV è inferiore rispetto a quella di pazienti con sola neoplasia o solo TEV^{1,2,3,4}. In particolare il TEV rappresenta la seconda causa di morte nei pazienti con neoplasia.

La presenza di una neoplasia in trattamento chemioterapico può aumentare fino a circa 7 volte il rischio di TEV^{5,6}. La presentazione clinica del TEV, in questi pazienti, può essere atipica ed il decorso naturale tende ad essere più aggressivo. L'incidenza di trombosi venosa bilaterale dell'arto inferiore nei pazienti neoplastici è significativamente più alta (8.5 vs 4.6%), così come l'incidenza della trombosi ileo-cavale (22.6 vs 14%)⁷. La sopravvivenza con trombosi venosa bilaterale è inferiore rispetto a quella dei pazienti affetti da TEV a carico di un solo arto⁸. Il paziente neoplastico, infine, presenta una maggiore incidenza di trombosi venosa profonda con localizzazione diversa dagli arti inferiori e/o a carico di sedi inusuali. La malattia oncologica è un fattore predittivo indipendente di trombosi venosa profonda a carico di sedi inusuali⁹.

D'altra parte le complicanze trombo emboliche influenzano significativamente la morbilità e la mortalità dei pazienti con malattia neoplastica.

Per questo motivo le linee guida^{30,31,32} raccomandano la profilassi del TEV nei pazienti ospedalizzati, mentre non è ancora raccomandata di routine nei paziente ambulatoriali: sono stati condotti numerosi studi con lo scopo di individuare le popolazioni di pazienti che beneficiano della profilassi.²⁶ L'aumento del rischio trombotico associato al cancro può essere visto anche da una diversa angolazione; nella popolazione generale, i pazienti con TEV, senza fattori predisponenti transitori o permanenti, hanno un rischio aumentato di sviluppare una neoplasia fino ad 1 anno dopo l'evento trombo embolico (4% entro 1 mese e 9% entro 1 anno)³. Una malattia neoplastica si riscontra nel 15-25% di tutti i pazienti con TEV in assenza di fattori predisponenti^{2,4}.

1.1 FATTORI DI RISCHIO

Il rischio di TEV è variabile ed è influenzato da diversi fattori, che possono essere raggruppati in 4 categorie :

1. tumori-relati (tipo e stadio del tumore),
2. trattamento-relati (chemio e radioterapia),
3. paziente-relati (per es. età del paziente, storia precedente di TEV)
4. biomarkers.

In particolare il rischio di TEV è maggiore nei pazienti oncologici ospedalizzati rispetto a quelli ambulatoriali¹⁰ ed è più alto nei primi mesi dopo la diagnosi⁶. Episodi trombo embolici in anamnesi aumentano di 6-7 volte il rischio¹¹. Chirurgia, immobilizzazione e difetti genetici dei fattori della coagulazione, così come la coesistenza di patologie mediche (polmonari, renali, dismetaboliche, obesità) ed infezioni intercorrenti determinano percentuali di TEV 1.5 volte più elevate⁹. Una panoramica dei fattori di rischio è fornita nella Tabella 1.²⁷

Tabella 1.

| Open access | |
|--|---|
| Table 1 Examples of VTE risk factors in patients with cancer by risk factor group ^{3–12} | |
| Tumour-related factors | Treatment-related factors |
| Site of cancer (eg, lung, gastric, ovarian) | Anti-angiogenic agents (eg, thalidomide, lenalidomide) |
| Histological stage (I–IV) | Hormonal therapies (eg, tamoxifen) |
| Cancer stage (localised, regional, distant) | Chemotherapy agents (eg, gemcitabine or platinum-based therapies) |
| Time since diagnosis | Cancer surgery |
| | Erythropoiesis-stimulating agents |
| | Erythrocyte and platelet transfusions |
| | Central venous catheters |
| | Prolonged hospitalisation |
| Patient-related factors | Biomarkers |
| Genetic factors (eg, hereditary thrombophilia) | Blood related (eg, levels of platelets, haemoglobin, leucocytes) |
| Medical illnesses/comorbidities | Platelet and clotting activation related (D-dimer, soluble P-selectin, prothrombin fragment 1+2, thrombin generation) |
| Very high or very low body weight | Clotting factor-related (eg, FVIII, CRP) |
| Prior VTE | NET formation (eg, citrullinated histone H3) |
| Varicose veins | TF-MP* |
| Age and gender | Podoplanin† |
| | CCL3 |
| | sVEGF |

*Association between elevated TF-MP activity and future VTE has been observed only in patients with pancreatic cancer.

†Association between podoplanin expression and occurrence of VTE has been shown only in patients with brain cancer.

CCL3, chemokine (C-C motif) ligand 3; CRP, C reactive protein; FVIII, factor VIII; NET, neutrophil extracellular trap; sVEGF, soluble vascular endothelial growth factor; TF-MP, tissue factor bearing microparticles; VTE, venous thromboembolism.

Modificato da Khorana et al. Prevention of venous thromboembolism in ambulatory patients ESMO 2020

1.2 TROMBOSI ARTERIOSA

La malattia neoplastica è gravata anche da un maggior rischio di eventi trombo embolici arteriosi (TEA) rispetto alla popolazione generale. Il rischio è particolarmente alto in coloro che ricevono farmaci antiangiogenici. Nel lavoro di Faruque Li et al.¹⁸, i pazienti trattati con anti-VEGF presentavano un rischio 3.5 volte maggiore di infarto miocardico ed un rischio raddoppiato di eventi trombotici arteriosi rispetto ai controlli. Numerosi studi clinici hanno dimostrato che l'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia aumenta significativamente il rischio di TEA rispetto alla chemioterapia da sola²⁴. Anche sunitinib e sorafenib, inibitori della tirosinchinasi del recettore VEGF, aumentano il rischio di complicanze trombotiche arteriose di un fattore 3²⁵. Neoplasie mieloproliferative come la trombocitemia essenziale, la policitemia vera e la mielofibrosi primaria sono associate ad un aumentato rischio di TEA indipendentemente dal trattamento. In questi pazienti, età >60 anni, pregressi eventi di TEA/TEV, fattori di rischio cardiovascolare, leucocitosi, presenza della mutazione JAK2 sono associati ad un rischio più alto di complicanze trombotiche¹⁶.

| | | |
|---|--|---|
| <p>Az. Osp. – Univ. Pisana</p> | <p style="text-align: center;">PROCEDURA AZIENDALE</p> <p style="text-align: center;">GESTIONE DEL PAZIENTE ONCOLOGICO CON SOSPETTA TROMBOSI VENOSA PROFONDA</p> | <p>PA233</p> <p>Rev.01</p> <p>Pag. 6 di 12</p> |
|---|--|---|

1.3 PAZIENTI CON TVP CORRELATA A CATETERE VENOSO CENTRALE (CRT)

Per trombosi catetere correlata (CRT) si intende la presenza, nel tratto di vena percorso da catetere, di una trombosi venosa.

La CRT rappresenta uno dei maggiori problemi nella pratica oncologica attuale: può condurre ad embolia polmonare nel 10-15% dei pazienti (rischio minimo per PICC) ed alla perdita dell'accesso venoso nel 10% dei pazienti.³¹

L'obiettivo del trattamento terapeutico della CRT è finalizzato alla riduzione dei sintomi e delle sindromi post-trombotiche, alla prevenzione dell'estensione del trombo e dell'occlusione del lume, alla riduzione del rischio trombo embolico ed al mantenimento in sede del catetere.

Non ci sono evidenze che la rimozione del catetere migliori l'out come della CRT³²; vi è indicazione alla rimozione del catetere solo nei casi di dislocazione, malfunzionamento, infezione e fine uso.³¹

La rimozione immediata del presidio è indicata solo in caso di trombosi settica e dovrebbe avvenire in condizioni di anticoagulazione.

La presenza di una CRT associata ad un buon funzionamento del catetere non è indicazione alla rimozione del dispositivo e si potrà continuare ad utilizzare il catetere.³¹

In considerazione delle peculiarità di questa condizione, in particolare la necessità di decidere per il mantenimento o individuare il momento migliore per l'estrazione del CVC, si rimanda alla PA 229.

1.4 TRATTAMENTO DEL PAZIENTE ONCOLOGICO CON TEV

Fino a qualche anno fa l'eparina a basso peso molecolare era il farmaco principale, se non esclusivo, sia della terapia del TEV che della profilassi.²⁸ Negli ultimi anni gli anticoagulanti diretti orali (DOAC) sono diventati un'opzione terapeutica reale sia nella terapia, anche estesa nel tempo, che nella profilassi.

I trial pubblicati hanno dimostrato che i DOAC possono essere una ragionevole alternativa alla terapia eparinica, anche se possono non essere indicati in alcuni gruppi di pazienti a più alto rischio di sanguinamento, con grave compromissione di organo, con pesi estremi o trombosi in sedi atipiche.^{29,30,31,32}

Attualmente in Italia questi farmaci possono essere prescritti solo con piano terapeutico AIFA da parte di alcune categorie di medici specialisti.

Tutto questo rafforza la necessità della presa in carico del paziente oncologico con TEV con lo scopo di individuare la terapia migliore per il singolo paziente e di avviarlo ad un follow-up programmato nel tempo.

1.5 RIEPILOGO E CONCLUSIONI

Il paziente oncologico presenta un rischio aumentato di trombosi venosa e arteriosa. La fisiopatologia del TEV è multifattoriale. La presentazione clinica di un paziente oncologico con trombosi può essere atipica. Tumori del pancreas, del sistema nervoso centrale, dello stomaco, del colon, delle ovaie e del sistema ematopoietico conferiscono un alto rischio trombotico, soprattutto negli stadi più avanzati della patologia; il rischio trombotico viene, inoltre, incrementato dal trattamento e dalle nuove strategie antitumorali, sia per gli effetti pro-trombotici dei nuovi farmaci, sia per il prolungamento della vita dei pazienti oncologici. L'evento di TEV nel paziente neoplastico riduce significativamente la sopravvivenza; in larga misura, tuttavia, gli eventi trombotici venosi e arteriosi possono essere prevenuti dalla profilassi. Biomarker utili per monitorare il rischio trombotico sono: emoglobina, numero di leucociti, di piastrine e valore del D-dimero, associati al quadro clinico. A tutt'oggi esistono tuttavia incertezze relativamente alla tromboprofilassi per i pazienti oncologici ambulatoriali, sulla durata

| | | |
|---|--|---|
| <p>Az. Osp. – Univ. Pisana</p> | <p style="text-align: center;">PROCEDURA AZIENDALE</p> <p style="text-align: center;">GESTIONE DEL PAZIENTE ONCOLOGICO CON SOSPETTA TROMBOSI VENOSA PROFONDA</p> | <p>PA233</p> <p>Rev.01</p> <p>Pag. 7 di 12</p> |
|---|--|---|

ottimale del trattamento, sulla gestione della trombosi da catetere venoso centrale, sulla terapia in caso di recidive di TEV, sul ruolo dei filtri cavali . D'altra parte negli ultimi anni sono stati introdotti nella pratica clinica i DOAC : farmaci anticoagulanti orali diretti che, laddove possono essere utilizzati, superano i problemi legati alla terapia eparinica per tempi prolungati. Nella definizione di questi argomenti va ricordato infatti che il trattamento anticoagulante ideale dovrebbe consentire ai pazienti neoplastici una buona qualità di vita, spesso compromessa quando la neoplasia è in fase avanzata.

2. SCOPO ED OBIETTIVI

Lo scopo del percorso è di definire l'iter diagnostico-terapeutico dei pazienti oncologici con trombosi venosa profonda sospetta o diagnosticata, anche quelle relate a CVC (CRT), che saranno comunque oggetto anche di procedura specifica.

Il presente documento descrive il percorso del paziente che accede all'ambulatorio oncologico delle seguenti UUOO:

- UO Oncologia 1 SSN,
- UO Oncologia 2 Universitaria,
- UO Pneumologia Universitaria
- UO Endocrinologia 1 Universitaria
- UO Endocrinologia 2 Universitaria
- UO Radioterapia

con sospetto clinico di TVP per sintomi o segni suggestivi di recente comparsa, o referto strumentale di trombosi venosa profonda e definisce le successive valutazioni clinico/strumentali per la conferma diagnostica, l'avvio del trattamento (nei casi in cui prescrivibili piano terapeutico AIFA per DOAC) ed i criteri per il rinvio a domicilio o l'invio al PS del paziente con diagnosi di TVP confermata secondo PA188.

La presente procedura si prefigge come obiettivi specifici di limitare l'accesso di questi pazienti al PS e migliorare la continuità dell'assistenza, in coerenza con le linee guida, in particolare :

- offrire un percorso integrato e di qualità per garantire la presa in carico assistenziale del paziente oncologico con TVP
- abbreviare i tempi dell'iter diagnostico terapeutico
- migliorare gli aspetti informativi e comunicativi con il paziente.

3. CAMPO DI APPLICAZIONE

Sono coinvolti tutti i pazienti oncologici con sospetta trombosi venosa profonda in trattamento attivo e/o in follow-up che afferiscono alle strutture sopraindicate.

La presente procedura aziendale deve essere applicata: dal personale medico del Polo Oncologico (UU OO Oncologia 1 e 2), delle UUOO Endocrinologia 1 e 2, della UO Radioterapia e dell'Ambulatorio di Pneumo-Oncologia della UO di Pneumologia e ogniqualvolta vi sia la necessità di inviare i pazienti oncologici alla SD di Cardio-Angiologia nel sospetto di trombosi venosa profonda.

4. RESPONSABILITÀ

Le responsabilità delle singole attività verranno indicate di volta in volta nelle varie fasi.

| | | |
|------------------------------------|---|--|
| Az. Osp. – Univ. Pisana | PROCEDURA AZIENDALE GESTIONE DEL PAZIENTE ONCOLOGICO CON SOSPETTA TROMBOSI VENOSA PROFONDA | PA233 Rev.01 Pag. 8 di 12 |
|------------------------------------|---|--|

5. DEFINIZIONI E ABBREVIAZIONI UTILIZZATE

| | |
|------|---|
| DOAC | Anticogulanti orali diretti |
| ECD | Ecocolordoppler |
| TEA | Tromboembolismo arterioso |
| TEV | Tromboembolismo venoso |
| TRC | Trombosi venosa profonda correlata a catetere |
| TVP | Trombosi venosa profonda |

6. MODALITÀ OPERATIVE

6.1 PAZIENTI AMBULATORIALI

Nel momento in cui i medici degli Ambulatori oncologici sopraindicati hanno il sospetto diagnostico o un referto strumentale di trombosi venosa profonda di un paziente, debbono contattare il medico della SOD di Cardio Angiologia dal lunedì al venerdì dalle h 8 alle h 16 e il sabato dalle h 8 alle h 12

- tramite numero ambulatorio Cardio Angiologia 3844;
- tramite cercapersone del medico di guardia al numero 82 seguito da 6442#seguendo le indicazioni della voce registrata.

Dopo colloquio telefonico vengono definiti congiuntamente i tempi di accesso alle prestazioni di visita angiologica e/o ECD venoso, che nei casi urgenti può avvenire anche lo stesso giorno o secondo necessità.

L'oncologo consegna al paziente il modulo di richiesta visita specialistica angiologica (T01/PA233) debitamente compilato con:

- terapia in atto (in particolari chemioterapici);
- presenza o meno di controindicazioni relative o assolute alla terapia anticoagulante con eparina, fondaparinux o con anticoagulanti diretti per os;
- indicazioni sul follow-up previsto del paziente (in particolare interventi chirurgici programmati).

Inoltre, viene indicato al paziente di portare con sé documentazione clinica completa e gli esami ematochimici più recenti.

Il medico oncologo consegna al paziente la prescrizione dematerializzata della visita e/o esami strumentali richiesti con la data e l'orario concordati e successivamente la invia al fax 5186.

I codici SIRE da utilizzare sono:

1092 Visita angiologia di controllo

2A33 ECD venoso arti inferiori (specificando altra tipologia di accesso)

2A31 ECD venoso arti superiori (specificando altra tipologia di accesso)

2A 36 ECD vene del collo (specificando altra tipologia di accesso).

Le prestazioni sono erogate dal medico di turno della SOD di Cardio Angiologia nell'Ambulatorio situato presso l'Ospedale di Cisanello, Edificio 10, piano terra, area verde 3B, stanza 18.

Al primo accesso presso l'ambulatorio della Cardio Angiologia, nel caso di diagnosi accertata di trombosi venosa profonda, il paziente viene avviato al successivo follow-up come da PA 188.

Il follow-up prevede:

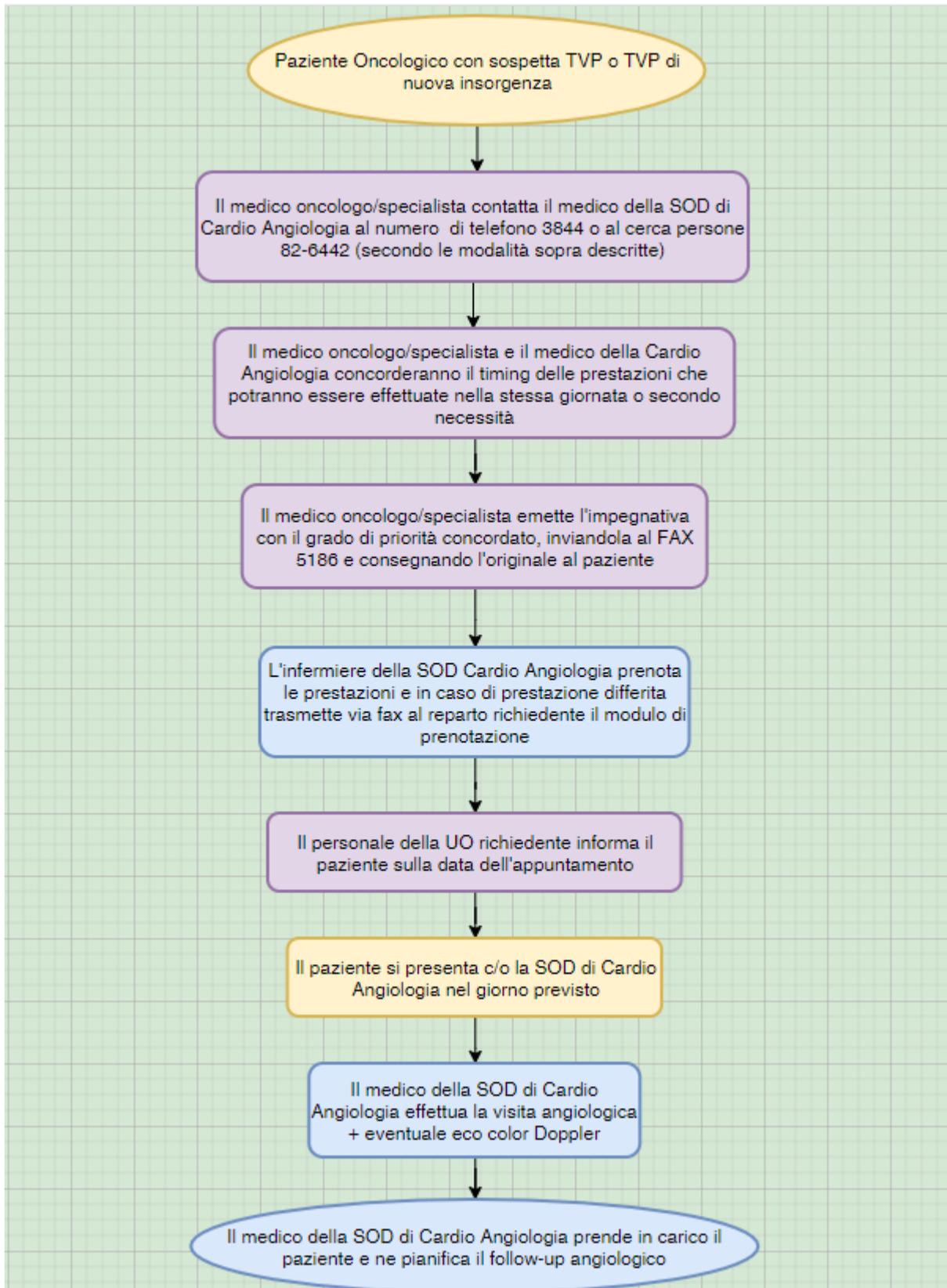
- accesso all'ambulatorio di secondo livello dedicato alla trombosi venosa profonda;
- invio, nei casi selezionati, al PS per eventuale ricovero in ambito ospedaliero.

| | | |
|------------------------------------|---|--|
| Az. Osp. – Univ. Pisana | PROCEDURA AZIENDALE GESTIONE DEL PAZIENTE ONCOLOGICO CON SOSPETTA TROMBOSI VENOSA PROFONDA | PA233 Rev.01 Pag. 9 di 12 |
|------------------------------------|---|--|

6.2 PAZIENTI RICOVERATI

Per i pazienti oncologici in ricovero ordinario con sospetta trombosi venosa profonda, come per tutti i pazienti ricoverati, viene inviato al fax 5186 il modulo di richiesta di consulenza interna per pazienti ricoverati (T02/PA233) (LRT 24/2/2005 n 40). Il successivo follow-up dei suddetti pazienti viene programmato in accordo con la struttura richiedente, con eventuale presa in carico del paziente presso l'ambulatorio dedicato alla TVP.

7. DIAGRAMMA DI FLUSSO



| | | |
|------------------------------------|---|---|
| Az. Osp. – Univ. Pisana | PROCEDURA AZIENDALE GESTIONE DEL PAZIENTE ONCOLOGICO CON SOSPETTA TROMBOSI VENOSA PROFONDA | PA233 Rev.01 Pag. 11 di 12 |
|------------------------------------|---|---|

8. MODALITÀ DI AGGIORNAMENTO E SUA PERIODICITÀ

L'aggiornamento della presente procedura è consequenziale al mutamento delle norme nazionali, regionali o etico-professionali o in occasione di mutamenti di indirizzo proposti da norme, regolamenti ed indicazioni tecniche degli organismi scientifici nazionali ed internazionali o in occasione di mutamenti delle strategie, delle politiche complessive e delle esigenze organizzative aziendali. Si precisa che, ad ogni modo, la revisione va effettuata almeno ogni 3 anni.

9. RIFERIMENTI NORMATIVI E BIBLIOGRAFICI

1. Stein PD, Beemath A, Meyers FA, Skaf E, Sanchez J, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am J Med* 2006;119:60-8.
2. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107 (Suppl 1):I4-8.
3. Baron JA, Gridley G, Weiderpass E, Nyren O, Linet M. Venous thromboembolism and cancer. *Lancet* 1998;351:1077-80.
4. Cronin-Fenton DP, Søndergaard F, Pedersen LA, et al. Hospitalisation for venous thromboembolism in cancer patients and the general population: a population-based cohort study in Denmark, 1997- 2006. *Br J Cancer* 2010;103:947-53.
5. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a populationbased case-control study. *Arch Intern Med* 2000;160:809-15.
6. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005;293:715-22.
7. Imberti D, Agnelli G, Ageno W, et al; MASTER Investigators. Clinical characteristics and management of cancer-associated acute venous thromboembolism: findings from the MASTER Registry. *Haematologica* 2008;93:273-8.
8. Seinturier C, Bosson JL, Colonna M, Imbert B, Carpentier PH. Site and clinical outcome of deep vein thrombosis of the lower limbs: an epidemiological study. *J Thromb Haemost* 2005;3:1362-7.
9. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Fisher RI, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2006;24:484-90.
10. Khorana AA, Connolly GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:4839-47. *oncoinfo* 4
11. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, Fonseca R, Greipp PR; Eastern Cooperative Oncology G. 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;24:431-6.
12. Murchison JT, Wylie L, Stockton DL. Excess risk of cancer in patients with primary venous thromboembolism: a national, population-based cohort study. *Br J Cancer* 2004;91:92-5.
13. Connolly GC, Khorana AA. Emerging risk stratification approaches to cancer-associated thrombosis: risk factors, biomarkers and a risk score. *Thromb Res* 2010;125 Suppl 2:S1-7.
14. Lamontagne F, McIntyre L, Dodek P, et al; Prophylaxis for Thromboembolism in Critical Care Trial Investigators; Canadian Critical Care Trials Group; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Nonleg venous thrombosis in critically ill adults: a nested prospective cohort study. *JAMA Intern Med* 2014;174:689-96.
15. Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Ann Surg* 2006;243:89-95.
16. Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, et al. Development and validation of an international prognostic score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood* 2012;120:5128-33.
17. Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, Zhu X, Wu S. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a metaanalysis. *JAMA* 2008;300:2277-85.
18. Faruque LI, Lin M, Battistella M, et al. Systematic review of the risk of adverse outcomes associated with vascular endothelial growth factor inhibitors for the treatment of cancer. *PLoS One* 2014;9:e101145.
19. 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;299:914-24.
20. Eichinger S. Cancer associated thrombosis: risk factors and outcomes. *Thromb Res* 2016;140 Suppl 1:S12-7.

| | | |
|---|--|--|
| <p>Az. Osp. – Univ. Pisana</p> | <p style="text-align: center;">PROCEDURA AZIENDALE GESTIONE DEL PAZIENTE ONCOLOGICO CON SOSPETTA TROMBOSI VENOSA PROFONDA</p> | <p>PA233 Rev.01 Pag. 12 di 12</p> |
|---|--|--|

21. Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindiër MJ, Osanto S, van der Meer FJ, Rosendaal FR. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost* 2006;4:529-35.
22. Starling N, Rao S, Cunningham D, et al. Thromboembolism in patients with advanced gastroesophageal cancer treated with anthracycline, platinum, and fluoropyrimidine combination chemotherapy: a report from the UK National Cancer Research Institute Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group. *J Clin Oncol* 2009;27:3786-93.
23. Ay C, Vormittag R, Dunkler D, et al. D-dimer and prothrombin fragment 1.2 predict venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol* 2009;27:4124-9.
24. Ranpura V, Hapani S, Chuang J, Wu S. Risk of cardiac ischemia and arterial thromboembolic events with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Oncol* 2010;49:287-97.
25. Choueiri TK, Schutz FA, Je Y, Rosenberg JE, Bellmunt J. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Clin Oncol* 2010;28:2280-5.
26. Frits I, Mulder, Matteo Candeloro et al. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica* 2019; 104: 1277-1287
27. Alok A Khorana, Alexander t Cohen et al. Prevention of venous thromboembolism in ambulatori patients with cancer. *ESMO Open* 2020; 5 :e 000948
28. Lee AY, Levine MN, Baker RI et al.; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin Versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349:146–153.
29. Van Es N, Di Nisio M, Bleker SM, et al. Edoxaban for treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. Rationale and design of the Hokusai VTE-Cancer study. *Thromb Haemost* 2015; 114: 1268-76
30. Agnelli G, Becattini C, Meyer G et al.; Caravaggio Investigators. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *New Engl J Med* 2020;382:1599–1607. Caravaggio
31. Associazione Italiana Oncologia Medica. Linee guida trombosi venosa profonda nei tumori solidi Edizione 2020-edizione 2021
32. Stavros K, Kakkos, Jay, Manjit Gohel et al.; European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis; *Eur J Vasc Endovasc Surg* (2021) 61, 9e82
33. L. Mazzolai et al.; Second consensus document on diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: updated document elaborated by the ESC Working Group on aorta and peripheral vascular diseases and the ESC Working Group on pulmonary circulation and right ventricular function. *European Journal of Preventive Cardiology* doi:10.1093/eurjpc/zwab088; 2021