

## **IMPIEGO DEI FILTRI CAVA INFERIORE NEI PAZIENTI ONCOLOGICI**

*M. Salvini, R. Moia, C. Ricucci., G. Bonalumi, A. Otero*

*DIPARTIMENTO DI CHIRURGIA · CLINICA CHIRURGIA  
VASCOLARE · UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PAVIA  
(DIRETTORE: PROF. A. ODERO)*

### **INTRODUZIONE**

L'associazione fra trombosi venosa profonda e cancro è nota sin dalla segnalazione di Armand Trousseau nel 1865.

Il meccanismo della trombosi indotta da cancro è stato studiato estensivamente ed include l'invasione delle pareti vasali, la compressione estrinseca da parte del tumore e l'induzione di uno stato di ipercoagulabilità ematica. I pazienti affetti da tumori solidi o leucemia mostrano segni di attivazione dalla coagulazione nella quasi totalità dei casi, indipendentemente dal fatto che esista una patente malattia tromboembolica, e l'evidenza di un'aumentata produzione di fibrina appare correlata con la progressione della malattia.

Sebbene grandi progressi siano stati compiuti nel definire i determinanti biologici della trombosi venosa paraneoplastica, non esiste accordo circa gli aspetti epidemiologici del problema, l'utilità di una ricerca sistematica di neoplasie occulte in tutti i casi di trombosi venosa e l'atteggiamento terapeutico ottimale.

La terapia standard della malattia tromboembolica prevede un'anticoagulazione a lungo termine, condotta in prima istanza con eparina e proseguita poi per 3-6 mesi con dicumarolici. Il paziente neoplastico presenta tuttavia spesso controindicazioni assolute al trattamento anticoagulante. Una coagulopatia da consumo può conseguire a malnutrizione, produzione di fattori tissutali da parte del tumore ed ipoproteinemia. La trombocitopenia indotta dai chemioterapici può aumentare significativamente il rischio di snguinamento. L'utilizzo dell'eparina è proscritto nei pazienti con neoplasie cerebrali, in cui emorragie anche di modesta entità potrebbero essere fatali. Nella popolazione dei pazienti neoplastici, si ammette un rischio emorragico che oscilla fra il 25 ed il 30% dei casi, mentre nel 12-50% la trombosi venosa recidiva a dispetto dell'anticoagulazione (1; 2; 3).

L'impiego della filtrazione cavale come trattamento di prima intenzione è stato suggerito quale alternativa ottimale ai rischi dell'anticoagulazione.

L'ipercoagulabilità ematica come condizione inerente alla presenza stessa della neoplasia e l'aumentato rischio tromboembolico connesso all'intervento chirurgico, all'allettamento prolungato, alla presenza di cateteri venosi per nutrizione parenterale ed alla compressione estrinseca dei vasi costituiscono altrettanti razionali teorici per l'impiego dei dispositivi di filtrazione (4). Alcuni Autori hanno tuttavia messo in dubbio l'appropriatezza di questo provvedimento sulla base della limitata attesa di vita di questi pazienti (5; 6). La messe di conoscenze sulla quale basare la decisione sull'appropriatezza o meno dell'uso di un filtro cava nel paziente neoplastico è in realtà alquanto contraddittoria: mancano studi di numerosità campionaria adeguata, le comparazioni filtro-anticoagulazione sono state effettuate solo su analisi retrospettive e solo pochi rapporti di letteratura recano una registrazione puntuale delle indicazioni alla filtrazione.

Il presente studio è stato condotto su una popolazione limitata di pazienti neoplastici sottoposti a filtrazione cavale per malattia tromboembolica: sebbene anch'esso sia in realtà un'analisi retrospettiva, presenta alcune importanti caratteristiche che possono contribuire ad una miglior valutazione delle opzioni di trattamento in questo gruppo di pazienti.

Anzitutto, comprende un arco di tempo nel quale modalità di diagnosi, conduzione della terapia anticoagulante e tecnica di inserzione del filtro sono rimaste immutate, il che garantisce un'omogeneità di valutazione delle complicanze immediate ed a medio termine.

In secondo luogo, esso comprende una proporzione apprezzabile di pazienti sottoposti a filtrazione temporanea o sottoposti a trombolisi farmacologica, pazienti riguardo ai quali non esistono informazioni attendibili in letteratura corrente.

Una comparazione con un gruppo altrettanto omogeneo di pazienti non neoplastici è stata inoltre effettuata.

## METODI

Un'analisi retrospettiva è stata condotta sulla documentazione clinica relativa a 93 pazienti sottoposti a posizionamento di filtro in cava inferiore per malattia tromboembolica. La diagnosi di trombosi venosa o di embolia polmonare era stata in tutti i casi convalidata da un "gold standard" riconosciuto (flebografia, cavografia ascendente o discendente, angio-TC del torace o dell'addome).

Di ciascun caso sono state tabulate le informazioni relative a:

1. Indicazioni alla filtrazione cavale, suddivise in:
  - . Assolute (controindicazione maggiore agli anticoagulanti; complicanza del trattamento anticoagulante; embolia polmonare nonostante anticoagulazione efficace)

- . Ragionevoli (preservazione della riserva cardiopolmonare residua; sospensione della terapia anticoagulante in vista di procedura diagnostica invasiva o chirurgica; protezione in corso di trombolisi iliaco-cavale; protocollo di prevenzione dell'embolia polmonare in pazienti con ipertensione polmonare post-embolica)
  - . Discutibili (prevenzione dell'embolia polmonare in pazienti ritenuti a rischio per patologia coesistente, previsione di intervento od immobilizzazione prolungata).
2. Tipo di filtro e via di accesso percutaneo utilizzato per la posa del dispositivo
  3. Complicazioni occorse durante la procedura di posa del filtro, distinte in:
    - . Inerenti all'accesso
    - . Inerenti al materiale
    - . Inerenti al potenziale lesivo del filtro
    - . Inerenti alla malattia tromboembolica
    - . Inerenti all'anatomia individuale
  4. Sede di posizionamento del dispositivo (sopra o sottorenale)
  5. Patologia coesistente alla malattia tromboembolica

I dati riguardanti le complicanze tardive sono stati ottenuti direttamente, nel corso di un programma di follow-up prospettico cui ogni paziente sopravvissuto è stato ammesso, oppure indirettamente dalle istituzioni di provenienza (altri ospedali, altre cliniche).

I pazienti in follow-up sono stati sistematicamente sottoposti ad esame eco-Doppler per accertare la pervietà cavale e le ricorrenze di malattia tromboembolica ed a radiografia diretta dell'addome, per accertare le condizioni di integrità strutturale del filtro ed eventuali sue dislocazioni o malposizioni. L'eventualità di ricorrenze emboliche polmonari è stata verificata con angiopneumografia od angio-TC spirale.

Dei pazienti deceduti sono state registrate le cause di morte, accertate personalmente o riferite dall'istituzione di provenienza. Quando disponibili, i dati relativi al riscontro autoptico sono stati acquisiti.

Apparenti differenze fra il gruppo di pazienti neoplastici e la popolazione di non-neoplastici sono state valutate con test chi-quadrato e con test t di Student per dati non appaiati, quando indicato. L'analisi della sopravvivenza è stata effettuata con il metodo di Kaplan-Meier. La sopravvivenza è stata espressa sia in termini di media  $\pm$  1 errore standard, con relativi limiti fiduciali, che di stima di sopravvivenza cumulata. Apparenti differenze di sopravvivenza cumulata sono state valutate con il test dei ranghi logaritmici (logrank test).

## RISULTATI

Su un totale di 93 pazienti, 29 (31,2%) erano affetti da neoplasie solide od emopatie, come riportato in tabella I.

Fra i 64 pazienti non neoplastici, il gruppo numericamente maggiore era rappresentato dai soggetti con ipertensione polmonare post-embolica (21 casi), mentre una vasto spettro di condizioni cliniche caratterizzava gli altri casi (aneurisma rotto in cava, cirrosi epatica, politrauma, tbc polmonare, ictus cerebri, gangrena venosa, ecc.), tanto da non consentire raggruppamenti definiti.

I due gruppi erano omogenei per sesso (19 femmine e 10 maschi nei neoplastici; 33 femmine e 31 maschi nei non neoplastici: chi-quadrato = 1,577,  $P > 0,20$ ) ed età ( $64 \pm 11$  i neoplastici;  $55,7 \pm 16,4$  i non neoplastici; t non significativo).

SEDE NEOPLASIA	N. PAZIENTI
Apparato genitale femminile (ovaio, cervice, endometrio)	8
Tubo digerente (cieco, colon, sigma-retto)	6
Polmoni, pleure (microcitoma, ca. broncogeno, mesotelioma)	5
Emopatie (m. di Hodgkin, linfomi non-Hodgkin, leucemie)	4
Sistema nervoso centrale (meningiomi)	2
Apparato scheletrico (osteosarcoma)	2
Genitali maschili (seminoma)	1
Pancreas	1
TOTALE	29

Tab. I - Localizzazione del tumore nel gruppo di pazienti neoplastici.

Tutti i pazienti di competenza oncologica presentavano una trombosi venosa profonda prossimale, in trattamento o meno con anticoagulanti. Nel 13,7% dei casi, un'embolia polmonare era stata accertata prima del posizionamento del dispositivo di filtrazione (4 casi: 1 embolia massiva subacuta; 2 embolie multiple sintomatiche; 1 embolie multiple asintomatiche).

Furono posizionati complessivamente 97 filtri, di cui 17 temporanei ed 80 definitivi: 30 nel gruppo di pazienti oncologici (un paziente ricevette un filtro temporaneo in preoperatorio, sostituito poi con un dispositivo a permanenza per il persistere di condizioni di elevato rischio embolico) e 67 nel gruppo dei non oncologici (6 filtri in 3 pazienti: uno con dispositivo temporaneo, sostituito dopo 30 giorni con un definitivo per il protrarsi di condizioni di coma vigile con persistenza del rischio, uno con 2 dispositivi definitivi per la presenza di doppia cava inferiore ed uno con 2 dispositivi definitivi, di cui uno migrato in peritoneo posteriore ed il secondo posizionato in sede soprarenale per garantire la filtrazione).

Complessivamente, i pazienti oncologici ricevettero 23 filtri definitivi e 7 temporanei (23,3%), mentre nei non neoplastici un dispositivo temporaneo fu posizionato in 10 su 67 filtri (14,9%). Sebbene la tendenza a posizionare filtri temporanei fosse tendenzialmente maggiore nei pazienti oncologici, la differenza fra i due gruppi non raggiungeva tuttavia la significatività statistica ( $\chi^2=1,179$ ,  $P > 0,20$ ).

In 8 casi (8,2%) il filtro fu posizionato in sede soprarenale per una precisa scelta tecnica (protezione durante trombolisi farmacologica di trombi flottanti in cava inferiore: 4 casi, tutti con dispositivo temporaneo) o per necessità contingenti (trombo esteso sino alle renali in presenza di controindicazione alla trombolisi: 2 casi, uno temporaneo ed uno definitivo; difficoltà alla progressione distale del filtro: 1 caso con filtro temporaneo; posizionamento di secondo filtro definitivo a valle di precedente dispositivo migrato in peritoneo: 1 caso). La proporzione di posizionamenti soprarenali non differiva significativamente nei due gruppi (3 casi, pari al 10% dei dispositivi, negli oncologici; 5 casi, pari al 7,5% dei dispositivi, nei non oncologici;  $\chi^2 = 0,274$ ,  $P > 0,50$ ).

La scelta della cava soprarenale quale sede di estrusione del filtro fu tuttavia significativamente influenzata dalle condizioni cliniche nei pazienti neoplastici (3 casi su 3), mentre nei non neoplastici il posizionamento soprarenale fu imposto prevalentemente dal terreno anatomico o da complicanze locali (4 casi su 5, pari all'80%; test esatto di Fisher,  $P < 0,05$ ).

L'indicazione ad una trombolisi cava protetta da filtro fu in effetti posta più frequentemente nei pazienti oncologici (4 casi su 29: 13,8%) che nel gruppo di controllo (2 su 64: 3,1%), con differenza ai limiti della significatività statistica ( $\chi^2 = 3,763$ ,  $P < 0,10$ ).

L'indicazione stessa al posizionamento del filtro fu comunque più liberale nei pazienti neoplastici (13 indicazioni discutibili su 29: 44,8%), che nei non neoplastici (13 discutibili su 64: 20,3%;  $\chi^2 = 5,955$ ,  $P < 0,02$ ): ciò in quanto si ritenne ragionevole aderire a richieste di protezione permanente in pazienti che, pur in assenza di indicazioni assolute, vennero ritenuti ad elevato rischio di recidiva tromboembolica. Ulteriore conferma dell'estensione delle indicazioni al filtro appare anche il fatto che ben il 61% dei pazienti non neoplastici aveva sperimentato un episodio embolico, contro il solo 13,7% dei neoplastici.

Una supposta maggior tendenza alle emorragie da anticoagulanti non venne riscontrata in questo gruppo di pazienti (1 incidente emorragico su 29 pazienti, pari al 3,4%, contro gli 8 su 64 dei non neoplastici, pari al 12,5%;  $\chi^2 = 1,871$ ,  $P > 0,10$ ).

Un riepilogo delle indicazioni al filtro nei pazienti oncologici è riportato in tabella II

INDICAZIONE	N.	CASI	%
Protezione di pazienti con TVP prossimale candidati a chirurgia di exeresi (*)	15		51,7
Evidenza flebografica od ecotomografica di trombo prossimale flottante (**)	7		24,2
Controindicazione al trattamento anticoagulante	3		10,4
Sospensione dell'anticoagulante per manovra diagnostica cruenta	2		6,9
Accidente emorragico maggiore in corso di anticoagulazione	1		3,4
Difficoltà alla terapia anticoagulante (p. con demenza senile)	1		3,4
TOTALE	29		100

NOTE:

\* 2 con trombo flottante (1 iliaco, 1 popliteo)

\*\* 6 cavali, 1 femorale.

Tab. II - Indicazioni al posizionamento del filtro nei pazienti neoplastici.

Complicanze durante la procedura di posa del dispositivo o nei giorni immediatamente seguenti si registrarono nel 33,3% dei soggetti di competenza oncologica e nel 55,8% del gruppo di controllo, senza differenze significative fra gruppi (chi-quadrato = 0,313;  $P > 0,50$ ). Per la grande maggioranza dei casi, si trattò di transitorie difficoltà di accesso angiografico, di lacerazioni del catetere porta-filtro, di inginocchiamenti o modeste migrazioni distali del dispositivo, tutte asintomatiche e tutte senza conseguenze cliniche. L'unica complicanza mortale (perforazione cava asintomatica con migrazione del filtro in peritoneo libero; morte dopo alcuni giorni per embolia polmonare) riguardò il gruppo di pazienti non neoplastici. Di rilievo è tuttavia il fatto che complicazioni legate alla progressione della malattia tromboembolica (1 recidiva con estensione della trombosi venosa; 1 trombosi della via di accesso angiografico) si verificarono solo nei pazienti oncologici. La compressione dei vasi iliaci ad opera di una neoplasia uterina comportò, in un caso, una perforazione, peraltro asintomatica e senza conseguenze cliniche, della via di accesso angiografico durante la procedura di posa. Una trombosi cava inferiore si registrò a 3 mesi di distanza dalla procedura in una paziente sottoposta a lobectomia polmonare per carcinoma e successivamente a trattamento chemioterapico: la ricanalizzazione completa del vaso si ottenne nell'arco di circa 6 mesi.

Nel corso del periodo di follow-up, si registrarono complessivamente 13 decessi, di cui 8 nel gruppo dei pazienti neoplastici, che sperimentarono

quindi una mortalità quasi doppia rispetto all'attesa teorica (chi-quadrato = 6,482;  $P < 0,02$ ). Tutti i decessi, in questo gruppo, furono correlati alla progressione o ad una ripresa di malattia neoplastica: non si registrarono morti per embolia polmonare o correlate al filtro. Nel gruppo dei pazienti non oncologici, solo 2 decessi per insufficienza multi-organo conseguirono alla malattia di base, mentre gli altri dipesero da complicanze del filtro o della terapia eparinica (1 embolia polmonare dopo perforazione cava; 1 sepsi da infezione del filtro in paziente con vasta piaga da decubito infetta; una trombocitopenia da eparina).

Il tempo medio di sopravvivenza nel gruppo degli oncologici fu di  $475 \pm 101$  giorni (mediana: 365 giorni, limiti fiduciali al 95%: 276-674 giorni), mentre i non oncologici ebbero una sopravvivenza media di  $783 \pm 83$  giorni (mediana: 850, limiti fiduciali 620-946).

Il picco di mortalità fu tuttavia massimo entro i primi 12 mesi per i neoplastici, con una sopravvivenza cumulata inferiore al 50%, contro l'84% dei non neoplastici (logrank test; 3,87;  $P = 0,04$ ). A 16 mesi dalla posa del filtro, la sopravvivenza cumulata nel gruppo dei pazienti oncologici non superava il 32% (fig. 1).

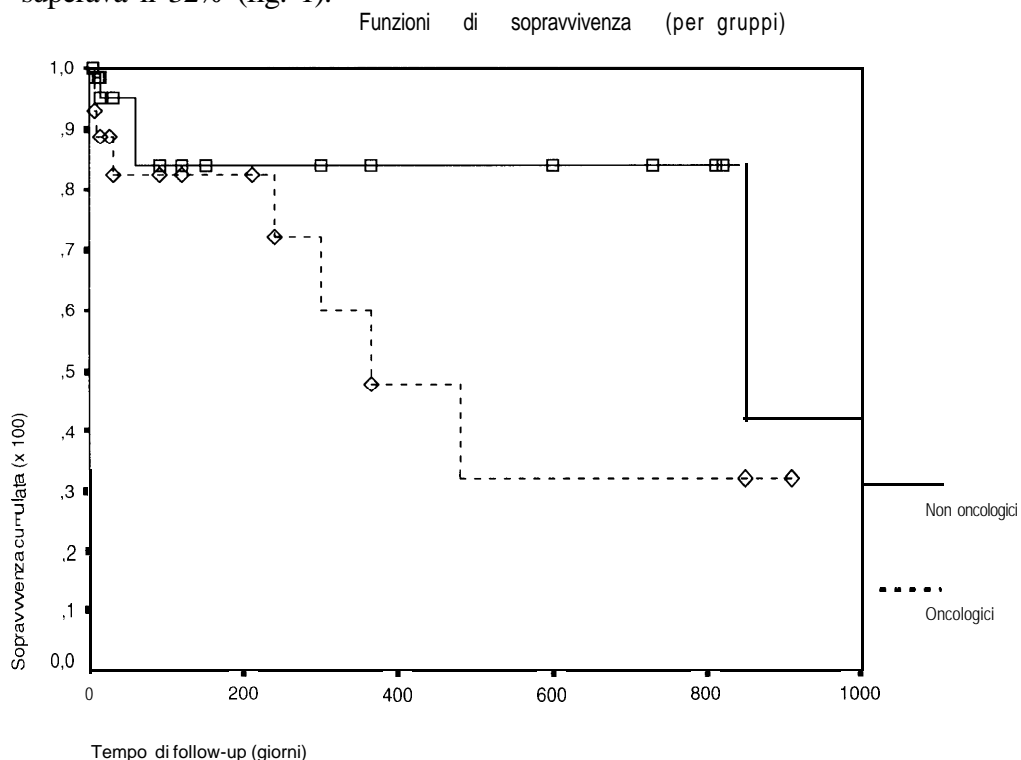


Fig. 1- Curve di sopravvivenza cumulata per gruppi (Kaplan - Meier).

## DISCUSSIONE

Esiste una crescente evidenza che l'ipercoagulabilità indotta da cancro è mediata dalla via estrinseca della coagulazione. L'incremento della concentrazione di fattore VII attivato circolante è di volta in volta attribuibile ad un'aumentata espressione di fattore tissutale da parte delle cellule neoplastiche o dalla sua produzione da parte dei monociti o dei macrofagi attivati dal tumore. Incrementi da due a quattro volte dei complessi trombina-antitrombina sono stati dimostrati in una gran varietà di neoplasie e si accompagnano a variazioni comparabili della concentrazione di fattore VII attivato e di fattore tissutale circolante. Sebbene non sia stata stabilita una correlazione inequivocabile fra i marker biologici di ipercoagulabilità e l'occorrenza della malattia tromboembolica, appare chiaro che la trombosi venosa paraneoplastica è un processo cellula-mediato e costituisce un elemento costante della malattia.

L'intensità dell'associazione trombosi venosa - cancro è tuttavia dibattuta. Un recente studio di popolazione ha stabilito che, entro 6 mesi da un primo episodio di malattia tromboembolica, le probabilità di diagnosticare un tumore sono per lo meno triplicate, con un'incidenza assoluta di nuove diagnosi compresa tra l'1,9 ed il 2,3% (7). L'analisi cumulata di studi clinici su pazienti con trombosi venosa suggerisce tuttavia un'incidenza compresa fra il 5 ed il 10%, con una probabilità di riscontro positivo quasi quintuplicata rispetto al resto della popolazione (3; 8; 9; 10). Sul versante opposto, la probabilità di malattia tromboembolica nei pazienti oncologici è da 2 a 20 volte maggiore che nel resto della popolazione (12; 13). Studi necroscopici riportano un'incidenza di embolia polmonare del 10-14% (11). E' del tutto evidente che, in questi pazienti, la malattia tromboembolica rappresenta un elemento di morbilità e mortalità di primaria importanza, che deve essere trattato.

L'uso estensivo dei filtri cavali è stato da alcuni indicato come trattamento di prima intenzione, riservando all'anticoagulazione i soli pazienti che mostrano una progressione della trombosi nel tempo (2). La bassa morbilità e mortalità correlate all'uso del filtro e' stata inoltre sufficientemente dimostrata (14). Esistono sull'altro versante esperienze che dimostrano l'efficacia e la sicurezza del trattamento anticoagulante in comparazione alla filtrazione cavale e dati che, più verosimilmente, concludono a favore di una parità di efficacia dei due atteggiamenti terapeutici (15; 16).

Il nostro studio non intende comparare le diverse opzioni di trattamento della malattia tromboembolica, ma conferma la sicurezza d'uso dei filtri cavali. Complicazioni e ricorrenze emboliche sono sovrapponibili a



quanto riscontrabile in una popolazione non oncologica sottoposta a filtrazione cavale, per cui un'estensione delle indicazioni motivata dalle condizioni di maggior rischio non sembra aumentare la mortalità, comunque alta per la progressione della malattia neoplastica. Di particolare interesse sono i risultati riguardanti l'uso di filtri temporanei, soprattutto nei pazienti con trombi cavali flottanti che richiedono trombolisi. La disponibilità di dispositivi che consentono una lisi farmacologica protetta (in uno dei nostri pazienti le cavografie di controllo dimostrarono l'intrappolamento di voluminosi frammenti embolici da parte del filtro) apre opzioni di trattamento più aggressivo anche in gruppi in cui l'estensione del trombo non consente il posizionamento di un filtro a permanenza. Sebbene il numero di pazienti trattati sia molto esiguo, in tutti i casi si è ottenuta la completa remissione della sintomatologia, senza ricorrenze tromboemboliche entro un periodo medio di follow-up di circa 10 mesi. Ciò solleva la questione se, in sottopopolazioni selezionate, l'uso combinato dei filtri cava e della trombolisi loco-regionale non rappresenti il trattamento di eccellenza delle trombosi venose paraneoplastiche.

#### BIBLIOGRAFIA.

1. COHEN J. et Al.: "Greenfield filter as a primary therapy for deep venous thrombosis and/or pulmonary embolism in patients with cancer". *Surgery*, 1991, 109(1): 12-15.
2. CALLIGARO K. et Al.: "Thromboembolic complications in patients with advanced cancer: anticoagulation versus Greenfield filter placement". *Ann. Vasc. Surg.*, 1991, 5(2): 186-98.
3. PISTORIUS M.A. et Al.: "Thromboses veineuses profondes et cancer. Evaluation à un an du bilan etiologique des patients hospitalisés en medecine interne". *J. Mal. Vasc.*, 1994, 19(4): 273-7.
4. PATTERSON W.P. et Al.: "The pathophysiology of thrombosis in cancer". *Seminars in Oncology*, 1990, 17: 140-6.
5. ROSEN M. et Al.: "Reassessment of vena caval filter use in patients with cancer". *J. Vasc. Interv. Radiol.*, 1994, 5: 501-6.
6. MAGNANT J.G. et Al.: "Current use of inferior vena cava filters". *J. Vasc. Surg.*, 1992, 16: 701-6.
7. SORENSEN H.T et Al.: "The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism". *N. Engl. J. Med.*, 1998, 338 (37): 1169-73.

8. PICCIOLI A. et Al.: "Epidemiologic characteristics, management, and outcome of deep venous thrombosis in a tertiary care hospital: the Brigham and Women's Hospital DVT registry". *Am. Heart J.*, 1996, 132(5): 1010-4.
9. CHRAIBI S. et Al.: "Thromboses veineuses profondes et cancers occultes". *Ann. Cardiol. Angeiol. Paris*, 1997, 46 (3): 145-9.
10. AHMED Z. et Al.: "Deep vein thrombosis as a predictor of cancer". *Angiology*, 1996, 47 (3): 261-5.
11. SVENDSEN E. et Al.: "Prevalence of pulmonary embolism at necropsy in patients with cancer". *J. Clin. Pathol.*, 1989, 42: 805-9.
12. COHEN J. et Al.: "Greenfield filter as primary therapy for deep venous thrombosis and/or pulmonary embolism in patients with cancer". *Surgery*, 1991, 109 (1): 12-15.
13. GRIFFIN M.R. et Al.: "Deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Risk of subsequent malignant neoplasms". *Arch. Int. Med.*, 1987, 147: 1907-11.
14. OLIN J.W. et Al.: "Treatment of deep vein thrombosis and pulmonary emboli in patients with primary and metastatic brain tumors.". *Arch. Int. Med.*, 1987, 147(12): 2177-79.
15. SCHIFF D. et Al.: "Therapy of venous thromboembolism in patients with brain metastases". *Cancer*, 1994, 73: 493-98.
16. SARASIN F.P. et Al.: "Management and prevention of thromboembolic events in patients with cancer-related hypercoagulable states: a risky business". *J. Gen. Int. Med.*, 1993, 8 (9): 476, 486.