

## **Embolia polmonare acuta e cancro: sotto analisi dello studio COPE**

**Caterina Cenci, Domenico Prisco**

**Keywords:** embolia polmonare, cancro, stratificazione del rischio, mortalità , terapia anticoagulante

I pazienti oncologici sono ad alto rischio di sviluppare eventi tromboembolici, sia del distretto venoso che arterioso, ed hanno un rischio aumentato sia di recidiva di trombosi, che di sanguinamento durante la terapia anticoagulante. Queste complicazioni incidono nettamente sulla prognosi della neoplasia: basti pensare che il tromboembolismo venoso (TEV) rappresenta la seconda causa di morte nei pazienti con cancro, seconda soltanto all'evoluzione della malattia stessa. Pertanto, la gestione del TEV nei pazienti affetti da cancro è molto impegnativa e sono tanti gli studi clinici in letteratura messi in atto per chiarire questo aspetto. Le attuali linee guida internazionali per il trattamento del TEV identificano negli anticoagulanti orali diretti (DOAC) la terapia di scelta per la maggior parte dei pazienti affetti da cancro con l'eccezione dei soggetti ad alto rischio di sanguinamento per i quali è raccomandata tuttora l'eparina a basso peso molecolare (EBPM). Tuttavia, la maggior parte dei dati disponibili riguarda la terapia a lungo termine o esclude gruppi specifici di neoplasie; di conseguenza, le evidenze sulla gestione iniziale del TEV in fase acuta sono limitate. Pertanto, un gruppo di ricercatori, coordinati da Cecilia Becattini, ha indetto una sottoanalisi (1) dello studio COPE (2) allo scopo di confrontare le caratteristiche cliniche, la gestione e la prognosi a breve termine dei pazienti con embolia polmonare (EP) acuta e cancro attivo, cancro pregresso o non affetti da neoplasia. Lo studio COPE è uno studio osservazionale, multicentrico, prospettico volto ad analizzare le attuali strategie di gestione dell'EP acuta in termini di diagnosi, stratificazione del rischio, trattamento, e decorso clinico a breve termine, negli ospedali italiani. Gli endpoint co-primari della sotto-analisi erano rappresentati dalla morte durante il ricovero ospedaliero ed a 30 giorni; l'endpoint di sicurezza era rappresentato dal sanguinamento maggiore secondo i criteri della International Society on Thrombosis and Haemostasis, verificatosi entro 30 giorni dall'EP.

I dati anamnestici sulla presenza o meno di neoplasia erano disponibili in 4.956 soggetti su 5.213 inclusi nello studio COPE (95,1%); di questi pazienti, 832 (16,8%), 464 (9,4%) e 3660 (73,8%) sono stati classificati come pazienti con cancro attivo, cancro pregresso o nessun cancro, rispettivamente. Per quanto riguarda le caratteristiche basali dei vari sottogruppi, i pazienti con cancro pregresso erano più anziani dei pazienti con cancro attivo o senza cancro, con una percentuale più elevata di soggetti di età superiore a 80 anni, mentre i pazienti con cancro attivo avevano una maggiore prevalenza di interventi chirurgici recenti (8,5% vs. 4,3% vs. 6,7%) o ricovero recente (17,2% vs. 13,2% vs. 13,3%) e una minore prevalenza di traumi recenti (2,3% vs. 4,7% vs. 8,9%) e precedente TEV (13,2% vs. 18,5% vs. 17,5%) rispetto ai pazienti con cancro pregresso e ai pazienti senza cancro. Inoltre, i pazienti con cancro attivo avevano una prevalenza di anemia grave e di controindicazioni alla terapia anticoagulante più elevata rispetto agli altri due sottogruppi di pazienti. Le principali sedi di neoplasia attiva nello studio erano rappresentate dall'apparato urogenitale (23,0%), gastrointestinale (21,0%) e polmonare (19,8%), con un'alta prevalenza di malattia metastatica (57,6%) e di trattamenti antitumorali in corso (16,2%). In quasi tutti i pazienti in studio la diagnosi di EP è stata ottenuta mediante esecuzione dell'angioTC del circolo polmonare: nei pazienti con cancro attivo il materiale trombotico era più frequentemente localizzato nei rami prossimali mentre la localizzazione subsegmentale era più frequente

nei pazienti con precedente cancro e senza cancro. Per quanto riguarda il trattamento, durante il ricovero, una percentuale inferiore di pazienti con cancro attivo ha ricevuto anticoagulanti orali in confronto ai pazienti con cancro pregresso o senza cancro e, alla dimissione, il 43,1% dei pazienti con cancro attivo, il 78,8% di quelli con pregresso cancro e l'82,0% di quelli senza cancro hanno ricevuto un DOAC per il trattamento dell'EP. I tassi di mortalità ospedaliera e a 30 giorni erano significativamente più alti nei pazienti con cancro attivo rispetto ai pazienti con cancro pregresso e nessun cancro (7,9% vs. 4,3% vs. 2,2% e 13,8% vs. 5,2% vs. 2,6%, rispettivamente), così come i tassi di sanguinamento maggiore, sia durante il ricovero ospedaliero che a 30 giorni (rispettivamente 4,2% vs 2,2% vs 2,4% intraospedaliero e 4,8% vs 2,6% vs 2,4% a 30 giorni). Inoltre, tra i pazienti con cancro attivo, le neoplasie del polmone o metastatiche costituivano dei predittori indipendenti di morte, mentre le neoplasie del cervello, ematologiche o gastrointestinali erano associate ad un rischio più elevato di sanguinamento maggiore.

In conclusione, questa sottoanalisi dello studio COPE evidenzia che sin dalle fasi iniziali della gestione del paziente, i rischi di morte e di sanguinamento maggiore sono più alti nei pazienti con neoplasia attiva rispetto ai pazienti con cancro pregresso o senza cancro. Inoltre, mentre il rischio di morte si stabilizza dopo i primi 10 giorni dall'evento nei pazienti senza cancro, nei pazienti con cancro attivo esso continua ad aumentare. Lo studio dimostra anche che nei pazienti con cancro attivo, i fattori correlati alla malattia sono predittori di morte migliori rispetto ad alcuni parametri emodinamici o respiratori standard (ad esempio, pressione arteriosa sistolica o frequenza respiratoria): infatti, nonostante una maggiore prevalenza di EP a rischio intermedio-basso secondo il modello di stratificazione ESC, i pazienti con neoplasia attiva avevano di fatto una prognosi peggiore.

Pertanto, questi risultati evidenziano che il paziente con cancro ha delle caratteristiche peculiari che impongono al clinico un adattamento del processo decisionale che vada oltre la semplice stratificazione prognostica dell'EP e punti ad una strategia gestionale e terapeutica personalizzata. Il fatto che i pazienti con cancro attivo abbiano un decorso diverso a parità di gravità di EP, suggerisce che i modelli per la stratificazione del rischio nei pazienti con EP acuta sintomatica potrebbero in futuro essere ulteriormente personalizzati in base alla presenza/assenza di cancro attivo.

## **Bibliografia**

1. Becattini C, Cimmini LA, Bassanelli G, et al. Acute pulmonary embolism and cancer: findings from the COPE study. *Clinical Research in Cardiology* 2024; 113:288–300.
2. Becattini C, Agnelli G, Aldo P et al. Contemporary Management and Clinical Course of Acute Pulmonary Embolism: The COPE Study. *Thromb Haemost* 2023; 123:613–626.