

## **STUDIO SOMIT II**

### **SCREENING PER NEOPLASIE MALIGNI IN PAZIENTI CON TROMBOSI VENOSA PROFONDA IDIOPATICA**

**A cura di: Andrea Piccioli e Paolo Prandoni**

**Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche**

**Università di Padova**

#### **BACKGROUND**

La stretta relazione esistente tra patologia tromboembolica e neoplasie maligne è ben nota sin dai tempi di Trousseau (1) ed è stata nel tempo documentata e confermata. Come appare ormai ben assodato, tumori maligni e patologia tromboembolica venosa vengono disegnati come due poli interconnessi da una rete a due vie. Infatti nel corso degli anni è stato chiaramente dimostrato che pazienti neoplastici hanno un rischio più elevato di accusare un evento tromboembolico rispetto alla popolazione non neoplastica e parimenti è stato documentato, per altro anche in recenti studi epidemiologici, che pazienti con patologia tromboembolica hanno un elevato rischio di appalesare una neoplasia maligna durante il follow-up successivo all'evento trombotico. Per di più è stato evidenziato che pazienti con tromboembolismo venoso idiopatico hanno un rischio maggiore di diagnosi di patologia neoplastica durante il follow-up rispetto alla popolazione con tromboembolismo venoso secondario (2). Questo dato è frutto di studi che si sono svolti nel corso delle due decadi passate e che hanno documentato una incidenza, durante il follow-up, di neoplasie maligne, non sospettate sulla base dei dati di routine al momento dell'episodio tromboembolico, pari mediamente a circa il 10% (3).

Un dato di siffatta rilevanza e la sua eco nelle pubblicazioni scientifiche nazionali ed internazionali ha contribuito a far sì che, dopo ampio dibattito insorto in molteplici occasioni nei consessi medici sull'utilità o meno di eseguire test aggiuntivi per evidenziare una neoplasia occulta in questi pazienti, un numero sempre maggiore di medici curanti delle unità operative ospedaliere considerassero "con sospetto" pazienti che si presentavano alla osservazione con patologia tromboembolica idiopatica. Comunemente ponevano in essere una serie di indagini strumentali vuoi di diagnostica per immagini, vuoi di test ematochimici in aggiunta alle procedure di routine per cercare di evidenziare, ove presente, una neoplasia occulta. Questo si è verificato con sempre

maggior assiduità nel corso degli ultimi anni, dapprima con la sola guida della good clinical practice e successivamente sulla base di dati forniti dalla letteratura grazie alle pubblicazioni in merito e particolarmente dopo le recenti pubblicazioni su questo argomento.

I dati disponibili in letteratura, infatti, sembrano convergere delineando come linea vincente per riconoscere un maggior numero di neoplasie maligne l'esecuzione di ulteriori indagini diagnostiche in aggiunta alla scheda di routine praticata all'ingresso in ospedale (4,5,6). Questi studi, tuttavia, per il loro disegno sperimentale (assenza di gruppo di controllo), non possono dare informazioni sull'impatto che lo screening aggiuntivo ha sulla cancer-related mortality.

Un importante contributo a questo problema è stato invece fornito dallo studio SOMIT, studio prospettico multicentrico randomizzato, intrapreso per testare la strategia di uno screening diagnostico estensivo confrontato con non screening in pazienti consecutivi giunti all'osservazione con un primo episodio di tromboembolismo venoso idiopatico ed in cui uno screening routinario iniziale non avesse esitato in diagnosi di neoplasia (7). Sono stati randomizzati 201 pazienti, di cui 99 allo screening estensivo e 102 al gruppo non estensivo. Obiettivi dello studio sono stati la mortalità relata al cancro, le recidive di neoplasia e la malignità residua ai due anni di follow-up. La scheda diagnostica estensiva proposta ai pazienti è disponibile in tabella 1. Tutti i pazienti sono stati seguiti per un follow-up di due anni. Nel gruppo estensivo sono state diagnosticate e istologicamente confermate 13 neoplasie maligne (la maggior parte delle quali grazie alla TAC addomino-pelvica), durante il ricovero per l'episodio trombotico, mentre una ulteriore neoplasia si appalesò durante il follow-up. Pertanto la sensibilità della screening diagnostico estensivo è risultata del 93% (95CI, 66 a 100%). Nel gruppo di controllo furono diagnosticate 10 neoplasie durante il follow-up. La mortalità relata a cancro si presentò in 2/99 pazienti del gruppo di studio versus 4/102 controlli, per una differenza assoluta del 1.9% (95%CI: -5.5 a 10.9%). La presenza di malignità residua o di recidive di neoplasia si verificò in 5/99 versus 8/102, con una differenza assoluta del 2.8% (95% CI: da -6.34 a 13.4%) (7).

I dati dello studio SOMIT sono consistenti con le attese, confermando la convinzione dell'utilità dello screening diagnostico estensivo il quale, per lo meno nella nostra esperienza, sembra essere in grado di scovare la maggior parte delle neoplasie, la cui precoce identificazione può migliorare le possibilità di trattamento e pertanto la prognosi di questi pazienti. Lo studio SOMIT ha quindi evidenziato che grazie allo screening diagnostico estensivo le neoplasie maligne non ancora evidenti sulla scena clinica vengono per la maggior parte svelate dallo screening diagnostico estensivo; pur tuttavia l'esiguità del campione, data la difficoltà di reclutamento che si è manifestata, non è stata in grado di fornire una ferma risposta sull'impatto di detto screening

estensivo sulla riduzione della cancer related mortality, nondimeno fornendo un trend positivo verso questo risultato.

## **DISEGNO DELLO STUDIO**

Grazie a questa passata esperienza e sulla base delle tracce che questa è stata in grado di fornire, il personale medico in presenza di pazienti con tromboembolismo venoso idiopatico, in particolare se si tratti di soggetti di età media ed esenti da trombofilia nota, prescrive l'esecuzione di vari test aggiuntivi alla pratica routinaria per evidenziare, ove presente una neoplasia occulta.

Il presente studio multicentrico, controllato, italiano (attualmente aderiscono all'iniziativa undici Centri Ospedalieri dislocati nel territorio nazionale, tra i più qualificati nello studio della patologia tromboembolica venosa) si propone un ulteriore avanzamento: quello di uniformare e standardizzare le procedure esistenti in quest'ambito e di raggiungere il miglior risultato con minore disagio possibile per il paziente, grazie alla proposta di valutazione di uno screening diagnostico estensivo limitato ma verisimilmente parimenti efficace, il tutto nella direzione di una riduzione di spesa sanitaria in quest'ambito.

Intende reclutare pazienti consecutivi al loro primo episodio di tromboembolismo venoso idiopatico e nei quali un predefinito screening routinario iniziale non abbia dato evidenza di neoplasia. Detti pazienti verranno randomizzati ad eseguire uno screening estensivo limitato (screening A) od uno screening libero (quello che comunemente viene posto in essere nelle singole realtà ospedaliere). Le procedure che fanno parte dello screening A sono quelle che hanno dimostrato il migliore risultato in termini di evidenziazione di neoplasie in precedenti valutazioni.

## **OBIETTIVO GENERALE**

Valutare se uno screening estensivo composto da un limitato numero di test sia in grado di evidenziare la maggior parte delle neoplasie ed a che stadio queste vengano evidenziate, e calcolarne l'impatto sulla mortalità cancro-correlata.

## **OBIETTIVO SPECIFICO**

Confrontare l'esecuzione della TAC toraco-addominale, seguita da accertamenti gastroenterologici in caso di negatività, con le procedure di screening abitualmente praticate, comprensive di un'ampia batteria di accertamenti che dipenderanno dalla comune pratica clinica secondo un ordine che dipenderà da esigenze dei singoli pazienti e delle istituzioni in cui si svolgerà lo studio. In quest'ultimo gruppo la TAC toraco-addominale non sarà eseguita come primo

screening, ferma restando la sua esecuzione in tutti i casi in cui si renderà indispensabile confermare e/o completare gli altri accertamenti.

## **POPOLAZIONE**

Saranno considerati per lo studio pazienti consecutivi giunti all'osservazione con segni e/o sintomi di tromboembolismo venoso in assenza di neoplasia nota.

I seguenti criteri di inclusione devono essere soddisfatti:

1. TVP o EP documentate oggettivamente
2. Evento tromboembolico idiopatico, cioè manifestatosi in assenza dei fattori di rischio noti per tromboembolismo venoso (trauma o intervento chirurgico entro tre mesi, immobilizzazione da oltre una settimana, trombofilia nota, spiccata familiarità tromboembolica, assunzione di estroprogestinici, gravidanza o puerperio).
4. Screening routinario iniziale (anamnesi, esame obiettivo, emocromo con plt, elettroforesi delle sieroproteine, PBM, Rx torace) negativo per neoplasia.
5. Necessità di approfondimenti diagnostici, determinati da rilievi anamnestici e/o obiettivi, ancorchè esitati in conclusioni negative per neoplasia.

Tra i pazienti che avranno soddisfatto gli accennati criteri, saranno esclusi quelli con le seguenti caratteristiche:

1. Precedenti episodi di tromboembolismo venoso
2. Storia familiare di tromboembolismo venoso e/o appartenenza a famiglie con trombofilia nota
3. Età inferiore a 18 anni
4. Impossibilità a seguire il follow-up per ragioni geografiche
5. TAC Toraco Addominale eseguita nei tre mesi precedenti
6. Allergia documentata ai mezzi di contrasto radiologici.
7. Rifiuto del consenso informato

## **RANDOMIZZAZIONE**

I pazienti arruolati saranno allocati secondo una lista di randomizzazione generata da un computer ad eseguire uno dei due screening proposti dallo studio. La randomizzazione dei pazienti sarà centralizzata.

## **PROCEDURE**

I pazienti che abbiano soddisfatto i requisiti di anzi accennati saranno randomizzati ai seguenti bracci dello studio:

I: Screening A

II: Screening B

## **SCREENING A**

TAC TORACE ADDOME E PELVI

Se positiva stop

Se negativa----- SANGUE OCCULTO FECALE\* se negativo stop

Se positivo.....CLISMA OPACO o COLONSCOPIA

Se positivo stop

Se negativo----- TUBO DIGERENTE PRIME VIE o  
GASTRODUODENOSCOPIA

\* Il sangue occulto fecale va eseguito al più presto per evitare gli evidenti possibili falsi positivi dovuti all'anticoagulazione impartita.

## **SCREENING B**

Secondo quanto comunemente posto in essere dai singoli curanti, dettato dalla good clinical practice. (verranno infatti eseguite in toto od in parte le procedure diagnostiche indicate nella tabella 1, ad eccezione della TAC toraco-addominale, che potrà essere eseguita solo in un secondo tempo, per motivi assistenziali, a conferma di sospetti diagnostici emersi nei test precedenti)

**Lo screening deve essere completato entro trenta giorni dall'arruolamento del paziente.**

## **FOLLOW-UP**

I pazienti saranno seguiti mediante visite di follow-up dopo **3, 6, 12 e 24** mesi. Nel caso di identificazione di patologia neoplastica si dovranno annotare tutte le informazioni dopo aver richiesto il consenso al paziente.

## **CALCOLO DEL CAMPIONE**

L'end-point primario dello studio è il confronto fra le sensibilità dei due test di screening adottati.

Si è convenuto un criterio di equivalenza tra i 2 gruppi (griglia semplificata vs griglia estesa) tale per cui il limite superiore dell'intervallo fiduciario della differenza tra la proporzione di early detected cancers non sia superiore al 5%. In relazione a tale criterio sono necessari circa 380 pazienti per gruppo, considerando che l'incidenza di cancro rilevata al follow-up in paz con TVP idiopatica, nei quali lo screening routinario sia negativo, è pari al 10% circa.

End-point secondari sono la cancer-related mortality, l'analisi economica e l'incidenza di effetti collaterali derivanti dalle procedure stesse.

Circa la mortalità cancer-related, considerando il campione individuato sopra e fissando la probabilità di errore alfa al 5%, ne consegue una potenza dello studio inferiore al 60% (errore beta >40%). Si è calcolato che, per aumentare la potenza dello studio all'80% sarebbero necessari almeno 1500 pazienti per gruppo.

Tuttavia, la proiezione relativa alla durata della fase di arruolamento, considerando che hanno per il momento aderito allo studio 11 centri, che i pazienti arruolabili devono essere affetti da un evento tromboembolico idiopatico e che questo rappresenta circa il 20% del gruppo totale di pazienti in viene confermata una diagnosi di tromboembolismo venoso, che a loro volta rappresentano circa il 20% dei pazienti che giungono all'osservazione per sospetto tromboembolismo, è di almeno 2 – 3 anni (considerando una affluenza di sospetti clinici pari a 700 – 1000 pazienti /anno per centro).

Stante che la fase di follow-up clinico è stabilita nella durata di 2 anni, si giunge ad un tempo stimato per il completamento dello studio (inclusa la fase di chiusura del data-base e analisi) di circa 6 anni, il che appare poco praticabile.

Si conviene pertanto di accettare che lo studio sia dotato di una relativamente limitata potenza per quanto riguarda la valutazione della differenza nella mortalità cancer-related, tenendo comunque conto che il potenziale errore sarebbe comunque nel senso di sottostimare una eventuale differenza statisticamente significativa tra i due gruppi.

#### **Tabella 1. Scheda diagnostica estensiva dello Studio SOMIT**

ECOGRAFIA ADDOME E PELVI
TAC ADDOME E PELVI
GASTROSCOPIA O PASTO BARITATO
COLONSCOPIA O SIGMOIDOSCOPIA SEGUITA DA CLISMA OPACO
SANGUE OCCULTO

CITOLOGIA DELL'ESCREATO E MARKER TUMORALI (CEA, ALPHA-FP,CA125)
MAMMOGRAFIA E PAP-TEST NELLE DONNE
ECOGRAFIA TRANSADDOMINALE DELLA PROSTATA E PSA NELL'UOMO

## Bibliografia

1. Trousseau A. phlegmasia alba dolens. In: Bailliere JB, Editor. Clinique Medicale de l'Hotel Dieu de Paris, 2nd Ed. 1865 ; 3 : 654-712.
2. Prandoni P, Piccioli A, Girolami A. Cancer and venous thromboembolism: an overview. Haematologica 1999; 84: 437-45.
3. Piccioli A, Prandoni P. Venous thromboembolism as first manifestation of cancer. Acta Haematol 2001; 106: in press.
4. Monreal M, Prandoni P. Venous thromboembolism as first manifestation of cancer. Semin Thromb Haemost 1999; 25: 131-136.
5. Otten HM, Prins MH. Venous thromboembolism and cancer. Thromb Res 2001; 102 (Suppl): V187-194.
6. Monreal M, Fernandez-Llamazares J, Perandreu J, Urrutia A, Sahuquillo JC, Contel E. Occult cancer in patients with venous thromboembolism: which patients, which cancers. Thromb Haemost 1997;78:1316-8.
7. Piccioli A, Lensing AWA, Prandoni P. Screening for occult malignancy in patients with idiopathic venous thromboembolism (SOMIT). Study Design. Thromb Haemost 1997; (Suppl): PS489.

PS. Dato che la letteratura recente ha segnalato la possibilità che valori particolarmente elevati di D-dimero al tempo del ricovero per malattia tromboembolica possano anticipare lo sviluppo di malattia neoplastica, appare importante aggiungere alle altre informazioni la determinazione di un D-dimero basale. Pertanto il data base prevede un paio di colonne in più ove raccogliere questa informazione.