



AGGIORNAMENTO DELLE RACCOMANDAZIONI CIRCA LA GESTIONE DELLE DIVERSE FORME DI CARDIO- TOSSICITÀ RELATIVE ALLE ARITMIE

Gruppo di Studio sulla Cardioncologia

Coordinatori: Monica Anselmino, Antonella Fava, Mauro Giorgi

A cura del sottogruppo:

**"Aggiornamento delle raccomandazioni circa la gestione della diverse
forme di cardiotossicità relative alle aritmie"**

Iris Parrini - Referente, Riccardo Asteggiano, Stefania Marengo,
Claudio Norbiato

Documento approvato dai Coordinatori del Gruppo di Studio

Aspetti di fisiopatologia con particolare orientamento alle aritmie associate a cancro, causate da cancro e secondarie a chemioterapia e radioterapia

Il rapporto tra cancro e aritmie è analogo a quello di altre patologie cardiovascolari nell'ambito della Cardio-Oncologia, ma presenta alcune peculiarità che lo rendono particolarmente complesso soprattutto considerando aspetti specifici, come quelli di elettrofisiologia. In un futuro non lontano si potrebbe forse venire a creare una 'sotto-specialità' della Cardio-Oncologia, che potremmo chiamare Aritmo-Oncologia.

Da un punto di vista fisiopatologico si possono generare in un paziente neoplastico aritmie per le seguenti condizioni:

- a) **Tumori cardiaci o metastasi cardiache** che coinvolgendo il tessuto miocardico e soprattutto il tessuto di conduzione possono interrompere o ridurre la velocità di conduzione dell'impulso innescando blocchi (Seno-Atriali o Atrio-Ventricolari) oppure generando circuiti di rientro. Alcune neoplasie a livello cervicale o mediastinico inoltre possono modulare l'attività simpato-vagale coinvolgendo il tessuto del sistema nervoso autonomo (Es. Sindrome di Pancoast).
- b) **Coinvolgimento cardiaco di condizioni correlate al tumore**, come amiloidosi cardiaca o come sindrome da carcinoide o sindromi para-neoplastiche, ad esempio comportanti alterazioni elettrolitiche e, non trascurabile, l'effetto di sostanze tumorali potenzialmente modificanti il potenziale d'azione cellulare.
- c) **Condizioni correlate alla condizione neoplastica** del paziente, come alterazioni elettrolitiche indotte da cachessia, vomito, diarrea o come assunzione di farmaci con potenziale effetto proaritmico.
- d) **Tossicità diretta miocardica da terapia oncologica**, soprattutto di alcuni chemioterapici o per lesione miocardica miocarditica (immunoterapia) o apoptotica (antracicline) o per modificazioni elettrofisiologiche dirette dovute a modificazioni dell'attività dei canali ionici transmembrana e del potenziale d'azione cellulare miocardico.
- e) Ormai rare, lesioni dirette del tessuto di conduzione da **radioterapia** con alterazione della conduzione dell'impulso.

f) **Malattie cardiache** concomitanti alla patologia tumorale, soprattutto cardiopatia ischemica, ma anche ogni ipertrofia miocardica importante, come nella cardiopatia ipertensiva, cardiomiopatia dilatativa, e, in ultimo, condizioni aritmiche ereditarie come sindrome del QT Lungo congenita, o altre malattie congenite dei canali ionici.

g) **Condizioni proaritmiche**

Tutte le predette condizioni rappresentano uno o più degli aspetti tipici di ogni aritmia, sintetizzate schematicamente nel 'Triangolo di Coumel', in cui ai tre vertici si pongono rispettivamente: substrato, trigger, modulazione neurovegetativa.

La reale **incidenza** di aritmie nel paziente neoplastico è di assai difficile definizione. Tuttavia, come nella popolazione generale l'incidenza di aritmie sia iper che ipocinetiche incrementa con l'età, è verosimilmente corretto aspettarsi che nei pazienti con neoplasia, che sono generalmente di età più avanzata, l'incidenza di aritmie sia più elevata che nella popolazione generale.

Spesso eventi aritmici si confondono in un quadro clinico complesso e possono passare inosservati o viceversa possono essere l'evento terminale della malattia. Ad esempio, mentre sono relativamente poco frequenti condizioni legate all'invasione diretta o metastatica del tessuto di conduzione, blocchi atrio-ventricolari di alto grado sono una complicanza non trascurabile in un quadro di amiloidosi cardiaca.

Qualsiasi aritmia nel paziente con neoplasia, generalmente complica ulteriormente la sintomatologia, l'equilibrio clinico e la qualità della vita del paziente.

Le due evenienze più frequenti che possono generare aritmie di grave significato clinico nel paziente neoplastico sono la d) e la g).

Dal punto di vista della gestione del paziente, è senz'altro molto frequente riscontrare, soprattutto se in presenza di una certa compromissione generale e con l'insorgenza di complicazioni una serie di **condizioni proaritmiche** riassunte nella allegata tabella (Tab. 1).

Tabella 1. Fattori di rischio proaritmici

<i>Correggibili</i>	<i>Non Correggibili</i>
<p>Alterazioni elettrolitiche</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nausea e vomito • Diarrea • Diuretici • Ipokaliemia (≤ 3.5 mEq/L) • Ipomagnesiemia (≤ 1.6 mg/dL) • Ipocalcemia (≤ 8.5 mg/dL) <p>Ipotiroidismo</p> <p>Usodi farmaci prolunganti il QT</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antiaritmici • Antibiotici (Macrolidi) • Antifungini • Psicotropi • Antidepressivi • Antipsicotici • Antiemetici • Antistaminici 	<p>Storia familiare di morte improvvisa (Canalopatie 'occulte')</p> <ul style="list-style-type: none"> • QTc di base allungato • Sesso femminile • Età avanzata • Malattia cardiaca (Ischemica, cardiomiopatie) • Alterata funzione renale • Alterata funzione epatica (alterato metabolismo farmaci) <p>Per elenco aggiornato dei farmaci prolunganti il QTc Vedere: http://www.crediblemeds.org</p>

In pratica:

- a) La reale **incidenza** di aritmie nel paziente con cancro è difficile da stabilire, ma sono comunque **eventi frequenti**, che complicano il quadro clinico e che spesso sono responsabili del **decesso con morte improvvisa**.
- b) Oltre a condizioni correlate alla neoplasia ed alla terapia oncologica sono di particolare importanza **fattori pro-aritmici**, comuni in molti pazienti.
- c) Come si può evincere vi sono alcuni di tali **fattori** che **non** sono **correggibili**, ma vanno ricercati dall'oncologo, dal cardiologo e dal cardio-oncologo, perché **identificano pazienti con un rischio maggiore** di sviluppare aritmie gravi.
- d) Ancora maggiore importanza rivestono i **fattori correggibili**, perché la loro **correzione** può comportare una significativa riduzione del rischio aritmico

L'altro aspetto particolarmente interessante, ma che presenta un'incidenza mal definibile è quello dell'**effetto aritmogeno diretto** di alcuni farmaci chemioterapici per azione diretta sul miocardio e particolarmente sul potenziale d'azione cellulare. (Tab. 2)

Tabella 2. Chemioterapici associati ad aritmie cardiache

<i>Aritmia</i>	<i>Farmaco</i>
Bradycardia Sinusale	Arsenic trioxide, bortezomib, capecitabine, cisplatin, cyclophosphamide, doxorubicine, epirubicine, 5-FU, ifosfamide, IL-2, methotrexate, mitoxantrone, paclitaxel, rituximab, thalidomide.
Tachicardia sinusale	Anthracyclines, carmustine.
Blocchi AV	Anthracyclines, arsenic trioxide, bortezomib, cyclophosphamide, 5-FU, mitoxantrone, rituximab, taxanes, thalidomide
Altri disturbi di conduzione	Anthracyclines, cisplatin, 5-FU, imatinib, taxanes
Fibrillazione atriale	Alkylating agents (cisplatin, cyclophosphamide, ifosfamide, melphalan), anthracyclines, antimetabolites (capecitabine, 5-FU, gemcitabine), IL-2, interferons, rituximab, romidepsin, small molecule TKIs (ponatinib, sorafenib, sunitinib, ibrutinib), topoisomerase II inhibitors (amsacrine, etoposide), taxanes, vinca alkaloids
Tachicardia sopraventricolare	Alkylating agents (cisplatin, cyclophosphamide, ifosfamide, melphalan), amsacrine, anthracyclines, antimetabolites (capecitabine, 5-FU, methotrexate), bortezomib, doxorubicin, IL-2, interferons, paclitaxel, ponatinib, romidepsin
Tachicardia / Fibrillazione ventricolare	Alkylating agents (cisplatin, cyclophosphamide, ifosfamide), amsacrine, antimetabolites (capecitabine, 5-FU, gemcitabine), arsenic trioxide, doxorubicin, interferons, IL-2, methothrexate, paclitaxel, proteasome inhibitors
Morte improvvisa	Anthracyclines (reported as very rare), arsenic trioxide (secondary to torsade de pointes), 5-FU (probably related to ischaemia and coronary spasm), interferons, nilotinib, romidepsin. Atrial fibrillation Ventricular tachycardia/fibrillation (bortezomib, carfilzomib), rituximab, romidepsin

Nelle figure successive sono schematizzati alcuni meccanismi sia di farmaci chemioterapici che di condizioni associate al cancro che possono modificare il potenziale di azione cellulare agendo sulle correnti del Na, del K e del Ca, mediante **modificazioni del funzionamento dei canali ionici** nel senso di 'gain' o di 'loss' of function, oppure agendo su **meccanismi intracellulari**, come l'omeostasi del Ca (Ca 'handling'), creando sovraccarico di Ca intracellulare tramite modificazione di SERCA, calmodulina, calcineurina, ecc. o come la via dell'inositolo 3 fosfato che regola l'attività di alcuni canali ionici.

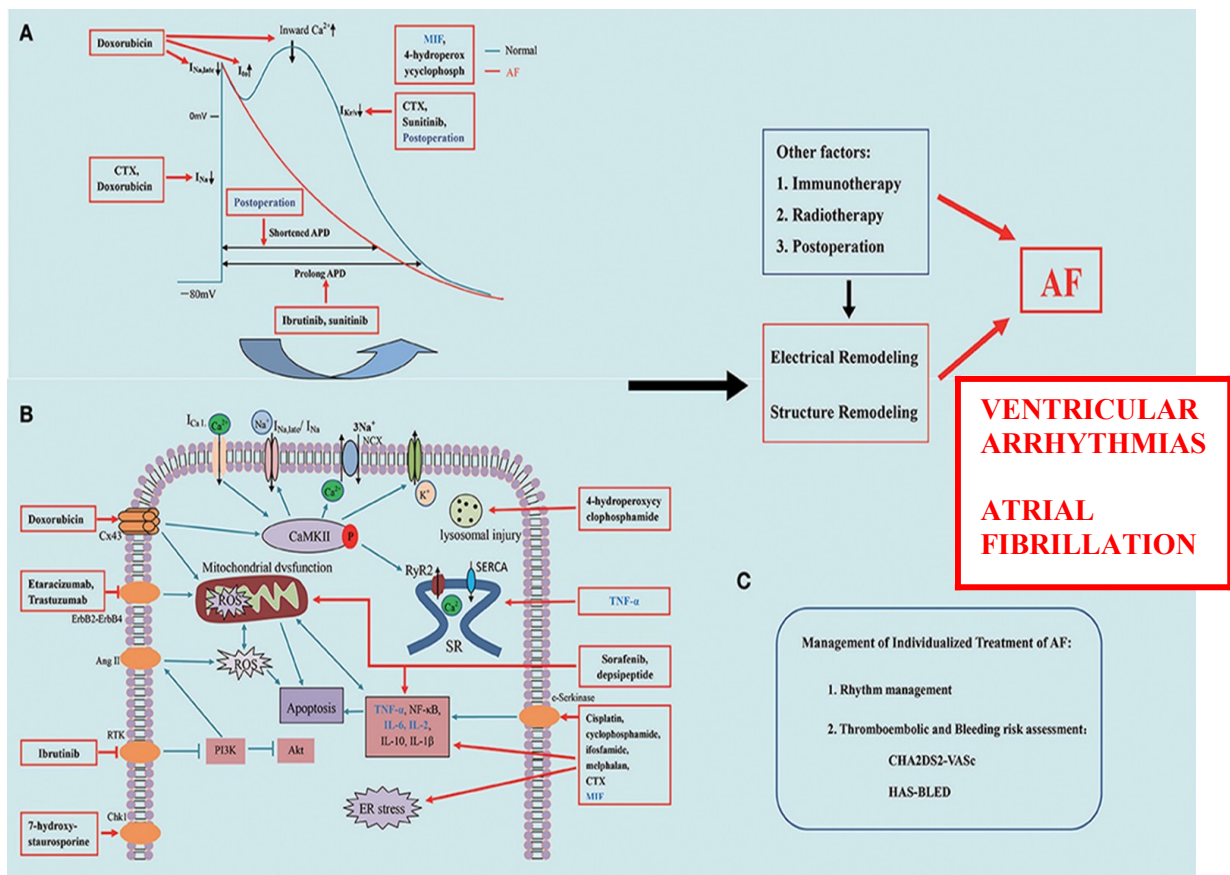


Figura 1

A Azione sul potenziale d'azione cellulare di alcuni chemioterapici e condizioni in pazienti con cancro
B Azione di alcuni chemioterapici sui canali ionici e su alcuni componenti cellulari

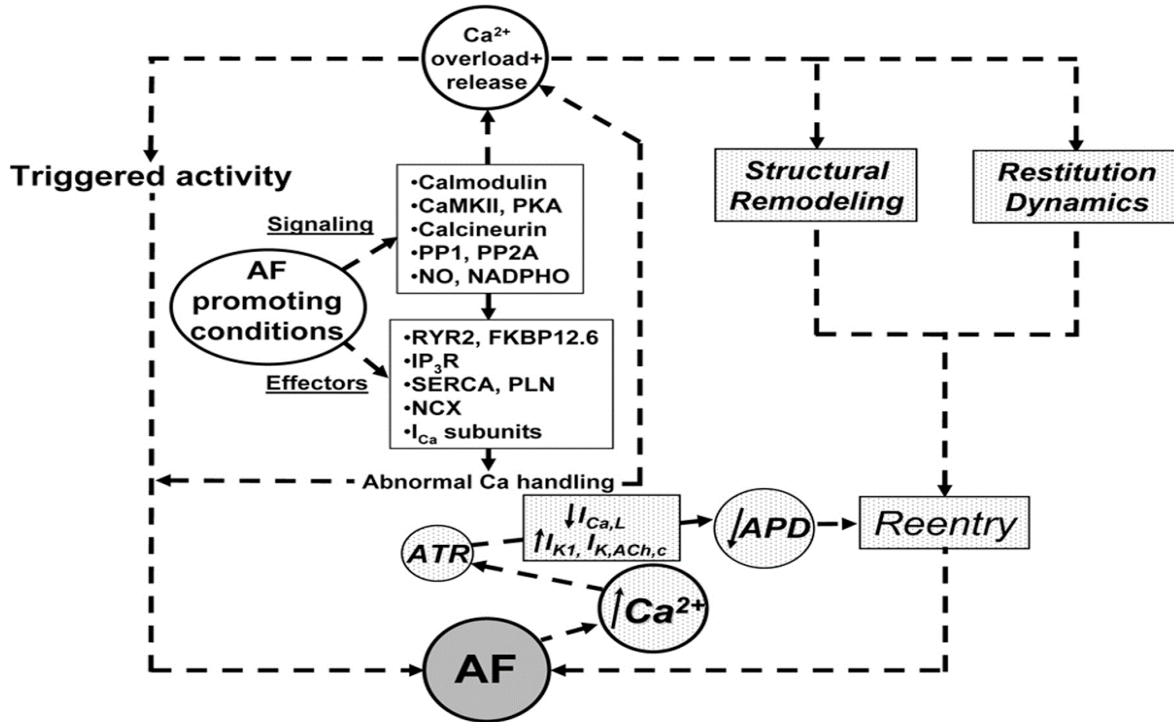


Figura 2
Alterazione del Ca handling dovuti a diversi meccanismi secondari ad alterazioni di vie cellulari (segnalatori ed effettori) che possono indurre attività triggerata o rientro

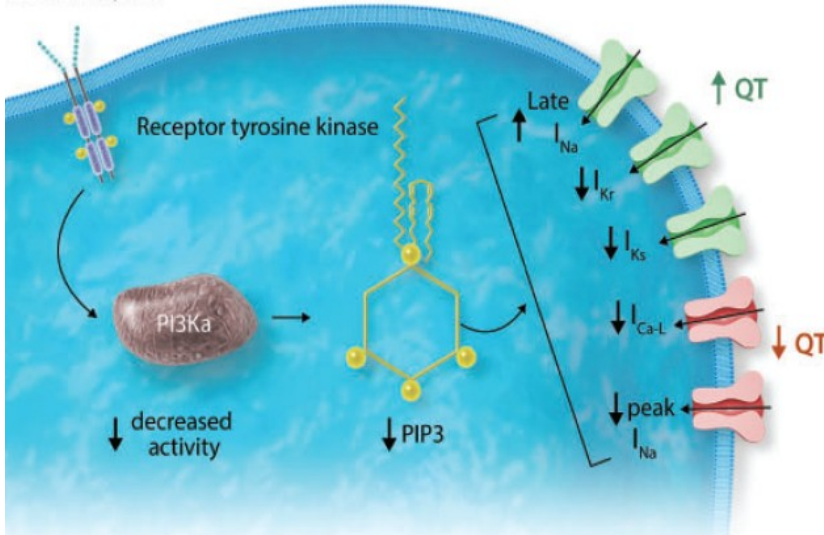


Figura 3
 Riduzione dei livelli di Inositolo 3 P per inibizione della Inositolo 3 P Kinasi da blocco del recettore della Tirosin Kinasi. Secondaria modificazione della funzione di diversi canali ionici che possono portare sia ad un prolungamento che ad un accorciamento del QT

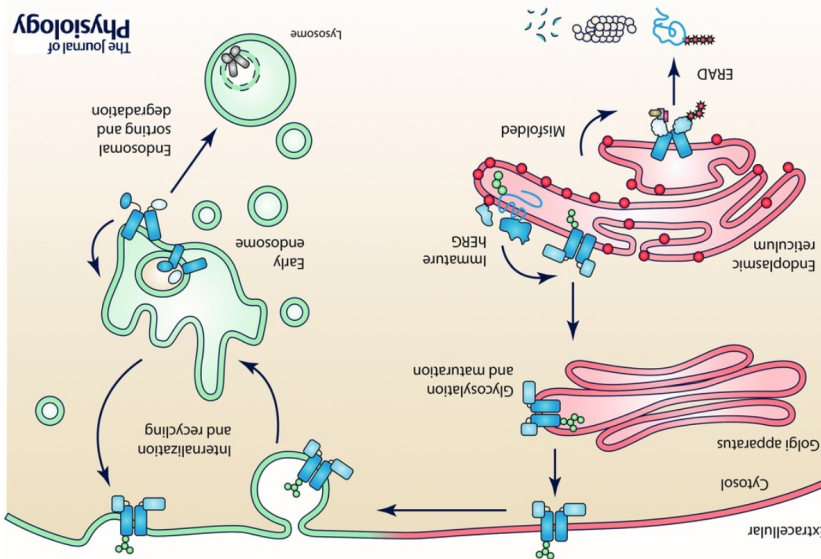


Figura 4
 Blocco dell'espressione dei canali hERG dovuto alla riduzione del processo di maturazione e di uscita del canale o alla sua accelerata degradazione dalla superficie della membrana cellulare operata da inibitori dell'hERG. La sinergia con blocchi funzionali è probabile produca forme di LQT2 acquisite

34 LQT2 “Mutations”

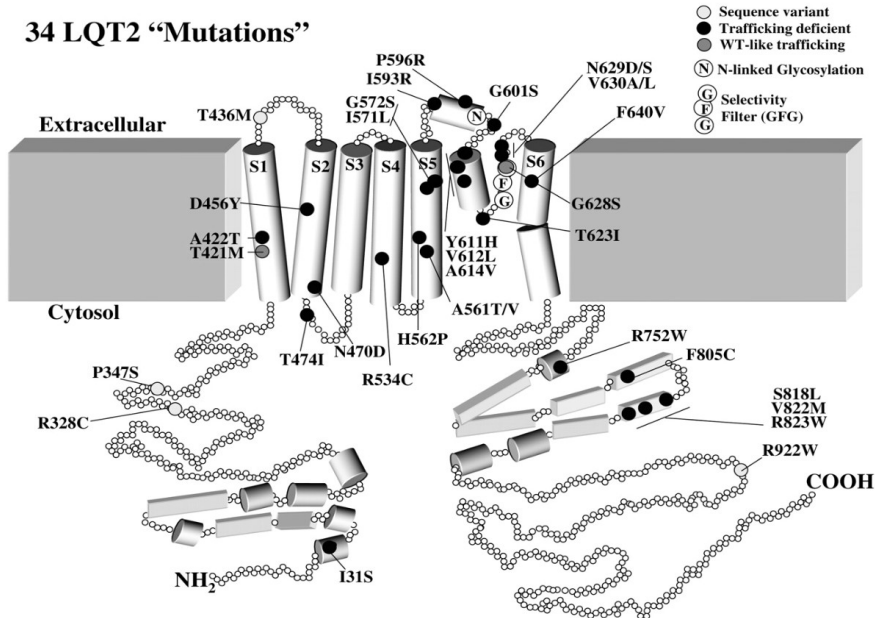


Figura 5
In effetti 28 di 34 mutazioni identificate che portano a LQT2, portano a un fenotipo riconducibile a deficienze del ‘trafficking’ del canale hERG

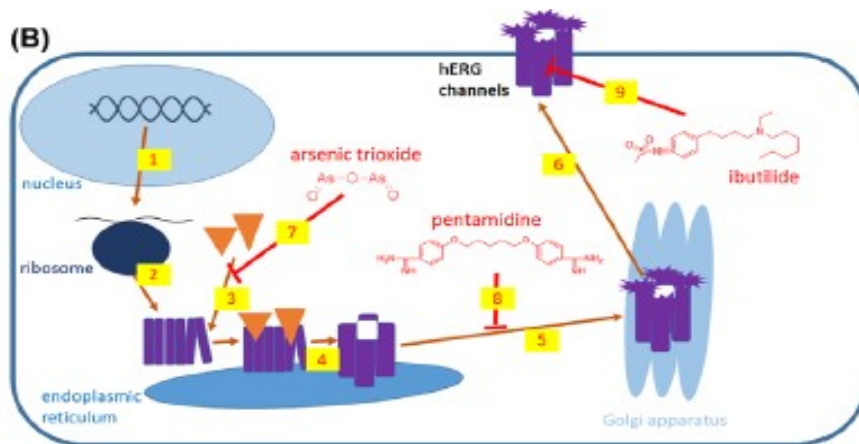


Figura 6
Mentre la maggior parte dei bloccanti l’hERG modifica la conduttanza del canale, è dimostrato che un gruppo di essi agisce sul ‘trafficking’ del canale.
Il triossido di As per esempio agisce sulla trascrizione delle proteine costituenti l’hERG

I meccanismi intracellulari esposti sono pertanto come si vede molteplici e complicati. Sono comunque evidenti i legami tra questi e molti dei farmaci chemioterapici che possono generare aritmie. Appare altrettanto evidente che tali meccanismi possono portare a diversi tipi di aritmie. E' ben dimostrata ad esempio l'associazione tra Fibrillazione Atriale dovuta a malattia dei canali ionici e aritmie ventricolari (Tab. 3).

Tabella 3. Fibrillazione atriale e canalopatie

Atrial Fibrillation and channelopathies



Syndrome	Gene	Functional alteration	AF prevalence	References
Long QT syndrome	KCNQ1 KCNH2 SCN5A ANK2 Others	I_{Kr} ↓ I_{Ks} ↓ I_{Na} ↑ $I_{Na,K}$ ↓ Various effects	5–10%	846–850
Brugada syndrome	SCN5A GPD1L SCN1B CACNA1C CACNB2b Others	I_{Na} ↓ I_{Na} ↓ I_{Na} ↓ I_{Ca} ↓ I_{Ca} ↓ Others	10–20%	851–855
Short QT syndrome	KCNQ1 KCNH2 KCNJ2 CACNA1C CACNB2b	I_{Kr} ↑ I_{Ks} ↑ I_{Ca} ↑ I_{Ca} ↓ I_{Ca} ↓	Up to 70%	853, 856–858
Catecholaminergic VT	RYR2 CASQ2	Abnormal Ca^{2+} release from sarcoplasmic reticulum	Variable but common	859–861

E' ipotizzabile inoltre che si possano verificare aritmie ancora non ben inquadrare e riconosciute dal punto di vista epidemiologico, come condizioni di QT corto e di aspetto a Brugada (da alterazione della funzione di alcuni canali ionici) o anche di Tachicardia Ventricolare Polimorfa Catecolaminergica (da alterazione della funzione della Calmodulina). Le evidenze dai dati epidemiologici tuttavia sono scarse, e mancano in particolare dati su QT corto e Brugada indotto da chemioterapici; i dati più consistenti sono disponibili riguardo al QT lungo acquisito ed alla Fibrillazione Atriale. L'incidenza ad esempio di LQT indotto da chemioterapici riportata ad esempio tabella 4 parrebbe dimostrare numeri piuttosto contenuti se si eccettua il Triossido di Arsenico.

Tabella 4. Incidenza dell' allungamento del QT da chemioterapici

Cancer drug agents	Average QT prolongation (ms)	Increase in QTc >60 ms (%)	QTc >500 ms (%)	Torsade de pointes (%)
Anthracyclines				
Doxorubicin	14	11-14	NA	NA
Histone deacetylase inhibitors				
Depsipeptide	14	20-23.8	NA	NA
Vorinostat	<10	2.7-6	<1	NA
Tyrosine kinase inhibitors				
Axitinib	<10	NA	NA	NA
Bosutinib	NA	0.34	0.2	NA
Cabozantinib	10-15	NA	NA	NA
Crizotinib	9-13	3.5	1.3	NA
Dasatinib	3-13	0.6-3	<1.4	NA
Lapatinib	6-13	11	6.1	NA
Nilotinib	5-15	1.9-4.7	<1.2	NA
Pazopanib	NA	NA	2	<0.3
Ponatinib	<10	NA	NA	NA
Sorafenib	8-13	NA	NA	NA
Sunitinib	9.6-15.4	1-4	0.5	<0.1
Vandetanib	36	12-15	4.3-8	Described, % NA
Vemurafenib	13-15	1.6	1.6	Described, % NA
Others				
Arsenic trioxide	35.4	35	25-60	2.5

Si osserva infatti che il prolungamento medio del tratto QT è compreso tra i 3 e i 36 ms, un incremento % del QTc > 60 msec nel 0.34-23.8% e un QTc > 500 msec nel 4.3-8%.

Pochi sono i dati sugli episodi di Torsade de Pointes, che paiono prevalentemente essere descritti in associazione al Triossido di Arsenico.

In Pratica:

- a) **Pensare** che ogni agente chemioterapico può avere un effetto proaritmico diretto
- b) Questo effetto molto probabilmente è **poco frequente**
- c) Questo effetto molto probabilmente è **poco evidente**
- d) Sono poche e facilmente individuabili le **condizionidi rischio aritmico** prevedibili nei pazienti da trattare (essenzialmente le malattie aritmiche cardiache, oltre ai fattori modificabili trattati).

- e) In pratica quindi non dovrebbe **mai essere negata una terapia oncologica** ad un paziente per il timore della comparsa di un evento aritmico
- f) E' tuttavia essenziale per tutti i trattamenti chemoterapici un **attento monitoraggio elettrocardiografico** per individuare l'insorgenza di aritmie e soprattutto per la verifica periodica del QTc corretto

Bradycardia sinusale e blocchi AV

La bradicardia sinusale nei pazienti oncologici può essere una complicanza di alcuni chemioterapici, generalmente rara e transitoria.

Paclitaxel induce episodi transitori di bradicardia sinusale in circa il 30% dei pazienti.¹ La bradicardia sinusale e vari gradi di blocco AV sono rari e spesso asintomatici.

- La maggior parte di queste aritmie sono documentate nel 1° e 2° ciclo di terapia e si risolvono spontaneamente in 48-72 ore dalla sospensione.
- Il monitoraggio cardiaco è generalmente raccomandato nelle prime ore di infusione.
- L'interruzione della terapia deve essere considerata quando compaiono blocchi AV.
- L'impianto di PM dovrebbe essere considerato in base alla severità dei sintomi ove vi è la necessità di continuare la terapia. Il pretrattamento con antiistaminici e corticosteroidi previene il rilascio di istamine riducendo il rischio di bradicardia sinusale.

Talidomide la bradicardia sinusale asintomatica e transitoria si verifica nel 50% dei pazienti con mieloma multiplo. In un solo case report è riportato un blocco AV con ipotensione e perdita di coscienza. I pazienti anziani in terapia con Betabloccanti, Ca-antagonisti, digossina e farmaci antiaritmici o precedente esposizione a doroxubicina, ciclofosfamide o radioterapia mediastinica sono a maggior rischio di bradicardia sinusale.²

Nella pratica clinica:

- Attenzione a segni e sintomi di bradicardia sinusale (stanchezza, vertigini e/ o sincopi)
- La talidomide deve essere ridotta o sospesa per FC tra 50 -60/ min in caso di comparsa di sintomi.
- La talidomide dovrebbe essere sospesa per FC < a 50/min.

- La bradicardia sinusale scompare con la sospensione del farmaco. Nel mieloma responsivo, la comparsa di un BAV avanzato pone indicazione all'impianto di un PM definitivo.
- Il dosaggio degli ormoni tiroidei deve essere eseguito per escludere un concomitante ipotiroidismo.

TKI la bradicardia sinusale è stata descritta per alcuni TKI, prevalentemente il pazopanib, il bevacizumab in combinazione con vorinostat. Il sunitinib può avere come effetto avverso l'ipotiroidismo responsabile della bradicardia sinusale.³

ALK inibitori nel 15% nei pazienti trattati con crizotinib e nel 4% con ceritinib possono verificarsi episodi di bradicardia sinusale.

Immunoterapia nei pazienti in terapia con immunoterapici sono descritti casi di BAV avanzato secondario ad infiltrazione infiammatoria del miocardio. Se con la terapia corticosteroidica la fibrosi non si risolve può essere considerato l'impianto di un PM definitivo o ICD come indicazioni da linee guida.

Radioterapia la bradicardia sinusale, blocchi AV, SSS possono svilupparsi dopo la radioterapia come conseguenza di una fibrosi del tessuto di conduzione che si manifesta con periodo di latenza di diversi anni dalla esposizione. Fino al 27% dei pazienti necessitano di un impianto di PM definitivo.⁴

a) **In Pratica:**

- a) Bradicardia sinusale può essere causata da: paclitaxel, talidomide, TKI, ALK inibitori, radioterapia
- b) Turbe di conduzione con Blocco AV di alto grado può essere causato da: talidomide, immunoterapia, radioterapia
- c) Evitare uso di farmaci bradicardizzanti o interferenti con la conduzione AV in associazione a tali farmaci chemioterapici (Betabloccanti, Verapamile, Diltiazem, Amiodarone ed antiaritmici in genere, nonché altre categorie farmacologiche con effetto collaterale bradicardizzante).
- d) Devono essere monitorizzati gli elettroliti, funzionalità renale e tiroidea
- e) La riduzione del dosaggio o l'interruzione del farmaco incriminato è indispensabile
- f) Impianto di Pace-Maker (temporaneo / definitivo) è indicato in caso di non risoluzione della situazione aritmica oppure in caso della necessità di continuare la chemioterapia in atto se non sostituibile.

Prolungamento del QT

Molti farmaci utilizzati in oncologia possono determinare un prolungamento dell'intervallo QT ma pochi sono responsabili di eventi aritmici come torsioni di punta, tachicardie ventricolari o fibrillazione ventricolare, fino alla morte improvvisa.

Diverse formule sono state proposte per il calcolo del QTc, tra cui quella di Bazett è maggiormente utilizzata nella pratica clinica. Ma nei pazienti oncologici viene consigliata la formula Fredericia per le estreme variazioni della frequenza cardiaca.

La formula di Hodges è una possibile alternativa, specialmente per frequenze >90 bpm.⁵(Fig 7)

Bazett	$QTc = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$
Fredericia	$QTc = RR^{1/3}$
Framingham	$QTc = QT + 0,154 (1 - RR)$
Hodges	$QTc = QT + 1,75 (FC - 60)$

Figura 7. Formule per il calcolo del QTc

Un esempio di come monitorizzare il QT viene riportato nella figura 8.

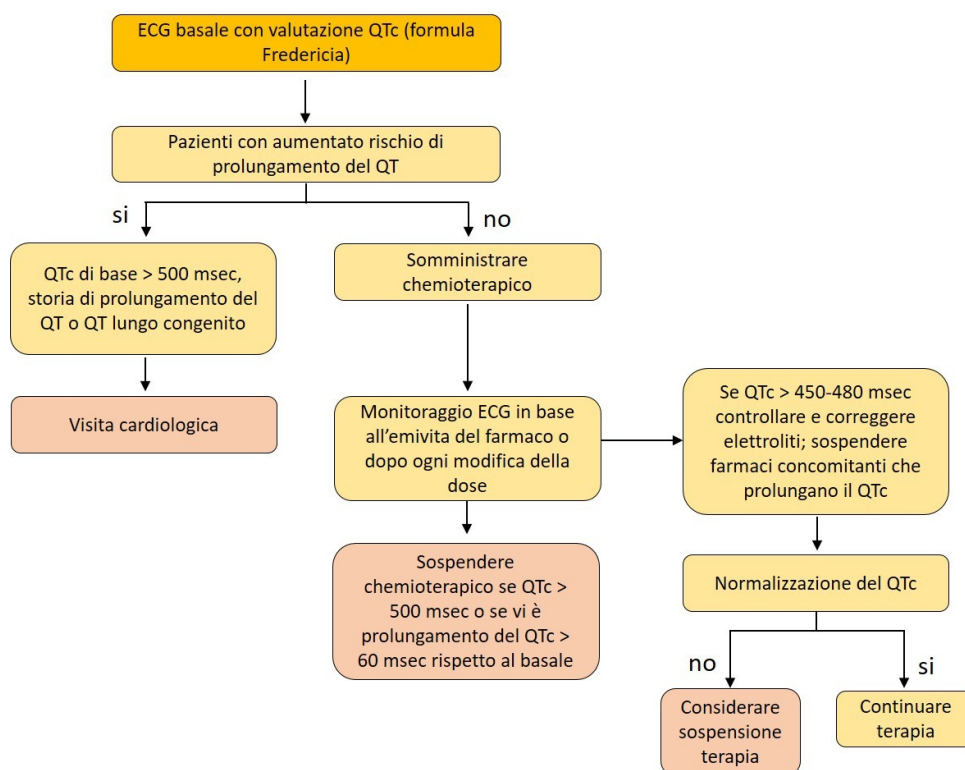


Figura8.Monitoraggio del QTc

Il **triossido di arsenico** è utilizzato nel trattamento dei pazienti con la leucemia promielociticarecividivata o che sono refrattari all'acido transretinoico o alla terapia con antracicline. E' il farmaco classico tra i chemioterapici convenzionali con il potenziale di indurre un prolungamento dell'intervallo QTc, con un terzo dei pazienti che presenta un aumento > 60 ms. Un prolungamento dell'intervallo QTc > 500 ms può essere osservato in ben il 65% dei pazienti con l'uso della formula di Bazett, ma solo nel 24-32% dei pazienti se viene calcolato con la formula Fredericia.⁶ Un solo paziente ha sviluppato una torsione di punta risoltasi spontaneamente.

TKI gli inibitori delle Tirosin-Kinasi sono usati nei tumori solidi e nelle malattie ematologiche. Gli effetti sul QTc sono diversi fra gli agenti: in media, è descritto un aumento

di 15 ms rispetto al basale, in particolare per vandetanib, nilotinib, sunitinib, lapatinib. I primi due approvati dall'FDA con un Black Box warning (livello di avviso elevato per il rischio di eventi avversi gravi o potenzialmente pericolosi per la vita)⁷.

Vandetanib è usato per trattare il carcinoma della tiroide sintomatico o progressivo.² L'incidenza riportata di un prolungamento dell'intervallo QT è del 18% tra i pazienti che ricevono questo trattamento per un lungo periodo di tempo.²

Il vandetanib non dovrebbe essere iniziato quando il QTc è > di 480 msec.

Il vandetanib richiede la correzione dell'ipocalcemia, dell'ipokaliemia, e/o dell'ipomagnesiemia prima di iniziare il trattamento.

Considerata la sua emivita particolarmente lunga (19 giorni) viene raccomandato un monitoraggio dell'ECG con QTc:

- un ECG di base a 2, 4, 8 e 12 settimane dopo l'inizio del trattamento e ogni tre mesi.
- un controllo degli elettroliti e dell'ormone stimolante della tiroide (TSH) con la stessa cadenza
- la sospensione del trattamento è consigliata per QTc > di 500 msec
- la sospensione è prevista fino a quando il QTc non ritorna < a 450 msec e se il farmaco è indispensabile, è possibile riprendere con un dosaggio ridotto.

Nilotinib è approvato per il trattamento della leucemia mieloide cronica. Viene raccomandato un monitoraggio ECG con QTc:

- ECG di base e dopo 7 giorni dall'inizio della terapia o in caso di eventuali modifiche del dosaggio
- QTc > 480 ms richiede l'interruzione temporanea della terapia (o l'interruzione permanente se il prolungamento dell'intervallo QTc è ricorrente dopo la correzione dei fattori predisponenti)
- Quando il QTc è tra i 450-480 ms la terapia deve essere riconsiderata con metà dosaggio o se QTc < 450 ms la terapia può essere ripresa a dosaggio pieno.

Il **sunitinib** è indicato per il trattamento di prima linea del carcinoma renale e in seconda linea nei pazienti con GIST.⁸ Il sunitinib ha un effetto dose-dipendente sull'intervallo QTc.⁹ Non vi sono raccomandazioni specifiche ma viene consigliato un ECG di base e un ECG

durante la terapia solo se il paziente assume altri farmaci che potenzialmente possono allungare l'intervallo QTc.¹⁰

Lapatinib è utilizzato nel trattamento del carcinoma mammario metastatico HER2-positivo. L'allungamento dell'intervallo QT sembra essere concentrazione-dipendente. La gestione prevede, prima della somministrazione, la valutazione dei fattori predisponenti quali la sindrome da QT lungo congenita, la concomitanza di farmaci che hanno effetto sul QT e la presenza di alterazioni elettrolitiche.¹¹

Crizotinib è stato approvato per cancro del polmone avanzato o metastatico non a piccole cellule (NSCLC) positivo per ALK. Dagli studi clinici, questo farmaco induce bradicardia correlata o meno ad un allungamento dell'intervallo QT.¹² Occorre considerare rischi e benefici prima di iniziare la terapia in pazienti con bradicardia pre-esistente, con anamnesi o predisposizione al prolungamento dell'intervallo QTc, in terapia con antiaritmici o altri medicinali noti per allungare l'intervallo QT, nei pazienti con cardiopatia pre-esistente e/o disturbi degli elettroliti. Si raccomanda il monitoraggio periodico dell'ECG ed elettroliti, specialmente all'inizio del trattamento, in caso di vomito, diarrea, disidratazione o funzionalità renale compromessa. Se l'intervallo QTc aumenta di 60 msec o più dal basale con intervallo QTc < 500 msec, crizotinib deve essere sospeso. Se l'intervallo QTc è > 500 msec o se accompagnato da aritmia, insufficienza cardiaca, ipotensione, shock, sincope o torsione di punta, si deve sospendere immediatamente la terapia.

Ceritinib trova indicazione nel carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) e come inibitore delle chinasi del linfoma anaplastico (ALK) in stadio avanzato, già trattati con crizotinib. Gli effetti sull'intervallo QT segnalati sono poco rilevanti. Nonostante le basse percentuali di tossicità viene raccomandata la sospensione o la riduzione del dosaggio per QTc > 500 msec.¹³

Gli inibitori di HDAC

Questa classe di farmaci viene utilizzata per il trattamento del linfoma cutaneo a cellule T.

Romidepsina un prolungamento dell'intervallo QTc è stato osservato nel 10% dei pazienti e generalmente si risolve spontaneamente prima del successivo ciclo di terapia. Tuttavia, con

l'uso della romidepsina sono stati segnalati casi di morte cardiaca improvvisa, sottolineando la necessità di vigilanza.

Vorinostat la prevalenza di un prolungamento del QT si è osservato nel 3,5–6,0% ed è dose dipendente. Il rischio di torsioni di punta è maggiore nelle donne, nei pazienti anziani e nei pazienti con bradiaritmie, anomalie elettrolitiche, malattie cardiache strutturali. Queste osservazioni sono coerenti con un effetto di classe con blocco del canale hERG da parte degli inibitori HDAC.^{14,15}

Panobinostat è stato approvato per il trattamento del mieloma multiplo refrattario ed è stato associato un rischio di aritmie minacciose per la vita. E' controindicato nei pazienti con storia di recente infarto miocardico o di angina instabile o quando il QTc > 480 msec.¹⁶

VDAs Trovano indicazione in diversi tumori solidi. Gli inibitori delle chinasi ciclina-dipendenti CDK4 e CDK6 sono un'altra classe di farmaci associata ad un potenziale rischio di prolungamento dell'intervallo QTc, sebbene con grandi variazioni.¹⁷

Ribociclib è associato ad un rischio elevato di prolungamento dell'intervallo QTc, dipendente dalla concentrazione. Per lo più si verifica entro le prime 4 settimane ed è reversibile con l'interruzione della terapia. L'intervallo QT deve essere valutato al 14° giorno, all'inizio del secondo ciclo e quando clinicamente necessario. Anche per questo farmaco viene raccomandato di evitare l'associazione con farmaci che potenzialmente prolungano il QT e la correzione di anomalie elettrolitiche.¹⁸

Palbociclib e **abemaciclib** non allungano l'intervallo QTc in modo clinicamente significativo.¹⁹

In Pratica:

- a) Molti chemioterapici possono provocare allungamento del tratto QT. Il farmaco più implicato è il Triossido di Arsenico. Anche alcuni TKi possono indurre LQT con una certa frequenza.
- b) La reale incidenza di LQT indotto da chemioterapia è difficile da valutare per difficoltà di raccolta dati.
- c) L'insorgenza di Torsione di Punta LQT correlata sembra estremamente rara.
- d) Un **ECG** basale ed un attento **monitoraggio ECGgrafico** è indispensabile durante l'uso di tali farmaci.

- e) Per il **calcolo del QTc** in cardio-oncologia è preferibile usare la **formula di Fredericia**
- f) Il rischio del prolungamento del QTC si verifica generalmente nei primi 6 mesi
- g) Il monitoraggio e l'**eliminazione di fattori predisponenti LTQ** è essenziale nel ridurre il rischio.
- h) Non usare **farmaci** con potenziale capacità di indurre LQT

Tachicardia ventricolare

Paclitaxel, docetaxel e 5-FU inducendo ischemia possono determinare un allungamento del QT ed aritmie ventricolari.

Ibrutinib: la TV e fibrillazione ventricolare sono state segnalate anche in presenza di un QTc normale.²⁰ Pur essendo una tossicità rara, nella gestione è raccomandato il monitoraggio periodico dell'elettrocardiogramma e degli elettroliti; si consiglia l'interruzione del trattamento o la riduzione della dose per un QTc >500 msec.

Immunoterapia

Le aritmie ventricolari possono essere la conseguenza dell'infiltrazione infiammatoria del miocardio,²¹ si osservano nel 5-10% dei pazienti e sono associate a una mortalità del 40%.²² Analogamente ai disturbi di conduzione di nuova insorgenza, le aritmie ventricolari sono espressione di un decorso clinico complicato di una miocardite.

Radioterapia

Nonostante i numerosi studi sulla fibrosi cardiaca indotti dalla radioterapia mediastinica, le aritmie ventricolari sono rare. Nei sopravvissuti al cancro in giovane età, alcuni studi indicano un'incidenza del 3-5% di TV, ma i tassi differiscono in base al trattamento: 4% tra i trattati con radioterapia del torace e 8% tra i trattati sia con la radioterapia del mediastino che con antracicline.²³ È importante sottolineare che le aritmie ventricolari non sono limitate ai pazienti con disfunzione ventricolare sinistra ma possono essere osservate anche in quelli con FE conservata.

Gestione e prevenzione

I pazienti con cancro che hanno malattie cardiovascolari al basale dovrebbero essere considerati più suscettibili alle aritmie indotte dalla terapia oncologica. Pertanto, come regola generale, le comorbidity che potrebbero rappresentare un possibile substrato aritmogeno

devono essere identificate e trattate in modo aggressivo prima e durante la terapia antitumorale. L'identificazione precoce e la gestione appropriata dell'ischemia cardiaca, della disfunzione e del rimodellamento ventricolare sinistro potrebbero essere la migliore strategia per modulare il substrato aritmogenico e migliorare i risultati nei pazienti con aritmie indotte dalla terapia del cancro. Queste raccomandazioni sono valide per il prolungamento dell'intervallo QTc e per le aritmie ventricolari correlate. In tal senso è da sottolineare l'importanza di porre particolare attenzione ai fattori predisponenti. Le aritmie ventricolari devono essere gestite secondo le linee guida cliniche.

In Pratica:

- a) La TV causata da chemioterapici è evenienza **rara** e generalmente **causata da danno miocardico** diretto (ischemia, necrosi da antracicline, miocardite da immunoterapia) o più raramente da LQT.
- b) Il **monitoraggio del danno miocardico** e **l'eliminazione di fattori favorenti** sono raccomandati per la prevenzione.
- c) Il **trattamento** è analogo a quello delle TV da altre cause, con la dovuta attenzione a possibili interferenze farmacologiche (es. Amiodarone).

Fibrillazione atriale

La FA è la più frequente aritmia cardiaca nella popolazione generale con una incidenza dell'1.5-2% ed una prevalenza che arriva fino al 18 % all'età di 85 anni²⁴, e come per il cancro, la sua incidenza aumenta con l'età.

L'associazione tra FA e cancro ha una genesi multifattoriale: un aumento della sua incidenza è stata documentata durante la chirurgia toracica, in particolare la resezione polmonare per cancro del polmone²⁵ dopo colectomia elettiva per cancro del colon-retto, e nei pazienti sottoposti a esofagectomia per cancro esofageo.²⁶ (Tab. 5)

Tabella 5. Epidemiologia della FA nei pazienti con cancro

First Author, Year (Ref. #)	No. of Patients	Condition	AF Prevalence
Hu et al., 2012 (3)	24,125	Various types of cancer	2.4% at cancer diagnosis plus 1.8% after cancer diagnosis (new onset)
Erichsen et al., 2012 (4)	28,333 with AF and 28,3260 without AF	Colorectal cancer	Colorectal cancer: 0.59% in AF vs. 0.05% in non-AF
Guzzetti et al., 2008 (5)	1,317	Colorectal or breast cancer	3.6%
Guzzetti et al., 2002 (6)	456	Colorectal cancer	5.2%
Onaitis et al., 2010 (8)	13,906	Pulmonary resection for lung cancer	12.6%
Imperatori et al., 2012 (9)	454	Pulmonary resection for lung cancer	9.9%
Cardinale et al., 2007 (10)	400	Pulmonary resection for lung cancer	18%
Roselli et al., 2005 (11)	604	Pulmonary resection for lung cancer	19%
Nojiri et al., 2011 (13)	553	Pulmonary resection for lung cancer	5.6%
Salvatici et al., 2010 (14)	400	Pulmonary resection for lung cancer	18%
Cardinale et al., 1999 (15)	233	Pulmonary resection for lung cancer	12%
Nojiri et al., 2010 (16)	126	Pulmonary resection for lung cancer	23%
Nojiri et al., 2010 (50)	80	Pulmonary resection for lung cancer	28%
Ciszewski et al., 2013 (65)	117	Pulmonary resection for lung cancer	16%
Siu et al., 2005 (18)	563	Colectomy for colorectal cancer	4.4%
Walsh et al., 2004 (24)	174	Colectomy for colorectal cancer	5.4% (pre- and post-operatively)
Ojima et al., 2013 (66)	207	Esophagectomy for esophageal cancer	9.2%
Erichsen et al., 2011 (28)	11,887	Cancer ± bisphosphonates	3.2% in bisphosphonate group vs. 2.4% in controls
Wilkinson et al., 2010 (29)	20,571	Cancer ± bisphosphonates	18.0% in bisphosphonate group vs. 12.7% in controls
Arslan et al., 2011 (67)	124	Cancer + bisphosphonate	0%
Abonowara et al., 2012 (68)	136	TSH suppression for thyroid cancer	10.3%

Altri fattori di rischio o predisponenti sono l'età avanzata, il diabete, l'ipertensione, l'obesità, l'OSAS, la malattia coronarica, malattie valvolari, anomalie elettrolitiche, l'ipossia.²⁷ Inoltre, nel paziente con neoplasia cervicale / toracica può verificarsi una disfunzione autonoma con alterato rapporto tra tono simpatico e vagale causata dal dolore o da altre forme di stress fisico o emotivo, o ancora da infiltrazione del SNP da parte della neoplasia.²⁸ Il coinvolgimento del sistema immunitario sembra determinare sindromi paraneoplastiche autoimmuni. La FA può anche essere una manifestazione diretta di infiltrazione miocardica o compressione da parte di tumori cardiaci primitivi o metastatici. L'infiammazione può essere un denominatore comune essendo associata sia alla FA che alle neoplasie²⁹: un aumento della PCR e di altri markers come il fattore di necrosi tumorale- α e le interleuchine 2, 6 e 8 sono presenti in entrambe i casi.³⁰

Infine, la FA può essere una complicanza della terapia oncologica. I farmaci maggiormente responsabili sono agenti citotossici come cisplatino, 5-fluorouracile, doxorubicina, paclitaxel, docetaxel, isofosfamida, gemcitabina e mitoxantone, ibrutinib, corticosteroidi ad alto dosaggio, agenti antiemetici come ondansetron e bisfosfonati.^{31,32} (Tabella 6)

Tabella 6. Farmaci che possono indurre FA

Classification	Drug classified	Drug	Incidence of AF	Mechanisms and actions	References
Anticancer drugs	Targeted therapies	Ibrutinib, 7-hydroxy-staurosporine,	6.1%	PI3K-Akt pathway, the BTK and tec protein tyrosine kinase (TEC)	Honigberg et al., 2010; Herman et al., 2011; Burger et al., 2015; Byrd et al., 2015; Wang et al., 2015; Gertz, 2017; Shanafelt et al., 2017
	TKIs	Cetuximab, Crizotinib, Sunitinib, sorafenib	3.3%	QT interval prolongation, decrease of nitric oxide signaling, increase of endothelin-1 production, inhibited AMPK and potassium channels, enhanced accumulation of lipid, ROS production, mitochondrial disorders, and apoptosis	Lara et al., 2005; Moselehi, 2016
	Anthracycline agents	Aclacinomycin A, doxorubicin, adriamycin, 7-con-o-methylhogaril.	6.6%	Cx43/Cx45 junction channels, CaMKII, Ca ²⁺ ATPase, ST segment elevated, inverted T wave, long QT intervals, ROS, mitochondrial dysfunction, and apoptosis	Kluza et al., 2004; Chu et al., 2007; Lai et al., 2011; Lau et al., 2011; Xin et al., 2011; Zhang et al., 2011; Doherty et al., 2013; Kawabata et al., 2015; Varga et al., 2015
	Alkylating agents	Cisplatin, Melphalan, CTX, 4- hydroperoxycyclophosphamide, cyclophosphamide, Ifosfamide.	15.5%	cardiomyocyte contractions, mitochondrial abnormalities, ER stress and apoptosis, ROS, and inflammation, inducing cellular sodium, calcium, potassium, ATP content, the lysosome injury	Eskilsson et al., 1988; Petrella et al., 1989; Menard et al., 1991; Tomkowski et al., 2004; Pfister et al., 2006; Richards et al., 2006; Klicik et al., 2007; Tilleman et al., 2009; Zellos et al., 2009; Liu et al., 2015
	HER2/Neu receptor blockers	Etaracizumab, trastuzumab.	19.9%	oxidative stress, apoptosis, ErbB2-ErbB4 signaling	Kupari et al., 1990; Quezado et al., 1993
	Antimetabolites	5-Fluorouracil, leucovorin.	2.6%	the DNA synthesis, coronary spasm, myocardial ischaemia	de Forni et al., 1992; Perez-Verdia et al., 2005
	Antimicrotubule agents	Paclitaxel, Docetaxel, Gemcitabine, gemcitabinevinorelbine	9.4%	block cell division, coronary flow and left ventricular systolic pressure	Slamon et al., 1987; Keefe et al., 1993; Meydan et al., 2005
	Histone deacetylase inhibitors	Depsipeptide, Belinostat.	4.6%	No report	Bryan-Brown, 1932; Brouty-Boye et al., 1995; Alloati et al., 1998
	Antiestrogens	tamoxifen	No report	No report	Ueda et al., 1994b
	Proteasome inhibitors	Lenalidomide, Idomide, bortezomib.	No report	the cellular proliferation, apoptosis	Weber et al., 2003
Immunotherapy		Interleukin-2, TNF- α , MIF,	6.0%	proinflammatory cytokines, calcium homeostasis, inflammation, falling I _{Ca,L} amplitudes, and activating c-Src kinases	Thompson et al., 1994; White et al., 1994; Issac et al., 2007; Fildes et al., 2009; Rao et al., 2009; Pérez Persona et al., 2011; Guo et al., 2012a,b
Radiotherapy			No report	myocardial fibrosis	Haudek et al., 2007; Lee et al., 2007
Postoperation			10%-20%	CRP and IL-6 increased, increased K ⁺ outward current, and shortened action potentials	Chung et al., 2001; Craig et al., 2001; Aviles et al., 2003; Gaudino et al., 2003; Anselmi et al., 2009; Heerd et al., 2012; Alfano et al., 2014

AF, atrial fibrillation; CTX, cyclophosphamide; TNF- α , tumor necrosis factor- α ; ER stress, endoplasmic reticular stress; Cx43/45, connexin 43/45; BTK, bruton kinase; TEC, tec protein tyrosine kinase; HDAC, hydroxamic acid histone deacetylase; MIF, macrophage migration inhibitory factor.

L'insieme dei fattori predisponenti alla FA e cancro è riassunta nella figura 9.



Figura 9. Fattori predisponenti alla FA

Clinica

Le conseguenze della FA sono sia di carattere sintomatologico, che emodinamico sia di rischio di induzione di tromboembolismo arterioso.

Dal punto di vista clinico la FA nel paziente oncologico può essere un riscontro occasionale confondendosi in un quadro clinico multi-sintomatologico e complicato, talora di difficile riconoscimento, oppure manifestarsi con sintomatologia di cardiopalmo, dispnea e induzione / peggioramento di scompenso cardiaco ed altri sintomi sino alla sincope. Pertanto può contribuire a peggiorare sia le condizioni generali che la QoL del soggetto.

Le conseguenze emodinamiche sono conseguenti alla elevata FC, alla variabilità della durata degli intervalli R-R, alla perdita del contributo atriale al precarico e comportano oltre alla sintomatologia soggettiva una alterazione emodinamica che insieme ad altri fattori presenti nel paziente oncologico possono portare facilmente a scompenso emodinamico o a sindromi da bassa portata.

La prevenzione della FA si basa sull'attento controllo dei fattori favorenti, alcuni di questi ancor più evidenti nel corso di alcuni trattamenti chemioterapici (come ipertensione indotta da VGEF, ischemia

da 5FU, disfunzione ventricolare). Inoltre vanno ricercati e corretti i fattori modificabili di cui si è scritto d'innanzi (dis-ionie, alterazioni di volemia, ischemia, ecc.).

Il trattamento si rivolge a tre punti essenziali: a) controllo del ritmo, b) controllo della FC, c) prevenzione del tromboembolismo.

Il controllo del ritmo può essere indicato in pazienti molto sintomatici o in cui si osserva un deciso peggioramento delle condizioni emodinamiche a seguito dell'insorgenza dell'aritmia. In condizioni di emergenza/urgenza, in accordo con le Linee Guida nazionali e internazionali è indicata la CVE. Se le condizioni non sono di particolare urgenza possono essere usati i comuni farmaci antiaritmici, tenendo presente quale sia la cardiopatia di base (se disfunzione VS o ischemia controindicati i farmaci di Classe I) e ponendo particolare attenzione alle interferenze farmacologiche (l'amiodarone ad es. ha interferenze importanti con molti farmaci oncologici). Analoghe precauzioni vanno riservate nelle condizioni in cui si ritenga necessaria una profilassi antiaritmica a lungo termine. Anche questa dovrà essere intrapresa in accordo alle linee guida sulla FA. In pazienti con una situazione oncologica con prognosi buona, molto sintomatici, con episodi recidivanti in tempi brevi, e con una funzione VS e cardiaca in generale conservata, può anche essere proposta un'ablazione trans-catetere con radiofrequenza.

Qualora si opti per un trattamento di controllo della FC, sono da preferire i BetaBloccanti che pongono meno problematiche nel paziente oncologico rispetto ai Ca-antagonisti Non di-idropiridinici (verapamil, diltiazem) ed all' amiodarone per la potenziale interazione farmacologiche con molti chemioterapici.

FA e Tromboembolismo

I fenomeni protrombotici sono dipendenti dal tipo di tumore, dalla sua estensione e dalla presenza di metastasi. Alcune forme di cancro hanno un basso rischio trombotico ed emorragico, quali ad esempio il tumore della mammella e i tumori cutanei quando privi di estensione regionale o metastasi, mentre altre forme tumorali come i tumori del tratto gastroenterico superiore (pancreas, stomaco, esofago, fegato, ecc.) i tumori ovarico, polmonare e cerebrale sono gravate da un elevato rischio emorragico.³³ Tempo di comparsa delle complicanze tromboemboliche dopo la diagnosi di cancro sono descritte nella Tabella 7.

Tabella 7. Timing delle complicanze tromboemboliche dopo diagnosi di cancro

	Time Periods After Cancer Diagnosis ⁺				
	0–1 Months	1–3 Months	3–6 Months	6–9 Months	9–12 Months
Arterial thromboembolism					
All cancer	5.2 (4.9–5.6)	2.1 (2.0–2.2)	1.4 (1.3–1.5)	1.1 (1.1–1.2)	1.1 (1.0–1.1)
Breast	2.3 (2.0–2.7)	1.3 (1.1–1.4)	1.1 (1.0–1.2)	0.9 (0.8–1.0)	0.9 (0.8–1.0)
Lung	9.6 (8.4–10.9)	3.6 (3.2–4.0)	2.3 (2.1–2.6)	1.9 (1.7–2.1)	2.2 (1.9–2.5)
Prostate	1.7 (1.5–2.0)	1.1 (1.0–1.3)	1.0 (0.9–1.1)	0.9 (0.8–1.0)	0.8 (0.7–0.9)
Colorectal	6.7 (5.7–7.8)	2.1 (1.9–2.4)	1.3 (1.2–1.5)	1.0 (0.9–1.2)	1.0 (0.9–1.1)
Bladder	4.6 (3.5–6.0)	2.2 (1.8–2.7)	1.4 (1.1–1.6)	1.4 (1.1–1.7)	1.1 (0.9–1.3)
NHL	6.1 (4.6–8.1)	2.3 (1.8–2.9)	1.8 (1.5–2.1)	1.3 (1.0–1.6)	1.2 (1.0–1.6)
Pancreas	6.8 (5.1–9.2)	3.0 (2.3–3.7)	1.7 (1.4–2.2)	–	–
Gastric	6.0 (4.1–8.9)	3.0 (2.2–4.3)	2.4 (1.7–3.2)	1.1 (0.7–1.5)	1.1 (0.8–1.6)
Myocardial infarction					
All cancer	7.3 (6.5–8.2)	3.0 (2.7–3.3)	1.8 (1.6–1.9)	1.3 (1.2–1.4)	1.0 (1.0–1.1)
Breast	3.8 (2.8–5.0)	1.8 (1.4–2.2)	1.6 (1.3–1.9)	1.0 (0.8–1.2)	0.7 (0.5–0.8)
Lung	10.1 (8.0–12.8)	4.8 (4.0–5.8)	2.8 (2.4–3.3)	2.4 (2.0–2.8)	2.5 (2.1–3.0)
Prostate	1.9 (1.5–2.6)	1.7 (1.4–2.1)	1.2 (1.0–1.4)	0.9 (0.8–1.1)	0.7 (0.6–0.9)
Colorectal	12.6 (9.5–16.7)	3.3 (2.7–4.1)	1.8 (1.4–2.2)	1.2 (0.9–1.5)	1.0 (0.8–1.3)
Bladder	5.6 (3.6–8.6)	2.6 (1.9–3.6)	1.5 (1.1–1.9)	1.8 (1.3–2.4)	1.2 (0.9–1.7)
NHL	9.1 (5.4–15.6)	3.3 (2.2–4.9)	2.1 (1.5–2.8)	1.4 (1.0–2.0)	1.0 (0.7–1.5)
Pancreas	13.9 (7.7–25.0)	4.0 (2.6–6.1)	2.1 (1.4–3.0)	–	–
Gastric	11.0 (5.3–22.6)	8.0 (4.0–16.0)	3.3 (1.9–5.5)	1.0 (0.5–1.8)	1.0 (0.5–2.0)
Ischemic stroke					
All cancer	4.5 (4.1–4.8)	1.7 (1.6–1.8)	1.3 (1.2–1.3)	1.0 (1.0–1.1)	1.1 (1.0–1.2)

FA ed ictus

I dati della letteratura hanno evidenziato un incremento rispetto alla popolazione generale, del rischio di sviluppare una FA nei pazienti con cancro entro 90 giorni dalla diagnosi così come un incremento significativo del rischio di una nuova diagnosi di cancro entro 90 giorni dal riscontro di FA. Questi elementi pongono una sfida per la scelta della terapia.³⁴

Pertanto, l'ictus ischemico può essere la prima manifestazione di un cancro occulto. L'incidenza di cancro in una popolazione con ictus ischemico è circa dal 4% fino l'8%

superiore rispetto alla popolazione generale. In questi casi la diagnosi di cancro è formulata mediamente entro 6-12 mesi dall'ictus ischemico.

Infatti uno studio condotto sulla popolazione danese ha dimostrato che una diagnosi di FA di nuova insorgenza è associata ad un conseguente aumento del rischio di diagnosi di cancro; una possibile spiegazione per questa associazione temporale oltre a una via causale comune è l'intensità di osservazione conseguente alla diagnosi di FA o cancro. Un altro fattore che può contribuire all'associazione temporale è correlato alla comparsa di sanguinamenti secondari alla terapia antitrombotica.³⁵ Sulla base di tali considerazioni la FA non può essere considerata un fattore di rischio per lo sviluppo di neoplasia ma sembra essere piuttosto un indice di rischio di successiva diagnosi di tumore.³⁴

L'età >65 anni, un pregresso cancro >5anni, il fumo, bassi livelli di emoglobina, livelli di colesterolo LDL <70 mg/dl, sono predittori di cancro occulto nei pazienti con ictus ischemico. Tuttavia, poiché l'associazione ictus ischemico e cancro è complessivamente un evento raro, un'indagine estesa per la ricerca di un cancro occulto non viene raccomandata. Nei pazienti con ictus ischemico criptogenetico possono essere validi predittori di cancro occulto un livello di D-dimero elevato (di 2.0 µg/ml) che si mantiene anche nella fase subacuta dell'ictus,³⁶ un pattern in risonanza magnetica di diffusione (RM-DWI) costituito da multiple lesioni ischemiche in multipli territori vascolari, la presenza di TVP oEP e l'assenza/ridotta presenza dei tradizionali fattori di rischio cardiovascolare³⁷, un livello basale di fibrinogeno >600 mg/dl o valori di PCR >20 mg/l.³⁸

Casi particolari

L'Ibrutinib ha dimostrato di essere altamente efficace nei tumori dei linfociti B ed è raccomandato nelle attuali linee guida internazionali come trattamento di prima e / o seconda linea della leucemia linfocitica cronica.

Il farmaco ha una tollerabilità e un profilo di sicurezza favorevoli. Tuttavia, dai vari studi³⁹ sono descritti un aumento del rischio di fibrillazione atriale, ipertensione, sanguinamento dovuto a un difetto del fattore di Von Willebrand indispensabile per l'adesione piastrinica ed aumento dell'incidenza di ematoma subdurale,⁴⁰ tromboembolia

correlata alla FA, aritmie ventricolari come la tachicardia ventricolare polimorfa maligna, difetti di conduzione, insufficienza cardiaca e potenziali interazioni farmacologiche. L'ibrutinib può portare a una sopravvivenza libera da malattia dell'87% a 2 anni, ma con tassi di mortalità più elevati dovuti alla mortalità cardiovascolare rispetto alla chemioterapia convenzionale aumentano i dubbi sul suo beneficio netto.⁴¹

Durante la somministrazione di Ibrutinib è indicata un'attenta valutazione cardiaca e monitoraggio elettrocardiografico per riconoscere gli eventi avversi, principalmente in pazienti asintomatici. Al momento, i biomarcatori sierici non si sono dimostrati utili. Gli eventi tossici si verificano principalmente all'inizio della somministrazione del farmaco (difetti di conduzione durante i primi 30 giorni, fibrillazione atriale, aritmie ventricolari o insufficienza cardiaca a 2-3 mesi, ipertensione dopo 4-5 mesi, con una costante comparsa di eventi avversi cardiaci nel primo anno) e i controlli dovrebbero essere più rigorosi in questo periodo.

Se un paziente necessita di procedure invasive, Ibrutinib deve essere interrotto 3-7 giorni prima. Ibrutinib deve essere evitato nei pazienti che richiedono DAPT o tripla terapia anticoagulante.⁴²

Se la tossicità si manifesta, una riduzione della dose o una sospensione temporanea di Ibrutinib è generalmente sufficiente, mentre una sospensione permanente è raramente richiesta.⁴³

Possono verificarsi interazioni farmacologiche tra Ibrutinib e substrati della glicoproteina P (digossina) o inibitori o induttori del CYP450 3A4 (calcio-antagonisti, amiodarone, antimicrobici e farmaci antiepilettici). I pazienti devono essere informati su queste interazioni e monitorati su un possibile aumento della tossicità o diminuzione dell'efficacia. Si dovrebbero dare consigli per evitare farmaci antinfiammatori non steroidei e integratori a base di erbe.

Aspetto particolarmente rilevante inoltre, dell'interazione di Ibrutinib con il CYP450 3A4 o la glicoproteina P è la possibile induzione di livelli plasmatici elevati di dabigatran o rivaroxaban; una profilassi con DOAC quali apixaban o edoxaban è considerata la scelta migliore.⁴⁰

Allo stesso modo, per il controllo della frequenza della fibrillazione atriale, i Betabloccanti sono la classe di farmaci di scelta. La cardioversione elettrica potrebbe essere presa in considerazione in casi selezionati, per consentire la continuazione della terapia con Ibrutinib.

44

Gli inibitori non covalenti della BTK di seconda generazione sono in fase di sviluppo.⁴⁵ Acalabrutinib, Zanubrutinib e Tirabrutinib dovrebbero mostrare una migliore sicurezza ed efficacia rispetto a Ibrutinib, come suggerito dai dati degli studi clinici a braccio singolo e potrebbero rappresentare presto un'opzione di trattamento affidabile.⁴⁶

Si sottolinea che l'uso di antiaggreganti da un lato non trova indicazione in paziente con FA, dall'altra è controindicato in pazienti in terapia con Ibrutinib dato l'effetto di tale farmaco sulla funzione piastrinica.

In pazienti estremamente selezionati che comportano un rischio molto elevato di eventi tromboembolico e contemporaneamente un rischio emorragico altrettanto molto elevato, può essere considerata la chiusura con device dell'auricola sinistra.⁴⁷

In Pratica:

- a) La FA è frequente nei pazienti con cancro per motivi epidemiologici (età avanzata, cardiopatie associate, ecc.)
- b) La FA è spesso causata dalla condizione oncologica (Tipo di neoplasia, post-chirurgica, ecc.)
- c) La FA è spesso preludio allo sviluppo di una neoplasia
- d) Molti chemioterapici possono indurre FA attraverso diversi meccanismi, elettrofisiologici o riflessi
- e) La FA spesso compromettendo l'emodinamica del paziente, può comportare peggioramento delle condizioni generali e della sintomatologia / QoL.
- f) La prevenzione della FA comprende l'eliminazione dei fattori scatenanti / predisponenti
- g) La terapia di controllo della FC o la Cardioversione è analoga a quella della popolazione generale, ponendo attenzione all'uso di farmaci con interferenze farmacologiche importanti, come l'Amiodarone)
- h) Particolare delicatezza ha l'impostazione della prevenzione anti-tromboembolica correlata alla FA e alla condizione neoplastica
- i) L'uso dei NAO pare essere la migliore scelta.
- j) Attenzione alla gestione della terapia anticoagulante con l'Ibrutinib, che ha di per sé un effetto antiaggregante piastrinico con eccesso di sanguinamenti relativi ed interferenze farmacologiche multiple per cui apixaban o edoxaban sono i NAO apparentemente da raccomandare.



Terapia anticoagulante nel paziente oncologico

L'elevato rischio di complicanze cardiovascolari nella FA, primo fra tutti un incremento di 5 volte del rischio di ictus e di 3 volte del rischio di scompenso cardiaco, oltre al raddoppio del tasso di mortalità, rappresenta un fattore addizionale con impatto sfavorevole sulla prognosi delle neoplasie maligne. La FA di nuova insorgenza (comparsa dopo la diagnosi di tumore) è associata ad un aumento doppio del rischio tromboembolico e di 6 volte del rischio di scompenso cardiaco, anche dopo aggiustamento dei dati per fattori di rischio noti.⁴⁸

L'ictus ischemico rappresenta, dopo le metastasi, la seconda più frequente patologia cerebrale nei pazienti oncologici.⁴⁹ L'incidenza del cancro in una popolazione con ictus ischemico è nelle diverse casistiche dal 4% a quasi l'8% superiore alla media registrata nella popolazione generale; in oltre la metà dei casi si tratta di cancro già metastatizzato oppure di malattia localmente avanzata.

Nei pazienti con cancro, l'ictus ischemico può essere causato da meccanismi convenzionali indipendenti dal cancro (aterosclerosi, cardioembolia, patologia dei piccoli vasi, causa vascolare specifica) e presenti in circa il 40% di questi pazienti; oppure dipendenti dal cancro stesso e che pertanto possono essere considerati la causa diretta dell'ictus ischemico.⁵⁰ (Tab. 8).

Tabella 8. Meccanismi convenzionali dell'ictus

Meccanismi dell'ictus convenzionali
– Aterosclerosi, cardioembolismo
Meccanismi dell'ictus correlati al cancro
– Attività procoagulante delle cellule tumorali
– Produzione di citochinine (fattore di necrosi tumorale- α , interleuchine)
– Coagulazione intravascolare o endocarditi trombotiche
Occlusioni vascolari correlate al tumore
– Embolie (tumore del polmone o cardiaco)
– Metastasi o tumore cerebrale primitivo
– Compressione o infiltrazione vascolare
Meccanismi correlati alla terapia anticancro
– Chemioterapia con rischio trombotico (cisplatino, metotrexate, l-asparaginasi, bevacizumab)
– Radioterapia o interventi chirurgici che causano stenosi vascolare
– Comorbilità, infezione fungina o endocardite infettiva

Le principali localizzazioni del cancro nei pazienti con ictus ischemico sono: stomaco, colon e retto, mammella, fegato e polmone; il tipo istologico più rappresentato è l'adenocarcinoma. Il pattern di imaging in RM-DWI nei pazienti con ictus ischemico cancro-correlato è più frequentemente quello di lesioni ischemiche multiple che coinvolgono molteplici territori arteriosi, in particolare in assenza dei meccanismi convenzionali dell'ictus.

Terapia dell'ictus ischemico cancro-correlato

In fase acuta, i pazienti con ictus ischemico associato al cancro devono essere trattati con le stesse modalità degli altri pazienti, cioè con procedure rivolte ad ottenere la riperfusione tissutale mediante procedure di ricanalizzazione sistemica (r-tPA ev) e/o loco-regionale (trombectomia meccanica), in relazione al tipo di vaso arterioso interessato e agli eventuali

criteri di esclusione. La trombolisi sistemica riconosce come criterio di esclusione assoluto la coesistenza di un cancro ad elevato rischio di sanguinamento.

Per quanto riguarda la terapia di prevenzione secondaria, i pazienti con ictus ischemico e cancro attivo (in particolare l'adenocarcinoma) sono ad elevato rischio di ulteriori eventi tromboembolici, costituiti da TEV, ictus ischemico ricorrente, infarto miocardico ed embolia sistemica. La recidiva di ictus ischemico risulta essere del 7%, 13% e 16% a 1, 3 e 6 mesi rispettivamente dall'evento indice, circa 3 volte quella di una popolazione senza cancro attivo.

Recentemente sono state riportate esperienze di prevenzione secondaria con i DOAC dopo ictus ischemico cardioembolico nella FA non valvolare in pazienti con cancro attivo; sia rivaroxaban che apixaban hanno dimostrato in questa popolazione una pari efficacia e sicurezza confrontati con una popolazione senza cancro attivo.^{51,52} Anche i dati del mondo reale hanno confermato il profilo favorevole in termini di efficacia e sicurezza dei DOAC rispetto agli AVK sia nei pazienti neoplastici sia in quelli non neoplastici. Inoltre, uno studio di confronto fra DOAC ed EBPM ha dimostrato uguale efficacia e sicurezza nell'uso dei DOAC in pazienti con ictus e cancro attivo.⁵³

Valutazione del rischio tromboembolico ed emorragico

Nei pazienti in FA ma soprattutto in presenza di cancro vi è la necessità di identificare preliminarmente il livello di rischio trombotico ed emorragico al fine di analizzare al meglio il rapporto rischio/beneficio e decidere se debba o meno essere avviata una profilassi antitrombotica. Le linee guida europee⁴⁷ per il trattamento dei pazienti con FA raccomandano attualmente l'impiego del CHA₂DS₂-VASc score e dell'HAS-BLED score per valutare rispettivamente il rischio trombotico ed emorragico. La decisione di avvio del trattamento deve basarsi sul dato del CHA₂DS₂-VASc score; l'HAS-BLED e un indicatore di cui tenere conto per meglio comprendere il rischio individuale legato al trattamento e personalizzare la gestione della terapia anticoagulante. L'HAS-BLED score non deve tuttavia essere usato come criterio per sospendere o evitare la profilassi anticoagulante, ma per cercare di minimizzare i fattori di rischio emorragico del paziente e identificare pazienti da sottoporre a

controlli più intensi. L'introduzione dei DOAC ha favorito il trattamento di pazienti che in precedenza venivano esclusi dalla profilassi antitrombotica pur avendone l'indicazione. (Figura 10)

Alcune forme di cancro presentano un basso profilo di rischio trombotico ed emorragico, quali ad esempio il tumore della mammella e i tumori cutanei quando privi di estensione regionale o metastasi, mentre altre forme tumorali sono gravate da un elevato rischio come i tumori del tratto gastroenterico superiore (pancreas, stomaco, esofago, fegato), i tumori ovarico, polmonare e cerebrale.⁵⁴

Nonostante la rilevanza clinica della popolazione neoplastica, tale popolazione non è rappresentata negli score di rischio per la FA non valvolare. Le informazioni derivanti dagli score devono essere integrate con la tipologia di neoplasia, la storia clinica, le terapie associate, e inserite in un algoritmo decisionale possibilmente semplice.

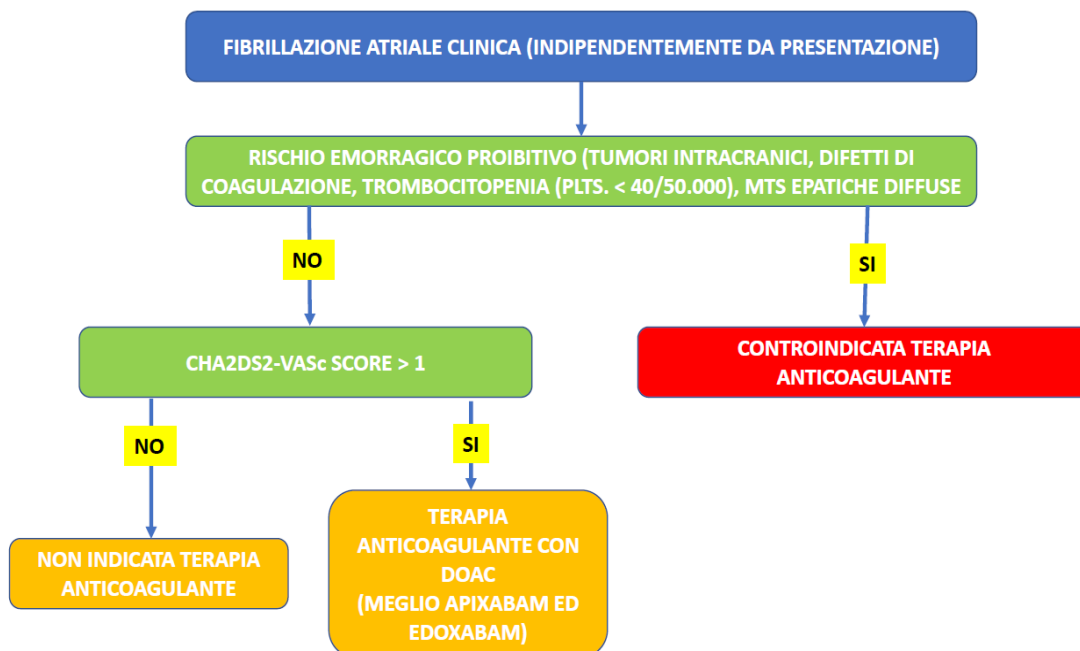


Figura 10. Algoritmo decisionale

Scelta della terapia anticoagulante

Le analisi dei sottogruppi degli studi di registrazione sulla FA hanno dimostrato la consistenza in termini di sicurezza ed efficacia dei DOAC nei pazienti con cancro.

Nello studio ENGAGE AF-TIMI 48 i risultati ottenuti con l'alta dose di edoxaban vs warfarin erano consistenti ed indipendenti dalla presenza di cancro in termini di protezione dell'ictus/embolia sistemica e sanguinamenti maggiori; tuttavia risultava una significativa interazione per l'endpoint composito ischemico (ictus ischemico/embolia sistemica/infarto miocardico), con una maggiore efficacia per l'alta dose di edoxaban vs warfarin nei pazienti con cancro.⁵⁵

L'apixaban ha confermato la superiore efficacia e sicurezza rispetto al warfarin nei 157 pazienti con cancro attivo ed i 1079 pazienti con storia anamnestica di cancro arruolati nel trial ARISTOTLE; gli effetti di apixaban in termini di prevenzione di ictus/ embolia sistemica sono risultati essere consistenti vs warfarin nei pazienti con storia di cancro e senza cancro. L'apixaban si associava ad un maggior beneficio in termini di endpoint composito di ictus/embolia sistemica, infarto miocardico e mortalità nei pazienti con cancro attivo (HR 0.30, IC 95% 0.11-0.83) vs quelli senza cancro (HR 0.86, IC 95% 0.78-0.95), ma non nei pazienti con storia anamnestica di cancro.⁵⁴

Recenti esperienze osservazionali hanno dimostrato che il rivaroxaban, quando impiegato nei pazienti con cancro attivo e FA nella pratica clinica si associa a basse incidenze di ictus e sanguinamenti clinicamente rilevanti.⁵¹(Tab.9)

In generale, recenti studi di comparazione condotti su ampie casistiche di pazienti con FA affetti da cancro hanno confermato che l'impiego della classe dei DOAC si associa ad un rischio più basso o quantomeno comparabile di sanguinamenti e ictus rispetto al warfarin.⁵⁶

Nella scelta della terapia anticoagulante nel paziente con cancro e FA bisogna tenere conto di diverse variabili oltre agli score di rischio tromboembolico ed emorragico comunemente usati anche se non ancora validati. Il rischio può non essere stabile nel tempo, ma variare con l'evoluzione della malattia e con la somministrazione di varie terapie. Il rischio di ictus (sia ischemico che emorragico) – indipendentemente dalla presenza di FA – è aumentato in diversi tipi di cancro, soprattutto nelle forme più aggressive ed è legato non solo



all'ipercoagulabilità, ma anche a effetti diretti del tumore, a chemioterapie o terapie di supporto.

Efficacia terapeutica

Nausea e vomito sono frequenti in certi tumori o possono essere secondari a interventi chirurgici, o ad alcune chemioterapie e radioterapie. In pazienti con vomito frequente, o con difficoltà ad alimentarsi, gli AVK sono di difficile gestione. I DOAC possono comunque avere problemi di somministrazione in pazienti sottoposti a chirurgia addominale (solo rivaroxaban e apixaban possono essere somministrati tramite sondino) e di assorbimento nel paziente con vomito o anoressia, associati alla difficoltà di monitorarne l'efficacia.⁵⁷

Sicurezza

I tumori in generale, e soprattutto quelli gastroenterici hanno un rischio emorragico aumentato, di cui bisogna tener conto. Sia gli AVK che i DOAC possono causare emorragie gastroenteriche in presenza di cancro anche occulto. Tra i vari DOAC, il dabigatran è al momento attuale quello col miglior profilo di rischio in caso di emorragia, in quanto è disponibile un antidoto a rapido effetto. Esistono antidoti per i DOAC inibitori del fattore Xa, ma non sono ancora stati approvati in Europa.⁵⁸

Tabella 9. Criteri di scelta dei NAO nella pratica clinica

		Dabigatran ^{163,167,168}	Rivaroxaban ^{164,169-171}	Apixaban ¹⁶⁹	Edoxaban ^{166,169,172-174}
eGFR category	>95 mL/min	2x 150 mg	20 mg	2 x 5 mg/2 x 2.5 mg (see dose reduction below)	60 mg (use with caution in 'supranormal' renal function)
	50-94 mL/min	2x 150 mg	20 mg	2 x 5 mg/2 x 2.5 mg (see dose reduction below)	60 mg (see dose reduction below)
	30-49 mL/min	2 x 150 mg/2 x 110 mg (high bleeding risk)	15 mg	2 x 5 mg/2 x 2.5 mg (see dose reduction below)	30 mg (see dose reduction below)
	15-29 mL/min	Do not use	15 mg (use with caution)	2 x 2.5 mg (use with caution)	30 mg (use with caution)
	Dialysis	Do not use	Do not use	Do not use	Do not use

ESC GUIDELINES 2020: DOAC e IRC European Heart Journal (2020) 00, 1125

Interferenze farmacologiche

Molti farmaci oncologici (in particolare gli inibitori delle tirosinchinasi) sono metabolizzati da vari citocromi (in particolare dal CYP450) e/o dalla P-glicoproteina o ne sono essi stessi induttori o inibitori.

L'interazione farmacologica con il warfarin (nel cui metabolismo sono coinvolti diversi isoenzimi) può essere clinicamente rilevante. L'acenocumarolo, che ha un diverso metabolismo, ha un minor rischio di interazione, ma sono state segnalate interazioni maggiori tra dicumarolici in genere e fluoropirimidine, bicalutamide, erlotinib, ibrutinib. L'associazione di tamoxifene e dicumarolici è controindicata e, in generale, il mantenimento dell'INR in range terapeutico usando AVK risulta più difficile nei pazienti oncologici.⁵⁹

I DOAC hanno un rischio di interazione con diversi farmaci per interferenza a livello di citocromo P450 e/o di P-glicoproteina. È necessario considerare la possibilità che l'interazione possa alterare l'efficacia e/o la sicurezza dell'antineoplastico (almeno per alcune



molecole); al momento i dati a disposizione impongono molta cautela nell'associazione tra DOAC e farmaci oncologici, e una prescrizione individualizzata.

Per esempio, come ricordato dianzi, data l'interferenza dell'Ibrutinib con il CYP450-3A4 o la glicoproteina P è la possibile induzione di livelli plasmatici elevati di dabigatran o rivaroxaban, apixaban o edoxaban sono considerati la scelta migliore in tal caso.⁴⁰

Gestione dell'anticoagulante nel paziente oncologico con fibrillazione atriale

La terapia anticoagulante va adattata sul singolo paziente con una valutazione poliparametrica e dinamica nel tempo. Occorre tenere conto di una dettagliata anamnesi clinica, del tipo di cancro, dello stadio di malattia del paziente, dei trattamenti e delle patologie concomitanti, senza sottovalutare il rischio di emorragia e le preferenze del paziente. Tutte queste variabili vanno periodicamente riconsiderate soprattutto nella valutazione della durata del trattamento.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Arbuck, SG et al. A reassessment of cardiac toxicity associated with Taxol. *J. Natl Cancer Inst. Monogr.*1993;15: 117–130
- 2 Tamargo J, Caballero R. & Delpon E. Cancer chemotherapy and cardiac arrhythmias: a review. *Drug Saf.*2015;38:129–152
- 3 Lele AV, Clutter S, Price E., De Ruyter M. L. Severe hypothyroidism presenting as myxedema coma in the postoperative period in a patient taking sunitinib: case report and review of literature. *J. Clin.Anesth.*2013;25: 47–51
- 4 Desai MY, Windecker S, Lancellotti P et al. Prevention, Diagnosis, and Management of Radiation-Associated Cardiac Disease: JACC Scientific Expert Panel Author links open overlay panel. *JACC.*2019; 74:905-927
- 5 Luo S, Michler K, Johnston P, Macfarlane PW. A comparison of commonly used QT correction formulae: the effect of heart rate on the QTc of normal ECGs. *J Electrocardiol.* 2004;37(supplement):81–90.
- 6 Roboz, G. J. et al. Prevalence, management, and clinical consequences of QT interval prolongation during treatment with arsenic trioxide. *J. Clin. Oncol.* 2014;32; 3723–3728.
- 7 FDA-approved manufacturer's package insert for vandetanib available online at <http://daily.med.nlm.nih.gov>.
- 8 Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007; 356:115-124.

- 9 Shah RR, Morganroth J, Shah DR et al. Cardiovascular safety of tyrosine kinase inhibitors: with a special focus on cardiac repolarisation (QT interval). *Drug Saf* .2013;36:295- 316
- 10 Bello CL, Mulay M, Huang X, et al. Electrocardiographic characterization of the QTc interval in patients with advanced solid tumors: pharmacokinetic- pharmacodynamic evaluation of sunitinib. *Clin Cancer Res* 2009; 15:7045-7052
- 11 Lee HA, Kim EJ, Hyun SA, et al. Electrophysiological effects of the anti-cancer drug lapatinib on cardiac repolarization. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2010;107:614-8
- 12 Ou SH, Tong WP, Azada M, et al. Heart rate decrease during crizotinib treatment and potential correlation to clinical response. *Cancer* 2013;119:1969-75
- 13 Shaw AT, Kim DW, Mehra R, et al. Ceritinib in ALKrearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* .2014 ;370:1189–97.
- 14 Flagg TP, et al. Electrocardiographic studies of romidepsin demonstrate its safety and identify a potential role for KATP channel. *Clin Cancer Res*. 2013;19:3095–104.
- 15 Munster PN, Rubin EH, Van Belle S, et al. A single supratherapeutic dose of vorinostat does not prolong the QTc interval in patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res*.2009;15:7077–84.
- 16 Shah MH, Binkley P, Chan K, et al. Cardiotoxicity of histone deacetylase inhibitor depsipeptide in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* .2006;12:3997–4003

- 17 Thill, M. & Schmidt, M. Management of adverse events during cyclin- dependent kinase 4/6 (CDK4/6)inhibitor- based treatment in breast cancer. *Ther.Adv.Med.Oncol.*2018;10: 1758835918793326 .
- 18 Doi T, Hewes B, Kakizume T, et al. A Phase 1 study of single-agent ribociclib in japanese patients with advanced solid tumors. *Cancer Sci.*2018;193-198
- 19 Bellet, M. et al. Palbociclib and ribociclib in breast cancer: consensus workshop on the management of concomitant medication. *Ther. Adv. Med. Oncol.* 2019;11.1758835919833867.
- 20 Tomcsanyi J, Nenyeyi Z., Matrai Z. et al. Ibrutinib, an approved tyrosine kinase inhibitor as a potential cause of recurrent polymorphic ventricular tachycardia. *JACC Clin. Electrophysiol.* 2016.2: 847–849
- 21 Johnson D. B. et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N. Engl. J. Med.*2016;375:1749–1755
- 22 Mir H, Alhussein M, Alrashidi S, et al. Cardiac complications associated with checkpoint inhibition: a systematic review of the literature in an important emerging area. *Can. J. Cardiol.* 2018;34:1059–1068
- 23 Larsen R.L, Jakachi R.I, Vetter A.L et al. Electrocardiographic changes and arrhythmias after cancer therapy in children and young adults. *Am. J. Cardiol.* 1992;70:73–77
- 24 Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace.*2016;18:1609-1678.

- 25 Beck-Nielsen, Sorensen H.R, Alstrup. Atrial fibrillation following thoracotomy for non-cardiac diseases, in particular cancer of the lung. *Acta Med Scand.*1973;193: 425-429
- 26 Bhave P.D, Goldman L.E., Vittinghoff E. J, et al. Incidence, predictors, and outcomes associated with postoperative atrial fibrillation after major noncardiac surgery. *Am Heart J.*2012;164: 918-924
- 27 Velagapud P, Turagam MK, Kocheril A.G. Atrial fibrillation in cancer patients: an underrecognized condition. *South Med J.*2014;104: 667-668
- 28 Guzzetti S, Costantino G, Fundaro C. Systemic inflammation, atrial fibrillation, and cancer. *Circulation* 2002;106:e40.
- 29 Lainscak M, Dargès N, Filippatos GS , et al. Atrial fibrillation in chronic non-cardiac disease: where do we stand? *Int J Cardiol* .2008;128: 311-315
- 30 Guo Y, Lip G.Y, Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.*2012;60: 2263-2270
- 31 Yang X, Li X, Yuan M, et al. Anticancer therapy-induced atrial fibrillation: electrophysiology and related mechanisms. *Front Pharmacol* .2018;9:1058.
- 32 Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J* 2013;34:1102-11.
- 33 Rahman F, Ko D, Benjamin EJ. Association of atrial fibrillation and cancer. *JAMA Cardiol* .2016; 1:384-6.

- 34 Saliba W, Rennert HS, Gronich N, et al. Association of atrial fibrillation and cancer: analysis from two large population-based case-control studies. *PLoS One* 2018;13:e0190324.
- 35 Gron M, Tjonneland A, Frost L. Atrial fibrillation and risk of cancer: a Danish population based cohort study. *J Am Heart Assoc.* 2018;7: e009543.
- 36 Dearborn JL, Urrutia VC, Zeiler SR. Stroke and cancer – a complicated relationship. *J Neurol Transl Neurosci* 2014;2:1039-45.
- 37 Kim SJ, Park JH, Lee MJ, et al. Clues to occult cancer in patients with ischemic stroke. *PLoS One.* 2012;7: e44959.
- 38 Cocho D, Gendre J, Boltes A, et al. Predictors of occult cancer in acute ischemic stroke patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015;24:1324-8.
- 39 Caldeira D, Alves D, Costa J, et al. Ibrutinib increases the risk of hypertension and atrial fibrillation: Systematic review and meta-analysis Meta-Analysis *PLoS One.* 2019;14:e0211228.
- 40 Boriani G, Corradini P, Cuneo A, et al. Practical management of ibrutinib in the real life: Focus on atrial fibrillation and bleeding. *Hematol Oncol.* 2018;36:624-632
- 41 Woyach J.A, Ruppert A.S, Heerema N.A., et al. Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL. *N Engl J Med.* 2018;379: 2517-2528

- 42 Paydas S. Management of adverse effects/toxicity of ibrutinib. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;136:56-63.
- 43 Bronwyn C Thorp, Xavier Badoux . Atrial fibrillation as a complication of ibrutinib therapy: clinical features and challenges of management. *Leuk Lymphoma* 2018 ;59:311-320.
- 44 Bergler-Klein J. Real-Life Insight Into Ibrutinib Cardiovascular Events. *Journal of the American College of Cardiology*, 2019;74:1679-1681
- 45 Kim HO. Development of BTK inhibitors for the treatment of B-cell malignancies. *Arch Pharm Res.* 2019;42:171-181.
- 46 Owen C, Berinstein NL, Christofides A, et al. Review of Bruton tyrosine kinase inhibitors for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Curr Oncol.* 2019 ;26:e233-e240.
- 47 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)*European Heart Journal.* 2020;29;ehaa612
- 48 Hu YF, Liu CJ, Chang PM, et al. Incident thromboembolism and heart failure associated with new-onset atrial fibrillation in cancer patients. *Int J Cardiol* 2013; 165:355-7.
- 49 Navi BB, Singer S, Merkler AE, et al. Recurrent thromboembolic events after ischemic stroke in patients with cancer. *Neurology* 2014; 83:26-33.

- 50 Bang OY, Seok JM, Kim SG, et al. Ischemic stroke and cancer: stroke severely impacts cancer patients, while cancer increases the number of stroke. *J Clin Neurol* 2011; 7:53-9.
- 51 Laube ES, Yu A, Gupta D, et al. Rivaroxaban for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation and active cancer. *Am J Cardiol* 2017; 120:213-7.
- 52 Melloni C, Dunning A, Granger CB, et al. Efficacy and safety of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and a history of cancer: insights from the ARISTOTLE trial. *Am J Med* 2017; 130:1440–8. e1.
- 53 Nam KW, Kim CK, Kim TJ, et al. Treatment of cryptogenic stroke with active cancer with a new oral anticoagulant. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2017; 26:2976-80.
- 54 Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E. Development and validation of a predictive model for chemotherapy associated thrombosis. *Blood* 2008; 111:4902-7.
- 55 Fanola CL, Ruff CT, Murphy SA, et al. Efficacy and safety of edoxaban in patients with active malignancy and atrial fibrillation: analysis of the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *J Am Heart Assoc* 2018;7: e008987.
- 56 Shah S, Norby FL, Datta YH, et al. Comparative effectiveness of direct oral anticoagulants and warfarin in cancer and atrial fibrillation. *Blood Adv* 2018; 2:200-9.
- 57 Hakeam HA, Al-Sanea N. Effect of major gastrointestinal tract surgery on the absorption and efficacy of direct acting oral anticoagulants (DOACs). *J Thromb Thrombolysis* 2017; 43:343-51.

- 58 Piran S, Khatib R, Schulman S, et al. Management of direct factor Xa inhibitor-related major bleeding with prothrombin complex concentrate: a meta-analysis. *Blood Adv* 2019; 3:158-67.
- 59 Verhoef TI, Redekop WK, Daly AK, vanSchie RM, de Boer A, Maitland-van der Zee AH. Pharmacogenetic-guided dosing of coumarin anticoagulants: algorithms for warfarin, acenocoumarol and phenprocoumon. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 77:626-41.