



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

**LA GESTIONE DELL'ANTICOAGULAZIONE
ORALE NEL PAZIENTE CON NEOPLASIA:
ESPERIENZA "REAL-WORLD"**

Relatore: **Chiar.mo**

Prof. FEDERICO GUERRA

Tesi di Laurea di:

ANDREA GAMBERINI

Anno Accademico 2019-2020

INDICE

CAPITOLO 1: INTRODUZIONE	5
1.1 Epidemiologia e dimensioni del problema	5
1.2 Malattia oncologica e cardiotossicità.....	8
1.2.1 Infiammazione, malattie cardiovascolari e cancro	8
1.2.2 Effetti cardiovascolari del cancro.....	10
1.3 Definizione di cardiotossicità	12
1.3.1 Manifestazioni di cardiotossicità.....	13
1.3.2 Cancro e malattia tromboembolica	14
1.3.3 Cardiotossicità e rischio tromboembolico.....	16
1.4 Overview sugli anticoagulanti orali	19
1.5 Cancro e fibrillazione atriale.....	23
CAPITOLO 2: SPERIMENTAZIONE	25
2.1 Background e scopo dello studio	25
2.2 Materiali e metodi.....	26
2.2.1 Popolazione ed arruolamento	26
2.2.2 Raccolta dati.....	27
2.2.2.1 Anamnesi	27
2.2.2.2 Esame obiettivo	27
2.2.2.3 Esami di laboratorio.....	28
2.2.2.4 Elettrocardiogramma	28
2.2.2.5 Ecocardiografia.....	29
2.2.2.6 Database.....	30
CAPITOLO 3: RISULTATI	32
3.1 Caratteristiche della popolazione generale	32
3.2 Studio della gestione della fibrillazione atriale.....	35
3.3 L’esperienza di studio con il Policlinico San Martino e l’Università di Genova	37
CAPITOLO 4: DISCUSSIONE	42
CAPITOLO 5: CONCLUSIONI	43
BIBLIOGRAFIA.....	45

CAPITOLO 1: INTRODUZIONE

1.1 Epidemiologia e dimensioni del problema

Le malattie cardiovascolari rappresentano ancora oggi in Italia il più importante problema di salute pubblica, essendo la prima causa di morte nella popolazione generale con 224.830 decessi (38.2%), seguita dai tumori con 174.678 decessi (29.7%). Tra le donne, le malattie cardiovascolari si confermano la principale causa di morte con 127.060 decessi (il 42,1%), mentre i tumori sono al secondo posto con 76.112 decessi (il 25,2%). Tra gli uomini viceversa, la prima causa di morte è rappresentata dai tumori con 98.566 decessi (il 34,4%), seguita immediatamente dalle malattie del sistema cardiocircolatorio con 97.770 decessi (il 34,1%) [1].

Negli ultimi quarant'anni la mortalità totale per eventi cardiovascolari si è più che dimezzata principalmente grazie all'introduzione di trattamenti specifici, soprattutto per lo scompenso cardiaco e terapie di prevenzione secondaria dopo un infarto del miocardio o una rivascolarizzazione, e al cambiamento dei maggiori fattori di rischio cardiovascolare nella popolazione italiana, come il controllo della pressione arteriosa e della colesterolemia totale [2]. Contemporaneamente è notevolmente migliorata anche la prognosi dei pazienti oncologici, con sopravvivenza media a cinque anni dalla diagnosi del 57% per gli uomini e del 63% per le donne: questo importante aumento della sopravvivenza è imputabile in parte all'introduzione e alla crescente adesione ai programmi di screening nazionale, che hanno consentito l'anticipazione della diagnosi, ma soprattutto a una maggior applicazione dei più efficaci protocolli terapeutici sia chirurgici sia medici, con chemioterapici, terapia ormonale e target-therapy [2]. Purtroppo l'utilizzo di nuovi farmaci antineoplastici e di nuovi schemi terapeutici se da un lato ha permesso di raggiungere ottimi risultati nel trattamento della patologia di base, dall'altro spesso si presenta gravato da pesanti sequele cardiovascolari che possono essere racchiuse nel termine di cardiotoxicità. Accanto alle forme di disfunzione ventricolare sinistra, sono emersi negli ultimi anni gli effetti tossici vascolari più ad ampio spettro (tromboembolismo venoso, arterioso, ipertensione arteriosa sistemica) dei chemioterapici di "seconda generazione" che hanno reso necessario un approccio multidisciplinare al problema. Il medico oncologo quindi si trova a dover valutare costantemente il rapporto rischi/benefici, che rimane spesso però a favore dell'uso di questi farmaci antitumorali in quanto il loro impatto sulla sopravvivenza oscura il prezzo da pagare in termini di eventi avversi cardiovascolari. Ormai da tempo si è visto che uno stretto monitoraggio cardiologico, composto da ECG, dosaggio di biomarker ed ecocardiografia, e un trattamento cardiovascolare precoce possono essere utili ad evitare l'interruzione del

trattamento antineoplastico e soprattutto impediscono l'insorgenza di eventi cardiovascolari [16]-[18]. Per questi motivi negli ultimi anni si è dato forte impulso alla ricerca e allo sviluppo di metodiche per l'identificazione precoce degli effetti cardiotossici da farmaci antineoplastici ed è nata una nuova disciplina a cavallo tra la cardiologia e l'oncologia, detta cardioncologia. Per quanto concerne a livello generale il tromboembolismo venoso, l'incidenza nella popolazione anziana europea varia tra i 104 e 183 per 100.000 persone-anno, similmente a quanto accade per lo stroke; inoltre, si tratta di un fenomeno predominante e più frequente nell'età avanzata, con maggior incidenza nel sesso maschile rispetto a quello femminile (130 su 100.000 vs. 110 su 100.000 rispettivamente), sebbene in età fertile risulti più frequente nelle donne rispetto agli uomini di pari età [3]-[13]; Circa il 30% dei pazienti manifesta ricorrenza di VTE entro 10 anni dal primo episodio, a testimonianza di quella che è una patologia cronica con ricorrenza episodica [11]. Fattori predittivi di ricorrenza includono l'età, il BMI, il sesso maschile, la presenza di un cancro in fase attiva, l'immobilizzazione, la persistenza di positività a LAC e anticorpi antifosfolipidi, deficit di antitrombina o proteina C/S, iperomocistinemia, elevati livelli di D-Dimeri e mutazioni al fattore V di Leiden. Il tromboembolismo venoso rappresenta un'importante causa di mortalità e morbidità nei pazienti oncologici; questi ultimi, rispetto alla popolazione generale e non oncologica, sono esposti a un maggior rischio sia di ricorrenza di VTE che di sanguinamento [14]. Una malattia neoplastica si riscontra nel 15-25% di tutti i pazienti con VTE idiopatico, d'altro canto la presenza di una neoplasia aumenta di circa 4 volte tale rischio, mentre nei pazienti che ricevono chemioterapia il rischio è aumentato di circa 7 volte. Nei pazienti affetti da neoplasia, i principali fattori associati a un maggior rischio di ricorrenza sono la tipologia di cancro (pancreas, cervello, polmone, ovaio, sistema linfemopoietico), lo stadio avanzato (IV), la progressione della patologia maligna, l'immobilizzazione [15]. Più nello specifico, nella tabella 1 sono riportati i fattori di rischio per tromboembolismo venoso nel paziente oncologico. Il trattamento del VTE risulta complesso a causa delle possibili interazioni con i farmaci, della necessità di ricorrere a procedure invasive, della possibile presenza di insufficienza epatica e renale con potenziale compromissione dello stato nutrizionale. Se da un lato le attuali indicazioni poste dal National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [53] e dall' American Society of Clinical Oncology (ASCO) [54] supportano l'utilizzo dell'eparina a basso peso molecolare, dall'altro lato sono sempre maggiori, ma ancora non consolidate, le evidenze che stanno emergendo circa il ruolo degli anticoagulanti orali nel paziente oncologico per il tromboembolismo venoso.

Tabella 1. Fattori di rischio per tromboembolismo venoso nel paziente oncologico. [19]-[32]

Tempo dalla diagnosi	Molto alto nei primi 6 mesi
Età	Dati insufficienti
Pregresso episodio di TEV	6-7 volte
Ospedalizzazione/immobilizzazione	2-4 volte
Comorbidità	2 volte
Fattori genetici	2-5 volte
Radioterapia	2 volte
Chirurgia	2-4 volte
Tipo di tumore	Molto basso: mammella, prostata Molto alto: pancreas, SNC, ovaio, ematologico, stomaco
Istologia	2 volte
Stadio I-IV	3-17 volte
Metastasi a distanza	20 volte
Grado	2 volte
Chemioterapia	2-6 volte
Inibitori angiogenesi/ immunomodulatori	1.4-10 volte
Eritropoietina	1.6 volte

Altro aspetto rilevante da sottolineare è che la storia di cancro è comune nei pazienti con fibrillazione atriale: a livello globale, la FA rappresenta la più comune aritmia che interessa oltre 33 milioni di persone e si prevede che potrà interessare 17.9 milioni di persone in Europa entro il 2060[37][38].

I pazienti con cancro si stima presentino un rischio maggiore del 20% rispetto a quelli non oncologici [39]: inoltre, in chi è affetto da neoplasia un nuovo evento di FA è associato con un rischio due volte maggiore di complicanze tromboemboliche e con un netto aumento di probabilità di evoluzione verso scompenso cardiaco e di mortalità, anche dopo correzione dei fattori di rischio [40].

Ancora oggi la terapia anticoagulante della fibrillazione atriale (FA) nei pazienti oncologici continua a rappresentare una sfida, in quanto il cancro correla sia con un aumento del rischio trombotico sia di quello emorragico (in particolare nei casi di tumore del sistema ematopoietico e di neoplasia intracranica) [33].

Allo stato attuale, la mancanza di evidenze comporta una maggior gestione individualizzata della terapia per la FA nei pazienti con cancro, considerando le linee guida disponibili per i pazienti non oncologici [34] e le raccomandazioni in letteratura in ambito di cardioncologia [35][36].

1.2 Malattia oncologica e cardiotossicità

Malattie cardiovascolari e cancro sono le due principali cause di morte nel mondo sviluppato [1]. Per quanto siano spesso ritenute due entità indipendenti, esse posseggono molte similitudini e probabili interazioni, suggerendo un certo grado di interdipendenza biologica. Alla base di questa correlazione esiste sicuramente la condivisione di comuni fattori di rischio: età avanzata, abitudini alimentari, diabete, abitudine tabagica ed obesità. Il fenomeno biologico più chiaramente legato ad entrambe le patologie è l'infiammazione, fondamentale per lo sviluppo e mantenimento di entrambe le patologie, ma esistono sempre maggiori evidenze sulla presenza di fattori di rischio condivisi.

1.2.1 Infiammazione, malattie cardiovascolari e cancro

La malattia aterosclerotica fu inizialmente classificata come una malattia da accumulo intravascolare di lipidi. L'attuale visione moderna riconosce invece un ruolo centrale dell'infiammazione in tutti gli stadi della aterosclerosi: dall'iniziazione, alla progressione, fino allo sviluppo di complicanze trombotiche. A supporto di ciò è stato dimostrato che pazienti con elevati valori sierici di biomarker di infiammazione, come ad esempio proteina reattiva C (PCR), hanno un aumentato rischio di eventi cardiovascolari [112].

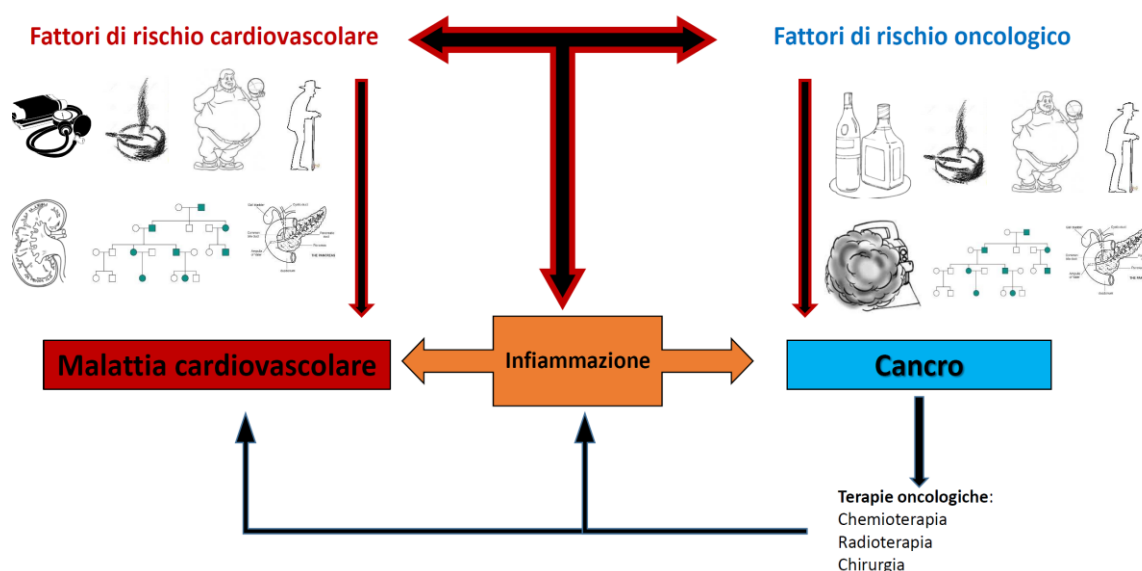
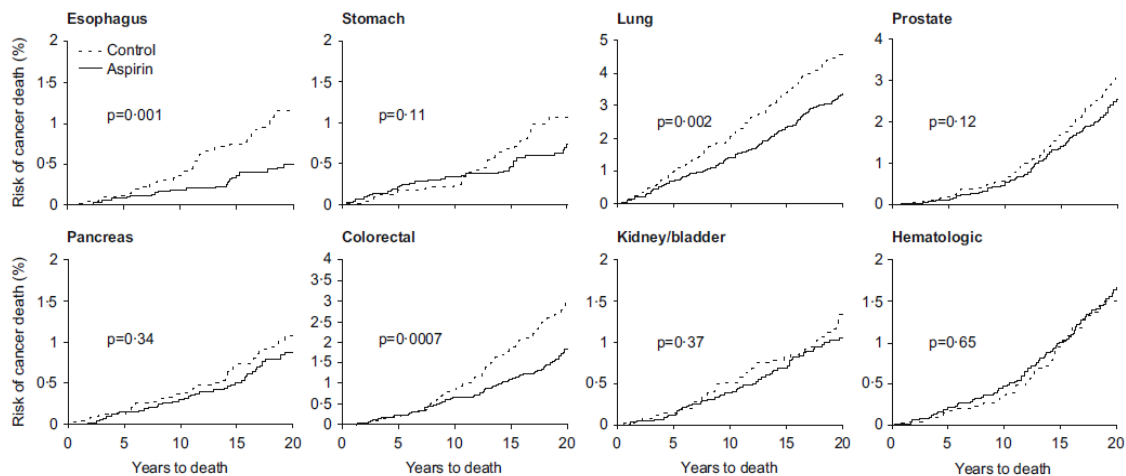


Fig. 1 Correlazione tra malattia cardiovascolare, cancro ed infiammazione.

Già agli inizi del XIX secolo venivano identificati i principali determinanti della trombosi, noti come triade di Virchow: stasi ematica, danno endoteliale e stato protrombotico. E' oggi ben noto come l'infiammazione abbia un ruolo protrombotico e sia spesso responsabile di

un danno endoteliale. Per tali ragioni la valutazione di possibili terapie immunologiche per le malattie cardiovascolari ha suscitato l'interesse della comunità scientifica. Le statine rappresentano i farmaci ipolipemizzanti più utilizzati al mondo ed alcuni dati suggeriscono la presenza di effetti benefici sul sistema cardiovascolare addizionali alla semplice riduzione dei valori di colesterolo, probabilmente per una riduzione dello stato infiammatorio [113]. Analogamente alcune malattie infiammatorie croniche, come l'artrite reumatoide o la psoriasi, si correlano ad una aumentata incidenza di malattie cardiovascolari. Restano tuttavia ancora contraddittori gli effetti cardiovascolari di farmaci antinfiammatori e non esistono attualmente indicazioni per il loro impiego a tale scopo. Il ruolo della infiammazione nella carcinogenesi è noto da molto tempo. Tale condizione patologica è caratterizzata da un rilascio locale o sistemico di una varietà di citochine, fattori di crescita e ormoni che, stimolando la proliferazione cellulare, possono favorire la genesi del tumore, la sua progressione e la sua invasività. Il TNF- α e la interleuchina 6 (IL-6), le principali citochine rilasciate durante l'infiammazione cronica, sono note per stimolare la proliferazione delle cellule tumorali, la loro sopravvivenza e la loro disseminazione [114].



Number at risk	
Aspirin	6258 5816 5243 4485 2634 6258 5816 5243 4485 2634 6258 5816 5243 4485 2634 6258 5816 5243 4485 2634
Control	4244 3948 3545 3006 1493 4244 3948 3545 3006 1493 4244 3948 3545 3006 1493 4244 3948 3545 3006 1493

Fig. 2 Incidenza di neoplasie in pazienti che assumono (linea continua) e non assumono (linea tratteggiata) cronicamente acido acetil salicilico [115].

A supporto del ruolo dell'infiammazione sia nelle malattie cardiovascolari che oncologiche si possono considerare gli studi epidemiologici su pazienti che assumono basse dosi di acido acetil salicilico per la prevenzione di eventi ischemici. La aspirina è un inibitore irreversibile della ciclossigenasi (prostaglandina-endoperossido sintetasi), un enzima appartenente alla classe delle ossidoreduttasi, che catalizza la conversione di acido arachidonico in endoperossido prostaglandinico, che comporta successivamente la formazione di

trombossano A2, prostaciclina e prostaglandine (PGD2, PGE2, PGF2). Tali mediatori hanno molteplici effetti sull'organismo ed in particolare sono mediatori dell'inflammatione e dell'aggregazione piastrinica (prevalentemente come promotori). Una terapia con basse dosi di aspirina (80-325 mg/die) è capace di ridurre in maniera significativa l'aggregazione piastrinica e, conseguentemente, la trombosi e gli eventi ischemici. Per tale motivo, pur con indicazioni diverse nel corso degli anni, l'aspirina è prescritta in un ampio numero di pazienti come prevenzione o terapia. Studi epidemiologici hanno mostrato che nei pazienti che assumono cronicamente aspirina a basse dosi esiste una minor incidenza di alcune patologie oncologiche, in primis il carcinoma del colon [115]. Tale riduzione di incidenza del cancro è verosimilmente dovuta al concomitante effetto antinfiammatorio.

I grandi trial clinici che fino ad ora hanno guidato le decisioni di somministrare o non somministrare basse dosi di aspirina nelle diverse popolazioni di pazienti hanno tenuto conto soltanto degli effetti protettivi antischemici e dei rischi in termini di sanguinamento. Alcuni autori suggeriscono invece che anche gli effetti benefici antitumorali dovrebbero essere considerati nel processo decisionale sulla prescrizione di basse dosi di aspirina [115].

1.2.2 Effetti cardiovascolari del cancro

La patologia oncologica può avere complicanze cardiovascolari per diversi motivi. Per prima cosa il cancro induce uno stato protrombotico e quindi un aumentato rischio di tromboembolismo venoso, che può interessare fino al 20% dei pazienti affetti da cancro [116]. Tale condizione viene determinata principalmente dallo stato proinfiammatorio e dal rilascio di mediatori diretti ed indiretti della coagulazione. Lo stato protrombotico si associa inoltre ad un aumentato rischio di ictus ischemico ed infarto miocardico. Uno stato di inflammatione cronica riscontrabile nei pazienti oncologici può anche favorire l'insorgenza di aritmie cardiache ed in particolare di fibrillazione atriale. E' stato infatti osservato come l'insorgenza di fibrillazione atriale (FA) si associ ad un rischio assoluto aumentato del 2,5% alla diagnosi incidentale di cancro entro 3 mesi, in particolare alla diagnosi di carcinoma polmonare, renale, del colon, ovarico o di linfoma non-Hodgkin [117]. Tale riscontro è dovuto prevalentemente al fatto che lo stato infiammatorio cronico dei malati oncologici favorisce le modificazioni strutturali dell'atrio sinistro, in primis la fibrosi, direttamente correlate con l'insorgenza di FA. Le linee guida europee prevedono attualmente l'impiego di terapia anticoagulante nei pazienti con FA che sono a rischio ischemico medio-elevato, valutato secondo uno score di rischio (CHADSVASc) [118]. La valutazione del rischio ischemico non tiene tuttavia conto di alcuni importanti fattori di

rischio aggiuntivi come ad esempio la presenza di cancro che aumenta grandemente il rischio di ictus. Bisogna quindi prestare attenzione a valutare il rischio ischemico dei pazienti con FA e malattia oncologica.

Il coinvolgimento diretto del cuore da parte di metastasi è un evento non raro, potendo interessare fino ad 1/5 dei pazienti affetti da cancro (più frequentemente in caso di carcinoma polmonare)[119]. (Per approfondimento circa la relazione tra cancro e FA si rimanda a 1.5)

CHA ₂ DS ₂ -VASc	PUNTI
Insufficienza cardiaca congestizia (segni/sintomi di insufficienza cardiaca o evidenza oggettiva di ridotta FE ventricolare sinistra)	1
Iperensione (PA a riposo > 140/90 mmHg in almeno 2 occasioni o terapia antipertensiva in corso)	1
Età ≥ 75 anni	2
Diabete mellito (glicemia a digiuno ≥ 125 mg/dl (7 mmol/L) o terapia con ipoglicemizzanti orali e/o insulina)	1
Precedente ictus, attacco ischemico transitorio o tromboembolismo	2
Malattia vascolare (precedente infarto miocardico, arteriopatia periferica, placche aortiche)	1
Età 65-74 anni	1
Genere (femminile)	1

Tabella 2A. Fattori di rischio per ictus, attacco ischemico transitorio (TIA) ed embolismo sistemico, inclusi nel punteggio CHA₂DS₂-VASc [118] (Congestive heart failure, Hypertension, Age >75 anni, Diabetes, Stroke, Vascular disease, Age 65-74 anni, Sex category). FE, frazione di eiezione; PA, pressione arteriosa.

HAS-BLED Score	PUNTI
Storia di ipertensione (non controllata o sistolica > 160mmHg)	1
Disfunzione renale e/o epatica	1 o 2
Stroke	1
Sanguinamento	1
INR instabile	2
Età > 65	1
Farmaci (FANS, corticosteroidi oppure alcool)	1 o 2

Tabella 2B. Valutazione del rischio emorragico secondo HAS-BLED score: HAS-BLED≥3 indica un alto rischio di sanguinamento [118] (Hypertension, Abnormal renal and liver function, Stroke, Bleeding, Labile INRs, Elderly, Drugs or alcohol).

Le linee guida europee classificano i pazienti con scompenso cardiaco sulla base dei sintomi manifestati dal paziente in relazione allo sforzo (classe New York Heart Association; NYHA). Viceversa le linee guida americane classificano lo scompenso cardiaco in 4 stadi, ponendo nella prima classe (A) i pazienti senza sintomi o malattia strutturale ma con aumentato rischio di sviluppare scompenso cardiaco. Per tale ragione il malato oncologico si identifica come un paziente in stadio A della classificazione americana dello scompenso

cardiaco (Figura 3). Tale dato è concettualmente importante perché sottolinea l'importanza di un attento monitoraggio cardiovascolare del paziente oncologico, al pari di pazienti diabetici o con molteplici fattori di rischio cardiovascolare.

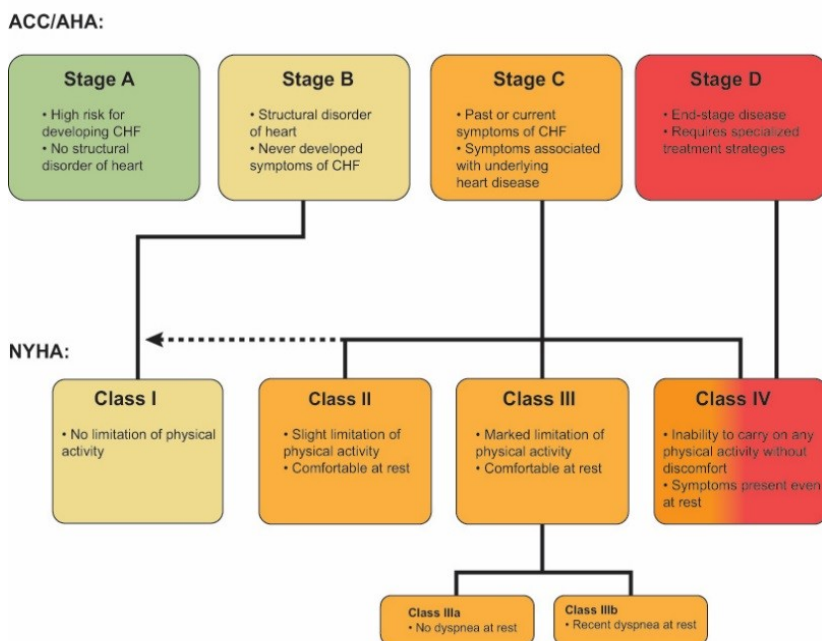


Fig. 3 Classificazione dello scompenso cardiaco secondo le linee guida americane (ACC/AHA American College of Cardiology/American Heart Association) ed europee (NYHA New York Heart Association).

1.3 Definizione di cardi tossicità

Ad oggi non esiste una definizione univoca di cardi tossicità. Storicamente ci si riferiva con questo termine allo sviluppo di disfunzione sistolica conseguente a terapia con antracicline, successivamente con la disponibilità di nuovi farmaci in commercio (e pertanto con il riscontro di nuovi effetti collaterali) il concetto di cardi tossicità si è ampliato andando a comprendere tutti gli effetti collaterali a livello cardiovascolare dei trattamenti antitumorali. Attualmente le uniche due definizioni di cardi tossicità clinicamente accettate si basano sulla valutazione dell'entità della più nota e temuta complicanza, la disfunzione ventricolare sinistra, attraverso la misurazione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro [41]:

1. **Definizione CREC** (Cardiac Review and Evaluation Committee of Trastuzumab-Associated Cardiotoxicity):
 - riduzione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) di almeno il 5% a valori < 55% con segni/sintomi di scompenso cardiaco;
 - riduzione della LVEF di almeno il 10% a valori < 55% anche in senza sintomi.
2. **Definizione ESMO** (European Society for Medical Oncology):
 - riduzione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) di almeno il 20% a valori normali o superiori al 55%;
 - riduzione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) a meno del 50%.

1.3.1 Manifestazioni di cardi tossicità

In generale, gli effetti collaterali cardiovascolari secondari alla somministrazione di farmaci chemioterapici possono essere distinti nelle seguenti categorie [139]:

- Disfunzione ventricolare sinistra, legata in particolar modo all'utilizzo di antracicline, anticorpi monoclonali come il trastuzumab e inibitori delle tirosinchinasi, come sorafenib e sunitinib;
- Ischemia cardiaca, descritta soprattutto in caso di somministrazione di 5-FU, inibitori delle topoisomerasi e antibiotici antitumorali;
- Aritmie, in particolare torsione di punta indotta dall'allungamento del QT e fibrillazione atriale;
- Ipertensione, la cui insorgenza è spesso correlata all'impiego di farmaci antiangiogenetici come bevacizumab, sorafenib e sunitinib;
- Pericarditi, spesso descritte in seguito all'utilizzo di ciclofosfamide, bleomicina e citarabina;
- Tromboembolismo.

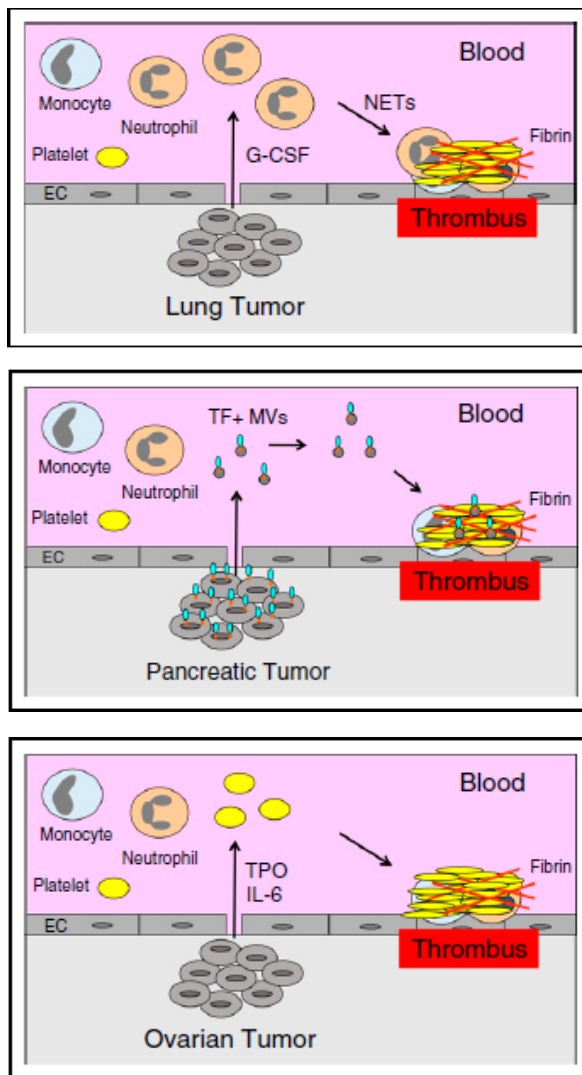
Si è però osservato che la disfunzione ventricolare sinistra non sempre rappresenta la prima e l'unica manifestazione di danno miocardico, soprattutto in caso di utilizzo di farmaci di seconda generazione. Oltre a ciò la valutazione della LVEF, nelle modalità previste dalle raccomandazioni ESMO e CREC, non può essere impiegato come indicatore precoce di cardi tossicità dato che non risulta sufficientemente sensibile nel rilevare danni miocardici subclinici, lasciando pertanto poco spazio ad interventi terapeutici e preventivi.

1.3.2 Cancro e malattia tromboembolica

Le cellule tumorali possono attivare la coagulazione attraverso pathways differenti, incluse attività procoagulanti, antifibrinolitiche, proaggreganti, rilascio di citochine pro-infiammatorie e angiogeniche e attraverso l'interazione con globuli rossi e cellule endoteliali attraverso molecole di adesione [42]. Non meno rilevante è il ruolo della chemioterapia, radioterapia e chirurgia nel paziente oncologico. Eventi di trombosi arteriosa sono rari nel paziente con cancro, con un'incidenza dell'1%: si verificano principalmente nei tumori metastatici del pancreas, della mammella, del colon retto e polmonare, in trattamento con antracicline, taxani e composti di coordinazione del platino, e la prognosi è severa [43]. Lo stato protrombotico può inoltre favorire eventi secondari da fibrillazione atriale. Alcune terapie, in particolare con anti-VEGF, possono favorire complicanze tromboemboliche. Inoltre, pazienti con tumore alla mammella sotto terapia ormonale con inibitori dell'aromatasi riportano tali complicanze in misura maggiore rispetto al trattamento con tamoxifene e in parte questo può essere spiegato dal ruolo favorevole che ha quest'ultimo sul profilo lipidico [44].

Più frequenti risultano essere fenomeni di trombosi venosa e VTE, fino al 20% dei pazienti ospedalizzati senza considerare i casi sottodiagnosticati [45]. Questi eventi possono essere legati alla chemioterapia, all'utilizzo di catetere venoso, al ruolo del cancro stesso e al già presente rischio trombotico nel paziente. Di fatto la VTE in questi pazienti rappresenta la più frequente causa di morte in seguito a chirurgia oncologica, dopo la quale si raccomanda una profilassi antitrombotica per un minimo di 4 settimane. Tuttavia, il ruolo di tale profilassi risulta essere ancora poco chiaro per quanto concerne i pazienti con cancro sottoposti a chemioterapia [46]. L'associazione di chemioterapia e inibitori del VEGF aumenta il rischio di VTE e di ricorrenza di VTE rispettivamente di 6 e 2 volte [48]. Il ruolo della terapia ormonale nei casi di tumore mammario per quello che riguarda la trombosi venosa è analogo alla trombosi arteriosa [46]. Nella malattia neoplastica, aumentati livelli di leucociti, piastrine e fattore tissutale sono potenziali agenti che, da soli o in combinazione, possono comportare trombosi correlata al cancro. Nella comunità scientifica vi è un sempre più crescente interesse nell'identificare biomarkers che possono essere correlati al rischio di VTE nel paziente oncologico [131]. Diversi studi su modelli animali sono concordi nel fatto che la leucocitosi possa comportare eventi di VTE nei quadri di neoplasia: i neutrofili possono favorire tali eventi mediante la formazione di NETs (neutrophil extracellular traps) mentre i monociti possono esprimere il fattore tissutale [132][133]. Anche le piastrine hanno un ruolo centrale, non solamente nella

trombosi arteriosa ma anche in quella venosa. Condizioni di trombocitosi si possono osservare frequentemente nei tumori gastrointestinali, mammari, polmonari e ovarici [134] e si è visto che i pazienti con conta piastrinica alta prima dello sviluppo del cancro presentano una maggiore incidenza di VTE rispetto a quei pazienti con conta piastrinica più bassa [135]. Alla base di questo, è stato studiato in modelli murini, che attraverso un meccanismo paraneoplastico, un tumore ovarico è in grado di indurre, tramite l'aumento di



IL-6, la sintesi epatica di trombopoietina [136]. I tumori del pancreas esprimono alti livelli di fattore tissutale e tale espressione correla con il grado del tumore: diversi studi mostrano come vi sia un legame tra le microvescicole esprimenti il fattore tissutale (MV TF+) e l'innescò di meccanismi alla base della trombosi venosa nei pazienti con tumore e ciò ha una maggiore incidenza proprio nelle neoplasie del pancreas. Una possibile spiegazione a questo è che la funzione endocrina del pancreas possa favorire il trasporto di MV TF+ dal tumore al circolo [137]. Tali aspetti sono importanti perché una miglior comprensione delle pathways che favoriscono il tromboembolismo può indirizzare allo sviluppo di nuovi protocolli terapeutici per ridurre la mortalità e la morbilità associata alla trombosi.

Fig. 4,5,6 Pathways favorenti la trombosi nei tumori del polmone, del pancreas e dell'ovaio [138].

1.3.3 Cardiotossicità e rischio tromboembolico

La chemioterapia è considerata come un fattore di rischio indipendente per il tromboembolismo (rischio 6 volte maggiore), tale da comportare un'incidenza annuale di oltre il 10% nei tumori ad alto potenziale trombogenico [52]. Tuttavia, queste percentuali non sono costanti nell'ambito di tutti gli agenti citotossici, in quanto si possono osservare differenze non solo tra diverse classi di farmaci antitumorali, ma anche all'interno della stessa classe [55]. La "target therapy" (terapia molecolare con inibitori tirosinchinasici e anticorpi monoclonali) e l'immunoterapia si sono inserite nel contesto delle possibilità di trattamento in ambito oncologico a partire da oltre un decennio, ma ad oggi risultano ignote, per gran parte, le correlazioni con l'insorgenza di VTE e ATE e dunque le attuali indicazioni circa la tromboprofilassi sono scarse.

- Per quello che riguarda gli anticorpi monoclonali antiangiogenesi, **Bevacizumab** è stato il primo approvato ad avere come target il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF) e nonostante le iniziali associazioni con un rischio maggiore di trombosi venosa, esistono alcune più recenti metanalisi condotte in pazienti con tumori solidi in fase avanzata che smentiscono questa possibilità[56]-[60], eccezion fatta per i tumori prostatici ormono-resistenti[61]; resta, comunque, confermato un incremento non dose dipendente di rischio di trombosi arteriosa (ATE), ma non tale da costituire una controindicazione assoluta alla somministrazione di bevacizumab nei pazienti anziani o con precedente ATE [59]. **Aflibercept** è una proteina chimerica che si lega in modo specifico ai fattori di crescita dell'endotelio vascolare A e B e al fattore di crescita placentare (PIGF) e, analogamente a quanto riportato per il Bevacizumab, il rischio di VTE non risulta essere generalmente aumentato, mentre nel circolo arterioso vi è maggiore incidenza di trombosi soprattutto nelle fasi iniziali del trattamento con una seguente diminuzione nel proseguire il ciclo [62]. **Ramucirumab** è un anticorpo monoclonale totalmente umanizzato che lega il recettore-2 per il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGFR2), prevenendo l'interazione con il ligando: non è presente un aumento del rischio né di VTE né di ATE [63]-[67].
- Tra gli anticorpi monoclonali non antiangiogenetici, **Cetuximab** e **Panitumumab** (antagonisti del recettore del fattore di crescita dell'epidermide), sono associati a un rischio importante di VTE nei pazienti con tumore solido in stadio avanzato, in particolare nei distretti testa-collo e del colon-retto. In una metanalisi di Li Xi et

al.[69], il RR di VTE in pazienti in trattamento con anti-EGFR è risultato di 1.32, comportando un rischio maggiore del 32% rispetto ai gruppi di controllo. E' importante precisare che il rischio aumenta ulteriormente nel momento in cui questi agenti sono in combinazione con chemioterapia basata su irinotecano e cisplatino e in pazienti con tumori avanzati [68][69]. **Necitumumab** è un anticorpo monoclonale IgG1 ricombinante approvato per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule metastatico, in combinazione con gemcitabina e cisplatino: l'associazione con chemioterapia comporta un rischio maggiore rispetto al solo trattamento con chemioterapia [70][71]. Ad oggi, non sono riportati aumenti del rischio di VTE per quello che riguarda i farmaci anti HER2 (**Trastuzumab**, **Pertuzumab** e **TDM-1**), né per le varie classi di anticorpi approvati nel trattamento di neoplasie ematologiche come **Rituximab** e **Alentuzumab**.

- Gli inibitori tirosinchinasici (TKI) che hanno come target il VEGFR, tra cui **Sunitinib**, **Sorafenib**, **Pazopanib**, **Vandetanib**, **Axitinib**, non è riportato che comportino un incremento globale significativo del rischio di VTE [72] e, come si vede in una metanalisi del 2010 di Choueiri et al. [73], neanche di ATE, sebbene sia confermata ormai da qualche anno la correlazione con altre forme di cardiotossicità, quali scompenso cardiaco, IMA e ipertensione. Tra i TKI non antiangiogenetici, in particolare **Erlotinib**, **Gefitinib** e **Afatinib**, utilizzati nel carcinoma polmonare e pancreatico, è emerso che, a differenza dei dati precedenti, non vi è un aumento significativo di trombosi [74][75]. Studi più recenti riguardanti il **Crizotinib** [76]-[78] confermano un più alto rischio di fenomeni tromboembolici nei tumori polmonari ALK+ piuttosto che EGFR e KRAS mutati. Non sono presenti evidenze invece per quello che riguarda la correlazione tra i suddetti fenomeni e **Imatinib** [79][80] e **Lapatinib** [81][82].
- Altre molecole oggetto di studi sono l'**Everolimus**, inibitore selettivo di mTOR (mammalian target of rapamycin) e con indicazione nei tumori mammari in fase avanzata, nel carcinoma del colon-retto e tumori neuroendocrini del pancreas, e il **Palbociclib**, inibitore delle chinasi ciclina dipendenti 4 e 6, che blocca la progressione dalla fase G1 alla fase S del ciclo cellulare ed è utilizzato in combinazione con letrozolo nel trattamento del tumore al seno HER- con positività in post-menopausa al recettore degli estrogeni. Per l' Everolimus si ritiene che uno squilibrio di fibrinolisi, attivazione della trombina e aumentata reattività delle cellule endoteliali possano essere alla base di un significativo aumento del rischio

trombotico [83]. Nel caso del Palbociclib, si è visto che nel trial PALOMA-1/TRIO-18 di fase 2 vi è una maggior incidenza di embolia polmonare rispetto a chi era stato trattato con placebo (5% vs. 0%) e nel PALOMA-3 fase 3 il rischio di tromboembolia è aumentato se c'è associazione con terapia ormonale rispetto alla monoterapia [84][85]. Nel trattamento del melanoma maligno, l'associazione di più inibitori di BRAF e MEK, in particolare **Dabrafenib** [86], **Vemurafenib** [87] e/o **Trametinib** [88], comporta un rischio 4 volte superiore rispetto a quando vi è assunzione di uno solo di questi.

- Nell'ambito della chemioterapia, anche se i meccanismi alla base favorenti la coagulazione non completamente sono noti, un ruolo importante è attribuito al danno endoteliale. Tra tutti gli agenti chemioterapici, il **Cisplatino** è in assoluto quello a cui è associato un maggior rischio tromboembolico, sia per l'attivazione piastrinica che per il danno endoteliale. In un recente studio retrospettivo condotto da Moore et al. [89], il 18% dei pazienti sviluppa tromboembolia, di cui l'88% nei primi tre mesi dall'inizio della chemioterapia. Il **Carboplatino** riporta degli effetti analoghi al Cisplatino, anche se gli eventi embolici risultano essere maggiori [90]. L'**Oxaliplatino**, uno dei principali farmaci utilizzati nei tumori del tratto gastrointestinale, ha un'incidenza globale di VTE di circa il 2%, rivelandosi, come mostrato nello studio PROTECHT [90] quello a minor rischio rispetto ai derivati del platino precedenti. Con il **Fluoruracile** è emerso che, nei tumori maligni in fase avanzata, eventi tromboembolici si presentano nel 7,3% dei casi, con rischio maggiore se la somministrazione avviene per infusione continua [91]. Significativo è il rischio per VTE (circa 2 volte superiore [92]) per quello che concerne il trattamento delle neoplasie non ematologiche con **Irinotecano**; la relazione tra **Gemcitabina** e rischio trombotico è stata approfondita in una metanalisi del 2013 [93] in un totale di 4845 pazienti da 19 trials clinici randomizzati. Ciò che ne è risultato, è che l'incidenza di trombosi venosa e arteriosa è stata pari a 2,1% e 2,2% rispettivamente. Significativa è l'incidenza di TE, pari al 6% [94], nei regimi adiuvanti con **antracicline** e **taxani** quali **Docetaxel** e **Paclitaxel**. Altri agenti di cui è noto un aumento del rischio di VTE sono Ciclofosfamide [95], Mitomicina [96]-[98] e Metotrexato [99].
- L'utilizzo dell' immunoterapia è stato approvato nell'ultimo decennio allo scopo di inibire checkpoint immunologici coinvolti nello sviluppo di alcuni tumori. Ad oggi, non sono significativi i risultati che si hanno in merito al ruolo che hanno nella VTE

i farmaci anti-CTLA4 (Ipilimumab), anti-PD1 (Nivolumab, Pembrolizumab) e anti-PDL1 (Atezolizumab, Avelumab, Durvalumab): ciò che è noto è che possano indurre uno stato infiammatorio che possa accelerare lo sviluppo di placca aterosclerotica tale da poter eventualmente favorire trombosi ed embolia [100].

1.4 Overview sugli anticoagulanti orali

Gli anticoagulanti attualmente utilizzati nella gestione della VTE associata al cancro sono rappresentati da eparina a basso peso molecolare, eparina non frazionata, antagonisti della vitamina K (VKAs) e anticoagulanti orali (DOACs). Tra questi ultimi, quelli disponibili al momento sono gli inibitori del fattore Xa (apixaban, rivaroxaban, edoxaban) e un inibitore diretto della trombina (dabigatran). Gli inibitori del fattore Xa agiscono sul sito di legame della protrombina sul fattore Xa e comportano il blocco della conversione da protrombina a trombina [49], mentre l'inibitore diretto della trombina antagonizza direttamente sia la trombina libera che quella legata al coagulo di fibrina, legando il sito attivo della trombina e inibendo la conversione del fibrinogeno a fibrina [49]. Gli specifici utilizzi dei diversi farmaci variano in base alle indicazioni dell'FDA, tuttavia è bene precisare che queste classi di farmaci sono utilizzate per la riduzione del rischio di stroke e embolia nel paziente con fibrillazione atriale "non valvolare" e per la prevenzione generale della tromboembolia venosa. Una metanalisi di Van Es et al [50] del 2014 ha confrontato nell'ambito di sei trials clinici di fase 3 i DOACs con gli antagonisti della vitamina K per il trattamento della tromboembolia nella popolazione generale concludendo che con un DOAC il rischio di sanguinamento maggiore e minore è inferiore rispetto ai VKAs pur mantenendo un'efficacia sovrapponibile.

Per oltre un decennio, l'eparina a basso peso molecolare ha rappresentato il gold standard nel trattamento della trombosi venosa associata al cancro, fino a quando è emersa una maggior efficacia e sicurezza dei DOACs nel trattamento del tromboembolismo venoso acuto. Inoltre, questi farmaci hanno il vantaggio di una maggior possibilità di previsione dell'effetto e di una somministrazione più agevole e la non necessità di un monitoraggio di laboratorio [51]. Dal 1954 fino all'avvento degli anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K nel 2010, il warfarin ha rappresentato l'unico agente orale disponibile. A differenza del warfarin i DOACs hanno più vantaggi, quali un più veloce raggiungimento dell'effetto anticoagulante, un'emivita più breve, la mancanza del monitoraggio dell'INR e complessivamente una soddisfazione maggiore del paziente [101]. Tuttavia, risulta essere

problematico l'inizio di una terapia con anticoagulanti orali nel paziente anziano con rischio di caduta, in chi ha storia di un precedente sanguinamento maggiore, un sovrapposto abuso di alcol e una storia di patologia coronarica con successiva angioplastica. I cosiddetti "antidoti", ovvero agenti con attività antagonista che possono essere utilizzati per riequilibrare la bilancia emostatica, sono rappresentati da un lato da agenti non specifici e dall'altro da agenti con attività più mirata e specifica (Idarucizumab e Andexanet Alfa). Tra gli agenti non specifici figura l'acido tranexamico utilizzato off-label in caso di sanguinamento maggiore, ma per cui ancora non vi sono dati sufficienti che confermino la sua efficacia [104]. Altra possibilità è rappresentata dal concentrato di complesso protrombinico, composto da 3 o 4 fattori della coagulazione che è utilizzato off-label per invertire l'attività degli anticoagulanti orali [105]–[107]. Si ritiene che il ricorso a tali agenti per sanguinamenti severi conseguenti all'assunzione di DOACs si ridurrà con l'aumento della disponibilità degli inattivatori specifici. Di questi, l' Idarucizumab è un frammento di anticorpo monoclonale umanizzato che ha una struttura simile alla trombina, tale da facilitare il legame con il dabigatran per inibire il suo effetto anticoagulante con un'emivita di 45 minuti e con eliminazione renale [108]. Un aggiornamento del 2019 sulle linee guida AHA/ACC/HRS raccomanda l'utilizzo dell'idarucizumab in emorragie severe in pazienti con fibrillazione atriale che assumono dabigatran [109] e nella gestione in emergenza di pazienti in trattamento sempre con dabigatran e con sanguinamento non controllabile [110]. Andexanet Alfa è un derivato ricombinante modificato del fattore Xa, che funge da antidoto per rivaroxaban e apixaban, ma al momento non ha l'approvazione dell' FDA per edoxaban, betrixaban o enoxaparina [111].

Tabella 3. Fattori di rischio per sanguinamento nei pazienti in terapia anticoagulante (modificata da [118]). AVK, antagonisti della vitamina K; FANS, farmaci antinfiammatori non steroidei; INR, international normalised ratio; PAS, pressione arteriosa sistolica.

<p>Fattori di rischio di sanguinamento modificabili Ipertensione (specialmente se PAS \geq 160 mmHg) INR variabile o tempo entro il range terapeutico <60% in pazienti trattati con AVK Medicinali che favoriscono il sanguinamento, come gli antiaggreganti e i FANS Alcool in eccesso (\geq 8 drink/settimana)</p>
<p>Fattori di rischio di sanguinamento potenzialmente modificabili Anemia Insufficienza renale Insufficienza epatica Conta o funzionalità piastrinica ridotta</p>
<p>Fattori di rischio di sanguinamento non modificabili Età (>65 anni) (\geq75 anni) Storia clinica di sanguinamento maggiore Precedente ictus Nefropatia dialisi-dipendente o trapianto renale Cirrosi epatica Neoplasia maligna Fattori genetici</p>
<p>Fattori di rischio di sanguinamento basati su biomarker Troponina ad alta sensibilità Fattore 15 di differenziazione della crescita Creatininemia/creatinina clearance stimata</p>

L'ampia finestra terapeutica dei DOACs rende possibile l'utilizzo di questi a uno stesso dosaggio standard, nei pazienti con peso tra 40-120 kg e raggiungendo comunque la corretta concentrazione plasmatica. A causa dell'impatto che ha la patologia tumorale sul metabolismo, esiste un rischio aumentato di incremento ponderale e di obesità, la quale rappresenta allo stesso modo un fattore di rischio per il cancro [120]. Tuttavia, nei pazienti obesi, l'utilizzo di un anticoagulante orale può non avere l'effetto terapeutico desiderato; inoltre, la International Society of Thrombosis and Haemostasis non raccomanda l' utilizzo di DOACs in pazienti con BMI > 40 kg/mq o un peso > 120 kg a causa di un rischio di desensibilizzazione e di sottodosaggio [103]. Allo stesso modo, sono limitate le conoscenze che si hanno per quello che riguarda le interazioni con altri farmaci: pare essere confermato un aumento della predisposizione a sanguinamento maggiore se vi è una concomitante assunzione di amiodarone, fluconazolo, rifampicina o fenitoina [102]. Sono da considerarsi le potenziali interazioni sulla base del fatto che tutti gli anticoagulanti orali sono trasportati dalla P-glicoproteina e inoltre rivaroxaban e apixaban sono substrati per il citocromo P450 (CYP3A4) [121]. A tale proposito sono diversi i farmaci che si utilizzano nel paziente oncologico che sono induttori o inibitori della glicoproteina-P e/o di CYP3A4, tali da poter comportare un cambiamento della concentrazione plasmatica del DOAC, spostandolo al di

fuori della finestra terapeutica: questo si assocerebbe a un mancato effetto terapeutico o a un'incidenza maggiore di sanguinamento [122].

Non risultano, al momento, essere state valutate approfonditamente interazioni dirette tra chemioterapici e DOAC ed è necessario prendere in considerazione anche i farmaci utilizzati nella terapia ormonale, nella target therapy e in quella di supporto. Inoltre, alcuni interventi chirurgici e radioterapia possono allo stesso modo interferire con l'assorbimento dei farmaci anticoagulanti orali [123].

Type of interaction	CYP3A4	P-Glycoprotein
Inducers (may increase DOAC plasma levels)	Cytostatics: paclitaxel, docetaxel, vincristine, vinorelbine	Cytostatics: vinblastine, doxorubicin
	Hormonal drugs: enzalutamide *	Tyrosine kinase inhibitors: vandetanib, sunitinib
Inhibitors (may reduce DOAC plasma levels)	Immunomodulators: dexamethasone, prednisone	Immunomodulators: dexamethasone
	Cytostatics: etoposide, doxorubicin, idarubicin, ifosfamide, cyclophosphamide, lomustine	
	Tyrosine kinase inhibitors: imatinib, crizotinib, nilotinib, lapatinib, dasatinib	Tyrosine kinase inhibitors: imatinib, crizotinib, nilotinib, lapatinib
	Hormonal drugs: abiraterone, anastrozole	Hormonal drugs: abiraterone, enzalutamide, tamoxifen
Other substrates for CYP3A4 or/and P-glycoprotein	Immunomodulators: cyclosporine, tacrolimus, temsirolimus	Immunomodulators: cyclosporine, tacrolimus
	Cytostatics: vinblastine, irinotecan, busulfan	
	Tyrosine kinase inhibitors: vemurafenib, vandetanib, sunitinib, erlotinib, gefitinib	
	Monoclonal antibodies: brentuximab	Cytostatics: paclitaxel, docetaxel, vincristine, vinorelbine, methotrexate, irinotecan, etoposide, daunorubicin, bendamustine
	Hormonal drugs: bicalutamide, tamoxifen, flutamide, letrozole, fulvestrant	
	Immunomodulators: everolimus	

Tabella 4. Farmaci utilizzati nel trattamento oncologico con interferenza nota su CYP3A4 e/o glicoproteina-P [124][125].

Inoltre, l'insufficienza renale limita l'utilizzo dei DOACs, in quanto la maggior parte dei trials clinici che sostengono la loro efficacia nella VTE esclude i pazienti con clearance della creatinina al di sotto di 30 ml/min e a tal proposito non sono disponibili dati riguardanti pazienti con funzionalità renale ridotta [126]. Sebbene il profilo di sicurezza risulti essere favorevole nei pazienti senza cancro attivo [127], le complicanze emorragiche sono più comuni nei pazienti oncologici. Rilevanti sono le valutazioni riportate nello studio HOKUSAI VTE in cui i sanguinamenti maggiori interessano principalmente il tratto gastrointestinale superiore: di questi i più soggetti a tale effetto collaterale sono stati pazienti con tumore del tratto gastrointestinale e della vescica [128].

La durata ottimale della terapia con anticoagulanti orali non è ancora ben definita. Il rischio di ricorrenza di VTE a causa di malattia oncologica persiste anche a sei mesi di distanza dal primo episodio di trombosi e dai dati provenienti da studi riguardanti l'eparina a basso peso

molecolare, il prolungamento della terapia anticoagulante comporta benefici in termini di significativa riduzione di sanguinamenti maggiori anche dopo i primi sei mesi di trattamento [129][130]. In sintesi, nonostante le evidenze limitate, il proseguimento dell'anticoagulazione orale nel trattamento della malattia tromboembolica sembra risultare giustificato.

1.5 Cancro e fibrillazione atriale

La fibrillazione atriale è la più comune aritmia cardiaca che colpisce approssimativamente l'1,5-2% della popolazione generale, la sua prevalenza aumenta con l'età [140] e nei pazienti oncologici. Anche se la chirurgia e i trattamenti medico-farmacologici possono rappresentare un fattore di rischio, l'aumentata incidenza di FA si osserva comunque anche nei pazienti oncologici non trattati.

Come detto, è stato proposto un ruolo dello stato infiammatorio indotto dal tumore tale da poter favorire fibrosi e rimodellamento dell'atrio sinistro. Un secondo possibile meccanismo sottostante l'insorgenza della FA nel paziente oncologico riguarda un disequilibrio del sistema nervoso autonomo dovuto a dolore, stress fisico e psicologico [141]. Altri possibili fattori coinvolti includono squilibri metabolici, elettrolitici, infezioni [142] e, più raramente, la metastatizzazione al miocardio o a tessuti circostanti [143]-[145]. Inoltre, lo stato di ipercoagulabilità indotto dal tumore e in particolare l'esposizione dei fibroblasti atriali alla trombina può allo stesso modo favorire un aumento di deposizione di collagene, di meccanismi favorenti la fibrosi e il rimodellamento strutturale [146]. Oltre a ciò, si è visto che alcune neoplasie possono determinare disordini endocrini tra cui l'ipertiroidismo che predispone allo sviluppo di aritmie e in particolare di fibrillazione atriale [140].

In ambito farmacologico e di cardiotossicità, c'è una sempre più importante consapevolezza che trattamenti con agenti alchilanti, antracicline, ormonoterapia e target therapy possano comportare l'iniziazione della patogenesi della FA. A tal proposito, sono stati ipotizzate alterazioni dell'omeostasi ionica, danno mitocondriale e lisosomiale, disfunzione ventricolare e apoptosi [147].

Rilevante è il ruolo della chirurgia: il maggior dato a supporto di tale considerazione deriva da pazienti con tumore polmonare trattati chirurgicamente dove, successivamente alla resezione polmonare, si è stimata un'incidenza di FA del 30% [148], sebbene i fattori eziopatogenetici coinvolti non siano ancora del tutto chiari. Più in generale, anche dopo chirurgia toracica con toracotomia, si nota un'incidenza del 19,6% di FA, come riportato da uno studio di Beck-Nielsen et al. [149]. Nuovi eventi di fibrillazione atriale sono inoltre

frequenti con un'incidenza del 10,8% nei pazienti con cancro esofageo dopo esofagectomia [150] e con un'incidenza del 4,4% nei pazienti con carcinoma coloretale dopo colectomia [151]. Ancora una volta però risulta complesso distinguere singolarmente il ruolo favorente lo sviluppo della FA da parte del tumore o della chirurgia. Ruolo di rilievo è quello assunto dalla radioterapia toracica che, nonostante gli importanti progressi degli ultimi anni, può interferire sulla fibrosi e sull' infiammazione cardiaca [152].

L'incidenza complessiva di stroke risulta essere maggiore nei pazienti con tumore rispetto alla popolazione generale anche se non è presente una diagnosi precedente di FA e il rischio di evento ischemico è maggiore nel primo anno di diagnosi di tumore polmonare e pancreatico [153]. Diversi studi si sono interrogati sul meccanismo eziopatogenetico favorente lo stroke e perché questo sia più frequente nella popolazione oncologica, sebbene il più delle volte questo meccanismo non sia stato possibile da identificare. E' ragionevole pensare che lo stato di ipercoagulabilità indotto dal tumore abbia un ruolo determinante [154].

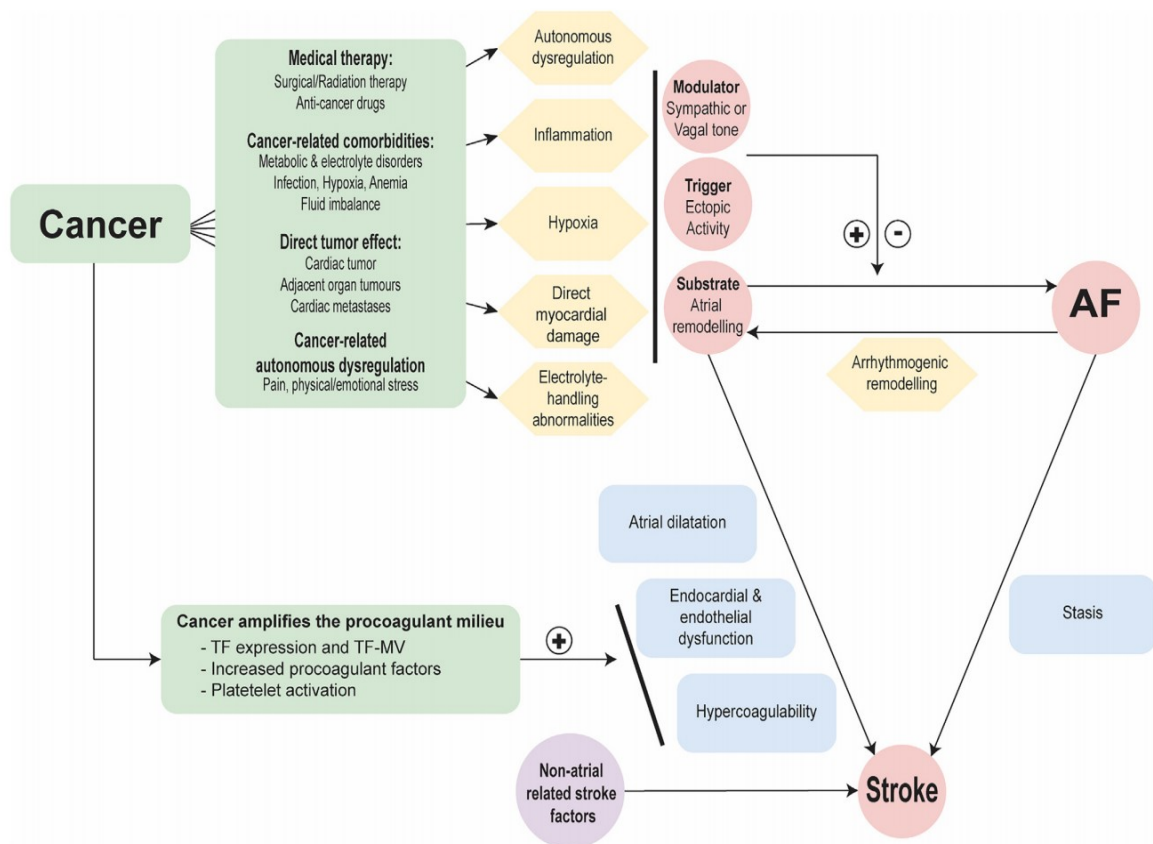


Fig. 7 Valutazione schematica del legame tra neoplasia, fibrillazione atriale e stroke [155].

CAPITOLO 2: SPERIMENTAZIONE

2.1 Background e scopo dello studio

La cardioncologia è una disciplina relativamente nuova che si sta affermando negli ultimi anni come conseguenza del miglioramento delle terapie oncologiche e della sopravvivenza dei pazienti [156]. Attualmente gli sforzi maggiori si stanno concentrando sulla possibilità di individuare precocemente il danno miocardico, al fine di prevenire l'insorgenza di scompenso cardiaco, la cui mortalità è estremamente elevata, e contemporaneamente permettere al paziente di continuare ad eseguire terapie potenzialmente salvavita. È per questo motivo che nell'ultimo decennio la letteratura ha prodotto numerosi studi atti a conoscere più approfonditamente il substrato fisiopatologico della cardiotossicità e a valutare metodiche, più o meno nuove, in grado di predire un danno miocardico prima che diventi irreversibile [157]. Fra tutte le metodiche proposte un ruolo di rilievo viene ricoperto dalla ecografia che racchiude le principali caratteristiche che deve possedere un test di screening: accuratezza diagnostica, basso costo, riproducibilità e sicurezza nei confronti del paziente.

Per quanto concerne nello specifico la gestione della terapia anticoagulante nel paziente con fibrillazione atriale, l'importante incidenza di tale aritmia impone un miglior approccio complessivo sia in ambito diagnostico che terapeutico. Gli anticoagulanti orali diretti (DOACs) rappresentano lo standard nella gestione della profilassi del cardioembolismo da fibrillazione atriale non valvolare, ma il loro utilizzo risulta limitato con una percentuale significativa di pazienti che sono ancora sottoposti a trattamento con antagonisti della vitamina K (VKA) o eparina a basso peso molecolare (LMWH)[158]. Sebbene nel paziente non oncologico le linee guida confermino la necessità di trattare con utilizzo di DOAC il rischio cardioembolico da fibrillazione atriale nel momento in cui lo score CHADSVASc sia maggiore di 2 (DOACs superiori al warfarin in termini di maneggevolezza, efficacia e di minor rischio emorragico)[34], nel paziente con diagnosi di tumore l'approccio terapeutico non risulta essere ancora uniforme a livello globale. Allo stesso modo, nel momento diagnostico, assume un ruolo di rilievo la corretta identificazione di tipologia di FA (parossistica, persistente, permanente) affinché il paziente possa avere un percorso più individualizzato nella gestione del rate control, rhythm control e soprattutto della terapia antitrombotica. A tale proposito, il punto di partenza è quello di una maggior coordinazione tra medico oncologo che in prima battuta approccia al paziente e cardiologo che immediatamente dopo è importante valutare più nello specifico la FA favorendone un'ottimale gestione.

Esiste, dunque, una popolazione importante di pazienti oncologici con diagnosi di fibrillazione atriale che non è sottoposta a trattamento antitrombotico esponendosi a un rischio rilevante di stroke già di per sé aumentato a causa del cancro. Inoltre, altra problematica maggiore è quella di un utilizzo non giustificato di VKA o addirittura di eparina a basso peso molecolare, che in senso assoluto non ha indicazione nella fibrillazione atriale, e secondariamente nei non appropriati dosaggi terapeutici.

In sintesi, questo studio analizzando pazienti con diagnosi di tumore e affetti da fibrillazione atriale si propone di:

- Approfondire l'appropriatezza della gestione diagnostica della tipologia di fibrillazione atriale nel paziente oncologico;
- Valutare la gestione terapeutica della FA nel paziente oncologico;
- Evidenziare le criticità che impongono una più attuale terapia con anticoagulanti orali diretti (DOACs).

A supporto della tesi è di rilievo il contributo derivante dall'esperienza di studio multicentrico con l'IRCCS Ospedale Policlinico San Martino di Genova, Clinica delle Malattie dell'Apparato Cardiovascolare e il Dipartimento di Medicina Interna dell'Università di Genova [lavoro in sottomissione].

2.2 Materiali e metodi

2.2.1 Popolazione ed arruolamento

Questo studio osservazionale e prospettico ha selezionato fra tutti i pazienti afferenti all'Ambulatorio Cardioncologico dedicato della Clinica di Cardiologia ed Aritmologia dell'Università Politecnica delle Marche (Ancona), pazienti che presentassero i seguenti criteri di inclusione:

- età > 18 anni;
- diagnosi di neoplasia e di fibrillazione atriale;

Sono stati esclusi i pazienti che presentassero controindicazioni ai DOACs quali:

- insufficienza renale cronica severa (CKD, filtrato glomerulare stimato <30 mL/m/1,73m²);
- terapia antitumorale non nota o con potenziali interazioni moderato-severe;
- cirrosi o metastasi epatiche.

2.2.2 Raccolta dati

2.2.2.1 Anamnesi

Ad ogni paziente è stato somministrato un questionario per indagare l'anamnesi patologica prossima e remota al fine di evidenziare l'eventuale presenza di fattori di rischio cardiovascolare:

- ipertensione arteriosa sistemica (definita dal riscontro di valori di pressione sistolica >140 mm/Hg e/o di diastolica >90 mm/Hg in differenti misurazioni, oppure da una precedente diagnosi e attuale trattamento antipertensivo in corso);
- dislipidemia (colesterolemia > 190 mg/dl e/o trigliceridi >150 mg/dl e/o terapia ipolipemizzante in corso);
- diabete mellito (glicemia a digiuno >126 mg/dl o 200mg/dl dopo 120 minuti dalla somministrazione di carico orale di glucosio, o valore di HbA1C >6.5%, o diagnosi precedente e attuale terapia specifica);
- abitudine tabagica;
- sovrappeso corporeo (BMI >25).

Poi attraverso l'anamnesi cardiovascolare prossima e remota si ricercava la presenza di precedenti eventi avversi cardiovascolari come patologia coronarica, infarto del miocardio, angioplastica percutanea, bypass aorto-coronarico, stroke o TIA.

La presenza di eventuali comorbidità, quali insufficienza renale, anemia e BPCO, e i farmaci quotidianamente assunti dai pazienti completavano la raccolta anamnestica. Inoltre venivano segnalati il tipo di neoplasia, l'istotipo e lo stadio alla diagnosi.

Nelle visite successive, l'anamnesi era focalizzata a ricercare la comparsa di sintomi (dispnea categorizzata secondo la classe funzionale NYHA, angor, palpitazioni, astenia, faticabilità, lipotimia/sincope), eventuali ospedalizzazioni (al di fuori dei programmati cicli terapeutici) per episodi di scompenso cardiaco, aritmie o episodi ischemici cardiovascolari. Ad ogni visita venivano poi raccolti i dati relativi alla terapia oncologica in atto, facendo attenzione a calcolare la dose totale effettiva cumulativa per ciascun farmaco.

2.2.2.2 Esame obiettivo

L'altezza dei pazienti è stata misurata con una scala graduata ed espressa in centimetri nel report della visita. Il peso è stato misurato su bilancia meccanica ed approssimato al Kg: i due parametri hanno permesso di dividere i pazienti in normopeso, sovrappeso ed obesi sulla

base del BMI (body mass index) rispettivamente < 25, 25-30 e > 30. In ogni visita veniva poi valutata la pressione arteriosa seguendo le attuali linee guida della Società Europea dell'Ipertensione e della Società Europea di Cardiologia. La pressione è stata misurata, dopo almeno 5 minuti di riposo in posizione seduta, ad entrambe le braccia usando uno sfigmomanometro aneroido dotato di cuffia di dimensioni adatte alle braccia del paziente stesso. Il rilevamento della pressione è stato ripetuto una terza volta sul braccio dove è stata riscontrata una pressione maggiore e quindi registrato in cartella. Dell'esame obiettivo sono state riportate in cartella le informazioni relative ai segni di possibile scompenso cardiaco (terzo tono, edemi declivi, epatomegalia, turgore venoso giugulare, rumori umidi polmonari).

2.2.2.3 Esami di laboratorio

Ad ogni visita sono stati raccolti i dati relativi agli esami ematochimici (tutte le analisi sono state effettuate presso il laboratorio centrale dell'Azienda Ospedaliera "Ospedali Riuniti di Ancona" certificato ISO 9001:2000) eseguiti in occasione del più recente ciclo di chemioterapia (max +/- 7 giorni rispetto alla data della visita) con valutazione di:

- emoglobina (g/dl),
- creatinemia (mg/dl)
- filtrato glomerulare stimato (eGFR) calcolato con la formula MDRD,
- BNP (pg/ml),
- TnI o Hs-cTnI (Troponina I ad alta sensibilità) (ng/ml),
- CK-MB.

2.2.2.4 Elettrocardiogramma

Per ogni paziente è stato eseguito un ECG a 12 derivazioni ad ogni visita (Cardioline, Elan 1100). Per ogni tracciato sono state analizzate la presenza di fibrillazione atriale oppure la presenza di ritmo sinusale, la frequenza cardiaca (HR), la durata dell'intervallo PR e l'eventuale presenza di BAV, la durata e l'asse del complesso QRS al fine di evidenziare la presenza di disturbo di conduzione intraventricolare (con particolare attenzione all'insorgenza di emblocco anteriore sinistro che è un possibile marker di insufficienza cardiaca congestizia), la durata dell'intervallo QTc (corretto secondo la formula di Bazett) ed eventuali alterazioni della ripolarizzazione e presenza di onde Q patologiche.

2.2.2.5 Ecocardiografia

Gli esami ecocardiografici sono stati condotti mediante sonda monoplana 4 MHz (M4S) dell'ecografo Vivid 7 Pro (GE Medical Systems, Milwaukee) da 5 operatori esperti dedicati. Le immagini acquisite digitalmente, registrando almeno 3 battiti consecutivi, sono state rianalizzate off-line tramite software dedicato (EchoPAC versione 13; GE Medical Systems) da un singolo operatore che in ultimo ha derivato le misure ecocardiografiche standard (secondo le raccomandazioni dell'American Society of Echocardiography [159]) e i parametri di deformazione miocardica seguendo i protocolli del Vendor (GE Medical Systems). Le immagini ecocardiografiche sono state ottenute con il paziente in decubito laterale sinistro, al termine di un'espirazione normale, minimizzando la profondità allo scopo di ottimizzare il frame rate (fps 40-80), con gating ECG-grafico. Attraverso il posizionamento della sonda fra il terzo e quarto spazio intercostale sinistro, è stato possibile ottenere la proiezione parasternale asse lungo e tre proiezioni in asse corto, rispettivamente a livello del piano valvolare mitralico, a livello delle corde tendinee e a livello dei muscoli papillari. Con la metodica M-mode è stato poi possibile ottenere, a partire dalla parasternale in asse lungo, lo spessore parietale del setto interventricolare, del diametro cavitario del ventricolo sinistro e della parete posteriore attraverso il posizionamento del cursore a livello delle corde tendinee. Sempre con la stessa metodica M-mode in proiezione apicale 4 camere, ottenuta con la sonda a livello del quinto spazio intercostale fra l'emiclaveare e l'ascellare anteriore, è stato misurato il TAPSE posizionando il cursore a livello della porzione laterale dell'anello tricuspidalico. Per il calcolo della LVEF è stato usato il metodo di Simpson biplano, ottenendo un minimo di 3 set completi di misurazioni da cui venivano selezionati i valori medi e tali volumi biplani ricavati venivano poi indicizzati per la BSA. Dalla proiezione apicale a 4 camere con metodica B-mode, mediante traccia manuale, è stata calcolata l'area degli atri destro e sinistro (cm²). La funzione diastolica è stata valutata secondo le indicazioni contenute in "Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography" [160] con l'uso del Doppler pulsato a livello del flusso trans mitralico, che ha permesso di calcolare la velocità di picco precoce (E) e tardiva (A) di riempimento diastolico; analogamente con metodica Doppler pulsato tissutale a livello dell'anulus mitralico mediale e laterale sono stati ottenuti i valori di E' (riempimento passivo del VS), A' (sistole atriale), S' (velocità di picco sistolica) ed il rapporto E/E'.

La disfunzione ventricolare sinistra è stata definita in base ai valori di LVEF, considerando indice di cardiotossicità una diminuzione sintomatica della stessa di almeno 5 punti

percentuali fino a valori < 55%, oppure una diminuzione del 10% anche se asintomatica (criteri CREC) in aggiunta ad un riscontro tout-court di una LVEF < 50%.

2.2.2.6 Database

Università Politecnica delle Marche - Clinica di Cardiologia
Case Report Forms
CARDIOTOXICITY REGISTRY

Fill in following fields and "Enter"

Patient data

0.1 - General Data

Last name - First name
 Birth date - Sex - Height in meters

0.2 - Risk factors

Hypertension - Diabetes mellitus - Dyslipidemia - Smoking habit - Familiarity for CV disease

0.3 - Previous CV events

Coronary artery disease - Myocardial infarction - PCI - CABG - Stroke or TIA - Peripheral artery disease

0.4 - Comorbidities

Moderate chronic renal insufficiency (eGFR<90 ml/min) - COPD - Anemia

0.5 - Oncology

Neoplasia - Hystotype - Stage at diagnosis

(8A)

Università Politecnica delle Marche - Clinica di Cardiologia
Case Report Forms
CARDIOTOXICITY REGISTRY

Fill in following fields and "Enter"

Visit of - Birth date Male

1.1 - Clinical data

Date of visit - Age=Missing data - Weight in kg - BMI=Missing data
 Systolic blood pressure (mmHg) - Diastolic blood pressure (mmHg) - NYHA class

1.2 - Concomitant medications

Death since last visit - Hospital admission since last visit - Hypertensive crisis since last visit - Heart failure decompensation since last visit
 Supraventricular tachycardia - Ventricular tachycardia - ACE inhibitor
 Angiotensin receptor blocker - Beta-blocker - Mineralocorticoid receptor antagonist - Diuretic
 Calcium channel blocker - Amiodarone - Anti-platelet - Anti-coagulant - Statin

1.3 - Laboratory exam

Troponin I (ng/ml) - CK-MB (ng/ml) - BNP (ng/dl) - Creatinine (mg/dl) - eGFR (ml/min)=Missing data - Haemoglobin (g/l)

1.4 - ECG

Atrial fibrillation - Heart rate (bpm) - PR interval (ms) - QRS width (ms) - QT interval (ms) - QTc interval (ms)=Missing data
 First degree AV block - Second degree AV block - Third degree AV block - Left anterior emblock

1.5 - Echocardiography

Ejection fraction (%) - Left atrial area (mm²) - Right atrial area (mm²)
 End-diastole left ventricular diameter (mm) - End-diastole interventricular septum (mm) - End-diastole posterior wall (mm)
 End-systole left ventricular diameter (mm) - End-systole interventricular septum (mm) - End-systole posterior wall (mm)
 BSA=Missing data - Left ventricular mass indexed on BSA (g/m²)=Missing data - Left ventricular mass indexed on height**2.7 (g/m**2.7)=Missing data
 Left ventricular diastolic volume - Left ventricular systolic volume
 Left ventricular diastolic volume on BSA (g/m²)=Missing data - Left ventricular systolic volume on BSA (g/m²)=Missing data
 Ascending aorta (mm) - Abdominal aorta (mm) - PAPs (mmHg) - TAPSE (mm)
 Mitral regurgitation - Mitral stenosis - Aortic regurgitation - Aortic stenosis - Tricuspid regurgitation
 E wave - A wave - E wave - E/A ratio=Missing data - E/E' ratio=Missing data

1.6 - 24h Holter monitoring

Atrial fibrillation burden (%) - Heart rate (bpm) - Supraventricular ectopic beats (n) - Ventricular ectopic beats (n)
 Pauses > 2 seconds - SDANN (ms) - Footprint (%)

1.7 - Oncology

Current stage
 Drug #1 name - Drug #1 dosage - Drug #2 name - Drug #2 dosage
 Drug #3 name - Drug #3 dosage - Drug #4 name - Drug #4 dosage

(8B)

Fig 8. Schede di inserimento dati.

La raccolta dei dati è stata archiviata su piattaforma digitale dedicata protetta da password alfanumerica, a cui avevano accesso gli sperimentatori, comprendente i dati anagrafici, clinici ed ecocardiografici raccolti.

Nella Fig.8 sono riportati i due moduli della piattaforma: il primo (8A) veniva compilato alla prima visita dall'operatore e rappresenta la situazione di partenza, il secondo (8B) è stato invece compilato ad ogni visita e riporta oltre ai dati anamnestici anche i risultati degli esami strumentali.

CAPITOLO 3: RISULTATI

3.1 Caratteristiche della popolazione generale

Nel periodo Dicembre 2013 – Maggio 2020 (6 anni e 5 mesi totali) abbiamo arruolato un campione di 110 pazienti consecutivamente riferiti al nostro ambulatorio cardiologico per essere valutati in questo caso specifico circa la gestione della fibrillazione atriale. La popolazione generale era costituita da 61 pazienti di sesso femminile e 49 di sesso maschile (grafico 1), con un'età media di 73 anni e un BMI di 27 (tabella 5).

Grafico 1

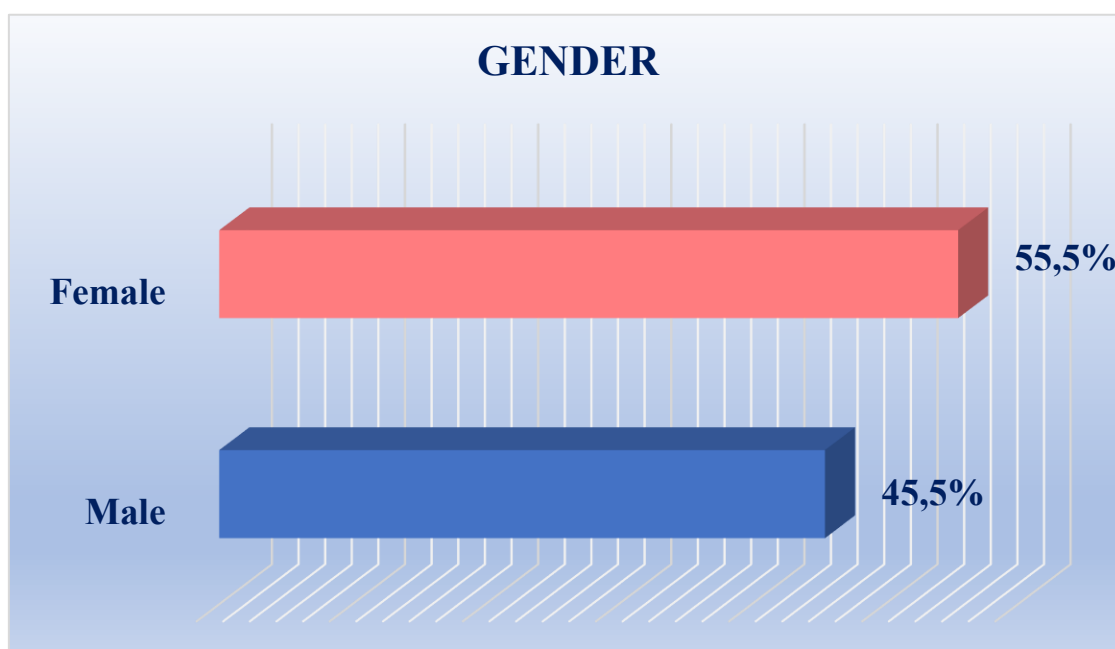
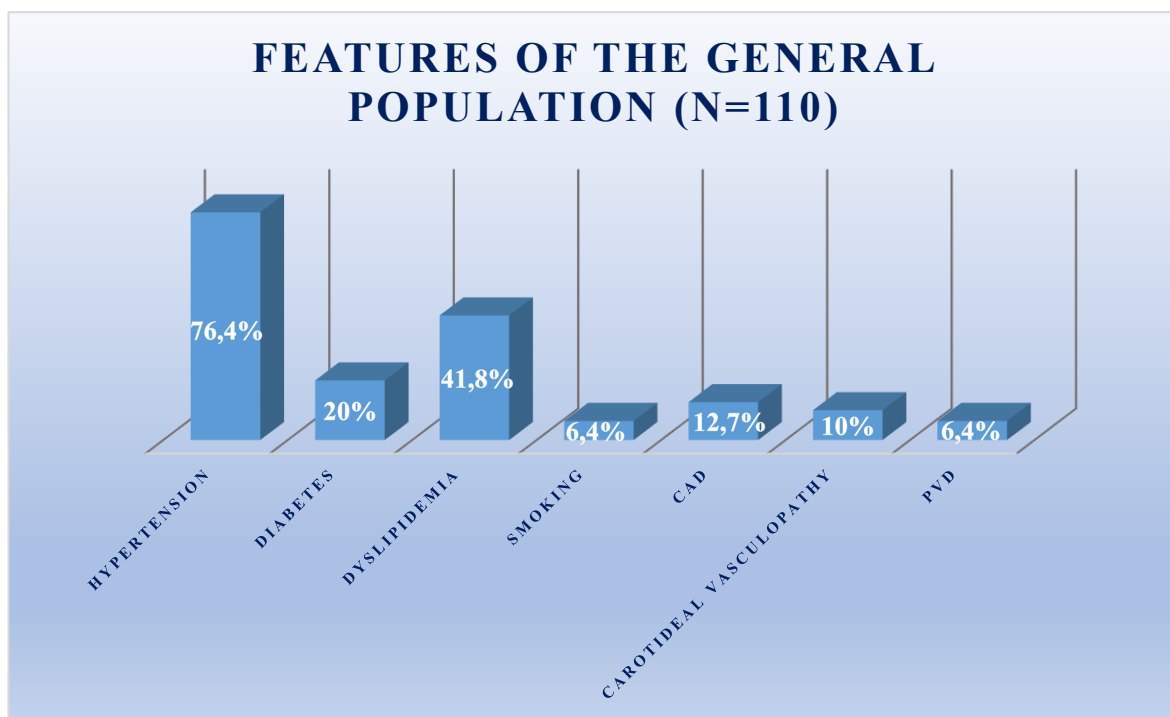


Tabella 5

Caratteristiche generali	Media
Età	73 anni
Altezza	1,66 m
Peso	74 kg
BMI (kg/m ²)	27
Emoglobina	11,3 g/dl
Potassiemia	4,1 mEq/L
Creatinina	1,77 mg/dl

Come si evince dal grafico 2 i principali fattori di rischio erano rappresentati dall'ipertensione arteriosa sistemica (76,4%), dislipidemia (41,8%) e diabete (20%).

Grafico 2



Per quello che riguarda le neoplasie da cui i singoli pazienti erano affetti, una percentuale importante era rappresentata da tumore mammario (37%), del tratto gastrointestinale (stomaco, colon, retto, 14%) e polmonare (14%) (grafico 3).

Grafico 3

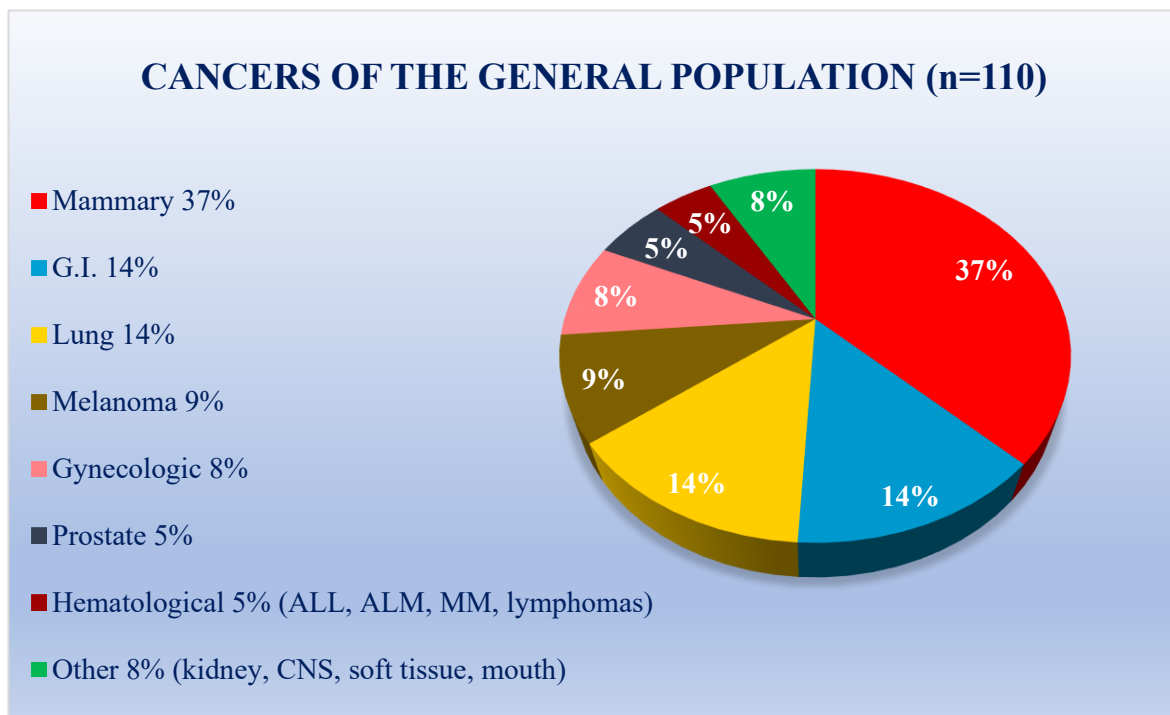
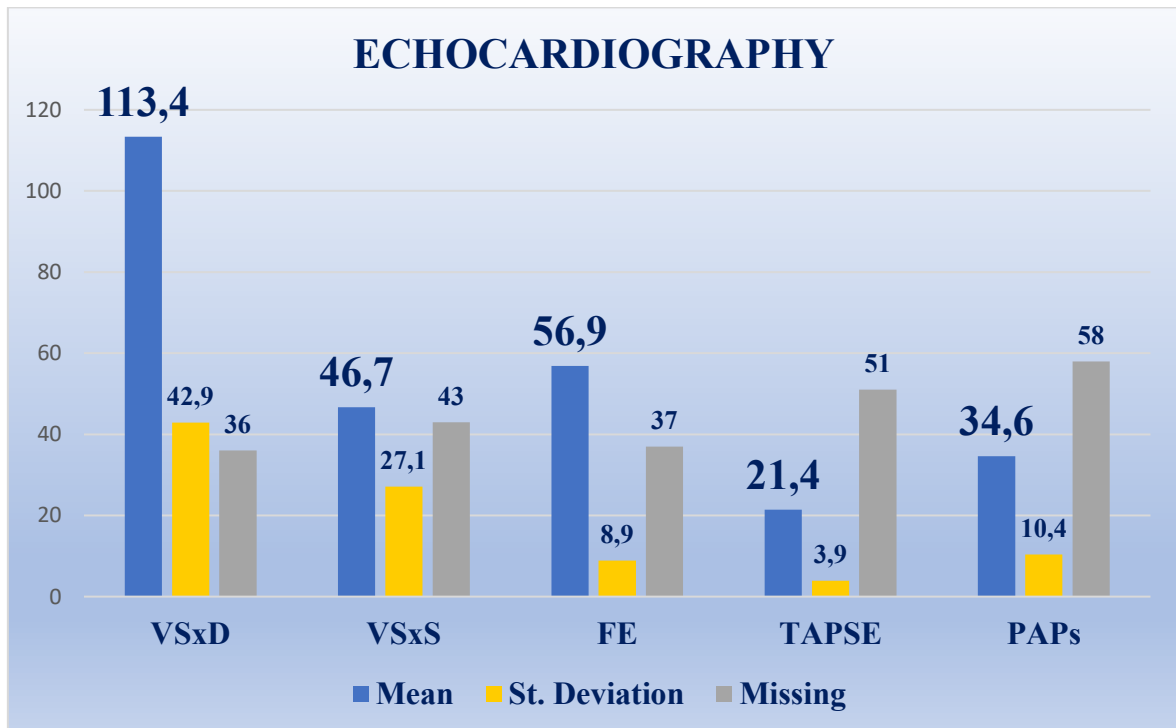


Tabella 6

Neoplasia	Casi
Mammella	41
Gastrointestinale	15
Polmone	15
Melanoma	10
Ginecologica	9
Prostata	6
Ematologica	5
Altro	9

Allo studio ecocardiografico, per definire la popolazione, sono riportati, quando valutati, i valori medi dei parametri standard di: volume telediastolico del ventricolo sinistro (VSxD), volume telesistolico (VSxS), frazione d’iezione (FE), Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) e pressione sistolica in arteria polmonare (PAPs), come mostrato nel grafico 4.

Grafico 4



3.2 Studio della gestione della fibrillazione atriale

Nella valutazione dei pazienti oncologici affetti da fibrillazione atriale è emerso che su 110 pazienti totali, una percentuale significativa di casi presenta una diagnosi non completa, ovvero una FA non ben specificata e dunque non inquadrabile nelle tipologie di persistente, permanente o parossistica (grafico 5; tabella 7).

Grafico 5

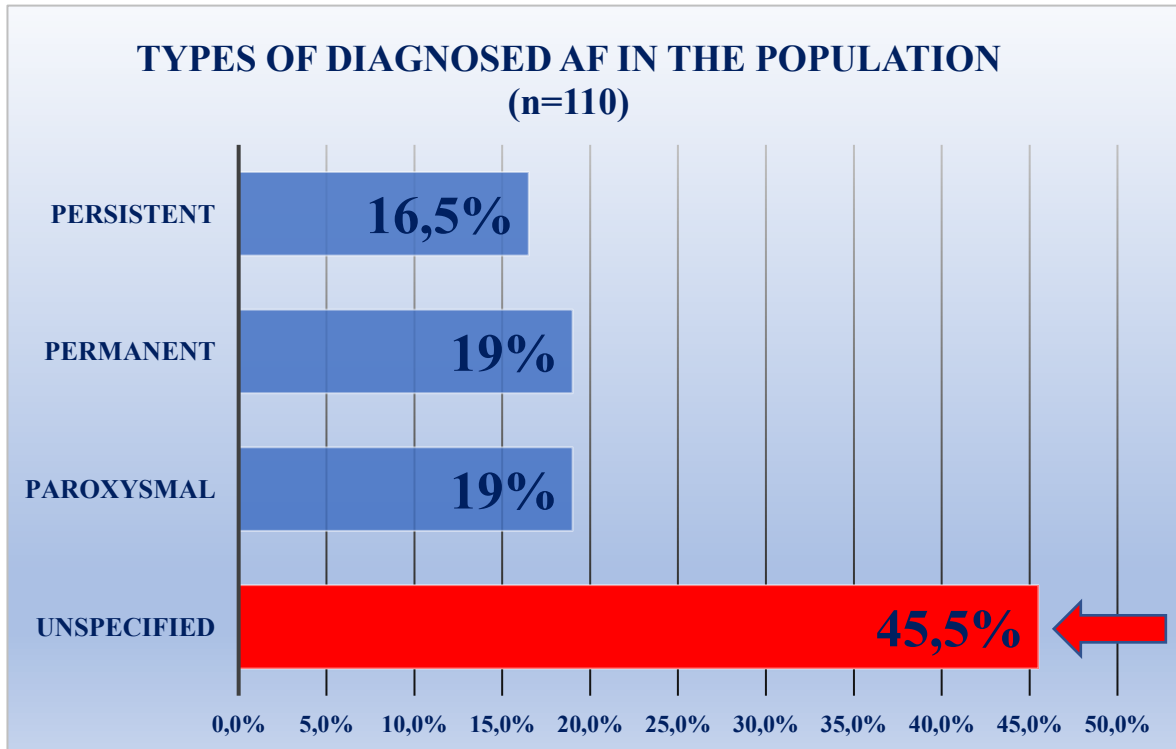


Tabella 7

Tipologia FA	Casi
Persistente	18
Permanente	21
Parossistica	21
Non specificata	50

Allo stesso modo, è stata valutata la terapia in atto dei pazienti per la gestione del cardioembolismo da FA e, da come si evince dal grafico 6 e dalla tabella 8, non solamente esiste una percentuale di casi con terapia farmacologica non appropriata (in giallo), ma è presente un gruppo di pazienti (in rosso) che non è in trattamento per la profilassi antitrombotica oppure la si effettua senza che vi sia un'indicazione nella letteratura.

Grafico 6

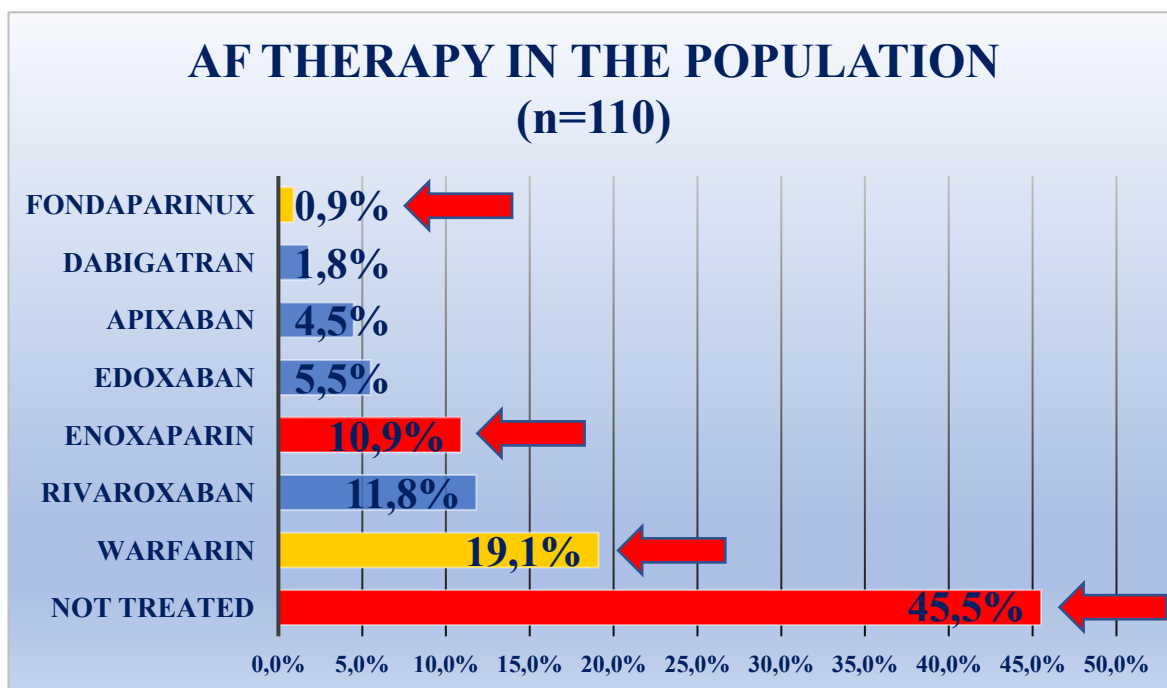
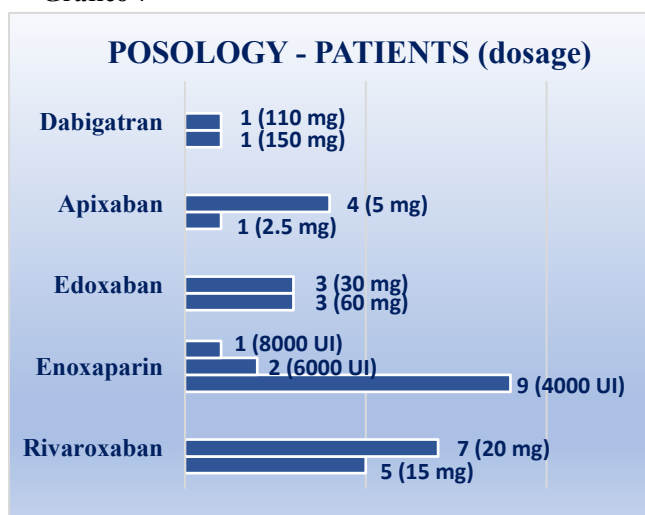


Tabella 8

Trattamento	Casi
Fondaparinux	1
Dabigatran	2
Apixaban	5
Edoxaban	6
Enoxaparina	12
Rivaroxaban	13
Warfarin	21
Non trattata	50

Grafico 7



Risultava, complessivamente, che il 45,5% dei pazienti non era stato trattato e che il 30,9% effettuava una terapia o per cui non si ha indicazione oppure non appropriata. Vengono riportati, nel grafico 7, i dosaggi dei farmaci quando noti.

3.3 L'esperienza di studio con il Policlinico San Martino e l'Università di Genova

In collaborazione con l'IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Clinica delle Malattie dell'Apparato Cardiovascolare e il Dipartimento di Medicina Interna dell'Università di Genova [lavoro in sottomissione], nel periodo Gennaio 2017-Luglio 2019 (30 mesi totali) sono stati arruolati un totale di 3831 pazienti, di cui 264 (6,9%) hanno risposto ai criteri di inclusione, ovvero:

- Fibrillazione atriale non valvolare alla prima visita, non trattata con procedure chirurgiche;
- CHA2DS2-VASc ≥ 1 per gli uomini e ≥ 2 per le donne;
- Tumore in trattamento attivo;
- Non evidenza di trombi intracardiaci.

Sono stati esclusi i pazienti che presentassero controindicazioni ai DOACs quali:

- insufficienza renale cronica severa (CKD, filtrato glomerulare stimato <30 mL/m/1,73m²);
- terapia antitumorale non nota o con potenziali interazioni moderato-severe;
- cirrosi o metastasi epatiche.

I pazienti sono stati definiti in 3 gruppi:

- **Gruppo 1:** pazienti che hanno indicazione al trattamento con DOACs e vengono trattati con DOACs (114 pazienti).
- **Gruppo 2:** pazienti trattati con VKA o eparina a basso peso molecolare e che presentano almeno una controindicazione al trattamento con DOAC (61 pazienti).
- **Gruppo 3:** pazienti trattati con VKA o eparina a basso peso molecolare, ma che non presentano controindicazioni al trattamento con DOAC (65 pazienti).

Vengono in seguito riportate le caratteristiche delle popolazioni dei suddetti gruppi, parametri validati come adeguati da test chi quadrato/ANOVA.

Grafico 8

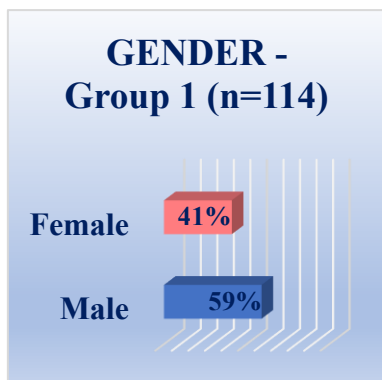


Grafico 9

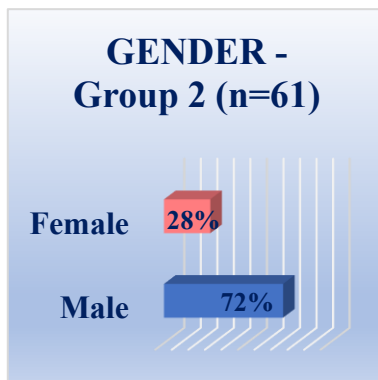
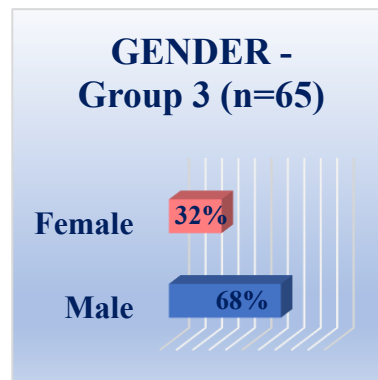


Grafico 10



Nel gruppo 1, la popolazione generale era costituita da 67 pazienti di sesso maschile e 47 di sesso femminile; nel gruppo 2, erano presenti 44 pazienti di sesso maschile e 17 di sesso femminile; infine, nel gruppo 3, i pazienti di sesso maschile erano 44 e 21 di sesso femminile.

Tabella 9

	Gruppo 1 (n=114)	Gruppo 2 (n=61)	Gruppo 3 (n=65)
Età	75±8	74±8	74±7
CHA2DS2-VASc	3.59±1.28	3.26±1.26	3.37±1.22
HAS-BLED	1.67±0.84	1.64±0.78	1.88±0.82
LVEF >50% (N)	91	46	47
Emoglobina (g/dl)	12.35±1.85	12.03±1.94	12.16±1.90
Creatinina (mg/dl)	1.03±0.35	1.33±0.81	1.03±0.24

L'unica differenza statisticamente significativa tra i tre gruppi era rappresentata dalla creatinina sierica, dove $p < 0.001$.

Grafico 11

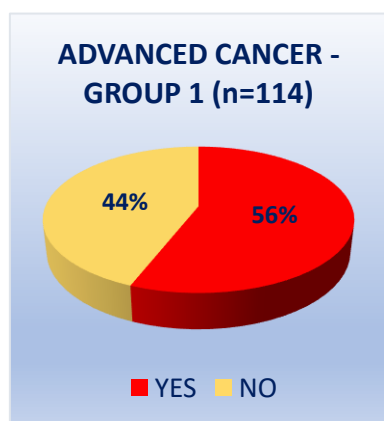


Grafico 12

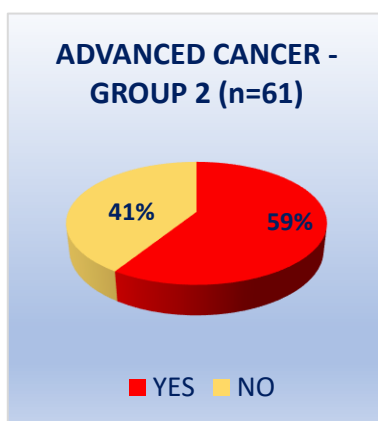
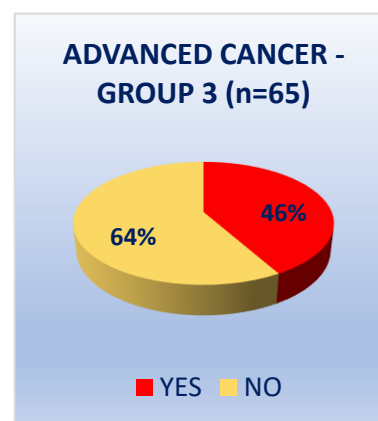


Grafico 13



Per quello che concerne i fattori di rischio e le comorbidità, si evince dai grafici 14-15-16 che i fattori di rischio più rappresentati erano ipertensione arteriosa, fumo e dislipidemia. Complessivamente, nei tre gruppi almeno nel 63% dei casi era stata identificata una fibrillazione atriale di tipo persistente o permanente.

Grafico 14

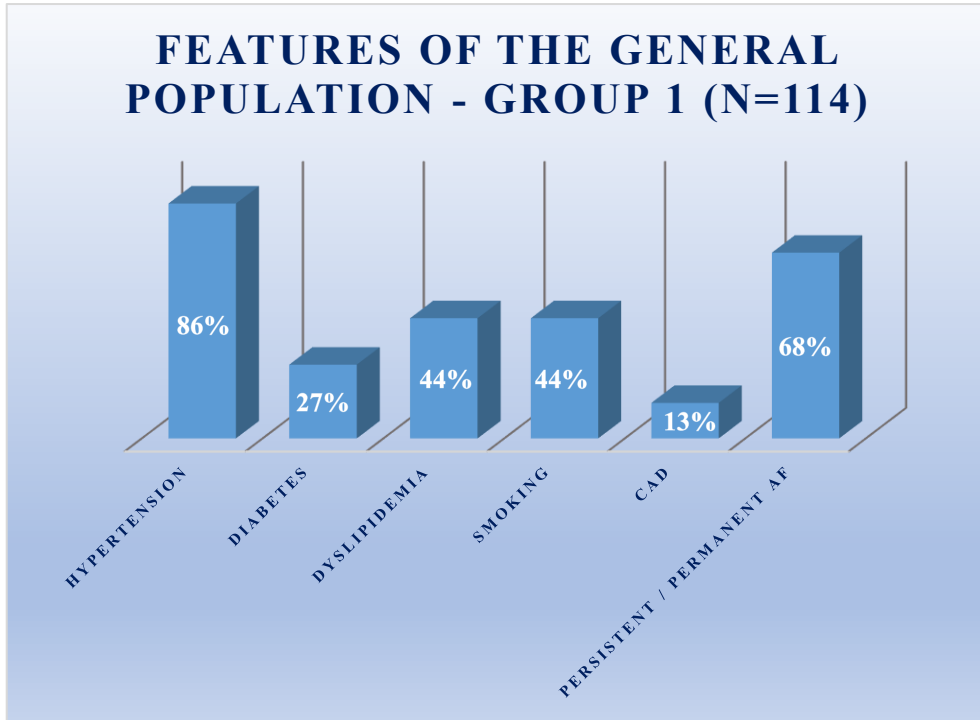


Grafico 15

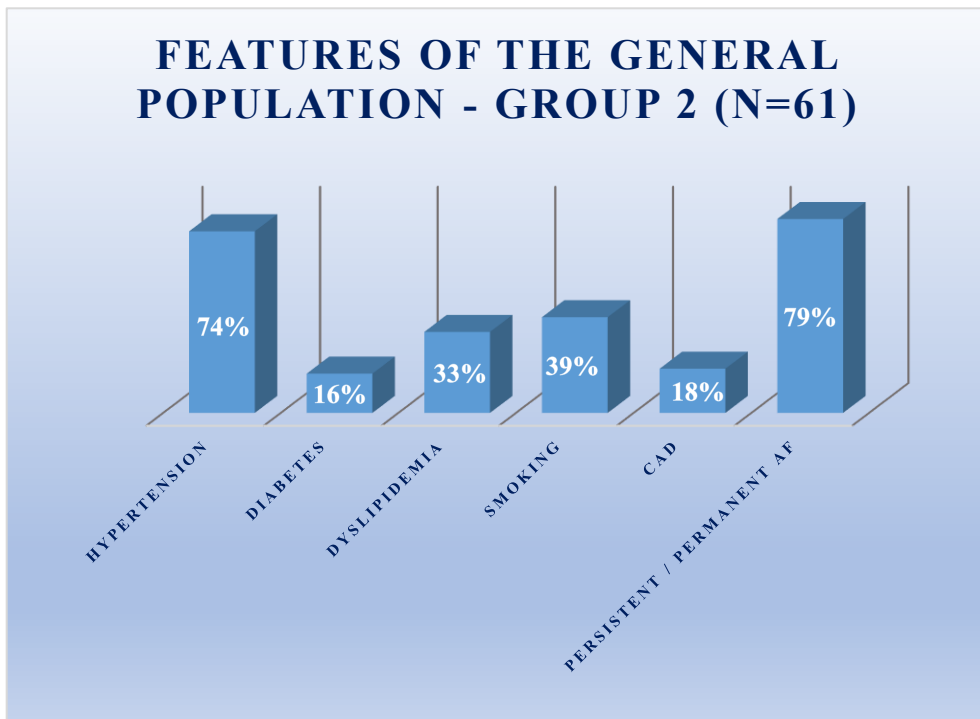
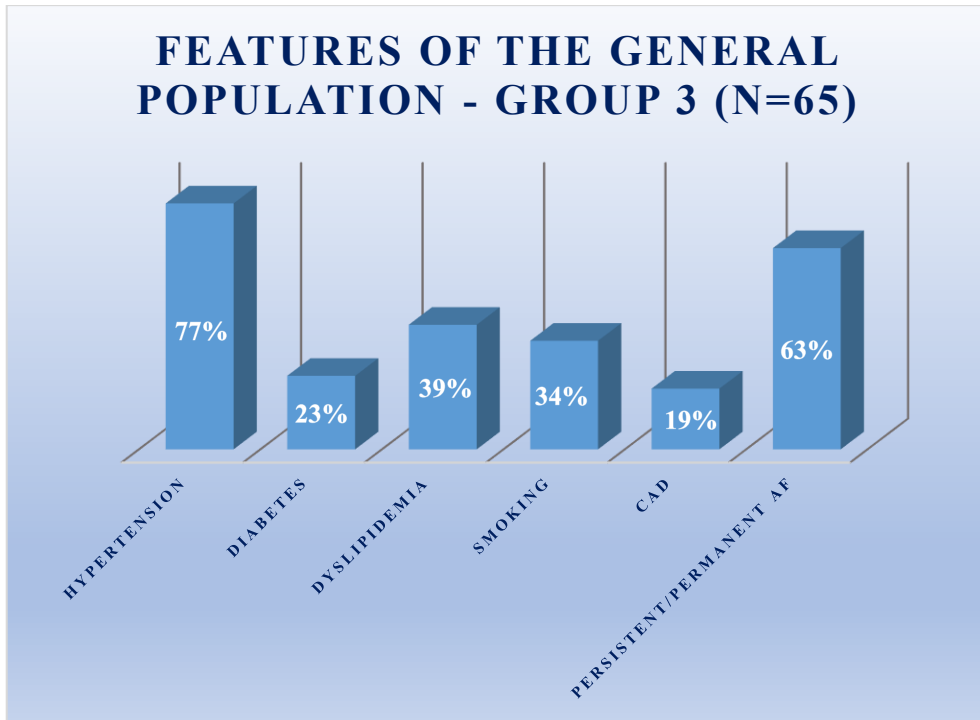
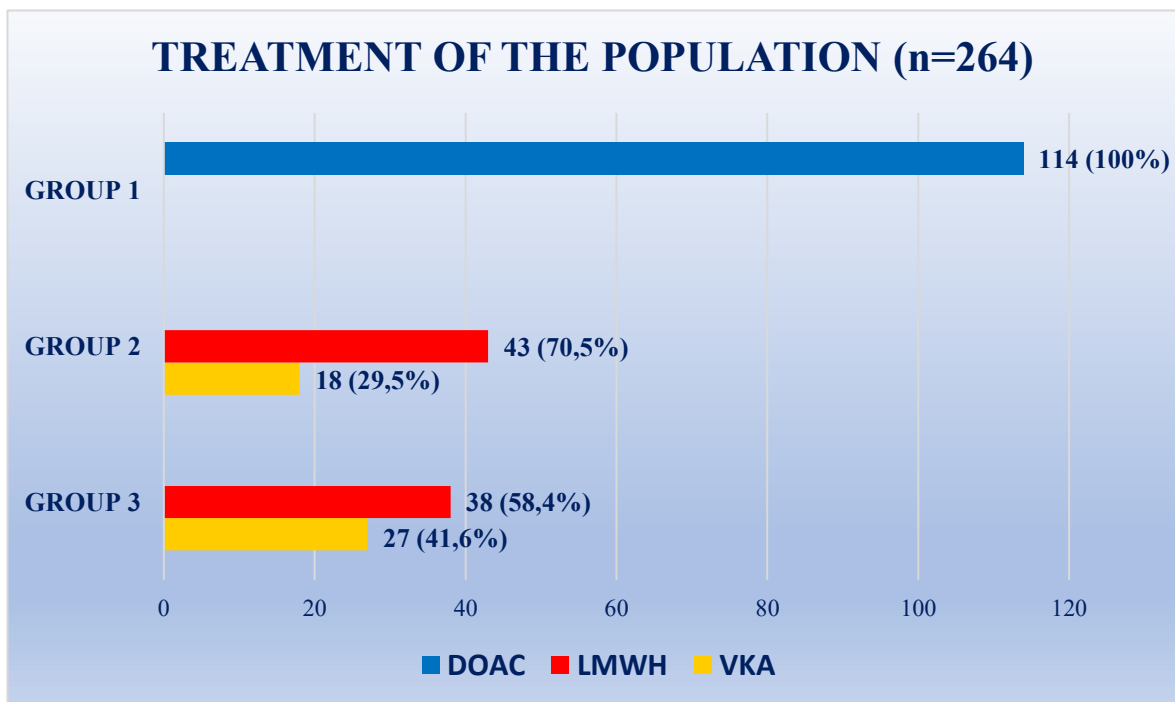


Grafico 16



Più nello specifico, nel grafico 17 viene riportata la terapia che effettuavano i gruppi studiati.

Grafico 17



Non è stata effettuata una terapia anticoagulante in 24 casi (9,1%) per i seguenti motivi: in 5 pazienti per il verificarsi di emorragie spontanee, per anemia e/o trombocitopenia in altri 5 pazienti, a causa di fragilità in 4 pazienti, per uno score CHA2DS2-VASc pari a 1 in 3 pazienti, in un caso per interazioni farmacologiche e in un paziente per un singolo, breve episodio di fibrillazione atriale parossistica non valvolare. E' emerso che solo il 10% dei pazienti nel gruppo 1 ha effettuato un trattamento con DOAC a dosaggio inadeguato, mentre l'eparina a basso peso molecolare è stata somministrata sottodosata ($p=0.002$) nel 18% dei pazienti del gruppo 2 e nel 31% dei pazienti nel gruppo 3.

Ciò che si evince, come mostrato in figura 9, è che mentre solo il 43,2% effettuava, avendone indicazione, un trattamento di profilassi per il cardioembolismo da FA con DOAC, esisteva comunque una percentuale significativa che non era sottoposta a tale schema terapeutico. Questa percentuale era rappresentata, da un lato, da chi era in terapia con altro farmaco (sebbene non fosse controindicato un DOAC), dall'altro dal 12,3% dei pazienti in studio, a cui non era stato somministrato un trattamento anticoagulante.

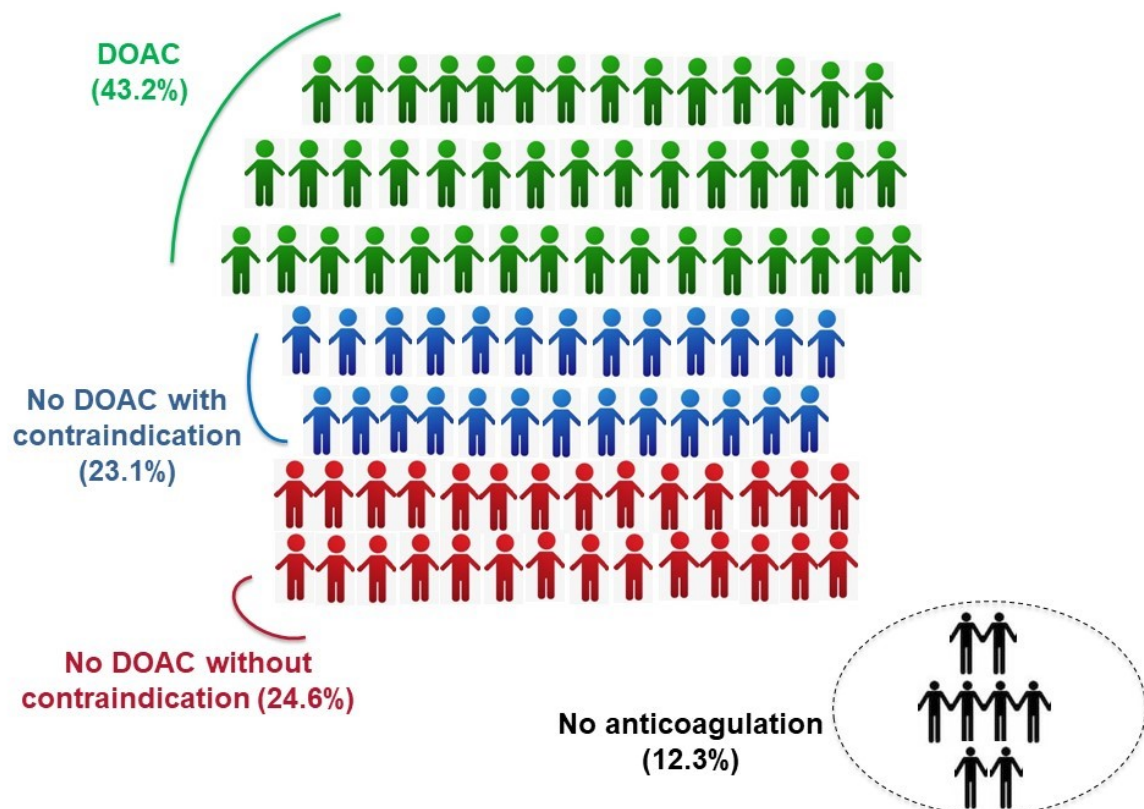


Fig.9 Il 43,2% dei pazienti in studio è trattato con DOAC; il 23,1% non è trattato con DOAC perché controindicato; il 24,6% non è trattato con DOAC, pur non avendone controindicazione; il 12,3% non effettua un trattamento anticoagulante.

CAPITOLO 4: DISCUSSIONE

Il nostro studio, attraverso i risultati ottenuti, fornisce alcune indicazioni importanti circa la gestione ottimale del paziente oncologico con fibrillazione atriale in termini di profilassi del cardioembolismo: sebbene non vi siano dati della letteratura confermati sul controllo del rischio tromboembolico nei pazienti oncologici, i DOAC sono da preferire come scelta terapeutica sulla base della loro efficacia circa la riduzione dell'incidenza di ictus ed embolismo sistemico e sicurezza per la minor incidenza di sanguinamenti [34].

Ciò che emerge dallo studio è che, nonostante questo, nella pratica clinica oncologica è ancora diffuso l'utilizzo di eparina a basso peso molecolare sebbene questa abbia indicazione solo nella profilassi del tromboembolismo venoso, ma non sono presenti in letteratura evidenze di efficacia e indicazioni circa un suo utilizzo nel paziente oncologico affetto da fibrillazione atriale. Nondimeno, risulta essere problematica la gestione di questa tipologia di paziente in tutti quei casi in cui la terapia di profilassi viene omessa anche se vi sarebbe indicazione, esponendo il paziente stesso alle complicanze del cardioembolismo. E' confermato ormai da diversi anni circa il maggior profilo di sicurezza dei DOAC rispetto al warfarin e la miglior maneggevolezza, pur mostrando una non inferiorità nell'effetto anticoagulante: il monitoraggio di laboratorio dell'INR per indirizzare la posologia del VKA comporta difficoltà di mantenimento del range di valori tra 2 e 3, monitoraggio che non è richiesto nei DOACs. Questo, in aggiunta alla minore emivita dell'anticoagulante diretto, non espone in maniera eclatante il paziente al rischio emorragico e, qualora si verifichi un sanguinamento maggiore, esiste la possibilità di ricorrere agli antidoti idarucizumab e andexanet alfa [108]. Nel complesso, la diagnosi di FA nel paziente oncologico impone la necessità di una valutazione specialistica di tipo cardiologico, in quanto, come emerso dallo studio, esiste una popolazione in cui tale condizione risulta non ben specificata, senza considerare i casi potenzialmente sottodiagnosticati. A supporto delle suddette considerazioni, è di rilievo il lavoro di studio con l'IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Clinica delle Malattie dell'Apparato Cardiovascolare e il Dipartimento di Medicina Interna dell'Università di Genova, dove si conferma la necessità di dover abbandonare l'utilizzo di eparina a basso peso molecolare, non infrequentemente a dosaggio anticoagulante, in quanto non è presente alcuna evidenza di un suo utilizzo nella fibrillazione atriale non valvolare anche nel paziente non oncologico. Le limitazioni del nostro studio sono correlabili al fatto che spesso i pazienti è possibile che vengano valutati, da un punto di vista cardiologico da un medico esterno alla struttura ospedaliera, così come valutazioni laboratoristiche che non coinvolgano il sistema degli Ospedali Riuniti di Ancona. E' da

tenere presente, inoltre, che, essendo la cardioncologia una disciplina in crescita, ma relativamente nuova, non sia questa presente in tutte le realtà con la stessa integrazione di modello Oncologia-Ematologia-Cardiologia. In tale ambito, risulta necessaria un'ottimizzazione della coordinazione tra medico oncologo e cardiologo nella presa in carico del paziente affetto da neoplasia con diagnosi di fibrillazione atriale.

CAPITOLO 5: CONCLUSIONI

Con i progressi nella terapia oncologica e nello screening, che hanno portato negli ultimi decenni a un netto aumento della sopravvivenza, si prevede che la prevalenza e l'impatto delle malattie cardiovascolari nel paziente oncologico siano destinate a crescere. Le sempre più solide evidenze che stanno emergendo recentemente riguardanti l'utilizzo di anticoagulanti orali nel paziente con diagnosi di tumore confermano quanto già raccomandato dalle linee guida in termini di profilassi del cardioembolismo e, più in generale, della tromboembolia. Ad oggi, l'eparina viene ancora ampiamente utilizzata nel paziente oncologico più per tradizione che sulla base dei dati presenti in letteratura. E' auspicabile, dunque, il passaggio a un DOAC, valutando il possibile miglioramento della compliance associato alla terapia orale, preferibile anche al warfarin per ridurre il rischio emorragico e con minori problematiche in termini di monitoraggio laboratoristico. Rimane ad ogni modo necessario un accurato follow-up cardiologico durante e al termine della chemioterapia per il monitoraggio di eventi tromboembolici e del rischio di cardiotossicità, con monitoraggio attraverso indagini strumentali quali ECG, ecocardiografia, con valutazione della frazione di eiezione, ed esami di laboratorio.

BIBLIOGRAFIA

- [1] ISTAT, Annuario Statistico Italiano. http://www.istat.it/it/files/2013/12/Cap_3.pdf.
- [2] Ministero della Salute, Relazione sullo Stato Sanitario del Paese 2011.
- [3] Anderson FA, Jr, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch. Intern. Med.* 1991;151:933–938.
- [4] Hansson PO, Welin L, Tibblin G, Eriksson H. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population. 'The Study of Men Born in 1913' *Arch. Intern. Med.* 1997;157:1665–1670.
- [5] Silverstein MD, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch. Intern. Med.* 1998;158:585–593.
- [6] Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb. Haemost.* 2000;83:657–660.
- [7] Cushman M, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am. J. Med.* 2004;117:19–25.
- [8] Heit JA. Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors. *J. Thromb. Haemost.* 2005;3:1611–1617.
- [9] Spencer FA, et al. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. *J. Gen. Intern. Med.* 2006;21:722–727.
- [10] Naess IA, et al. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J. Thromb. Haemost.* 2007;5:692–699.
- [11] Spencer FA, et al. Incidence rates, clinical profile, and outcomes of patients with venous thromboembolism. The Worcester VTE study. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2009;28:401–409.
- [12] Tagalakis V, Patenaude V, Kahn SR, Suissa S. Incidence of and mortality from venous thromboembolism in a real-world population: the Q-VTE Study Cohort. *Am. J. Med.* 2013;126:832.e13–832.e21.
- [13] Huang W, Goldberg RJ, Anderson FA, Kiefe CI, Spencer FA. Secular trends in occurrence of acute venous thromboembolism: the Worcester VTE study (1985–2009) *Am. J. Med.* 2014;127:829.e5–839.e5.
- [14] Song AB, Rosovsky RP, Connors JM, Al-Samkari H. Direct oral anticoagulants for treatment and prevention of venous thromboembolism in cancer patients. *Vasc Health Risk Manag.* 2019 Jun 21;15:175–186.
- [15] Chee CE, et al. Predictors of venous thromboembolism recurrence and bleeding among active cancer patients: a population-based cohort study. *Blood.* 2014; 123:3972–3978.
- [16] Palmieri L, Lo Noce C, Vanuzzo D, et al. Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare Italiano: andamento temporale dei fattori di rischio cardiovascolari. *Giornale Italiano di Cardiologia* 2010; 11:31-6.
- [17] ITACAN: Tumori in Italia. Associazione Italiana dei Registri Tumori (<http://www.registri-tumori.it>).
- [18] Armstrong GT, Kawashima T, Leisenring W, et al. Aging and risk of severe, disabling, life-threatening, and fatal events in the childhood cancer survivor study. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32:1218-27.
- [19] Stein PD, Beemath A, Meyers FA, Skaf E, Sanchez J, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am J Med.* 2006;119:60-8.

- [20] Baron JA, Gridley G, Weiderpass E, Nyren O, Linet M. Venous thromboembolism and cancer. *Lancet* 1998;351:1077-80.
- [21] Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005;293:715-22.
- [22] Imberti D, Agnelli G, Ageno W, et al; MASTER Investigators. Clinical characteristics and management of cancer-associated acute venous thromboembolism: findings from the MASTER Registry. *Haematologica* 2008;93:273-8.
- [23] Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Fisher RI, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2006;24:484-90.
- [24] Murchison JT, Wylie L, Stockton DL. Excess risk of cancer in patients with primary venous thromboembolism: a national, population-based cohort study. *Br J Cancer* 2004;91:92-5.
- [25] Connolly GC, Khorana AA. Emerging risk stratification approaches to cancer-associated thrombosis: risk factors, biomarkers and a risk score. *Thromb Res* 2010;125 Suppl 2:S1-7.
- [26] Lamontagne F, McIntyre L, Dodek P, et al; Prophylaxis for Thromboembolism in Critical Care Trial Investigators; Canadian Critical Care Trials Group; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Non leg venous thrombosis in critically ill adults: a nested prospective cohort study. *JAMA Intern Med* 2014;174:689-96.
- [27] Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Ann Surg* 2006;243:89-95.
- [28] Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, et al. Development and validation of an international prognostic score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood* 2012;120:5128-33.
- [29] Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, Zhu X, Wu S. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a metaanalysis. *JAMA* 2008;300:2277-85.
- [30] Faruque LI, Lin M, Battistella M, et al. Systematic review of the risk of adverse outcomes associated with vascular endothelial growth factor inhibitors for the treatment of cancer. *PLoS One* 2014;9:e101145.
- [31] Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA* 2008;299:914-24.
- [32] Eichinger S. Cancer associated thrombosis: risk factors and outcomes. *Thromb Res* 2016;140 Suppl 1:S12-7.
- [33] Melloni C, Shrader P, Carver J, et al.; ORBIT-AF Steering Committee. Management and outcomes of patients with atrial fibrillation and a history of cancer: the ORBIT- AF registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2017;3:192-7.
- [34] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Europace* 2016;18:1609-78.
- [35] 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.

- [36] 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;120:213-17.
- [37] Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, Gillum RF, Kim Y-H, McAnulty JH, Zheng Z-J, Forouzanfar MH, Naghavi M, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJL. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014;129:837–847.
- [38] Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GYH, Franco OH, Hofman A, Witteman JCM, Stricker BH, Heeringa J. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J* 2013;34:2746–2751.
- [39] O’Neal WT, Lakoski SG, Qureshi W, Judd SE, Howard G, Howard VJ, Cushman M, Soliman EZ. Relation between cancer and atrial fibrillation (from the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke Study). *Am J Cardiol* 2015;115:1090–1094.
- [40] Rahman F, Ko D, Benjamin EJ. Association of Atrial Fibrillation and Cancer. *JAMA Cardiol* 2016;1:384–386.
- [41] Cipolla CM, Cardinale D, Civelli M, et al. Cardioncologia: una nuova disciplina. *Cardiac Systems* 1997; 3:32-7.
- [42] Rickles FR. Mechanisms of cancer-induced thrombosis in cancer. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2006;35:103–110.
- [43] Di Nisio M, Ferrante N, Feragalli B, De Tursi M, Iacobelli S, Cuccurullo F, Porreca E. Arterial thrombosis in ambulatory cancer patients treated with chemotherapy. *Thromb Res* 2011;127:382–383.
- [44] Ewer MS, Gluck S. A woman’s heart: the impact of adjuvant endocrine therapy on cardiovascular health. *Cancer* 2009;115:1813–1826.
- [45] Lecumberri R, Marques M, Panizo E, Alfonso A, Garcia-Mouriz A, Gil-Bazo I, Hermida J, Schulman S, Paramo JA. High incidence of venous thromboembolism despite electronic alerts for thromboprophylaxis in hospitalised cancer patients. *Thromb Haemost* 2013;110:184–190.
- [46] Khorana AA. Risk assessment and prophylaxis for VTE in cancer patients. *J Natl Compr Canc Netw* 2011;9:789–797.
- [47] Khorana AA, Connolly GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:4839–4847.
- [48] Haddad TC, Greeno EW. Chemotherapy-induced thrombosis. *Thromb Res* 2006;118:555–568.
- [49] Daniels P. Peri-procedural management of patients taking oral anticoagulants. *BMJ*. 2015;351:h2391.
- [50] van Es N, Coppens M, Schulman S, et al. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood*. 2014;124:1968–75.
- [51] Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020;41(04):543–603.
- [52] Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O’Fallon WM, Melton LJ 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000;160:809–815.
- [53] Streiff M, Holmstrom B, Angelini D, et al. Cancer-associated venous thromboembolic disease. In: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network. 2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vte.pdf. Accessed 10 June 2019.

- [54] Lyman G, Bohlke K, Khorana A, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline update 2014. *J Clin Oncol*. 2015;33:654–6.
- [55] Starling N, Rao S, Cunningham D, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, Middleton G, Daniel F, Oates J, Norman AR. Thromboembolism in patients with advanced gastroesophageal cancer treated with anthracycline, platinum, and fluoropyrimidine combination chemotherapy: a report from the UK National Cancer Research Institute Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group. *J Clin Oncol* 2009;27:3786–3793.
- [56] Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, Gerber H-P, Miller K, Kabbinavar F, Bergsland E, Ngai J, Holmgren E, Wang J, Hurwitz H. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1232–1239.
- [57] Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, Zhu X, Wu S. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients. A meta-analysis. *JAMA* 2008;300:2277–2285.
- [58] Hurwitz HI, Saltz LB, Van Cutsem E, Cassidy J, Wiedemann J, Sirzèn F, Lyman GH, Rohr U-P. Venous thromboembolic events with chemotherapy plus bevacizumab: a pooled analysis of patients in randomized phase II and III studies. *J Clin Oncol* 2011;29:1757–1764.
- [59] Ranpura V, Hapani S, Chuang J, Wu S. Risk of cardiac ischemia and arterial thromboembolic events with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Oncol* 2010;49:287–297.
- [60] Schutz FA, Je Y, Azzi GR, Nguyen PL, Choueiri TK. Bevacizumab increases the risk of arterial ischemia: a large study in cancer patients with a focus on different subgroup outcomes. *Ann Oncol* 2011;22:1404–1412.
- [61] Patel JN, Jiang C, Hertz DL, Mulkey FA, Owzar K, Halabi S, Ratain MJ, Friedman PN, Small EJ, Carducci MA, Mahoney JF, Kelley MJ, Morris MJ, Kelly WK, McLeod HL. Bevacizumab and the risk of arterial and venous thromboembolism in patients with metastatic, castration-resistant prostate cancer treated on Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 90401 (Alliance). *Cancer* 2015;121:1025–1031.
- [62] Ruff P, Ferry DR, Lakomy R, Prausova J, Van Hazel GA, Hoff PM, Cunningham D, Arnold D, Schmol HJ, Moiseyenko VM, McKendrick JJ, ten Tije AJ, Vishwanath RL, Bhargava P, Chevalier S, Macarulla T, Van Cutsem E. Time course of safety and efficacy of aflibercept in combination with FOLFIRI in patients with metastatic colorectal cancer who progressed on previous oxaliplatin-based therapy. *Eur J Cancer* 2015;51:18–26.
- [63] Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, Safran H, dos Santos LV, Aprile G, Ferry DR, Melichar B, Tehfe M, Topuzov E, Zalberg JR, Chau I, Campbell W, Sivanandan C, Pikiel J, Koshiji M, Hsu Y, Liepa AM, Gao L, Schwartz JD, Tabernero J. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014;383:31–39.
- [64] Garon EB, Ciuleanu T-E, Arrieta O, Prabhaskar K, Syrigos KN, Goksel T, Park K, Gorbunova V, Kowalyszyn RD, Pikiel J, Czyzewicz G, Orlov SV, Lewanski CR, Thomas M, Bidoli P, Dakhil S, Gans S, Kim JH, Grigorescu A, Karaseva N, Reck M, Cappuzzo F, Alexandris E, Sashegyi A, Yurasov S, Perol M. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2014;384:665–673.

- [65] Mackey JR, Ramos-Vazquez M, Lipatov O, McCarthy N, Krasnozhan D, Semiglazov V, Manikhas A, Gelmon KA, Konecny GE, Webster M, Hegg R, Verma S, Gorbunova V, Abi Gerges D, Thireau F, Fung H, Simms L, Buyse M, Ibrahim A, Martin M. Primary results of ROSE/TRIO-12, a randomized placebo-controlled phase III trial evaluating the addition of ramucirumab to first-line docetaxel chemotherapy in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:141–148.
- [66] Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh S-C, Bodoky G, Shimada Y, Hironaka S, Sugimoto N, Lipatov O, Kim T-Y, Cunningham D, Rougier P, Komatsu Y, Ajani J, Emig M, Carlesi R, Ferry D, Chandrawansa K, Schwartz JD, Ohtsu A. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1224–1235.
- [67] Arnold D, Fuchs CS, Taberero J, Ohtsu A, Zhu AX, Garon EB, Mackey JR, Paz-Ares L, Baron AD, Okusaka T, Yoshino T, Yoon HH, Das M, Ferry D, Zhang Y, Lin Y, Binder P, Sashegyi A, Chau I. Metaanalysis of individual patient safety data from six randomized, placebo-controlled trials with the antiangiogenic VEGFR2-binding monoclonal antibody ramucirumab. *Ann Oncol* 2017;28:2932–2942.
- [68] Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, Scroggin C, Hagenstad C, Spigel D, Marshall J, Cohn A, McCollum D, Stella P, Deeter R, Shahin S, Amado RG. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:672–680.
- [69] Li X, Shan B-E, Wang J, Xing L-P, Guo X-J, Zhang Y-H, Shi P-H, Wang Z-Y. Incidence and risk of treatment-related mortality with anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody in cancer patients: a meta-analysis of 21 randomized controlled trials. *PLoS One* 2013;8:e81897.
- [70] Young K, Paz-Ares LG, Thatcher N, Spigel DR, Shahidi J, Soldatenkova V, Grau G, Kurek R, Shepherd FA. Pooled analysis of venous thromboembolism (VTE) from four trials of necitumumab and chemotherapy for stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2016;34(Suppl):e20534.
- [71] Young K, Paz-Ares L, Thatcher N, Spigel DR, Shahidi J, Soldatenkova V, Grau G, Kurek R, Shepherd FA. Venous thromboembolism with EGFR monoclonal antibody necitumumab in stage IV non-small cell lung cancer: a retrospective cohort analysis. *Thromb Res* 2018;167:50–56.
- [72] Sonpavde G, Je Y, Schutz F, Galsky MD, Paluri R, Rosenberg JE, Bellmunt J, Choueiri TK. Venous thromboembolic events with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;87:80–89.
- [73] Choueiri TK, Schutz FA, Je Y, Rosenberg JE, Bellmunt J. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Clin Oncol* 2010;28:2280–2285.
- [74] Petrelli F, Cabiddu M, Borgonovo K, Barni S. Risk of venous and arterial thromboembolic events associated with anti-EGFR agents: a metaanalysis of randomized clinical trials. *Ann Oncol* 2012;23:1672–1679.
- [75] Schuler M, Yang JC-H, Park K, Kim J-H, Bennouna J, Chen Y-M, Chouaid C, De Marinis F, Feng J-F, Grossi F, Kim D-W, Liu X, Lu S, Strausz J, Vinnyk Y, Wiewrodt R, Zhou C, Wang B, Chand VK, Planchard D; LUX-Lung 5 Investigators. Afatinib beyond progression in patients with non-small-cell lung cancer following chemotherapy, erlotinib/gefitinib and afatinib: phase III randomized LUX-Lung 5 trial. *Ann Oncol* 2016;27:417–423.

- [76] Zugazagoitia J, Biosca M, Oliveira J, Olmedo ME, Domine M, Nadal E, Ruffinelli JC, Muñoz N, Luna AM, Hernandez B, Martínez M, Gallego I, Martínez de Castro E, Font C, Calvo V, Martínez-Marín V, Corral J, Nogueron E, Mondejar R, García Escobar I, Salvador-Coloma C, Juan O, Sanchez Canovas M, Valdivia J, Ochoa MP, Lopez Castro R, Obispo B, Pangua C, Sereno M, Fernandez Franco L, Mielgo X, Calzas J, Blasco A, Aparisi F, Chara L, Grau JF, Soares M, Gomez A, Zenzola V, García-Morillo M, Cacho D, Díaz-Serrano A, Aguado C, Ponce-Aix S, Gonzalez-Larriba JL, Muñoz AJ, Lora D, Paz-Ares L, Manzano A. Incidence, predictors and prognostic significance of thromboembolic disease in patients with advanced ALK-rearranged non-small cell lung cancer. *Eur Respir J* 2018;51:pii:1702431. doi: 10.1183/13993003.02431-2017.
- [77] Zer A, Moskovitz M, Hwang DM, Hershko-Klement A, Fridel L, Korpanty GJ, Dudnik E, Peled N, Shochat T, Leighl NB, Liu G, Feld R, Burkes R, Wollner M, Tsao M-S, Shepherd FA. ALK-Rearranged non-small-cell lung cancer is associated with a high rate of venous thromboembolism. *Clin Lung Cancer* 2017;18:156–161.
- [78] Verso M, Chiari R, Mosca S, Franco L, Fischer M, Paglialunga L, Bennati C, Scialpi M, Agnelli G. Incidence of CT scan-detected pulmonary embolism in patients with oncogene-addicted, advanced lung adenocarcinoma. *Thromb Res* 2015;136:924–927.
- [79] Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, Heinrich MC, Tuveson DA, Singer S, Janicek M, Fletcher JA, Silverman SG, Silberman SL, Capdeville R, Kiese B, Peng B, Dimitrijevic S, Druker BJ, Corless C, Fletcher CDM, Joensuu H. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002;347:472–480.
- [80] De Matteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PW, Demetri GD. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;373:1097–1104.
- [81] Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, Di Cosimo S, de Azambuja E, Aura C, Gomez H, Dinh P, Fauria K, Van Dooren V, Aktan G, Goldhirsch A, Chang T-W, Horvath Z, Coccia-Portugal M, Domont J, Tseng L-M, Kunz G, Sohn JH, Semiglazov V, Lerzo G, Palacova M, Probachai V, Pusztai L, Untch M, Gelber RD, Piccart-Gebhart M. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2012;379:633–640.
- [82] Piccart-Gebhart M, Holmes A, Baselga J, De Azambuja E, Dueck AC, Viale G, et al. First results from the phase III ALTTO trial (BIG 2-06; NCCTG [Alliance] N063D) comparing one year of anti-HER2 therapy with lapatinib alone (L), trastuzumab alone (T), their sequence (T L), or their combination (T+L) in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer (EBC). *J Clin Oncol* 2014;32:5s (Suppl; abstr LBA4).
- [83] Baas MC, Gerdes VEA, ten Berge IJM, Heutinck KM, Florquin S, Meijers JCM, Bemelman FJ. Treatment with everolimus is associated with a procoagulant state. *Thromb Res* 2013;132:307–311.
- [84] Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, Ettl J, Patel R, Pinter T, Schmidt M, Shparyk Y, Thummala AR, Voytko NL, Fowst C, Huang X, Kim ST, Randolph S, Slamon DJ. The cyclin independent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16:25–35.
- [85] Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda N, Colleoni M, DeMichele A, Loi S, Verma S, Iwata H, Harbeck N, Zhang K, Theall KP, Jiang Y, Bartlett CH, Koehler M, Slamon D. Fulvestrant

plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17:425–439.

[86] Hauschild A, Grob J-J, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, Rutkowski P, Blank CU, Miller WH, Kaempgen E, Martín-Algarra S, Karaszewska B, Mauch C, Chiarion-Sileni V, Martin A-M, Swann S, Haney P, Mirakhur B, Guckert ME, Goodman V, Chapman PB. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:358–365.

[87] Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, Dummer R, Garbe C, Testori A, Maio M, Hogg D, Lorigan P, Lebbe C, Jouary T, Schadendorf D, Ribas A, O'Day SJ, Sosman JA, Kirkwood JM, Eggermont AMM, Dreno B, Nolop K, Li J, Nelson B, Hou J, Lee RJ, Flaherty KT, McArthur GA. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011;364:2507–2516.

[88] Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, Demidov LV, Hassel JC, Rutkowski P, Mohr P, Dummer R, Trefzer U, Larkin JMG, Utikal J, Dreno B, Nyakas M, Middleton MR, Becker JC, Casey M, Sherman LJ, Wu FS, Ouellet D, Martin A-M, Patel K, Schadendorf D. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2012;367:107–114.

[89] Moore RA, Adel N, Riedel E, Bhutani M, Feldman DR, Tabbara NE, Soff G, Parameswaran R, Hassoun H. High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy. A large retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2011;29:3466–3473.

[90] Barni S, Labianca R, Agnelli G, Bonizzoni E, Verso M, Mandala M, Brighenti M, Petrelli F, Bianchini C, Perrone T, Gasparini G. Chemotherapy-associated thromboembolic risk in cancer outpatients and effect of nadroparin thromboprophylaxis: results of a retrospective analysis of the PROTECHT study. *J Transl Med* 2011;9:179.

[91] Otten H-MMB, Mathijssen J, ten Cate H, Soesan M, Inghels M, Richel DJ, Prins MH. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy: an underestimated phenomenon. *Arch Intern Med* 2004;164:190–194.

[92] Shah MA, Capanu M, Soff G, Asmis T, Kelsen DP. Risk factors for developing a new venous thromboembolism in ambulatory patients with non-hematologic malignancies and impact on survival for gastroesophageal malignancies. *J Thromb Haemost* 2010;8:1702–1709.

[93] Qi WX, Lin F, Sun YJ, Tang LN, Shen Z, Yao Y. Risk of venous and arterial thromboembolic events in cancer patients treated with gemcitabine: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76:338–347.

[94] Levine MN, Gent M, Hirsh J, Arnold A, Goodyear MD, Hryniuk W, De Pauw S. The thrombogenic effect of anticancer drug therapy in women with stage II breast cancer. *N Engl J Med* 1988;318:404–407.

[95] Swystun LL, Mukherjee S, Levine M, Liaw PC. The chemotherapy metabolite acrolein upregulates thrombin generation and impairs the protein C anticoagulant pathway in animal-based and cell-based models. *J Thromb Haemost* 2011;9:767–775.

[96] Sheldon R, Slaughter D. A syndrome of microangiopathic hemolytic anemia, renal impairment, and pulmonary edema in chemotherapy-treated patients with adenocarcinoma. *Cancer* 1986;58:1428–1436.

[97] Abramson N. Drug-associated thrombocytopenia and anemia. *Blood* 2007;110:2229.

- [98] Torra R, Poch E, Torras A, Bombí LA, Revert L. Pulmonary hemorrhage as a clinical manifestation of hemolytic-uremic syndrome associated with mitomycin C therapy. *Chemotherapy* 1993;39:453–456.
- [99] Goodnough LT, Saito H, Manni A, Jones PK, Pearson OH. Increased incidence of thromboembolism in stage IV breast cancer patients treated with a five drug chemotherapy regimen: a study of 159 patients. *Cancer* 1984;54:1264–1268.
- [100] Kunimasa K, Nishino K, Kimura M, Inoue T, Tamiya M, Kumagai T, Imamura F. Pembrolizumab-induced acute thrombosis: a case report. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e10772.
- [101] E. Hellenbart, K. Faulkenberg, and S. Finks, “Evaluation of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants,” *Vascular Health and Risk Management*, vol. 13, pp. 325–342, 2017.
- [102] S.-H. Chang, I.-J. Chou, Y.-H. Yeh et al., “Association between use of non-vitamin K oral anticoagulants with and without concurrent medications and risk of major bleeding in nonvalvular atrial fibrillation,” *JAMA*, vol. 318, no. 13, pp. 1250–1259, 2017.
- [103] K. Martin, J. Beyer-Westendorf, B. L. Davidson, M. V. Huisman, P. M. Sandset, and S. Moll, “Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH,” *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, vol. 14, no. 6, pp. 1308–1313, 2016.
- [104] Treatment of intracerebral hemorrhage in patients on nonvitamin K antagonist—full text view, 2019, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02866838>.
- [105] O. Grottke, J. Aisenberg, R. Bernstein et al., “Efficacy of prothrombin complex concentrates for the emergency reversal of dabigatran-induced anticoagulation,” *Critical Care*, vol. 20, no. 1, p. 115, 2016.
- [106] A. Majeed, A. Agren, M. Holmstrom et al., “Management of rivaroxaban-or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study,” *Blood*, vol. 130, no. 15, pp. 1706–1712, 2017.
- [107] J. R. Dibuj, J. M. Weimer, C. Ahrens, E. Manno, and J. A. Frontera, “The role of FEIBA in reversing novel oral anticoagulants in intracerebral hemorrhage,” *Neurocritical Care*, vol. 24, no. 3, pp. 413–419, 2016.
- [108] T. Y. Hu, V. R. Vaidya, and S. J. Asirvatham, “Reversing anticoagulant effects of novel oral anticoagulants: role of ciraparantag, andexanet alfa, and idarucizumab,” *Vascular Health and Risk Management*, vol. 2016, no. 12, pp. 35–44, 2016.
- [109] C. T. January, L. S. Wann, H. Calkins et al., “Correction to: 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the american college of cardiology/american heart association task force on clinical practice guidelines and the heart rhythm society,” *Circulation*, vol. 140, no. 6, 2019.
- [110] C. V. Pollack Jr., P. A. Reilly, J. van Ryn et al., “Idarucizumab for dabigatran reversal - full cohort analysis,” *New England Journal of Medicine*, vol. 377, no. 5, pp. 431–441, 2017.
- [111] D. M. Siegal, J. T. Curnutte, S. J. Connolly et al., “Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity,” *New England Journal of Medicine*, vol. 373, no. 25, pp. 2413–2424, 2015.
- [112] Ridker PM. Novel risk factors and markers for coronary disease. *Adv Intern Med*. 2000; 45:391–418.
- [113] Libby P. Inflammation and cardiovascular disease mechanisms. *Am J Clin Nutr*. 2006; 83:456S– 460S.
- [114] Fernandes JV et al. The role of the mediators of inflammation in cancer development. *Pathol Oncol Res*. 2015 Jul;21(3):527-34.
- [115] Brotons C, Benamouzig R, Filipiak KJ et al. A systematic review of aspirin in primary prevention: is it time for a new approach? *Am J Cardiovasc Drugs*. 2015 Apr;15(2):113-33.

- [116] Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer* 2007.
- [117] Ostenfeld EB et al. Atrial fibrillation as a marker of occult cancer. *PLoS One*. 2014 Aug 13;9(8).
- [118] Paulus Kirchhof and Authors/Task Force Members 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS *Eur Heart J* (2016) 37 (38): 2893-2962.
- [119] Sarjeant JM, Butany J, Cusimano RJ. Cancer of the heart: epidemiology and management of primary tumors and metastases. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003; 3:407–421.
- [120] Pischon, T.; Nimptsch, K. Obesity and risk of cancer: An introductory overview. *Recent Results Cancer Res.* 2016, 208, 1–15.
- [121] Galgani, A.; Palleria, C.; Iannone, L.F.; De Sarro, G.; Giorgi, F.S.; Maschio, M.; Russo, E. Pharmacokinetic interactions of clinical interest between direct oral anticoagulants and antiepileptic drugs. *Front. Neurol.* 2018, 9, 1067.
- [122] Vazquez, S.R. Drug-drug interactions in an era of multiple anticoagulants: A focus on clinically relevant drug interactions. *Blood.* 2018, 132, 2230–2239.
- [123] Bellesoeur, A.; Thomas-Schoemann, A.; Allard, M.; Smadja, D.; Vidal, M.; Alexandre, J.; Goldwasser, F.; Blanchet, B. Pharmacokinetic variability of anticoagulants in patients with cancer-associated thrombosis: Clinical consequences. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2018, 129, 102–112.
- [124] Farge, D.; Frere, C. Recent advances in the treatment and prevention of venous thromboembolism in cancer patients: Role of the direct oral anticoagulants and their unique challenges. *F1000 Res.* 2019, 8, 974.
- [125] Steffel, J.; Verhamme, P.; Potpara, T.S.; Albaladejo, P.; Antz, M.; Desteghe, L.; Haeusler, K.G.; Oldgren, J.; Reinecke, H.; Roldan-Schilling, V.; et al. The 2018 European heart rhythm association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 2018, 39, 1330–1393.
- [126] Raskob, G.E.; van Es, N.; Verhamme, P.; Carrier, M.; Di Nisio, M.; Garcia, D.; Grosso, M.A.; Kakkar, A.K.; Kovacs, M.J.; Mercuri, M.F.; et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2018, 378, 615–624.
- [127] Lip, G.Y.; Mitchell, S.A.; Liu, X.; Liu, L.Z.; Phatak, H.; Kachroo, S.; Batson, S. Relative efficacy and safety of nonvitamin K oral anticoagulants for non-valvular atrial fibrillation: Network meta-analysis comparing apixaban, dabigatran, rivaroxaban and edoxaban in three patient subgroups. *Int. J. Cardiol.* 2016, 204, 88–94.
- [128] Kraaijpoel, N.; Di Nisio, M.; Mulder, F.I.; van Es, N.; Beyer-Westendorf, J.; Carrier, M.; Garcia, D.; Grosso, M.; Kakkar, A.K.; Mercuri, M.F.; et al. Clinical impact of bleeding in cancer-associated venous thromboembolism: Results from the Hokusai VTE cancer study. *Thromb. Haemost.* 2018, 118, 1439–1449.
- [129] Davies, G.A.; Lazo-Langner, A.; Gandara, E.; Rodger, M.; Tagalakis, V.; Louzada, M.; Corpuz, R.; Kovacs, M.J. A prospective study of Rivaroxaban for central venous catheter associated upper extremity deep vein thrombosis in cancer patients (catheter 2). *Thromb. Res.* 2018, 162, 88–92.
- [130] Chee, C.E.; Ashrani, A.A.; Marks, R.S.; Petterson, T.M.; Bailey, K.R.; Melton, L.J., III.; Heit, J.A. Predictors of venous thromboembolism recurrence and bleeding among active cancer patients: A population based cohort study. *Blood* 2014, 123, 3972–3978.
- [131] Pabinger I, Thaler J, Ay C. Biomarkers for prediction of venous thromboembolism in cancer. *Blood.* 2013;122(12):2011-2018.

- [132] Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004;303(5663):1532-1535.
- [133] Gregory SA, Morrissey JH, Edgington TS. Regulation of tissue factor gene expression in the monocyte procoagulant response to endotoxin. *Mol Cell Biol*. 1989;9(6):2752-2755.
- [134] Levin J, Conley CL. Thrombocytosis associated with malignant disease. *Arch Intern Med*. 1964; 114:497-500.
- [135] Jensvoll H, Blix K, Brækkan SK, Hansen JB. Platelet count measured prior to cancer development is a risk factor for future symptomatic venous thromboembolism: the Tromso Study. *PLoS One*. 2014;9(3):e92011.
- [136] Stone RL, Nick AM, McNeish IA, et al. Paraneoplastic thrombocytosis in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(7):610-618.
- [137] Khorana AA, Ahrendt SA, Ryan CK, et al. Tissue factor expression, angiogenesis, and thrombosis in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*. 2007;13(10):2870-2875.
- [138] Hisada Y, Mackman N. Cancer-associated pathways and biomarkers of venous thrombosis. *Blood*. 2017;13(13):1499-1506. doi:10.1182/blood-2017-03-743211.
- [139] Jose Luis Zamorano, Patrizio Lancellotti, Daniel Rodriguez Muñoz, Victor Aboyans, Riccardo Asteggiano, Maurizio Galderisi, Gilbert Habib, Daniel J Lenihan, Gregory Y H Lip, Alexander R Lyon, Teresa Lopez Fernandez, Dania Mohty, Massimo F Piepoli, Juan Tamargo, Adam Torbicki, Thomas M Suter, ESC Scientific Document Group, 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*, Volume 37, Issue 36, 21 September 2016, Pages 2768–2801, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw211>.
- [140] C. Ferreira, R. Providencia, M.J. Ferreira, et al., Atrial fibrillation and non-cardiovascular diseases: a systematic review, *Arq. Bras. Cardiol*. 105 (5) (2015) 519–526.
- [141] Chen P-S, Chen LS, Fishbein MC, Lin S-F, Nattel S. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy. *Circ. Res*. 2014;114(9):1500–15.
- [142] Farmakis D, Parissis J, Filippatos G. Insights into onco-cardiology: atrial fibrillation in cancer. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2014;63(10):945–53.
- [143] Ahmed N, Carlos M-M, Moshe G, Yitzhak R. Association between left atrial compression and atrial fibrillation: a case presentation and a short review of literature. *JAFIB*. 2016;9(2):1458.
- [144] Mahmood MM, Wynn NN, Sanderson S, Junejo S. A left atrial mass in a patient with atrial fibrillation and previous renal cancer. *BMJ case reports* 2013;2013.
- [145] Knur R, Özse J. Left atrial myxoma in a patient with paroxysmal atrial fibrillation. *Herz* 2015;40(3):228–30.
- [146] Spronk HMH, De Jong AM, Verheule S, De Boer HC, Maass AH, Lau DH, et al. Hypercoagulability causes atrial fibrosis and promotes atrial fibrillation. *Eur. Heart J*. 2017;38(1):38–50.
- [147] J. Tamargo, R. Caballero, E. Delpon, Drug-induced atrial fibrillation: does it matter? *Discov. Med*. 14 (2012) 295–299.
- [148] D. Cardinale, M.T. Sandri, A. Colombo, et al., Prevention of atrial fibrillation in high risk patients undergoing lung cancer surgery: the PRESAGE trial, *Ann. Surg*. 264 (2016) 244–251.

- [149] J. Beck-Nielsen, H.R. Sorensen, P. Alstrup, Atrial fibrillation following thoracotomy for non-cardiac diseases, in particular cancer of the lung, *Acta Med Scand.* 193 (5) (1973) 425–429.
- [150] J.H. Chin, Y.J. Moon, J.Y. Jo, et al., Association between postoperatively developed atrial fibrillation and long-term mortality after esophagectomy in esophageal cancer patients: an observational study, *PLoS One* 11 (5) (2016), e0154931.
- [151] C.W. Siu, H.M. Tung, M.H. Chu, et al., Prevalence and predictors of new-onset atrial fibrillation after elective surgery for colorectal cancer, *Pacing Clin. Electrophysiol.* 28 (Suppl. 1) (2005) S120–S123.
- [152] Vaibhav Vaidya, Jackson Liang, Terence Sio, Stephen Cha, Vuyisile Nkomo, Rowlens Melduni, Hon-Chi Lee, Robert Miller, Samuel Asirvatham, Atrial fibrillation after thoracic radiotherapy for cancer: examining differences in clinical characteristics at time of diagnosis compared with the general population. *J Am Coll Cardiol.* 2015 Mar, 65 (10 Supplement) A318.
- [153] D.M. Cestari, D.M. Weine, K.S. Panageas, et al., Stroke in patients with cancer: incidence and aetiology, *Neurology* 62 (11) (2004) 2025–2030.
- [154] C.J. Schwarzbach, A. Schaefer, A. Ebert, et al., Stroke and cancer: the importance of cancer-associated hypercoagulation as a possible stroke etiology, *Stroke* 43 (11) (2012) 3029–3034.
- [155] Chu G, Versteeg HH, Verschoor AJ, et al. Atrial fibrillation and cancer - An unexplored field in cardiovascular oncology. *Blood Rev.* 2019; 35:59-67. doi:10.1016/j.blre.2019.03.005
- [156] Khouri MG, Douglas PS, Mackey JR, et al. Cancer therapy-induced cardiac toxicity in early breast cancer: addressing the unresolved issues. *Circulation.* 2012;126(23):2749-2763. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.100560.
- [157] Berardi R, Caramanti M, Savini A, et al. State of the art for cardiotoxicity due to chemotherapy and to targeted therapies: a literature review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013;88(1):75-86. doi:10.1016/j.critrevonc.2013.02.007.
- [158] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009 Sep 17;361(12):1139-5.
- [159] Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: A report from the American Society of Echocardiography's guidelines and standards committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18(12):1440-1463. doi:10.1016/j.echo.2005.10.005.
- [160] Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(2):107-133. doi:10.1016/j.echo.2008.11.023

RINGRAZIAMENTI

Voglio ringraziare innanzitutto il Prof. Federico Guerra, relatore di questa tesi, per avermi permesso di svolgere questo studio e per avermi seguito con professionalità in questi mesi e tutta la Clinica di Cardiologia e Aritmologia di Ancona per la preparazione e la disponibilità durante le attività di ambulatorio cardioncologico.

Ringrazio tutti i miei amici, i compagni di studio e di squadra per il grande supporto di questi anni.

Grazie alla mia famiglia, ai miei nonni, ai miei fratelli, a mia sorella e soprattutto ai miei genitori per essere stati sempre al mio fianco e perchè senza di loro non sarei mai riuscito a raggiungere questo traguardo.