- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.255 Tue, 15 Jul 2025, 23:20:47

# Tromboembolismo venoso e fibrillazione atriale nel paziente oncologico

Nicola Maurea[1], Letizia Riva[2]

[1]*S.C. Cardiologia, Istituto Nazionale Tumori, IRCCS Fondazione G. Pascale, Napoli*
[2]*U.O.C. Cardiologia, Ospedale Maggiore, Bologna*

G Ital Cardiol 2018;19(9 Suppl 1):3S-6S

## CANCRO E TROMBOEMBOLISMO VENOSO

Il tromboembolismo venoso (TEV) è una comorbilità particolarmente frequente e ricorrente nel paziente con cancro e ne costituisce la seconda causa di morte dopo il cancro stesso. Di tutti i casi di TEV il 20% si verifica nel paziente oncologico. Di tutti i pazienti oncologici il 10% sviluppa un TEV nei 2 anni successivi all'evento[1,2]. Nei pazienti oncologici ospedalizzati, l'incidenza cumulativa di trombosi venosa profonda (TVP) riportata in letteratura è del 4.6%, ma in casistiche autoptiche il 50% dei soggetti affetti da cancro ha segni di TVP[3,4]. Le discrepanze nel tasso di incidenza del TEV associato a cancro sono riconducibili all'eterogeneità degli studi per selezione dei pazienti, caratteristiche cliniche dei pazienti e durata del follow-up. È inoltre noto che nel paziente oncologico il rischio di sviluppare un evento tromboembolico venoso dipende da vari fattori quali il tipo di tumore, lo stadio e l'estensione del cancro, l'età, l'immobilizzazione, la chirurgia e alcuni trattamenti chemioterapici.

La fisiopatologia dello stato protrombotico del paziente con cancro è infatti complessa e multifattoriale: alla base vi è un'ipercoagulabilità innescata da fattori tissutali e procoagulanti legati al processo neoplastico, rilasciati dalle cellule tumorali, e da mucine e citochine infiammatorie, associata a stasi venosa e disfunzione endoteliale, causata dalla tossicità dei chemioterapici, degli agenti ormonali e delle radiazioni ionizzanti[5,6]. Infine un fattore particolarmente predisponente al TEV è il posizionamento di cateteri venosi centrali (Figura 1).

L'aumentata trombogenicità consegue in particolare all'attivazione locale e sistemica della cascata della coagulazione, alla trombocitosi, alla deplezione dei fattori C e S, all'aumento dei livelli di fibrinogeno e all'inibizione della fibrinolisi[7].

Nei pazienti con neoplasie ematologiche vi è, in aggiunta, un rischio aumentato di trombosi *in situ*, correlato alla trombofilia intrinseca alla specifica neoplasia.

È stato dimostrato che la chemioterapia è un fattore di rischio indipendente per il TEV, in quanto comporta un aumento dei livelli di fattore tissutale dei macrofagi e dei monociti, un "mismatch" tra l'attività endogena procoagulante ed anticoagulante, un incremento della necrosi delle cellule endoteliali e della reattività delle stesse alle piastrine[8,9]. Il rischio di tossicità e di TEV è imprevedibile e differente per ogni farmaco antitumorale, ma comunque maggiore nei primi 30 giorni di trattamento[10-12]. Nella Tabella 1 sono riportati i farmaci antitumorali, il cui utilizzo è più frequentemente associato a TEV; tra questi spiccano gli inibitori dell'angiogenesi[13,14].

Il TEV associato a cancro comporta un aumento significativo di morbilità e mortalità e anche il trattamento anticoagulante a lungo termine, che si rende necessario per questi pazienti, contribuisce ad aggravarne la prognosi con un aumento dei sanguinamenti. Il TEV rappresenta, infatti, una delle principali cause di morte nel paziente con cancro attivo in trattamento con chemioterapici[15]. Inoltre la sopravvivenza è particolarmente ridotta quando la diagnosi di cancro è concomitante all'evento tromboembolico venoso[16].

## CANCRO E FIBRILLAZIONE ATRIALE

Il cancro viene oggi considerato un fattore di rischio cardiovascolare, perché si associa ad un'aumentata incidenza di eventi tromboembolici, sia venosi che arteriosi, e di scompenso cardiaco[5,17]. Studi su pazienti sopravvissuti al cancro hanno dimostrato che circa un terzo dei casi muore per malattia cardiovascolare[18,19].

Dati recenti hanno evidenziato anche un aumento dell'incidenza di fibrillazione atriale (FA) tra i pazienti oncologici[20]. I primi studi di ricerca su questo argomento, risalenti alla metà degli anni '70, riportano un aumento del rischio di FA dopo chirurgia toracica oncologica, e successivamente anche dopo chirurgia per il cancro del colon-retto e dell'esofago, con una prevalenza compresa tra il 4% e il 12%[21-24]. Attualmente è noto che l'incidenza di FA nella fase perioperatoria varia tra il 4.4% e il 28% a seconda del tipo di intervento chirurgico e della presenza di fattori di rischio aggiuntivi, quali età avanzata, sesso maschile, storia di ipertensione arteriosa sistemica, stadio avanzato della neoplasia[25]. La maggioranza degli episodi di FA sembra verificarsi durante i primi 3 giorni dopo l'intervento chirurgico, con una significativa riduzione del tasso di incidenza dopo il terzo giorno[26,27]. In seguito è stato dimostrato uno stretto legame tra cancro e FA anche al di fuori del contesto chirurgico postoperatorio, in quanto la FA è una comorbilità insita nella patologia neoplastica[28]. Uno studio condotto su 833 500 cartelle cliniche di 26 principali sistemi sanitari degli Stati Uniti ha mostrato che il rischio di FA, aggiustato per età, nei casi di tumore di nuova diagnosi è

© 2018 Il Pensiero Scientifico Editore
L.R. dichiara di aver ricevuto onorari per relazioni a congressi e lavori scientifici da Bayer, Boehringer Ingelheim e Daiichi-Sankyo.
N.M. dichiara nessun conflitto di interessi.
*Per la corrispondenza:*
**Prof. Nicola Maurea** S.C. Cardiologia, Istituto Nazionale Tumori, IRCCS Fondazione G. Pascale, Via Mariano Semmola, 80131 Napoli
e-mail: nicolamaurea@virgilio.it

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.255 Tue, 15 Jul 2025, 23:20:47



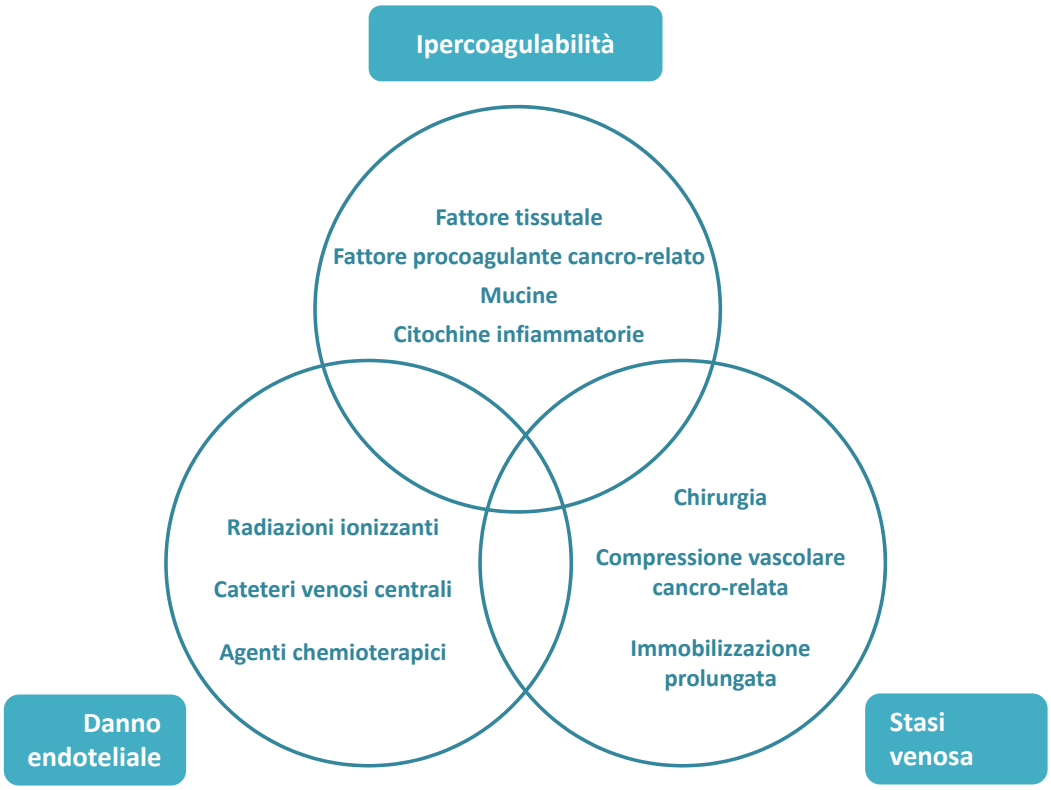


**Figura 1.** Fisiopatologia del tromboembolismo venoso associato a cancro.

**Tabella 1.** Agenti chemioterapici associati a tromboembolismo venoso.

| |
|---|
| Inibitori dell'angiogenesi |
| Lenalidomide<br>Talidomide<br>Pomalidomide |
| Inibitori dell'istone deacetilasi |
| Vorinostat |
| Agenti alchilanti |
| Cisplatino |
| Inibitori delle tirosinchinasi |
| Dabrafenib<br>Sunitinib<br>Pazopanib<br>Axitinib<br>Nilotinib<br>Erlotinib<br>Ponatinib<br>Ziv-aflibercept<br>Cabozantinib<br>Trametinib |
| Anticorpi monoclonali anti-VEGF |
| Bevacizumab |
| Inibitori di mTOR |
| Everolimus |

mTOR, mammalian target of rapamycin; VEGF, fattore di crescita endoteliale vascolare.

**Tabella 2.** Farmaci antitumorali che possono provocare fibrillazione atriale.

| |
|---|
| Agenti alchilanti (cisplatino, ciclofosfamide, ifosfamide, melfalan) |
| Antracicline |
| Antimetaboliti (capecitabina, 5-fluorouracile, gemcitabina) |
| Interleuchina-2 |
| Interferoni |
| Rituximab |
| Romidepsina |
| Inibitori delle tirosinchinasi (ponatinib, sorafenib, sunitinib, ibrutinib) |
| Inibitori della topoisomerasi II (amsacrina, etoposide) |
| Taxani |
| Alcaloidi della vinca |

4.4 volte più alto nel primo anno dalla diagnosi del cancro e maggiore del 22-30% dopo il primo anno[29].

Ad oggi si ritiene che l'infiammazione, componente critica del processo neoplastico, unitamente ad alterazioni del sistema nervoso autonomo, possa promuovere l'insorgenza di FA nei pazienti con cancro[30]. Lo stress ossidativo correlato all'infiammazione determina cambiamenti elettrici e anatomici, che predispongono e mantengono, anche mediante la fibrosi, la FA. In merito sono stati documentati elevati livelli di proteina C-reattiva e di neutrofili nei soggetti con cancro

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.255 Tue, 15 Jul 2025, 23:20:47



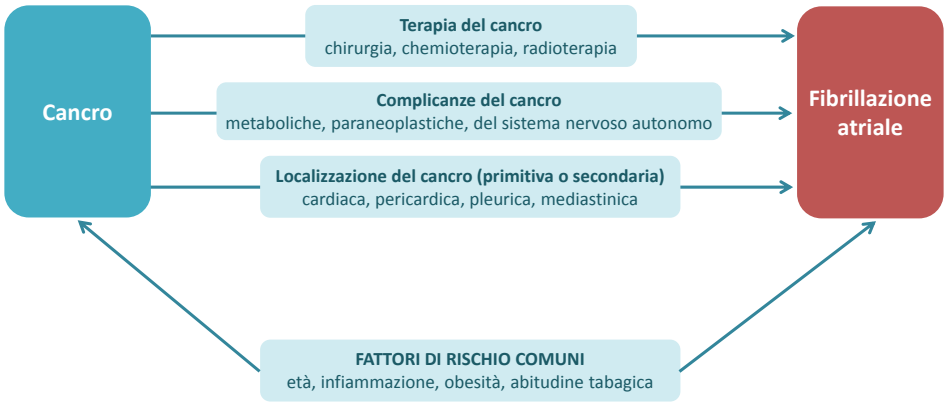


**Figura 2.** Fisiopatologia della fibrillazione atriale associata a cancro.

del colon o mammario e FA rispetto ai soggetti in ritmo sinusale[31]. La FA può conseguire a squilibri del sistema nervoso autonomo, sia per influenze del tono vagale sia per influenze del tono simpatico[32], e del sistema immunitario, attivato non solo contro gli antigeni tumorali, ma anche contro se stesso, a livello delle strutture atriali[33]. Infine varie comorbilità come il fumo, l'alcolismo, l'obesità e l'invecchiamento predispongono sia alla FA che al cancro.

Per quanto riguarda i trattamenti contro il cancro, sia la chemioterapia sia la radioterapia possono dare luogo ad insorgenza di FA. Una buona parte dei farmaci oncologici, alchilanti (cisplatino, ciclofosfamide), antracicline, antimetaboliti (5-fluorouracile, gemcitabina), taxani, inibitori della topoisomerasi II e delle tirosinchinasi sono cardiotossici, possono provocare la FA anche a causa dell'insufficienza cardiaca da disfunzione ventricolare sinistra, che comportano[34] (Tabella 2).

Un farmaco associato ad una notevole incidenza di FA è l'ibrutinib, usato nella leucemia linfatica cronica, la cui gestione è particolarmente difficile perché, oltre all'aumentato rischio di FA, comporta anche un aumento del rischio di sanguinamento[35,36]. Il danno miocardico secondario alla radioterapia è invece legato alla fibrosi, che si può sviluppare a livello degli atri, prevalentemente nei casi di tumore localizzato al torace, e che è substrato per la perpetuazione dell'aritmia[30] (Figura 2).

L'impatto prognostico della FA nei pazienti con cancro è simile a quello della popolazione generale, con un aumento di 2 volte del rischio di morte, di 3 volte del rischio di insufficienza cardiaca e di 5 volte del rischio di ictus cerebrale[37]. Anche la FA perioperatoria, nei pazienti affetti da neoplasia, è risultata predittore indipendente di mortalità, a lungo termine maggiore del 50%[38,39].

In conclusione, l'incidenza e le ripercussioni prognostiche di TEV e FA nei pazienti con cancro, nonché le implicazioni gestionali che ne conseguono, rendono necessaria la definizione di strategie terapeutiche ottimali per tali pazienti.

## BIBLIOGRAFIA

**1.** 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.
**2.** 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.
**3.** Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. Cancer 2007;110:2339-46.
**4.** Johnson MJ, Sproule MW, Paul J. The prevalence and associated variables of deep venous thrombosis in patients with advanced cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol) 1999;11:105-10.
**5.** Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 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). Eur Heart J 2016;37:2768-801.
**6.** Caine, Stonelake G, Lip P, Kehoe G. The hypercoagulable state of malignancy: Pathogenesis and current debate. Neoplasia 2002;4:465-73.
**7.** Kwaan H, Parmar S, Wang J. Pathogenesis of increased risk of thrombosis in cancer. Semin Thromb Hemost 2003;29:283-90.
**8.** Walsh J, Wheeler HR, Geczy CL. Modulation of tissue factor on human monocytes by cisplatin and adriamycin. Br J Haematol 1992;81:480-8.
**9.** Mannucci PM, Bettega D, Chantarangkul V, Tripodi A, Sacchini V, Veronesi U. Effect of tamoxifen on measurements of hemostasis in the woman. Arch Intern Med 1996;156:1806-10.
**10.** Maurea N, Coppola C, Piscopo G, et al. Pathophysiology of cardiotoxicity from target therapy and angiogenesis inhibitors. J Cardiovasc Med (Hagerstown) 2016;17 Suppl 1:e19-26.
**11.** Maurea N, Spallarossa P, Cadeddu C, et al. A recommended practical approach to the management of target therapy and angiogenesis inhibitors cardiotoxicity: an opinion paper of the working group on drug cardiotoxicity and cardioprotection, Italian Society of Cardiology. J Cardiovasc Med (Hagerstown) 2016;17 Suppl 1:e93-104.
**12.** Kröger K, Weiland D, Ose C, et al. Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients. Ann Oncol 2006;17:297-303.
**13.** Tocchetti CG, Gallucci G, Coppola C, et al. The emerging issue of cardiac dysfunction induced by antineoplastic

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.255 Tue, 15 Jul 2025, 23:20:47



angiogenesis inhibitors. Eur J Heart Fail 2013;15:482-9.

**14.** Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest 2016;149:315-52

**15.** Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. J Thromb Haemost 2007;5:632-4.

**16.** Sorensen HT, Mellemkjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. N Engl J Med 2000;343:1846-50.

**17.** Felicetti F, Fortunati N, Brignardello E. Cancer survivors: an expanding population with an increased cardiometabolic risk. Diabetes Res Clin Pract 2018 Feb 21. doi: 10.1016/j.diabres.2018.02.016 [Epub ahead of print].

**18.** Ning Y, Shen Q, Herrick K, et al. Cause of death in cancer survivors [abstract]. Cancer Res 2012;72:LB-339.

**19.** Iannaccone M, D'Ascenzo F, Vadalà P, et al. Prevalence and outcome of patients with cancer and acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a BleeMACS substudy. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 2017 Jun 1. doi:10.1177/2048872617706501 [Epub ahead of print].

**20.** Conen D, Wong JA, Sandhu RK, et al. Risk of malignant cancer among women with new-onset atrial fibrillation. JAMA Cardiol 2016;1:389-96.

**21.** Stougård J. Cardiac arrhythmias following pneumonectomy. Thorax 1969;24:568-72.

**22.** Onaitis M, D'Amico T, Zhao Y, O'Brien S, Harpole D. Risk factors for atrial fibrillation after lung cancer surgery: analysis of the Society of Thoracic Surgeons general thoracic surgery database. Ann Thorac Surg 2010;90:368-74.

**23.** Siu CW, Tung HM, Chu KW, Jim MH, Lau CP, Tse HF. Prevalence and predictors of new-onset atrial fibrillation after elective surgery for colorectal cancer. Pacing Clin Electrophysiol 2005;28 Suppl 1:S120-3.

**24.** Ojima T, Iwahashi M, Nakamori M, et al. Atrial fibrillation after esophageal cancer surgery: an analysis of 207 consecutive patients. Surg Today 2014;44:839-47.

**25.** Farmakis D, Parissis J, Filippatos G. Insights into onco-cardiology: atrial fibrillation in cancer. J Am Coll Cardiol 2014;63:945-53.

**26.** Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, et al. Increased perioperative N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels predict atrial fibrillation after thoracic surgery for lung cancer. Circulation 2007;115:1339-44.

**27.** Saliba W, Rennert HS, Gronich N, Gruber SB, Rennert G. Association of atrial fibrillation and cancer: analysis from two large population-based case-control studies. PLoS One 2018;13:e0190324.

**28.** Guzzetti S, Costantino G, Vernocchi A, Sada S, Fundarò C. First diagnosis of colorectal or breast cancer and prevalence of atrial fibrillation. Intern Emerg Med 2008;3:227-31.

**29.** Kim CH, Al-Kindi SG, Oliveira GH. Atrial Fibrillation and cancer - validation in the real world. JAMA Cardiol 2017;2:343-4.

**30.** Mery B, Guichard JB, Guy JB, et al. Atrial fibrillation in cancer patients: hindsight, insight and foresight. Int J Cardiol 2017;240:196-202.

**31.** Erlinger T, Platz E, Rifai N, Helzlsouer K. C-reactive protein and the risk of incident colorectal cancer. JAMA 2004;291:585-90.

**32.** Chen PS, Tan AY. Autonomic nerve activity and atrial fibrillation. Heart Rhythm 2007;4(3 Suppl):S61-4.

**33.** Darnell RB. Onconeural antigens and the paraneoplastic neurologic disorders: at the intersection of cancer, immunity, and the brain. Proc Natl Acad Sci USA 1196;93:4529-36.

**34.** Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. Eur Heart J 2013;34:1102-11.

**35.** Thompson PA, Lévy V, Tam CS, et al. Atrial fibrillation in CLL patients treated with ibrutinib. An international retrospective study. Br J Haematol 2016;175:462-6.

**36.** Yun S, Vincelette ND, Acharya U, Abraham I. Risk of atrial fibrillation and bleeding diathesis associated with ibrutinib treatment: a systematic review and pooled analysis of four randomized controlled trials. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2017;17:31-7.

**37.** 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.

**38.** Imperatori A, Mariscalco G, Riganti G, Rotolo N, Conti V, Dominioni L. Atrial fibrillation after pulmonary lobectomy for lung cancer affects long-term survival in a prospective single-center study. J Cardiothorac Surg 2012;7:4

**39.** Chin JH, Moon YJ, Jo JY, et al. Association between postoperatively developed atrial fibrillation and long-term mortality after esophagectomy in esophageal cancer patients: an observational study. PLoS One 2016;11:e0154931.