

BÖLÜM 26



Kanser Hastasında Atriyal Fibrilasyon

Burçin ÇAKAN DEMİREL¹

GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar(KVH) ve kanser arasındaki yakın ilişki nedeniyle kardiyolojik son yıllarda önemi artarak karşımıza çıkmaktadır(1). Kardiyolojik multidisipliner olarak yürütülmesi gereken bir alandır.Bu alanda kardiyolog, radyasyon onkoloğu, tıbbi onkolog, hematolog birlikte çalışmalıdır.

Kanser dışı mortalitenin tüm dünyada en sık nedenini KVH'lar (%11.3) oluşturmaktadır(2). Atriyal fibrilasyon (AF) en sık görülen kardiyak aritmidir ve artmış kalp yetmezliği, felç, anti-koagülasyona bağlı kanama ve mortalite riski ile ilişkilidir (3). AF prevalansı yaş ile birlikte artar (4). ATRIA çalışmasında, Amerika Birleşik Devletleri'nde 1996 ve 1997'de 2,3 milyon yetişkinin AF'si olduğu ve bunun 2050 yılına kadar 5,6 milyona çıkacağı ve yüzde 50'den fazlasının 80 yaşın üzerinde olduğu tahmin edilmiştir (5). Kanser ve AF komorbidite açısından paydası bir olabilecek pek çok ortak noktaya sahiptir. AF riski yaşla birlikte artmasının yanı sıra, kanserli hastalarda da kanser olmayan hastalara göre daha yüksek olabilir ve kanser has-

talarında yeni başlayan AF daha ileri bir kanser evresini yansıtabilir ve daha kötü bir prognozun belirtisi olabilir (6).

Kanser hastalarında aritmiler kanser tanısından öncede bulunabileceği gibi,kanser hastalarında görülen AF'nin pek çok sebebi olabilir. Primer tümörüne bağlı gelişebileceği gibi hastanın aldığı kemoterapi, immunoterapi, hedefe yönelik tedavi ve radyoterapiye sekonder yani tedaviye ikincil olarak da ortaya çıkabilir(7,8,9,10).

Kanser hastasının kardiyovasküler toksisite riski yüksek olduğundan dolayı hastanın tedavi öncesinde mutlaka ayrıntılı değerlendirilmesi önemlidir. Kanser hastasının AF yönünden doğru değerlendirilip takip ve tedavi planının buna bağlı olarak yapılması;kanser ve KVH ile ilişkili morbidite ve mortalitesi açısından önem taşımaktadır. Hastaların tüm kardiyak riskler yönünden ayrıntılı olarak değerlendirilmesi gelişebilecek komplikasyon riskini aza indirmek,-hastanın tedavi devamlılığı açısından da önem arz etmektedir.

¹ Uzm. Dr., Pamukkale Üniversitesi Tıbbi Onkoloji BD., burcin.cakandemirel@gmail.com

Kanser Hastasında Atriyal Fibrilasyonda Antikoagülasyon Tedavisinin Yönetimini Etkileyen Diğer Faktörler

Kanser hastasında trombositopeni hem hastalığına ikincil, hem de verilen tedaviye ikincil görülebilir. Her ikisi durumla da ilişkili olarak çeşitli mekanizmalar mevcuttur. Kanserle ilgili (örneğin trombosit sentezinde azalma ile kemik iliği replasmanı, splenomegali nedeniyle dalak sekestrasyonu ve immün aracılı trombosit yıkımı) ve tedaviyle ilgili (yani kemoterapi ve radyoterapi) trombositopeniye neden olabilir(67). AF'li hastalarda trombositopeni, artan mortalite riski ile ilişkilidir(68). Trombosit sayısı $50 \times 10^9/L$ 'nin altına düştüğünde genellikle antikoagülasyon için bir kontrendikasyon olarak kabul edilir(69). Bu hastalarda, risk-fayda oranı belirsizdir ve bireysel trombotik ve kanama riski göz önünde bulundurularak tedavi dengelenmelidir. NOAK'ların randomize klinik çalışmaları, atriyal fibrilasyonu ve kanseri olan hastalarda vitamin K antagonistlerine kıyasla benzer bir güvenlik ve etkinlik gösterse de, trombosit sayısı $<100 \times 10^9/L$ olan hastalar çalışmalardan çıkarılmıştır(70).

SONUÇ

Kanser hastasında AF tedavisi kanser olmayan hastalardaki tedavi protokolleri ile aynıdır. Burada kanserli hastanın ek komorbideteleri, kullandığı ilaçlar ve kan tablosunda kanser hastalığından kaynaklanabilecek hızlı değişiklikler nedeni ile dengede bir tedavi planı yapmak ve yönetmek zordur. Primer kanser tedavisi ile AF'de sinüs ritmine döndürebilecek ve emboliden koruyucu ajanlarla yapılacak tedavide ilaç-ilaç etkileşimi de çok hassas bir konudur. Hastayı hem emboliden, hem kanamadan korumak için ayrıntılı bir tedavi planı oluşturmak öncelikli hedef olmalıdır. Kanser tanılı AF hastalarının tedavisi kardiyolog, onkolog ortak bir algoritma oluşturmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Herrmann J. From trends to transformation: where cardio-oncology is to make a difference. *Eur Heart J*. 2019;40(48):3898-3900. doi:10.1093/eurheartj/ehz781
- 2- Sturgeon KM, Deng L, Bluethmann SM, et al. A population-based study of cardiovascular disease mortality risk in US cancer patients. *Eur Heart J*. 2019;40(48):3889-3897. doi:10.1093/eurheartj/ehz766
- 3- Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol*. 2014;6:213-220. Published 2014 Jun 16. doi:10.2147/CLEPS47385
- 4- Chugh SS, Blackshear JL, Shen WK, Hammill SC, Gersh BJ. Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(2):371-378. doi:10.1016/s0735-1097(00)01107-4
- 5- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285(18):2370-2375. doi:10.1001/jama.285.18.2370
- 6- 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(2):368-374. doi:10.1016/j.athoracsur.2010.03.100
- 7- Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008;1(1):62-73. doi:10.1161/CIRCEP.107.754564
- 8- Chen PS, Chen LS, Fishbein MC, Lin SF, Nattel S. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy. *Circ Res*. 2014;114(9):1500-1515. doi:10.1161/CIRCRESA-HA.114.303772
- 9- White RL Jr, Schwartztruber DJ, Guleria A, et al. Cardiopulmonary toxicity of treatment with high dose interleukin-2 in 199 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell carcinoma. *Cancer*. 1994;74(12):3212-3222. doi:10.1002/1097-0142(19941215)74:12<3212::aid-cncr2820741221>3.0.co;2-i
- 10- Adams MJ, Lipsitz SR, Colan SD, et al. Cardiovascular status in long-term survivors of Hodgkin's disease treated with chest radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2004;22(15):3139-3148. doi:10.1200/JCO.2004.09.109
- 11- 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
- 12- Hu YF, Liu CJ, Chang PM, et al. Incident thromboembolism and heart failure associated with new-onset atrial fibrillation in cancer patients. *Int J Cardiol*. 2013;165(2):355-357. doi:10.1016/j.ij-

- card.2012.08.036
- 13- Conen D, Wong JA, Sandhu RK, et al. Risk of Malignant Cancer Among Women With New-Onset Atrial Fibrillation. *JAMA Cardiol.* 2016;1(4):389-396. doi:10.1001/jamacardio.2016.0280
 - 14- Jakobsen CB, Lamberts M, Carlson N, et al. Incidence of atrial fibrillation in different major cancer subtypes: a Nationwide population-based 12 year follow up study. *BMC Cancer.* 2019;19(1):1105. Published 2019 Nov 14. doi:10.1186/s12885-019-6314-9
 - 15- Guzzetti S, Costantino G, Sada S, Fundarò C. Colorectal cancer and atrial fibrillation: a case-control study. *Am J Med.* 2002;112(7):587-588. doi:10.1016/s0002-9343(02)01029-x
 - 16- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144(5):646-674. doi:10.1016/j.cell.2011.02.013
 - 17- Heikkilä K, Ebrahim S, Lawlor DA. A systematic review of the association between circulating concentrations of C reactive protein and cancer. *J Epidemiol Community Health.* 2007;61(9):824-833. doi:10.1136/jech.2006.051292
 - 18- Tsilidis KK, Branchini C, Guallar E, Helzlsouer KJ, Erlinger TP, Platz EA. C-reactive protein and colorectal cancer risk: a systematic review of prospective studies. *Int J Cancer.* 2008;123(5):1133-1140. doi:10.1002/ijc.23606
 - 19- Adamsson Eryd S, Smith JG, Melander O, Hedblad B, Engström G. Inflammation-sensitive proteins and risk of atrial fibrillation: a population-based cohort study. *Eur J Epidemiol.* 2011;26(6):449-455. doi:10.1007/s10654-011-9565-6
 - 20- Yang H, Liu H, Chen Y, et al. Neoadjuvant Chemoradiotherapy Followed by Surgery Versus Surgery Alone for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus (NEOCRTEC5010): A Phase III Multicenter, Randomized, Open-Label Clinical Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(27):2796-2803. doi:10.1200/JCO.2018.79.1483
 - 21- Kim YM, Guzik TJ, Zhang YH, et al. A myocardial Nox2 containing NAD(P)H oxidase contributes to oxidative stress in human atrial fibrillation. *Circ Res.* 2005;97(7):629-636. doi:10.1161/01.RES.0000183735.09871.61
 - 22- Viskin S, Golovner M, Malov N, et al. Circadian variation of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. Data from almost 10 000 episodes. *Eur Heart J.* 1999;20(19):1429-1434. doi:10.1053/euhj.1999.1632
 - 23- Farmakis D, Parissis J, Filippatos G. Insights into onco-cardiology: atrial fibrillation in cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(10):945-953. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.026
 - 24- Gorrini C, Harris IS, Mak TW. Modulation of oxidative stress as an anticancer strategy. *Nat Rev Drug Discov.* 2013;12(12):931-947. doi:10.1038/nrd4002
 - 25- Moloney JN, Cotter TG. ROS signalling in the biology of cancer. *Semin Cell Dev Biol.* 2018;80:50-64. doi:10.1016/j.semcdb.2017.05.023
 - 26- Rudolph V, Andrié RP, Rudolph TK, et al. Myeloperoxidase acts as a profibrotic mediator of atrial fibrillation. *Nat Med.* 2010;16(4):470-474. doi:10.1038/nm.2124
 - 27- Pastori D, Carnevale R, Pignatelli P. Is there a clinical role for oxidative stress biomarkers in atherosclerotic diseases?. *Intern Emerg Med.* 2014;9(2):123-131. doi:10.1007/s11739-013-0999-6
 - 28- Reynen K. Frequency of primary tumors of the heart. *Am J Cardiol.* 1996;77(1):107. doi:10.1016/s0002-9149(97)89149-7
 - 29- Lam KY, Dickens P, Chan AC. Tumors of the heart. A 20-year experience with a review of 12,485 consecutive autopsies. *Arch Pathol Lab Med.* 1993;117(10):1027-1031.
 - 30- Silvestri F, Bussani R, Pavletic N, Mannone T. Metastases of the heart and pericardium. *G Ital Cardiol.* 1997;27(12):1252-1255.
 - 31- Longo R, Mocini D, Santini M, et al. Unusual sites of metastatic malignancy: case 1. Cardiac metastasis in hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol.* 2004;22(24):5012-5014. doi:10.1200/JCO.2004.10.198
 - 32- Ahmed N, Carlos MM, Moshe G, Yitzhak R. Association Between Left Atrial Compression And Atrial Fibrillation: A Case Presentation And A Short Review Of Literature. *J Atr Fibrillation.* 2016;9(2):1458. Published 2016 Aug 31. doi:10.4022/jafib.1458
 - 33- Cochenec F, Seguin A, Riquet M, Fabiani JN. Intracardiac renal cell carcinoma metastasis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;34(3):697-699. doi:10.1016/j.ejcts.2008.05.040
 - 34- Nojiri T, Maeda H, Takeuchi Y, et al. Predictive value of preoperative tissue Doppler echocardiographic analysis for postoperative atrial fibrillation after pulmonary resection for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;140(4):764-768. doi:10.1016/j.jtcvs.2009.11.073
 - 35- Albini A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan DM. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(1):14-25. doi:10.1093/jnci/djp440
 - 36- van der Hooft CS, Heeringa J, van Herpen G, Kors JA, Kingma JH, Stricker BH. Drug-induced atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(11):2117-2124. doi:10.1016/j.jacc.2004.08.053
 - 37- van der Hooft CS, Heeringa J, Brusselle GG, et al. Corticosteroids and the risk of atrial fibrillation. *Arch Intern Med.* 2006;166(9):1016-1020. doi:10.1001/archinte.166.9.1016
 - 38- Mazur M, Wang F, Hodge DO, et al. Burden of Cardiac Arrhythmias in Patients With Anthracycline-Related Cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol.* 2017;3(2):139-150. doi:10.1016/j.jacep.2016.08.009
 - 39- Zingler VC, Nabauer M, Jahn K, et al. Assessment of potential cardiotoxic side effects of mitoxantrone in patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol.* 2005;54(1):28-33. doi:10.1159/000087242
 - 40- Kamineni P, Prakasa K, Hasan SP, Akula R, Dawkins F. Cardiotoxicities of paclitaxel in African Americans. *J Natl Med Assoc.* 2003;95(10):977-981.
 - 41- Lombardi D, Crivellari D, Scuderi C, et al. Long-

- term, weekly one-hour infusion of paclitaxel in patients with metastatic breast cancer: a phase II monoinstitutional study. *Tumori*. 2004;90(3):285-288. doi:10.1177/030089160409000304
- 42- Wang SY, Long JB, Hurria A, et al. Cardiovascular events, early discontinuation of trastuzumab, and their impact on survival. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;146(2):411-419. doi:10.1007/s10549-014-3029-0
- 43- Petrini I, Lencioni M, Ricasoli M, et al. Phase II trial of sorafenib in combination with 5-fluorouracil infusion in advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012;69(3):773-780. doi:10.1007/s00280-011-1753-2
- 44- Herrmann J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(8):474-502. doi:10.1038/s41569-020-0348-1
- 45- Chuang SY, Hsu PF, Lin FJ, et al. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and atrial fibrillation among a middle-aged population: a nationwide population-based cohort. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(6):1290-1300. doi:10.1111/bcp.13558
- 46- Lee CW, Muo CH, Liang JA, Lin MC, Kao CH. Atrial Fibrillation is Associated With Morphine Treatment in Female Breast Cancer Patients: A Retrospective Population-Based Time-Dependent Cohort Study [published correction appears in *Medicine (Baltimore)*. 2016 May 13;95(19):e00c3]. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(11):e3102. doi:10.1097/MD.00000000000003102
- 47- Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007;356(18):1809-1822. doi:10.1056/NEJMoa067312
- 48- Adams MJ, Lipsitz SR, Colan SD, et al. Cardiovascular status in long-term survivors of Hodgkin's disease treated with chest radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2004;22(15):3139-3148. doi:10.1200/JCO.2004.09.109
- 49- 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 J Heart Fail*. 2017;19(1):9-42. doi:10.1002/ehfj.654
- 50- Mery B, Guichard JB, Guy JB, et al. Atrial fibrillation in cancer patients: Hindsight, insight and foresight. *Int J Cardiol*. 2017;240:196-202. doi:10.1016/j.ijcard.2017.03.132
- 51- Yang H, Liu H, Chen Y, et al. Neoadjuvant Chemoradiotherapy Followed by Surgery Versus Surgery Alone for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus (NEOCRTEC5010): A Phase III Multicenter, Randomized, Open-Label Clinical Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(27):2796-2803. doi:10.1200/JCO.2018.79.1483
- 52- Hung YP, Hu YW, Liu CJ, et al. Risk and predictors of subsequent cancers of patients with newly-diagnosed atrial fibrillation - A nationwide population-based study. *Int J Cardiol*. 2019;296:81-86. doi:10.1016/j.ijcard.2019.08.021
- 53- Kim K, Lee YJ, Kim TH, et al. Effect of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Patients with Newly Diagnosed Cancer. *Korean Circ J*. 2018;48(5):406-417. doi:10.4070/kcj.2017.0328
- 54- Chen PC, Muo CH, Lee YT, Yu YH, Sung FC. Lung cancer and incidence of stroke: a population-based cohort study. *Stroke*. 2011;42(11):3034-3039. doi:10.1161/STROKEAHA.111.615534
- 55- Cestari DM, Weine DM, Panageas KS, Segal AZ, DeAngelis LM. Stroke in patients with cancer: incidence and etiology. *Neurology*. 2004;62(11):2025-2030. doi:10.1212/01.wnl.0000129912.56486.2b
- 56- Schwarzbach CJ, Schaefer A, Ebert A, et al. Stroke and cancer: the importance of cancer-associated hypercoagulation as a possible stroke etiology. *Stroke*. 2012;43(11):3029-3034. doi:10.1161/STROKEAHA.112.658625
- 57- Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001;285(22):2864-2870. doi:10.1001/jama.285.22.2864
- 58- D'Souza M, Carlson N, Fosbøl E, et al. CHA₂DS₂-VASc score and risk of thromboembolism and bleeding in patients with atrial fibrillation and recent cancer. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25(6):651-658. doi:10.1177/2047487318759858
- 59- Vedovati MC, Giustozzi M, Verdecchia P, et al. Patients with cancer and atrial fibrillation treated with doacs: A prospective cohort study. *Int J Cardiol*. 2018;269:152-157. doi:10.1016/j.ijcard.2018.07.138
- 60- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093-1100. doi:10.1378/chest.10-0134
- 61- 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(12):1440-1448.e1. doi:10.1016/j.amjmed.2017.06.026
- 62- Melloni C, Shrader P, Carver J, et al. 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(3):192-197. doi:10.1093/ehjqcco/qcx004
- 63- Chen ST, Hellkamp AS, Becker RC, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and a history of cancer: observations from ROCKET AF. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2019;5(2):145-152. doi:10.1093/ehjqcco/qcy040
- 64- Fanola CL, Ruff CT, Murphy SA, et al. Efficacy and Safety of Edoxaban in Patients With Active Malignancy and Atrial Fibrillation: Analysis of the ENGAGE AF - TIMI 48 Trial. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(16):e008987.

doi:10.1161/JAHA.118.008987

- 65- Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, 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(16):1330-1393. doi:10.1093/eurheartj/ehy136
- 66- Short NJ, Connors JM. New oral anticoagulants and the cancer patient. *Oncologist*. 2014;19(1):82-93. doi:10.1634/theoncologist.2013-0239
- 67- Liebman HA. Thrombocytopenia in cancer patients. *Thromb Res*. 2014;133 Suppl 2:S63-S69. doi:10.1016/S0049-3848(14)50011-4
- 68- Pastori D, Antonucci E, Violi F, et al. Thrombocytopenia and Mortality Risk in Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis From the START Registry. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(21):e012596. doi:10.1161/JAHA.119.012596
- 69- Leader A, Ten Cate H, Spectre G, Beckers EAM, Falanga A. Antithrombotic medication in cancer-associated thrombocytopenia: Current evidence and knowledge gaps. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;132:76-88. doi:10.1016/j.critrevonc.2018.09.014
- 70- Shah S, Norby FL, Datta YH, et al. Comparative effectiveness of direct oral anticoagulants and warfarin in patients with cancer and atrial fibrillation. *Blood Adv*. 2018;2(3):200-209. doi:10.1182/bloodadvances.2017010694