

**ПРЕДСЪРДНО МЪЖДЕНЕ
ПРИ ПАЦИЕНТИ С НЕОПЛАСТИЧНИ
ЗАБОЛЯВАНИЯ****Антония Кишева, Лиляна Мирчева***II Клиника по кардиология,
УМБАЛ "Света Марина" – Варна,
Медицински университет – Варна***ATRIAL FIBRILLATION
IN CANCER PATIENTS****Antoniya Kisheva, Lilyana Mircheva***Second Cardiology Clinic,
St. Marina University Hospital, Varna,
Medical University of Varna***РЕЗЮМЕ**

Сърдечните аритмии са чест проблем при пациентите с карцином, могат да повлияят качеството на живот и да усложнят лечението на неопластичното заболяване. Скорешни проучвания показват, че новопоявилото се предсърдно мъждене (ПМ) е значим рисков фактор за последваща диагноза на карцином. ПМ се среща по-често при пациенти с малигнени заболявания, особено при тези, които са подложени на операция. Нашите данни показват, че 6% от пациентите, хоспитализирани по повод пристъпно или персистиращо ПМ, са с карцином. ПМ при пациентите с неопластични заболявания може да бъде придружаващо заболяване, последица от основното заболяване или усложнение на терапията. Карциномът е протромботично състояние, не е включен в скалите за оценка на риска и някои от химиотерапевтичните действия протромботично. В същото време някои от малигнените заболявания са свързани с повишен риск от хеморагия. Няма специфични препоръки за лечение на ПМ при карциномно болни. Спазват се някои от общите препоръки, заложили в настоящите ръководства, като се имат предвид и наличните данни при карциномно болни, но е необходим индивидуализиран подход от мултидисциплинарен екип.

Ключови думи: предсърдно мъждене, карцином

Предсърдното мъждене (ПМ) е най-честата причина за хоспитализация по повод аритмия. То засяга 1,5-2% от общата популация, зачестява с възрастта и достига честота 20% при лица над 85г. ПМ повлиява качеството на живот. Свързано е с 5 пъти по-висок риск от инсулт и е причина за 20% от всички инсулти. Наблюдава се повишен риск за развитие на сърдечна недостатъчност, по-чести хоспитализации и смъртност (1-3). Сърдечните аритмии са чест проблем при пациентите с карцином. Те могат да влошат общото състояние и да усложнят лечението на неопластичното заболяване. Епидемиологични данни от проучвания при пациенти, оперирани за карцином, показват по-висока честота на ПМ. Скорешни проучвания показват, че новопоявилото се ПМ е значим рисков фактор за последваща диагноза на карцином

ABSTRACT

Cardiac arrhythmias are a common problem facing cancer patients and, when present, can affect quality of life and complicate the treatment of their malignancies. Recent study shows that new-onset atrial fibrillation (AF) is a significant risk factor for the subsequent diagnosis of incident cancer. AF has been found to occur with an increased frequency in patients with malignancies, particularly in those undergoing cancer surgery. Our data shows that 6 % of the patients, hospitalized for paroxysmal or persistent AF are with cancer. AF in a cancer patient may be a comorbidity, may be a consequence of the cancer or a complication of cancer therapy. Cancer is a prothrombotic state, it is not incorporated in the risk prediction scores and some anticancer agents act prothrombotic. At the same time some malignancies are associated with increased risk of hemorrhagia. There are no specific guidelines for AF management in cancer patients. Treatment is based on general recommendations from current guidelines in noncancer patients and the existing evidence in cancer patients, but there is a need of an individualized approach from a multidisciplinary team.

Keywords: atrial fibrillation, cancer

Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia as a reason for hospitalization. It affects 1.5-2% of the general population, becomes more frequent with aging and is present in 20% of the individuals over 85 years old. AF influences the quality of life. It is associated with a 5 times higher risk of stroke and is a reason for 20% of all strokes. There is a higher risk for development of heart failure (HF), more frequent hospitalizations and higher mortality (1-3). Cardiac arrhythmias are often found in cancer patients. They can worsen the general condition and complicate the treatment of malignancies. Epidemiological data show that AF occurs with an increased frequency in patients, undergoing cancer surgery. Recent study shows that new-onset AF is a significant risk factor for the subsequent diagnosis of incident cancer (4,5). The development of AF may be induced directly from specific targeted therapies such as ibrutinib (6). The first published results, confirming the higher morbidity of AF are from a case-control study among veterans with colon cancer in 1994 (7). A registry study of

(4,5). Някои специфични таргетни терапии, като ибрутиниб, могат директно да предизвикат ПМ (6). Първите публикувани резултати, доказващи по-високата заболяемост от ПМ, са от проучване сред ветерани с рак на дебелото черво през 1994 г. (7). Анализ на датски регистър през 2014 г. сочи, че пациентите с ПМ са имали 2,5% (95% CI, 2,4%-2,5%) абсолютен риск от рак в първите три месеца след диагнозата, като рискът е останал висок 24 месеца след диагнозата (8). Connen и сътр. в Women's Health study (34 691 участници) намират, че честотата на карцинома е сигнификантно по-висока сред жените с ПМ в сравнение с тези без ПМ – 3 пъти по-висок риск в първите 3 месеца от диагнозата на ПМ и все още висок след 1 година (HR 1,42) (9). Нашите данни показват, че 6% от 465 хоспитализирани пациенти в рамките на 1 година по повод пристъпно или персистиращо ПМ са с доказан карцином.

ПМ при пациентите с неопластични заболявания може да бъде придружаващо заболяване, последица от основното заболяване или усложнение на терапията. Налице са общи предразполагащи фактори като напреднала възраст, затлъстяване, диселектролитемия и хипоксия (10). Туморът може да инвазира миокарда по съседство или чрез метастази. Важна роля за развитието на ПМ играят възпалението и неврохормоналните промени, съпътстващи малигнените заболявания (11,12).

Установени са някои предиктори на постоперативното ПМ при пациенти с неопластични заболявания. Повишените нива на NT-proBNP 24 часа преди или 1 час след операция са свързани със значимо по-висок риск от ПМ (64% срещу 5%; $p < 0,001$) (13). Стойности на NT-proBNP над 182 ng/ml или BNP над 30 pg/ml се смятат за предсказващи. Nojiri T и сътр. доказват при оперирани за белодробен карцином, че съотношение между ранната трансмитрална скорост и тъканната ранна скорост на митралния анулус над 8 има 90% чувствителност и 73% специфичност за предикция на постоперативно ПМ (14). Влияние оказват също напредналата възраст, мъжкият пол, по-дългото оперативно време, напредналият стадий на карцинома, наличието на оперативни усложнения, необходимостта от постоперативна хемотрансфузия, анамнезата за хипертония и преоперативно пароксизмално ПМ.

Няма специфични препоръки за пациенти с карцином и ПМ. Farmakis и сътр. предлагат алгоритъм за скрининг и лечение, базиран на препоръките за ПМ в общата популация и наличните данни от проучвания сред пациенти с малигнени заболява-

all Danish patients in 2014 shows that patients with AF had a 2.5% (95% CI, 2.4%-2.5%) absolute risk of cancer diagnosis in the first 3 months after diagnosis of AF, which remained higher 24 months after the diagnosis (8). Connen et al., in Women's Health study (N=34 691), found that the incidence of cancer was significantly higher in women with AF in comparison to women without AF – the risk of cancer was 3 times greater within 3 months of AF diagnosis but still elevated beyond 1 year (HR 1.42) (9). Our data show that 6% of the patients, hospitalized for paroxysmal or persistent AF are with cancer.

AF in cancer patient may be a comorbidity, a consequence of the cancer or complication of cancer therapy. Cancer and AF share some common predisposing factors such as age, obesity, dyselectrolytemia and hypoxia (10). The tumor may invade directly the myocardium or by metastasis. Inflammation and neurohormonal changes, accompanying cancer, play an important role for the AF onset (11,12).

Some of the predictors for post-operative AF in cancer patients are determined. High levels of NT-proBNP 24 hours before and 1 hour after the operation are associated with significantly greater risk for AF (64% versus 5%; $p < 0.001$) (13). Cut-off postoperative values of NT-proBNP of 182 ng/L or BNP over 30 pg/mL are predictive. Nojiri et al. found in patients operated for lung cancer that the ratio between the early transmitral velocity and the tissue early velocity of mitral annulus > 8 has 90% sensitivity and 73% specificity for prediction of postoperative AF (14). Other important factors are advanced age, male sex, long duration of surgery, advanced cancer stage, occurrence of surgical complications, need for postoperative blood transfusions, history of hypertension and pre-operative paroxysmal AF. There are no specific guidelines for management of AF in cancer patients. Farmakis et al. suggest an algorithm for screening and treatment, based on guidelines in the general population and the available data in patients with malignancies (5). It is recommended to perform an ECG as a screening for AF at the time of the diagnosis of cancer, perioperative, before the chemotherapy and in case of history for heart fluttering, racing or irregular pulse.

Treatment of AF in cancer patients is difficult. Prescription of anticoagulants should be done after assessment of the risk profile. The evaluation of thromboembolic risks starts with CHA2DS2-Vasc score. There is evidence that cancer is a prothrombotic state, although it is not incorporated in this risk prediction model. Some cancers (pancreatic, ovarian, lung and primary hepatic) and some anticancer agents (cisplatin, gemcitabine, 5-fluorouracil, erythropoietin,

ния (5). Препоръчва се провеждане на ЕКГ като скрининг за ПМ при диагностицирането на карцином, периперативно, преди и след химиотерапия, както и при наличие на симптоми – сърцебиене, прескачане или чувство за неравномерен пулс. Лечението на ПМ при тези пациенти е трудно. Предписването на антикоагулант става след определяне на рисковия профил. Оценката на тромбоемболичния риск започва с CH₂DS₂Vasc. Има доказателства, че карциномът е протромботично състояние, въпреки че не е включен в тази скала. Някои локализации на карцинома (панкреас, яйчник, бял дроб, първичен чернодробен), както и някои химиотерапевтици (цисплатин, гемцитобин, 5-флуороурацил, еритропоетин, гранулоцит колонистимулиращи фактори) са свързани с по-висок риск от тромбоза (15). При изчисляване на хеморагичния риск може да се използва HAS-BLED скалата. С по-висок риск от хеморагия са интракраниалните тумори, хематологичните неоплазми с дефекти в коагулацията и метастатичната чернодробна болест. Наличието на съпътстваща терапия и метаболитни нарушения обуславят риск от непредвидим отговор на лечението с антикоагуланти. Терапията с витамин К антагонисти по повод дълбока венозна тромбоза води до 6-кратно по-висок риск от хеморагия в сравнение с болни без карцином (16,17). Очакват се данни за приложението на новите антикоагуланти при пациенти с карцином. Възстановяването и поддържането на синусов ритъм изглежда препоръчително с оглед намаляване на използването на антикоагуланти. Има данни, че амиодарон е ефикасен за кардиоверзио при пациенти, оперирани за рак на белия дроб (18). При болни с метастатична болест лечението е насочено главно за контрол на сърдечната честота. Трябва да се има предвид и рискът от проаритмии. Медикаментите от клас III, като амиодарон, са свързани с удължаване на QT интервала. Подобен ефект имат и някои химиотерапевтици като арсенов триоксид, ангиогенни инхибитори и ондансетрон. Няма достатъчно данни за ефекта от радиочестотната катетърна аблация при карциномно болни. Не са провеждани изследвания за ефекта от затваряне на левопредсърдното ухо при тази популация. Връзката между ПМ и злокачествено заболяване не е добре дефинирана. Спазват се някои от общите препоръки, заложили в настоящите ръководства, като се имат предвид и наличните данни при карциномно болни, но е необходим индивидуализиран подход от мултидисциплинарен екип.

granulocyte colony-stimulating factors) are associated with higher thrombotic risk (15). For evaluation of hemorrhagic risk the HAS-BLED score may be used. Intracranial tumors, hematologic neoplasms with coagulation defects and metastatic liver diseases carry greater hemorrhagic risk. The presence of concomitant medication and metabolic disorders determines the risk of unpredicted answer to the treatment with anticoagulants. Treatment with vitamin K antagonists for deep venous thrombosis leads to a 6 times higher risk of bleeding in comparison to non-cancer patients (16,17). Additional data for the administration of novel anticoagulants in cancer patients are expected. Sinus rhythm restoration and maintenance is recommended because it will reduce the usage of anticoagulants. Data show that amiodarone is effective for cardioversion after lung cancer surgery (18). In metastatic disease and AF rate control is considered. There is a risk of proarrhythmia. Drugs from class III as amiodarone may prolong the QT interval. Some chemotherapeutics such as arsenic trioxide, angiogenic inhibitors and ondansetron have similar effects. The data about the effect of radiofrequency catheter ablation in cancer patients are sparse. The results of left atrial appendix closure are not well studied in this population.

The association between AF and cancer is not well determined. Treatment is based on general recommendations from current guidelines in noncancer patients and the existing evidence in cancer patients, but there is a need of an individualized approach from multidisciplinary team.

Address for correspondence:

Antoniya Kischeva
Faculty of Medicine
Medical University of Varna
55 Marin Drinov St
9002 Varna
e-mail: tony.kischeva@gmail.com

Адрес за кореспонденция:

гл. ас. д-р Антония Кишева, д.м.
Първа катедра по вътрешни болести
УС „Кардиология“
Медицински университет – Варна
ул. „Марин Дринов“ 55
e-mail: tony.kischeva@gmail.com

REFERENCES

1. Camm AJ, Kirchof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010; 31(19):2369-2429.
2. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012; 33(21):2719–2747.
3. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*, 2016; 37(38):2893–2962, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>
4. Rahman F, Ko D, Benjamin E. Association of Atrial Fibrillation and Cancer, *JAMA Cardiol*, 2016; 1(4): 384-386, doi:10.1001/jamacardio.2016.0280
5. Farmakis D, Parissis J, Filippatos G. Atrial Fibrillation in Cancer, *JACC*, Vol. 63, No. 10, 2014
6. Asnani A, Manning A, Mansour M, Ruskin J et al. Management of atrial fibrillation in patients taking targeted cancer therapies. *Cardio-Oncology*, 2017; 3:2
7. Müller AD, Sonnenberg A, Wasserman IH. Diseases preceding colon cancer. A case-control study among veterans. *Dig Dis Sci*. 1994;39(11):2480-2484
8. Ostenfeld EB, Erichsen R, Pedersen L, Farakas DK, Weiss NS, Sørensen HT. Atrial fibrillation as a marker of occult cancer. *PLoS One*. 2014;9(8):e102861
9. Conen D, Wong JA, Sandhu RK, et al. Risk of malignant cancer among women with new-onset atrial fibrillation, *JAMA Cardiol*. 2016; 1(4):389-96 doi:10.1001/jamacardio.2016.0280
10. Velagapudi P, Turagam MK, Kocheril AG. Atrial fibrillation in cancer patients: an underrecognized condition. *South Med J* 2011;104:667–8
11. Guzzetti S, Costantino G, Fundarò C. Systemic inflammation, atrial fibrillation, and cancer. *Circulation* 2002;106:e40.
12. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias. *Circulation* 2001;104: 2886–91
13. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, et al. Increased postoperative N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels predict atrial fibrillation after thoracic surgery for lung cancer. *Circulation* 2007;115:1339–44
14. 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;140:764–8
15. Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J* 2013;34:1102–11.
16. Lee AY. Deep vein thrombosis and cancer: survival, recurrence, and anticoagulant choices. *Dis Mon* 2005;51:150–7
17. Hutten BA, Prins MH, Gent M, Ginsberg J, Tijssen JGP, Büller HR. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2000;18:3078–83.
18. Riber LP, Christensen TD, Jensen HK, Hoejsgaard A, Pilegaard HK. Amiodarone significantly decreases atrial fibrillation in patients undergoing surgery for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2012; 94:339–44