

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

***EVALUAREA DISFUNȚIEI CARDIACE SUBCLINICE
INDUSE DE AGENȚII ANTITUMORALI***

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. CARMEN GINGHINĂ

Doctorand:

ANCA-MARIA POPARĂ-VOICA

București

2018

CUPRINS

Introducere	Error! Bookmark not defined.
I. PARTEA GENERALĂ	4
1. Epidemiologia toxicității cardiace induse de tratamentul oncologic	8
2. Date generale privind cardiotoxicitatea tratamentului chimioterapic.....	Error!
Bookmark not defined.	
2.1. Definiția cardiotoxicității/ CTRCD (Cancer Therapeutics-Related Cardiac Dysfunction)	Error! Bookmark not defined.
2.2. Tipuri de cardiotoxicitate/ CTRCD (Cancer Therapeutics-Related Cardiac Dysfunction)	Error! Bookmark not defined.
2.3. Depistarea precoce a cardiotoxicității/ CTRCD (Cancer Therapeutics-Related Cardiac Dysfunction)	Error! Bookmark not defined.
2.3.1. Metode diagnostice pentru depistarea cardiotoxicității/ CTRCD (Cancer Therapeutics-Related Cardiac Dysfunction)..	Error! Bookmark not defined.
2.4. Opțiuni terapeutice pentru prevenția și tratarea cardiotoxicității/ CTRCD (Cancer Therapeutics-Related Cardiac Dysfunction)	Error! Bookmark not defined.
2.5. Monitorizarea pe termen lung a pacienților oncologici	Error! Bookmark not defined.
3. Cardiotoxicitatea agenților antiangiogenici.....	Error! Bookmark not defined.
3.1. Date generale cu privire la factorului endotelial de creștere vasculară (VEGF) și agenții antiangiogenici (anti-VEGF)	Error! Bookmark not defined.
3.2. Familia VEGF.....	Error! Bookmark not defined.
3.3. Agenții antiangiogenici utilizați în oncologie	Error! Bookmark not defined.
3.4. Aspecte particulare ale toxicității cardiovasculare a agenților antiangiogenici: mecanisme și management.....	Error! Bookmark not defined.
3.4.1. Hipertensiunea arterială	Error! Bookmark not defined.
3.4.2. Disfuncția sistolică a ventriculului stâng și insuficiența cardiacă	Error! Bookmark not defined.
3.4.3. Alungirea intervalului QT	Error! Bookmark not defined.
3.4.4. Evenimentele tromboembolice	Error! Bookmark not defined.
II. PARTEA SPECIALĂ	9
4. Obiectivul și impactul studiului	10
5. Metodele studiului	11

5.1. Populația studiată.....	11
5.2. Criteriile de includere în studiu au fost reprezentate de:	12
5.3. Criteriile de excludere din studiu au fost reprezentate de:	12
5.4. Datele clinice	13
5.5. Biomarkeri cardiaci	13
5.6. Ecocardiografia transtoracică	13
5.7. Evaluarea parametrilor de rigiditate arterială (stiffness arterial) prin metoda etracking	14
5.8. Monitorizarea ambulatorie prin Holter/24 ore a tensiunii arteriale (MATA)	14
5.9. Analiza statistică.....	15
6. Rezultatele studiului	15
6.1. Caracteristicile inițiale ale pacienților studiați	15
6.2. Biomarkeri cardiaci	16
6.3. Parametrii ecocardiografici de funcție a ventriculului stâng	16
6.4. Parametri ecocardiografici de funcție a ventriculului drept	18
6.5. Hipertensiunea arterială	19
6.6. Hipertensiunea arterială și parametrii ecocardiografici de funcție ventriculară.....	20
6.7. Influența dozelor de agenți antiangiogenici, a prezenței diabetului zaharat tip 2 și a vârstei asupra incidenței HTA și a disfuncției ventriculare	21
6.8. Parametrii de rigiditate arterială	22
7. Discuții.....	23
7.1. Hipertensiunea arterială și tratamentul antiangiogenic.....	24
7.2. Cardiotoxicitatea agenților antiangiogenici	25
7.3. Relația dintre hipertensiunea arterială și cardiotoxicitate.....	26
7.4. Impactul tratamentului antiangiogenic asupra funcției VD.....	27
7.5. Limitele studiului.....	28
8. Concluzii	29
Bibliografie	Error! Bookmark not defined.
Anexe.....	121

Introducere

Teza de doctorat ”*Evaluarea disfuncției cardiace subclinice induse de agenții antitumorale*” cuprinde datele unui studiu prospectiv, desfășurat în perioada 01.2015- 01.2016, în cadrul Laboratorului de Ecocardiografie „EuroEchoLab” și Clinicii de Cardiologie ale Institutului de Boli Cardiovasculare „Prof. Dr. CC Iliescu”. Studiul a înrolat pacienți oncologici, cu neoplazii în sfera digestivă și renală, tratați cu agenți antiangiogenici. Pacienții au fost adresați pentru evaluare cardiologică de către medicii oncologi ai Institutului Clinic Fundeni. Protocolul de studiu a fost aprobat de către Comisia de Etică a Institutului de Boli Cardiovasculare „Prof. Dr. CC Iliescu” și toți pacienții au semnat un consimțământ informat pentru includerea în studiu.

Programul de doctorat a fost susținut, în parte, de finanțarea în cadrul Programului Operațional Sectorial pentru Dezvoltarea Resurselor Umane (POSDRU), finanțat din Fondul Social European și Guvernul României prin contractul nr. POSDRU/159/1.5/S/137390.

Rezultatele activității de cercetare desfășurată au fost prezentate în două articole in extenso, având ca prim-autor titulara tezei de doctorat, ambele publicate în revista ”Romanian Journal of Cardiology”, publicația oficială a Societății Române de Cardiologie, acreditată CNCSIS, categoria B+ și inclusă în baza internațională de date EBSCO: <http://www.ebscohost.com/titleLists/a9h-journals.pdf>, astfel :

- Popară-Voica AM, Jurcuț R, Croitoru A, Dinu I, Alexandru D, Dima L, Popescu BA, Ginghina C. *Effects of antiangiogenic chemotherapy on cardiac function - the added value of myocardial deformation imaging*. Romanian Journal of Cardiology, 2017; 27 (4): 512-521.
- Popară-Voica AM, Călin A, Popescu BA, Mitrică AM, Anghel R, Jurcuț R, Ginghină C. *Cardiac dysfunction of antineoplastic agents in breast cancer patients*. Romanian Journal of Cardiology, 2014; 24 (4): 163-169.

Menționăm participarea titularii tezei de doctorat, în calitate de co-autor, la publicarea următoarelor articole din tema tezei de doctorat:

- Jurcuț R, Popară-Voica AM, Șerbănescu GL, Croitoru A, Ginghină O, Ioniță O, Anghel R, Ginghină C. *Cardiovascular effects of antiangiogenic oncological therapies: the fine balance of benefits and risks*. Farmacia, 2016; 64 (1):13-23. (revistă cotate ISI THOMSON cu factor de impact 1.251 în 2013).
- Simion M, Radu R, Popară A, Mihăilă M, Zarma L, Apetrei E. *Diagnostic and therapeutic challenges in a case of cardio-oncology*. Romanian Journal of Cardiology, 2014; 24 (3): 178-182.

Rezultatele activității de cercetare desfășurată au fost prezentate și în cadrul unui capitol de carte, având ca prim-autor titulara tezei de doctorat:

- Popară-Voica AM, Jurcuț R, Ginghină C. *Hipertensiunea arterială și patologia oncologică*. În Aursulesei V, Bădilă E, Bartoș D. Hipertensiunea arterială. De la practică la teorie, de la pacienți la ghiduri. București: Editura Niculescu, 2017; 514-532.

De asemenea, menționăm prezentarea rezultatelor activității de cercetare derulate și prin susținerea de prezentări orale și postere, în cadrul unor congrese și conferințe științifice, având ca prim-autor titulara tezei de doctorat:

- *Arterial hypertension induced by oncology drugs – a new problem*. (prezentare orală în cadrul celui de-al 55-lea Congres Național de Cardiologie, desfășurat la Sinaia, în perioada 21-24 septembrie 2016).
- *Cardiotoxicity of anti-vascular endothelial growth factor therapies results of a pilot study*. (prezentare tip poster în cadrul Congresului European EuroEcho, desfășurat la Sevilla, Spania, în luna decembrie 2015).
- *Cardiotoxicitatea tratamentului antiangiogenic: rezultatele unui studiu pilot*. (prezentare orală în cadrul celui de-al 54-lea Congres Național de Cardiologie, desfășurat la Sinaia, în perioada 17-19 septembrie 2015).
- *Hipertensiunea arterială la pacientul oncologic*. (prezentare orală în cadrul celui de-al 54-lea Congres Național de Cardiologie, desfășurat la Sinaia, în perioada 17-19 septembrie 2015).
- *Parametrii ecocardiografici noi în evaluarea disfuncției sistolice subclinice a ventriculului stâng la pacienții oncologici*. (prezentare orală în cadrul celui de-

al XVI Congres Național al Societății Române de Anatomie, desfășurat la București, în perioada 07-09 mai 2015).

- *Efectele cardiace ale chimioterapiei*. (prezentare orală în cadrul celui de-al 53-lea Congres Național de Cardiologie, desfășurat la Sinaia în perioada 2-5 octombrie 2014).

I. PARTEA GENERALĂ

Tema de cercetare aleasă se referă la cardiotoxicitatea tratamentului chimioterapic antiangiogenic și este de mare actualitate în lumea medicală, în contextul creșterii incidenței bolilor cardiovasculare la pacienții oncologici și dezvoltării unei noi ramuri medicale, cardio-oncologia, ca răspuns la necesitatea unui abord interdisciplinar al pacientului oncologic, în scopul minimizării efectelor adverse ale tratamentului oncologic cât și depistării și tratării lor cât mai precoce.

Partea generală a lucrării cuprinde o sinteză a datelor din literatură cu privire la cardiotoxicitatea chimioterapiei în general și a tratamentului chimioterapic antiangiogenic în particular, și este prezentată în capitolele 1-3: “Epidemiologia toxicității cardiace induse de tratamentul oncologic”, “Date generale privind cardiotoxicitatea tratamentului chimioterapic” și “Cardiotoxicitatea agenților antiangiogenici”.

Sunt prezentate în subcapitole mai întâi date generale cu privire la epidemiologia, definiția și tipurile de cardiotoxicitate, metodele de depistare precoce a cardiotoxicității, opțiunile terapeutice pentru prevenția și tratarea cardiotoxicității precum și la monitorizarea pe termen lung a pacienților oncologici. Ulterior este detaliată cardiotoxicitatea agenților antiangiogenici prin prezentarea de date generale cu privire la factorului endotelial de creștere vasculară (VEGF) și agenții antiangiogenici, familia VEGF, agenții antiangiogenici utilizați în oncologie și aspecte particulare ale toxicității cardiovasculare a agenților antiangiogenici: hipertensiunea arterială, disfuncția sistolică a ventriculului stâng și insuficiența cardiacă, alungirea intervalului QT și evenimentele tromboembolice.

II. PARTEA SPECIALĂ

4. Obiectivul și impactul studiului

Având în vedere utilizarea din ce în ce mai frecventă a agenților antiangiogenici ca terapie moleculară ținută în tratarea pacienților oncologici și toxicitatea cardiovasculară mai puțin studiată a acestor agenți, ne-am propus să evaluăm ținut efectele cardiovasculare toxice ale acestei terapii, axându-ne în principal pe disfuncția cardiacă și hipertensiunea arterială, precum și pe posibila legătură dintre acestea.

Obiectiv principal: evaluarea impactului tratamentului antiangiogenic asupra funcției cardiace și a inducerii hipertensiunii arteriale sau a agravării hipertensiunii arteriale preexistente.

Ne-am propus o abordare integrată a evaluării cardiace prin:

- ecocardiografie transtoracică: atât prin metode convenționale (ecocardiografie transtoracică 2D) cât și prin tehnici imagistice noi (fracția de ejeție a ventriculului stâng prin ecocardiografie 3D, studiul deformării miocardice prin metoda speckle tracking), incluzând și evaluarea răspunsului ventriculului drept la chimioterapie, acest aspect având cele mai limitate date la ora actuală.
- biomarkeri de injurie miocardică (BNP și troponina I).
- monitorizare ambulatorie a tensiunii arteriale prin Holter/24 ore.
- evaluarea parametrilor de rigiditate arterială prin metoda etracking.

Obiective secundare:

- evaluarea rolului unor parametri ecocardiografici și biologici în depistarea precoce a disfuncției miocardice subclinice indusă de tratamentul oncologic.
- caracterizarea profilului hipertensiunii arteriale induse de agenții antiangiogenici (pattern circadian, moment de apariție, evaluarea rigidității arteriale ca o componentă fiziopatologică).

- studierea impactului hipertensiunii arteriale asupra funcției ventriculare și a rolului hipertensiunii arteriale ca mecanism al disfuncției cardiace induse de agenții antiangiogenici.
- evoluția funcției arteriale în cursul tratamentului antiangiogenic, ca mecanism participant la apariția hipertensiunii arteriale și ca verigă de legătură între disfuncția cardiacă și hipertensiunea arterială, în cadrul cuplării ventriculo-arteriale.

Impact

Derularea de studii care să evalueze toxicitatea cardiovasculară a agenților antiangiogenici este extrem de importantă din mai multe considerente. Pe de o parte se află numărul în creștere al pacienților oncologici care primesc acest tratament și eficiența antitumorală a acestuia, ceea ce implică un beneficiu important pe supraviețuire. Pe de altă parte se află cardiotoxicitatea acestor agenți, care reduce astfel beneficiul pe supraviețuire.

Cunoașterea toxicității cardiovasculare și depistarea precoce a acesteia ar permite, atât cardiologului cât și oncologului, adoptarea de măsuri menite să susțină și să protejeze aparatul cardiovascular pe durata chimioterapiei. Aceste măsuri au ca principal obiectiv finalizarea curelor chimioterapice de către pacienții oncologici, sub un nivel de risc cardiovascular acceptabil și manageriabil.

5. Metodele studiului

5.1. Populația studiată

În perioada 01.2015- 01.2016 am derulat un studiu prospectiv, desfășurat în cadrul Laboratorului de Ecocardiografie „EuroEchoLab” și Clinicii de Cardiologie ale Institutului de Urgență pentru Boli Cardiovasculare „Prof. Dr. CC Iliescu”, în care am înrolat pacienți oncologici, cu neoplazii în sfera digestivă și renală, tratați cu agenți antiangiogenici (bevacizumab, sunitinib și sorafenib). Pacienții au fost adresați pentru evaluare cardiologică de către medicii oncologi ai Institutului Clinic Fundeni. Protocolul de studiu a fost aprobat de

către Comisia de Etică a Institutului de Urgență pentru Boli Cardiovasculare „Prof. Dr. CC Iliescu” și toți pacienții au semnat un consimțământ informat pentru includerea în studiu.

5.2. Criteriile de includere în studiu au fost reprezentate de:

- pacienți cu diagnostic oncologic, care urmau să înceapă tratament chimioterapic specific cu agenți antiangiogenici (bevacizumab, sunitib și sorafenib);
- vârsta peste 18 ani;
- fracția de ejeție a ventriculului stâng $\geq 53\%$, înaintea începerii tratamentului cu agenți antiangiogenici (evaluată prin ecocardiografie transtoracică 2D folosind metoda Simpson biplan modificată);
- semnarea consimțământului informat de includere în studiu.

5.3. Criteriile de excludere din studiu au fost reprezentate de:

- absența ritmului sinusal;
- prezența blocului atrio-ventricular grad 2 sau 3;
- prezența de valvulopatii moderate sau severe;
- boală coronariană cunoscută;
- istoric de insuficiență cardiacă clasă funcțională NYHA III sau IV;
- fereastră ecografică dificilă, care nu a permis achiziția de imagini de bună calitate;
- prognostic oncologic nefavorabil cu speranța de viață < 12 luni, sau alte condiții (ex. sarcina) care ar fi făcut dificilă participarea pacienților în studiu.

Pacienții au fost evaluați cardiologic după următorul **protocol**:

- înainte de începerea tratamentului cu agenți antiangiogenici (Vizita 1);
- la o lună de la începerea tratamentului (Vizita 2);
- apoi la intervale de 3 luni (Vizitele 3 și 4).

În cadrul fiecărei vizite pacienții au fost evaluați prin: anamneză și examen clinic obiectiv, ecocardiografie transtoracică, etracking arterial la nivelul arterei carotide comune drepte, monitorizare ambulatorie Holter/24 ore a tensiunii arteriale și prelevare de markeri biologici (BNP și troponina I).

5.4. Datele clinice

S-au notat următoarele date clinice: vârsta, sexul, suprafața corporală, prezența hipertensiunii arteriale sau a diabetului zaharat, tipul neoplaziei, tratamente chimioterapice anterioare și actuale, tratamente cardiologice anterioare și actuale. Statusul clinic a fost definit conform clasificării funcționale propusă de New York Heart Association (NYHA).

5.5. Biomarkeri cardiaci

În cadrul fiecărei vizite s-au recoltat, din sângele venos periferic, biomarkeri cardiaci: BNP și troponina I. Valorile de cut-off ale acestor biomarkeri, conform kiturilor folosite, au fost de 100 pg/ml pentru BNP și 0,028 ng/ml pentru troponina I.

5.6. Ecocardiografia transtoracică

Ecocardiografia transtoracică (ETT) a fost efectuată de către același operator (AMPV), folosind un ecocardiograf GE Vivid E9 Ultrasound Machine (GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway). Au fost stocate digital toate imaginile 2D și Doppler, conținând 3 cicluri cardiace consecutive, și imaginile 3D, conținând un singur ciclu cardiac. Datele ecocardiografice au fost analizate offline de către același observator (AMPV), folosind software-ul disponibil comercial EchoPAC PC (versiunea BT12; GE Medical Systems, Milwaukee, WI). Parametrii ecocardiografici 2D au fost măsurați conform recomandărilor actuale (88). Evaluarea strainului global longitudinal (SGL) s-a efectuat offline pentru ambii ventriculi prin metoda speckle tracking, folosind software-ul disponibil comercial (automated function imaging (AFI)). Pentru calcularea SGLVS s-au utilizat imaginile de apical 4-, 3- și 2-camere (modelul cu 16 segmente) iar pentru calcularea SGLVD s-a folosit incidența de apical 4-camere (modelul cu 6 segmente).

În ceea ce privește variabilitatea intraobservator a măsurătorilor efectuate, au fost alese întâmplător douăzeci de studii ecocardiografice care au fost reanalizate de către același observator (AP) la câteva luni de la prima măsurătoare. Pentru FEVS valoarea ICC (coeficient de corelație intraclass) a fost de 0.97, pentru SGLVS valoarea ICC a fost de 0.98 iar SGLVD valoarea ICC a fost de 0.95.

Conform recomandărilor actuale cu privire la evaluarea cardiotoxicității tratamentului chimioterapic, am considerat că au dezvoltat cardiotoxicitate indusă de tratamentul antiangiogenic pacienții care au prezentat o reducere a FEVS 2D >10% față de valoarea

inițială (de la Vizita 1), sau o reducere a FEVS 2D sub valoarea de 53% (valoarea normală de referință pentru ecocardiografia 2D) (10, 12). O reducere a SGLVS cu mai mult de 15% față de valoarea inițială (de la Vizita 1) a fost de asemenea interpretată ca un semn precoce de cardiotoxicitate (10, 12). Pentru SGLVD am folosit o valoare arbitrară a reducerii cu mai mult de 20% față de valoarea inițială (de la Vizita 1) (10, 12).

5.7. Evaluarea parametrilor de rigiditate arterială (stiffness arterial) prin metoda etracking

Parametrii de rigiditate arterială au fost măsurați folosind sistemul de etracking dedicat pentru ecograful Aloka (α 10 Prosound, 2008), utilizând un transducer liniar de 7.5 MHz. Măsurarea parametrilor de etracking s-a efectuat cu pacienții în decubit dorsal, la nivelul arterei carotide comune drepte, la aproximativ 2 cm proximal de bifurcație. Măsurătorile s-au efectuat în secțiunile de ax lung, cu orientarea probei astfel încât să se obțină o delimitare clară și paralelă a complexului intimă-medie la nivelul pereților vasculari anterior și posterior. Datele au fost înregistrate cu o frecvență de 1 KHz, iar unghiul de aliniere al fasciculului de ultrasunete nu a depășit cu ± 20 grade pentru nicio măsurătoare. Intensitatea undei de puls s-a obținut ca medie a valorilor înregistrate în cursul a minim 4 cicluri cardiace, traseul ECG fiind înregistrat simultan. Valoarea tensiunii arteriale a fost măsurată la nivelul brațului drept, folosind un tensiometru automat pentru braț, Omron M3 Comfort (HEM-7134-E).

Metoda de etracking a permis calcularea automată a următorilor parametri de rigiditate arterială:

β — indicele beta, calculat automat ca: $\beta = \ln (Ps/Pd)/[(Ds - Dd)/Dd]$, unde: $\ln$ — logaritm natural, Ps — presiune arterială sistolică, Pd — presiune arterială diastolică, Ds — diametru arterial sistolic, Dd — diametru arterial diastolic,

Ep — epsilon/ modulul Young/ modulul presiune-elasticitate, calculat automat ca: $Ep = (Ps - Pd)/[(Ds - Dd)/Dd]$,

AC — complianța arterială, calculată automat ca: $AC = AC = \frac{1}{4} [(Ds \times Ds - Dd \times Dd)/(4 \times (Ps - Pd))]$,

PWVb — viteza undei de puls, calculată automat ca: $PWVb = \sqrt{(\beta \times Pd/2 \times r)}$, unde: r — densitatea sângelui ($1,050 \text{ kg/m}^3$) (29, 30).

5.8. Monitorizarea ambulatorie prin Holter/24 ore a tensiunii arteriale (MATA)

Am folosit o valoare a tensiunii arteriale medii pe 24 ore >130/80 mmHg la MATA pentru a identifica pacienții cu hipertensiune arterială (HTA). Toți pacienții identificați ca având HTA la orice vizită au primit tratament antihipertensiv cu betablocante, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei și/sau blocante ale canalelor de calciu.

5.9. Analiza statistică

Prelucrarea statistică a datelor s-a efectuat folosind programul Microsoft Excel (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA), împreună cu IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) și XLSTAT (Addinsoft SARL, Paris, France). S-a utilizat testul Chi-square (χ^2) pentru a analiza influența factorilor utilizați pentru diagnosticul cardiotoxicității asupra celorlalți factori. Pentru comparații între datele numerice, s-au folosit fie testul t Student (pentru 2 grupuri) sau ANOVA (pentru 3 sau mai multe grupuri), prin care s-au comparat valorile medii ale parametrilor analizați. Dacă rezultatul testului ANOVA a fost semnificativ statistic, pentru a identifica perechile de categorii care au prezentat diferențe semnificative s-au utilizat teste "post hoc", și anume testul Fisher's LSD. O valoare a parametrului $p < 0.05$ a fost considerată semnificativă statistic.

6. Rezultatele studiului

6.1. Caracteristicile inițiale ale pacienților studiați

Studiul a inclus un număr de 45 pacienți (31 bărbați, 68.8%), cu vârsta medie de 60.7 ± 9.7 ani (bărbați 61.2 ± 7.9 , femei 59.5 ± 13.1 , $p = 0.58$). Caracteristicile inițiale ale pacienților studiați sunt prezentate în Tabelul 1 (89).

Tabelul 1. *Caracteristicile inițiale ale pacienților studiați.*

Parametru	Valoare
Număr de pacienți	45
Sex masculin (n, %)	31 (68.9%)
Vârsta medie a pacienților (ani)	60.8 ± 9.7
Diabet zaharat tip 2	5 (11.1%)
Fumat (n, %)	19 (42.2%)
HTA preexistentă (n, %)	14 (31.11%)
Chimioterapie anterioară (n, %)	13 (28.9%)

Neoplazie digestivă (n, %)	37 (82.2%)
Neoplazie renală (n, %)	8 (17.8%)
Neoplazie în stadiul metastatic	45 (100%)

Pe durata desfășurării studiului, 18 pacienți au decedat din cauze oncologice iar 19 pacienți au fost pierduți din studiu. În total au fost 45 pacienți la Vizitele 1 și 2; 34 pacienți la Vizita 3 și doar 18 pacienți la Vizita 4 (Figura 6) (89).

6.2. Biomarkeri cardiaci

Pe parcursul tratamentului antiangiogenic, până la Vizita 3, a existat o tendință de creștere, semnificativă statistic, atât a valorilor BNP (p ANOVA= 0.0263) (Tabelul 2, Figura 7) cât și a valorilor troponinei I (p ANOVA= 0.0000) (Tabelul 3, Figura 8) (89).

6.3. Parametrii ecocardiografici de funcție a ventriculului stâng

În cursul tratamentului antiangiogenic s-a remarcat o reducere semnificativă statistic a tuturor parametrilor ecocardiografici folosiți pentru a evalua funcția sistolică a ventriculului stâng: FEVS 2D (p ANOVA= 0.0384) (Tabelul 4, Figura 9), valoarea S' mediu măsurată prin TDI (p ANOVA= 0.0125) (Tabelul 4, Figura 11) și SGLVS calculat prin metoda speckle tracking (p ANOVA= 0.0000) (Tabelul 4, Figura 12) (89).

În ceea ce privește FEVS 3D, doar 29 pacienți au prezentat imagini ecocardiografice de calitate foarte bună care au permis măsurarea optimă a acestui parametru. Pe parcursul studiului, și în cazul FEVS 3D s-a remarcat o reducere semnificativă statistic (p ANOVA= 0.039), însă dat fiind numărul redus de date, nu s-au efectuat corelații statistice folosind acest parametru (Tabelul 4, Figura 10) (89).

Nu s-au înregistrat variații semnificative statistic ale parametrilor folosiți pentru a evalua funcția diastolică a ventriculului stâng: rapoartele E/A (Tabelul 4, Figura 13) și E/E' (Tabelul 4, Figura 14), măsurate folosind Doppler-ul pulsat și respectiv TDI, și nici în ceea ce privește volumul indexat al atriului stâng (Tabelul 4, Figura 15). De asemenea, nici masa indexată a ventriculului stâng nu a prezentat o variație semnificativă statistic pe durata tratamentului antiangiogenic (Tabelul 4, Figura 16) (89).

Tabelul 4. Parametrii ecocardiografici de funcție ai ventriculului stâng pe durata tratamentului antiangiogenic la pacienții studiați. (p^* = p posthoc Fisher LSD versus Vizita 1).

Parametrii de funcție a VS	Vizita 1	Vizita 2	Vizita 3	Vizita 4	p ANOVA
Număr de pacienți	45	45	34	18	
FEVS 2D	63.4%±5.1%	60.4%±5.3% ($p^*=0.009$)	60.7%±5.2% ($p^*=0.026$)	61.8%±5.4% ($p^*=0.299$)	$p=0.038$
S' mediu prin TDI	7.88 ± 1.32	7.03±1.54 ($p^*=0.003$)	7.14±1.05 ($p^*=0.016$)	7.13±1.23 ($p^*=0.045$)	$p=0.012$
SGLVS prin speckle tracking	-18.97% ±2.02%	-17.36% ±2.36% ($p^*=0.001$)	-16.50% ±2.17% ($p^*<0.0001$)	-17.30% ±1.64% ($p^*=0.006$)	$p=0.000$
E/A	0.96± 0.31	0.93±0.30 ($p^*=0.611$)	0.90±0.34 ($p^*=0.342$)	0.90±0.25 ($p^*=0.451$)	$p=0.771$
E/ E'	9.83±4.23	9.78±2.97 ($p^*=0.947$)	9.01±2.36 ($p^*=0.284$)	8.71±3.14 ($p^*=0.231$)	$p=0.480$
Volum atriu stâng indexat (ml/m²)	54.57±18.21	53.02±19.88 ($p^*=0.607$)	49.00±18.14 ($p^*=0.298$)	45.67±15.91 ($p^*=0.196$)	$p=0.276$
Masa VS indexată (g/ m²)	100.37±35.55	107.88±46.04 ($p^*=0.064$)	118.46±49.12 ($p^*=0.162$)	96.70±11.85 ($p^*=0.148$)	$p=0.187$
Număr de pacienți	29	29	16	9	
FEVS 3D	60.37%±4.05%	57.80%±4.86% ($p^*=0.0087$)	57.13%±5.80% ($p^*=0.0025$)	56.00%±4.51% ($p^*=0.298$)	$p=0.039$

Pe parcursul studiului, la Vizita 2, șapte pacienți (15.5%) au prezentat reducerea FEVS 2D care a îndeplinit criteriile ecocardiografice de cardiotoxicitate (reducerea FEVS 2D de la 63.8% ± 8.6% la 54.0% ± 7.2%, $p=0.039$), fiind au fost asimptomatici clinic (Tabelul 5, Figura 17). La 2 dintre pacienții care au dezvoltat reducerea FEVS 2D la Vizita 2, care a îndeplinit criteriile ecocardiografice de cardiotoxicitate, s-a înregistrat și creșterea semnificativă a troponinei I, însă la Vizita 3 (Tabelul 6) (89).

O reducere a SGLVS cu mai mult de 15% față de valoarea inițială a fost înregistrată la 22 pacienți (48.8%), în diferite momente: 10 pacienți la Vizita 2; 20 pacienți la Vizita 3 (12

pacienți noi și 8 pacienți care prezentau deja reducere la Vizita 2) și 2 pacienți la Vizita 4 (care prezentau reducere și la Vizita 3) (89).

Comparând reducerile SGLVS (cu mai mult de 15% față de valoarea inițială) sau ale S' mediu (sub 8 cm/s) cu reducerile FEVS 2D (care au întrunit criteriile de cardiotoxicitate), s-a observat că reducerile FEVS 2D se corelează cu reducerile SGLVS (p Chi-square=0.0032; p Fisher= 0.004), dar nu și cu cele ale S' mediu (Tabelul 7, Figura 18, Figura 19) (89).

Tabelul 7. *Comparație între prezența cardiotoxicității bazată pe diverși parametri de funcție VS.*

	Reduceri ale FEVS 2D care au întrunit criteriile de cardiotoxicitate	Reduceri ale SGLVS cu mai mult de 15% față de Vizita 1, în orice moment	S' mediu <8, în orice moment
Da	7	7 (100.00%)	7 (100.00%)
Nu	38	15 (39.47%)	31 (81.58%)
Total	45	22 (48.89%)	38 (84.44%)
p Fisher	-	0.004	0.278
p Chi-square	-	0.0032	0.216

6.4. Parametri ecocardiografici de funcție a ventriculului drept

Pe parcursul tratamentului antiangiogenic, până la Vizita 3, s-a înregistrat o reducere semnificativă statistic a: TAPSE măsurat prin ecocardiografie mod-M (p ANOVA= 0.0129) (Tabelul 8, Figura 20), S' perete liber VD prin TDI (p ANOVA= 0.0259) (Tabelul 8, Figura 21) și SGLVD măsurat prin speckle tracking modelul cu 6 segmente (p ANOVA= 0.0001) (Tabelul 8, Figura 22). Nu s-au observat reduceri semnificative statistic ale parametrului de variație procentuală a ariei VD (FACVD), pe parcursul studiului (Tabelul 8, Figura 23) (89).

Tabelul 8. *Parametrii ecocardiografici de funcție a ventriculului drept. (p^* = p posthoc Fisher LSD versus Vizita 1).*

Parametrii de funcție a VD	Vizita 1	Vizita 2	Vizita 3	Vizita 4	p ANOVA
Număr de pacienți	45	45	34	18	

TAPSE	23.18 ± 3.81	21.09 ± 3.19 (p [*] =0.005)	21.06 ± 3.59 (p [*] =0.08)	22.56 ± 2.99 (p [*] =0.520)	p=0.0129
S' perete liber VD prin TDI	15.00 ± 3.43	13.47 ± 2.69 (p [*] =0.008)	13.14 ± 2.99 (p [*] =0.049)	13.31 ± 2.93 (p [*] =0.634)	p=0.0259
SGLVD prin speckle tracking	-23.08% ± 2.78%	-20.00% ± 4.19% (p [*] =<0.0001)	-19.54% ± 3.99% (p [*] =0.011)	-20.34% ± 4.56% (p [*] =0.593)	p=0.0001
FACVD	50.18%±7.45%	48.27% ± 7.21% (p [*] =0.259)	45.93% ± 8.50% (p [*] =0.07)	50.13% ± 9.38% (p [*] =0.986)	p=0.107

În lotul studiat, o reducere a TAPSE sub 17 mm, indusă de tratamentul antiangiogenic, s-a înregistrat la doar 3 pacienți (6.66%). Am evaluat corelația statistică dintre reducerea SGLVD (folosind cut-offul arbitrar de 20%) sau a S' perete liber VD (sub 10 cm/s) cu reducerile TAPSE (sub 17 mm) și nu s-a constatat o legătură statistică (Tabelul 9).

Tabelul 9. Corelație între reducerea SGLVD (folosind cut-offul arbitrar de 20%) sau a S' perete liber VD (sub 10 cm/s) cu reducerile TAPSE (sub 17 mm)

TAPSE<17 mm	Nr. pacienți	Reducere SGLVD cu > 20% față de valoarea inițială	Reducere S' perete liber VD < 10 cm/s
da	3	3 (100.00%)	0 (0.00%)
nu	42	23 (54.76%)	4 (9.52%)
Total	45	26 (57.78%)	4 (8.89%)
p Fisher		0.183	0.751
p Chi-square		0.125	0.575

6.5. Hipertensiunea arterială

Analizând rezultatele MATA, 14 pacienți (31.11%) au prezentat HTA preexistentă la Vizita 1 și au fost tratați cu betablocante, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei și/sau blocante ale canalelor de calciu (Tabelul 11, Figura 25, Figura 26) (89).

După începerea tratamentului antiangiogenic, doar 2 din acești pacienți au prezentat valori optim controlate ale TA sub tratament, în timp ce restul de 12 pacienți (26.67%) au prezentat agravarea HTA și au necesitat titrare suplimentară a dozelor medicației antihipertensive (Tabelul 11, Figura 25, Figura 26) (89).

Pe parcursul tratamentului antiangiogenic, 13 pacienți (28.89%), care nu au prezentat HTA la Vizita 1, au dezvoltat HTA de novo și au primit tratament antihipertensiv cu betablocante, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei și/ sau blocante ale canalelor de calciu (Tabelul 11, Figura 25, Figura 26) (89).

În total, 55,56% din pacienți au prezentat HTA indusă de tratamentul antiangiogenic (fie HTA de novo, fie HTA preexistentă agravată).

Tabelul 11. *Hipertensiunea arterială la pacienții studiați.*

HTA	Număr de pacienți	
		%
Pacienți cu HTA preexistentă, la Vizita 1	14	31.11
Pacienți cu HTA preexistentă, la Vizita 1, care au prezentat agravarea sau controlul suboptimal sub tratament al HTA pe durata terapiei antiangiogenice	12	26.67
Pacienți cu HTA preexistentă, la Vizita 1, care au prezentat controlul optimal sub tratament al HTA pe durata terapiei antiangiogenice	2	4.44
Pacienți cu HTA de novo pe durata terapiei antiangiogenice (fără HTA preexistentă, la Vizita 1)	13	28.89
Pacienți fără HTA	18	40
Total	45	100

6.6. Hipertensiunea arterială și parametrii ecocardiografici de funcție ventriculară

Am încercat să analizăm dacă există corelații între prezența/dezvoltarea HTA și reducerea parametrilor de funcție ventriculară (Tabelul 12) (89).

Reducerea SGLVS (cu mai mult de 15% față de Vizita 1) a fost mai frecvent întâlnită la pacienții cu HTA preexistentă, față de pacienții care au dezvoltat HTA de novo sau pacienții fără HTA. Însă, atunci când s-a testat semnificația statistică a acestei observații, valoarea p la testul Chi-square a fost de 0.096 (peste cut-off-ul maxim admis de 0.05) (Tabelul 13, Figura 27) (89). Aceeași observație este valabilă și pentru reducerea SGLVD (cu mai mult de 20% față de Vizita 1), însă diferențele statistice sunt încă și mai subtile (p la testul Chi-square= 0.332 >0.05) (Tabelul 14, Figura 28) (89).

Pentru reducerile FEVS 2D care au îndeplinit criteriile de cardiotoxicitate (cu > 10% față de valoarea inițială sau până la o valoare <53%), diferențele observate au fost semnificative statistic (p la testul Chi-square=0.030 < 0.05), pacienții cu HTA preexistentă fiind predispuși să dezvolte cardiotoxicitate (Tabelul 15, Figura 29) (89).

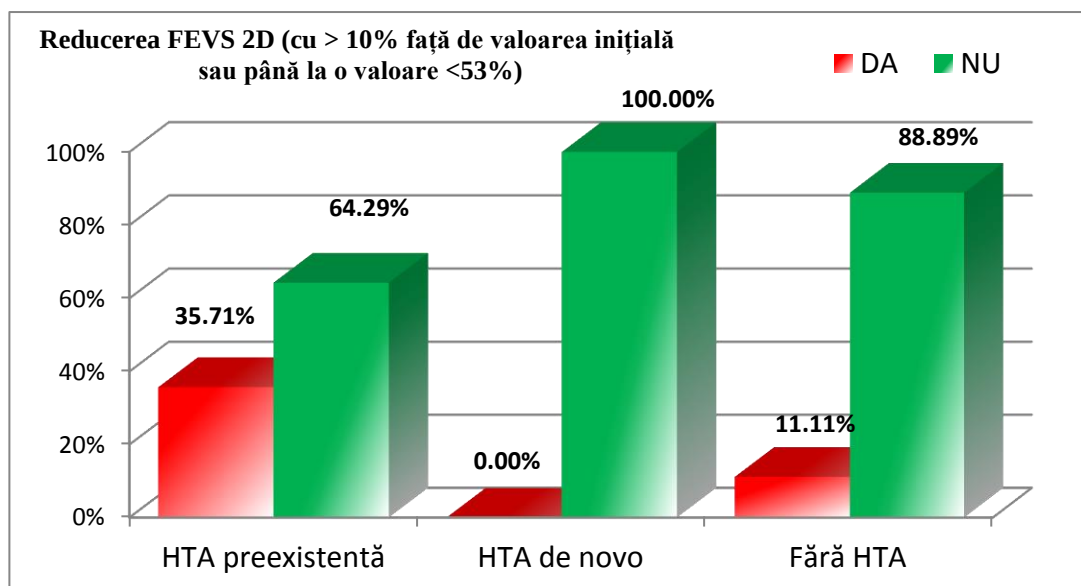


Figura 29. Corelații între reducerea FEVS 2D și prezența/ apariția HTA

6.7. Influența dozelor de agenți antiangiogenici, a prezenței diabetului zaharat tip 2 și a vârstei asupra incidenței HTA și a disfuncției ventriculare

Am încercat să analizăm dacă există o influență a dozei tratamentului antiangiogenic asupra incidenței toxicității cardiovasculare. Pacienții studiați au fost împărțiți în două grupuri (Tabelul 17, Figura 31) (89):

-grupul A: pacienți care au primit doze mai mici de tratament antiangiogenic (bevacizumab 5 mg/kg; sorafenib 400 mg sau sunitinib 37, 5 mg) (89)

-grupul B: pacienți care au primit doze mai mari de tratament antiangiogenic (bevacizumab 7,5 mg/kg; sorafenib 800 mg sau sunitinib 50 mg) (89).

Analizând datele, am observat că există o diferență semnificativă statistic între cele două grupuri de pacienți, pacienții din grupul B prezentând o incidență mai mare a HTA agravate sau de novo ($p=0.036$) (Tabelul 18, Figura 32) și o incidență mai mare a reducerilor semnificative ale SGLVS (cu > 15% față de valoarea inițială) ($p=0.026$) (Tabelul 18, Figura

34) și SGLVD (cu > 20% față de valoarea inițială) ($p=0.036$) (Tabelul 18, Figura 35). Nu s-au observat corelații semnificative statistic în ceea ce privește doza de tratament și reducerile FEVS 2D care să îndeplinească criteriile de cardiotoxicitate (Tabelul 18, Figura 33) (89).

Am observat de asemenea că pacienții care primiseră tratament chimioterapic anterior au prezentat o incidență mai mare a reducerii semnificative a SGLVS (cu > 15% față de valoarea inițială) ($p=0.018$) (Tabelul 19, Figura 38), dar nu și a reducerii semnificative a SGLVD (cu > 20% față de valoarea inițială) (Tabelul 19, Figura 39), a HTA agravate/ de novo (Tabelul 19, Figura 36) sau a reducerii FEVS 2D îndeplinind criteriile de cardiotoxicitate (Tabelul 19, Figura 37) (89).

Nu s-au găsit corelații semnificative statistic între reducerea SGLVS, SGLVD, FEVS 2D sau HTA agravată/ de novo și prezența diabetului zaharat tip 2 sau a vârstei peste 60 ani (Tabelul 20, Figurile 40-47) (89).

De asemenea, nu s-au găsit diferențe semnificative statistic între cele trei tipuri de agenți antiangiogenici folosiți și reducerile SGLVS, SGLVD, FEVS 2D, TAPSE sau HTA agravată/ de novo (Tabelul 21, Tabelul 22, Figurile 48-52) (89).

6.8. Parametrii de rigiditate arterială

Pe parcursul tratamentului antiangiogenic s-a observat o tendință de creștere semnificativă statistic a indicelui beta (p ANOVA=0.005) (Tabelul 23, Figura 53), PWV beta (p ANOVA=0.014) (Tabel 24, Figura 54) și a EPS (p ANOVA=0.009) (Tabel 25, Figura 55), precum și o reducere semnificativă statistic a AC (p ANOVA=0.043) (Tabel 26, Figura 56).

Am încercat să urmărim, între vizite, impactul tipului de HTA (de novo vs preexistentă) asupra parametrilor de rigiditate arterială. Am observat că, la pacienții cu HTA preexistentă, între cele patru vizite se constata diferențe semnificative statistic în sensul agravării lor (creștere a valorilor indicelui beta, PWVbeta și EPS și respectiv scădere a valorii AC). La pacienții cu HTA de novo și la cei fără HTA, diferențele nu au fost semnificative statistic (Tabelele 27-31, Figurile 57-60).

Tabelul 27. *Evoluția parametrilor de rigiditate arterială în funcție de tipul de HTA*

p ANOVA	Indice beta	PWVbeta	AC	EPS
VIZITE	0.005	0.016	0.049	0.012
HTA	0.059	0.017	0.101	0.023
V1 - HTA	0.666	0.059	0.266	0.177
V2 - HTA	0.793	0.903	0.865	0.285
V3 - HTA	0.347	0.155	0.621	0.275
V4 - HTA	0.076	0.006	0.400	0.002
Fără HTA	0.212	0.167	0.171	0.299
HTA de novo	0.175	0.281	0.724	0.373
HTA preexistentă	0.007	0.004	0.022	0.004

7. Discuții

Principalele rezultate ale studiului efectuat indică faptul că tratamentul antiangiogenic induce, la aproape jumătate din pacienții studiați, HTA de novo sau agravarea HTA preexistente precum și reducerea parametrilor de funcție sistolică ai ambilor ventriculi (89). Aceste rezultate subliniază importanța monitorizării funcției sistolice biventriculare la pacienții oncologici în cursul chimioterapiei, fiind în concordanță cu recomandările documentului de consens al experților ASE/EACVI (12).

În studiul prezentat s-a observat că HTA preexistentă reprezintă un factor de risc major pentru dezvoltarea cardiotoxicității la pacienții care primesc tratament antiangiogenic. Astfel, am observat că HTA preexistentă tinde să fie agravată de tratamentul antiangiogenic, devine dificil de controlat optim cu tratament antihipertensiv și se corelează semnificativ cu reducerile FEVS care îndeplinesc criteriile de cardiotoxicitate (89). În plus, HTA preexistentă agravată de tratamentul antiangiogenic favorizează reducerea semnificativă a SGL pentru ambii ventriculi, corelația fiind însă peste pragul de semnificație statistică (89).

Disfuncția miocardică indusă de agenții antiangiogenici nu ar trebui privită ca o simplă consecință a HTA, ci ca fiind în legătură cu toxicitatea miocardică intrinsecă a acestei terapii, HTA preexistentă agravată de tratament fiind probabil un factor precipitant/ permisiv major al cardiotoxicității acestei terapii.

7.1. Hipertensiunea arterială și tratamentul antiangiogenic

În studiul de față procentul pacienților care au prezentat fie agravarea HTA preexistente, fie apariția HTA de novo pe durata tratamentului antiangiogenic a fost de 55,56%, care depășește ușor procentul de 11-45% raportat în literatură (6). Menționăm însă faptul că datele din literatură provin în mare parte din studii în care evaluarea statusului cardiac nu a fost o țintă primară și în care s-au înregistrat doar evenimentele cardiovasculare cu impact clinic. Aceasta subliniază importanța monitorizării active a TA pe toată durata tratamentului antiangiogenic, pentru ca HTA să poată fi identificată, tratată și optim controlată în toate cazurile.

În ceea ce privește factorii de risc pentru HTA indusă de tratamentul antiangiogenic, am observat că pacienții care au primit doze mai mari de agenți antiangiogenici (grupul B) au prezentat o incidență mai mare a HTA preexistente agravate sau de novo, față de pacienții care au primit doze mai mici de tratament antiangiogenic (grup A) (p Chi-square = 0.036 < 0.05) (89). Nu s-a observat o corelație semnificativă statistic între tratamentul chimioterapic anterior, prezența DZ tip 2, a vârstei peste 60 ani sau a tipului de agent antiangiogenic și riscul agravării HTA sau al apariției HTA de novo. Acest aspect se aliniază datelor prezentate în literatură, în care una dintre principalele particularități ale HTA induse de tratamentul antiangiogenic este dependența de doza agentului folosit (32, 89).

În rândul pacienților studiați, s-au observat anumite diferențe între profilul HTA de novo și cel al HTA preexistente agravate, induse de tratamentul antiangiogenic. Astfel, HTA de novo indusă de agenții antiangiogenici a răspuns mai bine la tratamentul antihipertensiv, majoritatea pacienților atingând țintele de control optim al TA cu dozele inițiale ale medicației antihipertensive administrate, fără a necesita titrarea suplimentară a acestora, spre deosebire de HTA preexistentă care a prezentat agravare și a fost dificil de controlat terapeutic (89). În plus, în ceea ce privește impactul asupra parametrilor de rigiditate arterială, la pacienții cu HTA preexistentă agravată s-a înregistrat o alterare continuă, semnificativă statistic, a acestora pe parcursul tratamentului antiangiogenic, în timp ce, la pacienții cu HTA de novo, deși parametrii de rigiditate arterială au fost afectați, modificările nu au fost semnificative statistic. Mai mult, nu s-a găsit o corelație statistică între HTA de novo și reducerile parametrilor de funcție ventriculară. HTA preexistentă, în schimb, s-a corelat semnificativ cu reducerile FEVS sugestive pentru cardiotoxicitate (p Chi-square = 0.030) și a prezentat de asemenea tendința de

a favoriza reducerea semnificativă a SGL pentru VS și VD, corelația fiind însă peste pragul de semnificație statistică (p Chi-square = 0.096 și respectiv 0.332) (89).

Așadar, rezultatele prezentate indică faptul că HTA preexistentă agravată de tratamentul antiangiogenic are un profil de gravitate mai mare față de HTA de novo indusă de acest tratament. Subliniem astfel faptul că HTA preexistentă reprezintă un factor de risc major pentru pacienții care primesc tratament antiangiogenic și că acești pacienți trebuie să fie atent evaluați, prompt tratați cu medicație antihipertensivă agresivă și frecvent monitorizați pe durata tratamentului antiangiogenic, putându-se specula că obținerea unui control optim al HTA pe parcursul tratamentului poate contribui și la reducerea incidenței disfuncției cardiace (89).

7.2. Cardiotoxicitatea agenților antiangiogenici

În studiul prezentat, pe parcursul tratamentului antiangiogenic s-a înregistrat o reducere semnificativă a tuturor parametrilor analizați care evaluează funcția sistolică a ambilor ventriculi (SGLVS, S' mediu, FEVS 2D, S' perete liber VD, TAPSE, SGLVD) (89).

Referindu-ne strict la parametrii de funcție sistolică ventriculară recomandați pentru a defini cardiotoxicitatea chimioterapiei, în cursul tratamentului antiangiogenic, la 22 din pacienții studiați (48,88%) s-a înregistrat reducerea SGLVS cu mai mult de 15% față de valoarea inițială (reducere considerată a sugera cardiotoxicitate) (10, 89). De asemenea, 7 pacienți (15,55%) au prezentat reducerea semnificativă a FEVS 2D care a întrunit criteriile de cardiotoxicitate (reducere cu >10% față de valoarea inițială, sau o reducere sub valoarea de 53%), fiind însă asimptomatici clinic (10, 12, 89).

Atunci când, folosind testul Chi-square, s-au comparat reducerile SGLVS (sugestive pentru cardiotoxicitate) cu reducerile FEVS 2D (care au întrunit criteriile de cardiotoxicitate), s-a observat că reducerile FEVS 2D se corelează semnificativ cu reducerile SGLVS (p Chi-square = 0.0032 < 0.05) (89). Trebuie menționat faptul că sensibilitatea acestui test este 100%, ceea ce înseamnă că toți pacienții care au prezentat o reducere a FEVS 2D au prezentat, într-un anumit moment, reducerea SGLVS (specificitatea fiind de 60,53%). În plus, valoarea predictivă negativă a testului Chi-square este 100%, ceea ce poate fi interpretat în sensul că pacienții care nu au prezentat reducerea SGLVS nu au dezvoltat reducerea FEVS 2D. Însă, în studiul prezentat, această ipoteză nu poate fi confirmată deoarece doar 7 pacienți au prezentat

reducerea FEVS 2D, în toate cazurile aceasta manifestându-se la Vizita 2 când s-au putut analiza practic doar două valori ale SGLVS (de la Vizita 1 și Vizita 2) și nu evoluția acestuia în timp (89).

Nu s-a putut analiza așadar valoarea de parametru predictiv a SGLVS asupra reducerii ulterioare a FEVS și apariției cardiotoxicității indusă de chimioterapie. Rămâne recomandarea din ghidurile recente referitoare la măsurarea seriată a SGLVS pe parcursul chimioterapiei ca strategie ideală pentru monitorizarea pacientului oncologic, o reducere cu mai mult de 15% față de valoarea inițială, confirmată printr-o reevaluare la 2-3 săptămâni, fiind sugestivă pentru disfuncția cardiacă subclinică indusă de chimioterapie și poate identifica pacienții cu risc crescut de cardiotoxicitate (12).

Subliniem însă observația producerii unei reduceri precoce atât a SGLVS cât și a FEVS indusă de tratamentul antiangiogenic, care, la pacienții studiați, s-a înregistrat încă de la Vizita 2, însemnând în prima lună de tratament antiangiogenic. Se poate lua în discuție în acest context faptul că tratamentul antiangiogenic pare a induce o cardiotoxicitate precoce, care, privită în lumina datelor despre agenții chimioterapici publicate în literatură, este cel mai adesea tranzitorie și reversibilă. Având în vedere faptul că agenții angiogenici se administrează, în prezent, pacienților cu boală oncologică în stadiu metastatic, cu speranță de viață redusă, este foarte dificil de urmărit pe termen lung prognosticul pacienților cu cardiotoxicitate indusă de acești agenți.

7.3. Relația dintre hipertensiunea arterială și cardiotoxicitate

În ceea ce privește ipoteza conform căreia HTA este mecanismul principal al disfuncției cardiace induse de tratamentul antiangiogenic, am testat de asemenea corelațiile între reducerea parametrilor de funcție ventriculară și prezența HTA. În timp ce HTA de novo s-a dovedit ușor de controlat cu medicația antihipertensivă și nu a prezentat un impact semnificativ statistic asupra parametrilor de funcție ventriculară și nici asupra celor de rigiditate arterială, HTA preexistentă a fost identificată ca fiind un factor de risc major pentru cardiotoxicitate și s-a asociat cu agravarea semnificativă a rigidității arteriale.

Am observat că reducerea SGLVS (cu peste 15% față de valoarea inițială) a fost mai frecvent întâlnită la pacienții cu HTA preexistentă, față de cei cu HTA de novo sau de cei fără HTA. Însă, atunci când am testat semnificația statistică a acestei observații, rezultatul testului

Chi-square a fost de 0.096 (peste cut-off-ul maxim acceptat de 0.05) (89). Aceeași observație este valabilă și în cazul reducerii SGLVD (cu peste 20% față de valoarea inițială), unde corelația statistică este încă și mai subtilă (p Chi-square test= 0.332 >0.05) (89). Însă, pentru reducerea FEVS 2D (cu >10% față de valoarea inițială, sau o reducere sub valoarea de 53%), diferențele observate au fost semnificative statistic, pacienții cu HTA preexistentă fiind la risc crescut de a dezvolta cardiotoxicitate (p Chi-square test=0.030 < 0.05) (89).

În plus, pacienții din grupul B, care au primit doze mai mari de tratament antiangiogenic, au prezentat o incidență mai mare a reducerilor semnificative ale SGLVS (cu peste 15% față de valoarea inițială) (p Chi-square test=0.026 <0.05) și SGLVD (cu > 20% față de valoarea inițială) (p Chi-square test=0.036 <0.05), față de pacienții din grupul A, care au primit doze mai mici. Nu s-au observat însă corelații semnificative statistic în ceea ce privește doza de tratament și reducerile FEVS 2D care să îndeplinească criteriile de cardiotoxicitate (p Chi-square test=0.359 >0.05) (89).

De asemenea, pacienții care mai primiseră anterior și alte tratamente chimioterapice au prezentat o incidență mai mare a reducerii semnificative a SGLVS (cu > 15% față de valoarea inițială) (p Chi-square test=0.018 <0.05), dar nu și a reducerii semnificative a SGLVD (cu > 20% față de valoarea inițială) (p Chi-square test=0.257 >0.05) sau a reducerii FEVS 2D îndeplinind criteriile de cardiotoxicitate (p Chi-square test=0.09 >0.05) (89).

Aceste rezultate pot constitui argumente în favoarea ipotezei că disfuncția miocardică indusă de agenții antiangiogenici nu ar trebui privită doar ca o consecință a HTA induse de acești agenți, ci ca fiind mai degrabă în legătură cu toxicitatea miocardică intrinsecă a acestei terapii, HTA preexistentă fiind identificată ca fiind probabil factorul permisiv/ precipitant major (89).

În studiul prezentat nu s-au observat diferențe semnificative între cele trei tipuri de agenți antiangiogenici folosiți (bevacizumab, sunitinib, și sorafenib) și reducerea parametrilor de funcție ventriculară sau apariția HTA.

7.4. Impactul tratamentului antiangiogenic asupra funcției VD

Faptul că și parametrii de funcție VD (S' perete liber VD, SGL VD și TAPSE) au prezentat reduceri în cursul tratamentului antiangiogenic, poate constitui un alt posibil argument pentru toxicitatea miocardică intrinsecă a acestor agenți. S-a observat că pacienții

care au primit doze mai mari de agenți antiangiogenici (grup B) au prezentat o incidență mai mare a reducerii semnificative a SGLVD (cu peste 20% față de valoarea inițială) (p Chi-square test=0.036 <0.05) față de pacienții din grupul A, care au primit doze mai mici. De asemenea tratamentul chimioterapic anterior cu alți agenți nu a prezentat un impact semnificativ asupra reducerii SGLVD (p Chi-square test=0.257 >0.05) (89).

În lotul studiat, o reducere a TAPSE sub 17 mm, indusă de tratamentul antiangiogenic, s-a înregistrat la doar 3 pacienți (6.66%). Am evaluat corelația statistică dintre reducerea SGLVD (folosind cut-offul arbitrar de 20%) sau a S' perete liber VD (sub 10 cm/s) cu reducerile TAPSE (sub 17 mm) și nu s-a constatat o legătură statistică (89).

Sunt foarte puține date în literatură cu privire la impactul general al chimioterapiei asupra funcției VD, iar datele sunt aproape absente în legătură cu impactul terapiei antiangiogenice asupra VD. Cu toate acestea, faptul că VD poate fi afectat de toxicitatea chimioterapiei nu reprezintă un aspect nou, deoarece biopsiile endomiocardice folosite încă din anii 60' pentru diagnosticarea cardiotoxicității se prelevau cel mai adesea de la nivelul VD (12). Având în vedere structura mai subțire a miocardului VD, cu mai puține miofibrile, devine ușor de înțeles că și VD este probabil susceptibil cardiotoxicității chimioterapiei (25, 89). Acest aspect nu a fost însă urmărit ulterior, și nu sunt date clare cu privire la frecvența disfuncției VD indusă de chimioterapie și nici cu privire la valoarea prognostică a acestei afectări (12). Cu toate că s-au raportat anomalii ale cineticii segmentare a VD pe parcursul chimioterapiei și chiar în momentul instalării cardiotoxicității, disfuncția VD nu este cuprinsă în definiția cardiotoxicității iar datele cu privire la incidența și prognosticul acesteia în acest context lipsesc (12, 25, 26).

Rezultatele studiului nostru aduc date cu privire la afectarea funcției VD în cursul tratamentului antiangiogenic, și subliniază importanța evaluării ambilor ventriculi în cursul tratamentului chimioterapic, fiind în concordanță cu recomandările ASE/EACVI în acest sens (12).

7.5. Limitele studiului

Unele dintre principalele limite ale studiului prezentat sunt reprezentate de:

- numărul limitat de pacienți (45 pacienți) precum și patologia oncologică în stadiu metastatic, asociată cu o morbiditate și mortalitate înalte, care au determinat ca la ultima vizita (Vizita 4) lotul studiat să se reducă la un număr de doar 18 pacienți;

- instalarea relativ precoce a toxicităților cardiovasculare (majoritatea la Vizita 2), ceea ce nu a permis evaluarea relației temporale între diferite efecte toxice ale chimioterapiei sau a valorii predictive a unor parametrii, cum ar fi SGL, în dezvoltarea ulterioară a cardiotoxicității;

- folosirea doar a valorii tensiunii arteriale medii pe 24 ore de peste 130/80 mmHg, măsurată prin la monitorizarea tip Holter a tensiunii arteriale pe 24 ore, pentru a identifica pacienții cu hipertensiune arterială;

- fereastra ecocardiografică dificilă la majoritatea pacienților precum și morbiditățile asociate, care nu au permis achiziția unor imagini ecocardiografice de foarte bună calitate pentru evaluarea FEVS prin ETT 3D;

8. Concluzii

Rezultatele studiului prezentat subliniază importanța unei monitorizări cardiologice active a pacienților oncologici care primesc tratament antiangiogenic și a unei strânse colaborări interdisciplinare între cardiologi și oncologi, cu stabilirea unei baze solide pentru dezvoltarea și în România a conceptului de cardio-oncologie, foarte actual în lume dar încă puțin aplicat în țara noastră

Marea provocare a cardio-oncologiei o reprezintă găsirea mijloacelor prin care să asigurare pacientului oncologic beneficiul maxim al efectelor antitumorale ale chimioterapiei, cu minimizarea riscului cardiovascular inherent de cardiotoxicitate al acestui tratament. Pentru a se putea pune în balanță riscurile și beneficiile tratamentului chimioterapic, este nevoie de o bună cunoaștere a riscului cardiovascular specific fiecărui tip de tratament precum și de noi strategii pentru depistarea precoce și prevenția cardiotoxicității induse de tratamentul oncologic.

Dacă toxicitatea cardiovasculară a radioterapiei și a agenților de chimioterapie clasică a reprezentat subiectul a numeroase studii de cercetare, fiind binecunoscută în prezent, toxicitatea agenților antiangiogenici este mai puțin cunoscută și studiată. Aceștia au devenit larg utilizați în oncologie și au îmbunătățit în mod semnificativ tratamentul și supraviețuirea în cazul unor

neoplazii considerate anterior netratabile. Datele din studiile clinice arată însă că acești agenți prezintă o incidență a toxicității cardiovasculare (inclusiv evenimente tromboembolice arteriale și venoase, prelungirea intervalului QT, hipertensiune arterială și insuficiență cardiacă) mai mare decât era anticipată.

Principalele rezultate ale studiului efectuat indică faptul că tratamentul antiangiogenic induce, la aproape jumătate din pacienții studiați, agravarea HTA preexistente și apariția HTA de novo precum și reducerea parametrilor de funcție sistolică ai ambilor ventriculi. Aceste rezultate subliniază importanța monitorizării funcției sistolice biventriculare la pacienții oncologici în cursul chimioterapiei, fiind în concordanță cu recomandările documentului de consens al experților ASE/EACVI.

Cu toate că HTA indusă de tratamentul antiangiogenic poate părea mecanismul evident al reducerii parametrilor de funcție sistolică ventriculară, disfuncția cardiacă indusă de tratamentul antiangiogenic trebuie privită ca o consecință a toxicității miocardice intrinseci a acestei terapii, HTA preexistenta fiind probabil factorul permisiv/ precipitant major al cardiotoxicității acestei terapii.

Bibliografie selectivă

1. Popară-Voica AM, Jurcuț R, Ginghină C. Hipertensiunea arterială și patologia oncologică. În Aursulesei V, Bădilă E, Bartoș D. Hipertensiunea arterială. De la practică la teorie, de la pacienți la ghiduri. București: Editura Niculescu, 2017; 514-532
3. Dent S, Liu P, Brezden-Masley C, Lenihan D. Cancer and cardiovascular disease: the complex labyrinth [serial online]. J Oncol. 2015;2015:516450.
6. Curigliano G, Cardinale D, Dent S, Criscitiello C, Aseyev O, Lenihan D, Cipolla CM. Cardiotoxicity of anticancer treatments: epidemiology, detection, and management. CA Cancer J Clin. 2016 Jul;66(4):309-25.
10. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez MD, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, Habib G, Lenihan DJ, Lip GY, Lyon AR, Lopez FT, Mohty D, Piepoli MF, Tamargo J, Torbicki A, Suter TM. 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;37:2768–2801.
12. Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography, the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr 2014;27:911-39
13. Popară-Voica AM, Călin A, Popescu BA, Mitrică AM, Anghel R, Jurcuț R, Ginghină C. Cardiac dysfunction of antineoplastic agents in breast cancer patients. Romanian Journal of Cardiology, 2014; 24 (4): 163-169.
14. Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, Woods ML, Davis JR, Valero V, Lenihan DJ. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. J Clin Oncol 2005;23:7820-7826.
15. Suter T.M., Ewer M.S., Cancer drugs and the heart: importance and management. Eur. Heart. J., 2013; 34(15): 1102-1111.
22. Curigliano G., Cardinale D., Suter T., ESMO Guidelines Working Group. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann. Oncol., 2012; 23(7:vii): 155-166.

29. Antonini-Canterin F, Carerj S, Di Bello V, et al.; Research Group of the Italian Society of Cardiovascular Echography (SIEC). Arterial stiffness and ventricular stiffness: a couple of diseases or a coupling disease? A review from the cardiologist's point of view. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10(1): 36–43.
30. Vrız O, Driussi C, La Carrubba S, et al. Comparison of sequentially measured Aloka echo-tracking one-point pulse wave velocity with SphygmoCor carotid–femoral pulse wave velocity. *SAGE Open Medicine*. 2013;1:2050312113507563.
32. Jurcuț R, Popară-Voica AM, Șerbănescu GL, Croitoru A, Ginghină O, Ioniță O, Anghel R, Ginghină C. Cardiovascular effects of antiangiogenic oncological therapies: the fine balance of benefits and risks. *Farmacia*, 2016; 64 (1): 13-23
35. Tocchetti C.G., Gallucci G., Coppola C., The emerging issue of cardiac dysfunction induced by antineoplastic angiogenesis inhibitors. *Eur. J. Heart Fail*, 2013; 15(5): 482-489.
36. Small H.Y., Montezano A.C., Rios F.J., Savoia C., Touyz R.M., Hypertension Due to Antiangiogenic Cancer Therapy with Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitors: Understanding and Managing a New Syndrome. *Can. J. Cardiol.*, 2014; 30(5): 534-543.
37. Chen H.X., Cleck J.N., Adverse effects of anticancer agents that target the VEGF pathway. *Nature Rev. Clin. Oncol.*, 2009; 6: 465-477.
40. Bhave M., Akhter N., Rosen S.T., Cardiovascular toxicity of biologic agents for cancer therapy. *Oncology (Williston Park)*, 2014; 28(6): 482-490.
49. Groarke J.D., Choueiri T.K., Slosky D., Cheng S., Moslehi J., Recognizing and managing left ventricular dysfunction associated with therapeutic inhibition of the vascular endothelial growth factor signaling pathway. *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.*, 2014; 16(9): 335.
60. Schmidinger M. Understanding and managing toxicities of vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors. *Eur. J. Cancer Suppl.*, 2013; 11(2): 172-191.
70. Qi W.X., Shen Z., Tang L.N., Yao Y., Congestive heart failure risk in cancer patients treated with vascular endothelial growth factor tyrosine kinase inhibitors: a systematic review and meta-analysis of 36 clinical trials. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2014; 78(4): 748-762.
71. Chen M.H., Kerkelä R., Force T., Mechanisms of cardiac dysfunction associated with tyrosine kinase inhibitor cancer therapeutics. *Circulation*, 2008; 118(1): 84-95.

73. Vaklavas C., Lenihan D., Kurzrock R., Tsimberidou A.M., Antivascular endothelial growth factor therapies and cardiovascular toxicity: what are the important clinical markers to target? *Oncologist*, 2010; 15(2): 130-141.
81. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Kober L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Ronnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A, ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33:1787–1847.
82. Gundewar S., Calvert J.W., Jha S., Activation of AMP-activated protein kinase by metformin improves left ventricular function and survival in heart failure. *Circ. Res.*, 2009; 104: 403-411.
88. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16:233-271.
89. Popară-Voica AM, Jurcuț R, Croitoru A, Dinu I, Alexandru D, Dima L, Popescu BA, Ginghina C. Effects of antiangiogenic chemotherapy on cardiac function - the added value of myocardial deformation imaging. *Romanian Journal of Cardiology*, 2017; 27 (4): 512-521.