

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

“CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL CARDIOLOGIE

**CARDIOTOXICITATEA ȘI DISFUNCTIA ENDOTELIALĂ
ÎN RELAȚIE CU TERAPIA HORMONALĂ DIN
CANCERUL DE PROSTATA.**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat

PROF. UNIV.DR IOAN TIBERIU NANEA

Student-doctorand:

GHEORGHE ANDREI CRISTIAN DAN

ANUL 2021

Cuprins

I.	Partea generală . Introducere	pagina 3
II.	Contribuții personale	
1.	Scopul lucrării	pagina 3
2.	Material și metodă	pagina 4
3.	Rezultate	pagina 9
3.1	Clinice	pagina 10
3.2	Biochimice	pagina 10
3.3	Markeri de injurie miocardică	pagina 11
3.4	Vasodilatația mediată de flux	pagina 11
3.5	Electrocardiografice	pagina 11
3.6	Ecocardiografice	pagina 13
4.	Discuții	pagina 15
5.	Concluzii	pagina 20
6.	Contribuții personale	pagina 21
III.	Bibliografie	pagina 22
IV.	Anexe-lista de lucrări	pagina 28

Introducere.

Neoplasmul de prostată este a 6-a cauză de neoplasm în lume și a 3-a cauză de neoplazie la bărbați. În anul 2015 s-au înregistrat în US 180890 cazuri noi și 26120 decese prin neoplasm de prostată iar în anul 2030 numărul de cazuri va fi de 4 ori mai mare. Vârsta medie de apariție este de 66 ani, de obicei peste 70 ani. În 95% cazuri forma histologică este de adenocarcinom. Supraviețuirea la 5 ani este, în medie, 73,4-83,4% [1].

Terapia hormonală este indicată în tumorile extinse, metastazate [2]. Scopul acestor medicamente este inducerea hipogonadismului, cunoscut fiind faptul că neoplasmul de prostată este hormonodependent. Studiile au arătat însă că hipogonadismul poate fi un factor de risc pentru afecțiunile cardiovasculare. Există atât date experimentale cât și clinice care arată că hipogonadismul se asociază cu alungirea intervalului QT, risc de tahicardii ventriculare, moarte subită. Pe de altă parte, în apariția acestor modificări sunt implicate și tratamentele antiandrogenice (ADT) [3]. Riscul cardio-vascular este mai mare la pacienții cu istoric de infarct miocardic, cardiopatie ischemică, insuficiență cardiacă [4].

Evaluarea efectelor cardio-vasculare ale ADT implică efectuarea de teste neinvazive legate de riscul aritmic, ischemia miocardică, insuficiența cardiacă, reactivitatea vasculară, implicațiile metabolice. Nu există un consens de evaluare și implicații terapeutice pentru pacienții cu neoplasm de prostată și ADT, așa cum a fost recent redactat pentru efectele nocive cardiace ale chimioterapiei [4].

Riscul cardiotoxicității poate fi evaluat neinvaziv prin analiza **parametrilor de activitate cardiacă electrică**, evaluați electrocardiografic și la monitorizarea Holter ECG ; **parametrilor de activitate cardiacă mecanică** evaluată ecocardiografic; **markerilor biochimici de injurie miocardică ; disfuncției endoteliale**, evaluată prin tehnica Doppler pulsant; **parametrilor biochimici** ce pot evidenția eventualul impact metabolic.

Scopul lucrării

Scopul lucrării a fost evaluarea modificărilor cardio-vasculare subclinice la pacienți cu cancer al prostatei avansat și hipogonadism indus prin terapia hormonală antiandrogenică și stabilirea unui profil de risc al pacienților pentru apariția acestor modificări.

Material și metodă.

Studiul a fost observațional, analitic, longitudinal și a inclus pacienți consecutivi cu neplasm al prostatei stadiul IV, tratați cu ADT, conform deciziei echipei medicale urologico-oncologice. Studiul a fost efectuat respectând principiile etice ale Declarației de la Helsinki iar protocolul său a fost aprobat de comitetul local de etică. Pacienții au fost informați asupra scopului studiului și au semnat consimțământul informat.

1. **Criteriile de includere** în studiu au fost: ritm sinus, stare clinică stabilă, acceptându-se ca antecedente boala cardiacă ischemică stabilă (BCI), hipertensiunea arterială esențială (HTA) controlată terapeutic, infarctul miocardic mai vechi de 6 luni (IM), insuficiența cardiacă clasa NYHA I-II (ICC), FEVS $\geq 45\%$, rata filtrării glomerulare $>30 \text{ mL/1,73 m}^2/\text{min}$ estimată prin formula MDRD, diabet zaharat tip 2 cu nivelul Hb A1c glicozilate $\leq 7.5\%$, valori serice normale ale potasiului, magneziului și calciului.

2. **Criteriile de excludere** au fost angina instabilă, infarctul miocardic cu 6 luni înainte de screening, insuficiența cardiacă clasa NYHA III-IV, FEVS $< 45\%$, valvulopatii severe, tahicardie ventriculară susținută în ultimile 6 luni, fibrilație atrială persistentă sau permanentă, bloc major de ramură stângă, bloc major de ramură dreaptă, diabet zaharat cu HbA1c $> 7,5 \%$, boala cronică de rinichi gradul 4-5, bronhopneumopatia cronică obstructivă cu insuficiență respiratorie, utilizarea cronică de medicamente care alungesc intervalul Q-Tc, speranță de viață sub 6 luni.

Pacienții au primit ADT din mai multe clase terapeutice (GnRH antagoniști, antireceptori androgenici), conform recomandărilor echipei medicale oncologice și urologice.

Toți pacienții au beneficiat de examen clinic, teste de laborator incluzând determinarea testosteronului seric, troponinei I înalt sensibile (hsTnI) și N terminal pro brain natriuretic peptide (NTproBNP), electrocardiografie (ECG), examen Holter ECG, ecocardiografie, evaluarea vasodilatației dependente de flux la momentul screeningului, anterior de inițierea terapiei (M0) și după 6 luni de tratament (M1).

Nici unul dintre pacienți nu a primit medicamente care alungesc intervalul QTc în timpul celor 6 luni de tratament.

Studiul a constatat în evaluarea variației parametrilor electrici, mecanici, markerilor biochimici de injurie miocardici, investigațiilor biochimice curente, valorilor TA și

vasodilatației arteriale dependente de flux între momentul inițierii ADT (M0) și după 6 luni de tratament (M1).

1. Evaluarea variației parametrilor de repolarizare, markeri neinvazivi ai instabilității electrice.

A. S-a evaluat pentru fiecare pacient evoluția parametrilor ECG între momentul initial și după 6 luni de ADT. S-a folosit un electrocardiograf cu 12 canale, BTL-08 MT Plus, electrocardiogramele fiind efectuate cu pacienții în decubit dorsal. Parametrii de repolarizare ventriculară au fost mășurați pe ECG de repaus, pe trei complexe QRS diferite în fiecare derivație și s-a calculat media lor. Derivația ECG a fost considerată neinterpretabilă dacă amplitudinea undei T a fost sub 0,1 mV sau dacă unda T a fost difazică. Măsurătorile au fost făcute pe interval RR stabil, cu frecvența între 50-90/min [5].

- a. Intervalul QT, definit ca intervalul între debutul complexul QRS și finalul undei T, a fost măsurat în toate derivațiile și s-a notat valoarea sa maximă. Sfârșitul undei T a fost determinat prin metoda tangentei la panta cea mai abruptă descendentă a undei T, la viteza de derulare a hârtiei de 150 mm/sec și amplitudinea de 40 mV. S-a corectat valoarea intervalului QT la frecvența cardiacă utilizând formula Fridericia ($QT_c = QT/\sqrt[3]{RR}$) care se corelează cel mai bine cu mortalitatea pe termen scurt și lung [6].
- b. Dispersia intervalului QT (QTd) s-a calculat ca diferența între intervalele QT maxim și minim
- c. S-au măsurat în derivațiile precordiale mai mulți parametri:
 - Intervalul Tpeak-Tend, definit ca intervalul între vârful și finalul undei T, determinat prin metoda tangentei și corectat la frecvența cardiacă cu formula Fridericia. S-au notat valorile medie (Tpe mediu) și maximă (Tpe max)
 - Dispersia intervalului Tpe (Tped), calculată ca diferența între valoarea cea mai mare și valoarea cea mai mica a intervalului Tpe
 - Raportul Tpe mediu/QT și Tpe max/QT.
 - Intervalul Q-Tpeak (QTp), între debutul QRS și vârful undei T; s-a luat în considerare valoarea medie

- Intervalul J-Tpeak (JTp), între punctual J (joncțiunea dintre finalul complexului QRS și segmental ST) și vârful undei T; s-a luat în considerare valoarea medie
- Intervalul J-Tend (JTe) între punctual J și finalul undei T, determinat prin metoda tangentei; s-a luat în considerare valoarea medie
- Indexul balanței cardio-fiziologice (iCEB), calculat ca raport între intervalul QTc și durata QRS; s-au notat valoarea maximă (iCEBmax) și mediu (iCEBmediu) [7].

Am folosit formula Fridericia pentru a corecta în raport cu frecvența cardiacă și intervalele QTd, QTp, JTp, Tpe și Tped, pe lângă intervalul QT.

Am calculat, de asemenea, variația "delta" a parametrilor ECG menționați ca diferența între valoarea fiecărui parametru la M1 față de valoarea aceluiași parametru la M0.

Am folosit terminologia comună pentru raportarea efectelor adverse ale medicamentelor (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) versiunea 5 pentru clasificarea severității alungirii intervalului QTc în 4 grade, în raport cu durata normală a intervalului QTc de sub 440 ms la bărbați:

- gradul 1 – durata QTc 450-480 ms;
- gradul 2 –durata QTc între 481-500 ms;
- gradul 3: durata QTc >500 ms sau variație de peste 60 ms față de prima determinare;
- gradul 4 – torsade vârfurilor, tahicardie ventriculară polimorfă, semne și simptome de aritmie severă [8].

Variația iCEB peste 10% (creștere sau descreștere), a fost considerată semnificativă, conform datelor din literature de specialitate [7].

Metoda folosită pentru determinarea parametrilor ECG a fost testată în alte studii, dovedind o variație mica inter și intra observator [5].

B. Pacienții au fost investigați prin **monitorizare Holter ECG** timp de 24 ore urmărindu-se pe de o parte parametrii de variabilitate a ritmului sinusal (HRV) în domeniul timp și în domeniul frecvență și, pe de altă parte, prezența și severitatea aritmiilor ventriculare, la includerea în studiu și după 6 luni de tratament.

S-au exclus manual artefactele, zgomotul, extrasistolele atriale cu aberație de conducere.

S-a notat apariția extrasistolelor ventriculare (EV) care au fost considerate **complexe** dacă au fost **bigeminate, trigeminate, în cuplete sau au realizat episoade de tahicardie ventriculară (ne)susținută**.

HRV a fost investigată prin evaluarea la monitorizarea Holter a parametrilor în domeniul timp-SDNN, SDANN, SDNNindex, NN50, RMSSD- și în domeniul frecvență-LF, HF, raportul LF/HF, VLF, TP .

2. Evaluarea ecocardiografică s-a efectuat cu un ecocardiograf Philips iE33, respectând ghidurile europene de achiziție a imaginilor [9], [10], [11], [12]. Achiziția imaginilor a fost efectuată la sfârșitul expirului, după ajustarea sectorului, profunzimii și a frame rate. Frame rate a fost reglată între 50-70 frames/sec pentru achiziția 2D și 135-145 frames/sec pentru tehnica Tissue Doppler Imaging (TDI).

S-au folosit tehnicile de ecografie 2D și ecografie Doppler pentru determinarea dimensiunilor cavităților cardiace, evaluarea anomaliilor valvulare, măsurarea fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) prin metoda discurilor biplane, evaluarea funcției diastolice a ventriculului stâng prin aspectul fluxului sanguin transmitral. S-a notat viteza undelor transmitrale E (de umplere precoce, protodiastolică), A (de umplere tardivă, telediastolică), raportul E/A, timpul de decelerare al unde E (DTE), timpul de relaxare izovolumetrică (IVRT), măsurat în incidența apical 5 camere, ca perioada dintre închiderea valvei aortice și deschiderea valvei mitrale.

S-au determinat prin tehnica TDI cu Doppler pulsat (PW) vitezele tisulare protodiastolice (e') și telediastolică (a') la nivelul inelului mitral lateral și septal. S-au calculat media lor și raportul E/e' mediu. Pe baza parametrilor menționați (E/A, DTE, IVRT, e'/a' , E/e'), disfuncția diastolică a fost clasificată în 3 grade, conform ghidurilor ecocardiografice [13].

Am folosit tehnica speckle tracking oferită de software-ul Philips Q-Lab pentru a calcula strainul global longitudinal (GLS) și strainul global circumferential (GLC) la nivelul a 17 segmente ale VS. După optimizarea imaginilor au fost efectuate măsurătorile în secțiunile apical 2, 3 și 4 camere, ca și în 3 secțiuni ax scurt, la nivelul inelului mitral, muschilor papilari și al apexului. Achiziția a fost considerată neinterpretabilă dacă nu s-a putut defini clar limita endocardului în minimum 2 segmente miocardice. Conform ghidurilor actuale, la adulți, $GLS < 16\%$ este anormal, $GLS > 18\%$ este normal și GLS între 16% - 18% este de graniță (26). Reducerea GLS cu peste 15% față de valoarea inițială sub tratament citostatic sugerează cardiotoxicitatea [4].

S-a determinat dispersia electro-mecanică folosind deviația standard (SD) a intervalelor de timp de la debutul Q/R pe ECG până la vârful strainului longitudinal în cele 17 segmente ale VS (MD_{SD}) și diferența între intervalul cel mai lung și intervalul cel mai scurt (MD_{delta}). Atât MD_{SD} cât și MD_{delta} au fost corectate în raport cu frecvența cardiacă cu formula Fridericia [5], [6], [14].

Toate măsurătorile au fost efectuate de același ecocardiografist și supervizate de un al doilea ecocardiografist.

La fiecare pacient s-au efectuat 2 examinări ecocardiografice, la M0 și M1 iar datele au fost comparate între ele. De asemenea, au fost studiate corelațiile între variația datelor ecocardiografice și variația datelor ECG și Holter ECG

3. Evaluarea MATA, a tensiunii arteriale timp de 24 ore a notat valorile medii ale TAs și TAd.

4. Testul de vasodilatație mediată de fluxul sanguin a fost efectuat prin examen Doppler pulsat arterial cu sonda liniară 5-10 MHz aferentă ecocardiografului. După identificarea arterei brahiale la plica cotului a fost măsurat diametrul lumenului arterial și s-a aplicat o compresie cu manșeta tensiometrului înflată cu 50 mmHg deasupra TAs. Compresia a fost menținută timp de 5 minute. Imediat după decompresie și timp de 3 minute după reapariția fluxului sanguin arterial s-a măsurat din nou lumenul arterei din minut în minut și s-a luat în considerare valoarea maximă. S-a calculat procentul de variație a lumenului, ca diferență între lumenul final și lumenul inițial, raportat la 100. În mod normal lumenul crește comparativ cu cel anterior compresiei cu peste 10% (28). S-au efectuat 2 determinări la fiecare bolnav, prima la M0 și a 2-a la M1 și s-au comparat rezultatele.

5. Markerii de injurie miocardică au inclus troponina I înalt sensibilă (hs-cTnI), fragmentul N terminal al peptidului brain natriuretic (NTproBNP).

6. Testele biochimice au inclus colesterolul total, LDL colesterolul, HDL colesterolul, trigliceridele, glicemia, HbA1c glicozilată, ionograma serică, testosteronul. Ele au fost efectuate la includerea bolnavului în studiu și după 6 luni de tratament antiandrogenic. Toți pacienții au avut testosteronul scăzut la vizita M1, după 6 luni de ADT.

Prelucrarea statistică. Datele au fost prezentate ca medii $\pm$ deviații standard ale variabilelor numerice și ca valori absolute și procente ale variabilelor categoriale. Pentru

variabilele numerice s-au aplicat teste parametrice (testul Student's pentru eşantioane dependente sau pentru grupuri) sau non -parametrice (test Mann-Withney), în funcţie de modul de distribuţie a datelor. A fost de asemenea folosit testul Levene's pentru evaluarea omogenităţii varianţei, testul Chi pătrat şi testul Fisher's pentru a compara variabilele categoricale. Analiza statistică şi figurile au fost făcute utilizând programul STATISTICA versiunea 8. S-a considerat ca valoare statisti semnificativă $p < 0.05$.

Rezultate

Studiul a inclus 40 pacienţi dintre care 35 au finalizat studiul ECG şi 31 studiul ecocardiografic. 4 dintre pacienţi au părăsit prematur studiul din cauza dezvoltării altor neoplazii concomitente care au impus tratamentul chimioterapic (2 pacienţi, unul cu boală Hodgkin şi celălalt cu neoplasm gastric) şi a decesului între M0 şi M1 prin metastaze hepatice şi osoase. 5 pacienţi şi-au retras consimţământul. Dintre aceştia, 4 au continuat numai studiul ECG, retragerea consimţământului referindu-se doar la studiul ecocardiografic (fig1)

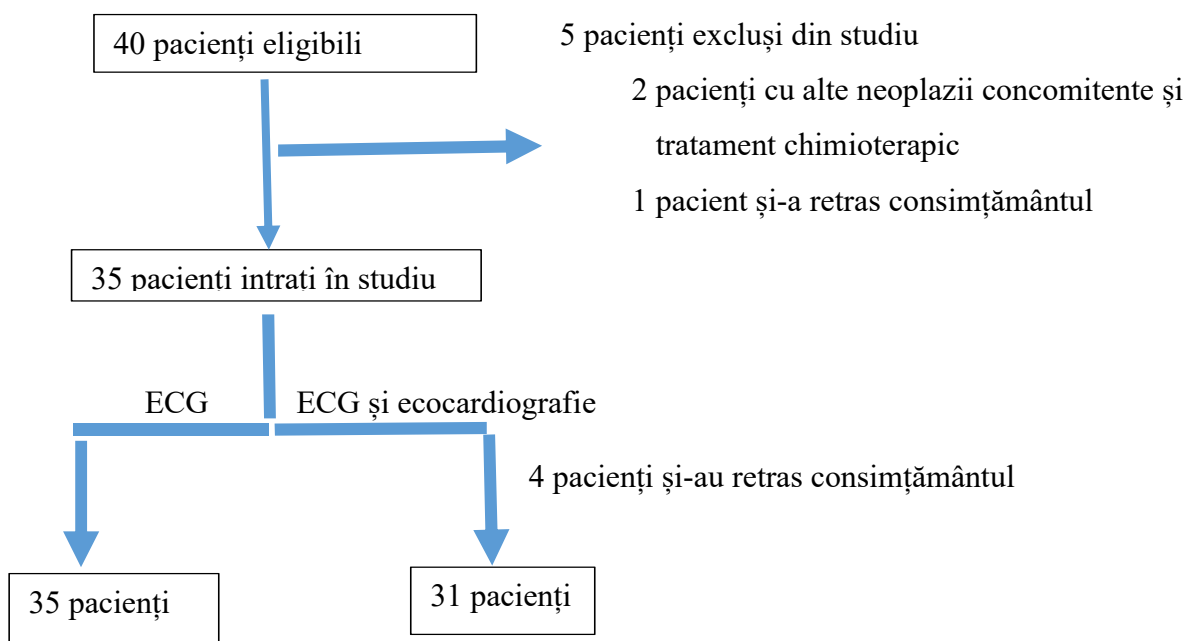


Figura 1. Flow-chart al includerii bolnavilor în studiu

Datele demografice sunt notate în tabelul 1.

Tabel 1. Datele demografice ale pacienților studiați

Parametru	Total (n=35)
Vârstă (ani)	70,2 ± 7.0
Comorbidități	
BMI > 27 kg/m ²	10 (28,5%)
Diabet zaharat tip II	9 (25,7%)
BCR gradul 3	5 (14,7%)
HTA	27 (77,1%)
Boală cardiacă ischemică cronică	19 (54,2%)
Infarct miocardic vechi	5 (14,2%)
ICC clasa a II-a NYHA	4 (11,4%)
FEVS (%)	61±5.9
Medicația cardio-vasculară cronică	
Beta blocante	19 (54,2%)
IECA	22 (62,8%)
Aspirină	15 (42,8%)
Statine	12 (34,2%)
Blocante ale canalelor de calciu	10 (28,5%)

BMI=indicele de masă corporală; BCR=boală cronică de rinichi; HTA=hipertensiune arterială esențială; ICC=insuficiență cardiacă congestivă; NYHA=clasificarea New York Heart Association a insuficienței cardiace; IECA=inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei

Toți pacienții au avut valori reduse ale testosteronului seric la M1

Studiul clinic. Valorile TA nu au variat semnificativ statistic între M0 și M1. S-a notat totuși o tendință de creștere a valorilor TA sistolice medii pe 24 ore, fără semnificație statistică, înregistrate prin monitorizare MATA. Datele obținute sunt concordante cu majoritatea datelor din literatură care nu înregistrează apariția sau agravarea HTA la pacienții sub ADT.

Nu s-au înregistrat modificări clinice în timpul celor 6 luni de ADT.

La 3 pacienți extrasistolele ventriculare au evoluat către categoria de extrasistole ventriculare complexe de la M0 la M1.

Studiul biochimic (tabel 2). Valorile hemogramei, glicemiei, creatininei, și ale bilanțului lipidic nu au variat între M0 și M1 (tabel 5).

Tabelul 2. Variația datelor de laborator după 6 luni de ADT la pacienții cu neoplasm de prostată

Test (valori normale)	M0	M1	p
Hb (15±2 g/L)	12,7 ± 1,83	12,37 ± 1,41	0,067
Glicemie (70-100 mg/dL)	112,55±41,8	112,55 ± 40,09	0,14
HbA1c glicozilată (< 5,6%)	6,56±0,78	6,65±0,65	0,2
Creatinine (0,7-1,3 mg/dL)	0,97 ± 0,21	1,02 ± 0,32	0,24
Na (135-148 mmoli/L)	138,16 ± 2,55	138,88 ± 2,45	0,21
K (3,5-5,3 mmoli/L)	4,28 ± 0,49	4,3 ± 0,45	0,69
Colesterol (140-200 mg/dL)	212,37 ± 35,95	207,22 ± 45,06	0,29
LDL colesterol (20-100 mg/dL)	122,27 ± 31,17	121,07 ± 33,73	0,55
HDL colesterol (30-75 mg/dL)	52,76 ± 11,39	52,14 ± 10,98	0,64
Trigliceride (30-200 mg/dL)	198,89 ± 114,14	200,85 ± 103,91	0,83
Testosteron seric (1,75-7,81 ng/mL)	2.2 ± 0.2	0.1 ± 0.13	<0.01
NTproBNP (< 125 pg/mL)	497,78 ± 696,14	445,21± 485,24	0,52
Hs-cTn I (<34,2 pg/mL)	4,6±4,63	5,24±5,26	0,032

Studiul variației markerilor de injurie cardiacă a relevat că :

- valorile hs-cTnI au crescut semnificativ statistic în timpul celor 6 luni de ADT, fără a atinge niveluri patologice . Creșterea a fost mai importantă la pacienții cu GLS anormal la intrarea în studiu, sugerând că impactul subclinic precoce al ADT asupra cordului este mai important la pacienții cu modificări cardiace preexistente
- valorile NTproBNP nu au variat între M0 și M1

Vasodilatația mediată de flux nu a variat semnificativ între M0 și M1. Datele din literatură consemnează ameliorarea vasodilatației mediată de flux sub ADT deși, pe de altă parte, se evidențiază experimental accentuarea aterosclerozei prin hipogonadism. Rezultatele noastre ar putea fi explicate prin vârsta înaintată a pacienților, deja cu disfuncție endotelială ireversibilă prin procesul de ateroscleroza preexistent.

Studiului variației parametrilor de instabilitate electrică între M0 și M1 au arătat următoarele (tabel 3, tabel 4) :

- **QTc, Tpec max, Tpec mediu, raportul Tpec max/QTc, Tped,** au variat semnificativ statistic între M0 și M1.
- QTd a variat la limita semnificației statistice
- **A crescut numărul de pacienți cu interval QTc în clasa a 3-a CTCAE de la 5 la M0, la 12 la M1 (p=0,009).**
- **Valorile iCEB max și iCEB mediu nu au variat semnificativ statistic între M0 și M1.** Totuși, 51,42% dintre pacienți au avut o variație a iCEB de $\pm 10\%$, considerată ca predictor de cardiotoxicitate a medicamentelor.
- **Parametrii HRV** evaluați Holter ECG pe 24 ore nu au variat semnificativ între M0 și M1

Tabel 3 Variația parametrilor cardiaci de instabilitate electrică între momentul inițial și după 6 luni de tratament antiandrogenic la pacienții cu neoplasm de prostată avansat.

Parametru	M0	M1	P
QTc	453.37±43.55	471.87±41.76	0.014
QTd	84,58± 47,86	99.49± 34,53	0,057
Tpe mediu/QT	0,196 ± 0,036	0,2±0,04	0,31
Tpe max/QT	0,24 ± 0,045	0,26 ±0,049,	0.0055
Tpec mediu	81,54 ±16,68	88,07±19,68	0,024
Tpec max	102,63 ± 23,3	119.1±25.63	0.01
Tped	40,56 ± 19,04	52,3 ± 20,29	0.011
iCEB max	4,07 ± 0,7	4,03 ± 0,62	0,75
iCEB mediu	3,848 ± 0,62	3,81 ± 0,52	0.66
QTp mediu	332,45 ± 26,84	334,03 ± 25,68	0.76
QTp max	356,8 ±37,91	356,23 ±35,92	0,92
JTp mediu	215,07 ± 30,9	211,85 ± 35,48	0.6
JTp max	242,33 ±40,058	238,039 ± 39,01	0,6

JTe mediu	296,62 ± 32,98	299,93 ± 38.137	0,59
JTe max	327,256 ± 44.19	335,69 ± 44	0,27

QTc=interval Q-T corectat; QTd=dispersia intervalului Q-T; Tpe mediu= intervalul mediu între vârful și finalul undei T; Tpe max=intervalul maxim între vârful și finalul undei T; iCEB=index balanței electrofiziologice cardiace;

Tabel 4. Variația parametrilor HRV între M0 și M1 la pacienții cu neoplasm de prostată sub terapie antiandrogenică

Parametru HRV	M0	M1	p
SDANN	102,6 ± 36,82	113,35 ± 31,97	0,06
SDANN index	92 ± 38,03	103,1 ± 31,15	0,063
SDNN index	45,36 ± 17,6	47,13 ± 14,31	0,57
pNN50	10,35 ± 10,52	10,57 ± 10,9	0,91
rMMSD	35,28 ± 19,52	36,64 ± 21,11	0,7
VLF	1463,432 ± 1484,33	1702,85 ± 1473,94	0,49
TP	2091,85 ± 1925,75	6326 ± 18884,18	0,28
LF	392,2 ± 394,94	424,2 ± 286,24	0,61
HF	175,52 ± 171,92	218,44 ± 260,37	0,37
LF/HF	3,56 ± 3,44	3,07 ± 2,68	0,32

Studiului variației parametrilor funcției mecanice cardiace la cei 31 pacienți evaluați ecocariografic au arătat următoarele (tabel 5) :

- **GLS a variat semnificativ statistic între M0 și M1**, fără relație cu valoarea inițială a GLS.
 - S-a notat o variație >15% a GLS la 56% bolnavi, indiferent de valorile inițiale ale GLS. Variație GLS de această magnitudine este considerată semn de cardiotoxicitate sub chimioterapie.
 - Variația semnificativă a GLS între M0 și M1 se notează și la analiza separată a pacienților cu diabet zaharat și a celor cu boală cardiacă ischemică cronică. La aceștia din urmă, s-a notat și variația statistic semnificativă a MD_{delta}.
- 3. MD_{SD} și MD_{delta} au variat statistic semnificativ între M0 și M1**, fără corelație cu variația GLS dar corelată cu variația hs-TnI. După știința noastră, este prima abordare a cardio-toxicității ADT prin prisma evaluării dispersiei mecanice, derivată din calcularea parametrilor speckle-tracking. Dispersia mecanică reflectă anomaliile electrice cardiace, incluzând potențialul de acțiune și refractabilitatea iar alungirea și neomogenitatea ei sunt

factori predictivi pentru aritmiile ventriculare în diverse alte stări patologice, cum sunt sindromul Brugada, cardiomiopatia hipertrofică, sindrom QT lung.

4. FEVS nu a variat semnificativ între M0 și M1

- 5. S-a reluat studiul ECG și al markerilor de injurie miocardică la subgrupul de pacienți care au participat la studiul ecocardiografic** (tabel 4) și s-au notat diferențe semnificative statistic după 6 luni de ADT referitoare la valorile QTc, Tpe max, Tpe mediu, Tped, raportul Tpemax/Qtși a hs-cTnI.

Tabel 5. Variația parametrilor ecocardiografici, electrocardiografici și a markerilor de injurie miocardică între vizite la 31 pacienți evaluați ecografic

Parametru	M0	M1	P
Parametrii ecocardiografici			
E/A	0.89 (0.35)	0.89 (0.28)	0.96
E/e' mediu	9.14 (2.61)	9.82 (2.32)	0.09
DTE, msec	243.80 (60.04)	229.67 (53.06)	0.15
IVRT, msec	111.03 (24.20)	111.74 (22.28)	0.82
GLS, %	-16.93 (3.89)	-14.43 (3.57)	<0.001
GCS, %	-17.70 (5.38)	-16.71 (4.81)	0.27
FEVS, %	60.69 (4.96)	59.83 (5.62)	0.33
MD _{SD} , msec	77.39 (21.43)	89.09 (26.99)	0.004
MD _{delta} , msec	225.32 (78.29)	259.92 (108.37)	0.02
Parametrii ECG			
QTc, msec	458.8 (43.3)	476.9 (39.7)	0.03
Tpe mediu, msec	83.3 (16.8)	90.7 (19.3)	0.02
Tpe max, msec	105.4 (23.2)	119.5 (26.4)	0.01
Tped, msec	39.67 (18.43)	49.98 (19.92)	0.03
Tpe mediu/QT	0.199 (0.04)	0.206 (0.04)	0.36

Tpe max/QT	0.246 (0.04)	0.268 (0.05)	0.01
Markeri de injurie miocardică			
hs-cTnI, ng/L	4.64 (5.37)	5.40 (6.35)	0.01
NTproBNP, pg/mL	366.69 (576.86)	343.66 (326.38)	0.74

- DTE – timpul de deelerare al undei E, IVRT – timpul de relaxare izovolumetrică, GLS – strain longitudinal normal, GCS – strain circumferential global; , FEVS – fracția de ejeție a ventriculuu sting; QTc – Intervalul QT corectat cu formula, Tpe= interval Tpeak-end; Tped =dispersia intervalului Tpeak-end; hs-cTnI - troponina I înalt sensibilă; NTproBNP= peptidul N-terminal pro-brain natriuretic

S-au studiat corelațiile între variația diversilor parametrii electrici, mecanici, biochimici la pacienții care au fost evaluați și ecocardiografic

- Variația GLS între M0 și M1 s-a corelat semnificativ statistic cu variația Tpe max pe ECG, factor de predicție pentru aritmiile ventriculare. Datele acestea sugerează inducerea disfuncției subclinice concomitent mecanică și electrică
- Variația valorilor hs-cTnI de la M0 la M1 s-a corelat semnificativ statistic cu variația MD_{delta}
- Variația valorilor hs-cTnI de la M0 la M1 s-a corelat la limita semnificației statistice cu variația MD_{SD} , deci cu parametrii dispersiei electro-mecanice, factor de risc pentru aritmii majore.
- Variația hs-cTnI de la M0 la M1 s-a corelat la limita semnificației statistice cu variația raportului Tpe mediu/QTc

Discuții.

Efectele secundare cardio-vasculare ale ADT sunt printre cele mai studiate, din cauza prevelenței crescute a neoplasmului de prostată la bărbații vârstnici cu factori de risc cardio-vasculari și multiple comorbidități la care medicația poate avea un impact important asupra morbi-mortalității. Problema evaluării efectelor adverse cardio-vasculare ale ADT este complicată întrucât nu este clar dacă ele sunt consecința ADT sau a hipogonadismului indus de aceasta. Studiile au arătat că hipogonadismul crește riscul de apariție a sindromului metabolic, diabetului zaharat tip 2, obezității [15], [16], aritmiilor ventriculare severe.

Studiul de față a abordat efectele cardiace ale hormonoterapiei antiandrogenice și hipogonadismului secundar prin prisma parametrilor de activitate electrică, activitate mecanică și

a markerilor de injurie miocardică, disfuncției endoteliale în relație cu starea clinică, și investigațiile biochimice uzuale. Funcția mecanică a fost evaluată prin parametrii ecocardiografici clasici, FEVS, GLS, împreună cu parametrii de dispersie electro-mecanică MD_{SD} , MD_{delta} , care nu au mai fost studiați până acum în acest context.

Starea clinică a pacienților a rămas stabilă în timpul celor 6 luni de supraveghere, fără evenimente cardio-vasculare majore. Datele din literatură sunt discordante, unele raportând creșterea prevalenței evenimentelor clinice cardio-vasculare mai ales la pacienții vârstnici cu antecedente cardio-vasculare [17],[18],[19], altele nu [15],[16] pe durate de supraveghere care au variat între 6 luni și 8,1 ani.

Valorile TA nu au variat semnificativ în timpul celor 6 luni de ADT. În literatura de specialitate nu se raportează creșterea valorilor TA sub ADT [20]. Totuși, o meta-analiză publicată în 2018 care a inclus 6 articole cu 8660 pacienți cu neoplasm de prostată și ADT a arătat creșterea riscului de HTA [21]. Creșterea valorilor TA a fost notată și la 24,8 % dintre pacienții din studiul SPARTAN și 17,7% dintre pacienții din studiul TITAN care au inclus pacienți cu neoplasm de prostată avansat sub ADT supravegheați 20,3 respectiv 22,7 luni [22]. Studiul de față sugerează că în primele 6 luni de tratament nu se produce creșterea semnificativă a valorilor TA. Monitorizarea cardio-vasculară atentă a pacienților și continuarea terapiilor indicate pentru comorbidități sunt elemente importante pentru evitarea agravării condiției cardio-vasculare.

Profilul lipidic și glucidic. La pacienții nostri nu s-au înregistrat modificări semnificative ale profilului lipidic după primele 6 luni de ADT. De asemenea, nu s-au înregistrat variația valorilor glicemiei în lotul general, apariția de cazuri noi de diabet zaharat sau dezechilibrarea diabetului deja cunoscut, evaluată prin creșterea valorilor HbA1c glicozilată. În literatura de specialitate se notează că ADT favorizează într-un interval variabil de la prima lună de tratament la un an creșterea concentrației serice a trigliceridelor, LDL colesterolului, insulinei plasmatice a jeune, scăderea sensibilității la insulină, creșterea hemoglobinei glicohbA1c glicozilate dar și creșterea concentrației serice a HDL colesterolului protectiv [23]. Supravegherea atentă a pacienților, controlul corect al diabetului și dislipidemiei, împreună cu durata relativ scurtă de monitorizare a pacienților, ar putea explica absența modificărilor profilului lipidic și ale glicemiei la pacienții nostri.

Vasodilatația arterei brahiale mediată de flux , dependentă de endoteliu vascular, a fost prezentă la 17 (48%) pacienți la M0 și la 15 (42,85%) pacienți la M1, fără ca diferența să fie semnificativă statistic. Literatura de specialitate arată că hipogonadismul se corelează cu valori crescute ale vasodilatației mediate de endoteliu, fără să se descrie vreo implicație clinică. [24]. Pe de altă parte, studii experimentale arată că nivelul scăzut al testosteronului se corelează cu disfuncție mitocondrială, producție crescută de radicali liberi de O₂, producție crescută de ICAM-1, VCAM-1, TNF-alfa [23]. Concluzia actuală a studiilor este că accentuarea aterosclerozei la pacienții cu hipogonadism și/sau ADT se datorează altor mecanisme decât disfuncției endoteliale [24]. Lipsa de variație a vasodilatației mediate de flux în studiul nostru poate fi datorată vârstei înaintate a pacienților și comorbidităților care au indus un proces de ateroscleroză ireversibil.

Variația hs-cTnI și a NTproBNP S-a înregistrat creșterea semnificativă statistic a valorilor hs-cTnI, după 6 luni de ADT, care însă nu au atins limita superioară a valorilor normale: $4,6 \pm 4,63$ pg/mL la M0 și $5,24 \pm 5,26$ pg/mL, la M1, $p=0,032$, Valorile NTproBNP nu au variat semnificativ statistic între M0 și M1: $497,78 \pm 696,14$ pg/mL la M0 versus $445,21 \pm 485,24$ pg/mL la M1, $p=0,52$. Variațiile Hs-cTn și NTproBNP au fost studiate la pacienți sub chimioterapie pentru diverse neoplazii, mai ales antracicline, reputate drept cardiotoxice iar rezultatele raportate nu au fost concordante. Există însă date în literatura de specialitate care arată că alterarea hs-cTn sub tratament citostatic anunță degradarea hemodinamică [25] dar nu există date la pacienții sub ADT. Creșterea semnificativă a hs-cTnI după 6 luni de tratament antiandrogenic a fost mai pronunțată la pacienții cu GLS anormal la intrarea în studiu demonstrând faptul că disfuncția cardiacă subclinică preexistentă se asociază cu probabilitate mai mare de apariție a cardiotoxicității sub ADT timp de 6 luni. De asemenea, creșterea hs-cTnI s-a corelat cu variația dispersiei electro-mecanice, descrisă în literatură de specialitate ca factor predictive de aritmii severe.

Spre deosebire de studiile din literatură, nu am remarcat corelații între prezența comorbidităților și variația hs-cTnI între M0 și M1. Aceasta observație se poate explica prin criteriile de includere în studiu care au implicat status cardio-vascular stabil, valorile inițiale ale hs-TnI fiind în limite normale.

Studiul electrocardiografic a evidențiat variația statistic semnificativă după 6 luni de ADT a unor markeri de instabilitate electrică (QTc, Tpec max, Tpec mediu, raportul

Tpecmax/QTc, Tped) și creșterea semnificativă a numărului de pacienți cu valori ale intervalului QTc în clasa a 3-a CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events). Aceste variații s-au corelat semnificativ cu variația markerilor biochimi de injurie miocardică (corelație semnificativă între variația raportului Tpe mediu/QTc și a hs-cTnI) și cu variația parametrilor ecocardiografici de funcție mecanică (corelație semnificativă între variația Tpec max și variația GLS). În literatura de specialitate se citează alungirea intervalului QTc la pacienții cu hipogonadism. Salem JE și colab [26] au descris o serie de 7 cazuri de apariție a torsadei vârfulor la bărbați cu hipogonadism central sau periferic și interval QTc alungit. Unele studii [27] dar nu toate [28] sugerează că nu numai hipogonadismul ci și ADT cresc riscul aritmic. Mecanismul prin care ADT modifică parametrii ECG de repolarizare nu este clar. Medicamentele care alungesc intervalul QT încetinesc curentul I_{kr} (rapid delayed rectifier potassium current) care depinde de activitatea genei hERG și acționează în faza a 3-a a potențialului de acțiune [29] dar nu este clar dacă ADT au același mecanism [30]. În literatură există puține studii care au urmărit intervalul Tpe și ceilalți parametrii electrici derivați din el la pacienți cu hipogonadism și, după știința noastră, nici unul la pacienții sub ADT. G. Piccirillo și colab [31] au studiat intervalele QTe, QTp, Tpe corectate la frecvența cardiacă la 14 pacienți cu hipogonadism și 10 subiecți sănătoși de aceeași vârstă (54±16 ani), în repaus și după un efort fizic maxim. Valorile QTe și QTp au fost mai mari la bărbații cu hipogonadism decât la subiecții din lotul martor atât în repaus cât și după efortul maxim. Valorile Tpe nu au fost diferite între pacienți și lotul martor. Autorii au tras concluzia ca hipogonadismul prelungește prima parte a intervalului QT atât în repaus cât și după efortul maxim. Rezultatele noastre diferite pot fi explicate prin caracteristicile demografice diferite ale pacienților studiați și coexistența ADT la pacienții din studiul nostru. Intervalul Tpe reflectă dispersia repolarizării și modificările sale patologice sunt factor predictivi pentru aritmii severe [32], [33]. 18 (51,42%) pacienți au avut variația iCEB în plus sau în minus de peste 10% de la M0 la M1, ceea ce sugerează participarea terapiei antiandrogenice la apariția modificărilor repolarizării ventriculare. Această variație este considerată în studii preliminare ca indicator al toxicității cardiace a medicamentelor, [34], [35] dar există puține date clinice. În studiul nostru nu s-au constatat corelații statistice semnificative între variația cu 10 % în puls sau în minus a iCEB și variațiile QTc, Tpe între M0 și M1. Totuși, la 10 (55%) dintre pacienții cu variația iCEB peste 10 % în plus sau în minus s-a constatat

alungirea intervalului QTc la clasele 2 (3 pacienți) și 3 (7 pacienți) CTCAE, la M1 în raport cu M0. Nu s-au evidențiat particularități clinice ale acestor pacienți.

Variabilitatea ritmului sinusal (HRV) evaluată prin examenul Holter ECG nu s-a modificat semnificativ statistic pe parcursul celor 6 luni de tratament. Această observație este concordantă cu datele din literatură care arată că specificitatea HRV pentru predicția morții subite, tahicardiei ventriculare și fibrilației ventriculare este mică chiar și după sindroamele coronariene acute [36].

La 3 pacienți s-a constatat agravarea extrasistolelor ventriculare după 6 luni de ADT., Astfel, în studiul nostru, modificările parametrilor de repolarizare ECG după 6 luni de ADT nu au avut corespondent clinic în această perioadă de urmărire.

Studiul ecocardiografic, corelat cu studiul ECG și determinarea biomarkerilor de injurie miocardică au relevat variația semnificativă statistic între M0 și M1 a GLS, MD_{SD}, MD_{delta}, corelată cu variația Tpec max (pentru GLS) și a hs-cTnI, (pentru MD_{delta}). Aceste date s-au menținut și la studiul separat al pacienților care asociau diabet zaharat tip 2 sau boală cardiacă ischemică stabilă. 11 (35.4%) pacienți au avut valori inițiale anormale ale GLS (< 16%). Variația GLS între vizite, definită ca procent de reducere a GLS de la M0 la M1, a fost asemănătoare la pacienții cu GLS inițial normal și GLS inițial redus. 18 (56%) pacienți au prezentat o reducere a GLS > 15%, considerată factor de risc pentru cardiotoxicitate sub chimioterapie [37]. Rezultatele noastre sunt în concordanță cu cele raportate în literatura de specialitate. Kanar BG și colab. [38] au studiat 49 pacienți cu vârsta de 71.5 ± 6.7 ani, tratați cu radioterapie și ADT pentru neoplasm de prostată versus 32 pacienți, cu vârsta de 71.9 ± 7 ani, tratați cu prostatectomie pentru aceeași boală. Ei au descris reducerea GLS, GCS și a strainului radial după 6 luni de tratament la pacienții care primeau ADT. Post HK și colab. [39] au demonstrat la 3 pacienți cu vârsta de 66 ± 7 ani cu neoplasm al prostatei sub ADT că valoarea GLS scade la efort față de valoarea de repaus în comparație cu 4 voluntari sănătoși la care valoarea GLS crește la efort. În literatura de specialitate nu sunt studii legate de rata de degradare în timp a GLS la populația generală cu factori de risc pentru boala cardiacă ischemică și insuficiență cardiacă dar GLS redus la asimptomatici reprezintă un factor de risc pentru evoluția infaustă într-un interval mai lung de un an [40]. De aceea considerăm că variația semnificativă a

GLS într-un interval scurt de monitorizare, de 6 luni, sub ADT și hipogonadism poate fi atribuită acestor factori și nu evoluției naturale a pacienților care au fost stabili clinic în această perioadă.

După cunoștințele noastre, studiul de față este prima abordare a cardio-toxicității ADT prin prisma evaluării dispersiei mecanice, derivată din calcularea parametrilor speckle-tracking. Dispersia mecanică reflectă anomalii electrice cardiace, incluzând potențialul de acțiune și refractabilitatea. Alungirea dispersiei mecanice exprimată prin MD_{SD} și MD_{delta} este un factor predictiv pentru aritmii ventriculare, moarte subită după infarct miocardic, în cardiomiopatia hipertrofică și în sindromul de QT lung [41], [42].

La pacienții nostri am observat alungirea dispersiei electro-mecanice fără corelație cu alterarea GLS dar corelată cu variația hs-cTnI după 6 luni de ADT. Există studii care demonstrează că reducerea GLS asociată cu creșterea hs-cTn reprezintă semne de cardio-toxicitate și risc crescut de apariție a insuficienței cardiace [43], [44], [45]. Pe de altă parte, nu există date referitoare la corelația între variația dispersiei electro-mecanice și a hs-cTn la pacienții sub chimioterapie sau ADT. În studiul nostru variația hs-cTnI nu s-a corelat cu reducerea GLS după 6 luni de ADT dar creșterea hs-cTnI a fost mai importantă la pacienții cu GLS bazal mai mic, demonstrând că disfuncția subclinică preexistentă se asociază cu risc crescut de a dezvolta toxicitate cardiacă.

FEVS nu a variat semnificativ între M0 și M1, fapt menționat de literatura de specialitate care atestă că FEVS nu este un parametru sensibil pentru supravegherea pacienților oncologici [46].

În practica clinică este dificil să se separe efectele cardiotoxice ale hipogonadismului de cele ale ADT. Atât hipogonadismul cât și terapia antiandrogenică determină modificări metabolice în sensul creșterii riscului cardio-vascular, modifică curenții transmembranari la nivelul miocitelor cardiac, pot induce torsade vârfurilor și moarte subită. Deși nu există un consens, datele clinice și registrele sugerează că riscul este mai mare la pacienții care primesc ADT.

Concluzii.

- **Hormonoterapia antiandrogenică administrată timp de 6 luni la pacienți cu neoplasm de prostată, în ritm sinusal, stabili din punct de vedere cardio-vascular și cu hipogonadismul secundar determină alungirea semnificativă a intervalelor QTc, Tpec maxim și mediu; alungirea raportului Tpe max/QTc, reducerea GLS corelată**

cu alungirea intervalului T_{pec}, alungirea MD_{SD} și a MD_{delta} acestea din urmă fiind corelate cu creșterea hs-cTnI

- Creșterea valorilor hs-cTnI se observă mai ales la pacienții cu GLS bazal redus, sugerând o probabilitate mai mare de apariție a cardio-toxicității la pacienții cu afectare cardiac preexistentă.
- FEVS și valorile NTproBNP nu variază în primele 6 luni de ADT
- În acest interval nu s-au notat tulburări de ritm iar starea clinică a rămas stabilă.
- Corelațiile observate între parametrii care evaluează efectele cardiace electrice, mecanice și biochimice ale ADT timp de 6 luni și hipogonadismului indus de acesta sugerează apariția unor modificări cardiace subclinice complexe
- Complexitatea modificărilor cardiace subclinice și limitele fiecărui test în parte în evaluarea cardio-toxicității fac necesară studiul afectării cardiace prin mulți parametrii –electrici, mecanici, biochimici
- Dispersia electro-mecanică evaluată prin parametrii MD_{SD} și MD_{delta} derivați din parametrii speckle tracking se dovedește utilă în evaluarea cardio-toxicității, variațiile ei corelandu-se cu modificările hs-cTnI. Este prima abordare a cardiotoxicității prin evaluarea dispersiei electro-mecanice.
- Determinarea variației intervalului T_{pe} și a celorlalți parametrii derivați aduce elemente suplimentare față de intervalul QTc în diagnosticul modificărilor subclinice de repolarizare sub ADT
- Modificări electrice, mecanice și injuria miocardică subclinică sunt datorate terapiei de deprivare androgenică și hipogonadismului secundar, fără a putea determina mărimea contribuției fiecăruia dintre acești doi factori. Variația indicelui electro-fiziologic cardiac (iCEB) cu peste $\pm 10\%$ constatată la 51,42 % bolnavi sugerează participarea terapiei antiandrogenice la apariția acestor modificări
- Cunoașterea aprofundată a modificărilor cardio-vasculare subclinice ce apar precoce în timpul terapiei de reducere a nivelului testosteronului seric la pacienții cu neoplasm de prostată va permite alcătuirea unui algoritm de supraveghere a pacienților și prevenție a manifestărilor clinice manifeste care pot modifica decizia de tratament oncologic.

- **Contribuții personale la studiul efectelor cardiace ale hormonoterapiei antiandrogenice la pacienții cu neoplasm de prostata avansat**
 - **Studiul impactului electrofiziologic cardiac prin evaluarea markerilor neinvazivi ECG de instabilitate electrică**
 - **Evidențierea modificărilor intervalului Tpeak-Tend, și parametrilor derivați din el, neinvestigați până acum în relație cu hormonoterapia , pe lângă parametrii clasici, cum este intervalul QTc**
 - **Evidențierea modificărilor parametrilor ecocardiografici derivați din tehnica speckle tracking –strainul longitudinal, dispersia electro-mecanică**
 - **Evidențierea modificărilor hs-TnI ca marker de injurie miocardică sub hormonoterapie antiandrogenică**
 - **Evidențierea corelațiilor între modificările parametrilor electrici, mecanici și ai markerilor de injurie miocardică, ceea ce dovedește efectele cardiace subclinice complexe, ce apar din primele 6 luni de tratament**

Bibliografie

1. Ravi J Kumar, Al Baha Barqawi , E David Crawford , Epidemiology of Prostate Cancer, B USINESS BRIEFING: US ONCOLOGY REVIEW 2004, National Cancer Institute, Prostate Cancer Treatment (PDQ®)–Health Professional Version, 2016.
2. N. Mottet (Chair), J. Bellmunt, E. Briers (Patient Representative), R.C.N. van den Bergh (Guidelines Associate), M. Bolla, N.J. van Casteren (Guidelines Associate), P. Cornford, S. Culine, S. Joniau, T. Lam, M.D. Mason, V. Matveev, H. van der Poel, T.H. van der Kwast, O. Rouvière, T. Wiegel Guidelines on Prostatic Cancer, European Association of Urology, 2015
3. Joe-Elie Salem, Xavier Waintraub, Carine Courtillot, Christian M. Shaffer, BS Estelle Gandjbakhch, Carole Maupain, Javid J. Moslehi, Fabio Badilini, Julien Haroche, Paul Gougis, Veronique Fressart, Andrew M. Glazer, Francoise Hidden-Lucet, Philippe Touraine, Benedicte Lebrun-Vignes, Dan M. Roden, Anne Bachelot, Christian Funck-Brentano, Hypogonadism as a Reversible Cause of Torsades de Pointes in Men, Circulation. 2018;138:110–113. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034282

4. The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines, *European Heart Journal* (2016) 37, 2768–2801)
5. Ciobanu A, Tse G, Liu T, et al. Electrocardiographic measures of repolarization dispersion and their relationships with echocardiographic indices of ventricular remodeling and premature ventricular beats in hypertension. *J Geriatr Cardiol.* 2017;14(12):717-724. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2017.12.001
6. Vandenberg B, Vandael E, Robyns T, et al. Which QT Correction Formulae to Use for QT Monitoring? *J Am Heart Assoc.* 2016;5(6). doi:10.1161/JAHA.116.003264
7. Alsancak Y, Gürbüz AS, Saklı B, İçli A. Evaluation of index of cardio-electrophysiological balance and Tp-e/QT ratio in patients with coronary artery ectasia. *J Surg Med.* 2019;3(3):223-226. doi:10.28982/josam.485247
8. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).v.5.0. *Cancer Ther Eval Progr.* 2017:183.
9. Pellerin D, Sharma R, Elliott P, Veyrat C. Tissue Doppler, strain, and strain rate echocardiography for the assessment of left and right systolic ventricular function. *Heart* 2003;89:iii9.
10. Galderisi M, Henein MY, D'hooge J, Sicari R, Badano LP, Zamorano JL, et al. Recommendations of the European Association of Echocardiography How to use echo-Doppler in clinical trials: different modalities for different purposes. *Eur J Echocardiogr.* 2011;12(5):339–53.
11. Negishi K, Negishi T, Hare JL, Haluska BA, Plana JC, Marwick TH. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26(5):493–8.
12. Sherif F, Nagueh, Otto A. Smiseth, Christopher P. Appleton, Benjamin F. Byrd, III, Hisham Dokainish, Thor Edvardsen, Frank A. Flachskampf, Thierry C. Gillebert, Allan L. Klein, Patrizio Lancellotti, Paolo Marino, Jae K. Oh, Bogdan Alexandru Popescu, Alan D. Waggoner Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of

- Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging, *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:277-314.
13. Negishi K, Negishi T, Hare JL, Haluska BA, Plana JC, Marwick TH. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(5):493–8.
 14. Alsancak Y, Gürbüz AS, Saklı B, İçli A. Evaluation of index of cardio-electrophysiological balance and Tp-e/QT ratio in patients with coronary artery ectasia. *J Surg Med*. 2019;3(3):223-226. doi:10.28982/josam.485247
 15. Efstathiou JA, Bae K, Shipley WU, Hanks GE, Pilepich MV, Sandler HM, Smith MR. Cardiovascular mortality and duration of androgen deprivation for locally advanced prostate cancer: analysis of RTOG 92-02. *Eur Urol*. 2008 Oct;54(4):816-23. doi: 10.1016/j.eururo.2008.01.021. Epub 2008 Jan 15. PMID: 18243498.
 16. Peyman Mesbach Oskui, William J French, Michael J Herring, Guy S Mayeda, Steven Burstein, Robert A Kloner, Testosterone and the Cardiovascular System: A Comprehensive Review of the Clinical Literature, *J Am Heart Association*, 2013; 2:e000272, doi: 10.1161/JAHA.113.000272
 17. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *JCO*. 2006;24:4448–4456. doi: 10.1200/JCO.2006.06.2497
 18. Zhao J, Zhu S, Sun L, Meng F, Zhao L, Zhao Y, Tian H, Li P, Niu Y. Androgen deprivation therapy for prostate cancer is associated with cardiovascular morbidity and mortality: a meta-analysis of Population-Based Observational Studies. *PLOS ONE*. 2014;9:e107516. doi: 10.1371/journal.pone.0107516
 19. Jiun-Ruey Hu, Meredith S. Duncan, Alicia K. Morgans, Jonathan D. Brown, Wouter C. Meijers, Matthew S. Freiberg, Joe-Elie Salem, Joshua A. Beckman, Javid J. Moslehi, Cardiovascular Effects of Androgen Deprivation Therapy in Prostate Cancer-Contemporary meta-analysis *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40:e55–e64. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.313046
 20. Glenn N. Levine, Anthony V. D'Amico, Peter Berger, Peter E. Clark, Robert H. Eckel, Nancy L. Keating Androgen-Deprivation Therapy in Prostate Cancer and Cardiovascular Risk A Science Advisory From the American Heart Association, American Cancer Society, and American Urological Association, *Circulation*. 2010;121:833-840.

21. Iacovelli R, Ciccarese C, Bria E, Romano M, Fantinel E, Bimbatti D, Muraglia A, Porcaro AB, Siracusano S, Brunelli M, Mazzarotto R, Artibani W, Tortora G. The Cardiovascular Toxicity of Abiraterone and Enzalutamide in Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2018 Jun;16(3):e645-e653. doi: 10.1016/j.clgc.2017.12.007. Epub 2017 Dec 27. PMID: 29339044.
22. Giuseppe Saltalamacchia, Mara Frascaroli, Antonio Bernardo, Erica Qua Quarini Renal and Cardiovascular Toxicities by New Systemic Treatments for Prostate Cancer *Cancers* 2020, 12(7), e55-e66; 1750; <https://doi.org/10.3390/cancers12071750>
23. Rovira-Llopis S, Banuls C, de Marañon AM, et al. Low testosterone levels are related to oxidative stress, mitochondrial dysfunction and altered subclinical atherosclerotic markers in type 2 diabetic male patients. *Free Radic Biol Med* 2017; 108:155–62.
24. Jiun-Ruey Hu, Meredith S. Duncan, Alicia K. Morgans, Jonathan D. Brown, Wouter C. Meijers, Matthew S. Freiberg, Joe-Elie Salem, Joshua A. Beckman, Javid J. Moslehi Cardiovascular Effects of Androgen Deprivation Therapy in Prostate Cancer Contemporary Meta-Analyses *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40:e55–e64. DOI: 0.1161/ATVBAHA.119.313046
25. Kajalaxy Ananthan, Alexander R. Lyon The Role of Biomarkers in Cardio-Oncology, *Journal of Cardiovascular Translational Research* 2020; 13:431–450
26. Salem JE, Waintraub X, Courtillot C, Shaffer CM, Gandjbakhch E, Maupain C, Moslehi JJ, Badilini F, Haroche J, Gougis P, Fressart V, Glazer AM, Hidden-Lucet F, Touraine P, Lebrun-Vignes B, Roden DM, Bachelot A, Funck-Brentano C. Hypogonadism as a Reversible Cause of Torsades de Pointes in Men. *Circulation* 2018;138:110–113.
27. Tsai HK, D’Amico AV, Sadetsky N, Chen MH, Carroll PR. Androgen deprivation therapy for localized prostate cancer and the risk of cardiovascular mortality. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(20):1516–1524
28. Alibhai SM, Duong-Hua M, Sutradhar R, Fleshner NE, Warde P, Cheung AM, Paszat LF. Impact of androgen deprivation therapy on cardiovascular disease and diabetes. *J Clin Oncol* 2009; 27:3452- 3458.
29. Nachimuthu S, Assar MD, Schussler JM. Drug-induced QT interval prolongation: Mechanisms and clinical management. *Ther Adv Drug Saf*. 2012;3(5):241-253. doi:10.1177/2042098612454283

30. Mitcheson JS. hERG potassium channels and the structural basis of drug-induced arrhythmias. *Chem Res Toxicol*. 2008;21(5):1005-1010. doi:10.1021/tx800035b
31. G. Piccirillo · F. Moscucci · R. Pof · G. D'Alessandro · M. Minnetti · A. M. Isidori · D. Francomano · A. Lenzi · P. E. Puddu · J. Alexandre · D. Magri · A. Aversa
Changes in left ventricular repolarization after short-term testosterone replacement therapy in hypogonadal males *Journal of Endocrinological Investigation*, 2019, <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01026-5>
32. Zhang Y, Ouyang P, Post WS, et al. Sex-steroid hormones and electrocardiographic QT-interval duration: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey and the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Epidemiol* 2011;174:403–411.
33. Tara Sedlak, Chrisandra Shufelt, Carlos Iribarren, and C. Noel Bairey Merz, Sex Hormones and the QT Interval: A Review *Journal of Womens's Health* 2012, 21 (9):933-940
34. Gary Tse, Bryan P. Yan Traditional and novel electrocardiographic conduction and repolarization markers of sudden cardiac death *Europace* (2017) 19, 712–721
35. Lu HR, Yan G-X, Gallacher DJ. A new biomarker – index of Cardiac Electrophysiological Balance (iCEB) – plays an important role in drug-induced cardiac arrhythmias: beyond QT-prolongation and Torsades de Pointes (TdPs). *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2013;68(2):250-259. doi:10.1016/j.vascn.2013.01.003
36. Marc W. Deyell,, Andrew D. Krahn, and Jeffrey J. Goldberger, Sudden Cardiac Death Risk Stratification, *Circ Res*. 2015 June 5; 116(12): 1907–1918.
doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.304493
37. 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. *Eur Heart J* 2016;37: 2768–801.
38. Kanar BG, Ozben B, Sunbul M, et al: Androgen-deprivation therapy impairs left ventricle functions in prostate cancer patients. *Int Urol Nephrol* 2019;51(7):1107–12.
39. Post HK, Lovoy GM, Banister HR, et al: Left Ventricular Strain and Strain Rate Responses to Submaximal Exercise in Prostate Cancer Patients Treated with Androgen

Deprivation Therapy. FASEB J. 2018 32, Nr 1, Supplement

40. Joseph Yeboah, Carlos J. Rodriguez, Brandon Stacey, Joao A. Lima; Songtao Liu; J. Jeffrey Carr, W. Gregory Hundley; David M. Herrington, Prognosis of Individuals With Asymptomatic Left Ventricular Systolic Dysfunction in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) Circulation, 2012: 2713-2719
41. Haugaa KH, Smedsrud MK, Steen T, et al: Mechanical dispersion assessed by myocardial strain in patients after myocardial infarction for risk prediction of ventricular arrhythmia. JACC, Cardiovascular Imaging 2010;3(3):247–56.
42. Candan O, Gecmen C, Bayam E, et al: Mechanical dispersion and global longitudinal strain by speckle tracking echocardiography: Predictors of appropriate implantable cardioverter defibrillator therapy in hypertrophic cardiomyopathy. Echocardiography 2017;34(6):835– 42
43. S. Kilickap , I. Barista , E. Akgul , K. Aytemir , S. Aksoyek , S. Aksoy , I. Celik , S. Kes, G. Tekuzman cTnT can be a useful marker for early detection of anthracycline cardiotoxicity, Annals of Oncology 2005, 16: 798–804, doi:10.1093/annonc/mdi152
44. Maria Teresa Sandri, Daniela Cardinale, Laura Zorzino, Rita Passerini, Paola Lentati, Alessandro Martinoni, Giovanni Martinelli, Carlo Maria Cipolla Minor Increases in Plasma Troponin I Predict Decreased Left Ventricular Ejection Fraction after High-Dose Chemotherapy Clinical Chemistry, 2003, 49 (2): 248–252
45. Kajaluxy Ananthan, Alexander R. Lyon The Role of Biomarkers in Cardio-Oncology, Journal of Cardiovascular Translational Research 2020; 13:431–450
46. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications: Endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2011; 24: 277–313.

Anexe. Articole publicate în reviste ISI

1. **Andrei Cristian Dan Gheorghe**, · Ana Ciobanu, · Andreea Simona Hodorogea · George Daniel Radavoi, Viorel Jinga, Ioan Tiberiu Nanea, Gabriela Silvia Gheorghe, Evolution of Electrocardiographic Repolarization Parameters During Antiandrogen Therapy in Patients with Prostate Cancer and Hypogonadism Cardiovascular Toxicology, 2020; 20:390–400 <https://doi.org/10.1007/s12012-020-09566-6>
2. **Andrei Cristian Dan Gheorghe**, Ana Ciobanu, Andreea Simona Hodorogea , Ioan Tiberiu Nanea, Gabriela Silvia Gheorghe Testosterone: Friend or foe for the cardiovascular system in men? Annals of Clinical & Analytical Medicine, 2020;11 (6):688-693 www.bayrakol.org/acam

Lucrări susținute la manifestările științifice internaționale

1. **A.C.D. Gheorghe**, G.S.Gheorghe, A. Ciobanu, A.S. Hodorogea, I.T.Nanea Dispersion of ventricular repolarization in men treated by hormone therapy for advanced prostatic cancer, , Heart Failure 2018 & World Congress of Acute Heart Failure, 26-29 may 2018, Viena, (European Journal of Heart Failure (2018) 20 (Suppl. S1) 5–638 doi:10.1002/ejhf.1197, p 404)
2. **A.C.D. Gheorghe**, G.S.Gheorghe, A. Ciobanu, A.S. Hodorogea, S. Leu, I.T. Nanea, The influence of the longterm hormone therapy for advanced prostatic cancer on the ventricular repolarization and global longitudinal strain European Congress of Cardiology, Munich , aug 2018 (*European Heart Journal*, Volume 39, Issue suppl_1, 1 August 2018, ISSN 0195-668X ehy565.P1576, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy565.P1576>

3. **Andrei Cristian Dan Gheorghe**, Gabriela Silvia Gheorghe, Ana Ciobanu, Andreea Simona Hodorogea, Ioan Tiberiu Nanea Evolution of the heart rate variability, QT interval dispersion and Tpeak-Tend interval in patients on long-term hormone therapy for advanced prostate cancer 18 th European Congress of Internal Medicine (EFIM), 29-31 august 2019, Lisabon

Lucrări prezentate la manifestările științifice din țară

1. **Andrei Cristian Dan Gheorghe**, Gabriela Silvia Gheorghe, Ana Ciobanu², Andreea Simona Hodorogea, Daniel Radavoi, Ioan Tiberiu Nanea (ID 102) ECG evaluation of the ventricular repolarisation during long term hormone therapy for advanced prostatic cancer ,Congresul UMF Carol Davila, 2018, mai
2. **Andrei Cristian Dan Gheorghe**, Andreea Simona Hodorogea, Ana Ciobanu, Gabriela Silvia Gheorghe, Daniel Radavoi, Stefan Rascu, Ioan Tiberiu Nanea ID 8 Heart Rate Variability, QT Interval Dispersion and TpeakTend Interval in Patients on Long-Term Hormone Therapy for Advanced Prostate Cancer, CONgresul UMF Carol Davila, 10-12 oct 2019
3. **Andrei Cristian Dan Gheorghe**, Andreea Simona Hodorogea, Ana Ciobanu, Ioan Tiberiu Nanea, Gabriela Silvia Gheorghe, ID10 Global longitudinal strain and mechanical dispersion in relation with ECG repolarization parameters and myocardial injury markers in patients on antiandrogenic therapy, Congresul UMF Carol Davila, mai 2017
4. **A.C.D. Gheorghe**, G.S. Gheorghe, A Ciobanu, A.S.Hodorogea, N.Vintilă, L.Radu, A.M Ilieșiu, I.T.Nanea, Efectele hormonoterapiei antiandrogenice de lungă durată în cancerul de prostată asupra repolarizării ventriculare și a strainului global longitudinal Congresul Național de Cardiologie, Sinaia, septembrie 2018
5. **A.C.D. Gheorghe**, G.S. Gheorghe, A. Ciobanu, A.S. Hodorogea, I.T. Nanea, Evoluția variabilității ritmului sinus, a dispersiei intervalului QT și a intervalul T Peak-T end la pacienții sub tratament hormonal antiandrogenic pentru neoplasm avansat al prostatei, Congresul National de Cardiologie, Sinaia, 18-21 septembrie, 2019