



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
"CAROL DAVILA" din BUCUREȘTI



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

*Complicațiile tratamentului bolilor neoplazice cu Bevacizumab*

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat:  
PROF. UNIV. DR.  
DANIELA-CRISTINA ȘTEFAN**

**Student-doctorand:  
CHIȚORAN ELENA**

**ANUL 2026**

---

**Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București**  
Strada Dionisie Lupu nr. 37 București, Sector 2, 020021 România, Cod fiscal: 4192910  
Cont: RO57TREZ70220F330500XXXX, Banca: TREZORERIE sect. 2  
+40.21 318.0719; +40.21 318.0721; +40.21 318.0722

[www.umfcd.ro](http://www.umfcd.ro)

# Cuprins

Cuprins .....	I
Listă cu lucrări științifice publicate/prezentate .....	IV
Listă cu abrevieri și simboluri.....	VI
<b>INTRODUCERE .....</b>	<b>1</b>
<b>I. PARTEA GENERALĂ.....</b>	<b>6</b>
<b>Capitolul 1 - Angiogeneza tumorală .....</b>	<b>6</b>
1.1. Mecanismele moleculare ale angiogenezei tumorale.....	6
1.2. Blocarea terapeutică a VEGF/VEGFR.....	9
1.3. Rezistența la terapia anti-angiogenetică.....	9
<b>Capitolul 2 - Bevacizumab (Avastin®) – prezentare generală .....</b>	<b>11</b>
2.1. Dezvoltare .....	11
2.2. Formă de prezentare, compoziție și mod de administrare.....	11
2.3. Clasa farmaceutică .....	12
2.4. Farmacodinamică .....	12
2.5. Proprietăți fizice și chimice.....	13
2.6. Farmacocinetică .....	13
2.7. Toxicitate și supradozaj.....	16
2.8. Reacții adverse .....	17
2.9. Biosimilare și generice.....	19
2.10. Indicații și contraindicații.....	20
2.11. Eficacitate clinică în bolile neoplazice și trialuri relevante.....	21
<b>II. CONTRIBUȚII PERSONALE .....</b>	<b>34</b>
<b>Capitolul 3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale .....</b>	<b>34</b>
<b>Capitolul 4. Metodologia generală a cercetării.....</b>	<b>36</b>

<b>Capitolul 5. Studiul 1 – Studiu retrospectiv al pacienților tratați cu Bevacizumab în IOB (2017-2021).....</b>	<b>39</b>
5.1. Introducere .....	39
5.2. Materiale și metodă.....	40
5.3. Rezultate.....	42
5.4. Discuții .....	48
5.5. Concluzii .....	50
<b>Capitolul 6. Studiul 2 – Exemplificarea problemelor de management ale pacienților la care apar complicații asociate terapiei cu Bevacizumab .....</b>	<b>59</b>
6.1. Introducere .....	59
6.2. Materiale și metodă.....	59
6.3. Prezentare de caz.....	59
6.4. Discuții .....	62
6.5. Concluzii .....	63
<b>Capitolul 7. Studiul 3 – Complicațiile terapiei cu Bevacizumab survenite în practică</b>	<b>65</b>
7.1. Introducere .....	65
7.2. Materiale și metodă.....	65
7.3. Rezultate și discuții .....	67
7.4. Concluzii .....	81
<b>Capitolul 8. Studiul 4 – Calitatea vieții, costurile asociate actului medical și rezultatele oncologice la pacienți care dezvoltă complicații specifice terapiei cu Bevacizumab ...</b>	<b>83</b>
8.1. Introducere .....	83
8.2. Materiale și metodă.....	83
8.3. Rezultate și discuții .....	84
8.4. Concluzii .....	94
<b>Capitolul 9. Studiul 5 – Elaborarea unor instrumente clinice de selectare a pacienților predispuși să dezvolte complicații asociate terapiei cu Bevacizumab .....</b>	<b>96</b>
9.1. Introducere .....	96
9.2. Materiale și metodă.....	96
9.3. Rezultate.....	101
9.4. Discuții .....	114

9.5. Concluzii .....	120
<b>10. Concluzii și contribuții personale.....</b>	<b>122</b>
10.1. Concluzii .....	122
10.2. Contribuții personale.....	124
<b>Bibliografie.....</b>	<b>126</b>
<b>Anexe.....</b>	<b>159</b>

De departe cel mai cunoscut și cel dintâi descoperit agent terapeutic anti-angiogenic este Bevacizumabul, anticorp monoclonal umanizat recombinant anti-VEGF, folosit în terapia a numeroase boli neoplazice (precum cancerul de sân, cancerul cervical, cancerul tubar, cancerul ovarian, cancerul peritoneal primar, cancerul colorectal, cancerul renal cu celule clare, neoplasmul pulmonar non-small cell, tumori cerebrale), în forme avansate (nerezecabile)/recurente/metastatice de boală, atât ca monoterapie, cât și în combinație cu alți agenți terapeutici (chimioterapice și/sau imunomodulatorii), atât ca primă linie, cât și în liniile subsecvente de tratament sau în mentenanță [1]. Bevacizumabul oferă beneficii de supraviețuire globală demonstrate prin multiple studii clinice, dar acestea sunt variate ca durată în funcție de tipul tumorii tratate, iar în anumite cazuri beneficiile de supraviețuire sunt limitate la câteva luni sau săptămâni [2]. Indiscutabil, având în vedere că, frecvent, indicația terapeutică este un neoplasm avansat loco-regional nerezecabil, recurent sau metastatic, chiar și un beneficiu minim de supraviețuire este deziderabil pentru bolnav în contextul unei calități a vieții convenabile. Și cu toate acestea, Bevacizumabul are o serie de complicații, unele severe cu risc vital și frecvente, care pot modifica semnificativ calitatea vieții bolnavului. Alături de complicațiile medicale frecvente (hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă congestivă, tromboembolism venos, proteinurie, sindrom de encefalopatie reversibilă posterioară, accidente vasculare ischemice și hemoragice, tulburări hematologice, complicații septice, reacții alergice sau la administrarea perfuziei), terapia cu Bevacizumab poate provoca o serie întreagă de complicații chirurgicale (unele potențial letale) cum ar fi complicațiile fistulare și perforative, vindecarea întârziată a plăgilor, hemoragii asociate tumorilor, hemoragiile diverse, aneurismele și disecțiile arteriale, fasciita necrozantă sau osteonecroza maxilarului [1].

**Motivația alegerii temei** “*Complicațiile tratamentului bolilor neoplazice cu Bevacizumab*” devine evidentă în contextul celor prezentate mai sus. Beneficiile pe care le-ar putea teoretic aduce terapia cu Bevacizumab în ceea ce privește supraviețuirea fără progresie a bolii pot fi contramandate de complicații, iar supraviețuirea globală poate fi redusă datorită imposibilității continuării terapiei sistemice în contextul intervențiilor chirurgicale/terapiilor medicale/spitalizărilor ce devin necesare. Mai mult, anumite intervenții ce devin necesare, nasc dileme de tehnică chirurgicală care pot pune în dificultate chirurgical oncolog [3]. Tot odată, calitatea vieții pacienților poate fi diminuată atât din punct de vedere fizic (prin apariția unor complicații dificil de tolerat – ex.fistula recto/entero-

vaginală), dar și din punct de vedere psihic (ex.necesitatea unei colostomii definitive dificil de acceptat, mai ales la pacienții tineri) [3].

**Ipoteza cercetării doctorale** este aceea că se pot identifica anumiți factori de risc pentru dezvoltarea complicației terapiei cu Bevacizumab ce țin de pacient (precum anumite morbidități sau terapii preexistente/concomitente, anumite modificări biologice, paraclinice, imagistice) sau de tumora tratată (localizare, histopatologie, imunohistologie, genetică etc). Ipoteza secundară este faptul ca Bevacizumabul poate altera în asemenea mod calitatea vieții la pacienții la care apar complicații asociate terapiei, încât disconfortul fizic și psihic al acestora (inclusiv cel determinat de asistența medicală suplimentară) pot face indezirabilă o creștere a supraviețuirii globale de câteva săptămâni.

**Metodologia cercetării** - Pentru atingerea obiectivelor de cercetare doctorală, inițial, a fost efectuată o amplă revizie a literaturii internaționale disponibile, care nu s-a limitat doar la datele despre Bevacizumab, ci, a inclus și problematica angiogenezei tumorale și a căilor de blocare terapeutică a acesteia. De asemenea, au fost studiate aspecte evolutive, de patogeneză, diagnostic și tratament ale tuturor tumorilor solide care pot constitui o țintă terapeutică pentru Bevacizumab (Avastin® sau biosimilare/generic). Review-ul literaturii internaționale a avut ca scop definirea stadiului actual al cunoașterii și a impactului preconizat asupra dezvoltării cunoașterii pe care cercetarea doctorală le va avea. Toate referințele biografice au fost prelucrate cu ajutorul unui soft specializat Mendeley Reference Manager versiunea 2.94.0 împreună cu Add-in-urile de browser (Mendeley Web Importer) și de Microsoft Word (Mendeley Cite) – aceste softuri sunt disponibile online, gratuit [4].

În urma parcurgerii literaturii internaționale a fost definitivat planul de cercetare cu definirea obiectivelor de atins, s-au stabilit designul final al studiului și instrumentele de cercetare, s-au definit loturile de pacienți și criteriile de includere și excludere. Colectarea datelor pacienților s-a făcut prin extragerea informațiilor din baza de date electronică și prin consultarea foilor de observație din arhiva fizică a unității sanitare. O parte a datelor au fost obținute prin interviuri directe/telefonice cu pacienții, aceștia fiind informați despre scopul interviului și/sau semnând un consimțământ de participare la cercetarea doctorală. După constituirea bazei de date, informațiile au fost anonimizate prin înlăturarea oricăror elemente care ar fi putut duce la identificarea pacienților înrolați.

Cercetarea literaturii internaționale a fost dublată de o analiză retrospectivă a pacienților tratați cu Bevacizumab (Avastin® sau biosimilare/generic) în Institutul Oncologic “Prof. Dr. Alexandru Trestioreanu”, București (IOB) în perioada 2017 -2021 având ca scop descrierea experienței clinice a utilizării Bevacizumabului într-o cohortă mare

de pacienți cu tumori maligne, în condiții de „lume reală” necontrolată, referitoare la eficacitatea, siguranța și costul terapiei, precum și identificarea unor factori de prognostic pentru apariția complicațiilor chirurgicale/medicale ale terapiei cu Bevacizumab. În această perioadă au fost administrate peste 9000 de cure cu Bevacizumab (Avastin® sau biosimilare/generice) la 625 de pacienți neoplazici unici.

A 3-a componentă a studiului a constat într-o analiză prospectivă observațională pe 2 loturi – eșantionul global a inclus totalitatea pacienților tratați în IOB cu Bevacizumab (sau biosimilare/generice) pentru diverse categorii de neoplazii în perioada ianuarie 2023 - iunie 2024. Pacienții au fost grupați în două loturi după cum urmează: lotul de studiu – pacienții tratați cu Bevacizumab (Avastin® sau biosimilare/generice) pentru tumori solide la care au apărut complicații chirurgicale/medicale asociate terapiei, și lotul martor – pacienții tratați cu Bevacizumab dar la care nu au apărut complicații. Toți pacienții tratați au fost incluși consecutiv indiferent de vârstă, sex sau alte criterii. Criteriile de excludere au cuprins o perioadă de urmărire mai mică de 6 luni sau existența altor motive evidente pentru apariția complicațiilor semnalate care nu au legătură cu terapia cu Bevacizumab. În cadrul studiului prospectiv s-a încercat confirmarea rezultatelor anterioare ale analizei retrospective. Cercetarea a vizat o statistică descriptivă a complicațiilor asociate terapiei cu Bevacizumab și a populației în care apar aceste complicații, o analiză statistică de corelație între apariția complicațiilor și factori specifici ce țin de pacient sau de tumora tratată și, nu în ultimul rând o evaluare asupra impactului pe care aceste complicații le au asupra calității vieții pacienților și outcomurilor oncologice. A fost urmărită evoluția oncologică a pacienților, dar și apariția complicațiilor medicale/chirurgicale asociate terapiei și necesităților de tratamente suplimentare/intervenții chirurgicale/ spitalizare suplimentară/ nevoi de terapie intensivă.

Prelucrarea și interpretarea statistică a datelor colectate a cuprins o analiză descriptivă a complicațiilor apărute sub terapia aplicată și a populațiilor la care acestea apar. A fost efectuată o analiză globală – Lot de studiu vs. Lot martor și o analiză secundară – între diferitele elemente identificate ca factori de risc pentru apariția complicațiilor. Datele au fost prezentate ca medii (deviații standard) pentru variabilele cantitative și ca frecvențe pentru variabilele calitative. Pentru compararea rezultatelor între loturi au fost folosite teste de tip t sau Mann-Whitney. Pentru compararea rezultatelor între diferitele subgrupe de factori de risc decelați s-au folosit teste de tip Chi-square și regresie logistică. Validarea diverselor caracteristici urmărite ca factori de prognostic în apariția complicațiilor s-a făcut prin tehnica regresiei liniare respectiv regresiei logistice. Pragul de semnificație statistică a fost considerat la o valoare  $p < 0.05$ . Cercetarea doctorală a fost completată prin elaborarea unui

ghid clinic care să permită o mai bună selectare clinică a pacienților care pot beneficia de terapia cu Bevacizumab cu maximizarea raportului beneficii/risc și elaborarea unui scor clinic de stratificare a pacienților în categorii de risc (ridicat, intermediar și scăzut). Validarea externă multicentrică prospectivă va face subiectul unei cercetări postdoctorale mai avansate.

### **Concluzii**

Teza de doctorat a avut ca scop analiza complicațiilor asociate terapiei cu Bevacizumab în practica oncologică, cu accent pe identificarea tipologiilor de reacții adverse, factorii care le influențează, impactul lor asupra rezultatelor oncologice și asupra calității vieții pacienților, precum și elaborarea unor instrumente clinice de stratificare a riscului. Obiectivele stabilite au ghidat cercetarea și au fost atinse printr-o serie de studii succesive și complementare.

**Obiectivul 1:** Identificarea tipurilor de complicații asociate terapiei cu Bevacizumab și realizarea unei statistici descriptive - Acest obiectiv a fost realizat prin analiza retrospectivă a pacienților tratați în cadrul Institutului Oncologic București (Cap. 5). Studiul a evidențiat frecvența principalelor complicații (hemoragice, trombotice, gastrointestinale, renale) și distribuția lor în funcție de caracteristicile demografice și clinice. Rezultatele au confirmat că Bevacizumab este asociat cu un profil particular de toxicitate, diferit de cel al altor terapii oncologice, iar cuantificarea lor statistică a constituit premisa pentru obiectivele ulterioare. Rezultatele inițiale (în perfectă corelație cu literatura existentă) au arătat că aceste evenimente nu sunt rare și că, deși majoritatea pot fi gestionate prin tratamente suportive, unele pot deveni amenințătoare de viață. Prin urmare, identificarea tipologiei și distribuției lor a constituit fundamentul pentru analiza factorilor de risc și pentru dezvoltarea modelelor predictive ulterioare.

**Obiectivul 2:** Identificarea unor factori care influențează apariția complicațiilor - Prin corelarea variabilelor clinice și biologice cu apariția complicațiilor (Cap. 7), au fost evidențiați factori semnificativi precum vârsta avansată, prezența comorbidităților cardiovasculare, istoricul de chirurgie abdominală, precum și anumite caracteristici tumorale (extensia locală, localizarea pelvină). Aceste rezultate au arătat că apariția complicațiilor nu este un eveniment aleator, ci poate fi anticipată prin integrarea unor factori de risc accesibili clinic. Rezultatele au o importanță practică deosebită, deoarece permit identificarea pacienților vulnerabili încă dinaintea inițierii tratamentului. Astfel, oncologii pot lua măsuri preventive, pot ajusta dozele sau pot reconsidera oportunitatea terapiei, optimizând raportul risc-beneficiu.

**Obiectivul 3:** Evaluarea impactului complicațiilor asupra rezultatelor oncologice și asupra calității vieții - Studiile incluse în Cap. 8 au demonstrat că apariția complicațiilor influențează negativ supraviețuirea globală și supraviețuirea fără progresie, prin întreruperi sau amânări ale tratamentului. Totodată, analiza calității vieții a arătat un impact semnificativ asupra stării funcționale, imaginii corporale și integrării sociale, cu efecte de durată mai ales în cazul complicațiilor severe. Importanța acestei evaluări este dată de faptul că, în oncologie, succesul nu mai poate fi măsurat exclusiv prin indicatori de supraviețuire, ci și prin menținerea unei vieți demne și funcționale. Această perspectivă a confirmat necesitatea abordării multidimensionale, care să depășească strict supraviețuirea oncologică și să includă parametri psiho-sociali și economici.

**Obiectivul 4:** Elaborarea unui scor de risc și a unei modalități de stratificare a pacienților - În Cap. 9 a fost dezvoltat un model predictiv original, bazat pe integrarea datelor clinice, histologice și biologice în algoritmi de tip machine learning. Modelul a permis stratificarea pacienților în categorii de risc înalt, intermediar și scăzut, cu precizie ridicată în predicția complicațiilor. Acest scor de risc constituie o premieră în practica locală și reprezintă un instrument practic care poate fi adaptat ulterior în ghiduri clinice și platforme de suport decizional. Utilitatea practică a acestui scor constă în faptul că, aplicat prospectiv, poate ghida decizia terapeutică: pacienții cu risc scăzut pot fi tratați cu beneficii maxime, iar cei cu risc înalt pot fi redirecționați spre alte opțiuni terapeutice sau monitorizați mai atent.

**Obiectivul 5:** Identificarea profilului de risc al administrării Bevacizumabului la anumite categorii de pacienți - Pe baza datelor analizate, a fost posibilă definirea unor subgrupuri de pacienți care prezintă un profil de risc mai crescut – de exemplu, pacienții vârstnici, cei cu comorbidități cardiovasculare sau renale, pacienții cu tumori pelvine și cei cu antecedente de chirurgie majoră recentă. În schimb, pacienții fără comorbidități și cu tumori în stadii mai limitate au prezentat un risc scăzut de complicații severe. Acest profil de risc permite personalizarea indicației terapeutice și crește șansa unei administrări sigure și eficiente a Bevacizumabului.

#### **Direcții viitoare de cercetare**

Continuarea cercetărilor ar trebui să vizeze extinderea analizelor prospective, testarea și rafinarea scorului de risc propus, precum și integrarea acestuia în sisteme informatice de suport decizional clinic. Studiului multicentric ar trebui să vizeze validarea prospectivă a modelului, integrarea scorului de risc în aplicații informatice clinice și explorarea mai detaliată a dimensiunii economice și psiho-sociale.

**Contribuții personale** - Contribuțiile originale ale autoarei se regăsesc în partea specială a tezei și pot fi rezumate astfel:

- ✚ Constituirea unei baze de date clinice (Cap. 5), prin analiza retrospectivă a pacienților tratați cu Bevacizumab în cadrul Institutului Oncologic București, reprezentând primul studiu sistematic la nivel național asupra acestei problematice.
- ✚ Documentarea cazurilor clinice ilustrative (Cap. 6), care au adus valoare educațională și practică prin prezentarea unor complicații severe și modalitățile de management.
- ✚ Analiza statistică a factorilor de risc (Cap. 7), prin care au fost identificate corelații semnificative între variabilele clinice și biologice și apariția complicațiilor, oferind dovezi obiective asupra mecanismelor implicate.
- ✚ Integrarea perspectivei calității vieții și a impactului economic (Cap. 8), realizând o abordare complexă care a evidențiat dimensiunea psiho-socială și costurile asociate tratamentului, aspecte rar investigate în literatura autohtonă.
- ✚ Dezvoltarea și validarea inițială a unui model predictiv original (Cap. 9), bazat pe metode moderne de inteligență artificială, care a permis stratificarea pacienților în funcție de riscul de complicații și a oferit o bază pentru decizia terapeutică personalizată.
- ✚ Propunerea unui cadru clinic pentru selecția pacienților (Cap. 9), prin definirea unui profil de risc și a unor criterii de eligibilitate menite să optimizeze raportul risc/beneficiu al terapiei cu Bevacizumab.
- ✚ Alinierea cercetării românești la tendințele internaționale, prin aplicarea unor metode de analiză comparabile cu cele folosite în centre de referință, și deschiderea drumului către integrarea instrumentelor predictive în practica curentă.

Aceste contribuții sunt măsurabile și se regăsesc explicit în capitolele și paragrafele menționate, constituind aportul original al autoarei la cunoașterea științifică în domeniu. Prin atingerea integrală a obiectivelor propuse, teza a demonstrat că este posibilă caracterizarea completă a complicațiilor asociate terapiei cu Bevacizumab și că există soluții concrete pentru anticiparea și reducerea ei. Analiza integrată a complicațiilor asociate Bevacizumabului poate oferi atât o mai bună înțelegere a factorilor de risc și a consecințelor clinice, cât și soluții practice pentru personalizarea terapiei.

Prin realizarea obiectivelor propuse, lucrarea contribuie la dezvoltarea unei oncologii mai sigure, mai eficiente și orientate către pacient, deschizând perspective pentru cercetări viitoare și pentru integrarea instrumentelor predictive în practica medicală curentă. Rezultatele obținute au atât valoare științifică, prin completarea cunoașterii în domeniu, cât

și valoare practică, prin furnizarea unui instrument aplicabil direct în practică. Această lucrare se înscrie în efortul de modernizare a oncologiei românești și marchează o tranziție către o medicină personalizată, bazată pe date clinice reale, mai sigură și mai eficientă.

## **Studiile efectuate și principalele lor rezultate**

### **Studiul 1 – Studiu retrospectiv al pacienților tratați cu Bevacizumab în IOB (2017-2021)**

Metoda folosită a fost un studiu deschis, observațional, retrospectiv, desfășurat în condiții reale asupra pacienților tratați pentru tumori maligne solide la Institutul Oncologic București "Prof. Dr. Al. Trestioreanu. Au fost incluși toți pacienții care au primit terapie sistemică bazată de Bevacizumab, între 1 ianuarie 2017 și 31 decembrie 2021. Nu s-au specificat criteriile de excludere. Datele specifice ale cazurilor au fost obținute din fișele pacienților, din înregistrările electronice și prin consultarea rezultatelor paraclinice, de imagistică, histopatologice și genetice. Eficacitatea tratamentului cu Bevacizumab a fost măsurată prin analiza supraviețuirii fără progresie (PFS) și supraviețuirea globală (OS).

Studiul a inclus 657 de episoade de tratament cu Bevacizumab, corespunzând unor 625 de pacienți unici. Incluziunea în studiu nu a fost limitată de indicație sau de originea tumorii, oferind astfel o populație heterogenă, necontrolată, "real-world". Desigur, acest lucru reprezintă și una dintre limitele studiului, deoarece componența cohorței de studiu este puternic influențată de accesibilitatea spitalului nostru și diferă de cea a altor spitale, creând posibilitatea ca eșantionul să nu fie foarte reprezentativ pentru întreaga practică oncologică "real-world". Cohorta noastră a inclus în principal pacienți cu cancer colorectal (aproape 60% din episoadele de tratament), dar a inclus și cancer ovarian avansat (20.09%), cancer mamar (8.07%), cancer pulmonar (7.15%), cancer cervical (4.72%) și alte origini primare (vagin, vulvă, peritoneu, sistem nervos central) - dar această ultimă categorie a inclus un număr foarte mic de pacienți (8 episoade de tratament). Tratamentul de primă linie a fost administrat la 229 de pacienți (185 colorectal, 18 mamar, 26 NSCLC), iar liniile ulterioare la 428 de pacienți.

**Tabelul 1. Caracteristicile sociodemografice ale pacienților și indicația de tratament**

<b>Variabilă</b>	<b>N (%)</b>
<b>Sex</b>	
Masculin	238 (38.08%)
Feminin	387 (61.92%)
<b>Vârstă</b>	57.6 ani (extreme 21-85)
<65 ani	234 (37.44%)
≥65 ani	391 (62.56%)
<b>Comorbidități</b>	

Hipertensiune	227 (36.32%)
Diabet zaharat	90 (14.40%)
Boală pulmonară cronică	43 (6.88%)
Alte neoplazii	7 (1.12%)
<b>Episoade de tratament în funcție de originea tumorii primare*</b>	
CRC	386 (58.75%)
NSCLC	47 (7.15%)
CS	53 (8.07%)
OC	132 (20.09%)
CC	31 (4.72%)
Altele	8 (1.22%)
<b>Metastatic site(s)**</b>	
Ficat	391 (62.56%)
Plamân	344 (55.04%)
Peritoneu	156 (24.96%)
Os	43 (6.88%)
SNC	32 (5.12%)
Altele	64 (10.24%)

N – număr de cazuri; % - procent din total cazurilor; CRC-cancer colorectal; NSCLC- cancer pulmonar non-small cell; CS-cancer de sân; OC-cancer ovarian; CC- cancer cervical; SNC – sistem nervos central; \* pacienții pot primi mai multe episoade de tratament cu Bevacizumab pentru diverse indicații numărate separat; \*\* pacienții pot avea mai multe site-uri metastatice și acestea sunt numărate separat

**Tabloul 2. Eficiența terapilor pe bază de Bevacizumab în funcție de tipul tumorii**

	ORR (RP și RC)		Beneficii clinice	PFS		OS	
	N (%)	CI 95%	N (%)	Mediană (luni)	CI 95%	Mediană (luni)	CI 95%
<b>Colorectal (n=379)</b>							
1L (n=294)	179 (60.9)	42.9-68.9	185 (62.9)	13.5	8.6-18.6	26.3	9.1-43.5
Liniile 2+ (n=85)	23 (27.1)	16.5-41.6	68 (80.0)	6.2	4.7-7.7	9.3	7.7-10.9
<b>Ovarian (n=127)</b>							
Liniile 2+	42 (31.5%)	14.4-46.1	76 (59.8)	7.0	1.3-12.7	11.5	6.0-17.0
<b>Sân (n=51)</b>							
1L (n=23)	15 (65.2)	51.1-79.3	19 (82.6)	10.2	6.1-14.3	19.7	16.0–23.4
Liniile 2+ (n=28)	17 (60.7)	46.2-73.8	23 (82.1)	8.1	5.6-10.6	15.6	12.5-18.7
<b>NSCLC (n=32)</b>							
1L (n=27)	18 (66.7)	48.1-80.9	20 (74.1)	7.4	6.0-8.9	12.6	8.8-16.4
Liniile 2+ (n=5)	3 (60)	23.0-88.0	4 (80.0)	8.4	3.7-13.1	13.1	0.1-26.2
<b>Altele (n=21)</b>							
Liniile 2+	13 (61.9)	32.5– 91.3	21 (100)	11.2	2.3-20.1	19.7	4.0-35.3

Abrevieri: 1L – prima linie; 2+ lines – a doua linie sau linii de tratament subsecvente; NSCLC – cancer pulmonar non-small cell; ORR – overall response rate (rata de răspuns globală); RP – răspuns parțial; RC – răspuns complet; PFS – progression-free survival (supraviețuirea fără progresie de boală); OS – overall survival (supraviețuirea globală); N – număr de cazuri; % - frecvență; CI – interval de încredere

Toxicitatea legată de Bevacizumab de orice grad a fost raportată la 434 de pacienți și a inclus: sângerare (cea mai frecventă formă de sângerare a fost sângerarea ușoară nazală sau gingivală), hipertensiune arterială, proteinurie, deficiențe de vindecare a rănilor, perforație gastro-intestinală, alte tipuri de complicații perforative/fistulare, complicații septice, evenimente tromboembolice, dureri abdominale, diaree, greață/vărsături și oboseală. Tratamentul a fost întrerupt din cauza evenimentelor adverse la 81 de pacienți (12.33%). Mortalitatea în cadrul acestei cohorte a constat din 3 pacienți (complicații tromboembolice sau septice).

În populația noastră de studiu, pacienții au primit o medie de 13 (interval 1-76) doze de Bevacizumab într-un episod de tratament, cu o cantitate medie de 657 mg/doză. Costurile totale de achiziție a cantității necesare de Bevacizumab între 2017-2021 au fost de circa 25.5 milioane de euro, cu un cost median al episodului de tratament de 38.812 euro. Adăugarea Bevacizumabului la chimioterapia standard crește costul total al tratamentului cu 213%. O sută douăzeci și șase de pacienți au necesitat spitalizare sau prelungirea perioadei de spitalizare din cauza toxicității induse de Bevacizumab pentru o perioadă de 2-24 de zile – existând o asociere statistic semnificativă între evenimentele adverse de gradul 3-5 și spitalizare (valoarea  $p=0,002$ ).

Dincolo de prețul adăugat al medicamentului propriu-zis, Bevacizumab determină creșterea costurilor asociate spitalizării atunci când apar evenimente adverse severe. Costurile asociate spitalizării au fost costurile directe alocate fiecărui pacient de către Sistemul de Contabilitate Analitică Internă și au inclus costuri fixe (cazare, utilități) și cheltuieli variabile, cum ar fi costurile analizelor de laborator și ale altor proceduri de diagnostic, costul medicamentelor antineoplazice și a comedicației, instrumente, dispozitive medicale, consumabile. Creșterea costurilor generate este o mare preocupare pentru managementul medical din întreaga lume [273]. Printre complicațiile observate, unele au necesitat proceduri chirurgicale (17 cazuri) – astfel de cazuri sunt asociate cu o durată a spitalizării de 10-32 de zile și o creștere a costurilor asociate spitalizării cu 150-495% în comparație cu costul standard al terapiei la pacienții tratați care nu au dezvoltat efecte adverse severe.

Bevacizumab rămâne o terapie cu costuri ridicate, dar poate adăuga beneficii clinice (cum ar fi supraviețuirea globală, supraviețuirea fără progresie și rata de răspuns) atunci când este folosit în asociere cu chimioterapia standard. Rezultate similare celor prezentate în diverse studii controlate sunt observabile chiar și în cohorte neselectate de pacienți, în condițiile necontrolate ale practicii oncologice "real-world".

## **Studiul 2 – Exemplificarea problemelor de management ale pacienților la care apar complicații asociate terapiei cu Bevacizumab**

S-a bazat pe prezentarea unui caz special întâlnit de autoarea tezei în cursul practicii curente din Clinica Chirurgie Generală și Oncologică I din cadrul Institutului Oncologic “Prof. Dr. Alexandru Trestioreanu” din București, menit să ilustreze complicațiile specifice terapiei care pot apărea în cursul tratamentului cu Bevacizumab și miriada de probleme de ordin medical/oncologic/chirurgical pe care aceste complicații le aduc.

**Prezentare de caz:** Pacientă în vârstă de 43 de ani, se prezintă pentru tulburări de tranzit (constipație) și rectoragii, debutate de circa 6 luni și este diagnosticată colonoscopic cu formațiune tumorală rectală inferioară. Probele bioptice recoltate au evidențiat prezența unui ADK moderat diferențiat G2. Cazul este astfel stadializat ca cT<sub>3</sub>N<sub>1</sub>M<sub>1</sub>PUL – stadiu IV. Având în vedere statutul metastatic și absența unei stenoze strânse se decide inițierea tratamentului cu 28 de ședințe de radioterapie externă asociată cu chimioterapie de tip XELOX. La trei luni apare progresia dimensională a leziunilor pulmonare secundare și aspectul staționar al leziunii rectale, motiv pentru care se decide continuarea chimioterapiei (Capecitabină și Oxaliplatină), dar se introduce și Bevacizumab cu regresia completă a determinărilor pulmonare. În aceste condiții s-a efectuat o rezecție rectosigmoidiană pe cale anterioară urmată de anastomoza colorectală joasă mecanică și ileostomie “de protecție”. În ziua a 5-a postoperator apare o fistulă anastomotică manifestată prin exteriorizarea de material stercoral prin tuburile de dren (aproximativ 80 ml/24 ore). Având în vedere starea clinică a pacientei (absența sindromului febril și semne de abdomen acut), parametrii biologici (absența leucocitozei), aspectele imagistice (absența colecțiilor pelvine), precum și faptul că tuburile au drenat întreg fluxul fistulei, se optează pentru tratamentul conservator al fistulei anastomotice, sub care evoluția a fost favorabilă cu închiderea traiectului fistulos în 20 de săptămâni (aspect confirmat prin irigo-CT). Din nefericire după aceste 20 de săptămâni, la cinci luni de la intervenția chirurgicală, cu ocazia unui nou PET-CT efectuat se constată reapariția leziunilor pulmonare, iar tomografia efectuată o lună mai târziu arată progresia lor numerică și dimensională. Se inițiază chimioterapia inițial de tip XELOX și apoi FOLFIRI în asociere cu Bevacizumab, sub care se înregistrează controlul progresiei. În contextul aspectului staționar al determinărilor pulmonare obținut sub această terapie menținută 10 luni, absenței recidivei rectale documentate colonoscopic, precum și opțiunii pacientei (care dorea repunerea în tranzit indiferent de riscurile prezentate de echipa medicală – riscuri ce țin atât de intervenția chirurgicală în sine, dar și de întreruperea terapiei

sistemice) s-a decis desființarea ileostomiei. Intervenția a avut loc la 18 luni după rezecția rectală inițială. Evoluția postoperatorie este favorabilă, cu reluarea tranzitului intestinal.

Totuși, la 6 luni de la intervenție, în contextul reluării terapiei cu Bevacizumab, pacienta dezvoltă o fistulă colo-vaginală supra-anastomotică, manifestată clinic prin exteriorizarea materiilor fecale prin vagin și documentată imagistic. Pentru tratarea acestei fistule pacienta a fost supusă unei intervenții care a constat în abolirea anastomozei joase, evacuarea colecției pelvine și efectuarea unei diversivni digestive externe (colostomă).

După rezolvarea chirurgicală a fistulei colo-vaginale pacienta nu a putut relua un protocol complet de terapie sistemică, fiind tratată doar cu capecitabină. Evident evoluția a fost nefavorabilă cu progresia numerică și dimensională a M1PUL și apariția unor determinări hepatice și peritoneale. Pacienta a decedat la 7 luni după efectuarea colostomei (26 de luni de la diagnostic). Deși, o supraviețuire de 26 de luni se înscrie în media așteptată pentru un neoplasm colorectal metastatic, este de presupus că în absența complicațiilor fistulare evoluția oncologică ar fi fost net superioară, putându-se lua în considerație și alte opțiuni terapeutice (precum chirurgia leziunilor pulmonare rezecabile/tratamente sistemice mai consistente).

#### **Dificultățile chirurgicale ridicate de caz**

În cazul pacientei noastre, avem nu una, ci două complicații fistulare asociate terapiei cu Bevacizumab. Prima complicație – fistulă la nivel anastomotic – recunoaște ca mecanism probabil de producere o diminuare a capacității de vindecare/ cicatrizare a țesuturilor indusă de terapia antiangiogenetică. Defectul de tehnică chirurgicală nu este o cauză posibilă, fistula neaparând în primele 2-3 zile postoperator. În mod normal, o dată apărută o astfel de complicație, atitudinea terapeutică optimă ar fi reintervenția chirurgicală cu desființarea anastomozei colorectale joase mecanice și practicarea unei colostomii terminale. În contextul în care pacienta a refuzat categoric efectuarea unei colostome, cel mai probabil definitive (posibilitățile de restaurare ulterioară a continuității digestive fiind minime), am fost nevoiți să adoptăm folosim o atitudine conservatoare de tratament a fistulei. Deși încununată de succes această abordare a necesitat o perioadă îndelungată (aproximativ 20 săptămâni) pentru a-și produce efectele, timp în care pacienta a necesitat îngrijire medicală constantă. O dată cu reluarea terapiei cu Bevacizumab și apariția unei fistule complexe colo-vaginale supra-anastomotice, ne-am văzut din nou în situația necesității de a pune în repaus zona fistulară pentru a permite reducerea procesului inflamator prin efectuarea unei colostomii. Tehnica chirurgicală necesară în sine va avea ca rezultat devascularizarea segmentului distal colonic dus anterior în anastomoză (aportul sangvin al acestui segment

fiind realizat în prezent doar pe seama arcadei colice care va fi secționată în cadrul intervenției). Se va impune astfel rezecția segmentului distal colonic ischemiat. Prin scurtarea materialului colonic disponibil, o repunere ulterioară în tranzit devine iluzorie, mai ales în contextul unei coborâri anterioare a unghiului splenic al colonului care a fost necesar în cursul rezecției rectale pe cale anterioară pentru a putea efectua anastomoza în condiții optime de joasă tensiune. O altă dificultate a acestei intervenții din punct de vedere chirurgical este desfășurarea intervenției în contextul existenței unui proces aderențial postoperator semnificativ, dublat de prezența fenomenelor inflamatorii (secundare fistulei) și postradice (pelvis intens iradiat ce manifestă modificări fibroase, sclerotice și de fragilitate vasculară). Mai mult pacienta va fi supusă ulterior unei a doua intervenții chirurgicale pentru rezolvarea traiectului fistulos, desfășurată în regim programat după diminuarea fenomenelor inflamatorii locale. Pentru corecția fistulei colo-vaginale, vorbim astfel de 2 intervenții chirurgicale seriate, care vor limita posibilitățile terapiei oncologice ulterioare și vor întârzia terapia, de altfel foarte necesară în contextual leziunilor pulmonare.

#### **Consecințe legate de calitatea vieții și distresul psihologic**

Vis-a-vis de calitatea vieții pacientei problematica ridicată de cazul prezentat a fost semnificativă. Pentru rezolvarea complicațiilor fistulare asociate terapiei cu Bevacizumab, pacienta a necesitat îngrijire medicală constantă (3 vizite medicale săptămânale pentru lavaje repetate și îngrijirea drenajului, timp de 20 de săptămâni în cursul terapiei conservatoare a fistulei anastomotice) și episoade multiple de spitalizare, ceea ce a dus la o masivă perturbare a vieții sociale și profesionale. Efectul secundar al perturbării vieții profesionale a fost un grad de dificultate financiară resimțit de pacientă. Mai mult a avut nevoie de o intervenție chirurgicală care a rezultat în traiul cu o colostomă definitivă, fapt pe care pacienta a privit-o ca pe o mutilare. Este de subliniat faptul ca pacienta si-a manifestat categoric opoziția față de stome definitive încă de la începutul terapiei multimodale, acceptând cu greu ideea unei ileostome de protecție pe o durată scurtă. În acest context pacienta a dezvoltat un sindrom depresiv clinic manifest, acompaniat de alterări severe ale imaginii de sine și alterarea dinamicilor sociale, fapt care a dus la deteriorarea relațiilor familiare și a dinamicii sexuale.

#### **Influențarea rezultatelor oncologice**

Întârzierile de vindecare postoperatorie și tratamentele specifice dedicate complicațiilor fistulare nu au permis reluarea terapiei citostatice de întreținere, fapt care a condus la progresia numerică și dimensională a leziunilor pulmonare. Terapia sistemică reluată nu a putut suplinii efectul întârzierii terapiei, înregistrându-se progresia bolii. Prognosticul este nefavorabil, iar supraviețuirea așteptată este redusă.

### **Studiul 3 – Complicațiile terapiei cu Bevacizumab survenite în practică**

**Materiale și metodă** - studiu deschis, observațional, prospectiv, desfășurat în condiții reale ale practicii curente oncologice asupra pacienților tratați cu Bevacizumab sau biosimilare pentru tumori maligne solide la Institutul Oncologic București "Prof. Dr. Al. Trestioreanu (IOB) în perioada 1 ianuarie 2022 – 30 iunie 2024, în mod consecutiv. Am extins perioada de urmărire a pacienților până la 31 decembrie 2024, când pacienții au fost cenzurați anterior analizei. Astfel am asigurat o perioadă minimă de urmărire de 6 luni.

Datele specifice ale cazurilor au fost obținute din fișele pacienților, din înregistrările electronice și prin consultarea rezultatelor paraclinice, de imagistică, histopatologice și genetice. Datele colectate au inclus: demografice (vârstă, sex), comorbidități și istoric medical relevant, istoricul bolii neoplazice (originea tumorii, histologie, imunohistochimie, caracteristici genetice, situri metastatice, datele de diagnostic, începutul tratamentului, progresia, decesul), aspectele tratamentului (linia de tratament, terapii combinate, dozaj, durata tratamentului, evenimente adverse, răspunsul la tratament). Pentru o mai bună apreciere a perioadelor exacte de supraviețuire, pacienții au fost verificați lunar pe platforma CNAS care permite verificarea statutului de asigurat al unui pacient. Respectiva platforma returnează la fiecare căutare nu doar statutul de asigurat, ci și dacă a fost înregistrat decesul pacientului, fapt care, cuplat cu frecvența lunară a verificărilor, mi-a permis să cunosc exact perioada de supraviețuire a bolnavului. Toți pacienții introduși în tratament au fost rugați să își aprecieze subiectiv calitatea propriei vieți înainte de inițierea primei cure cu inhibitorul de angiogeneză, iar cei care au dezvoltat complicații au fost rugați să își reevalueze calitatea vieții după apariția respectivei complicații. Această reevaluare a fost făcută cu ocazia vizitelor regulate ale pacienților sau cu ocazia spitalizărilor pentru consecințele complicațiilor.

Datele au fost analizate prin metode combinate folosind softul de statistică SPSS 23.0, modulele de statistică avansate ale Microsoft Excel și platforma web interactivă Google colab (aceasta fiind folosită și pentru generarea de figuri și grafice în baza datelor clinice).

#### **Statistica descriptivă a populației de studiu**

În final baza de date a conținut 395 de înregistrări (367 pacienți unici, 28 de înregistrări ale unor pacienți care au primit Bevacizumab/biosimilare fie în mai multe linii terapeutice pentru aceeași neoplazie, fie ca tratament pentru două cancere distincte). Pacienții au fost împărțiți în două loturi în funcție de valoarea unei variabile binare (ComplBev) care a fost codificată cu 1 pentru pacienții care au dezvoltat o complicație asociată terapiei cu Bevacizumab/biosimilare indiferent de severitatea sau tipul complicației și cu 0 pentru

pacienții care nu au dezvoltat complicații. Am obținut astfel un lot de studiu (pacienții cu complicații) conținând 177 înregistrări și un lot control (pacienții fără complicații) conținând 218 înregistrări.

Am efectuat o analiză descriptiv-statistică a complicațiilor asociate terapiei cu Bevacizumab care au aparut la pacienții din eșantionul nostru. Am înregistrat 177 de pacienți care au dezvoltat cel puțin o complicație asociată terapiei (44.81%) și 218 care au putut tolera medicația fără nici o reacție adversă (55.19%). Numărul mediu de complicații/pacient este 2.27 ( $\pm 1.17$ ), cu extreme între 1 și 5 complicații Media timpul până la dezvoltarea primei complicații a fost de 9.03 luni cu extreme între 0.5 și 74 de luni. În concluzie, timpul până la apariția primei complicații asociată terapiei cu Bevacizumab este în general scurt cele mai multe complicații apărând în primul an, cu o tendință către valorile mai mici (5 luni).

Am încercat să văd dacă există o corelație între numărul de complicații dezvoltate de pacienți și timpul până la apariția primei complicații. Coeficientul de corelație Pearson între cele două variabile (NrComplBev – codificând numărul de complicații și TimpComplBev – codificând timpul până la apariția complicațiilor) este  $r = 0.0002$ , valoare care indică că nu există nici o relație liniară între variabile. Cu alte cuvinte, apariția precoce a complicațiilor nu este asociată cu un număr mai mare de complicații, dezvoltarea complicațiilor depinzând probabil de alți factori precum predispoziția individuală, patologia asociată, expunerea cumulativă etc. Analiza coeficienților de corelație Pearson ai variabilelor preterapeutice (clinice, paraclinice și tumorale) nu a putut identifica corelații puternice între profilul preterapeutic al pacienților și numărul de complicații dezvoltate sau timpul până la apariția primei complicații. Majoritatea pacienților noștri care au dezvoltat complicații asociate terapiei (143 de pacienți) au prezentat complicații ușoare sau moderate. Însă au existat în lotul de studiu și 31 de bolnavi care au dezvoltat complicații severe (clasificabile ca Gradele 3-5 CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events [6]). Cei 31 de pacienți reprezintă 7.85% din eșantionul global.

**Tabelul 3. Distribuția complicațiilor dezvoltate**

Tip Complicație	N (%)	Severitatea complicației		
		Ușoară	Moderată	Severă
<b>Complicații cardiovasculare</b>	<b>64 (16.20%)</b>	<b>15</b>	<b>29</b>	<b>20</b>
Hipertensiune arterială	34 (8.61%)	7	24	3
Tulburări de ritm	1 (0.25%)	0	1	0
Tromboză venoasă profundă	18 (4.56%)	3	2	13
Tromboembolism pulmonar	6 (1.52%)	0	2	4
Hemoragii (intratumorale)	5 (1.26%)	1	4	0
<b>Complicații infecțioase</b>	<b>49 (12.41%)</b>	<b>10</b>	<b>25</b>	<b>14</b>
Sepsis	7 (1.77%)	0	2	5
Abces	10 (2.53%)	2	5	3
ITU	13 (3.29%)	6	5	2

Infecții plagă	4 (1.01%)	1	3	0
Pneumonie	3 (0.76%)	0	1	2
Altele	12 (3.04%)	1	9	2
<b>Complicații toraco-pulmonare și ORL</b>	<b>12 (3.04%)</b>	<b>3</b>	<b>8</b>	<b>1</b>
Dispnee	5 (1.26%)	0	4	1
Hemoragie pulmonară	1 (0.25%)	0	1	0
Rinită	1 (0.25%)	0	1	0
Hemoragii (epistaxis)	5 (1.26%)	3	2	0
<b>Complicații gastro-intestinale</b>	<b>49 (12.41%)</b>	<b>9</b>	<b>26</b>	<b>14</b>
Diaree	7 (1.77%)	2	3	2
Greață/Vărsături	10 (2.53%)	4	6	0
Stomatită	3 (0.76%)	2	1	0
Gastrită/Ulcer	1 (0.25%)	0	1	0
Durere abdominală	7 (1.77%)	1	5	1
Fistule/Perforații digestive	13 (3.29%)	0	4	9
Ileus/Ocluzie	2 (0.51%)	0	2	0
Hemoragie digestivă	6 (1.52%)	0	4	2
<b>Complicații genito-urinare</b>	<b>42 (10.63%)</b>	<b>8</b>	<b>23</b>	<b>11</b>
Proteinurie	33 (8.35%)	8	21	4
Fistulă genito-urinară	2 (0.51%)	0	0	2
Insuficiență renală acută	6 (1.52%)	0	1	5
Altele	1 (0.25%)	0	1	0
<b>Complicații hematologice</b>	<b>81 (20.51%)</b>	<b>38</b>	<b>35</b>	<b>8</b>
Anemie	34 (8.61%)	21	13	0
Leucopenie	24 (6.08%)	10	8	6
Trombocitopenie	20 (5.06%)	6	12	2
Neutropenie	2 (0.51%)	1	1	0
Pancitopenie	1 (0.25%)	0	1	0
<b>Complicații neurologice</b>	<b>18 (4.56%)</b>	<b>7</b>	<b>9</b>	<b>2</b>
Neuropatie	6 (1.52%)	4	2	0
Cefalee	6 (1.52%)	2	3	1
AVC/AIT	6 (1.52%)	1	4	1
<b>Complicații metabolice/nutriționale</b>	<b>4 (1.01%)</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
Deshidratare	3 (0.76%)	3	0	0
Anorexie	1 (0.25%)	0	1	0
<b>Complicații cutanate</b>	<b>5 (1.26%)</b>	<b>0</b>	<b>5</b>	<b>0</b>
<b>Complicații generale</b>	<b>65 (16.46%)</b>	<b>17</b>	<b>45</b>	<b>3</b>

N – număr de pacienți; % - procentul din eșantionul global; ITU – infecție tract urinar; AVC – accident vascular cerebral; AIT – accident ischemic tranzitor.

### Identificarea factorilor de risc pentru apariția complicațiilor

Am efectuat o regresie logistică univariată în încercarea de a identifica potențiali factori predictivi pentru apariția complicațiilor și am inclus rezultatele în Tabelul 4.

**Tabelul 4. Regresia logistică univariată a factorilor de risc pentru apariția complicațiilor**

Variabila	OR	CI 95%	p-value*
Boală cardiacă ischemică	2.50	[1.13, 5.53]	0.0235
Insuficiență cardiacă congestivă	2.31	[1.10, 4.84]	0.0263
Tratament cronic cu anticoagulante	2.96	[1.31, 6.67]	0.0090
Modificări de coagulare	1.84	[1.09, 3.12]	0.0235
Valvulopatii	1.89	[1.09, 3.27]	0.0236
Antecedente tromboembolice	3.03	[1.14, 8.07]	0.0261
Cancer colorectal	1.60	[1.07, 2.39]	0.0218
Cancer cervical	1.98	[1.02, 3.86]	0.0445
Cancer de sân	0.31	[0.12, 0.79]	0.0138
Carcinom seros	0.50	[0.31, 0.82]	0.0058
Carcinom ductal/lobular invaziv	0.29	[0.11, 0.78]	0.0147
Grad de diferențiere 3 (slab diferențiat)	1.91	[1.38, 2.49]	0.0123

Totuși, în urma analizei multivariate efectuate toți acești factori nu mai ating pragul de semnificația statistică. Pierderea semnificației nu arată neapărat că respectivii factori nu sunt relevanți clinic, ci mai degrabă că există interacțiuni complexe între ei care influențează semnificația.

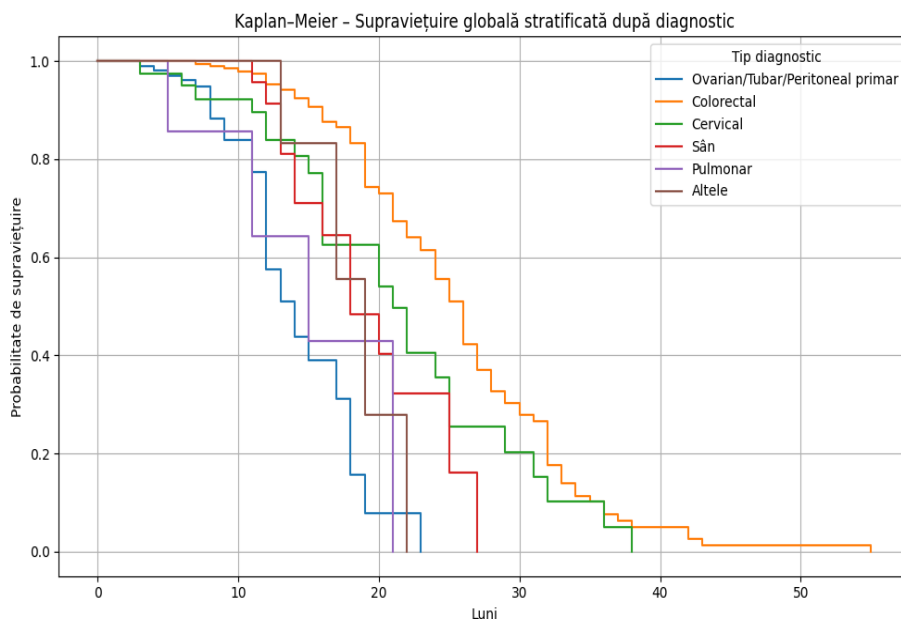
#### **Studiul 4 – Calitatea vieții, costurile asociate actului medical și rezultatele oncologice la pacienți care dezvoltă complicații specifice terapiei cu Bevacizumab**

##### **Rezultatele oncologice ale terapiei cu Bevacizumab**

Rezultatele oncologice ale terapiei cu Bevacizumab au fost evaluate prin analiza parametrilor de supraviețuire: supraviețuirea globală (OS) și supraviețuirea fără progresie de boală (PFS). În eșantionul nostru OS mediană (estimată din curba Kaplan-Meier) este de 23 de luni. Comparând lotul de studiu (pacienții cu complicații) și cel martor (cei fără complicații) am constatat că OS este similară, diferențele nefiind semnificative statistic (test log-rank: statistica testului  $\chi^2 = 0.017$ , p-value = 0.896). Având în vedere rezultatul testului neajustat univariat log-rank (care ne-a arătat că, în mod izolat, apariția complicațiilor nu pare să influențeze supraviețuirea globală), am efectuat o regresie multivariabilă de tip Cox pentru a evalua efectul fiecărei variabile asupra riscului de deces, dar ajustat pentru influența celorlalte variabile. În analiza multivariată am inclus pe lângă apariția complicațiilor și răspunsul sub terapie (răspuns parțial/cvasitotal, staționar sau progresie de boală sub tratament), tipul bolii (avansată/nerezecabilă, metastatică, recurentă), stadiul bolii neoplazice și gradul de diferențiere al tumorii tratate, toți acești factori fiind considerați, în mod constant, semnificativi pentru evoluția ulterioară a bolii. Prezența complicațiilor nu este asociată nici în acest model cu un risc crescut de deces. Deși hazard ratio este  $>1$  (HR=1.06), intervalul de încredere larg și valoarea p ne semnificativă (0.7024) sugerează lipsa unei influențe clare. Similar, nici stadiul de boală nu pare asociat cu un risc crescut de deces (HR = 1.05, CI95% 0.4946 – 2.2257, p-value = 0.9004). Pacienții cu un răspuns mai slab la terapie (progresie < staționar < răspuns parțial < răspuns cvasitotal) au un risc de deces semnificativ crescut. Valoarea HR = 3.00 (CI95% 2.40 – 3.77, p-value < 0.001) sugerează că pentru fiecare treaptă de răspuns mai slab, riscul de deces al pacientului se triplează. Pacienții cu boală metastatică sau cu tumori slab diferențiate au risc de 3-4 ori mai mare de a deceda (HR: 4.31, CI95% 2.18 – 8.52, p < 0.001, respectiv HR: 1.72, CI95% 1.26 – 2.36, p < 0.001).

Dacă analizăm supraviețuirea globală a pacienților tratați cu Bevacizumab în funcție de localizarea tumorii primare, observăm diferențe semnificative între diversele neoplazii. Astfel, valorile medianelor OS estimate din curbele Kaplan-Meier sunt: Colo-rectal - 26 luni,

Cervical – 21, Altele - 19 luni, Sân - 18 luni, Pulmonar - 15 luni, Ovarian/Tubar/Peritoneal primar - 14 luni.



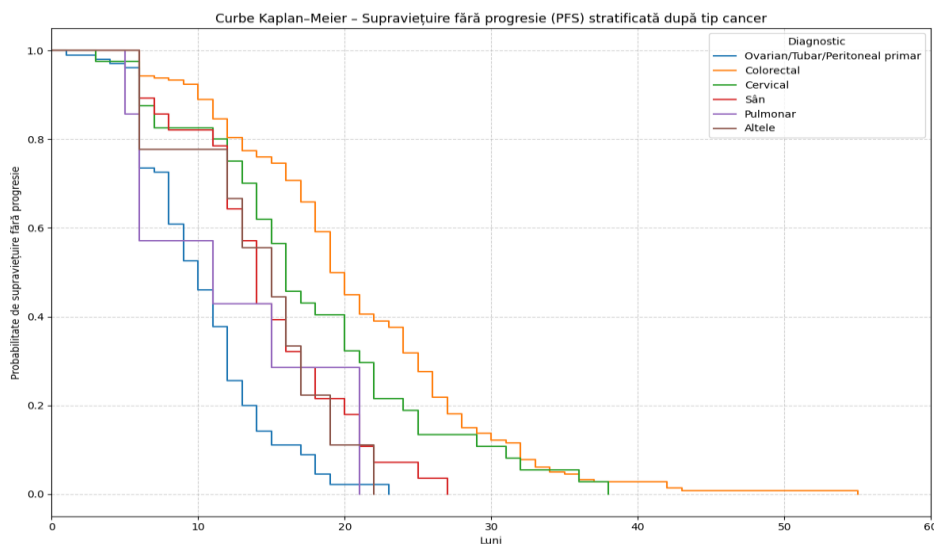
**Figura 1. Curbele Kaplan-Meier pentru OS în funcție de localizarea tumorii primare.**

Supraviețuirea globală pare să fie puternic influențată de localizarea tumorii primare, cele mai bune rezultate fiind obținute în cancerurile colorectale, iar cele mai slabe în cancerurile ovariene sau peritoneale primare. Rezultatul testului neparametric Kruskal-Wallis pentru comparația duratelor de supraviețuire globală între cele 6 tipuri de cancere confirmă acest lucru (Statistică H: 63.53, p-value < 0.00001). Și testul multivariat log-rank oferă un rezultat similar (Statistică: 99.18, p-value < 0.005).

La compararea supraviețuirii fără progresie de boală în funcție de apariția complicațiilor asociate terapiei cu Bevacizumab, nu am constatat diferențe semnificative statistic între loturi (test log-rank: statistica testului  $\chi^2 - 2.27$ , p-value - 0.13), deși aparent pacienții cu complicații au o PFS în medie cu 4 luni mai mare decât cei fără complicații (19 vs. 15 luni), un efect aparent paradoxal, dar fără semnificație statistică. Deoarece testul log-rank univariat neajustat a arătat că apariția complicațiilor nu influențează semnificativ supraviețuirea globală, am aplicat un model de regresie Cox multivariat pentru a estima efectul fiecărui factor asupra riscului de progresie, ajustând pentru influența celorlalte variabile. În analiza multivariată am inclus pe lângă apariția complicațiilor și răspunsul sub terapie (răspuns parțial/cvasitotal, staționar sau progresie de boală sub tratament), tipul bolii (avansată/nerezecabilă, metastatică, recurentă), stadiul bolii neoplazice și gradul de diferențiere al tumorii tratate, acești factori fiind recunoscuți ca influențând evoluția bolii.

Modelul Cox proporțional a fost folosit pentru a evalua relația dintre PFS și mai mulți factorii clinico-patologici: prezența complicațiilor asociate tratamentului cu Bevacizumab, răspunsul tumoral, stadiul bolii, gradul de diferențiere tumorală și tipul bolii. Analiza a evidențiat că răspunsul inițial la tratamentul cu Bevacizumab este un predictor puternic și semnificativ al riscului de progresie (HR = 1.67,  $p < 0.001$ ). De asemenea gradul de diferențiere al tumorii a influențat riscul de progresie, tumorile mai agresive fiind asociate cu un hazard-ratio mai mare decât cele bine diferențiate (HR = 1.42,  $p=0.0014$ ). Boala recurentă a fost asociată cu un risc de progresie mai mare decât cea avansată local și boala metastatică (HR = 3.67,  $p < 0.0001$ ). În schimb, apariția complicațiilor nu au influențat în mod independent riscul de progresie (HR = 0.92,  $p = 0.43$ ), iar influența stadiului inițial al bolii devine mai puțin relevantă când se iau în calcul și alte caracteristici tumorale sau răspunsul la tratament (HR = 1.03,  $p = 0.89$ ).

Ulterior, am analizat perioada de supraviețuire fără progresie de boală a pacienților tratați cu Bevacizumab în funcție de localizarea tumorii primare și am observat diferențe semnificative între diversele neoplazii. Din nou, regăsim cancerul colorectal pe prima poziție în ceea ce privește supraviețuirea fără progresie (16 luni). Cele mai slabe rezultate s-au înregistrat în cancerul pulmonar (8 luni) și cel ovarian/peritoneal primar (7 luni). Testul neparametric Kruskal-Wallis a confirmat că localizarea tumorii influențează semnificativ PFS (Statistica H: 114.25,  $p\text{-value} < 0.00001$ ). Rezultatul testului multivariat log-rank, un test mai conservator, care ține cont și de cenzurare, sugerează că diferențele de PFS în funcție de localizarea tumorii primare sunt probabil reale, rezultatele fiind semnificative statistic (Statistică: 156.79,  $p\text{-value} < 0.005$ ).



**Figura 2. Curbele Kaplan-Meier pentru PFS în funcție de localizarea tumorii primare**

## **Înteruperea/oprirea tratamentului cu Bevacizumab**

Complicațiile au dus frecvent la întreruperea temporară sau chiar stoparea tratamentului cu Bevacizumab, din cauza deteriorării stării generale a bolnavilor și a parametrilor biologici, acutizării unor comorbidități cronice sau apariției unor anumite tipuri de complicații (care impun conform prospectului oprirea medicației – ex. complicațiile fistulo-perforative sau hemoragice severe). Rezultat testului log-rank pentru OS este  $\chi^2 = 6.85$ ,  $df = 2$ ,  $p\text{-value} = 0.032$ . Dacă în cazul întreruperilor scurte, OS nu pare a fi afectat semnificativ ( $p\text{-value} = 0.39$ ), oprirea definitivă a terapiei se asociază cu o reducere semnificativă a duratei de viață. Acest lucru reflectă fie gravitatea complicațiilor, fie lipsa altor opțiuni terapeutice eficiente. În schimb, efectul asupra PFS a întreruperii sau opririi tratamentului este clar și semnificativ statistic (rezultat testului log-rank pentru OS este  $\chi^2 = 10.93$ ,  $df = 2$ ,  $p\text{-value} = 0.0042$ ). Pacienții cu întrerupere temporară a Bevacizumabului se asociază cu o PFS semnificativ mai scurtă decât cei la care întreruperea nu a fost necesară ( $p = 0.044$ ), deși diferență este relativ redusă. În schimb la cei cu oprire definitivă a terapiei se înregistrează o scădere semnificativă a PFS atât față de cei fără întrerupere ( $p = 0.0016$ ).

### **Consecințele apariției complicațiilor**

Complicațiile asociate Bevacizumabului impun frecvent îngrijiri medicale suplimentare care generează costuri suplimentare, congestia sistemului medical și nu în ultimul rând, disconfort pentru pacientul în cauză care este supus unor manevre medicale uneori invazive.

Dintre 177 de pacienți care au dezvoltat cel puțin o complicație asociată terapiei cu Bevacizumab/ biosimilare, 152 (85.88%) au avut nevoie de îngrijiri medicale variind de la simple recomandări/manevre ambulatorii, până la intervenții medicale pluridisciplinare și chiar, intervenții chirurgicale. Pentru managementul complicațiilor au fost înregistrate un număr de 507 consultații în Ambulatoriu Integrat. Spitalizarea de zi sau continuă a fost necesară pentru 125 de pacienți (70.62%), în timp ce admisia în departamentul de Terapie Intensivă a fost necesară în 39 de cazuri (22.03%). Majoritatea pacienților au fost admiși în Terapie Intensivă pentru pregătirea intervenției chirurgicale și monitorizare post-operatorie (30 pacienți – 16.75%). La cei 30 de pacienți care au necesitat intervenții chirurgicale, indicația a fost pentru complicații hemoragice, complicații septice, ocluzie sau complicații fistulo-perforative. Pentru trei dintre pacienții admiși în Terapie Intensivă s-a înregistrat decesul precoce ( $\leq 30$  de zile de la debutul complicației) – doi pacienți au avut complicații septice care au condus la decesul precoce al pacienților prin insuficiență multiplă de organ secundară și unul a dezvoltat tromboembolism pulmonar masiv urmat de stop respirator.

Având în vedere că în IOB, costul aferent prin cheltuieli fixe al unei zile de spitalizare este evaluat în prezent la 689 RON, deducem de aici un cost total generat de complicațiile apărute de 572.285 RON într-o perioadă de 36 de luni (perioada de înrolare + perioada de urmărire: 1 ianuarie 2022 – 31 decembrie 2024), adică aproximativ 38000 de Euro pe an. La acest cost se adaugă cheltuielile cu investigațiile medicale, tratamentele efectuate și salariile personalului medical, care de regulă sunt de 2-10 ori mai mari decât cheltuielile fixe, în funcție de complexitatea cazului tratat. Astfel considerând un factor de multiplicare mediu de 5, constatăm că aceste costuri se ridică la circa 190.000 Euro/an. Deci costurile totale generate de tratamentul complicațiilor asociate terapiei cu Bevacizumab sunt de 228.000 Euro/an, fiind semnificative pentru bugetul oricărei instituții. Mai mult ele generează un număr considerabil de consultații în Ambulatoriu, vizite medicale, episoade de spitalizare de zi sau continue și admisii în Terapie Intensivă, fapt care suprasolicită personalul medical și duce la întâzieri în programarea celorlalți bolnavi care se adresează instituției noastre indiferent de patologie sau de nevoile lor de tratament/monitorizare.

#### **Calitatea vieții și gradul de dependență al bolnavilor care dezvoltă complicații**

Apariția complicațiilor determină, în general, o scădere a calității vieții. Dacă înainte de inițierea terapiei pacienții își autoevaluează calitatea vieții ca bună sau foarte bună, reflectând o stare biologică optimă care le permite tolerarea terapiei sistemice, după apariția complicațiilor și experimentarea procedurilor medicale necesare pentru tratamentul complicației, pacienții percep o scădere a calității vieții. În medie, pacienții raportează o scădere a calității vieții cu o clasă față de evaluarea anterioară (medie = 0.97, deviație standard = 1.02). Pacienții care au dezvoltat complicații severe raportează scăderi ale calității vieții de 2-4 clase față de valorile preterapeutice, valorile mai mari fiind asociate cu duratele mai lungi de spitalizare, admisia în Terapie Intensivă, necesitatea intervenției chirurgicale și severitatea extremă a complicațiilor (situații amenințătoare de viață).

Modificarea gradului de dependență al pacientului o dată cu apariția complicațiilor l-am evaluat prin analiza modificărilor categoriei ECOG în care se încadrează pacientul față de valoarea preterapeutică. Apariția complicațiilor se traduce prin creșterea scorului de performanță în medie cu aproximativ 0.5 puncte, reflectând un impact funcțional moderat asupra stării generale a bolnavilor.

#### **Studiul 5 – Elaborarea unor instrumente clinice de selectare a pacienților predispuși să dezvolte complicații asociate terapiei cu Bevacizumab**

Am utilizat mai multe modele predictive dezvoltate prin învățare automată (machine learning) pentru a estima riscul apariției complicațiilor asociate cu Bevacizumabul, pe baza

variabilelor preterapeutice regresia logistică simplă - model bazat pe relații liniare între predictoare și log-odds, relativ sensibil la outliers și variabile zgomotoase, dar care oferă avantajul obținerii unor coeficienți ușor interpretabili în context clinic. Modelele antrenate au fost:

- ✚ regresie logistică penalizată cu Elastic Net - metodă ce combină avantajele regularizării L1 (sparse, selecția de variabile) și L2 (stabilitate)
- ✚ Random Forest - model neliniar robust, bazat pe arbori de decizie, cu mare capacitate de captare a relațiilor complexe)
- ✚ XGBoost - model de tip Boosting (îmbunătățește erorile treptat) ce oferă cea mai mare acuratețe, performanță superioară pe date complicate și o gestionare bună a dezechilibrelor, dar cu prețul unei interpretabilități mai scăzute.

Analiza statistică și dezvoltarea modelelor predictive au fost realizate folosind o platformă web interactivă Google de tip cloud-based Jupyter notebook. Toate modelele au fost testate și în urma analizei am identificat modelul cu performanțele cele mai bune (Random Forest 80/20 optimizat) care ulterior a fost folosit pentru generarea unor instrumente clinice cu aplicabilitate practică – un scor de risc și un formular interactiv tip HTML ce oferă acces la un calculator de risc automat.

**Tabel 5. Variabilele și punctajele scorului derivat logistic**

Variabilă	Categorie și punctaj
Vârsta	< 65 ani – 0 puncte ≥ 65 ani – 1 punct
Uree	< 40 mg/dl – 0 puncte ≥ 40 mg/dl – 1 punct
Leucocite	< 10.000/mm <sup>3</sup> – 0 puncte ≥ 10.000/mm <sup>3</sup> – 1 punct
Hemoglobină	≥ 10 g/dl – 0 puncte < 10 g/dl – 1 punct
Transaminaze (TGO/TGP)	< 40 U/l – 0 puncte ≥ 40 U/l – 1 punct
Creatinină	< 1.5 mg/dl – 0 puncte ≥ 1.5 mg/dl – 1 punct
Stadiu	Stadiul I-II – 0 puncte Stadiul III-IV – 1 punct
Grad diferențiere	G1-G2 – 0 puncte G3 – 1 punct
Invazie limfovaculară	Absentă – 0 puncte Prezentă – 1 punct
Tip cancer	San, Ovarian, Cervical – 0 puncte Colo-rectal, Pulmonar, Altele – 1 punct

**Tabelul 5. Pragurile de risc ale scorului clinic**

Punctaj	Grupa de risc	Probabilitatea complicațiilor
0-3 puncte	Risc scăzut	< 25%
4-6 puncte	Risc intermediar	25–60%
7-10 puncte	Risc înalt	> 60%

## Calculator scor clinic – Riscul apariției complicațiilor asociate terapiei cu Bevacizumab

**Tipul bolii**

- Cancer de sân
- Cancer cervical
- Cancer ovarian/peritoneal
- Cancer colorectal
- Cancer pulmonar
- Altele

**Stadiul bolii**

- Stadiul I-II
- Stadiul III-IV

**Gradul de diferențiere**

- G1-G2
- G3

**Invazia limfovasculară**

- Absentă
- Prezentă

**Parametrii biologici**

- Vârstă  $\geq 65$  ani
- Hemoglobină  $< 10$  g/dl
- Leucocite  $\geq 10.000$ /mmc
- Transaminaze  $\geq 40$  U/l
- Creatinină  $\geq 1.5$  mg/dl
- Uree  $\geq 40$  mg/dl

Calculează scor

Scor total: **4**  
Risc: **intermediar**  
Probabilitate estimată: **25–60%**

**Figura 3. Demonstrarea funcționalității formularului interactiv HTML**

## Bibliografie

- [1] European Medicine Agency. Avastin - Annex I Summary of Product Characteristics. 2023.
- [2] Simion L, Rotaru V, Cirimbei C, Stefan DC, Gherghe M, Ionescu S, et al. Analysis of Efficacy-To-Safety Ratio of Angiogenesis-Inhibitors Based Therapies in Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics* 2023;13. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13061040>.
- [3] Chitoran E, Cirimbei C, Simion L, Tănase B, Ștefan D-C, Luca DC, et al. Fistula complications of bevacizumab therapy in metastatic colorectal cancer – oncology surgeon’s point of view: a case presentation. *Oncolog-HematologRo* 2022;4:29. <https://doi.org/10.26416/ONHE.61.4.2022.7414>.
- [4] Download Mendeley Reference Manager For Desktop Windows | Mendeley n.d. <https://www.mendeley.com/download-reference-manager/windows> (accessed March 9, 2024).
- [5] Savlovschi C, Serban D, Andreescu C, Dascalu A, Pantu H. Economic analysis of medical management applied for left colostomy. *Chirurgia (Bucur)* 2013;108:666–9.
- [6] National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 2017. [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae\\_v5\\_quick\\_reference\\_5x7.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf) (accessed March 6, 2024).

## Listă cu lucrări științifice publicate

### A. Lucrări publicate în reviste internaționale indexate ISI (Clarivate Analytics)/

#### PubMed:

1. **Chitoran, E.; Rotaru, V.; Ionescu, S.-O.; Gelal, A.; Capsa, C.-M.; Bohiltea, R.-E.; Mitroiu, M.-N.; Serban, D.; Gullo, G.; Stefan, D.-C.; et al. Bevacizumab-Based Therapies in Malignant Tumors—Real-World Data on Effectiveness, Safety, and Cost. *Cancers* 2024, 16, 2590. Secțiunea: Clinical Research of Cancer. Numărul special: Preclinical and Clinical Research on the Efficacy of Anticancer Drugs. (<https://www.mdpi.com/2072-6694/16/14/2590>)**

DOI: 10.3390/cancers16142590 (<https://doi.org/10.3390/cancers16142590>)

Indexare PubMed: PMC11274419 (<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11274419/> )

**Impact factor 4,5 (SCIE)/ Quartila Q1 (Oncology) - Prim autor – Tip articol: Original Research (Capitolul 5)**

2. **Chitoran, E.; Rotaru, V.; Stefan, D.-C.; Gullo, G.; Simion, L. Blocking Tumoral Angiogenesis VEGF/VEGFR Pathway: Bevacizumab—20 Years of Therapeutic Success and Controversy. *Cancers* 2025, 17, 1126. Secțiunea: Cancer Therapy. Numărul special: Targeting Tumor Microenvironment in Cancer: An Impact on Therapeutic Efficacy. (<https://www.mdpi.com/2072-6694/17/7/1126>)**

DOI: 10.3390/cancers17071126 (<https://doi.org/10.3390/cancers17071126>)

Indexare PubMed: PMC11988089 (<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11988089/> )

**Impact factor 4,5 (SCIE)/ Quartila Q1 (Oncology) - Prim autor – Tip articol: Systematic review (Capitolul 1 și Capitolul 2)**

3. **Chitoran E, Rotaru V, Gelal A, Ionescu S-O, Gullo G, Stefan D-C, Simion L. Using Artificial Intelligence to Develop Clinical Decision Support Systems—The Evolving Road of Personalized Oncologic Therapy. *Diagnostics* 2025, 15, 2391. Secțiunea: Machine Learning and Artificial Intelligence in Diagnostics. Numărul special: A New Era in Diagnosis: From Biomarkers to Artificial Intelligence. (<https://www.mdpi.com/2075-4418/15/18/2391>)**

DOI: 10.3390/diagnostics15182391 (<https://doi.org/10.3390/diagnostics15182391>)

**Impact factor 3,3 (SCIE)/ Quartilă Q1 Medicine, General and Internal) - Prim autor – Tip articol: Original Research (Capitolul 7 și Capitolul 9)**

**B. Lucrări publicate în reviste indexate BDI:**

**1. Chitoran, E.;** Cirimbei, C.; Simion, L.; Tănase, B.; Ștefan, D.C.; Luca, D.C.; Rotaru, V. Fistula complications of bevacizumab therapy in metastatic colorectal cancer – oncology surgeon’s point of view: a case presentation. First published: 13 decembrie 2022. Editorial Group: MEDICHUB MEDIA. DOI: 10.26416/OnHe.61.4.2022.7414. Din anul 2013 indexata in EBSCO Academic Search & One Belt, One Road Reference Source.

<https://www.medichub.ro/reviste-de-specialitate/oncolog-hematolog-ro/fistula-complications-of-bevacizumab-therapy-in-metastatic-colorectal-cancer-oncology-surgeons-point-of-view-a-case-presentation-id-7414-cmsid-68>

**Prim autor – Tip articol: Case presentation (Capitolul 6)**