

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
“CAROL DAVILA” BUCUREȘTI**

**DIAGNOSTICUL PRECOCE AL DISFUNȚIEI CARDIACE  
SUBCLINICE INDUSE DE CHIMIOTERAPIA DE TIP CHOP  
ÎN LIMFOMUL MALIGN NON-HODGKIN**

*TEZĂ DE DOCTORAT*

***DOCTORAND:  
DR. JANINA-DIANA MIHALCEA***

***COORDONATOR ȘTIINȚIFIC:  
PROF. DR. DRAGOȘ VINEREANU***

**2017**

## CUPRINS

Abrevieri.....	5
<b>I. PARTEA GENERALĂ.....</b>	<b>8</b>
<b>1. <i>Limfomul malign non-Hodgkin (LMNH)</i>.....</b>	<b>9</b>
1.1 Generalități.....	9
1.2 Epidemiologie.....	9
1.3 Etiologia LMNH.....	10
1.4 Localizările LMNH.....	10
1.5 Diagnosticul pozitiv și diferențial al LMNH.....	12
1.6 Clasificarea LMNH.....	12
1.7 Forme clinice ale LMNH.....	14
1.8 Factorii de prognostic ai LMNH.....	16
1.9 Tratamentul LMNH.....	17
<b>2. <i>Cardiotoxicitatea indusă de chimioterapia de tip CHOP în LMNH</i>.....</b>	<b>21</b>
2.1 Definiția și clasificarea cardiotoxicității.....	21
2.2 Mecanismele cardiotoxicității.....	22
2.3 Susceptibilitatea genetică a cardiotoxicității.....	27
2.4 Metode de diagnostic.....	29
2.4.1 Electrocardiograma.....	29
2.4.2 Biopsia miocardică.....	29
2.4.3 Metode imagistice.....	29
- Ecocardiografia.....	29
- Rezonanța magnetică cardiacă.....	35
- Imagistica nucleară cardiacă.....	35
- Tomografia computerizată cardiacă.....	35
- Imagistica moleculară și de metabolism.....	36
2.4.4 Metode biologice.....	36
<b>3 <i>Disfuncția vasculară indusă de chimioterapia de tip CHOP în LMNH</i>.....</b>	<b>38</b>
3.1 Generalități.....	38
3.2 Metode de diagnostic.....	38
3.3 Modificări patologice ale hemoleucogramei și rigiditatea arterială.....	38
3.4 Disfuncția vasculară indusă de chimioterapie.....	40
3.5 Disfuncția vasculară indusă de radioterapie.....	43
<b>4 <i>Algoritm de urmărire și tratament al complicațiilor cardiovasculare induse de terapia oncologică</i>.....</b>	<b>45</b>
4.1 Algoritm de urmărire și tratament al disfuncției cardiovasculare induse de antracicline.....	45
4.2 Algoritm de urmărire și tratament al disfuncției cardiovasculare induse de trastuzumab.....	49
4.3 Algoritm de urmărire și tratament al disfuncției cardiovasculare induse de inhibitorii de tirozin-kinază.....	51

4.4 Algoritm de urmărire și tratament al disfuncției cardiovasculare induse de analogii pirimidinici.....	52
4.5 Algoritm de urmărire și tratament al disfuncției cardiovasculare induse de radioterapie.....	52
4.6 Algoritm de urmărire și tratament al disfuncției cardiovasculare în situații speciale.....	53
4.7 Concluzii.....	54
<b>II. PARTEA SPECIALĂ. CONTRIBUȚII PERSONALE.....</b>	<b>55</b>
<b>5 Obiectivele și metodologia cercetării diagnosticului precoce al disfuncției cardiovasculare subclinice induse de chimioterapia de tip CHOP în LMNH.....</b>	<b>56</b>
5.1 Ipoteza de lucru.....	56
5.2 Obiectivele cercetării.....	56
5.3 Material și metode de studiu.....	57
5.4 Caracteristici generale ale lotului de studiu.....	68
<b>6 Diagnosticul disfuncției cardiace subclinice induse de chimioterapia de tip CHOP în LMNH.....</b>	<b>72</b>
6.1 Obiective.....	72
6.2 Metodologie.....	72
6.3 Rezultate.....	88
6.4 Concluzii parțiale.....	109
<b>7 Diagnosticul disfuncției vasculare subclinice induse de chimioterapie de tip CHOP în LMNH.....</b>	<b>110</b>
7.1 Obiective.....	110
7.2 Metodologie.....	110
7.3 Rezultate.....	116
7.4 Concluzii parțiale.....	124
7.5. Corelații între parametri de funcție cardiacă, rigiditate arterială și biomarkerii cardiaci.....	125
<b>8 Considerații finale.....</b>	<b>133</b>
8.1 Considerații teoretice.....	133
8.2 Concluzii finale.....	134
8.3 Discuții.....	135
Bibliografie.....	141

# CAPITOLUL 1

## LIMFOMUL MALIGN NON-HODGKIN

Limfoamele maligne non-Hodgkin (LMNH) reprezintă cea mai frecventă formă de cancer hematologic și cuprinde 4% din totalul neoplaziilor (1). LMNH reprezintă proliferări celulare monoclonale maligne cu origine în țesutul limfoid, cu punct de plecare la nivelul limfocitului B și T/celule NT (2). LMNH se manifestă prin adenopatii periferice și profunde nedureroase, asociate cu afectare extraganglionară, sugerând originea multicentrică a bolii (3). Diagnosticul de LMNH este histologic, iar în absența tratamentului, evoluția naturală este rapidă către deces (3). În etiopatogenia LMNH se descriu patru factori de risc: factori infecțioși, de mediu (profesionali și nonprofesionali), familiali și imunodepresori, ce determină alterări structurale cromozomiale ireversibile (4).

Pe baza criteriilor clinico-biologice și prognostice, se descriu patru categorii de LMNH: limfoame de joasă malignitate, limfoame cu malignitate intermediară și înaltă, limfoame T (nonlimfoblastice) și limfome cutanate primitive (5). Deși cel puțin 60% dintre pacienții diagnosticați cu LMNH prezintă remisiune completă, cel puțin jumătate din ei vor recădea într-un interval variabil de timp (1). Devine astfel esențială identificarea unor modele prognostice (indexul internațional de prognostic IIP) ce permit diagnosticarea precoce, stadializarea bolii și optimizarea răspunsului terapeutic, cu reducerea reacțiilor adverse și a recăderilor (1,3,6).

Tratamentul LMNH are ca obiectiv obținerea remisiunii complete, prin dispariția semnelor și simptomelor de boală din teritoriile ganglionare și extraganglionare afectate la momentul diagnosticului (7). Strategia terapeutică este individualizată în funcție de statusul pacientului (vârstă, factori de risc, comorbidități), caracterele clinice, citologice, imunofenotipice, genetice și anatomopatologice ale limfomului și se bazează pe colaborarea interdisciplinară hematologie-chirurgie-radioterapie. Temporizarea terapiei ("watch and wait") este o opțiune de tratament la pacienții vârstnici, cu comorbidități semnificative, asimptomatici, cu masă tumorală redusă. În stadiile I și II de boală, tratamentul constă în radioterapie, cu doza totală de 35-40Gy (2-2,5Gy/săptămână timp de 4-6 săptămâni). Asocierea chimioterapiei este indicată la pacienții cu prognostic rezervat, cu afectare extraganglionară abdominală și cel puțin două teritorii ganglionare, cu semne de evolutivitate prezente. Cele mai utilizate chimioterapice, cu rezultate optime sunt curele de tip CHOP sau CVP (8,9).

## **CAPITOLUL 2**

### **CARDIOTOXICITATEA INDUSĂ DE CHIMIOTERAPIA DE TIP CHOP ÎN LIMFOMUL MALIGN NON-HODGKIN**

LMNH, cea mai frecventă formă de cancer hematologic, reprezintă o reală problemă de sănătate publică, astfel încât prevenirea, diagnosticarea precoce și terapia curativă ale acestei maladii sunt esențiale. Prin dezvoltarea de noi molecule chimioterapice, protocoale de radioterapie și tehnici chirurgicale, mortalitatea în LMNH a scăzut considerabil, asociată însă cu creșterea riscului de reacții adverse (10,11). Dintre acestea, disfuncția cardiacă este cea mai severă complicație a terapiei oncologice, cu incidență în creștere, de peste 20% (12,13). Cardiotoxicitatea este principala cauză de morbi-mortalitate la supraviețuitorii LMNH (14). Din 2016, conform Societății Europene de Cardiologie, disfuncția cardiacă indusă de chimioterapice se definește ca o scădere a FEVS cu mai mult de 10% din valoarea inițială, sub valoarea de 50% (15).

În funcție de gradul de reversibilitate, disfuncția cardiacă poate fi complet/parțial reversibilă sau ireversibilă, cu manifestări clinice prezente (simptomatică) sau absente (asimptomatică) (15). Raportând la momentul instalării simptomatologiei, cardiotoxicitatea poate fi acută (în primele 24 de ore), subacută (în primele două săptămâni) și cronică, din primul an de la începerea tratamentului oncologic (forma precoce) sau după primul an (forma tardivă) (16,17).

Complicațiile cardiovasculare ale chimioterapiei sunt: disfuncția miocardică și insuficiența cardiacă, ischemia miocardică, agravarea valvulopatiilor preexistente, aritmii, hipertensiunea arterială, boala tromboembolică și alterarea statusului coagulant, boala arterială periferică și cerebrovasculară, hipertensiunea pulmonară și afectarea pericardică (73). Afectarea cardiacă depinde de profilul de risc cardiovascular al pacientului, tipul de agent citotoxic utilizat în mono sau politerapie și radioterapia adjuvantă (15,16). Sunt descrise două forme de cardiomiopatie indusă de chimioterapice: tipul I și tipul II (18). Cardiomiopatia de tip I, secundară antraciclinelor este frecvent ireversibilă, favorizând apariția insuficienței cardiace ireductibile cu FEVS scăzută în peste 16% din cazuri (15,16,18). Disfuncția miocardică de tip II, indusă de terapia cu anticorpi anti HER2, este frecvent reversibilă, nu depinde de doza totală de agent citotoxic și nu determină apoptoză celulară (15,18).

Cardiotoxicitatea are etiologie plurifactorială, prin acțiunea factorilor fenotipici și genetici. Factorii fenotipici pot fi “modificabili” (doza totală, durata, forma de administrare a terapiei citotoxice, asocierea cu radioterapia) și “non-modificabili” (sexul feminin, vârstele extreme, preexistența factorilor de risc cardiovascular sau a bolii cardiovasculare) (15,19). Factorii genetici explică variabilitatea individuală de răspuns la aceeași schemă de terapie oncologică (19). Testarea genetică precoce, anterior inițierii chimioterapiei, poate identifica pacienții la risc pentru apariția cardiotoxicității, pentru care pot fi implementate măsuri profilactice (19,20).

Metodele de diagnostic al complicațiilor cardiace induse de chimioterapia de tip CHOP pot fi electrocardiografice, anatomopatologice, imagistice sau biologice. Metodele imagistice de detecție a disfuncției cardiace sunt: ecocardiografia, rezonanța magnetică, imagistica nucleară, tomografia computerizată și imagistica moleculară și de metabolism (15,18). Pentru o aplicabilitate clinică bună, metoda imagistică trebuie să îndeplinească următoarele cerințe: disponibilitate, siguranță, acuratețe de diagnostic, reproductibilitate, valoare predictivă pentru evenimentele cardiace ulterioare, raport cost-eficiență bun (18).

Ecocardiografia este cea mai utilizată metodă imagistică pentru diagnosticul precoce al cardiotoxicității, având disponibilitate și repetabilitate foarte bune, raport cost-eficiență favorabil, fără expunere la radiații sau utilizare a substanței de contrast (18). Prin determinare semiautomată sau automată a volumelor telesistolice și telediastolice ale VS fără a aproxima forma geometrică a VS, *ecocardiografia 3D* măsoară FE cu acuratețe superioară ecografiei 2D și reproductibilitate mai bună, asemănătoare rezonanței magnetice nucleare (15,18). Tehnicile noi, Doppler tisular, Speckle-Tracking 2D și 3D cuantifică parametri noi de funcție sistolică VS (viteze sistolice tisulare, deformare miocardică) care sunt alterați precoce, anterior scăderii FE în timpul și după terminarea chimioterapiei. Rezonanța magnetică nucleară cardiacă este metoda standard pentru evaluarea anatomiei cordului, masei, volumelor și funcției ventriculare (18). La pacienții oncologici, este recomandată pentru monitorizarea cardiotoxicității, având acuratețe și reproductibilitate superioare ecocardiografiei în măsurarea volumelor și a FEVS (15,18).

Metodele biologice de detecție a disfuncției cardiace sunt reprezentate de markerii de injurie miocardică (troponinele) și cei de suprasolicitare ventriculară în context de presarcină crescută (peptidele natriuretice) (18,21). În studii experimentale, au fost identificați și biomarkeri inflamatori, genetici și de stres oxidativ, utili în evaluarea mecanismelor fiziopatologice ale cardiotoxicității; în prezent, aceștia nu au pătruns în practica clinică (22).

### **CAPITOLUL 3**

## **DISFUNȚIA VASCULARĂ INDUSĂ DE CHIMIOTERAPIA DE TIP CHOP ÎN LIMFOMUL MALIGN NON-HODGKIN**

Rigiditatea arterială reprezintă un predictor independent de prognostic pentru mortalitatea cardiovasculară, favorizând dezvoltarea bolii cardiace, a bolii cerebrovasculare și a patologiei vasculare periferice (23). Evaluarea statusului vascular se realizează prin diverși parametri. Viteza unde pulsului (PWV- pulse wave velocity) este metoda cea mai simplă, cu caracter noninvaziv, larg răspândită, utilizată pentru măsurarea rigidității arterelor elastice și secundar pentru diagnosticarea precoce a disfuncției cardiace subclinice (23).

În neoplaziile hematologice, prezența anemiei se asociază cu creșterea rigidității arteriale, evaluată prin PWV sau indicele CAVI; volumul eritocitar este cel mai important factor de prognostic independent, având corelație inversă cu remodelarea vasculară negativă (24). Leucocitoza, secundară proliferării maligne sau inflamației, se asociază cu rigiditate arterială crescută, evaluată prin PWV și IMT și ateroscleroză secundară (24). Trombocitoza, prin creșterea vâscozității sanguine, poate asocia risc de rigiditate arterială la pacienții oncologici (24).

Tratamentul chimioterapic determină alterarea statusului vascular, cu creșterea rigidității arteriale, evaluate prin diverse metode. Astfel, antraciclinele determină creșterea rigidității arteriale evaluată prin PWV și cuplare ventriculo-arterială, atât precoce, în primele luni de tratament, dar și tardiv, după 5 ani de la terminarea chimioterapiei, prin alterare endotelială și creșterea tonusului musculaturii netede parietale, în timp ce modificările tardive sunt secundare aterosclerozei și a sintezei crescute de colagen (25). Trastuzumabul determină rigiditate arterială reversibilă, cu valori crescute ale PWV în timpul tratamentului, care scad semnificativ după terminarea acestuia (25). Tratamentul cu inhibitori de VEGF favorizează apariția HTA sau agravarea acesteia (18). În cancerle renale sau tiroidiene, ei determină creșterea rigidității arteriale, evaluate prin PWV și AIX și disfuncție miocardică subclinică, cu scăderea strainului longitudinal și alterarea parametrilor diastolici. Inhibitorii de tirozin-kinază favorizează creșterea rigidității arteriale, evaluate prin PWV și indexul gleznă-braț, cu efect proaterogen (24,25).

Disfuncția vasculară indusă de radioterapie segmentară sau totală se manifestă prin creșterea rigidității arteriale, cu ateroscleroză precoce și risc crescut de evenimente cardiovasculare (15,18,24).

## CAPITOLUL 4

### ALGORITM DE URMĂRIRE ȘI TRATAMENT AL COMPLICAȚIILOR CARDIOVASCULARE INDUSE DE TERAPIA ONCOLOGICĂ

Prevenția, diagnosticul și tratamentul precoce al disfuncției cardiace secundare chimio- sau radioterapiei sunt esențiale la pacientul oncologic. Evaluarea riscului de cardiotoxicitate se realizează anterior începerii tratamentului, pe baza prezenței factorilor de risc cardiovascular și igienico-dietetici sau a bolii cardiovasculare constituite (15,18).

Evaluarea cardiovasculară inițială, efectuată în special la pacienții cu risc crescut de cardiotoxicitate, cei care vor primi antraciclină în doză  $>300\text{mg}/\text{m}^2$  sau polichimioterapie, include anamneză, examen fizic complet, electrocardiogramă, un test imagistic, frecvent ecocardiografie, cu măsurarea FEVS 3D și a strain-ului longitudinal global (GLS), și dozarea troponinei (15,18). Când imaginea ecografică este suboptimală, se va efectua rezonanță magnetică cardiacă (18). Dacă FEVS $<50\%$ , GLS scăzut sau troponina are valoare crescută, consultul cardiologic cuantifică riscurile și beneficiile terapiei citotoxice recomandate, cu eventuala fracționare a dozei totale sau chiar înlocuirea schemei inițiale (18). Vizitele ulterioare se stabilesc în funcție de agentul chimioterapic utilizat (15).

Tratamentul cardiotoxicității presupune măsuri igienico-dietetice, efort fizic aerob, controlul riguros al factorilor de risc cardiovascular și instituirea terapiei medicamentoase cu beta-blocante, inhibitori de enzimă de conversie/sartani, diuretice de ansă/antialdosteronice, statine, mai rar calciu-blocante, în funcție de profilul pacientului și de gravitatea bolii; chelatorii de ioni de Fe, de tipul dexzaroxanului, reprezintă o opțiune frecvent utilizată (15,18,24).

**Concluzie.** Dezvoltarea tehnicilor moderne de diagnostic și tratament crește supraviețuirea pacienților oncologici, dar și incidența reacțiilor adverse secundare terapiei citotoxice. Cardiotoxicitatea, cea mai severă complicație a chimio- și radioterapiei, cu incidență în creștere, reprezintă principala cauză de morbi-mortalitate la supraviețuitorii bolilor neoplazice. Cardio-oncologia, ramură medicală nouă cu caracter interdisciplinar, devine astfel o necesitate pentru diagnosticarea precoce a disfuncției cardiace secundare terapiei oncologice, predicția evenimentelor cardiovasculare acute în timpul tratamentului citotoxic și pentru inițierea tratamentului cardioprotector în profilaxie primară sau secundară.

## CAPITOLUL 5

### OBIECTIVELE ȘI METODOLOGIA CERCETĂRII DIAGNOSTICULUI PRECOCE AL DISFUNȚIEI CARDIOVASCULARE SUBCLINICE INDUSE DE CHIMIOTERAPIA DE TIP CHOP ÎN LMNH

**Ipoteza de lucru.** Disfuncția cardiacă subclinică secundară chimioterapiei de tip CHOP la pacienții cu LMNH poate fi diagnosticată pe baza unor parametri ecocardiografici noi, de deformare și torsiune miocardică și biomarkeri de injurie miocardică sau presarcină crescută. Ipoteza de lucru a studiului presupune ca acești parametri și biomarkeri sunt afectați precoce, anterior celor ecocardiografici convenționali la pacienții care dezvoltă cardiotoxicitate. În plus, chimioterapia determina rigiditate arterială crescută secundară disfuncției endoteliale. Se va testa adițional ipoteza conform căreia alterarea cuplării ventriculo-arteriale poate fi un mecanism suplimentar al cardiotoxicității induse de chimioterapia de tip CHOP.

**Obiectivele cercetării.** Obiectivul general al studiului este reprezentat de evaluarea disfuncției cardiace și vasculare subclinice și a interacțiunii ventriculo-arteriale la pacienții cu LMNH care primesc chimioterapie de tip CHOP.

Obiectivele derivate sunt: cuantificarea incidenței disfuncției cardiovasculare subclinice la pacienții cu LMNH care primesc terapie de tip CHOP; identificarea rolului cuplării ventriculo-arteriale în apariția cardiotoxicității; stabilirea acurateții de diagnostic a parametrilor ecocardiografici noi și a biomarkerilor de injurie miocardică și presarcină crescută pentru apariția cardiotoxicității; stabilirea unui protocol standard de evaluare cardiovasculară pe baza parametrilor ecocardiografici și a biomarkerilor dar și a valorii lor predictive, pentru identificarea precoce a pacienților cu LMNH care prezintă risc crescut de cardiotoxicitate secundară chimioterapiei de tip CHOP.

**Material și metode.** Lotul de studiu a provenit din Clinica de Hematologie a Spitalului Universitar de Urgență București și a fost alcătuit din 110 pacienți diagnosticați consecutiv, în perioada 2013-2017, cu LMNH, fiind programați să urmeze tratament chimioterapic de tip CHOP. Evaluarea pacientului s-a făcut anterior începerii terapiei citotoxice, la maxim 24 de ore de la terminarea ciclului 3 CHOP, la finalul terapiei CHOP, cu follow-up la fiecare 6 luni în primii 2 ani

de la terminarea tratamentului și apoi anual în următorii 3 ani. Criterii de includere și de excludere sunt prezentate mai jos, după cum urmează:

*Criteriile de includere:* vârsta peste 18 ani; consimțământ informat semnat; pacienți diagnosticați cu LMNH care vor primi tratament chimioterapic de tip CHOP; FEVS >50%.

*Criterii de excludere:* boală cardiovasculară cunoscută; fibrilația atrială; antecedente de iradiere mediastinală; fereastră ecografică suboptimală; antecedente de chimioterapie cu antraciline.

Înainte de inițierea terapiei citotoxice, după ciclul 3 de chimioterapie de tip CHOP și după finalizarea acesteia, pacienții au fost evaluați prin anamneză și examen clinic, analize uzuale de laborator și *biomarkeri cardiaci specifici* (troponina I, NT-pro-BNP), *electrocardiogramă* standard, ecografie cardiacă (convențională, Tissue Doppler, 2D Speckle-Tracking și 3D) și vasculară (Complior, Arteriograph, Echo-tracking inclusiv cu evaluare de tip cuplare ventriculo-arterială).

*Analizele uzuale de laborator* au inclus: hemoleuogramă; uree și creatinină; ionogramă; sindrom de citoliză hepatică (TGO, TGP); sindrom de colestază (bilirubină totală, directă, indirectă, gamaglutamiltranspeptidază, fosfatază alcalină); coagulogramă; acid uric; sindrom inflamator (VSH, fibrinogen, proteină C reactivă); glicemie a jeun; profil lipidic (colesterol total, LDL-C, HDL-C, trigliceride); sumar de urină.

*Ecocardiografia* de tip convențional, Tissue Doppler, 2D Speckle-Tracking și real time 3D s-au realizat pe aparat GE Vivid 9, Horton, Norvegia. Datele au fost înregistrate conform unui protocol stabilit, ulterior analizate cu un soft dedicat EchoPac, versiunea BT 12. Evaluarea s-a realizat în decubit lateral stâng, după repaus de 5 minute; traseul ECG a fost înregistrat în timpul ecografiei. Ecografia cardiacă convențională a evaluat următorii parametri: dimensiunile parietale și cavitare VS, fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) (metoda Simpson modificată); fluxurile transvalvulare; excursia sistolică a inelului mitral, MAPSE, medial și lateral; excursia sistolică a inelului tricuspidian, TAPSE; TRIV (timpul de relaxare izovolumică); propagarea fluxului mitral în interiorul VS (Vp); fluxul venos pulmonar; timp de preejecție la aortă, funcția diastolică (unde E și A transmitral) (tabelul 8 din teză). Ecocardiografia Tissue Doppler a fost utilizată pentru următorii parametri: viteze miocardice sistolice (S), diastolice (D) și accelerarea izovolumică la nivelul următoarelor puncte: parasternal ax lung (PSAL) jumătatea peretelui posterior al VS, PPVS; apical patru camere (4C) – septal (SIV), lateral (PL), și pereți VD; două camere (2C) – anterior (PA) și inferior (PI); trei camere (3C) – posterior (PP) și antero-septal (PAS); parametri de sincronism ventricular la nivelul aceluiași puncte: timpul de la debut QRS – debut și vârf pentru

undele S și E. (tabelul 9 din teză). Ecocardiografia 2D Speckle tracking a fost utilă pentru determinarea: deformării radiale și circumferențiale VS în incidența parasternal as scurt la nivelul mușchilor papilari (tabelul 10 din teză), deformării longitudinale a VS (în incidența apical 2, 3 și 4 camere) (tabelul 11 din teză); deformării longitudinale a ventriculului drept (VD) (incidența apical 4 camere) (tabelul 12 din teză); parametrilor de torsiune și detorsiune a VS (incidențe parasternal ax scurt la nivelul valvei mitrale și al apexului VS) (tabelul 13 din teză). Ecocardiografia 3D a cuantificat, prin postprocesare cu un soft dedicat (4D autoLVQ) parametri urmatori: volumele și FE VS, deformarea miocardică (LS, CS, RS, AS), masa VS, DC, IC, indicele de sfericitate (tabelu 14 din teză).

*Evaluarea vasculară* s-a realizat prin trei metode noninvazive: Echo-tracking, Complior și Arteriograph, pentru care s-a efectuat un studiu de reproductibilitate și repetabilitate în cadrul cercetării actuale. Ultrasonografia vasculară a fost efectuată la 30 minute după ecocardiografie într-o cameră cu temperatură constantă de 22-25° C, fără zgomote, cu pacientul în decubit dorsal, cu TA monitorizată la brațul stâng pe perioada înregistrării. Pentru eliminarea variabilității interindividuale a reactivității vasculare, pacientul nu a consumat cafea sau alte substanțe cu caracter stimulant/energizant și nu a fumat cu 12 ore anterior examinării. Ecografia tip Echo-Tracking a evaluat modificările morfologice la nivelul arterei carotide comune drepte prin următorii parametri: grosimea intimă-medie (IMT); viteza undei pulsului (PWV-E); indicele de augmentare (AIX-E); indicele beta ( $\beta$  index); modulul de elasticitate (Ep); complianța arterială (AC); diametrul maxim și minim al arterei carotide comune drepte (D max, D min); analiza intensității undei de puls carotidian (unda de compresie, corelată cu creșterea TA și funcția sistolică VS; unda de expansiune, corelată cu scăderea TA, rezistența vasculară periferică și funcția diastolică VS; primul și cel de-al doilea peak al undei sistolice; timpul de la unda R de pe ECG la primul și la cel de-al doilea peak; aria negativă a primului și a celui de-al doilea peak (tabelul 15 din teză). Metoda Complior (Artech, Franța) a evaluat doi parametri de rigiditate arterială viteza undei pulsului carotido-femural (PWV-CF); viteza undei pulsului carotido-radial (PWV-CR) (tabelul 15 din teză). Metoda Arteriograph (TensioMed, Ungaria), a evaluat următorii parametri de rigiditate arterială: viteza undei pulsului (PWV-A); indexul de augmentare brahial (AIX-A br); indexul de augmentare aortic (AIX-A ao); presiunea pulsului (PP); presiunea arterială medie (MAP – mean arterial pressure); TA sistolică centrală (SBP Ao – systolic blood pressure aortic) (tabelul 15 din teză).

**Statistica.** Prelucrarea statistică a datelor s-a efectuat cu un program SPSS (versiunea 19.0; SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) prin următoarele metode: variabilele au fost prezentate sub formă de medie  $\pm$  deviație standard; diferențele dintre variabile au fost considerate semnificative la un  $p < 0.05$ ; diferențele dintre caracteristicile celor două grupuri au fost evaluate prin  $t$ -test pentru medii și  $\chi^2$  test pentru proporții; comparația dintre parametrii ecocardiografici, de rigiditate arterială și biomarkerii cardiaci dintre cele două grupuri după ciclul 3 și ciclul final, raportând la momentul inițial, anterior chimioterapiei, s-a efectuat prin metoda ANOVA (one way analysis of variance); pentru analiza pe subgrupuri s-a efectuat testul Scheffé; pentru cuantificarea corelației dintre două variabile și influența unor parametri independenți care să prezică scăderea FEVS  $< 50\%$  la finalul chimioterapiei CHOP, au fost utilizate corelația univariată Pearson și analiza de regresie multiplă lineară; curbele ROC (receiver operating characteristic) au fost realizate pentru parametrii cu rol predictiv în apariția cardiotoxicității la finalul chimioterapiei CHOP (definită prin reducerea FEVS  $< 50\%$ ); au fost determinate sensibilitatea și specificitatea pentru fiecare parametru semnificativ.

**Caracteristici generale ale lotului de studiu.** Din cei 110 pacienți, 51 au fost bărbați, cu vârstă medie de  $56 \pm 8$  ani, fără boală cardiovasculară cunoscută, care erau programați să primească chimioterapie de tip CHOP (ciclofosamidă  $750 \text{ mg/m}^2$ , doxorubicină  $50 \text{ mg/m}^2$ , vincristină  $1,4 \text{ mg/m}^2$ , prednison  $40 \text{ mg/m}^2$ ). Fiecare ciclu de terapie CHOP s-a repetat în medie la 21 de zile; numărul de cure de tip CHOP a fost de  $6 \pm 1$ , iar durata medie a tratamentului a fost de  $130 \pm 4$  zile.

La finalul tratamentului hematologic, în funcție de valoarea FEVS, pacienții au fost împărțiți în două grupuri: grupul I, cu 18 pacienți, care au prezentat criterii de cardiotoxicitate și grupul II, cu 92 de pacienți, care nu au îndeplinit criteriile de cardiotoxicitate. Între cele două grupuri nu au existat diferențe semnificativ statistice privind vârsta, IMC, BSA, valorile tensionale, frecvența cardiacă, prezența factorilor de risc cardiovascular sau doza totală de antraciclina administrată. Parametrii demografici ai pacienților înrolați sunt prezentați în tabelul 16.

Modificările biologice ale pacienților la momentul înrolării sunt prezentate în tabelul 17. Există diferențe semnificativ statistice între cele două grupuri privind numărul de trombocite și valoarea PCR (proteina C reactivă), astfel: în grupul I numărul de trombocite a fost semnificativ mai mic și valoarea PCR mai mare comparativ cu grupul II; interpretăm valorile în contextul bolii hematologice, asociată cu inflamație sistemică crescută și persistentă. În ciuda trombocitopeniei ușoare, pe parcursul tratamentului nici un pacient nu a prezentat evenimente hemoragice semnificative. Nu s-au identificat pe perioada chimioterapiei modificări semnificative ale

hemoglobinei, numărului de leucocite, ionogramei, transaminazelor, profilului lipidic, glicemiei a jeun sau creatininei serice.

**Tabelul 16. Caracteristicile generale ale lotului de studiu și ale celor două subgrupuri (I - cu cardiotoxicitate și II - fără cardiotoxicitate).**

Parametru	Lotul de studiu	Grup I (cu Cx)	Grup II (fara Cx)	Valoarea lui P
Numărul de pacienți	110	18 (16%)	92 (84%)	-
Vârsta (ani)	56±8	58±11	54±10	0.72
Sex masculin	51 (46%)	21 (41%)	30 (59%)	0.78
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25±3	26±2	24±2	0.56
BSA (m <sup>2</sup> )	1.76±0.23	1.84±0.19	1.74±0.24	0.15
TAs (mmHg)	123±15	128±12	122±16	0.83
Tad (mmHg)	74±10	76±8	73±10	0.76
AV(batai/min)	75±11	80±11	73±11	0.07
<b>FR cardiovascular</b>				
- HTA	26 (23%)	8 (31%)	18 (69%)	0.08
- DZ tip 2	5 (4%)	3 (60%)	2 (40%)	0.66
- Dislipidemie	38 (34%)	9 (24%)	29 (76%)	0.58
- Fumat	67 (61%)	11 (17%)	56 (83%)	0.83
- AHC c-vasc	15 (13%)	3 (20%)	12 (80%)	0.69
<b>Stadiul LMNH</b>				
- 1	6 (5%)	0 (0%)	6 (100%)	0.81
- 2	8 (7%)	4 (50%)	4 (50%)	0.45
- 3	51 (46%)	35 (68%)	16 (32%)	0.23
- 4	45 (41%)	38 (84%)	7 (16%)	0.07
<b>Doza totală de doxorubicină (mg)</b>	<b>445±60</b>	<b>461±50</b>	<b>421±49</b>	<b>0.1</b>

AHC – antecedente heredo-colaterale; AV – alura ventriculară; BSA – body surface area (aria suprafeței corporale); Cx – cardiotoxicitate; DZ- diabet zaharat; FR – factori de risc; HTA – hipertensiune arterială; IMC – indexul de masă corporală; LMNH – limfom malign non-Hodgkin. Tad- tensiunea arterială diastolică; TAs – tensiunea arterială sistolică.

**Tabelul 17. Caracteristici biologice ale lotului de studiu și ale celor două subgrupuri (I - cu cardiotoxicitate și II - fără cardiotoxicitate).**

Parametru	Lot de studiu	Grup I	Grup II	Valoarea lui P
Hb (g/dl)	12±1.8	11±1.2	11.6±0.7	0.23
Leucocite (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	13±2.7	14.4±1.2	12.5±0.9	0.66
Trombocite ((x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	132±35	117±19	149±36	<b>0.05</b>
Cl creatinina (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	72±13	68±20	69±16	0.38
VSH (mm/h)	75±22	83±19	71±33	0.1
Fibirlogen (mg/dl)	688±231	736±126	643±84	0.54
PCR (mg/l)	25±4	28±6	21±3	<b>0.03</b>
Glicemie a jeun (mg/dl)	98±17	100±19	89±13	0.74
Colesterol total (mg/dl)	245±31	253±26	244±17	0.83
LDL colesterol (mg/dl)	147±32	136±21	150±16	0.51
HDL colesterol (mg/dl)	32±11	30±8	36±14	0.23
Trigliceride (mg/dl)	189±78	166±76	159±44	0.13
Na <sup>+</sup> (mEq/l)	138±8	132±7	139±8	0.44
K <sup>+</sup> (mEq/l)	4.4±0.7	3.9±0.5	4.6±0.8	0.71
AST (U/l)	32±18	38±14	35±12	0.32
ALT (U/l)	36±19	39±16	32±8	0.68

ALT – alaninaminotransferaza; AST – aspartataminotransferaza; Cl – clearance; Hb – hemoglobină; HDL – high density lipoprotein; K<sup>+</sup> - ionul de potasiu; LDL – low density lipoprotein; Na<sup>+</sup> - ionul de sodiu; PCR – proteina C reactivă; VSH – viteza de sedimentare a hematiilor.

## CAPITOLUL 6

### DIAGNOSTICULUI DISFUNȚIEI CARDIACE SUBCLINICE INDUSE DE CHIMIOTERAPIA DE TIP CHOP ÎN LMNH

**Obiective.** Capitolul de față prezintă rezultatele obținute din analiza funcției sistolice și diastolice a VS evaluate ecocardiografic, dar și a biomarkerilor cardiaci (troponina, NT-pro-BNP) la pacienții cu LMNH care primesc chimioterapie de tip CHOP. Evaluarea s-a făcut anterior inițierii terapiei hematologice și după fiecare ciclu de CHOP; cu valoarea semnificativă statistic sunt datele obținute inițial, după ciclul 3 și la finalul chimioterapiei.

Datele ecocardiografice standard ale pacienților din lotul de studiu dar și detaliate pe cele două grupuri (I – cu cardiotoxicitate și II – fără cardiotoxicitate) sunt prezentate în tabelul 18. S-au înregistrat două diferențe semnificativ statistice: diametrul transversal AS și diametrul telediastolic VS au crescut semnificativ la sfârșitul chimioterapiei în grupul I, raportat la valoarea inițială, dar și comparativ cu valoarea obținută în grupul II la terminarea chimioterapiei CHOP.

**Funcția sistolică VS.** Datele obținute din evaluarea funcției sistolice VS sunt prezentate în tabelul 20. S-au înregistrat următoarele modificări cu semnificație statistică: creșterea volumului telediastolic VS în ambele grupuri la sfârșitul chimioterapiei, mai mare în grupul I, reducerea FEVS în lotul de studiu la finalul terapiei hematologice, dar și în cele două grupuri, semnificativ mai redusă în grupul I, <50%, viteza medie sistolică tisulară miocardică și cea a inelului mitral lateral au avut valori semnificativ mai mici în grupul I la finalul chimioterapiei. În plus, parametrii de deformare miocardică de tipul SL și SC au fost semnificativ mai reduși în grupul I la finalul chimioterapiei, pentru SL înregistrându-se o reducere importantă încă de la terminarea ciclului 3 de terapie CHOP (tabelul 20).

**Tabelul 18. Date de ecocardiografie standard în lotul de studiu și cele două grupuri (Grup I – cu cardiotoxicitate; Grup II – fără cardiotoxicitate).**

Parametru	Chimioterapia CHOP	Lotul de studiu	Grup I	Grup II	Valoarea p †
Diametrul aortei la inel (mm)	Baseline	20±3	21±2	18±2	0.68
	Ciclul 3	21±3	20±2	19±3	0.61

	<b>Final</b>	<b>19±3</b>	<b>21±1</b>	<b>20±1</b>	<b>0.82</b>
<b>Diametrul aortei la bulb (mm)</b>	<b>Baseline</b>	<b>31±3</b>	<b>29±3</b>	<b>30±2</b>	<b>0.87</b>
	<b>Ciclul 3</b>	<b>32±2</b>	<b>31±2</b>	<b>30±2</b>	<b>0.71</b>
	<b>Final</b>	<b>30±3</b>	<b>32±1</b>	<b>31±2</b>	<b>0.54</b>
<b>Aorta ascendentă (mm)</b>	<b>Baseline</b>	<b>35±3</b>	<b>36±2</b>	<b>34±2</b>	<b>0.43</b>
	<b>Ciclul 3</b>	<b>36±2</b>	<b>36±1</b>	<b>34±2</b>	<b>0.26</b>
	<b>Final</b>	<b>34±3</b>	<b>35±2</b>	<b>34±2</b>	<b>0.33</b>
<b>Diametrul AS (mm)</b>	<b>Baseline</b>	<b>39±5</b>	<b>40±4</b>	<b>37±5</b>	<b>0.55</b>
	<b>Ciclul 3</b>	<b>40±3</b>	<b>39±3</b>	<b>40±2</b>	<b>0.21</b>
	<b>Final</b>	<b>41±5</b>	<b>43±4*</b>	<b>39±5</b>	<b>0.04</b>
<b>SIV în sistolă (mm)</b>	<b>Baseline</b>	<b>13.7±2.3</b>	<b>13.8±1.7</b>	<b>12.7±2.2</b>	<b>0.24</b>
	<b>Ciclul 3</b>	<b>14±2.7</b>	<b>14±2.2</b>	<b>13.8±2.4</b>	<b>0.36</b>
	<b>Final</b>	<b>14±2.5</b>	<b>13.5±2.6</b>	<b>13.9±1.3</b>	<b>0.34</b>
<b>SIV în diastolă (mm)</b>	<b>Baseline</b>	<b>11±3.5</b>	<b>12±2.5</b>	<b>11±3</b>	<b>0.71</b>
	<b>Ciclul 3</b>	<b>10.5±2.9</b>	<b>11±2.4</b>	<b>10±2.9</b>	<b>0.58</b>
	<b>Final</b>	<b>12±2.5</b>	<b>12±1.5</b>	<b>11.5±2.2</b>	<b>0.81</b>
<b>PPVS în sistolă (mm)</b>	<b>Baseline</b>	<b>14±2,4</b>	<b>13±3.2</b>	<b>14±2.0</b>	<b>0.81</b>
	<b>Ciclul 3</b>	<b>14±3</b>	<b>13±2.7</b>	<b>13±2.1</b>	<b>0.57</b>
	<b>Final</b>	<b>13.5±2.9</b>	<b>13.3±2.5</b>	<b>12.6±2.5</b>	<b>0.62</b>
<b>PPVS în diastolă (mm)</b>	<b>Baseline</b>	<b>12±2</b>	<b>11±2</b>	<b>12±1</b>	<b>0.42</b>
	<b>Ciclul 3</b>	<b>12±2.5</b>	<b>11.7±2.2</b>	<b>12±2</b>	<b>0.23</b>
	<b>Final</b>	<b>11±2.8</b>	<b>12±2.2</b>	<b>11.5±2</b>	<b>0.31</b>
<b>DVSTD (mm)</b>	<b>Baseline</b>	<b>47±6</b>	<b>48±4</b>	<b>43±6</b>	<b>0.77</b>
	<b>Ciclul 3</b>	<b>47±7</b>	<b>47±8</b>	<b>45±4</b>	<b>0.13</b>
	<b>Final</b>	<b>50±4</b>	<b>49±5*</b>	<b>47±3</b>	<b>0.05</b>
<b>DVSTS (mm)</b>	<b>Baseline</b>	<b>30±5.5</b>	<b>31±4.3</b>	<b>29±4.8</b>	<b>0.69</b>
	<b>Ciclul 3</b>	<b>31±4</b>	<b>32±3</b>	<b>31±2</b>	<b>0.17</b>
	<b>Final</b>	<b>32±5</b>	<b>33±4</b>	<b>30±3</b>	<b>0.09</b>

AS – atriu stâng; DVSTD – diametrul ventriculului stâng telediastolic; DVSTS – diametrul ventriculului stâng telesistol; PPVS – perete posterior al ventriculului stâng; SIV – sept interventricular; \* - p <0.05 în compararea fiecărui grup la ciclul 3 și final față de baseline; † p<0.05 în compararea valorilor dintre cele două grupuri.

Tabelul 20. Funcția sistolică în ecografie cardiacă 2D, Tissue Velocity Imagind și 2D Speckle-Tracking în lotul de studiu și cele două grupuri (Grup I – cu cardiotoxicitate; Grup II – fără cardiotoxicitate) - evaluare comparativă.

Parametru	Chimioterapia CHOP	Lotul de studiu	Grup I	Grup II	Valoarea p †
VTDVS (ml)	Baseline	92±19	97±15	90±20	0.44
	Ciclul 3	95±18	99±17	94±14	0.48
	Final	99±20*	105±17*	96±20*	0.03
VTSVS (ml)	Baseline	33±7	35±8	33±7	0.34
	Ciclul 3	39±8	44±7	38±8	0.08
	Final	44±10	47±8	43±9	0.06
FEVS (%)	Baseline	63±3	63±2	61±3	0.83
	Ciclul 3	57±2	56±2*	59±2	0.05
	Final	53±1*	49±1*	55±2*	0.01
DC (l/min)	Baseline	4.7±1.5	4.5±1.2	4.6±1.5	0.31
	Ciclul 3	4.4±2.0	4.2±1.8	4.3±2.2	0.28
	Final	4.5±2.4	4,3±2.4	4.4±1.9	0.51
MAPSE medial (mm)	Baseline	13.5±1.3	13.8±1.7	13.2±1.2	0.24
	Ciclul 3	14±2.8	14±2.2	13.8±2.5	0.41
	Final	14±2.5	13.2±2.6	14.2±1.3	0.44
MAPSE lateral (mm)	Baseline	15±2.5	14±2.5	14±3.0	0.70
	Ciclul 3	14.5±2.9	13±2.4	15±1.7	0.64
	Final	13.8±2.7	13.3±1.5	13.5±2.4	0.72
S mediu (cm/sec)	Baseline	6.5±1,4	6.3±1.2	6.6±1.0	0.53
	Ciclul 3	6.2±1.7	6.2±0.7	6.3±1.1	0.27
	Final	5.7±1.9	5.6±2.0*	6.0±1.8	0.02
S inel mitral medial (cm/sec)	Baseline	7.1±0.9	7.0±0.6	7.1±0.7	0.44
	Ciclul 3	7.0±1.1	6.8±1.2	6.9±1.2	0.83
	Final	6.9±1.1	6.8±1.2	7.0±0.7	0.62
S inel mitral lateral	Baseline	8.5±1.8	8.4±0.9	8.6±1.1	0.14

(cm/sec)	<b>Ciclul 3</b>	<b>8.0±1.3</b>	<b>7.7±1.2*</b>	<b>8.1±1.1</b>	<b>0.10</b>
	<b>Final</b>	<b>7.1±1.2</b>	<b>6.7±0.8*</b>	<b>7.0±0.9</b>	<b>0.05</b>
SL (-%)	<b>Baseline</b>	<b>22.7±1.5</b>	<b>22.3±1.2</b>	<b>22.6±1.6</b>	<b>0.71</b>
	<b>Ciclul 3</b>	<b>18.6±2.7*</b>	<b>15.0±1.9*</b>	<b>19.5±1.9</b>	<b>0.002</b>
	<b>Final</b>	<b>15.9±3.1*</b>	<b>12.2±1.3*</b>	<b>17.2±2.2*</b>	<b>0.001</b>
SRL (1/sec)	<b>Baseline</b>	<b>1.5±0.7</b>	<b>1.4±0.6</b>	<b>1.6±0.5</b>	<b>0.71</b>
	<b>Ciclul 3</b>	<b>1.3±0.5</b>	<b>1.1±0.3</b>	<b>1.2±0.3</b>	<b>0.13</b>
	<b>Final</b>	<b>1.0±0.2*</b>	<b>0.9±0.3</b>	<b>1.1±0.1</b>	<b>0.04</b>
SC (-%)	<b>Baseline</b>	<b>22.5±1.5</b>	<b>22.3±1.1</b>	<b>22.4±1.2</b>	<b>0.81</b>
	<b>Ciclul 3</b>	<b>19.3±2.3</b>	<b>17.0±1.7</b>	<b>19.0±1.5</b>	<b>0.29</b>
	<b>Final</b>	<b>15.5±2.3</b>	<b>13.6±1.3*</b>	<b>15.6±1.1</b>	<b>0.005</b>
SRC (1/sec)	<b>Baseline</b>	<b>1.6±0.3</b>	<b>1.5±0.2</b>	<b>1.6±0.2</b>	<b>0.77</b>
	<b>Ciclul 3</b>	<b>1.2±0.6</b>	<b>1.3±0.5</b>	<b>1.25±0.3</b>	<b>0.52</b>
	<b>Final</b>	<b>0.9±0.2</b>	<b>0.75±0.1</b>	<b>0.9±0.1</b>	<b>0.03</b>
SR (%)	<b>Baseline</b>	<b>62.1±3.8</b>	<b>61.5±4.8</b>	<b>61.0±4.5</b>	<b>0.61</b>
	<b>Ciclul 3</b>	<b>58.1±3.7</b>	<b>56.6±2.8</b>	<b>57.5±2.6</b>	<b>0.31</b>
	<b>Final</b>	<b>56.0±3.5</b>	<b>54.7±4.2</b>	<b>55.7±1.9</b>	<b>0.11</b>
SRR (1/sec)	<b>Baseline</b>	<b>3.6±0.8</b>	<b>3.5±1.0</b>	<b>3.6±0.7</b>	<b>0.90</b>
	<b>Ciclul 3</b>	<b>3.4±0.7</b>	<b>3.2±0.5</b>	<b>3.3±0.7</b>	<b>0.71</b>
	<b>Final</b>	<b>3.3±1.1</b>	<b>3.0±0.5</b>	<b>3.3±0.8</b>	<b>0.45</b>

DC – debit cardiac; FEVS – fracția de ejecție a ventriculului stâng; MAPSE – excursia sistolică a inelului mitral; S – viteză sistolică tisulară miocardică; SC- strain circumferențial; SL – strain longitudinal; SR – strain radial; SRC – rata de strain circumferențial; SRL – rata de strain longitudinal; SRR – rata de strain radial; VTDVS – volumul telediastolic al ventriculului stâng; VTSVS – volumul telesistolic al ventriculului stâng; \* - p <0.05 în compararea fiecărui grup la ciclul 3 și final față de baseline; † p<0.05 în compararea valorilor dintre cele două grupuri.

Parametri de torsiune de ventricul stâng evaluați prin ecografie 2D Speckle-Tracking în incidență parasternal ax scurt la nivelul valvei mitrale și la nivelul apexului VS au fost: rotația bazei VS, timpul de la unda R pe ECG la rotația maximă a bazei VS, rotația apexului VS, timpul de la unda R pe ECG la rotația maximă a apexului VS, twist-ul VS, timpul de la unda R pe ECG la twist-ul maxim VS, rata de twist și torsion-ul VS. Rezultatele sunt prezentate în tabelul 21.

S-a constatat că există semnificație statistică pentru următorii parametri: reducerea rotației bazei și a apexului VS la finalul tratamentului, atât în lotul de studiu dar și în cele două grupuri, cu semnificație importantă încă de la finalul ciclului 3 pentru reducerea rotației apicale VS în grupul I, alungirea intervalului de timp de la unda R la rotația apicală în grupul I la terminarea chimioterapiei; în plus în ambele grupuri și în lotul de studiu, la încheierea chimioterapiei CHOP, twist-ul și torsion-ul de VS au prezentat valori semnificativ mai mici față de cele baseline (tabelul 21).

**Tabelul 21. Parametri de torsiune de VS evaluați prin ecografie 2D Specke-Tracking în incidență PSAS în lotul de studiu și cele două grupuri (Grup I – cu cardiotoxicitate; Grup II – fără cardiotoxicitate).**

Parametru	Chimioterapia CHOP	Lotul de studiu	Grup I	Grup II	Valoarea p †
Rotația bazei VS (grd)	Baseline	8.8±2.4	8.7±2.0	8.9±1.6	0.59
	Ciclul 3	6.8±3	6.3±1.4	6.9±1.2	0.16
	Final	5.9±3*	5.1±0.5*	5.6±1.1*	<b>0.01</b>
Timp R-rotația maximă a bazei VS (msec)	Baseline	330±65	312±56	343±49	0.89
	Ciclul 3	341±48	352±50	333±28	0.34
	Final	359±61	366±38	341±56	0.48
Rotația apexului VS (grd)	Baseline	12.5±3.1	12.3±2.7	12.6±1.8	0.53
	Ciclul 3	8.9±2.5	8.5±1.4*	9.2±1.6	0.65
	Final	6.8±3.6*	6.5±2.3*	7.0±2.1*	<b>0.03</b>
Timp R-rotația maximă a apexului VS (msec)	Baseline	321±56	329±42	318±39	0.65
	Ciclul 3	346±61	352±46	340±37	0.29
	Final	361±35	373±44*	353±55	<b>0.02</b>
Twist VS (grd)	Baseline	21.7±2.3	19.8±1.3	20.5±2.1	0.274
	Ciclul 3	15±2.8	13.5±2.1	14.8±1.7	0.46
	Final	10.4±2.1*	9.5±2.7*	10.9±1.3*	<b>0.02</b>
Timp R-twist maxim (msec)	Baseline	344±56	339±45	343±40	0.71
	Ciclul 3	366±51	369±43	350±67	0.26
	Final	371±33	375±42	366±25	0.08

<b>Rata de twist VS (grd/sec)</b>	<b>Baseline</b>	<b>91±26</b>	<b>95±22</b>	<b>88±19</b>	<b>0.31</b>
	<b>Ciclul 3</b>	<b>87±16</b>	<b>81±23</b>	<b>88±12</b>	<b>0.35</b>
	<b>Final</b>	<b>84±21</b>	<b>83±24</b>	<b>85±22</b>	<b>0.18</b>
<b>Torsion VS (grd/cm)</b>	<b>Baseline</b>	<b>3.3±0.5</b>	<b>3.2±0.7</b>	<b>3.4±0.4</b>	<b>0.66</b>
	<b>Ciclul 3</b>	<b>2.5±0.6</b>	<b>2.2±0.4</b>	<b>2.6±0.7</b>	<b>0.29</b>
	<b>Final</b>	<b>1.6±0.5*</b>	<b>1.4±0.4*</b>	<b>1.7±0.5</b>	<b>0.01</b>

R- unda R pe electrocardiogramă; VS – ventricul stâng; \* - p < 0.05 în compararea fiecărui grup la ciclul 3 și final față de baseline; † p < 0.05 în compararea valorilor dintre cele două grupuri.

**Funcția diastolică a VS** a fost evaluată prin: parametri de ecocardiografie standard 2D: unda E – umplere ventriculară pasivă, unda A – contracția atrială; raportul E/A; TdE – timpul de decelerare al undei E; TRIV – timpul de relaxare izovolumetrică; Vp – viteza de propagare a fluxului transmitral; raportul E/Vp, raportul S/D din venele pulmonare; parametri de ecografie TDI: unda E' – viteză diastolică precoce, unda A' – viteză diastolică tardivă, ambele evaluate la nivel parietal bazal offline, raportul E'/A', raportul E/E', cu E din profilul de umplere mitral și E' de la nivelul inelului mitral medial online. Datele sunt prezentate în tabelul 22. Au fost înregistrați doar doi parametri cu semnificație statistică la sfârșitul chimioterapiei, astfel: raportul E'/A' a fost semnificativ mai mic în grupul I comparativ cu valoarea baseline, dar și raportat la valoarea obținută în grupul II, iar raportul E/E' a crescut la finalul chimioterapiei în ambele grupuri, dar semnificativ mai mare în grupul I. Toți ceilalți parametri de cuantificare a funcției diastolice nu au prezentat modificări semnificative statistic (tabelul 22).

**Tabelul 22. Parametri de funcție diastolică VS evaluați prin ecografie 2D și TVI în lotul de studiu și cele două grupuri (Grup I – cu cardiotoxicitate; Grup II – fără cardiotoxicitate).**

<b>Parametru</b>	<b>Chimioterapia CHOP</b>	<b>Lotul de studiu</b>	<b>Grup I</b>	<b>Grup II</b>	<b>Valoarea p †</b>
<b>Raportul E/A</b>	<b>Baseline</b>	<b>1.1±0.3</b>	<b>1.0±0.2</b>	<b>1.2±0.4</b>	<b>0.79</b>
	<b>Ciclul 3</b>	<b>1.0±0.3</b>	<b>0.9±0.3</b>	<b>1.0±0.4</b>	<b>0.56</b>
	<b>Final</b>	<b>0.9±0.2</b>	<b>0.8±0.3</b>	<b>1.0±0.2</b>	<b>0.22</b>
<b>TdE (msec)</b>	<b>Baseline</b>	<b>230±25</b>	<b>222±16</b>	<b>231±19</b>	<b>0.61</b>

	<b>Ciclul 3</b>	<b>241±28</b>	<b>250±20</b>	<b>233±38</b>	<b>0.43</b>
	<b>Final</b>	<b>235±41</b>	<b>226±19</b>	<b>241±26</b>	<b>0.53</b>
<b>Vp (cm/sec)</b>	<b>Baseline</b>	<b>56.5±5.1</b>	<b>55.3±2.7</b>	<b>57.6±2.8</b>	<b>0.81</b>
	<b>Ciclul 3</b>	<b>55.9±3.5</b>	<b>54.6±3.4</b>	<b>56.4±3.6</b>	<b>0.56</b>
	<b>Final</b>	<b>52.8±4.6</b>	<b>52.2±2.6</b>	<b>54.0±3.1</b>	<b>0.28</b>
<b>E/Vp</b>	<b>Baseline</b>	<b>1.7±0.9</b>	<b>1.5±0.8</b>	<b>1.6±1.1</b>	<b>0.68</b>
	<b>Ciclul 3</b>	<b>1.5±1.0</b>	<b>1.5±0.9</b>	<b>1.4±0.7</b>	<b>0.91</b>
	<b>Final</b>	<b>1.4±1.1</b>	<b>1.5±0.9</b>	<b>1.4±0.7</b>	<b>0.44</b>
<b>TRIV (msec)</b>	<b>Baseline</b>	<b>99±12</b>	<b>104±6</b>	<b>97±8</b>	<b>0.72</b>
	<b>Ciclul 3</b>	<b>95±10</b>	<b>99±6</b>	<b>94±11</b>	<b>0.62</b>
	<b>Final</b>	<b>96±13</b>	<b>91±11</b>	<b>97±10</b>	<b>0.63</b>
<b>Raportul S/D vene pulmonare</b>	<b>Baseline</b>	<b>1.5±0.2</b>	<b>1.6±0.2</b>	<b>1.5±0.3</b>	<b>0.90</b>
	<b>Ciclul 3</b>	<b>1.3±0.4</b>	<b>1.5±0.2</b>	<b>1.4±0.3</b>	<b>0.71</b>
	<b>Final</b>	<b>1.4±1.1</b>	<b>1.2±0.9</b>	<b>1.3±0.7</b>	<b>0.44</b>
<b>Raportul E'/A'</b>	<b>Baseline</b>	<b>1.2±0.4</b>	<b>1.0±0.2</b>	<b>1.4±0.3</b>	<b>0.55</b>
	<b>Ciclul 3</b>	<b>1.1±0.5</b>	<b>1.0±0.4</b>	<b>1.2±0.3</b>	<b>0.18</b>
	<b>Final</b>	<b>0.9±0.3</b>	<b>0.8±0.2*</b>	<b>1.1±0.3</b>	<b>0.04</b>
<b>Raportul E/E'</b>	<b>Baseline</b>	<b>12.7±2.9</b>	<b>13.8±2.8</b>	<b>12.4±1.9</b>	<b>0.79</b>
	<b>Ciclul 3</b>	<b>14.8±3.0</b>	<b>15.2±1.9</b>	<b>13.6±2.7</b>	<b>0.53</b>
	<b>Final</b>	<b>15.3±1.9*</b>	<b>16.3±0.8*</b>	<b>14.3±1.7</b>	<b>0.03</b>

A – contracția atrială; A' - viteza diastolică tardivă a mișcării inelului mitral; D – componenta diastolică a fluxului venos pulmonar; E' – viteza diastolică precoce a mișcării inelului mitral; E – umplerea ventriculară precoce; S – componenta sistolică a fluxului venos pulmonar; TdE – timpul de decelerare al unde E; TRIV – timpul de relaxare ivolumetrică; Vp – viteza de propagare a fluxului transmitral; \* - p < 0.05 în compararea fiecărui grup la ciclul 3 și final față de baseline; † p < 0.05 în compararea valorilor dintre cele două grupuri.

**Ecografia real time 3D** a evaluat următorii parametri: volumele telediastolic și telesistolic ale VS și FEVS; masa VS indexată ( $\text{g}/\text{m}^2$ ); deformarea miocardică: strainul longitudinal, radial, circumferențial și aria de strain. Datele obținute sunt prezentate în tabelul 23.

Se observă că toți parametrii evaluați prin ecografie 3D au fost modificați semnificativ statistic la sfârșitul tratamentului hematologic, atât în lotul de pacienți dar și în cele două grupuri; s-au înregistrat pe de o parte scăderea FEVS, a strainului longitudinal, circumferențial, radial și a ariei de

strain și pe de altă parte, creșterea volumelor telesistolice și telediastolice ale VS și a masei VS indexate. Mai mult decât atât, FEVS, strainul longitudinal, strainul circumferențial și aria de strain au scăzut semnificativ începând cu ciclul 3 de chimioterapie de tip CHOP în grupul I, cel care a dezvoltat la finalul tratamentului criterii de cardiotoxicitate (scăderea FEVS < 50%, cu > 10 puncte procentuale față de valoarea de la momentul baseline).

**Tabelul 23. Parametri VS evaluați în ecografie 3D în lotul de studiu și cele două grupuri (Grup I – cu cardiotoxicitate; Grup II – fără cardiotoxicitate).**

Parametru	Chimioterapia CHOP	Lotul de studiu	Grup I	Grup II	Valoarea p †
VTDVS (ml)	Baseline	91±19	96±18	90±20	0.65
	Ciclul 3	94±16	100±16	92±14	0.22
	Final	100±19	107±15*	97±20	<b>0.01</b>
VTSVS (ml)	Baseline	31±7	35±6	33±8	0.43
	Ciclul 3	37±8	41±7	36±8	0.06
	Final	43±9*	45±8*	42±9*	<b>0.01</b>
FEVS (%)	Baseline	63±3	62±2	64±2	0.40
	Ciclul 3	58±2*	56±3*	59±2*	<b>0.004</b>
	Final	54±3*	48±1*	54±2*	<b>0.0001</b>
Masa VS indexată (g/m <sup>2</sup> )	Baseline	77±12	80±12	75±8	0.64
	Ciclul 3	85±11	87±9	83±10	0.07
	Final	91±13*	94±9*	87±11*	<b>0.001</b>
SL (-%)	Baseline	22.6±1.4	22.7±1.2	22.6±1.5	0.71
	Ciclul 3	18.2±2.7*	14.8±1.8*	19.7±1.8*	<b>0.0001</b>
	Final	15.6±3.2*	11.5±1.2*	16.5±2.1*	<b>0.0001</b>
SC (-%)	Baseline	22.3±1.5	22.2±1.0	22.3±1.6	0.83
	Ciclul 3	18.3±2.2*	15.0±1.4*	19.3±1.2*	<b>0.001</b>
	Final	15.6±2.6*	11.9±1.1*	16.2±1.5*	<b>0.001</b>
SR (%)	Baseline	61.1±4.8	61.3±5.1	61.0±4.7	0.81
	Ciclul 3	53.1±5.7	48.6±6.8	54.5±4.6	<b>0.001</b>

	<b>Final</b>	<b>47.0±6.5*</b>	<b>44.7±8.2*</b>	<b>50.7±4.9*</b>	<b>0.01</b>
<b>AS (-%)</b>	<b>Baseline</b>	<b>43.4±2.9</b>	<b>42.8±2.6</b>	<b>44.1±1.9</b>	<b>0.61</b>
	<b>Ciclul 3</b>	<b>37.5±3.6</b>	<b>37.4±2.7*</b>	<b>38.3±2.2</b>	<b>0.39</b>
	<b>Final</b>	<b>33.6±3.5*</b>	<b>31.8±3.2*</b>	<b>35.3±1.7*</b>	<b>0.01</b>

AS – aria de strain; FEVS – fracția de ejecție a ventriculului stâng; SC – strain circumferențial; SL – strain longitudinal; SR – strain radial; VS – ventriculul stâng; VTDVS – volumul telediastolic al ventriculului stâng; VTSVS – volumul telesistolic al ventriculului stâng; \* - p <0.05 în compararea fiecărui grup la ciclul 3 și final față de baseline; † p<0.05 în compararea valorilor dintre cele două grupuri.

**Biomarkerii cardiaci** cuantificați au fost: troponina I, marker de injurie miocardică; NT-pro-BNP, marker de presarcină crescută. Rezultatele obținute sunt prezentate în **tabelul 23**. Troponina I a crescut în ambele grupuri, cu semnificație statistică în grupul I, cel care a dezvoltat cardiotoxicitate la finalul tratamentului, semnificativ mai mare comparativ cu grupul II, fără cardiotoxicitate. În schimb, deși a prezentat un trend ascendent în ambele grupuri, valoarea NT-pro-BNP-ului nu a înregistrat semnificație statistică pe parcursul chimioterapiei de tip CHOP (**tabelul 23, figurile 32-33**).

**Tabelul 23. Biomarkerii cardiaci evaluați în lotul de studiu și cele două grupuri (Grup I – cu cardiotoxicitate; Grup II – fără cardiotoxicitate).**

<b>Biomarker cardiac</b>	<b>Chimioterapia CHOP</b>	<b>Lotul de studiu</b>	<b>Grup I</b>	<b>Grup II</b>	<b>Valoarea p †</b>
<b>Tn I (ng/ml)</b>	<b>Baseline</b>	<b>0.018±0.0005</b>	<b>0.007±0.002</b>	<b>0.003±0.001</b>	<b>0.07</b>
	<b>Ciclul 3</b>	<b>0.036±0.005</b>	<b>0.045±0.005</b>	<b>0.021±0.005</b>	<b>0.09</b>
	<b>Final</b>	<b>0.058±0.017*</b>	<b>0.078±0.006*</b>	<b>0.025±0.004</b>	<b>0.004</b>
<b>NT-pro-BNP (pg/ml)</b>	<b>Baseline</b>	<b>67±21</b>	<b>74±15</b>	<b>58±14</b>	<b>0.66</b>
	<b>Ciclul 3</b>	<b>89±20</b>	<b>94±17</b>	<b>83±15</b>	<b>0.50</b>
	<b>Final</b>	<b>102±26</b>	<b>110±14</b>	<b>98±23</b>	<b>0.19</b>

NT-pro-BNP – capatul N terminal al peptidului natriuretic atrial (brain natriuretic peptide); TnI – troponina I; \* - p <0.05 în compararea fiecărui grup la ciclul 3 și final față de baseline; † p<0.05 în compararea valorilor dintre cele două grupuri.

**Concluzii parțiale.** La pacienții cu LMNH care primesc chimioterapie de tip CHOP, ecocardiografia și biomarkerii cardiaci detectează: diferențe semnificativ statistice ale FEVS între pacienții care dezvoltă și cei care nu dezvoltă cardiotoxicitate; reduceri ale deformării miocardice, markeri de disfuncție cardiacă subclinică, semnificativ mai mari la pacienții care dezvoltă ulterior cardiotoxicitate; reduceri ale torsiunii de VS, a rotației apexului și a bazei, semnificativ mai mari la pacienții care dezvoltă cardiotoxicitate; modificări de funcție diastolică (creșterea raportului E/E' și reducerea raportului E'/A'), semnificative la pacienții care dezvoltă cardiotoxicitate; creșteri ale markerilor de injurie miocardică, semnificativ mai mari la pacienții care dezvoltă cardiotoxicitate; creșteri ne semnificative statistic ale markerilor de presarcină crescută la pacienții care primesc chimioterapie, cu valori mai mari la cei care dezvoltă în final cardiotoxicitate.

## CAPITOLUL 7

### DIAGNOSTICUL DISFUNȚIEI VASCULARE SUBCLINICE INDUSE DE CHIMIOTERAPIE DE TIP CHOP ÎN LMNH

**Obiective.** Capitolul de față prezintă metodele noninvazive de evaluare a funcției vasculare la pacienții cu LMNH în timpul chimioterapiei CHOP. Vor fi prezentate datele cu semnificație statistică, la momentul baseline, după ciclul 3 și la finalul terapiei hematologice.

De asemenea, s-a efectuat un studiu comparativ al celor trei metode pentru parametri de rigiditate arterială, în condițiile în care cele trei sisteme comerciale sunt disponibile, pentru a evalua aplicabilitatea lor în practica clinică curentă. Datele sunt deja publicate și vor fi prezentate în capitolul de față, în secțiunea “Rezultate” (198). Au fost înrolați 100 subiecți, aflați în ritm sinusal, fără APP semnificative sau boală cardiovasculară severă. Evaluarea lor s-a realizat într-o singură vizită, inițial cu recoltare de analize de laborator (HLG, uree, creatinină, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, TGO, TGP, acid uric, bilirubină totală și directă, creatinină, uree, glicemie a jeun, colesterol total cu fracțiuni – HDLc și LDLc, trigliceride, sumar de urină), ulterior cu măsurarea parametrilor de rigiditate arterială prin cele trei metode (Arteriograph, Complior și Echo-Tracking). Măsurătorile s-au efectuat de același investigator, într-o cameră liniștită, cu temperatură ambientală de 22°C, după

menținerea decubitului dorsal de maxim 20 minute. Măsurarea TA s-a realizat cu un tensiometru manual de tip Omron 750CP (Tokio, Japonia).

Pe parcursul tratamentului de tip CHOP, în cadrul parametrilor de rigiditate arterială evaluați, s-a constatat o creștere cu semnificație statistică pentru markerii cuantificați prin metoda Arteriograph (PWV-A și AIX-A), pentru PWV-CF măsurată prin metoda Complior, nu și pentru PWV-CR, pentru PWV-E, AIX-E, indexul  $\beta$ , Ep și WI determinați prin metoda Echo-Tracking. Valorile au fost semnificativ mai mari în grupul I, cel care a dezvoltat cardiotoxicitate la sfârșitul terapiei hematologice. Nu au înregistrat semnificație statistică creșterea valorii IMT și AC în lotul studiat, nici în cele două grupuri. De asemenea, au existat diferențe semnificativ statistice a valorilor parametrilor de tip PWV-A, AIX-A, PWV-CF, PWV-E, AIX-E, indexul  $\beta$ , Ep și WI între cele două grupuri la finalul chimioterapiei de tip CHOP. Datele sunt prezentate în tabelul 24.

**Tabelul 24. Parametri de rigiditate arterială evaluați în lotul de studiu și cele două grupuri (Grup I – cu cardiotoxicitate; Grup II – fără cardiotoxicitate).**

Parametru	Chimioterapia CHOP	Lotul de studiu	Grup I	Grup II	Valoarea p †
PWV-A (m/sec)	Baseline	6.9±1.3	6.5±1.4	7.0±1.3	0.24
	Ciclul 3	7.4±1.3	8.2±1.5*	7.2±1.1	0.02
	Final	8.1±1.7*	9.8±1.7*	7.7±1.4*	0.01
AIX-A (%)	Baseline	4.2±4.9	3.9±7.2	7.4±8.5	0.06
	Ciclul 3	13.0±9.2*	11.2±8.2*	13.6±9.5	0.42
	Final	21.2±10.1*	28.4±7.8*	19.0±9.8*	0.002
PWV-CF (m/sec)	Baseline	3.9±1.8	3.5±1.4	4.0±1.5	0.54
	Ciclul 3	7.4±1.3	6.2±1.4*	5.2±1.1	0.02
	Final	7.1±1.7*	7.8±1.7*	6.6.7±1.4*	0.01
PWV-CR (m/sec)	Baseline	3.2±1.1	2.5±0.7	3.0±0.8	0.28
	Ciclul 3	4.4±1.6	3.2±1.4	3.6±1.7	0.67
	Final	5.1±1.4	4.8±1.0*	4.7±1.8*	0.33
IMT (mm)	Baseline	0.5±0.2	0.3±0.1	0.5±0.1	0.75
	Ciclul 3	0.6±0.1	0.4±0.2	0.5±0.2	0.66

	<b>Final</b>	<b>0.8±0.1</b>	<b>0.7±0.1*</b>	<b>0.5±0.3</b>	<b>0.12</b>
<b>PWV-E (m/sec)</b>	<b>Baseline</b>	<b>6.7±1.1</b>	<b>6.4±1.1</b>	<b>6.8±1.1</b>	<b>0.17</b>
	<b>Ciclul 3</b>	<b>7.2±1.2</b>	<b>7.4±1.4</b>	<b>7.1±1.1</b>	<b>0.51</b>
	<b>Final</b>	<b>7.8±1.5*</b>	<b>8.9±1.6*</b>	<b>7.4±1.3</b>	<b>0.002</b>
<b>AIX-E (%)</b>	<b>Baseline</b>	<b>19.6±6.6</b>	<b>15.9±5.2</b>	<b>20.7±6.7</b>	<b>0.02</b>
	<b>Ciclul 3</b>	<b>26.1±7.9*</b>	<b>29.6±7.8*</b>	<b>25.0±7.7</b>	<b>0.06</b>
	<b>Final</b>	<b>32.5±10.2*</b>	<b>39.7±7.9*</b>	<b>29.4±8.7</b>	<b>0.001</b>
<b>Indexul β</b>	<b>Baseline</b>	<b>9.4±2.7</b>	<b>7.5±1.9</b>	<b>10.0±2.6</b>	<b>0.003</b>
	<b>Ciclul 3</b>	<b>12.4±5.0</b>	<b>14.8±8.5</b>	<b>11.7±3.1</b>	<b>0.06</b>
	<b>Final</b>	<b>15.2±7.3*</b>	<b>20.7±12.0*</b>	<b>13.5±4.0*</b>	<b>0.001</b>
<b>AC(mm<sup>2</sup>/kPa)</b>	<b>Baseline</b>	<b>0.5±0.3</b>	<b>0.5±0.2</b>	<b>0.4±0.3</b>	<b>0.56</b>
	<b>Ciclul 3</b>	<b>0.6±0.2</b>	<b>0.5±0.3</b>	<b>0.4±0.2</b>	<b>0.44</b>
	<b>Final</b>	<b>0.8±0.1</b>	<b>0.7±0.1</b>	<b>0.6±0.3</b>	<b>0.17</b>
<b>Ep (kPa)</b>	<b>Baseline</b>	<b>95±35</b>	<b>99±29</b>	<b>93±33</b>	<b>0.73</b>
	<b>Ciclul 3</b>	<b>101±42</b>	<b>108±37</b>	<b>98±34</b>	<b>0.11</b>
	<b>Final</b>	<b>128±45*</b>	<b>133±40*</b>	<b>113±37*</b>	<b>0.01</b>
<b>WI (m/sec)</b>	<b>Baseline</b>	<b>5.5±1.3</b>	<b>5.6±1.4</b>	<b>5.0±1.8</b>	<b>0.24</b>
	<b>Ciclul 3</b>	<b>6.4±1.7*</b>	<b>7.2±1.5*</b>	<b>6.2±1.7</b>	<b>0.02</b>
	<b>Final</b>	<b>8.5±1.9*</b>	<b>8.8±1.5*</b>	<b>7.8±1.5*</b>	<b>0.001</b>

PWV-A – viteza undei pulsului măsurată prin Arteriograph; AIX-A – indexul de augmentare măsurat prin Arteriograph; PWV-CF – viteza undei pulsului carotido-femurală; PWV-CR – viteza undei pulsului carotido-radială; IMT – grosimea intima-medie; PWV-E – viteza undei pulsului măsurată prin Echo-Tracking; AIX-E – indexul de augmentare măsurat prin Echo-Tracking; AC – complianță arterială; Ep – modulul de elasticitate al lui Young; WI – analiza de tip Wave Intensity; \* - p <0.05 în compararea fiecărui grup la ciclul 3 și final față de baseline; † p<0.05 în compararea valorilor dintre cele două grupuri.

Reproductibilitatea și repetabilitatea parametrilor de rigiditate arterială evaluați prin metodele Complior și Echo-Tracking au fost realizate anterior în cadrul laboratorului nostru și publicate; s-au obținut valori de reproductibilitate și repetabilitate bune, sub 10% (388). Pentru PWV și AIX evaluate prin metoda Arteriograph, reproductibilitatea și repetabilitatea au fost de asemenea bune (intraobservator ±5,5%, interobservator ±5%, repetabilitate ±4,2% pentru PWV și intraobservator ±8.2%, interobservator ±6.7%, repetabilitate ±8.2% pentru AIX) (23).

În cadrul studiului de comparație a PWV evaluată prin cele trei metode, corelațiile dintre PWV măsurată prin cele 3 metode (Echo-Tracking, Complior și Arteriograph) au fost mici ( $r=0.39$ ,  $r=0.39$  și  $r=0.31$  pentru PWV-A vs. PWV-C, PWV-A vs. PWV-E și respectiv PWV-C vs. PWV-E, cu  $p<0.05$ ), unde PWV-A semnifică PWV măsurată prin metoda Arteriograph, PWV-C reprezintă PWV-CF măsurată prin metoda Complior și PWV-E cuantifică PWV evaluată prin metoda Echo-Tracking (Figura 43) (198). Prin analiza Bland-Altman, diferența medie  $\pm$ deviația standard ( $\pm$ SD) pentru PWV-A vs. PWV-C a fost  $-1.9\pm 2.0$  m/s, pentru PWV-A vs. PWV-E  $-3.6\pm 1.9$  m/s și respectiv pentru PWV-C vs. PWV-E de  $-2.7\pm 1.9$  m/s, cu un coeficient mare de variație (22.3%, 25.7% și respectiv 25.7%) (Figura 44) (198). În plus, în studiul nostru, PWV s-a corelat și cu alți parametri de rigiditate arterială și markeri biologici (tabelul 27) (23).

**Tabelul 27. Corelațiile dintre PWV măsurată prin cele trei metode și alți parametri de rigiditate arterială și markeri biologici.**

	IMT	Ep	$\beta$ index	AC	AIX- E	AIX- A	Cl cr	Gli	Acid uric	Trig	HDL	LDL
PWV-A	0.22*	0.37*	0.04	0.03	0.66	0.66*	0.24*	0.33*	0.39*	0.24*	-0.17	0.15
PWV-C	0.22*	0.26*	0.14	0.69	1.17	0.33*	0.37*	0.15	0.40*	0.97	-0.58	0.86
PWV-E	0.37*	0.94*	0.38*	0.39*	0.43*	0.21*	0.28	0.34*	0.14	0.22	-0.25*	0.03

PWV-A – viteza undei pulsului măsurată prin metoda Arteriograph; PWV-C – viteza undei pulsului măsurată prin metoda Complior; PWV-E- viteza undei pulsului măsurată prin metoda Echo-Tracking; IMT – grosimea intima-medie; Ep – modulul de elasticitate Young; AC – complianța arterială; AIX-E indexul de augmentare măsurat prin metoda Echo-Tracking; AIX-A – indexul de augmentare măsurat prin metoda Arteriograph; Cl cr – clearance-ul creatininei; Gli – glicemie; Trig – trigliceride; HDL – high density lipoprotein; LDL – low density lipoprotein; \* -  $p<0.05$ .

**Concluzii parțiale.** La pacienții cu LMNH care primesc chimioterapie de tip CHOP, metodele de evaluare a markerilor de rigiditate arterială detectează: apariția disfuncției vasculare manifestată prin creșterea rigidității arteriale la toți pacienții care primesc chimioterapie de tip CHOP, cu valori semnificativ mai mari la cei care dezvoltă la finalul chimioterapiei cardiotoxicitate (metoda Complior: creșterea PWV-CF pe parcursul chimioterapiei, cu valori semnificativ mai mari la

pacienții care dezvoltă cardiotoxicitate; metoda Arteriograph: creșterea PWV și AIX pe parcursul chimioterapiei, cu valori semnificativ mai mari la pacienții care dezvoltă cardiotoxicitate; metoda Echo-Tracking: creșterea PWV, AIX, indexul  $\beta$ , Ep pe parcursul chimioterapiei, cu valori semnificativ mai mari la pacienții care dezvoltă cardiotoxicitate; metoda WI/Echo-tracking: creșterea undei de compresiune, cu alterarea interacțiunii ventriculo-arteriale, pe parcursul chimioterapiei, cu valori semnificativ mai mari la pacienții care dezvoltă cardiotoxicitate); secundar, valorile de reproductibilitate și repetabilitate ale parametrilor de rigiditate arterială utilizați sunt bune (<10%) (198,388); există însă corelații slabe între metodele care cuantifică parametri de rigiditate arterială, datorită principiului de funcționare, al tehnicii utilizate și al situsului vascular evaluat, complet diferite între dispozitivele comerciale (23); necesitatea stabilirii valorilor de referință a diversilor parametri de rigiditate arterială evaluați prin metode diferite, pentru standardizarea lor și includerea lor în practica clinică curentă (23).

#### **Corelații între parametri de funcție cardiacă, rigiditate arterială și biomarkeri cardiaci.**

Prin analiza univariată, reducerea FEVS evaluată în ecografie 3D, la sfârșitul chimioterapiei s-a corelat semnificativ statistic cu reducerea parametrilor de deformare miocardică în RT3DE (SL, SC, SR, AS), creșterea troponinei I și doza finală de doxorubicină. S-au realizat corelații inverse între reducerea FEVS și creșterea parametrilor de rigiditate arterială (PWV-A, AIX-A, PWV-CF, PWV-E, WI, indexul  $\beta$ ), Nu s-au realizat corelații cu semnificație statistică între reducerea FEVS și creșterea AIX-A, AIX-E, Ep, AC, IMT sau valoarea NT-pro-BNP (tabelele 28 și 29).

**Tabelul 28. Corelații ale reducerii FEVS și parametri de deformare miocardică, biomarkerii cardiaci și doza totală de doxorubicină.**

	Deformare miocardică				Biomarkeri cardiaci		Doza totală doxorubicină
	SL	SC	SR	AS	Tp I	NT-pro-BNP	
<b>Reducerea FEVS</b>	<b>0.703*</b>	<b>0.593*</b>	<b>0.545*</b>	<b>0.632*</b>	<b>0.328*</b>	<b>0.278</b>	<b>0.566*</b>

FEVS – fracția de ejecție a ventriculului stâng; SL – strain longitudinal; SC – strain circumferențial; SR – strain radial; AS – aria de strain; Tp I- troponina I; \* - p<0.05.

**Tabelul 29. Corelații ale reducerii FEVS și parametri de rigiditate arterială.**

	Parametri de rigiditate arterială										
	PWV -A	AIX -A	PWV -CF	PWV -CR	IMT	PWV -E	AIX -E	$\beta$ index	AC	Ep	WI
<b>Reducerea FEVS</b>	- <b>0.476</b> *	- <b>0.342</b>	- <b>0.471</b> *	- <b>0.229</b>	- <b>0.156</b>	- <b>0.501</b> *	- <b>0.482</b>	- <b>0.493</b> *	- <b>0.328</b>	- <b>0.284</b>	- <b>0.571</b> *

FEVS - fracția de ejeție a ventriculului stâng; PWV-A – viteza undei pulsului măsurată prin Arteriograph; AIX-A – indexul de augmentare măsurat prin Arteriograph; PWV-CF – viteza undei pulsului carotido-femurală; PWV-CR – viteza undei pulsului carotido-radială; IMT – grosimea intimă-medie; PWV-E – viteza undei pulsului măsurată prin Echo-Tracking; AIX-E – indexul de augmentare măsurat prin Echo-Tracking; AC – complianță arterială; Ep – modulul de elasticitate Young; WI – unda de compresie prin analiză Wave Intensity; \* -  $p < 0.05$ .

Prin analiza de regresie multiplă, reducerea SL după ciclul 3 de chimioterapie CHOP a fost predictorul cel mai important de prognostic pentru scăderea FEVS la finalul terapiei hematologice ( $R^2 = 0.385$ ,  $p=0.001$ ), într-un model care a inclus reducerea SL, SC, AS, SR, creșterea PWV-CF, PWV-E, WI, indexul  $\beta$ , TnI și doza cumulativă de doxorubicină. Pe baza curbelor ROC, s-a identificat că o reducere a SL cu mai mult de 19% după ciclul 3 prezice apariția cardiotoxicității la sfârșitul chimioterapiei cu o sensibilitate (Sb) de 93% și o specificitate (Sp) de 86% (tabelul 30).

**Tabelul 30. Sensibilitatea, specificitatea, PPV, NPV ale predictorilor pentru apariția cardiotoxicității la finalul chimioterapiei de tip CHOP.**

Parametru	Sb	Sp	PPV	NPV	AUC (95% CI)	Valoarea p
<b>Reducerea SL &gt;19%</b>	<b>93%</b>	<b>86%</b>	<b>83%</b>	<b>96%</b>	<b>0.919 (0.848-0.990)</b>	<b>0.0001*</b>
<b>Reducerea AS &gt;25%</b>	<b>88%</b>	<b>89%</b>	<b>76%</b>	<b>78%</b>	<b>0.857 (0.733-0.981)</b>	<b>0.0001*</b>
<b>Reducerea SC &gt;37%</b>	<b>78%</b>	<b>88%</b>	<b>68%</b>	<b>83%</b>	<b>0.842 (0.716-0.967)</b>	<b>0.001*</b>
<b>Reducerea SR &gt;42%</b>	<b>92%</b>	<b>78%</b>	<b>57%</b>	<b>97%</b>	<b>0.761 (0.618-0.904)</b>	<b>0.005*</b>

SL - strain; longitudinal; AS – aria de strain; SC - strain circumferențial; SR – strain radial; Sb= sensibilitate; Sp – specificitate; PPV= positive predictive value (valoarea predictivă pozitivă); NPV= negative predictive value (valoarea predictivă negativă); AUC= area under the curve (aria de sub curba); CI= confidence interval (intervalul de confidență); \*  $p < 0.05$ .

## CAPITOLUL 8

### CONSIDERAȚII FINALE

**Concluzii finale.** Studiul de față și-a propus identificarea precoce a disfuncției cardiovasculare subclinice secundare chimioterapiei și stabilirea unor modele prognostice care să prezică instalarea cardiotoxicității la pacienții diagnosticați cu LMNH care primesc chimioterapie de tip CHOP. Au fost înrolați 110 pacienți, 51 de sex masculin, cu vârsta medie de  $56 \pm 8$  ani. Evaluarea lor s-a realizat la momentul baseline, după ciclul 3 de chimioterapie și la finalul terapiei hematologice, prin ecocardiografie (2D, Speckle-Tracking, TVI, RT3DE), tehnici de cuantificare a parametrilor de rigiditate arterială (Arteriograph, Complior, Echo-Tracking) și biomarkeri cardiaci (Tp I și NT-pro-BNP).

La sfârșitul chimioterapiei de tip CHOP, 18 pacienți au avut criterii de cardiotoxicitate, adică au prezentat o scădere a FEVS  $< 50\%$  în RT3DE, cu cel puțin 10 puncte procentuale față de valoarea baseline. Toți pacienții au fost complet asimptomatici din punct de vedere cardiovascular, stabili hemodinamic, fără semne clinice de insuficiență cardiacă, ischemie miocardică sau modificări silențioase electrocardiografice.

Toți parametri de funcție sistolică - deformare miocardică în 3DE (SL, SR, SC, AS), torsiune VS și TVI - au scăzut semnificativ statistic pe parcursul chimioterapiei în lotul de pacienți, dar cu valori semnificativ mai mari în grupul care a dezvoltat în final cardiotoxicitate. Și funcția diastolică a înregistrat modificări pe parcursul chimioterapiei, cu alterări semnificative ale rapoartelor  $E/E'$  și  $E'/A'$  (creșterea raportului  $E/E'$  și scăderea raportului  $E'/A'$ ) în grupul care a dezvoltat în final cardiotoxicitate. Dintre biomarkerii cardiaci, doar troponina I a crescut semnificativ în grupul care a dezvoltat cardiotoxicitate, fără a avea valori absolute foarte mari; nu s-au înregistrat modificări ale NT-pro-BNP-ului.

Funcția vasculară a fost alterată pe parcursul chimioterapiei CHOP la pacienții cu LMNH. Parametri de rigiditate arterială au crescut în lotul de studiu, cu valori semnificativ mai mari în grupul care a dezvoltat la final cardiotoxicitate (PWV-A, AIX-A, PWV-CF, PWV-E, AIX-E, indicele  $\beta$ , unda de compresiune în WI). De asemenea, prin compararea măsurării PWV între cele 3 metode utilizate (Arteriograph, Complior și Echo-Tracking) s-a obținut o corelație slabă între cele trei tehnici, care sugerează importanța uniformizării datelor de funcție vasculară, cu determinarea valorilor de referință pentru fiecare metodă în parte, pentru utilizarea lor în practica clinică curentă.

Folosind analiza de regresie multiplă, cu un model care a inclus mai mulți parametri (reducerea tuturor parametrilor de deformare miocardică, creșterea Tp I, a PWV-CF, PWV-E, WI, doza totală de doxorubicină), cel mai important factor de prognostic independent pentru scăderea FEVS la finalul chimioterapiei CHOP a fost reducerea SL după ciclul 3. În plus, pe baza curbelor ROC, modelul predictiv identificat presupune o scădere a SL cu cel puțin 19% la sfârșitul ciclului 3 care să prezică instalarea cardiotoxicității (scăderea FEVS<50%) la finalul chimioterapiei cu Sb de 93% și Sp de 86%.

**Discuții.** Desi extrem de potentă în obținerea remisiunii complete și diminuării riscului de recurență a LMNH, chimioterapia de tip CHOP are numeroase reacții adverse, ce favorizează creșterea morbidității și mortalității supraviețuitorilor. Cardiotoxicitatea este cea mai severă reacție adversă a chimioterapiei, având incidență în creștere (15). Astfel, 20-30% dintre pacienții care primesc terapie citotoxică pot dezvolta un efect advers cardiovascular pe parcursul vieții (15,18). Utilizând parametri de deformare miocardică, rigiditate arterială și biomarkeri cardiaci, la pacienții cu LMNH care primesc chimioterapie de tip CHOP, am demonstrat că o scădere cu 19% a strainului longitudinal la sfârșitul ciclului 3 prezice apariția cardiotoxicității la finalul terapiei citotoxice. Aceste datele sunt esențiale pentru monitorizarea cardiacă în timpul tratamentului chimioterapic pentru identificarea precoce a pacienților aflați la risc pentru apariția insuficienței cardiace ireversibile (15).

Ghidurile în vigoare recomandă ecocardiografia ca fiind cea mai bună metodă pentru monitorizarea pacienților anterior, în timpul și după chimioterapie; este o tehnică simplă, noninvazivă, cu raport bun cost-eficiență, care evaluează FEVS pentru diagnosticul cardiotoxicității (15,18). Definiția cardiotoxicității presupune o scădere a FEVS <50%, cu cel puțin 10 puncte procentuale (15). Pentru evitarea asumției geometrice a VS și vizualizării incorecte a apexului, am cuantificat FEVS în 3DE, conform recomandărilor ghidurilor în vigoare (15). Comparativ cu ecografia 2D, 3DE cuantifică cu mai mare acuratețe volumele ventriculare, asemănător cu cele determinate prin rezonanță magnetică, considerată standardul de aur în calcularea FE și a volumelor VS (15). În plus, 3DE are reproductibilitate intra- și interobservator și repetabilitate superioare ecografiei 2D (15,18). Similar cu rezultatele noastre, *Kang* și colaboratorii au arătat că FEVS evaluată în 3DE are sensibilitate și specificitate semnificativ mai mari pentru detecția cardiotoxicității la pacienții cu limfoame Hodgkin și non-Hodgkin (26). De asemenea, 3DE și-a dovedit

superioritatea față de ecografia 2D în cuantificarea FEVS la pacienții cu cancere mamare, leucemii acute sau cronice și neoplazii la copii (26).

Chimioterapia de tip CHOP (ciclofosfamidă, doxorubicină, vincristină, prednison) este terapia standard, de primă linie, pentru tratamentul LMNH (3). Dintre cei patru agenți citotoxici utilizați, doxorubicina este cea mai de temut în apariția disfuncției cardiace (15). O doză de doxorubicină care depășește  $500\text{mg}/\text{m}^2$  poate reprezenta un factor decisiv în apariția cardiotoxicității, pe când dozele  $< 300\text{mg}/\text{m}^2$  se asociază cu risc scăzut de disfuncție miocardică (15,18). Dar disfuncția cardiacă, frecvent asimptomatică, poate apărea și la doze mici. În studiul nostru, cardiotoxicitatea a apărut la finalul terapiei de tip CHOP, la o doză moderată de doxorubicină ( $445\text{mg}/\text{m}^2$ ), însă disfuncția ventriculară cu reducerea parametrilor de deformare miocardică a fost prezentă încă de la sfârșitul ciclului 3 de chimioterapie. Rezultatele noastre sunt asemănătoare cu cele obținute de *Limat, Szmit, Elbl și Jurczak*, la care cardiotoxicitatea a apărut la 11-35% dintre pacienți, frecvent în formă subclinică, la doze de antraciclină între  $200\text{-}450\text{mg}/\text{m}^2$  (27-30). În acest context, ghidurile curente recomandă consult cardiologic periodic după terminarea tratamentului cu doxorubicină, inclusiv la doze  $< 240\text{mg}/\text{m}^2$  și evaluare suplimentară înaintea asocierii unui ciclu nou, care depășește doza totală de  $240\text{mg}/\text{m}^2$  (15,18).

Ciclofosfamida, adjuvând al chimioterapiei în LMNH, poate favoriza dezvoltarea cardiotoxicității acute în mai puțin de 2% din cazuri, care se manifestă prin modificări de fază terminală, tahiaritmii și foarte rar bloc atrioventricular complet vizibile electrocardiografic sau tromboembolism arterial sau venos; dozele de ciclofosfamidă utilizată în regimul CHOP sunt mult prea mici pentru a determina disfuncție cardiacă (21). Nici unul din pacienții noștri nu a prezentat reacții adverse acute ale chimioterapiei de tipul aritmiilor sau tulburilor de coagulare. Vincristina, un alt chimioterapic al terapiei de tip CHOP, poate favoriza apariția neurotoxicității de tip neuropatie periferică, hiponatremie, căderea părului sau constipație; reacțiile adverse cardiace sunt excepționale (21). Dintre cei 110 pacienți din lotul nostru de studiu, nici unul nu a prezentat astfel de efecte secundare. Corticoterapia, în asocierie cu medicația citotoxică, poate favoriza instalarea HTA sau a fibrilației atriale (21). Nimeni din lotul de pacienți nu a prezentat fibrilație atrială, iar valorile TA au rămas în limite normale, cu respectarea tratamentului antihipertensiv. În plus, reducerea FEVS la finalul chimioterapiei nu s-a corelat cu doza totală de ciclofosfamidă, vincristină sau prednison administrate.

Funcția sistolică miocardică își începe declinul chiar după primele două ore de la administrarea de antracicline (15,18). Scăderea parametrilor de deformare miocardică (strain longitudinal, radial, circumferențial și aria de strain) evaluați prin 3DE Speckle-Tracking, tehnică net superioară ecografiei 2D, precede reducerea FEVS și poate persista după terminarea tratamentului hematologic (15,18). *Tsai* a demonstrat că la pacienții cu limfom Hodgkin tratați cu doxorubicină și iradiere mediastinală, strainul longitudinal și circumferențial au scăzut înainte de reducerea FEVS (31). *Kang* a identificat o reducere a tuturor parametrilor de deformare miocardică precoce, anterior diminuării FE la pacienții cu LMNH tratați cu epirubicină; în plus, a demonstrat că cel mai important factor independent de prognostic este asocierea scăderii strain-ului longitudinal cu creșterea troponinei (26). *Okuma* a identificat la copiii supraviețuitori ai cancerelor o reducere a tuturor parametrilor de deformare miocardică anterior scăderii FE și o corelație puternică între reducerea strain-ului radial și alterarea scorului de cinetică miocardică (32). Mai mult decât atât, *Mornoș* a demonstrat că scăderea strain-ului longitudinal este cel mai puternic predictor negativ de apariție a cardiotoxicității induse de antracicline la pacienți cu limfoame, leucemii acute, cancere mamare sau osteosarcoame (33). Studiul nostru, în concordanță cu datele prezentate mai sus, a arătat o reducere semnificativă a tuturor parametrilor de deformare miocardică începând cu ciclul 3 de chimioterapie CHOP, anterior reducerii FEVS.

Exista studii care au publicat valori normale ale parametrilor de deformare miocardică la copii și la adulți, și factorii care contribuie la variația lor (15,18). În timpul chimioterapiei, ghidurile în vigoare au stabilit că disfuncția miocardică apare la o reducere a strainului longitudinal global cu mai mult de 15% (15,18). Prin analiza multiplă de regresie, în studiul nostru am identificat că strainul longitudinal a fost cel mai puternic predictor al reducerii FEVS și că o diminuarea acestuia cu mai mult de 19% după ciclul 3 de chimioterapie CHOP este capabil să identifice pacienții care vor dezvolta cardiotoxicitate la sfârșitul tratamentului hematologic.

Troponina I sau T este cel mai important biomarker utilizat pentru diagnosticul injuriei miocardice secundare chimioterapiei; NT-pro-BNP, marker de presarcină crescută, are un rol controversat (15,18). Există numeroase studii care au demonstrat deja rolul biomarkerilor cardiaci în diagnosticarea precoce a cardiotoxicității secundare antraciclinelor (15,18,34). Dar există și analize în care rolul lor nu a putut fi demonstrat (35). În studiul nostru, troponina I a crescut precoce, de la finalul ciclului 3, semnificativ mai mare în grupul care a dezvoltat cardiotoxicitate la terminarea chimioterapiei. Dar valorile absolute nu au fost mari, menținându-se în limite

cvasinormale. Pentru NT-pro-BNP, deși acesta a crescut pe parcursul tratamentului hematologic, nu s-a demonstrat semnificație statistică pentru valorile atinse.

Pe lângă efectele cardiace, de alterare a funcției sistolice și diastolice, antracicinele determină remodelare arterială negativă, cu creșterea rigidității arteriale, suprasolicitare suplimentară de presiune cu postsarcină crescută, agravând disfuncția miocardică și reducând perfuzia coronariană (23). Rigiditatea arterială este un predictor independent de mortalitate cardiovasculară, utilizat în diagnosticul bolii vasculare subclinice (23). Există date în literatură care demonstrează creșterea rigidității arteriale în timpul chimioterapiei, prin măsurarea PWV. Astfel, *Drafts* a arătat, după 6 luni de la terminarea chimioterapiei cu antracicine la pacienți cu cancer de sân, limfoame sau leucemii, o creștere a PWV, corelată cu scăderea FEVS și a strain-ului circumferențial (36). Inclusiv la supraviețuitorii cancerelor din copilarie, după chimio- și radioterapie, se constată o creștere a rigidității arteriale, evaluate prin măsurarea PWV (36). De asemenea, *van Leeuwen-Segarceanu* a identificat la finalul chimioterapiei la pacienții cu limfom Hodgkin o alterare a coeficientului de distensibilitate al arterei carotide comune, asociat cu creșterea PWV la acest nivel, comparativ cu valorile obținute anterior inițierii terapiei citotoxice (37).

În plus, la pacienții oncologici care primesc tratament cu antracicine se constată o alterare a cuplării ventriculo-arteriale, cuantificată prin raportul dintre elastanța arterială și cea telesistolă (37). În studiul nostru, folosind trei metode de evaluare a rigidității arteriale (Arteriograph, Complior, Echo-Tracking) cu principiu de funcționare diferit și evaluare de situsuri vasculare diverse (artera brahială, artera femurală, artera carotidă comună, artera radială), am demonstrat că terapia de tip CHOP determină remodelare arterială negativă, cu creșterea parametrilor de rigiditate arterială precoce, încă de la ciclul 3, cu valori semnificativ mai mari în grupul care a dezvoltat cardiotoxicitate. De asemenea, am identificat corelații puternice între reducerea FEVS, a parametrilor de deformare miocardică și creșterea PWV, a indexului  $\beta$  și a unei de compresiune evaluată prin WI, ce semnifică o alterare a interacțiunii ventriculo-arteriale, cu risc de agravare a disfuncției miocardice secundare chimioterapiei CHOP.

Studiul nostru este unul original, cu o evaluare exhaustivă a parametrilor ecocardiografici, de funcție vasculară și biomarkeri cardiaci într-o populație relativ omogenă, diagnosticată cu o singură formă de cancer (LMNH), care a primit un singur tip de terapie hematologica-chimioterapie CHOP.

*Limitele studiului.* O limită importantă a studiului de față este acuratețea imaginilor achiziționate în 3DE, pentru cuantificarea FE și a parametrilor de deformare miocardică. Am folosit doar imagini de calitate foarte bună, fără artefacte de respirație. Deși 18 din cei 110 pacienți au dezvoltat la final cardiotoxicitate, numărul este relativ mic. Este necesară mărirea lotului de studiu și creșterea perioadei de urmărire, pentru diagnosticarea cardiotoxicității tardive. O altă limită a studiului o constituie lipsa cuantificării troponinei de tip high sensitivity, care poate detecta precoce modificări miocardice secundare chimioterapiei comparativ cu troponina I. Parametri de funcție diastolică pot fi influențați de presarcină sau postsarcină modificate, în context de supraincărcare volemică după perfuzie cu chimioterapice sau deshidratare prin diaree și vomă, întâlnite frecvent la pacientul hematologic; însă toți pacienții au fost evaluați similar, în aceleași condiții, în maxim 24 de ore de la terminarea curei de chimioterapie. În cele din urmă, deși evaluează cu mare sensibilitate disfuncția endotelială, nu am utilizat tehnica FMD (flow-mediated dilatation) în cadrul parametrilor de rigiditate arterială, datorită riscului de echimoze sau sângerări posibile prin folosirea manșetei de TA cel puțin 5 minute la o valoare cu 50mmHg peste TAs la pacienții hematologici cu trombocitopenie secundară chimioterapiei.

Evaluarea parametrilor de deformare miocardică, rigiditate arterială și biomarkeri cardiaci poate diagnostica precoce disfuncția cardiacă secundară chimioterapiei și poate prezice apariția cardiotoxicității la finalul terapiei hematologice de tip CHOP la pacienții cu limfom malign non-Hodgkin. Astfel, acești parametri trebuie încorporați în protocoale clinice, pentru o mai bună monitorizare a funcției cardiovasculare în timpul chimioterapiei și pentru o intervenție profilactică sau terapeutică precoce pentru reducerea incidenței și prevalenței disfuncției miocardice și arteriale.

## BIBLIOGRAFIE

1. <http://www.cancer.org/cancer/non-hodgkinlymphoma/detailedguide/non-hodgkin-lymphoma-key-statistics> accesat ian 2017.
2. Non-Hodgkin's Lymphoma: Diagnosis and management. NICE Guideline, No. 52. National Guideline Alliance (UK). National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2016 Jul.
3. Greer JP, Arber DA, Glader B, List AF, Means Jr RT, Paraskevas F, Rodgers GM, Foerster J. Wintrobe's Clinical Hematology 12th Edition: 2152.
4. Landsburg DJ, Petrich AM, Abramson JS, Sohani AR, Press O, Cassaday R, Chavez JC, Song K, Zelenetz AD, Gandhi M, Shah N, Fenske TS, Jaso J, Medeiros LJ, Yang DT, Nabhan C. Impact of oncogene rearrangement patterns on outcomes in patients with double-hit non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2016;122(4):559-64.
5. Phan A, Veldman R, Lechowicz MJ. T-cell Lymphoma epidemiology: the known and unknown. *Curr Hematol Malig Rep*. 2016;11(6):492-503.
6. Lee YH, Cho SG, Jung SE, Kim SH, O JH, Park GS, Yang SW, Lee IS, Rhee CK, Choi BO. Analysis of treatment outcomes for primary tonsillar lymphoma. *Radiat Oncol J*. 2016;34(4):273-279.
7. Cummin T, Johnson P. Lymphoma: turning biology into cures. *Clin Med (Lond)*. 2016;16(Suppl 6):s125-s129.
8. Li YY, Feng LL, Niu SQ, Wang HY, Zhang LL, Wang L, Xia ZJ, Huang HQ, Xia YF, Zhang YJ, Wang XC. Radiotherapy improves survival in early stage extranodal natural killer/T cell lymphoma patients receiving asparaginase-based chemotherapy. *Oncotarget*. 2016. doi: 10.18632/oncotarget.14006. Epub ahead of print.
9. Burke JM, van der Jagt RH, Kahl BS, Wood P, Hawkins TE, MacDonald D, Hertzberg M, Simpson D, Craig M, Kolibaba K, Issa S, Munteanu M, Victor TW, Flinn IW. Differences in quality of life between bendamustine-rituximab and R-CHOP/R-CVP in patients with previously untreated advanced indolent Non-Hodgkin lymphoma or mantle cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2016;16(4):182-190.e1.
10. Wickramasinghe CD, Nguyen KL, Watson KE, Vorobiof G, Yang EH. Concepts in cardio-oncology: definitions, mechanisms, diagnosis and treatment strategies of cancer therapy-induced cardiotoxicity. *Future Oncol* 2016;12(6);855-870.
11. Lyman GH, Poniewierski MS, Culakova E. Risk of chemotherapy-induced neutropenic complications when treating patients with non-Hodgkin lymphoma. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(4):483-92.
12. Thavendiranathan P, Nolan MT. An emerging epidemic: cancer and heart failure. *Clin Sci (Lond)*. 2017;131(2):113-121.
13. Lenneman CG, Sawyer DB. Cardio-Oncology: an update on cardiotoxicity of cancer-related treatment. *Circ Res* 2016;118;1008-1020.
14. Zinzani PL, Corradini P, Martelli M, Minotti G, Oliva S, Spina M, Barosi G, Tura S. Critical concepts, practice recommendations, and research perspectives of pixantrone therapy in non-Hodgkin lymphoma: a SIE, SIES, and GITMO consensus paper. *Eur J Haematol*. 2016;97(6):554-561.
15. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, Habib G, Lenihan DJ, Lip GY, Lyon AR, Lopez Fernandez T, Mohty D, Piepoli MF, Tamargo J, Torbicki A, Suter TM; Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG): 2016 ESC position paper on cancer treatments and

- cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:2768-2801.
16. Florescu M, Magda LS, Enescu OA, Jinga D, Vinereanu D. Early detection of epirubicin-induced cardiotoxicity in patients with breast cancer. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27:83-92.
  17. Mihalcea DJ, Florescu M, Vinereanu D. Mechanisms and genetic susceptibility of chemotherapy-induced cardiotoxicity in patients with breast cancer. *Am J Ther.* 2017;24(1):e3-e11.
  18. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, Ganame J, Sebag IA, Agler DA, Badano LP, Banchs J, Cardinale D, Carver J, Cerqueira M, DeCara JM, Edvardsen T, Flamm SD, Force T, Griffin BP, Jerusalem G, Liu JE, Magalhães A, Marwick T, Sanchez LY, Sicari R, Villarraga HR, Lancellotti P. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014 ;27(9):911-39.
  19. Aminkeng F, Ross CJ, Rassekh SR, Hwang S, Rieder MJ, Bhavsar AP, Smith A, Sanatani S, Gelmon KA, Bernstein D, Hayden MR, Amstutz U, Carleton BC; CPNDS Clinical Practice Recommendations Group. Recommendations for genetic testing to reduce the incidence of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82(3):683-95.
  20. Lal H, Kolaja KL, Force T. Cancer genetics and the cardiotoxicity of the therapeutics. *J Am Coll Cardiol* 2013;61;267-274.
  21. Florescu M, Mihalcea D, Vinereanu D. Actualități în cardiooncologie. In: Actualități în medicina internă. Ed Medicală, București,2017:294-95.
  22. Chaâbane M, Tir M, Hamdi S, Boudawara O, Jamoussi K, Boudawara T, Ghorbel RE, Zeghal N, Soudani N. Improvement of heart redox states contributes to the beneficial effects of selenium against penconazole-induced cardiotoxicity in adult rats. *Biol Trace Elem Res.* 2016;169(2):261-70.
  23. Mihalcea DJ, Florescu M, Suran BM, Enescu OA, Mincu RI, Magda S, Patrascu N, Vinereanu D. Comparison of pulse wave velocity assessed by three different techniques: Arteriograph, Complior, and Echo-tracking. *Heart Vessels.* 2016;31(4):568-77.
  24. Montero D, Diaz-Cañestro C, Keiser S, Lundby C. Arterial stiffness is strongly and negatively associated with the total volume of red blood cells. *Int J Cardiol.* 2016;221:77–80.
  25. Krystal JI, Reppucci M, Mayr T, Fish JD, Sethna C. Arterial stiffness in childhood cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer.* 2015;62(10):1832-7.
  26. Kang Y, Xu X, Cheng L, Li L, Sun M, Chen H, Pan C, Shu X. Two-dimensional speckle tracking echocardiography combined with high-sensitive cardiac troponin T in early detection and prediction of cardiotoxicity during epirubicine-based chemotherapy. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(3):300-8.
  27. Limat S, Demesmay K, Voillat L, Bernard Y, Deconinck E, Brion A, Sabbah A, Woronoff-Lemsi MC, Cahn JY. Early cardiotoxicity of the CHOP regimen in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 2003;14(2):277-81.
  28. Szmit S, Jurczak W, Zaucha JM, Drozd-Sokołowska J, Spychałowicz W, Joks M, Długosz-Danecka M, Torbicki A. Pre-existing arterial hypertension as a risk factor for early left

- ventricular systolic dysfunction following (R)-CHOP chemotherapy in patients with lymphoma. *J Am Soc Hypertens.* 2014;8(11):791-9.
29. Elbl L, Vášová I, Navrátil M, Tomášková I, Jedlicka F, Chaloupka V, Vorlíček J. Late cardiotoxicity in patients with malignant lymphoma treated with doxorubicin chemotherapy. *Vnitr Lek.* 2006;52(4):328-38.
  30. Jurczak W, Szmit S, Sobociński M, Machaczka M, Drozd-Sokołowska J, Joks M, Dietczenia J, Wróbel T, Kumiega B, Zaucha JM, Knopińska-Posłuszny W, Spychałowicz W, Prochwicz A, Drohomirecka A, Skotnicki AB. Premature cardiovascular mortality in lymphoma patients treated with (R)-CHOP regimen - a national multicenter study. *Int J Cardiol.* 2013;168(6):5212-7.
  31. Tsai HR, Gjesdal O, Wethal T, Haugaa KH, Fosså A, Fosså SD, Edvardsen T. Left ventricular function assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma treated by mediastinal radiotherapy with or without anthracycline therapy. *Am J Cardiol.* 2011;107(3):472-7.
  32. Okuma H, Noto N, Tanikawa S, Kanezawa K, Hirai M, Shimozawa K, Yagasaki H, Shichino H, Takahashi S. Impact of persistent left ventricular regional wall motion abnormalities in childhood cancer survivors after anthracycline therapy: assessment of global left ventricular myocardial performance by 3D speckle-tracking echocardiography. *J Cardiol.* 2017 Feb 23. pii: S0914-5087(17)30018-7. Epub ahead of print
  33. Mornoş C, Petrescu L Early detection of anthracycline-mediated cardiotoxicity: the value of considering both global longitudinal left ventricular strain and twist. *Can J Physiol Pharmacol.* 2013;91(8):601-7.
  34. Kitayama H, Kondo T, Sugiyama J, Kurimoto K, Nishino Y, Kawada M, Hirayama M, Tsuji Y. High-sensitive troponin T assay can predict anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer patients. *Breast Cancer.* 2017 Apr 22. Epub ahead of print.
  35. Ylänen K, Poutanen T, Savukoski T, Eerola A, Vettenranta K. Cardiac biomarkers indicate a need for sensitive cardiac imaging among long-term childhood cancer survivors exposed to anthracyclines. *Acta Paediatr.* 2015;104(3):313-9.
  36. Drafts BC, Twomley KM, D'Agostino R Jr, Lawrence J, Avis N, Ellis LR, Thohan V, Jordan J, Melin SA, Torti FM, Little WC, Hamilton CA, Hundley WG. Low to moderate dose anthracycline-based chemotherapy is associated with early noninvasive imaging evidence of subclinical cardiovascular disease. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6(8):877-85.
  37. van Leeuwen-Segarceanu EM, Dorresteijn LD, Vogels OJ, Biesma DH, Bos WJ. Arterial stiffness is increased in Hodgkin lymphoma survivors treated with radiotherapy. *Leuk Lymphoma.* 2013;54(8):1734-41.