

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN CRAIOVA  
ȘCOALA DOCTORALĂ**

**DIAGNOSTICUL PRECOCE AL DISFUNȚIEI MIOCARDICE  
ASOCIATĂ TERAPIEI CANCERULUI PRIN UTILIZAREA  
ECOCARDIOGRAFIEI 2D, 3D ȘI SPECKLE TRACKING**

**-REZUMATUL TEZEI-**

**Conducător de doctorat**

**Prof. Univ. Dr. Doina Cârstea**

**Student - doctorand**

**Diana-Alexandra Cherata**

**CRAIOVA**

**2016**

# CUPRINS

<b>INTRODUCERE</b> .....	<b>3</b>
<b>1 DISFUNȚIA MIOCARDICĂ ASOCIATĂ TERAPIEI CANCERULUI</b> ..	<b>4</b>
1.1 Definiție, clasificare, epidemiologie .....	4
1.2 Principii și mijloace de diagnostic.....	5
1.3 Strategii de prevenție și tratament.....	7
<b>2 OBIECTIVELE STUDIULUI</b> .....	<b>9</b>
<b>3 MATERIAL ȘI METODE</b> .....	<b>10</b>
3.1 Lotul studiat.....	11
3.2 Protocolul ecocardiografic .....	11
<b>4 REZULTATE</b> .....	<b>12</b>
<b>5 DISCUȚII</b> .....	<b>19</b>
<b>6 CONCLUZII</b> .....	<b>21</b>
<b>7 BIBLIOGRAFIE</b> .....	<b>22</b>

**CUVINTE CHEIE:** cardiotoxicitate, ecocardiografie, *speckle-tracking*, tridimensional, disfuncție miocardică, *strain*, deformare miocardică, tratament citostatic, hematologie, EACVI

## INTRODUCERE

Tratamentul cancerului a înregistrat un progres considerabil în ultimul deceniu, crescând astfel rata de vindecare completă sau remisia patologiei neoplazice [1].

Rezultatul acestui progres este exprimat prin formarea unei cohorte de milioane de pacienți supraviețuitori ai cancerului, cu particularități în ceea ce privește riscul cardiovascular (CV) pe termen scurt dar și cu o speranță de viață suficient de mare pentru a dezvolta efectele adverse cardiovasculare pe termen lung ale terapiei antineoplazice [2], la care se asociază și fenomenul de îmbătrânire cu întreaga patologie asociată acestuia, ceea ce duce la o creștere a comorbidităților, mai ales CV [2].

Disfuncția miocardică apare prin afectarea metabolismul celulei miocardice, prin efect toxic direct pe cord indemn sau prin accelerarea progresiei afecțiunilor cardiace deja existente, fiind una dintre cele mai frecvente complicații ale terapiei antineoplazice, cu efecte negative deosebit de importante asupra prognosticului pe termen scurt și lung [2]. Asocierea disfuncției miocardice cu patologia neoplazică poate influența complianța la terapia specifică oncologică și astfel vindecarea, disfuncția miocardică devenind astfel o cauză de morbiditate crescută și chiar de mortalitate prematură pentru acești pacienți [2].

Acest fenomen unic, continuu, progresiv, începe cu lezarea miocitelor, urmată de scăderea treptată, inițial asimptomatică a fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS), care, nedepistată și netratată la timp, duce la apariția insuficienței cardiace (IC) cu manifestări clinice specifice și prognostic rezervat [3]. Odată cu apariția simptomelor de IC însă, lipsa recuperării funcției ventriculului stâng (VS) la pacienții cu disfuncție miocardică a fost raportată ca fiind de până la 40-58% [4], tratamentul cardiologic specific fiind cu atât mai eficient cu cât este inițiat precoce, înainte ca modificările miocardice să devină ireversibile [5].

Cercetările în acest domeniu sunt în desfășurare, dovadă fiind faptul că recomandările societăților europene și americane de cardiologie sunt încă documente de consens [3, 6].

Obiectivele tezei au la bază avantajele ecocardiografiei, evaluarea, stabilirea incidenței și a corelațiilor dintre modificările FEVS și ale parametrilor de deformare miocardică la pacienți diagnosticați cu cancere hematologice sub tratament specific, în relație cu factorii de risc legați de terapia antineoplazică dar și cu alte variabile demografice și factori de risc cardiovasculari. Lucrarea abordează o temă realistă, alegerea temei fiind justificată de noutatea și importanța subiectului în contextul evoluției actuale în domeniul Cardio-Oncologiei, ținând cont de faptul că identificarea și înțelegerea modificărilor ecocardiografice precoce pot contribui la dezvoltarea unor strategii de monitorizare care ar îmbunătăți prognosticul CV al pacienților cu neoplazii, modificarea parametrilor ecocardiografici fiind ușor de detectat și monitorizat în practică.

# 1 DISFUNȚIA MIOCARDICĂ ASOCIATĂ TERAPIEI CANCERULUI

## 1.1 DEFINIȚIE, CLASIFICARE, EPIDEMIOLOGIE

Definiția disfuncției miocardice asociată terapiei cancerului se bazează în mod convențional pe calcularea FEVS, utilizând atât ecocardiografia 2D sau 3D cât și ventriculografia cu radionuclizi sau rezonanța magnetică nucleară cardiacă (RMNC) [3].

Cel mai recent document scris sub auspiciile Societății Europene de Cardiologie (ESC) [6], ce are ca obiectiv evaluarea tuturor dovezilor disponibile cu privire la toxicitatea cardiacă asociată tratamentelor oncologice, definește disfuncția miocardică asociată terapiei cancerului, prin scăderea simptomatică sau asimptomatică a FEVS  $\geq 10\%$  față de valoarea anterioară curelor de citostatice la o valoare mai mică decât 53%, calculată prin metoda Simpson biplan [3,6]. Mai mult, acest document încurajează utilizarea, ca și criteriu de diagnostic ecocardiografic pentru disfuncția miocardică asociată terapiei cancerului, și a *strain-ului* longitudinal global (GLS), un parametru care evaluează funcția contractilă longitudinală miocardică, cu rol în detectarea subclinică a disfuncției miocardice: reducere procentuală relativă față de valoarea pre-chimioterapie cu mai mult de 15% sugerează o cardio-mio-toxicitate și probabil apariție ulterioară a disfuncției miocardice asociată terapiei cancerului manifestată clinic [6].

Pe baza tipului și a amploarei anomaliilor structurale celulare dezvoltate și a gradului de reversibilitate ale acestor modificări, în 2005 Ewer și Lippman [7] considerau disfuncția miocardică asociată terapiei cancerului ca fiind de tip I, caracterizată prin daune structurale miocardice ireversibile și provocate în manieră cumulată, dependent de doza de citostatice administrată, și de tip II, o formă reversibilă odată cu încetarea tratamentului cauzator, fiind neinfluențată de relația dintre doză și efectele CV.

Aproape intuitiv, odată cu progresele din domeniul Oncologiei, studiile ulterioare au ridicat unele probleme cu privire la relația dintre realitatea clinică și această clasificare [8, 9] deoarece citostaticele specifice disfuncției miocardice de tip I de tip II: antracilinele și respectiv terapii „țintite” moleculare, sunt rareori administrate în monoterapie, fiind de obicei asociate, precedate sau urmate și de medicamente care aparțin altor clase de citostatice și astfel efectul cardiotoxic final rezultă printr-o acțiune sinergică sau combinată.

Un studiu recent a raportat o incidență de 9% a afectării VS după tratamentul cu antraciline într-o cohortă de 2625 de pacienți, care, în 98% din aceste cazuri, a fost detectată în decurs de 12 luni de la finalizarea chimioterapiei [9]. Incidența disfuncției miocardice asociată terapiei cancerului variază în limite largi, în funcție de tratamentul oncologic specific utilizat, durata acestuia și a comorbidităților individuale asociate lor [10]. (Tabelul 1.1)

Tabelul 1.1 Incidența disfuncției miocardice asociate terapiei cancerului, specifică principalelor clase de citostatic

Agent	Incidență (%)	Agent	Incidență (%)
<b>Antracicline:</b>		<b>Anticorpi monoclonali:</b>	
<b>Doxorubicina (Adriamicină):</b>		<b>Trastuzumab</b>	1,7-20,1 <sup>a</sup>
400 mg/ m <sup>2</sup>	3-5	<b>Bevacizumab</b>	1,6-4 <sup>b</sup>
550 mg/ m <sup>2</sup>	7-26	<b>Pertuzumab</b>	0,7-1,2
700 mg/ m <sup>2</sup>	18-48	<b>Inhibitori de tirozin kinază:</b>	
<b>Idarubicina &gt;90 mg/ m<sup>2</sup></b>	<b>5-18</b>	<b>Suniti ib</b>	<b>2,7-19</b>
<b>Epirubicina &gt;900 mg/ m<sup>2</sup></b>	<b>0,9-11,4</b>	<b>Pazopanib</b>	<b>7-11</b>
<b>Mitoxantrona &gt;120 mg/m<sup>2</sup></b>	<b>2,6</b>	<b>Sorafenib</b>	<b>4-8</b>
<b>Antracicline lipozomale &gt;900 mg/m<sup>2</sup></b>	<b>2</b>	<b>Dasatinib</b>	<b>2-4</b>
<b>Agenti alkilanți:</b>		<b>Imatinib mesilat</b>	<b>0,2-2,1</b>
<b>Ciclofosamidă</b>	<b>7-28</b>	<b>Lapatinib</b>	<b>0,2-1,5</b>
<b>Ifosfamidă</b>		<b>Nilotinib</b>	<b>1</b>
<10 g/m <sup>2</sup>	0,5	<b>Inhibitori de proteazom:</b>	
12,5-16 g/m <sup>2</sup>	17	<b>Carfilzomib</b>	<b>11-25</b>
<b>Taxani:</b>		<b>Bortezomib</b>	<b>2-5</b>
<b>Docetaxel</b>	<b>2,3-13</b>		
<b>Paclitaxel</b>	<b>1</b>		

<sup>a</sup> Atunci când este utilizat în asociere cu antracicline și ciclofosamidă.

<sup>b</sup> La pacienții tratați concomitent cu antracicline.

2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines, Eur Heart Journal [6]

## 1.2 PRINCIPII ȘI MIJLOACE DE DIAGNOSTIC

Actual, principalele strategii de screening și diagnostic al disfuncției miocardice asociată terapiei cancerului includ tehnici imagistice cardiace (ecocardiografia, angiografia cu radionuclizi, rezonanța magnetică nucleară cardiacă) precum și biomarkerii specifici necrozei miocardice (troponina) și suprasarcinii de volum (peptidele natriuretice) (Tabelul 1.2).

Alegerea strategiei potrivite pentru diagnosticul disfuncției miocardice asociată terapiei cancerului depinde de experiența medicului cardiolog și de accesibilitatea la aceste modalități de investigație, precum și de câteva principii de bază [6]:

- Aceași tehnică imagistică și/sau analiză a biomarkerilor ar trebui să fie utilizată pentru *screening*-ul disfuncției miocardice pe parcursul și după tratamentul antineoplazic.

- Sunt preferate tehnicile și testele cu cea mai bună reproductibilitate, datorită diferențelor de interpretare legate de factorul uman.
- Sunt recomandate tehnicile imagistice care furnizează informații clinice suplimentare relevante.
- Este de preferat folosirea tehnicii imagistice cu cea mai înaltă calitate a imaginii, fără expunerea pacienților la radiații.
- Frecvența monitorizării va depinde de tipul de tratament chimioterapic administrat, doza cumulată totală, protocolul de administrare și durata acestuia dar mai ales de riscul cardiovascular inițial al pacientului oncologic [6].

**Tabel 1.2 Metode utilizate pentru diagnosticarea disfuncției miocardice asociată terapiei cancerului propuse de Societatea Europeană de Cardiologie [6]**

<b>Metodă</b>	<b>Criterii diagnostice valabile actual</b>	<b>Avantaje</b>	<b>Limitări majore</b>
<b>Ecocardiografia:</b> - Echo3D: FEVS - Echo2D: FEVS <b>prin metoda Simpson biplan</b>	• FEVS: scăderea cu $\geq 10\%$ până la o valoare $\leq 53\%$ = Disfuncție miocardică asociată terapiei cancerului	• Disponibilitate • Lipsa radiațiilor • Permite evaluarea hemodinamicii și a altor structuri cardiace	• Variabilitatea inter-observator • Calitatea imaginii
<b>-EchoST (GLS)</b>	• GLS: reducerea cu $>15\%$ față de valoarea inițială = disfuncție miocardică asociată terapiei cancerului subclinică, risc pentru manifestari clinice specifice IC		• GLS: variabilitatea <i>inter-vendor</i> , cerințe tehnice
<b>Angiografia cu radionuclizi (MUGA)</b>	• FEVS: scăderea cu $>10\%$ până la o valoare $< 50\%$ = Disfuncție miocardică asociată terapiei cancerului	• Reproducibilitate	• Expunerea la radiații • Informații limitate cu privire la alte structuri cardiace
<b>Rezonanță magnetică nucleară cardiacă</b>	• Utilizată în cazul în care alte tehnici nu aduc informații relevante pentru diagnostic sau pentru a	• Acuratețe, reproducibilitate • Detectarea fibrozei miocardice difuze	• Disponibilitate limitată • Colaborarea cu pacientul (claustrofobie, apnea, timpul lung de

<b>(RMNC)</b>	confirmarea diagnosticului dacă FEVS este la limita inferioară a normalului		achiziție)
<b>Biomarkeri cardiaci: - Troponina I - Troponin T - BNP și NT-proBNP</b>	• Rolul dozării de rutină a BNP și NT-proBNP pentru monitorizarea pacienților cu risc ridicat pentru disfuncție miocardică asociată terapiei cancerului are nevoie de investigații suplimentare	• Acuratețe • Reproducibilitate • Disponibilitate • Sensitivitate crescută	• Dovezi insuficiente pentru a stabili importanța creșterilor subtile în detecția disfuncției miocardice asociată terapiei cancerului • Variabilitatea testelor folosite pentru dozare
<b>*Biopsia endomiocardică (BEM)</b>	Metoda deosebit de sensibilă și specifică pentru identificarea disfuncției miocardice asociată terapiei cancerului	• Sensitivitate crescută	• Tehnică invazivă • Disponibilitate scăzută

EchoST - ecocardiografie speckle tracking, BNP - peptidului natriuretic de tip B; GLS – *strain*-ul global longitudinal; FEVS fracția de ejeție a ventriculului stâng; IC-insuficiență cardiacă; MUGA - *multiple gated angiography scan*; NT-proBNP - prohormonul N terminal al peptidului natriuretic de tip B; BEM- Biopsia endomiocardică

\* Metodă de diagnostic nerecomandată actual de către ghidurile de specialitate

Toți pacienții cărora li se administrează chimioterapie potențial cardiotoxică trebuie supuși unei evaluări cardiologice, ce va include obligatoriu ecocardiografia pentru aprecierea funcției VS, repetată în funcție de caz în timpul tratamentului și după terminarea acestuia. [6]

### 1.3 STRATEGII DE PREVENȚIE ȘI TRATAMENT

Cardioprotecția reprezintă totalitatea strategiile efectuate cu scopul de a reduce toxicitatea terapiei cancerului la nivel cardiovascular [11-17]. (Tabelul 1.3)

**Tabel 1.3 Strategii de prevenție al efectelor secundare ale tratamentelor antineoplazice la nivel cardiovascular [11-17]**

<b>Strategii de cardioprotecție</b>	
<b>Pentru toate citostaticele și radioterapia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Identificarea și controlul factorilor de risc cardiovasculari</li> <li>• Identificarea și tratarea comorbidităților: IC, CAD, HTA și BAP</li> <li>• Evitarea medicamentelor ce prelungesc intervalul QT</li> <li>• Reechilibrare hidroelectrolitică</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducerea dozelor de radiații mediastinale</li> </ul>
<b>Pentru disfuncția miocardică de tip I (Antraciline și analogi)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doze cumulate limită (mg/m<sup>2</sup>): <ul style="list-style-type: none"> <li>Daunorubicină &lt;800</li> <li>Doxorubicină &lt;500</li> <li>Epirubicină &lt;720</li> <li>Mitoxantronă &lt;160</li> <li>Idarubicină &lt;150</li> </ul> </li> <li>• Doxorubicină lipozomală</li> <li>• Administrarea în perfuzie continuă</li> <li>• Dexrazoxan</li> <li>• IECA sau ARA</li> <li>• β-blocanți</li> <li>• Statine</li> <li>• Activitate fizică aerobă</li> </ul>
<b>Pentru disfuncția miocardică de tip II (Trastuzumab și analogi)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IECA</li> <li>• β-blocanți</li> </ul>

ARA- anatagoniști ai recetelor de angiotensină, BAP- boli ale arterelor periferice, CAD-boli ale arterelor coronare, HTA-hipertensiune arterială, IECA- inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei II, IC-insuficiență cardiacă.

În acest moment, recomandările în vigoare sugerează faptul că tratamentul cardioprotector cu IECA și/sau beta blocante trebuie inițiat prompt în cazul scăderii asimptomatice a FEVS sub valoarea de 53% și că acești pacienți trebuie monitorizați ecocardiografic lunar până la finalizarea tratamentului, și ulterior la 3, 6, 12 luni [3, 6].

Pacienții care dezvoltă IC simptomatică în timpul sau după tratamentul antineoplazic trebuie tratați conform ghidurilor actuale recomandate de către Societatea Europeană de Cardiologie [4,18].

În prezent, nu există dovezi care să susțină administrarea cardioprotecției medicamentoase specifică în cazul în care sunt detectate alterări ecocardiografice ale parametrilor de deformare miocardică[19].



## 2 OBIECTIVELE STUDIULUI

**Ideea principală** a acestei lucrări a pornit de la ipoteza potrivit căreia evaluarea deformării fibrei miocardice, și implicit a cordului în sens global furnizează informații asupra riscului pentru disfuncție miocardică asociată terapiei cancerului, fenomen ce aproape întotdeauna precede scăderea FEVS la pacienții oncologici [20].

**Scopul** studiul a constat în identificarea modificărilor parametrilor de deformare miocardică și a FEVS evaluată prin ecocardiografie 2D și 3D în 6 luni de studiu și astfel rolul acestora în diagnosticarea precoce al disfuncției miocardice asociate terapiei cancerului. De asemenea, studiul modificărilor acestor parametri în relație cu tratamentul antineoplazic, cu diagnosticul hematologic, cu factorii de risc cardiovasculari și cu factorii demografici, contribuie la o mai bună stratificare a riscului pentru disfuncția miocardică asociată terapiei cancerului.

**Obiectivele** studiului se referă la:

- Evaluarea **incidenței** disfuncției miocardice asociată terapiei specifice antineoplazică, prin măsurarea FEVS cu ajutorul ecocardiografiei 2D și 3D în cele 6 luni de studiu;
- Descrierea **modificărilor** parametrilor de deformare miocardică evaluați prin ecocardiografie *specke-tracking* în cele 6 luni de studiu;
- Analiza **relației** dintre scăderea parametrilor ecocardiografici studiați și tratamentul specific antineoplazic (clasa de citostatice, doza, protocolul administrat), diagnosticul hematologic, prezența factorilor de risc cardiovasculari și factorii demografici.
- **Diagnosticarea** disfuncției miocardice precoce, subclinice folosind parametrii de deformare miocardică la subgrupurile de pacienți care prezintă modificări patologice ai acestor parametri.
- Documentarea **impactului** crucial pe care îl au tehnicile ecocardiografice moderne în stratificarea riscului și diagnosticul subclinic, precoce al disfuncției miocardice asociată terapiei cancerului.

Practic, ne-am propus să evaluăm un lot de pacienți diagnosticați cu cancer hematologic, sub tratament specific antineoplazic, în două momente: inițial, prechimioterapie și la 6 luni de la inițierea tratamentului citostatic. Cu ocazia acestor două evaluări au fost notate vârstă, sexul, mediu de proveniență, prezența unor factori de risc cardiovasculari (HTA, diabet zaharat, dislipidemie, antecedentele heredocolaterale pozitive pentru BCV, obezitate și fumat), diagnosticul hematologic, protocolul de tratament, clasele de citostatice folosite și asocierea

dintre acestea, împreună cu doza individuală cumulată de antracicline, numărul de cicluri de terapie efectuate și asocierea radioterapiei.

Toate aceste variabile au fost corelate cu modificările parametrilor ecocardiografici pentru evaluarea funcției de pompă a VS - FEVS, a funcției sistolice longitudinale -GLS, radiale-GRS și circumferențiale- GCS, utilizând metode ecocardiografice convenționale (ecocardiografia 2D) și moderne (ecocardiografia 3D și *speckle tracking*).

Pentru o mai bună caracterizare a funcției longitudinale am utilizat și parametrii : *strain*-ul longitudinal simplificat (LSa4c), *strain*-ul longitudinal subendocardic (LSsubendo) și *strain*-ul longitudinal subepicardic (LSsubepi).

### 3 MATERIAL ȘI METODE

Studiul nostru s-a desfășurat în **două etape**. Prima etapă (octombrie 2012 - mai 2015), s-a concentrat pe aprofundarea și acumularea de cunoștințe și date actuale privind modul de acțiune al tratamentelor citostatice și mai ales privind efectele acestora la nivel cardiovascular, factorii de risc asociați apariției acestor efecte adverse precum și datele epidemiologice privind mortalitatea și morbiditatea pacienților cu patologie hematologică, oncologică și cardiovasculară. Cea mai mare parte a acestei perioade a fost dedicată cunoașterii și aprofundării metodelor convenționale și moderne de diagnostic și tratament în cardiologie. Astfel, această primă parte de completare a documentării și de structurare a studiului a avut loc în cadrul Departamentului de Cardiologie, Spitalul Clinic Municipal Filantropia, UMF Craiova, sub atenta îndrumare a D-nei Prof. univ Dr. Cârstea Doina.

**A doua etapă** (iunie 2015 - septembrie 2016) s-a materializat printr-o activitate zilnică desfășurată în cadrul Laboratorului de Ecocardiografie, Departamentul de Științe Toracice, Cardiace și Vasculare, Universitatea din Padova, sub îndrumarea D-nului Prof. Dr. Luigi P. Badano și a doamnei dr. Denisa Muraru. În această perioadă, mi-am însușit capacitatea de a efectua examinări ecocardiografice convenționale și tehnici speciale (ecocardiografie 3D și *speckle tracking*) aplicate în special la pacienții oncologici și am adunat și prelucrat datele obținute pentru studiul ce face obiectul acestei lucrări de cercetare.

Protocolul ecocardiografic utilizat în acest studiu a fost conceput în septembrie 2015, fiind premiat de către Societatea Europeană de Imagistică Cardiovasculară (EACVI) cu un grant pentru tineri cercetători. (<https://www.escardio.org/EACVI-past-grant-winners>)

Studiul a fost prospectiv prin model de cercetare de tip observațional, descriptiv-analitic, cu seriere temporală (înainte și la 6 luni de la inițierea chimioterapiei), desfășurat într-un singur

centru de cercetare, Universitatea din Padova, Departamentul de Cardiologie, Spitalul Universitar Padova, Italia.

În studiul nostru, am definit disfuncția miocardică în conformitate cu recomandările actuale (Consensul Experților pentru monitorizarea funcției cardiace în timpul și după terapia cancerului publicat de către ESC [3,12]), ca reducerea simptomatică/ asimptomatică a FEVS cu  $\geq 10\%$  până la  $<53\%$ .

Luând în considerare datele din literatură și recomandările disponibile, am considerat apariția disfuncției miocardice asociată terapei cancerului precoce, subclinică (deci pacienți la risc pentru scăderea asimptomatică a FEVS și eventual disfuncție miocardică clinic manifestă), atunci când parametrii de deformare miocardică au înregistrat o scădere procentuală relativă cu  $\geq 15\%$  din valoarea inițială prechimioterapie [3,12,113].

### 3.1 LOTUL STUDIAT

Au fost eligibili pentru înrolarea în studiu pacienți cu afecțiuni maligne hematologice proveniți din Departamentul de Hematologie și Imunologie al Spitalului Universitar din Padova cu indicație de tratament citostatic, și referiți a priori pentru efectuarea ecocardiografiei.

**Criterii de includere:** vârsta peste 18 ani; FEVS înainte de inițierea tratamentului citostatic  $\geq 53\%$ ; fără istoric de eveniment coronarian acut și/sau procedură de revascularizare miocardică; în timpul includerii în studiu (6 luni) nu a fost identificată o altă cauză a scăderii FEVS%, în afara tratamentului specific antineoplazic; electrocardiografic toți pacienții au fost în ritm sinus; consimțământul informat a fost semnat.

**Criteriile de excludere** au fost reprezentate de: refuzul pacientului de a participa în acest studiu, afecțiuni coronariene cunoscute, simptome de IC, activitatea sportivă profesională, sarcina și FEVS  $<53\%$  determinată prin ecocardiografie 2D.

### 3.2 PROTOCOLUL ECOCARDIOGRAFIC

Pentru achiziția seturilor de date ultrasonografice 2D și 3D s-a folosit ecograful Vivid E9 (General Electric Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norvegia) echipat cu sonde dedicate scanării bidimensionale (M5S) și respectiv tridimensionale (4V) a cordului și un pat decupat pentru a facilita manevrarea sondei.

Analiza FEVS prin metoda Simpson biplan și a datelor 3D și speckle tracking a fost efectuată offline, după achiziția imaginilor ecocardiografice, folosind o stație de lucru separată care utilizează programul EchoPAC BT12 (General Electric Vingmed Ultrasound).

## 4 REZULTATE

Studiul de față evaluează în mod complet profilul ecocardiografic al 85 de pacienți adulți cu neoplazii maligne hematologice, care s-au prezentat în ambulatorul de Cardiologie din Spitalul Universitar Padova, Italia, în perioada ianuarie-septembrie 2016, pentru a efectua o ecocardiografie de bază, prechimioterapie și care au fost reevaluați după 6 luni de tratament specific antineoplazic.

### 1. Lotul studiat:

- a fost reprezentat de pacienți cu vârste cuprinse între 21 și 86 de ani, 58,8% având vârsta sub 65 de ani;
- a inclus pacienți predominant de sex masculin: 63,53%;
- a fost alcătuit din pacienți diagnosticați cu patologie neoplazică hematologică, cu preponderență limfom non-Hodgkin (LNH): 36,5%;
- a cuprins pacienți la care cel mai frecvent factor de risc cardiovascular a fost hipertensiunea arterială (HTA): 33,8%.

În studiul nostru am luat în considerare ca factori de risc pentru disfuncția miocardică asociată terapiei cancerului: tratamentul cu antracicline, doza cumulată de Doxorubicină peste 400 mg/m<sup>2</sup>, tratamentul cu terapii „țintite” moleculare, asocierea claselor de citostatice: antracicline, terapii „țintite” moleculare și Ciclofosfamidă și tratamentul adjuvant cu radioterapie mediastinală. În urma studiului nostru am obținut următoarele rezultate, urmărind:

### 1. Modificarea fracției de ejeție a ventriculului stâng evaluată prin ecocardiografie 2D și 3D în cele 6 luni de studiu:

- Frația de ejeție a ventriculului stâng evaluată atât bidimensional cât și tridimensional a scăzut semnificativ statistic în cele 6 luni de studiu.
- Nu s-a observat cauzalitatea dintre medicația antineoplazică utilizată în studiul nostru și scăderea FEVS evaluată 2D și 3D (tratamentul cu antracicline, doza cumulată peste 400 mg/m<sup>2</sup> de Doxorubicină, tratamentul cu terapii „țintite” moleculare, asocierea de clase de citostatice și radioterapia adjuvantă).
- Nu s-a identificat influența factorilor de risc cardiovasculari evaluați în studiul nostru pentru scăderea FEVS evaluată 2D și 3D (HTA, diabet zaharat, dislipidemie, antecedente heredocolaterale pozitive pentru boli CV, fumat, obezitate).
- Scăderea FEVS evaluată prin ecocardiografie 2D și 3D nu a fost determinată de sexul sau vârsta pacienților studiați.

- Până la a 6-a cură de citostatice, scăderea FEVS evaluată 3D a fost observată la mai mulți pacienți decât scăderea FEVS evaluată 2D (33% respectiv 22,4% din subiecții lotului studiat).
- După a 8-a cură de tratament citostatic, FEVS evaluată 2D precum și FEVS evaluată 3D au scăzut pentru un număr aproximativ egal de pacienți (45,6% și respectiv 48,3%).

## **2. Incidența disfuncției miocardice asociată terapiei cancerului:**

- Incidența disfuncției miocardice asociate terapiei cancerului a fost de 11,7% (10 cazuri) în studiul nostru. Acesta a fost diagnosticată prin scăderea FEVS cu mai mult de 10% față de valoarea prechimioterapie, până la o valoare de sub 53%, evaluată prin ecocardiografie 2D.
- Utilizând evaluarea ecocardiografică 3D am observat o incidență aproape dublă a cazurilor care au dezvoltat disfuncție miocardică asociată terapiei cancerului în cele 6 luni de studiu (23,4%).
- Primele cazuri la care s-a înregistrat scăderea FEVS au fost observate după 4 cure de citostatice, dar incidența acestor cazuri crește odată cu numărul de cure, atât în cazul evaluării ecocardiografice bidimensionale cât și evaluării tridimensionale.
- FEVS evaluată 3D diagnostichează un număr mai mare de pacienți care au dezvoltat disfuncție miocardică asociată terapiei cancerului, fiind deci mai sensibil în acest scop.

## **3. Modificarea *strain*-ului longitudinal global în cele 6 luni de studiu:**

- Scăderea GLS evaluat prin ecocardiografie *speckle tracking*, în cele 6 luni de studiu, a fost semnificativă statistic.
- Scăderea GLS a fost influențată de tratamentul cu antraciline, cu Doxorubicină în doză cumulată  $> 400/m^2$  și cu asocierea de clase de citostatice alcătuită din antraciline, terapii „țintite” moleculare și Ciclofosamidă specifică protocoalelor terapeutice R-CHOP și R-COMP.
- Disfuncția miocardică subclinică asociată terapiei cancerului, diagnosticată prin scăderea cu mai mult de 15% din valoarea prechimioterapie a GLS, a fost observată după a 4-a cură de citostatice, însă în 50-75% din cazuri aceasta a apărut după a 6-a cură de terapie, la subgrupurile de pacienți în tratament cu antraciline, cu Doxorubicină în doză cumulată  $> 400/m^2$ , cu asocierea de clase de citostatice antraciline, terapii „țintite” moleculare și Ciclofosamidă (AMC).

- Scăderea GLS în cele 6 luni de studiu a fost mai importantă la pacienții diagnosticați cu LNH și limfom Hodgkin (LH) decât la pacienții diagnosticați cu mielom multiplu (MM), leucemie mieloidă cronică (LMC), leucemie mieloidă acută (LAM) sau leucemie limfoblastică cronică (LLC).
- Modificarea GLS în cele 6 luni de studiu nu a fost influențată de terapii „țintite” moleculare administrate în monoterapie ( Dasatinib, inhibitorii de proteazom de tipul Bortezomib și Calfilzomib sau Rituximab) și de radioterapia mediastinală.
- Scăderea GLS între cele două momente, prechimioterapie și la 6 luni de studiu a fost influențată semnificativ statistic de prezența hipertensiunii arteriale și a dislipidemiei.
- Disfuncția miocardică subclinică asociată terapiei cancerului evaluată prin scăderea GLS cu mai mult de 15% din valoarea prechimioterapie, a fost diagnosticată la pacienții hipertensivi și dislipidemici încă de la a 4-a cură de citostatice, însă în 50-75% din cazuri aceasta a fost observată după a 6-a cură de terapie.
- Pentru subgrupurile de pacienți care nu asociau HTA și dislipidemie, disfuncția miocardică precoce asociată terapiei cancerului diagnosticată prin evaluarea GLS a fost observată după a 8-a cură de citostatice.
- GLS s-a modificat în cele 6 luni de studiu independent de vârstă, sex, prezența AHC pozitive pentru BCV, fumatului, dislipidemiei și a diabetului zaharat.
- După a 6-a cură de citostatice, scăderea parametrului ecocardiografic GLS a fost observată la 37% din pacienți, iar după a 8-a cură la 65% din pacienții lotul studiat (Figura 4.1).
- GLS este un parametru ecocardiografic ce poate fi folosit pentru diagnosticul precoce al disfuncției miocardice asociată terapiei cancerului începând cu cura a 4-a de chimioterapie.

#### 4. Modificarea *strain*-ului longitudinal simplificat în cele 6 luni de tratament:

- Modificările înregistrate de parametrul L<sub>Sa4c</sub> evaluat prin ecocardiografie *speckle tracking* după 6 luni de tratament citostatic a fost semnificative statistic în studiul nostru.
- Scăderea *strain*-ul longitudinal simplificat a fost influențată de tratamentul cu antracicline, cu Doxorubicină în doza cumulată  $> 400/m^2$  și de asocierea de clase de citostatice reprezentată de: antracicline, terapii „țintite” moleculare și Ciclofosamidă, specifică protocoalelor terapeutice R-CHOP și R-COMP.
- Disfuncția miocardică asociată terapiei cancerului, diagnosticată prin scăderea cu mai mult de 15% din valoarea prechimioterapie a L<sub>Sa4c</sub>, a fost observată după a 4-a cură de citostatice, însă în 50-75% din cazuri aceasta s-a produs după a 6-a cură de terapie la

subgrupurile de pacienți tratați cu antraciline, cu doză cumulată de Doxorubicină  $> 400/m^2$ , cu asocierea de citostatice AMC.

- Scăderea L<sub>Sa4c</sub> în cele 6 luni de studiu este mai importantă la pacienții diagnosticați cu LNH și LH decât la pacienții diagnosticați cu MM, LMC, LAM sau LLC.
- Modificările parametrului L<sub>Sa4c</sub> observate în perioada de studiu nu au fost influențate de tratamentul cu terapii „țintite” moleculare reprezentate de: Dasatinib, inhibitori de proteazom de tipul Bortezomib și Calfilzomib sau Rituximab, și de radioterapia mediastinală.
- Scăderea L<sub>Sa4c</sub> între cele două momente evaluate în studiul nostru, prechimioterapie și la 6 luni de studiu, a fost influențată semnificativ statistic de prezența hipertensiunii arteriale și a dislipidemieii.
- Disfuncția miocardică subclinică asociată terapiei cancerului a fost diagnosticată prin scăderea L<sub>Sa4c</sub> cu mai mult de 15% din valoarea prechimioterapie la pacienții hipertensivi și dislipidemici încă de la a 4-a cură de citostatice, însă în 50-75% din cazuri aceasta a fost observată după a 6-a cură de terapie.
- Pentru subgrupurile de pacienți care nu asociau HTA și dislipidemie, disfuncția miocardică precoce asociată terapiei cancerului diagnosticată prin evaluarea parametrului ecocardiografic L<sub>Sa4c</sub> a fost observată după a 8-a cură de citostatice.
- L<sub>Sa4c</sub> s-a modificat în 6 luni de studiu independent de vârstă, sex, prezența AHC pozitive pentru BCV, fumatului, dislipidemieii și a diabetului zaharat.
- După a 6-a cură de citostatice, similar GLS, scăderea L<sub>Sa4c</sub> a fost observată la 33% dintre pacienți, iar după a 8-a cură la 59% din lotul studiat (Figura 4.1).
- L<sub>Sa4c</sub> este un parametru ecocardiografic ce poate fi folosit pentru diagnosticul precoce al disfuncției miocardice asociată terapiei cancerului începând cu cura a 4-a de chimioterapie.

#### **5. Modificarea *strain*-ului longitudinal subendocardic în cele 6 luni de studiu:**

- Modificările înregistrate de L<sub>Ssubendo</sub> evaluat prin ecocardiografie *speckle tracking* după 6 luni de tratament citostatic au fost semnificative statistic în studiul nostru.
- Scăderea *strain*-ul longitudinal subendocardic a fost influențat de tratamentul cu antraciline, cu Doxorubicină în doza cumulată  $> 400/m^2$  și de asocierea de clase de citostatice reprezentată de: antraciline, terapii „țintite” moleculare și Ciclofosamidă, specifică protocoalelor terapeutice R-CHOP și R-COMP.
- Scăderea L<sub>subendo</sub> în perioada studiată a fost influențată și de terapiile „țintite” moleculare, în special de tratamentul cu Rituximab.

- Pentru pacienții diagnosticați cu LNH, LH și LLC s-a înregistrat o scădere semnificativă statistic a parametrului LSSubendo decât la pacienții diagnosticați cu MM, LAM și LMC.
- Disfuncția miocardică asociată terapiei cancerului, diagnosticată prin scăderea cu mai mult de 15% din valoarea prechimioterapie a LSSubendo, a fost observată după a 4-a cură de citostatice, însă în 50-75% din cazuri aceasta s-a produs după a 6-a cură de terapie pentru subgrupurile de pacienți în tratament cu antraciline (Figura 4.2), cu Doxorubicină în doză cumulată  $> 400/m^2$ , cu asocierea AMC.
- Modificările parametrului LSSubendo la 6 luni de studiu nu au fost influențate de radioterapia mediastinală.
- Scăderea LSSubendo între cele două momente, prechimioterapie și la 6 luni de studiu a fost influențată semnificativ statistic de prezența hipertensiunii arteriale și a dislipidemieii.
- Există și o corelație între variația LSSubendo și prezența AHC+ și a obezitității, însă cu o semnificație statistică mult mai slabă.
- Disfuncția miocardică precoce asociată terapiei cancerului la pacienții hipertensivi și dislipidemici, diagnosticată prin scăderea LSSubendo cu mai mult de 15% din valoarea prechimioterapie, a fost semnalată după a 4-a cură de citostatice, însă în 50-75% din cazuri aceasta s-a produs după a 6-a cură de terapie
- Pentru subgrupurile de pacienți care nu asociau HTA și dislipidemie, disfuncția miocardică precoce asociată terapiei cancerului diagnosticată prin evaluarea parametrului LSSubendo a fost observată după a 8-a cură de citostatice.
- *Strain*-ul longitudinal subendocardic se modifică patologic între cele două momente de evaluare la cel mai mare număr mare de pacienți, astfel că la a 6-a cură de chimioterapie aproximativ 50% din pacienții studiați prezentau scăderea parametrului LSSubendo, iar la a 8-a cură 88% dintre aceștia (Figura 4.1).
- LSSubendo este cel mai potrivit parametru ecocardiografic pentru a fi utilizat în diagnosticul disfuncției miocardice precoce asociată terapiei cancerului, începând cu cura a 3-a de citostatice (Figura 4.3).

#### 6. Modificarea *strain*-ului longitudinal subepicardic în cele 6 luni de studiu:

- Modificările înregistrate de LSSubepi evaluat prin ecocardiografie *speckle tracking*, în cele 6 luni de studiu au fost semnificative statistic.
- Scăderea *strain*-ul longitudinal subepicardic a fost influențat de tratamentul cu antraciline, cu Doxorubicină în doză cumulată  $> 400/m^2$ , cu terapii „țintite” moleculare în monoterapie și de asocierea de clase de citostatice reprezentată de: antraciline, terapii

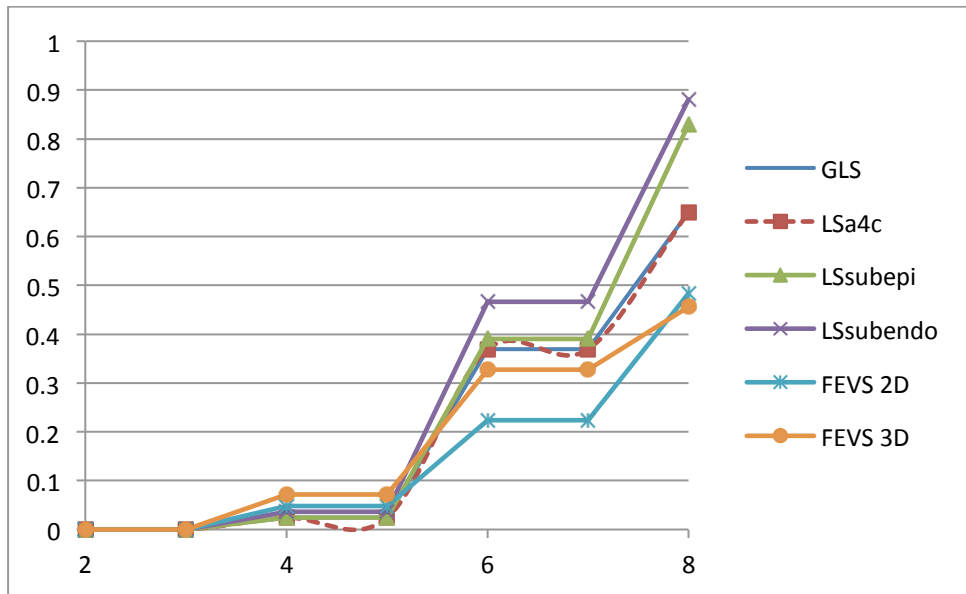


„țintite” moleculare și Ciclofosamidă, specifică protocoalelor terapeutice R-CHOP și R-COMP.

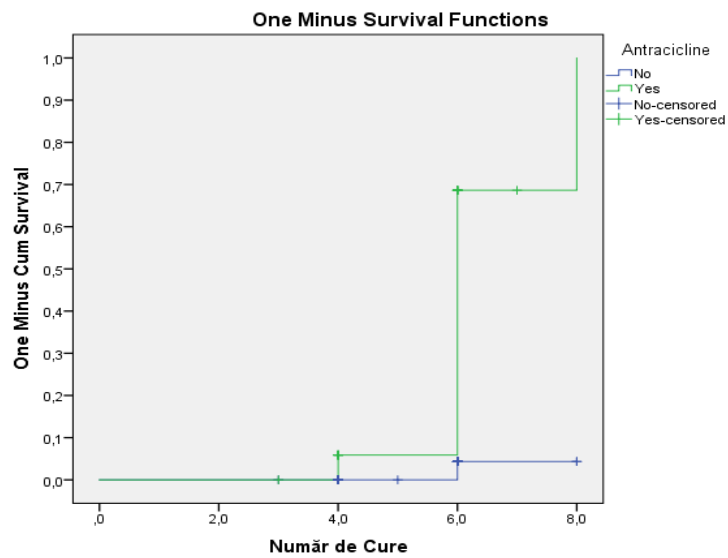
- Scăderea LSSubepi în perioada studiată nu a fost influențată de radioterapia mediastinală.
- Disfuncția miocardică asociată terapiei cancerului, diagnosticată prin scăderea cu mai mult de 15% din valoarea prechimioterapie a LSSubepi, a fost observată după a 4-a cură de citostatice, însă în 75% din cazuri aceasta s-a produs după a 6-a cură de terapie pentru subgrupurile de pacienți în tratament cu antracicline, cu Doxorubicină în doză cumulată  $> 400/m^2$ , cu terapii „țintite” moleculare în monoterapie și cu asocierea AMC.
- LSSubepi a scăzut semnificativ statistic a la pacienții diagnosticați cu LNH, LH și LLC, față de la pacienții diagnosticați cu MM, LAM și LMC.
- Scăderea LSSubepi între cele două momente, prechimioterapie și la 6 luni de studiu a fost influențată semnificativ statistic de prezența hipertensiunii arteriale și a dislipidemiei.
- Disfuncția miocardică precoce asociată terapiei cancerului la pacienții hipertensivi și dislipidemici, diagnosticată prin scăderea LSSubepi cu mai mult de 15% din valoarea prechimioterapie, a fost semnalată după a 4-a cură de citostatice, însă în 50-75% din cazuri aceasta s-a produs după a 6-a cură de terapie
- Pentru subgrupurile de pacienți care nu asociau HTA și dislipidemie, disfuncția miocardică precoce asociată terapiei cancerului diagnosticată prin evaluarea LSSubepi a fost observată după a 8-a cură de citostatice.
- Până la cura a 6-a de tratament cytostatic, scăderea *strain*-ul longitudinal subepicardic a fost observată la 39% din pacienți, procent apropiat de cel al pacienților cu modificări ale parametrilor GLS și LSa4c (Figura 4.1).
- După a 8-a cură de terapie citostatică, scăderea LSSubepi este observată la 83% din pacienți, procent apropiat de cel al pacienților cu modificări ale parametrului LSSubendo.
- LSSubepi este un parametru ce poate fi folosit pentru diagnosticul precoce al disfuncției miocardice asociată terapiei cancerului începând cu cura a 4-a de chimioterapie, după parametrii ecocardiografici de deformare miocardică LSSubendo, GLS și LSa4c.

## **7. Modificarea *strain*-ului longitudinal circumferential și radial global în cele 6 luni de studiu**

- GCS și GRS au prezentat modificări între cele două momente evaluate în studiul nostru dar acestea nu au fost constante, nu au avut o magnitudine semnificativă și au apărut la un număr mic, de sub 10% din pacienții studiați. De aceea, acești parametri au fost excluși din analiza statistică ulterioară.



**Figura 4.1** Curbele Kaplan-Meier pentru variația parametrilor ecocardiografici studiați în funcție de numărul de pacienți la care aceștia au înregistrat modificări și numărul de cure de tratament citostatic efectuate



**Figura 4.2** Curbele Kaplan –Meier pentru scăderea *strain*-ului longitudinal subendocardic cu mai mult de 15% față de valoarea prechimioterapie în funcție de tratamentul cu antraciline și a numărului de cure de citostatice

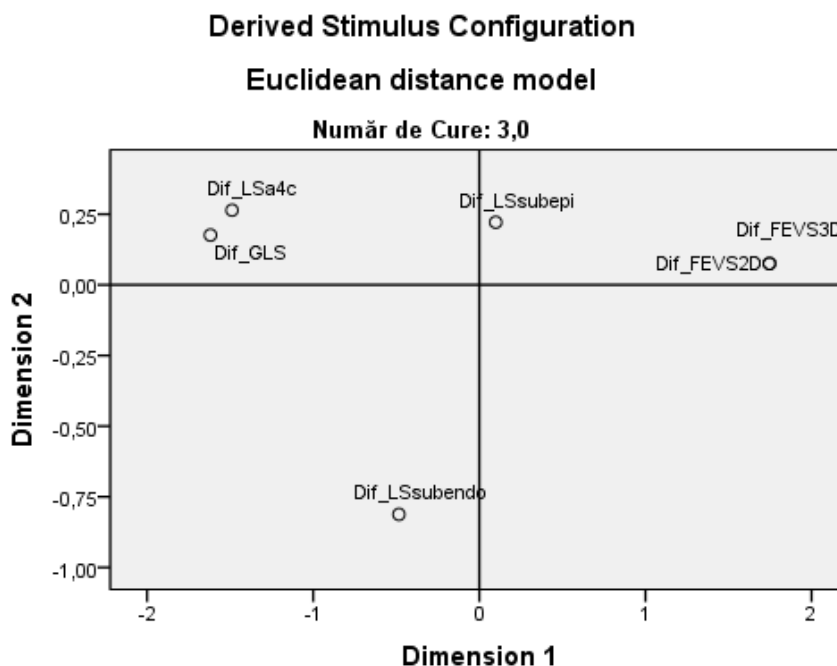


Figura 4.3 Modelul distanței Euclidiene al parametrilor ecocardiografici studiați după a 3-a cură de chimioterapie

## 5 DISCUȚII

Studiul de față analizează într-o manieră detaliată profilul ecocardiografic al pacienților diagnosticați cu neoplazii hematologice aflați în tratament citostatic specific. Acest deziderat a fost realizat prin studierea complexă a parametrilor de deformare miocardică (***strain-ul longitudinal global, strain-ul longitudinal simplificat, strain-ul longitudinal subendocardic, strain-ul longitudinal subepicardic, strain-ul circumferențial global și strain-ul radial global***), precum și a **fracției de ejeecție a ventriculului stâng**. În acest scop am utilizat ecocardiografia 2D convențională și tehnici moderne: ecocardiografia 3D și *speckle tracking*.

Astfel am încercat să realizăm un studiu ecocardiografic cât mai complex. Rezultatele obținute demonstrează faptul că toți parametrii ecocardiografici analizați s-au modificat în cele 6 luni de urmărire a lotului studiat. Noi observăm faptul că doar pentru anumiți parametri din cei enumerați, această modificare a fost determinată de tratamentul specific citostatic și/sau de prezența unor factori de risc cardiovasculari.

Despre existența unei diferențe fiziologice între puterea de contracție a fibrelor subendocardice și fibrelor subepicardice s-a vorbit încă din vremea când Leonardo da Vinci a descris pentru prima dată anatomia inimii și organizarea helicoidală a fibrelor miocardice. Acest aspect a fost demonstrat cu ajutorul ecocardiografiei *speckle tracking* „multistrat” pentru prima

dată în anul 2011, când, un grup de cercetători italieni a arătat că există o diferență a valorilor *strain*-ului subendocardic și *strain*-ului subepicardic la sportivii de performanță [21].

În consecință, studiilor ulterioare cu privire la ecocardiografia *speckle tracking* „multistrat” au evidențiat importanța deformării subendocardice și subepicardice pentru diagnosticul precoce al disfuncției de ventricul stâng, adică înainte ca FEVS să ajungă la valori patologice. Deși numărul aceste studii sunt în număr mic [21-40] și pentru un număr redus de cazuri, importanța parametrilor de deformare miocardică „multistrat” pentru diagnosticul precoce al diverselor patologii este unanim demonstrată.

Până în acest moment nu au fost publicate studii cu privire la influența tratamentului specific antineoplazic asupra parametrilor de deformare miocardică „multistrat”. Prin datele prezentate de noi, am reușit să demonstrăm faptul că mecanica miocardică a VS este afectată precoce pe parcursul terapiei cancerului, în principal prin afectarea stratului subendocardic și reducerea parametrului LSubendo. Faptul că fibrele miocardice de la nivel subendocardic sunt cele mai sensibile la efectele chimioterapiei, fiind primele afectate în timpul disfuncției miocardice asociată terapiei cancerului a observat încă din anii '90 cu ajutorul microscopiei electronice pe modele experimentale însă, de către Llesuy și colab. [41].

Cu siguranță, parametrii de deformare miocardică longitudinală „multistrat” pot fi considerați surogați ai GLS, mult mai folosit și cunoscut în practica clinică, în literatura de specialitate regăsindu-se peste 150 de studii cu privire la variația acestui parametru pe parcursul terapiei antineoplazică.

Rezultatele noastre privind scăderea parametrilor de deformare miocardică longitudinală, GLS și LSa4c în cele 6 luni de studiu, la pacienții cu neoplazii hematologice sunt în concordanță cu datele din literatură [42-49], parametrii de deformare miocardică modificându-se precoce în timpul tratamentului specific citostatic, precedând astfel scăderea FEVS.

Ipoteza potrivit căreia LSa4c ar putea fi folosit ca marker surogat pentru evaluarea deformării longitudinale lansată de către Fikrle și colab. [50] a fost confirmată și în studiul nostru.

Diagnosticul precoce al disfuncției miocardice este posibil prin utilizarea parametrilor de deformare longitudinali evaluați prin ecocardiografia *speckle tracking* 2D. Evaluarea parametrilor de deformare miocardică longitudinală este fundamentală pentru identificarea precoce a mecanismelor ce stau la baza disfuncției miocardice asociată terapiei cancerului.

## 6 CONCLUZII

1. Incidența disfuncției miocardice asociată terapiei cancerului, diagnosticată prin determinarea FEVS cu ajutorul ecocardiografiei bidimensionale a fost, în studiul nostru, de 11,7%. Prin evaluare ecocardiografică tridimensională a FEVS, am observat o incidență a disfuncției miocardice de două ori mai mare (23,4%).

2. În studiul nostru, nu s-a evidențiat o cauzalitate între scăderea FEVS evaluată cu ajutorul ecocardiografiei 2D sau 3D și prezența factorilor de risc legați de terapia antineoplazică, de diagnosticul hematologic, de prezența factorilor de risc cardiovasculari studiați sau a factorilor demografici.

3. Incidența modificărilor patologice ale FEVS evaluată prin ecocardiografie 3D a fost mai mare față de incidența modificărilor FEVS evaluată cu ajutorul ecocardiografiei 2D până la a 6-a cură de tratament citostatic. Numărul pacienților la care am observat scăderea FEVS evaluată prin ecocardiografie 2D și 3D tinde să se egaleze după a 8-a cură de tratament citostatic.

4. Ecocardiografia 3D este metoda imagistică de preferat pentru evaluarea FEVS în vederea diagnosticului disfuncției miocardice la pacienții cu boală neoplazică hematologică, în primele 6 luni de tratament citostatic, știut fiind faptul că anumite leziuni de la nivelul miocitar pot deveni ireversibile.

5. În studiul nostru, am observat faptul că scăderea valorilor parametrilor de deformare miocardică longitudinală (GLS, LSa4c, LSsubendo, LSsubepi) între cele două momente evaluate, prechimioterapie și la 6 luni de studiu, a prezentat o incidență mai mare în comparație cu scăderea parametrului ecocardiografic FEVS evaluat prin ecocardiografie 2D sau 3D.

6. Modificări patologice la nivelul parametrilor de deformare miocardică longitudinală evaluați prin ecocardiografie *speckle-tracking*, reprezentați de GLS, LSsubendo, LSsubepi, LSa4c, au putut fi observate precoce în timpul tratamentului citostatic, după a 3-a și a 4-a cură de tratament citostatic.

7. LSsubendo este parametrul ecocardiografic care suferă modificări patologice de la a 3-a cură de tratament citostatic și pentru cea mai mare parte dintre pacienții studiați (88%), fiind astfel cel mai sensibil parametru de deformare miocardică longitudinală pentru diagnosticul precoce al disfuncției miocardice asociată terapiei cancerului.

8. Deoarece am observat faptul că în studiul nostru parametrul ecocardiografic LSa4c se modifică în aceleași condiții ca GLS, considerăm faptul că LSa4c ar putea fi o opțiune mai simplă, mai rapidă, și repetabilă pentru evaluarea deformării miocardice longitudinale la pacienții cu cancere hematologice aflați în primele 6 luni de tratament citostatic.

9. În studiul nostru, am diagnosticat disfuncția miocardică precoce asociată tratamentului cu antracicline, cu Doxorubicină în doză cumulată mai mare de 400 mg/m<sup>2</sup> precum și la subgrupul de pacienți în tratament cu protocoale terapeutice care asociau clasele de citostatice: antracicline, terapii „țintite” moleculare și Ciclofosamidă.

10. Disfuncția miocardică precoce asociată terapiei cancerului diagnosticată prin parametrii de deformare longitudinală GLS, LSa4c, LSsubepi și LSsubendo, a fost observată la subgrupurile de pacienți care asociau hipertensiune arterială și dislipidemie.

11. Am demonstrat, prin studiul nostru, faptul că evaluarea deformării miocardice longitudinale cu ajutorul ecocardiografiei *speckle tracking*, ar putea fi luată în considerare ca și metodă de diagnostic precoce, evaluare și monitorizare a pacienților diagnosticați cu cancer hematologic, aflați în primele 6 luni de tratament citostatic.

12. Modificările GCS și GRS nu au întrunit criteriile de a fi semnificative statistic în studiul nostru, demonstrând faptul că afectarea funcției miocardice longitudinale precede reducerea funcției circumferențiale și radiale, aceasta din urmă exprimând afectare transmurală.

13. Studiul nostru subliniază importanța evaluării parametrilor de deformare miocardică longitudinală pentru diagnosticul precoce al disfuncției miocardice asociată terapiei cancerului, fiind deja dovedit faptul că scăderea FEVS evaluată prin ecocardiografie 2D, chiar și prin ecocardiografie 3D reprezintă un stadiu relativ tardiv al disfuncției miocardice, apărută după ce rezerva funcțională a miocardului a fost epuizată.

14. Recomandările actuale, cu privire la strategiile de screening, diagnostic, profilaxie și tratament ale disfuncției miocardice asociate terapiei cancerului, se bazează, în acest stadiu, pe declarații de consens; se impun astfel studii de cohortă prospective, dispuse să ofere referințe clare și sprijin pentru publicarea unor ghiduri ce vizează depistarea precoce, prevenția și tratamentul acestei afecțiuni.

## 7 BIBLIOGRAFIE

[1] Todaro MC, Oreto L, Qamar R, Paterick TE, Carerj S, Khandheria BK. Cardioncology: state of the heart. *Int J Cardiol* 2013;168:680–7.

[2] Clark RA, Berry NM, Chowdhury MH, Ullah S, Versace VL, Atherthon JJ, Kocawara B, Roder D. Heart failure following cancer treatment characteristics, survival and mortality of a linked health data analysis. *Intern Med J.* 2016; 46:1297-1306.

[3] Plana J.C, Galderisi M, Barac A, et al, 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, *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging* 2014;15:1063–1093.

[4] Eschenhagen T, Force T, Ewer MS, et al. Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2011; 13:1-10.

[5] Cardinale D, Colombo A, Lamantia G et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: Clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55, 213–220.

[6] Zamorano J.L., Lancellotti P., Muñoz D. R., Aboyans V., Asteggiano R., Galderisi M, Habib G., Lenihan D. J., Lip G. Y. H, Lyon A. R., Lopez Fernandez T., Mohty D., Piepoli M. F., Tamargo J., Torbicki A., Suter T.M., 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 21;37:2768-2801.

[7] Ewer M.S., Lippman S.M., Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity, *J Clin Oncol* 2005; 23:2900–2902.

[8] Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, Sandri MT, Civelli M, Salvatici M, Lamantia G, Colombo N, Cortinovis S, Dessanai MA, Nolè F, Veglia F, Cipolla CM. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol.* 2010;28:3910–3916.

[9] Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, Civelli M, Lamantia G, Colombo N, Curigliano G, Fiorentini C, Cipolla CM. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation.* 2015;131:1981–1988.

[10] Siegel RL, Miller DK, Jemal A. Cancer statistics 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 7-30.

[11] Bosch X, Rovira M, Sitges M, Domenech A, Ortiz-Perez JT, de Caralt TM, Morales-Ruiz M, Perea RJ, Monzo M, Esteve J. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (prevention of left Ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of Malignant hemopathies). *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2355–2362.

[12] Gulati G, Heck SL, Ree AH, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fagerland MW, Gravdehaug B, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bratland A, Storas TH, Hagve TA, Rosjo H, Steine K, Geisler J, Omland T. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer

therapy (PRADA): a 2 × 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J* 2016;37:1671–1680.

[13] Pituskin E, Haykowsky M, Mackey JR, Thompson RB, Ezekowitz J, Koshman S, Oudit G, Chow K, Pagano JJ, Paterson I. Rationale and design of the Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardiology Oncology Research Trial (MANTICORE 101—Breast): a randomized, placebo-controlled trial to determine if conventional heart failure pharmacotherapy can prevent trastuzumab-mediated left ventricular remodeling among patients with HER2+ early breast cancer using cardiac MRI. *BMC Cancer* 2011;11:318.

[14] Kalay N, Basar E, Ozdogru I, Er O, Cetinkaya Y, Dogan A, Inanc T, Oguzhan A, Eryol NK, Topsakal R, Ergin A. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:2258–2262.

[15] Kaya MG, Ozkan M, Gunebakmaz O, Akkaya H, Kaya EG, Akpek M, Kalay N, Dikilitas M, Yarlioglues M, Karaca H, Berk V, Ardic I, Ergin A, Lam YY. Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: a randomized control study. *Int J Cardiol* 2013;167:2306–2310.

[16] Akpek M, Ozdogru I, Sahin O, Inanc M, Dogan A, Yazici C, Berk V, Karaca H, Kalay N, Oguzhan A, Ergin A. Protective effects of spironolactone against anthracycline-induced cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2015;17:81–89.

[17] Nakamae H, Tsumura K, Terada Y, Nakane T, Nakamae M, Ohta K, Yamane T, Hino M. Notable effects of angiotensin II receptor blocker, valsartan, on acute cardiotoxic changes after standard chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone. *Cancer* 2005;104:2492–2498.

[18] Piotr Ponikowski, Adriaan A. Voors, Stefan D. Anker, Héctor Bueno, John G. F. Cleland, Andrew J. S. Coats, Volkmar Falk, José Ramón González-Juanatey, Veli-Pekka Harjola, Ewa A. Jankowska, Mariell Jessup, Cecilia Linde, Petros Nihoyannopoulos, John T. Parissis, Burkert Pieske, Jillian P. Riley, Giuseppe M. C. Rosano, Luis M. Ruilope, Frank Ruschitzka, Frans H. Rutten, Peter van der Meer on behalf of Authors/Task Force Members, 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure* 2016;18, 891–975.

[19] Negishi K, Negishi T, Haluska BA, Hare JL, Plana JC, Marwick TH. Use of speckle strain to assess left ventricular responses to cardiotoxic chemotherapy and cardioprotection. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:324–331.

[20] Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, et al. Use of Myocardial Strain Imaging by Echocardiography for the Early Detection of Cardiotoxicity in Patients During and After Cancer Chemotherapy: A Systematic Review. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:2751-68.



[21] De Luca A, Stefani L, Pedrizzetti G, Pedri S, Galanti G. The effect of exercise training on left ventricular function in young elite athletes. *Cardiovasc Ultrasound*. 2011 Oct 12;9:27.

[22] Réant P, Hauer AD, Castelletti S, Pantazis A, Rosmini S, Cheang MH, Peyrou J, Tomé-Esteban M, Syrris P, Lafitte S, Moon JC, McKenna WJ. Epicardial myocardial strain abnormalities may identify the earliest stages of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2016 Apr;32(4):593-601.

[23] Tadic M, Cuspidi C, Ivanovic B, Ilic I, Celic V, Kocijancic V. Influence of White-Coat Hypertension on Left Ventricular Deformation 2- and 3-Dimensional Speckle Tracking Study. *Hypertension*. 2016 Mar;67(3):592-6.

[24] Cho EJ, Park SJ, Yun HR, Jeong DS, Lee SC, Park SW, Park PW. Predicting Left Ventricular Dysfunction after Surgery in Patients with Chronic Mitral Regurgitation: Assessment of Myocardial Deformation by 2-Dimensional Multilayer Speckle Tracking Echocardiography. *Korean Circ J*. 2016 Mar;46(2):213-21.

[25] Ozawa K, Funabashi N, Nishi T, Takahara M, Fujimoto Y, Kamata T, Kobayashi Y. Resting multilayer 2D speckle-tracking TTE for detection of ischemic segments confirmed by invasive FFR part-2, using post-systolic-strain-index and time from aortic-valve-closure to regional peak longitudinal-strain. *Int J Cardiol*. 2016 Aug 15;217:149-55.

[26] Ozawa K, Funabashi N, Kobayashi Y. Left ventricular myocardial strain gradient using a novel multi-layer transthoracic echocardiography technique positively correlates with severity of aortic stenosis. *Int J Cardiol*. 2016 Oct 15;221:218-26.

[27] Tadic M, Cuspidi C, Vukomanovic V, Celic V, Tasic I, Stevanovic A, Kocijancic V, Does masked hypertension impact left ventricular deformation?. *J Am Soc Hypertens*. 2016 Sep; 10(9):694-701.

[28] Liu C, Li J, Ren M, Wang ZZ, Li ZY, Gao F, Tian JW. Multilayer longitudinal strain at rest may help to predict significant stenosis of the left anterior descending coronary artery in patients with suspected non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2016 Dec;32(12):1675-1685.

[29] Coiro S, Huttin O, Bozec E, Selton-Suty C, Lamiral Z, Carluccio E, Trinh A, Fraser AG, Ambrosio G, Rossignol P, Zannad F, Girerd N. Reproducibility of echocardiographic assessment of 2D-derived longitudinal strain parameters in a population-based study (the STANISLAS Cohort study). *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017 Sep;33(9):1361-1369.

[30] Tadic M, Cuspidi C, Vukomanovic V, Ilic S, Obert P, Kocijancic V, Celic V. Layer-specific deformation of the left ventricle in uncomplicated patients with type 2 diabetes and arterial hypertension. *Arch Cardiovasc Dis*. 2018 Jan;111(1):17-24.

[31] Ancedy Y, Ederhy S, Lang S, Hollebecque A, Dufour LS, Adavane-Scheuble S, Etienney A, Chauvet M, Soria JC, Cohen A. Multilayer global longitudinal strain in patients with cancer: A comparison of two vendors. *Arch Cardiovasc Dis*. 2018 Apr;111(4):285-296.

[32] Vergé MP, Cochet H, Reynaud A, Morlon L, Peyrou J, Vincent C, Rooryck C, Ritter P, Lafitte S, Réant P. Characterization of hypertrophic cardiomyopathy according to global, regional, and multi-layer longitudinal strain analysis, and prediction of sudden cardiac death.. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2018 Jul;34(7):1091-1098.

[33] Ancedy Y, Ederhy S, Lang S, Hollebecque A, Dufour LS, Adavane-Scheuble S, Etienney A, Chauvet M, Soria JC, Cohen A. Multilayer global longitudinal strain in patients with cancer: A comparison of two vendors. *Arch Cardiovasc Dis*. 2018 Apr;111(4):285-296.

[34] Williams LK, Misurka J, Ho CY, Chan WX, Agmon Y, Seidman C, Rakowski H, Carasso S. Multilayer Myocardial Mechanics in Genotype-Positive Left Ventricular Hypertrophy-Negative Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2018 Nov 15;122(10):1754-1760.

[35] Sun JP, Xu TY, Ni XD, Yang XS, Hu JL, Wang SC, Li Y, Bahler RC, Wang JG. Echocardiographic strain in hypertrophic cardiomyopathy and hypertensive left ventricular hypertrophy. *Echocardiography*. 2019 Feb;36(2):257-265.

[36] Shiino K, Yamada A, Scalia GM, Putrino A, Chamberlain R, Poon K, Walters DL, Chan J. Early Changes of Myocardial Function After Transcatheter Aortic Valve Implantation Using Multilayer Strain Speckle Tracking Echocardiography. *Am J Cardiol*. 2019 Mar 15; 123 (6):956-960.

[37] Atıcı A, Barman HA, Erturk E, Baycan OF, Fidan S, Demirel KC, Asoglu R, Demir K, Ozturk F, Elitok A, Okuyan E, Sahin I. Multilayer longitudinal strain can help predict the development of no-reflow in patients with acute coronary syndrome without ST elevation. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019 May 15.

[38] Huttin O, Girerd N, Coiro S, Bozec E, Selton-Suty C, Lamiral Z, Frikha Z, Kobayashi M, Argulian E, Narula J, Fraser AG, Rossignol P, Zannad F. Association Between Layer-Specific Longitudinal Strain and Risk Factors of Heart Failure and Dyspnea: A Population-Based Study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019 May 16.

[39] Bogdanović J, Ašanin M, Krljanac G, Lalić NM, Jotić A, Stanković S, Rajković N, Stošić L, Rasulić I, Milin J, Popović D, Bogdanović L, Lalić K. Impact of acute hyperglycemia on layer-specific left ventricular strain in asymptomatic diabetic patients: an analysis based on two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Cardiovasc Diabetol*. 2019 Jun 3;18(1):68.

[40] Esposito R, Santoro C, Sorrentino R, Riccio E, Citro R, Buonauro A, Di Risi T, Imbriaco M, Trimarco B, Pisani A, Galderisi M; Anderson-Fabry Federico II Naples, ITaY

(AFFINIITY) Group. Layer-specific longitudinal strain in Anderson-Fabry disease at diagnosis: A speckle tracking echocardiography analysis. *Echocardiography*. 2019 Jun 27.

[41] Llesuy SF, Milei J, Gonzalez Flecha BS, et al. Myocardial damage induced by doxorubicins: hydroperoxide-initiated chemiluminescence and morphology. *Free Radic Biol Med*. 1990;8:259-64.

[42] Fallah-Rad N, Walker JR, Wassef A, Lytwyn M, Bohonis S, Fang T, Tian G, Kirkpatrick ID, Singal PK, Krahn M, Grenier D, Jassal DS. The utility of cardiac biomarkers, tissue velocity and strain imaging, and cardiac magnetic resonance imaging in predicting early left ventricular dysfunction in patients with human epidermal growth factor receptor II-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2011 May 31;57(22):2263-70.

[43] Stoodley PW, Richards DA, Hui R, Boyd A, Harnett PR, Meikle SR, Clarke J, Thomas L. Two-dimensional myocardial strain imaging detects changes in left ventricular systolic function immediately after anthracycline chemotherapy. *Eur J Echocardiogr*. 2011 Dec;12(12):945-52.

[44] 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 Aug;91(8):601-7.

[45] Kang Y, Cheng L, Li L, Chen H, Sun M, Wei Z, Pan C, Shu X. Early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity using two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Cardiol J*. 2013;20(6):592-9.

[46] Dogru A, Cabuk D, Sahin T, Dolasik I, Temiz S, Uygun K. Evaluation of cardiotoxicity via speckle-tracking echocardiography in patients treated with anthracyclines. *Onkologie*. 2013;36(12):712-6.

[47] Guerra F, Marchesini M, Contadini D, Menditto A, Morelli M, Piccolo E, Battelli N, Pistelli M, Berardi R, Cascinu S, Capucci A. Speckle-tracking global longitudinal strain as an early predictor of cardiotoxicity in breast carcinoma. *Support Care Cancer*. 2016 Jul;24(7):3139-45.

[48] Portugal G, Moura Branco L, Galrinho A, Mota Carmo M, Timóteo AT, Feliciano J, Abreu J, Duarte Oliveira S, Batarda L, Cruz Ferreira R. Global and regional patterns of longitudinal strain in screening for chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Rev Port Cardiol*. 2017 Jan;36(1):9-15.

[49] Charbonnel C, Convers-Domart R, Rigaudeau S, Taksin AL, Baron N, Lambert J, Ghez S, Georges JL, Farhat H, Lambert J, Rousselot P, Livarek B. Assessment

of global longitudinal strain at low-dose anthracycline-based chemotherapy, for the prediction of subsequent cardiotoxicity. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017 Apr 1;18(4):392-401.

[50] Fikrle M, Palecek T, Marek J, Kuchynka P, Linhart A., Simplified apical four-chamber view evaluation of relative apical sparing of longitudinal strain in diagnosing AL amyloid cardiomyopathy, *Echocardiography*. 2018 Nov;35(11):1764-1771.