



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

*Προοπτική κλινική μελέτη συσχέτισης φλεγμονής και επίδρασης
της χημειοθεραπείας στην καρδιαγγειακή λειτουργία σε ασθενείς
με σάρκωμα.*

Τριμελής Επιτροπή:

Τσιούφης Κωνσταντίνος Διευθυντής-Καθηγητής Καρδιολογίας Α' Πανεπιστημιακή
Καρδιολογική Κλινική ΓΝΑ Ιπποκράτειο

Χαράλαμπος Βλαχόπουλος Καθηγητής Καρδιολογίας
Α Καρδιολογική Κλινική ΓΝΑ Ιπποκράτειο

Κωνσταντίνος Αναγνωστόπουλος Ερευνητής Α/Διευθυντής Κέντρου Κλινικής
Έρευνας Πειραματικής Χειρουργικής και Μεταφραστικής Έρευνας ΙΙΒΕΑΑ

Υποψήφια Διδάκτορας: Κόλλια Αντωνία, Βιολόγος Msc

Περίληψη

Η συστηματική φλεγμονή έχει συνδεθεί άρρηκτα με την αρτηριακή σκληρία, έναν νέο πολλά υποσχόμενο ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη για την καρδιαγγειακή νόσο που έχει συσχετιστεί άμεσα με την αρτηριοσκλήρωση, την αθηρωμάτωση και την καρδιακή νόσο. Η έγκαιρη αναγνώριση και μείωση της αρτηριακής φλεγμονής και αντίστοιχη βελτίωση της αρτηριακής σκληρίας θα μπορούσε να αποτελέσει ακρογωνιαίο λίθο στην εξάλειψη της στεφανιαίας νόσου αλλά και των αορτικών συνδρόμων. Μια πολλά υποσχόμενη μέθοδος για τον εντοπισμό αορτικής φλεγμονής είναι η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων με 18-φλουοροδεοξυγλυκόζη (FDG PET/CT), η οποία σχετίζεται με την αυξημένη πρόσληψη γλυκόζης (FDG) από τα μεταβολικά ενεργά μακροφάγα, λόγω της δημιουργίας αθηρωσκληρωτικής πλάκας. Επιπρόσθετα το FDG PET/CT είναι μια ιδιαίτερα αξιόπιστη μέθοδος για την εκτίμηση της έκτασης της νόσου σε ογκολογικούς ασθενείς και της αντίστοιχης ανταπόκρισης τους στις διάφορες αντινεοπλασματικές θεραπείες, δεδομένου ότι η πρόσληψη FDG έχει συσχετιστεί με την ενεργότητα της νόσου. Η εκτίμηση της αορτικής φλεγμονής σε ασθενείς με καρκίνο έχει μελετηθεί ελάχιστα μέχρι στιγμής. Αντίστοιχα έχει καταδειχθεί ότι οι ογκολογικοί ασθενείς παρουσιάζουν μεταβολές σε ότι αφορά τον μυοκαρδιακό μεταβολισμό και ειδικότερα ότι τα καρδιομυοκύτταρα έχουν παρόμοιο τρόπο συμπεριφοράς με τα καρκινικά κύτταρα. Επομένως αν σε κλινικό επίπεδο, καταστεί δυνατό να αναγνωρισθούν πρώιμα οι μεταβολές αυτές στον καρδιακό μεταβολισμό προτού αυτές εκφραστούν σε μηχανική δυσλειτουργία του καρδιακού μυ, θα μπορούσαν να αποτελούν έναν ιδιαίτερα ευαίσθητο δείκτη ανάδειξης πρώιμης εμφάνισης καρδιοτοξικότητας.

Τα σαρκώματα είναι μια σπάνια ομάδα ετερογενών όγκων που προέρχονται από το μεσέγχυμα. Η βιβλιογραφία παρουσιάζει αρκετές ενδείξεις ότι η φλεγμονή συσχετίζεται με την γένεση των σαρκωμάτων καθώς μέσω αυτής της διαδικασίας ενεργοποιούνται οι μεταγραφικοί παράγοντες HIF-1, NF-Kb και STAT-3. Βάσει της μέχρι τώρα γνώσης δοκιμάζονται θεραπείες που στοχεύουν σε σημεία των φλεγμονωδών αυτών μονοπατιών με σκοπό την αντιμετώπιση των σαρκωμάτων. Η επίδραση των σαρκωμάτων στην αρτηριακή φλεγμονή και την αρτηριακή σκληρία καθώς και οι πιθανές επιδράσεις της θεραπείας των σαρκωμάτων σε αυτές δεν έχει μελετηθεί μέχρι σήμερα.

Σκοπός της εν λόγω Διατριβής, είναι η μελέτη της επίπτωσης διαφόρων αντινεοπλασματικών παραγόντων στην μεταβολή της πρόσληψης ραδιοφαρμάκου FDG, στο αορτικό τοίχωμα σε ασθενείς με ιστολογικά επιβεβαιωμένο σάρκωμα καθώς και η μελέτη της μεταβολής σε λειτουργικά, μηχανικά και ανατομικά χαρακτηριστικά επιμέρους δομών του καρδιαγγειακού συστήματος. Επομένως η υπόθεση της Διατριβής είναι ότι η χημειοθεραπεία σε ασθενείς με σάρκωμα θα έχει θετική επίδραση στην αορτική φλεγμονή με μείωση της πρόσληψης ραδιοφαρμάκου από το αορτικό τοίχωμα συγκριτικά με την εξέταση προ θεραπείας ενώ αναμένεται σε ασθενείς με εμφάνιση καρδιοτοξικότητας να παρατηρήσουμε αύξηση στον μυοκαρδιακό μεταβολισμό.



**National and Kapodistrian University of Athens
Medical School**

***Prospective clinical study of inflammation and effect of
chemotherapy on cardiovascular function in patients with
sarcoma***

Three -member advisory committee:

Constantinos Tsioufis Director-Professor 1st Cardiology Clinic and homonymous (A'
Cardiology-Hemodynamic) Laboratory, Medical School of Athens

Charalambos Vlachopoulos (supervisor) Professor 1st Cardiology Clinic and homonymous (A'
Cardiology-Hemodynamic) Laboratory, Medical School of Athens

Constantinos Anagnostopoulos Researcher A/Clinical, Experimental Surgery &
Translational Research BRFAA

PhD Candidate: Kollia Antonia, Biologist Msc

Abstract

Systemic inflammation has been linked to arterial stiffness, a promising new independent predictor of cardiovascular disease that has been directly associated with atherosclerosis, atherosclerosis, and heart disease. Early detection and reduction of arterial inflammation and a corresponding improvement in arterial stiffness could be a cornerstone in the elimination of coronary artery disease as well as aortic syndromes. A promising method for detecting aortic inflammation is 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDGPET/CT), which is associated with increased uptake of glucose (FDG) by metabolically active macrophages due to atherosclerotic plaque formation. In addition, FDG PET/CT is a highly reliable method for assessing the extent of disease in oncological patients and their respective response to various anti-neoplastic treatments, since FDG uptake has been correlated with disease activity. Assessment of aortic inflammation in cancer patients has been poorly studied so far. Accordingly, in oncological patients, it has been shown changes in myocardial metabolism and that cardiomyocytes have a similar behavior to cancer cells. Therefore, if it is possible to recognize these changes in cardiac metabolism early before they are expressed in mechanical dysfunction of the heart muscle, they could be a particularly sensitive indicator of the early onset of cardiotoxicity.

Sarcomas are a rare group of heterogeneous tumors originating from the mesenchyme. The literature shows several indications that inflammation is associated with the genesis of sarcomas as through this process the transcription factors HIF-1, NF-Kb and STAT-3 are activated. Based on the knowledge so far, treatments targeting points of these inflammatory pathways are being tested in order to treat sarcomas. The effect of sarcomas on arterial inflammation and arterial stiffness as well as the possible effects of sarcoma treatment on them has not been studied to date.

The purpose of this Dissertation is to study the impact of various antineoplastic agents on the change in FDG radiopharmaceutical uptake in the aortic wall in patients with histologically confirmed sarcoma as well as the study of the change in functional, mechanical and anatomical characteristics of individual structures of the cardiovascular system. Therefore, the hypothesis of the Thesis is that chemotherapy in patients with sarcoma will have a positive effect on aortic inflammation with a reduction in radiopharmaceutical uptake from the aortic wall compared to the examination before treatment, while it is expected that in patients with cardiotoxicity we will observe an increase in myocardial metabolism.