

Școala doctorală în domeniul Științe medicale

Cu titlu de manuscris

CZU: 616.12-008-02:615.277.3:616-006.441(043.2)

BURSACOVSKI Daniela

**MODIFICĂRI CARDIOVASCULARE INDUSE DE TRATAMENTUL ANTITUMORAL ÎN
LIMFOAMELE NON-HODGKIN**

321.03 – CARDIOLOGIE

Teza de doctor în științe medicale

Chișinău, 2025

Teza a fost elaborată în cadrul Departamentului Medicină Internă, Disciplina de Cardiologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova a Consorțiului fondator al Școlii doctorale în domeniul Științe medicale

Conducător

Revenco Valeriu,
Dr. hab. șt. med., profesor universitar



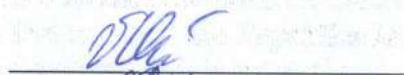
Conducător științific, cotutelă

Robu Maria,
Dr. șt. med., conferențiar universitar



Membrii comisiei de îndrumare:

Ochișor Viorica
Dr. șt. med., conferențiar universitar
Cabac-Pogorevici Irina
Dr. șt. med., conferențiar universitar
Mihalache Georgeta
Dr. șt. med., conferențiar universitar





Susținerea va avea loc la 10 septembrie 2025, ora 14:00, în incinta USMF „Nicolae Testemițanu”, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, biroul 205, în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat, aprobată prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului din 04.07.2025 (proces verbal nr.63).

Componența Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:

Președinte:

Grib Livi
Dr. hab. șt. med., profesor universitar



Membrii:

Revenco Valeriu
Dr. hab. șt. med., profesor universitar



Robu Maria
Dr. șt. med., conferențiar universitar



Grosu Aurel
Dr. hab. șt. med., profesor universitar



Ochișor Viorica
Dr. șt. med., conferențiar universitar



Golub Aliona
Dr. șt. med.



Autor:

Bursacovschi Daniela



© Bursacovschi Daniela, 2025

CUPRINS

CUPRINS	3
LISTA ABREVIERILOR.....	5
LISTA FIGURILOR.....	8
LISTA TABELELOR	10
INTRODUCERE	11
1. ABORDĂRI MODERNE ÎN DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL LIMFOAMELOR NON-HODGKIN: IMPACTUL ȘI CONTROLUL TOXICITĂȚII CARDIACE	16
1.1. Diagnostic și clasificare în LNH: incidență, prevalență și diferențiere.....	16
1.2. Principalele grupe medicamentoase folosite în tratamentul LNH și mecanismele posibile de inducere a cardiotoxicității	19
1.3. Factori de risc pentru cardiotoxicitate în LNH: factori individuali, factori legați de tratament, efecte cumulative ale terapiei și interacțiunea dintre medicamente	24
1.4. Spectrul de complicații cardiovasculare induse de tratamentul LNH.....	27
1.5. Tehnici de identificare și monitorizare a efectelor adverse ale terapiei antitumorale.....	34
2. MATERIALUL ȘI METODELE DE CERCETARE.....	42
2.1. Caracteristica generală a studiului: mărimea eșantionului, designul studiului	42
2.2. Metode de investigare utilizate în studiu.....	46
2.3. Metode de analiză statistică.....	55
3. CARACTERISTICA GENERALĂ A LOTULUI DE STUDIU ȘI DINAMICA PARAMETRILOR SEROLOGICI ÎN RAPORT CU TRATAMENTUL LNH	57

3.1.1. Caracteristica demografică, comorbiditățile și particularitățile tratamentului pacienților cu LNH.....	57
3.2.Dinamica parametrilor serologici, impactul tratamentului antitumoral	62
4. EFECTE ADVERSE ALE TERAPIEI ANTITUMORALE ÎN TRATAMENTUL LNH... 66	
4.1. Impactul tratamentului antitumoral asupra dereglărilor de ritm și a tensiunii arteriale: incidență și corelații clinice	66
4.1.1. Analiza dinamicii dereglărilor de ritm și a variațiilor tensiunii arteriale pe parcursul tratamentului antitumoral.....	66
4.1.2. Impactul specificului tratamentului LNH asupra dereglărilor de ritm și a variațiilor tensiunii arteriale.....	70
4.2. Dinamica capacității cardiopulmonare și corelația cu funcția ventriculară stângă.....	77
4.3. Analiza multidimensională a factorilor asociați cu disfuncția cardiacă legată de terapia antitumorală la pacienții cu LNH	83
4.3.1. Caracteristicile clinice și demografice ale pacienților cu disfuncție cardiacă indusă de terapia antitumorală: factori de risc și profil tumoral specific	83
4.3.2. Analiza specificului ecocardiografic, monitorizării Holter ECG 24h, MATA, CPET la pacienții cu CTRCD.....	92
4.4. Model multimodal de predicție a disfuncției cardiace legate de terapia antitumorală la 6 luni, în limfoamele non-Hodgkin.....	102
SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE	108
CONCLUZII GENERALE.....	116
RECOMANDĂRI PRACTICE	117
BIBLIOGRAFIE	118
ANEXE	138

LISTA ABREVIERILOR

AD – atriul drept

AIQ – variația intercuartilică

AS – atriul stâng

ATP – adenzin trifosfat

AUC – aria de sub curbă

BACOP – Bleomicină, Adriamicină (Doxorubicină), Ciclofosamidă, Vincristină, Prednisolon

BPOC – bronhopneumopatie cronică obstructivă

CAMP – Ciclofosamidă, Adriamicină (Doxorubicină), Metotrexat, Prednisolon

CAP – Ciclofosamidă, Adriamicină (Doxorubicină), Prednisolon

CD 20 – antigenul CD 20 de pe membrana limfocitelor B

CHOEP – Ciclofosamidă, Doxorubicină, Vincristină, Etoposid, Prednisolon

CHOP – Ciclofosamidă, Doxorubicină, Vincristină, Prednisolon

COP – Ciclofosamidă, Vincristină, Prednisolon

CPET – test de efort cardiopulmonar

CTRCD – disfuncția cardiacă legată de terapia antitumorală

DL BCL – limfom difuz cu celule B mari

DOX – doxorubicină

DS – deviația standard

DTDVS – diametrul telediastolic al ventriculului stâng

DTSVS – diametrul telesistolic al ventriculului stâng

eGFR – rata de filtrare glomerulară

eNOS – sintaza endotelială a oxidului nitric

EOV – ventilație oscilatorie

ESC – Societatea Europeană de Cardiologie

FAC VD – variația fracțională a ariei ventriculului drept

FEVS – fracția de ejeție a ventriculului stâng

GCS – deformare circumferențiară globală

GLS – deformare longitudinală globală

GRPPVS – grosimea relativă a peretelui posterior a ventriculului stâng

HFA-ICOS – Asociația de Insuficiență Cardiacă și Societatea Internațională de Cardio-Oncologie

HR – raport de hazard

HRR – recuperarea frecvenței cardiace

IC – insuficiența cardiacă

IÎ – interval de încredere

IL-6 – interleukina 6

IMC – indicele de masă corporală

IMMVS – indicele de masă miocardică a ventriculului stâng

iNOS – sintaza inductibilă a oxidului nitric

LC3-II – marker de autofagie LC3-II

LNH – limfoame non-Hodgkin

MATA – monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale

MCL - limfoame cu celule din mantaua ganglionară

MHD – doza medie de radiație primită de cord

MMVS – masa miocardului ventriculului stâng

NADPH – Nicotinamid Adenin Dinucleotid Fosfat

NK – celule killer natural

NOS – nespecificat altfel

OR – raport de șanse

PPVS – peretele posterior al ventriculului stâng

PSAP – presiunea sistolică a arterei pulmonare

QTc – interval QT corectat

R-CHOP – Rituximab, Ciclofosamidă, Doxorubicină, Vincristină, Prednisolon

R-COP – Rituximab, Ciclofosamidă, Vincristină, Prednisolon

R-CVLP – Rituximab, Ciclofosamidă, Vincristină, Clorambucil, Prednisolon

R-LVPP – Rituximab, Clorambucil, Vincristină, Procarbazină, Prednisolon

ROS – specii reactive de oxigen

S'VD – viteza sistolică a inelului tricuspidian

SC – suprafața corporală

SC – suprafața corporală

SIV – septul interventricular

SQ-DOX – Semiquinona doxorubicinei

TA – tensiunea arterială

TAD – tensiunea arterială diastolică

TAPSE – excursia sistolică a planului inelului tricuspidei

TAS – tensiunea arterială sistolică

TCV-ATO – toxicitatea cardiovasculară asociată terapiei antitumorale

TNF α - factorul de necroză tumorală α

VD – ventriculul drept

VE – volumul total de aer expirat pe minut

VE/VCO $_2$ - panta ventilației în raport cu producția de dioxid de carbon

VEGF – factor de creștere endotelial vascular

VO $_2$ – volum de oxigen

VO $_2$ de vârf - consumul maxim de oxigen atins în timpul efortului

VO $_2$ pulse – volum de oxigen raportat la suprafața corporală

VO $_2$ /WR – raportul dintre consumul de oxigen și puterea dezvoltată

VCO $_2$ - volumul de dioxid de carbon eliminat

VS – ventriculul stâng

SHAP – Explicații aditive bazate pe valorile Shapley

WHO-HAEM5 - clasificarea OMS a tumorilor hematologice, ediția a 5-a

WR – efortul efectuat

LISTA FIGURILOR

Figura 1. Mecanismul mitocondrial al cardiotoxicității induse de antracicline	21
Figura 2. Evaluarea integrată a variabilelor testului cardiopulmonar pentru stratificarea riscului în insuficiența cardiacă.....	38
Figura 3. Estimarea volumului eşantionului (G*Power 3.1.9.4 output)	44
Figura 4. Design-ul cercetării	45
Figura 5. Distribuția scorului de risc HFA-ICOS conform grupelor Charlson.....	59
Figura 6. Evoluția nivelului Troponinei I către vizita a 3-a.....	63
Figura 7. Evoluția nivelului NT-proBNP către vizita a 3-a.....	63
Figura 8. Influența dozei totale de doxorubicină și ciclofosamidă asupra creșterii biomarkerilor cardiaci la 6 luni de terapie.....	64
Figura 9. Dinamica tensiunii arteriale medii la vizita 1 și 3	67
Figura 10. Dinamica episoadelor de tahicardii supraventriculare la vizita 1 și 3.....	68
Figura 11. Dinamica intervalului QTc ($450 \text{ ms} \leq \text{QTc} \leq 480 \text{ ms}$ pentru bărbați și $460 \text{ ms} \leq \text{QTc} \leq 480 \text{ ms}$ pentru femei) la vizita 1 și 3.....	69
Figura 12. Corelațiile dintre doza de doxorubicină administrată și variabilele Holter ECG 24h și MATA în prima lună de tratament.....	70
Figura 13. Intervalul QTc mediu în funcție de administrarea ciclofosfamidei în prima lună....	71
Figura 14. Corelațiile dintre doza de doxorubicină administrată și variabilele Holter ECG 24h și MATA la a 6-a lună de tratament.....	73
Figura 15. Media intervalului PQ în funcție de administrarea dozelor mari de ciclofosamidă la a 6-a lună de tratament	74
Figura 16. Asocierea dintre administrarea ciclofosfamidei în doză mare și prezența intervalului $\text{QTc} \geq 480 \text{ ms}$ la a 6-a lună de tratament.....	75
Figura 17. Numărul extrasistolelor supraventriculare în funcție de administrarea dozelor mari de ciclofosamidă la a 6-a lună de tratament	75
Figura 18. Evoluția pacienților cu VO_2 de vârf $< 14 \text{ ml/kg/min}$ după 6 luni de tratament.....	78
Figura 19. Evoluția pacienților cu $\text{VE}/\text{VCO}_2 \geq 30$ după 6 luni de tratament.....	79
Figura 20. Corelațiile dintre parametrii cardiopulmonari inițiali și funcția ventriculului stâng la 6 luni de tratament	81
Figura 21. Repartizarea pacienților în funcție de gradul bolii cronice renale	85
Figura 22. Repartizarea pacienților în funcție de gradul hipertensiunii arteriale	85

Figura 23. Valoarea colesterolului total în loturile studiate.....	86
Figura 24. Repartizarea pacienților cu sindrom metabolic în loturile studiate	87
Figura 25. Repartizarea pacienților din loturile studiate în funcție de schema de tratament....	89
Figura 26. Repartizarea pacienților din loturile studiate în funcție de doza doxorubicinei.....	90
Figura 27. Doza de doxorubicină totală administrată în loturile studiate	90
Figura 28. Distribuția pacienților în funcție de grupul de risc HFA-ICOS.....	91
Figura 29. Valoare S' în loturile de studiu.....	93
Figura 30. Valoarea E/Vp în loturile de studiu	93
Figura 31. Valoarea raportului E/e' la pacienții din loturile de studiu.....	95
Figura 32. Timpul de ascensiune în artera pulmonară la pacienții din loturile de studiu.....	95
Figura 33. Valoarea SDNNi la pacienții din loturile de studiu	97
Figura 34. Distribuția coeficientului respirator ≥ 1.10 la pacienții din loturile de studiu	98
Figura 35. Efortul efectuat de pacienții din loturile de studiu	99
Figura 36. Distribuția pacienților cu VO_2 de vârf < 14 ml/kg/min în loturile analizate.....	99
Figura 37. Valoarea curbei eficienței consumului de oxigen în loturile de studiu	100
Figura 38. Evaluarea performanței modelului de predicție a CTRCD	103
Figura 39. Evaluarea eficienței modelului de predicție a CTRCD prin curba ROC	104
Figura 40. Evaluarea preciziei și sensibilității modelului de predicție a CTRCD	104
Figura 41. Contribuția variabilelor clinice în modelul de predicție a CTRCD	106
Figura 42. Relevanța variabilelor în modelul de predicție a CTRCD, valori medii SHAP	107

LISTA TABELELOR

Tabelul 1. Schemele principale de polichimioterapie utilizate în tratamentul LNH.....	20
Tabelul 2. Definiția internațională a disfuncției cardiace legată de terapia antitumorală	28
Tabelul 3. Aspecte pentru interpretarea testului de efort cardiopulmonar	53
Tabelul 4. Caracteristica generală și comorbiditățile în lotul de studiu.....	58
Tabelul 5. Tratamentul cardiovascular administrat.....	60
Tabelul 6. Caracteristica procesului patologic LNH la pacienții din studiu	61
Tabelul 7. Specificul tratamentului LNH la pacienții din studiu	62
Tabelul 8. Dinamica parametrilor de evaluare a schimbului de gaze metabolice la prima și a 3 vizită.....	77
Tabelul 9. Dinamica parametrilor de evaluare a performanței ventilatorii la prima și a 3-a vizită.....	78
Tabelul 10. Dinamica parametrilor cardiovasculari la prima și a 3-a vizită	80
Tabelul 11. Caracteristica generală și profilul clinic la pacienții cu și fără CTRCD	84
Tabelul 12. Datele Holter ECG pentru pacienții din grupurile de studiu în cadrul vizitei 1	96

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei abordate

Bolile cardiovasculare reprezintă una dintre principalele cauze de mortalitate în rândul pacienților diagnosticați cu diferite tipuri de malignități. Studiile recente sugerează faptul că cele mai accentuate dinamici ale riscului cardiovascular sunt observate în primul an de la stabilirea diagnosticului de proces tumoral [1]. Deși majoritatea pacienților cu maladie tumorală decedează din cauza bolii în sine, complicațiile cardiovasculare reprezintă a doua cauză de mortalitate [2]. Acest fenomen este descris și în cadrul derulării tratamentului limfoamelor non-Hodgkin (LNH). Totuși, înțelegerea și detectarea timpurie a complicațiilor cardiovasculare în terapia LNH rămâne o provocare nerezolvată [3].

Limfoamele non-Hodgkin sunt tumori maligne, care se dezvoltă din țesut limfoid și sunt caracterizate printr-o heterogenitate genetică, clinică, de tratament și prognostic. LNH au un spectru larg de evoluție clinică, care variază de la cele mai indolente la cele mai agresive forme ale bolii [4]. Aceste limfoame non-Hodgkin sunt unele dintre cele mai frecvente maladii hematologice maligne și constituie 3.1 – 4.3% din structura tuturor tumorilor maligne [5]. În Republica Moldova, diagnosticul de LNH, la majoritatea pacienților (87%), este stabilit în stadii avansate ale bolii [6]. Rata de supraviețuire, peste 5 ani după stabilirea diagnosticului, a înregistrat o creștere semnificativă, de la 46% în 1975 la 72.7% în perioada 2010-2016. Această îmbunătățire se atribuie introducerii și utilizării unor noi scheme și agenți chimioterapici în tratament [7]. În prezent, opțiunile terapeutice implică combinații complexe de imunoterapie, chimioterapie, radioterapie. Ca urmare a tratamentului, numeroși supraviețuitori ai proceselor tumorale prezintă un risc crescut de a dezvolta complicații cardiovasculare [8]. Înțelegerea diverselor efecte adverse cardiovasculare asociate terapiei LNH este esențială pentru prevenirea eficientă și gestionarea adecvată a acestora. Severitatea cardiotoxicității este influențată de o serie de factori, inclusiv de mecanismul de acțiune al medicației specifice utilizate, doza inițială și cumulativă, modul de administrare, existența factorilor de risc cardiovascular, predispoziția genetică și vârsta pacienților [9]. Efectele adverse ale terapiei antitumorale pot apărea fie imediat, în timpul tratamentului, fie în termen de luni sau chiar ani după finalizarea acestuia. Printre cele mai frecvente complicații cardiovasculare asociate tratamentului pentru LNH se numără disfuncția cardiacă legată de terapia antitumorală, care poate varia de la forme asimptomatice până la insuficiență cardiacă manifestă, hipertensiune arterială, tromboembolism venos, aritmii și afecțiuni ale pericardului [10].

Diagnosticul precoce al cardiotoxicității induse de tratamentele antitumorale este esențial pentru prevenirea complicațiilor cardiovasculare și asigurarea continuității terapiei specifice. Metodele de evaluare, precum ecocardiografia transtoracică, testul de efort cardiopulmonar (CPET), monitorizarea Holter ECG 24h și utilizarea biomarkerilor cardiaci, joacă un rol esențial în detectarea timpurie a efectelor adverse cardiovasculare.

Identificarea precoce a cardiotoxicității induse de tratamentele antitumorale este esențială pentru prevenirea complicațiilor cardiovasculare și optimizarea managementului pacienților cu maladii tumorale. Identificarea timpurie a disfuncțiilor cardiace permite efectuarea de intervenții terapeutice prompte, reducând riscul de insuficiență cardiacă și alte evenimente cardiovasculare severe. Ecocardiografia transtoracică este metoda de referință pentru evaluarea funcției ventriculare stângi, datorită disponibilității largi și cost-eficienței sale. Tehnici avansate, precum cea prin doppler tisular, speckle-tracking, permit detectarea modificărilor subtile ale funcției miocardice înainte ca acestea să devină evidente prin metode convenționale [11]. Testul de efort cardiopulmonar oferă o evaluare integrată a funcției cardiovasculare și respiratorii, însă rolul său pentru evaluarea cardiotoxicității nu este pe deplin elucidat. Parametrii VO_2 de vârf și panta ventilației în raport cu producția de dioxid de carbon (VE/VCO_2) sunt indicatori sensibili ai capacității funcționale și pot prezice riscul de insuficiență cardiacă [12]. În contextul cardiotoxicității induse de chimioterapie, monitorizarea Holter ECG 24h poate detecta modificări subtile ale ritmului cardiac și ale conducerii electrice, modificări care preced manifestările clinice evidente ale disfuncției cardiace. Analiza prin Holter ECG 24h este utilă în detectarea episoadelor de ischemie miocardică silențioasă și a aritmiilor asimptomatice. Această metodă contribuie la stratificarea riscului și la personalizarea planului de tratament pentru fiecare pacient [13]. Cu toate acestea, relația directă dintre modificările ritmului cardiac, detectate prin Holter ECG 24h și dezvoltarea insuficienței cardiace sau a altor complicații cardiovasculare, necesită studii suplimentare. Analiza biomarkerilor cardiaci, precum troponina și peptidele natriuretice, poate oferi informații valoroase despre leziunile miocardice subclinice. Nivelurile crescute ale acestor biomarkeri pot indica afectarea cardiacă înainte de apariția simptomelor clinice [14].

Deși nu există încă un protocol standardizat, care să includă toate aceste modalități de monitorizare, implementarea unui astfel de instrument integrat de monitorizare, care prevede evaluări ecocardiografice periodice, testul de efort cardiopulmonar, monitorizarea Holter ECG 24h și analiza biomarkerilor cardiaci, ar putea deveni o practică standard pentru pacienții supuși terapiei antitumorale cu potențial cardiotoxic. Această abordare multidisciplinară deține un potențial de a

facilita detectarea timpurie a cardiotoxicității, permițând intervenții rapide și ajustarea tratamentului în timp real. În acest fel, putem contribui la reducerea semnificativă a riscurilor cardiovasculare și la îmbunătățirea prognosticului pe termen lung al pacienților cu maladii tumorale.

În Republica Moldova, sunt puține studii care ar fi evaluat statutul cardiovascular la pacienții supuși tratamentului antitumoral în LNH. De asemenea, la nivelul Republicii Moldova, sunt insuficiente datele despre incidența și spectrul de reacții adverse cardiovasculare posibile, ce pot să apară pe parcursul desfășurării tratamentului specific hematologic. La moment, nu sunt înregistrate protocoale naționale personalizate de monitorizare cardiovasculară pentru pacienții cu LNH. Pe de alta parte, un astfel de studiu ar determina crearea unor programe specializate de cardio-oncologie în Republica Moldova. Programele specializate ar încuraja colaborarea dintre hematologi și cardiologi pentru a asigura o abordare interdisciplinară în gestionarea acestor pacienți.

Scopul studiului:

Identificarea modificărilor parametrilor cardiovasculari și aprecierea rolului acestora pentru diagnosticarea precoce a complicațiilor asociate tratamentului antitumoral la pacienții cu limfoame non-Hodgkin.

Obiectivele studiului:

1. Estimarea incidenței și severității dereglărilor de ritm și a hipertensiunii arteriale, induse de tratamentul antitumoral, precum și aprecierea corelației acestora cu specificul tratamentului antitumoral, la pacienții cu limfoame non-Hodgkin.
2. Elucidarea importanței testului de efort cardiopulmonar în evaluarea complicațiilor cardiovasculare la pacienții cu limfoame non-Hodgkin aflați sub tratament antitumoral.
3. Evidențierea corelației dintre modificările funcției cardiace și a capacității cardiopulmonare în timpul tratamentului antitumoral la pacienții cu limfoame non-Hodgkin.
4. Definirea factorilor de risc și a profilului cardiovascular asociat cu disfuncția cardiacă legată de terapia antitumorală la pacienții cu limfoame non-Hodgkin.
5. Elaborarea unui model de predicție a disfuncției cardiace induse de tratamentul antitumoral la pacienții cu limfoame non-Hodgkin, prin analiza relației dintre modificările parametrilor paraclinici, specificul tratamentului antineoplazic, precum și factorii de risc cardiovascular și demografici.

Studiul dat a respectat Declarația de la Helsinki a Asociației Medicale Mondiale din 1975, revizuită în 1983, și a fost aprobat de Comitetul de Etică a Cercetării al USMF „N. Testemițanu”, fiind examinat la ședința din 28 decembrie 2021 cu emiterea avizului favorabil cu numărul 8.

Noutatea științifică a prezentei cercetării:

- 1) au fost identificați factorii de risc cardiovascular și cei derivați din profilul hematologic asociați cu apariția disfuncției cardiace legate de terapia antitumorală;
- 2) s-a demonstrat relația dintre tratamentul LNH și creșterea valorilor tensiunii arteriale, precum și în raport cu incidența crescută a aritmiilor cardiace;
- 3) s-a identificat specificul tratamentului antitumoral asociat cu evenimentele aritmice în cadrul terapiei LNH;
- 4) au fost elucidați parametri cardiopulmonari cu valoare predictivă pentru instalarea disfuncției cardiace legate de terapia antitumorală;
- 5) a fost dezvoltat un model de predicție a disfuncției cardiace asociate terapiei antitumorale, înainte de începerea tratamentului antitumoral la pacienții cu LNH.

Problema științifică importantă soluționată:

Prin această cercetare, a fost soluționată problema depistării precoce a disfuncției cardiace legate de terapia antitumorală la pacienții cu limfoame non-Hodgkin prin identificarea unor markeri clinici, ecocardiografici, serologici și cardiopulmonari cu valoare predictivă. Studiul a stabilit incidența crescută a evenimentelor aritmice, precum și creșterea tensiunii arteriale, demonstrând impactul tratamentului antitumoral asupra acestui tip de reacții adverse. În plus, a fost elaborat un model predictiv capabil să identifice pacienții cu risc de cardiotoxicitate, oferind oportunitatea unor intervenții preventive și a unui management hematologic terapeutic optimizat.

Importanța teoretică a cercetării:

Studiul realizat a rezolvat problema depistării precoce a disfuncției cardiace induse de terapia antitumorală la pacienții cu limfoame non-Hodgkin, identificând markeri predictivi și elaborând un model de predicție a cardiotoxicității, demonstrând impactul tratamentului asupra aritmiilor și tensiunii arteriale și oferind oportunități de intervenție preventivă și management optimizat.

Valoarea aplicativă a lucrării:

În baza rezultatelor obținute, se va propune dezvoltarea unor recomandări de integrare a monitorizării Holter ECG 24h, monitorizare ambulatorie automată a tensiunii arteriale, a testului cardiopulmonar de efort și ecocardiografiei seriate. Cercetarea sugerează un protocol multidisciplinar de supraveghere, care facilitează detectarea timpurie a aritmiilor și a disfuncției ventriculare

subclinice, optimizarea tratamentului pentru reducerea riscului cardiovascular și ajustarea dozelor terapiei antitumorale în funcție de parametrii cardiaci individuali. Implementarea modelului de predicție a disfuncției cardiace ar putea reduce morbiditatea și mortalitatea asociate terapiei antitumorale, contribuind astfel la îmbunătățirea prognosticului și a calității vieții pacienților.

Aprobarea rezultatelor obținute a fost efectuată în corespundere cu etapele fundamentale ale studiului. Principalele rezultate au fost prezentate, discutate și aprobate la ședințele Departamentului Medicină Internă, Disciplina Cardiologie a IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Seminarul Științific de Profil, precum și în cadrul:

- **Conferințelor naționale:**

Conferința Științifică Anuală a USMF „Nicolae Testemițanu” (2021, 2022, 2023, Chișinău, Moldova).

Ediția a VIII-a a Simpozionului National de Cardiologie (2022, Chișinău Moldova).

- **Conferințelor internaționale:** The 8th International Medical Congress for Students and young Doctors MedEspera (2020, Chișinău, Moldova). The VI International Black Sea Coastline Countries Scientific Research Symposium (2021, Giresun, Turcia). ESC Heart Failure Congress and World Congress on Acute Heart Failure (2022, Madrid, Spania). Congresul al 61-lea Național de Cardiologie (2022, Sinaia, Romania). ESC Heart Failure Congress and World Congress on Acute Heart Failure (2023, Praga, Cehia). The 37th Balkan Medical Week. The 8th congress on urology, dialysis and kidney transplanta from the Republic of Moldova „New Horizons in Urology” (2023, Chișinău, Moldova). ESC Heart Failure Congress and World Congress on Acute Heart Failure (2024, Lisabona, Portugalia). HFA Winter Research Meeting on Translational Heart Failure Research (2025, Viena, Austria), EUROINVENT 2025 17th Edition (Iași, România), ESC Heart Failure Congress and World Congress on Acute Heart Failure (2025, Belgrad, Serbia).

Cuvinte-cheie: insuficiența cardiacă, cardiotoxicitate, disfuncție cardiacă legată de terapia antitumorală, limfoame non-Hodgkin.

Publicații la tema tezei: Rezultatele științifice la tema tezei sunt expuse în 20 publicații, dintre care: un articol cu factor de impact 38.1; un articol cu factor de 16.9; un articol cu factor de impact 3.0; trei articole indexate SCOPUS; 5 articole în reviste naționale categoria B; 9 teze la foruri naționale și internaționale, precum și 3 brevete de inovație; 4 certificate de drept de autor și 3 acte de implementare instituționale; 8 comunicări orale la conferințele științifice naționale și internaționale; 5 postere la conferințe științifice internaționale și un poster la o conferință națională.

1. ABORDĂRI MODERNE ÎN DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL LIMFOAMELOR NON-HODGKIN: IMPACTUL ȘI CONTROLUL TOXICITĂȚII CARDIACE

1.1. Diagnostic și clasificare în LNH: incidență, prevalență și diferențiere

Limfoamele non-Hodgkin (LNH) sunt neoplasme ale țesutului limfoid, care provin din limfocitele mature B sau T și din precursorii lor cu predominarea LNH de origine B-celulară. LNH reprezintă cele mai frecvente hemopatii maligne la adulți. În ultimii ani, se constată o creștere a morbidității LNH atât în întreaga lume, cât și în Republica Moldova. LNH apar fie din celulele B, celulele T, fie din celulele naturale killer din cauza translocării sau a mutației/deleției cromozomiale. Proto-oncogenele sunt activate prin translocarea cromozomială, iar genele supresoare tumorale sunt inactivate prin deleția sau mutația cromozomială. Translocarea t [14;18] este cea mai frecventă anomalie cromozomială în LNH [15].

Dobândirea de noi cunoștințe teoretice legate de particularitățile clinico-biologice, imunohistochimice, precum și de căile moleculare de transformare a tumorii, au fost aplicate în cele mai recente clasificări ale Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) pentru tumorile țesutului hematopoietic și limfoid (2016, 2022) prin extinderea numărului de entități nosologice incluse [16]. Cea mai recentă clasificare a LNH, conform ediției a cincea a clasificării OMS (WHO-HAEM5), recunoaște subtipurile principale de limfoame în funcție de trăsături histopatologice, imunofenotipice și genetice. Această clasificare permite o planificare mai detaliată a tratamentului, având în vedere caracteristicile moleculare și genetice unice fiecărui subtip.

LNH pot fi clasificate ca indolente sau agresive în baza evoluției lor clinice. De exemplu, limfoamele cu celule B indolente, pot avea o evoluție clinică lentă cu simptomatică redusă pentru o perioadă lungă de timp. Uneori, fără terapie specifică aplicată pe o perioadă de timp, dar și odată cu avansarea procesului tumoral, tratamentul limfoamelor necesită o administrare regulată a medicamentelor citostatice [17]. Pe de altă parte, limfoamele agresive cu celule B reprezintă tumori care pot implica neoplasme limfoide precursorale, precum și diverse limfoame B mature, ca limfoamele difuze cu celule B mari, limfomul Burkitt etc. Aceste tipuri ale LNH au o evoluție agresivă, frecvent cu implicare extranodală, și necesită un tratament imediat și mai intensiv [18]. LNH se pot dezvolta la orice vârstă, însă morbiditatea crește odată cu vârsta, cu o incidență maximă între 45 și 65 de ani, afectând astfel populația adultă aptă de muncă. Debutul NHL poate avea loc în orice organ și țesut. În articole publicate cu referire la populația Republicii Moldova se raportează faptul că indiferent de tipul LNH, formele indolente debutează cel mai adesea la nivelul ganglionilor limfatici (48.5%), în special a celor periferici (78.8%). De regulă, cel mai frecvent este afectată splina (35.3%),

în timp ce debutul în alte organe și țesuturi are loc mai rar [19]. În alt studiu s-a raportat că, la persoanele cu vârsta între 51 și 60 de ani, localizare primară la nivelul tractului gastro-intestinal (34.5%) a prevalat asupra altor localizări [20]. În cazul debutului în tractului gastro-intestinal, cel mai frecvent este vizat stomacul (80.6%). Afectarea primară a intestinului subțire a fost mai rar întâlnită (10.8%), urmată de colon (7.5%), iar debutul în esofag a avut loc doar în cazuri foarte rare (1.1%) [21]. Potrivit unei alte analize, în cazul LNH mediastinale, formele agresive sunt cele mai frecvente, reprezentând 81.1% din cazuri. La pacienții cu vârsta cuprinsă între 19 și 39 de ani, toate cazurile diagnosticate (100%) au fost variante agresive. De asemenea, aceste forme au predominat și în rândul persoanelor cu vârsta între 40 și 59 de ani (70.8%). Variantele indolente ale LNH au fost rare în mediastin (18.9%) și au fost identificate doar la pacienții cu vârsta de peste 40 de ani [22].

Tabloul clinic al LNH este în funcție de localizarea focarului primar, gradul de răspândire a procesului tumoral și tipul morfologic. Pentru determinarea gradului de răspândire a procesului tumoral se utilizează Clasificarea Clinică Internațională, adoptată în Ann-Arbor, SUA 1971, cu modificări Costswolds 2014 (1971, Ann-Arbor (SUA):

- Stadiul I – Afectarea unei singure regiuni ganglionare (I) sau a unui singur organ extralimfatic (IE).
- Stadiul II – Afectarea a două sau mai multor regiuni ganglionare de aceeași parte a diafragmului (II) sau afectarea unui organ extralimfatic și a unei sau mai multor regiuni ganglionare de aceeași parte a diafragmei (IIE).
- Stadiul III – Afectarea a două sau a mai multor zone de ganglioni limfatici pe ambele părți ale diafragmului. Aceasta poate fi divizat în stadiul III-1 și III-2: stadiul III-1 este utilizat pentru pacienții cu afectarea splinei sau a ganglionilor hilari, celiaci sau portali, splenici; III-2 este utilizat pentru pacienții cu afectarea ganglionilor para-aortali, iliaci, mezenteriali.
- Stadiul IV – Afectarea difuză sau diseminată a unui ori a mai multor organe extralimfatice sau țesuturi cu sau fără afectarea ganglionilor limfatici.

Toate stadiile sunt subclasificate:

- S - Afectare splenică.
- E - Afectare extranodală izolată sau afectare extranodală prin continuitate de la o arie ganglionară afectată.
- X - Masă tumorală voluminoasă: masă mediastinală 1/3 din diametrul toracic sau masă tumorală cu diametrul maxim 10 cm.

Fiecare stadiu clinic este subîmpărțit în funcție de prezența sau absența simptomelor de intoxicare generală în A (fără simptome de intoxicare generală) și B (cu simptome de intoxicare generală): febră mai înaltă de 38°C, transpirație nocturnă pronunțată, pierdere ponderală de 10% și mai mult în ultimele 6 luni – este suficientă prezența unuia din aceste semne [16].

Incidența și prevalența limfoamelor non-Hodgkin. Limfoamele non-Hodgkin reprezintă un spectru larg de boli, care variază de la cele mai indolente la cele mai agresive malignități. Acestea provin din limfocite, care se află în diferite stadii de dezvoltare, iar caracteristicile subtipului specific de limfoame reflectă caracteristicile celulei din care au provenit [4]. Incidența LNH a crescut constant în ultimele decenii. În 2020, au existat aproximativ 545.000 de cazuri noi și 260.000 de decese din cauza LNH la nivel global. Ratele de incidență specifice vârstei au variat drastic în diferite zone ale lumii, de cel puțin 10 ori la ambele sexe, cea mai pronunțată tendință de creștere fiind atestată în Australia și Noua Zeelandă. În schimb, țările din Africa de Nord s-au confruntat cu o povară de mortalitate mai semnificativă (rata standardizată de vârstă, 3.7 la 100.000) decât țările foarte dezvoltate. În ultimele decenii, ritmul de creștere a incidenței și mortalității s-a accelerat, cu cea mai mare modificarea procentuală medie anuală de 4.9 (95% CI: 3.6-6.2) și, respectiv, 6.8 (95% CI: 4.3-9.2) la populația în vârstă. Luând în considerare factorii de risc, obezitatea a fost corelată pozitiv cu ratele de incidență standardizate în funcție de vârstă ($p < 0.001$). În ceea ce privește schimbările demografice, se estimează că incidența LNH va crește la aproximativ 778.000 de cazuri până în 2040 [23]. Incidența și prevalența LNH în Republica Moldova sunt inferioare indicatorilor respectivi înregistrați în țările Americii de Nord, Europei Occidentale, Israel, fiind totodată transcendente în raport cu țările Africii, Asiei Mijlocii și de Sud. În anii 2016, 2017, 2018, 2019 și 2020 incidența LNH de novo internați în IMSP Institutul Oncologic a fost corespunzător 5.9, 6.7, 5.1, 6.8 și 5.1, depășind indicele respectiv în limfoamele Hodgkin. În structura morbidității prin hemopatii maligne, LNH a predominat (33.58%) asupra limfomului Hodgkin (10.26%) [24].

În Republica Moldova, diagnosticul limfoamelor non-Hodgkin este stabilit în stadii avansate ale bolii la majoritatea pacienților (87%). Principalele cauze ale diagnosticării întârziate au fost asociate, în mare parte, cu o abordare necorespunzătoare în evaluarea limfadenopatiilor și cu lipsa unei vigilențe antitumorale adecvate în timpul examinării pacienților cu afecțiuni ale ganglionilor limfatici [6].

1.2. Principalele grupe medicamentoase folosite în tratamentul LNH și mecanismele posibile de inducere a cardiotoxicității

Tratamentul LNH este adaptat fiecărui pacient, luând în considerare stadiul bolii, tipul morfologic al limfoamelor și locul de origine al tumorii. Strategia terapeutică variază de la supraveghere clinică activă în cazurile de limfoame indolente sau asimptomatice, până la intervenții agresive, incluzând chimioterapie intensivă, imunoterapie, și, în situații severe sau recidivante, transplant de celule stem pentru a maximiza șansele de remisiune și recuperare [25].

Potrivit Protocolului Clinic Național din Republica Moldova, pentru *LNH indolente în stadiile I și II* se aplică, de obicei, tratament cu 3 cicluri de polichimioterapie, conform schemelor: R-COP, R-CVLP, R-LVPP, R-CHOP, ulterior radioterapie. Aceste regimuri de chimioterapie sunt alese în funcție de particularitățile fiecărui caz, ținând cont de răspunsul pacientului și de caracteristicile tumorii. În stadiile *III și IV* ale LNH indolente se indică un tratament inițial mai puțin agresiv decât pentru formele agresive de LNH. În unele cazuri se poate efectua doar monoterapie cu anticorpi monoclonali anti-CD20, precum rituximab, care reprezintă o opțiune terapeutică importantă pentru pacienții cu forme mai puțin agresive ale bolii. Pacienților cu formațiuni tumorale masive se recomandă polichimioterapie după schemele R-COP, R-LVPP, R-CVLP. În cazurile cu semne clinice nefavorabile sau cu evoluție rapidă, regimul R-CHOP poate fi indicat, fiind un tratament mai intens, adesea utilizat în limfoamele non-Hodgkin agresive. Numărul total de cicluri de tratament poate varia între 6 și 12, în funcție de răspunsul terapeutic, cu o evaluare periodică a eficacității regimurilor de tratament aplicate. Acest regim se adaptează în funcție de evoluția bolii și de răspunsul pacientului, având în vedere că un răspuns favorabil poate duce la reducerea numărului de cicluri administrate. În tratamentul LNH indolent, se folosesc și anticorpi monoclonali, care țintesc clusterule de diferențiere specifice limfoamelor B, determinând apoptoza directă a celulelor tumorale. Un exemplu de astfel de anticorp monoclonal anti-CD20 este rituximab, care se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă în monoterapie sau în asociere cu polichimioterapie.

Pentru *formele agresive de LNH din stadiile I și II*, schema de chimioterapie recomandată este R-CHOP, care este considerată „standardul de aur” în tratamentul acestor tipuri de limfoame. În cazuri refractare, schema CHOP poate fi înlocuită prin schemele: CAMP, CHOEP, CAP, BACOP, COP etc. În perioada de leucemizare a limfoamelor non-Hodgkin agresive, tratamentul se aliniază principiilor utilizate în tratamentul leucemiilor acute, fiind mai agresiv și mai intensiv [16,26]. Este important de menționat că medicația administrată în tratamentele pentru LNH poate avea efecte adverse semnificative asupra sistemului cardiovascular, un aspect care impune o selecție atentă și

personalizată a tratamentului, mai ales în cazul pacienților cu comorbidități cardiovasculare preexistente. Alegerea regimului terapeutic optim necesită o înțelegere aprofundată a interacțiunilor medicamentoase și a impactului acestora asupra funcției cardiace [27]. Schemele principale utilizate în tratamentul LNH și dozele preparatelor sunt expuse în tabelul 1.

Tabelul 1. Schemele principale de polichimioterapie utilizate în tratamentul LNH

Schema, durata, periodicitatea ciclului	Denumirea preparatului	Doza și metoda de administrare	Zilele de administrare
R-COP 5 zile, 21-28 zile	Rituximabum	375 mg/m ² i.v., perf. sau s.c.	0 sau 1
	Cyclophosphamidum	400 mg/m ² i.v.	1-5
	Vincristinum	1,4 mg/m ² i.v.	1
	Prednisolonum	60 mg/m ² p.o	1-5
R-CHOP 5 zile, 21-28 zile	Rituximabum	375 mg/m ² i.v., perf. sau s.c.	0 sau 1
	Cyclophosphamidum	750 mg/m ² i.v., perf.	1
	Doxorubicinum	50 mg/m ² i.v.	1
	Vincristinum	1,4 mg/m ² i.v.	1
	Prednisolonum	60 mg/m ² p.o	1-5
R-CHOEP 5 zile, 28 zile	Rituximabum	375 mg/m ² i.v., perf. sau s.c.	0 sau 1
	Cyclophosphamidum	750 mg/m ² i.v.	1
	Doxorubicinum	50 mg/m ² i.v.	1
	Vincristinum	1,4 mg/m ² i.v.	1
	Etoposidum	100 mg/m ² i.v.	1-3
	Prednisolonum	60 mg/m ² p.o	1-5
BACOP 5 zile, 21-28 zile	Bleomicină	10 mg/m ² i.v.	1,5
	Doxorubicinum	50 mg/m ² i.v.	1
	Cyclophosphamidum	750 mg/m ² i.v.	1
	Vincristinum	1,4 mg/m ² i.v.	1
	Prednisolonum	60 mg/m ² p.o	1-5
COAP 5 zile, 21 zile	Cyclophosphamidum	40 mg/m ² i.v.	1
	Cytarabinum	50 mg/m ² i.v.	2-5
	Vincristinum	1,4 mg/m ² i.v.	1
	Prednisolonum	1 mg/kg p.o	1-5

Antraciclinele, cum sunt doxorubicina și daunorubicina, reprezintă opțiuni terapeutice principale în tratamentul hemopatiilor maligne, sarcoamelor de țesut moale și altor tumori solide. Cu toate acestea, utilizarea lor este limitată de toxicitatea cardiacă, care crește în funcție de doza totală administrată ce se acumulează în timp [28]. Tratamentul cu antracicline poate provoca cardiotoxicitate, care se manifestă în trei etape: acută, precoce și cronică. Efectele acute, precum aritmiile supraventriculare, disfuncția temporară a ventriculului stâng și modificările ECG, apar imediat după administrare și se pot remite după întreruperea tratamentului. Cu toate acestea, disfuncția

cardiacă ireversibilă poate apărea în primele 12 luni de la terminarea terapiei sau chiar la câțiva ani distanță (media de apariție fiind de 7 ani). Această disfuncție poate evolua în insuficiență cardiacă, reducând semnificativ calitatea vieții pacienților supraviețuitori de tumori maligne [29]. Deși mecanismul molecular al cardiotoxicității provocate de antraciclina este multifactorial, dovezile recente susțin ideea că mitocondriile cardiace sunt printre țintele principale ale antraciclinelor [30]. Mecanismul cel mai larg acceptat (figura 1) pentru cardiotoxicitatea indusă de antraciclina este capacitatea acestor medicamente de a genera specii reactive de oxigen (ROS) în exces.

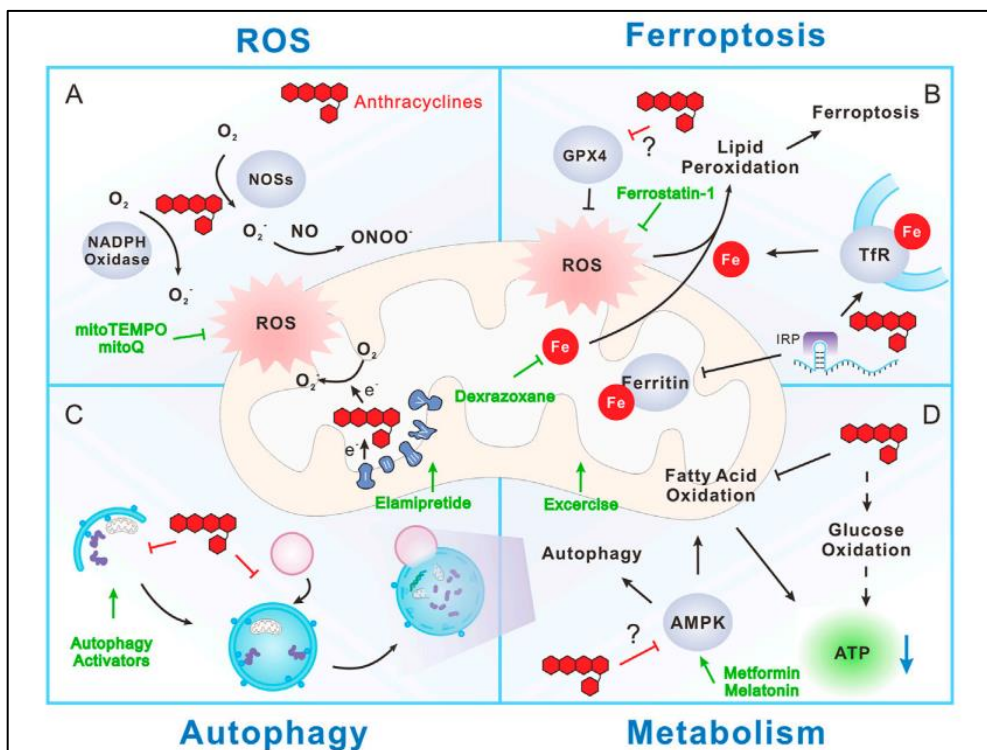


Figura 1. **Mecanismul mitocondrial al cardiotoxicității induse de antraciclina** [30]

Notă: (A) Producția de ROS. (B) Perturbarea metabolismului fierului. (C) Autofagia și mitofagia. (D) Reprogramarea energetică. Strategiile de protecție (marcate cu verde) includ utilizarea antioxidantilor mitocondriali, chelatorilor de fier, inhibitorilor de ferroptoză și activatorilor de autofagie și AMPK. ROS – specii reactive de oxigen, NOS – sinteza de oxid nitric, NO – oxid nitric, ONOO – peroxinitrit, NADPH - nicotinamid adenin dinucleotid fosfat, GPX4 - glutation peroxidază 4, TfR – receptor de transferină, IRP - proteină de reglare a fierului, AMPK - protein kinază activată de AMP, ATP – adenzin trifosfat

Structurile chimice speciale ale antraciclinelor permit reducerea lor la o formă de semichinonă. În interiorul celulelor, acest proces este catalizat de oxidaza NADPH și sintetazele de oxid nitric (NOS) în citoplasmă, precum și de lanțul de transport al electronilor din mitocondrii [31]. Toate aceste componente pot transfera electroni la doxorubicină (DOX), de exemplu, formând semichinona

doxorubicinei (SQ-DOX). SQ-DOX este un metabolit instabil, care se oxidează în prezența oxigenului în mitocondrii, generând ROS [32]. Situația este agravată de faptul că antraciclinele au o afinitate mare pentru cardiolipină, un fosfolipid localizat exclusiv în membrana internă a mitocondriilor, ceea ce duce la acumularea lor preferențială în mitocondrii. Producția excesivă de ROS poate provoca diferite tipuri de leziuni celulare și, în cele din urmă, duce la moarte celulară. Având în vedere că mitocondriile sunt extrem de abundente în cardiomiocite și că inima are nivele mai scăzute de enzime antioxidante, precum catalaza și superoxid dismutaza, comparativ cu alte organe, este de înțeles de ce inima este mai susceptibilă la generarea de ROS indusă de antracicline [33]. O altă verigă patogenă, prin care acționează antraciclinele, este perturbarea homeostaziei fierului, care duce la formarea de complexe fier-antraciclină ce generează specii reactive de oxigen. Studii anterioare au arătat că animalele hrănite cu diete bogate în fier sunt mai sensibile la efectele cardiotoxice ale doxorubicinei, indicând un rol crucial al metabolismului fierului [34]. Deși inițial s-a crezut că aceste complexe și ROS-urile asociate sunt principalii factori ai toxicității, intervențiile antioxidante s-au dovedit ineficiente [35]. În schimb, dovezile recente sugerează că antraciclinele dereglează direct metabolismul fierului, provocând supraîncărcare cu fier și moarte celulară prin mecanismul de ferroptoză. Autofagia în cardiotoxicitatea indusă de antracicline este un subiect controversat. Unele studii arată că antraciclinele stimulează autofagia, ceea ce contribuie la moartea cardiomiocitelor, în timp ce altele sugerează că blocarea autofagiei ar putea avea un efect protector [36,37]. Markerii de autofagie, precum Beclin1 și LC3-II, sunt crescuți în inimile tratate cu antracicline, iar manipularea nivelurilor acestora (prin inhibare sau supraexprimare) influențează severitatea toxicității. Discrepanțele între studii ar putea fi cauzate de lipsa unor modele uniforme pentru investigarea acestor procese. Așa cum s-a prezentat anterior, mitocondriile, ca principale generatoare de energie ale cardiomiocitelor, sunt ținte majore ale antraciclinelor. Prin urmare, nu este surprinzător că disfuncția mitocondrială pe termen lung indusă de antracicline poate duce la un deficit energetic în cardiomiocite. De fapt, mai multe cercetări au demonstrat că producția de ATP este afectată de antracicline [38,39]. Mitocondriile izolate din inimile tratate atât în faze acute, cât și cronice, au prezentat o suprimare semnificativă a respirației mitocondriale [39]. Astfel, perturbarea metabolică poate fi, de asemenea, un mecanism, care stă la baza cardiomiopatiei induse de antracicline.

Apariția cardiotoxicității induse de antracicline variază considerabil și depinde de durata tratamentului antitumoral specific și de comorbiditățile existente ale pacientului. Cardiotoxicitatea dependentă de doză, cumulativă și progresivă, apare după administrarea de antracicline [40]. O doză cumulativă de 400 mg/m² de antracicline produce în medie 3.5% cazuri de insuficiență cardiacă [41].

Complicațiile asociate cu antraciclina cresc concomitent cu doza administrată. O doză cumulativă moderată de 250 – 400 mg/m² cauzează disfuncție asimptomatică a ventriculului stâng în 25 – 35% din cazuri [42]. Dacă doza cumulativă ajunge la 550 mg/m², procentul de cardiotoxicitate crește până la 7 – 16%, iar la o doză de 700 mg/m², procentul ajunge la 18 – 48% [43]. Un alt moment important de luat în considerare pentru toxicitatea antraciclinelor este forma de absorbție și de distribuție a sa. Doxorubicina este instabilă la pH gastric, din care motiv se administrează intravenos. Inițial, distribuția timpului de înjumătățire al doxorubicinei este de 5 minute din cauza absorbției rapide. Mai târziu, distribuția timpului de înjumătățire terminal al medicamentului este lentă, până la aproximativ 20 – 48 de ore, reflectând eliminarea lentă din țesuturi [44]. Farmacocinetică preparatului se deosebește la grupuri speciale de populație, în special persoane obeze și cu afectarea funcției hepatice. Indicele de masă corporală ridicat (IMC $\geq$ 30 kg/m²) la femeile obeze duce la o suprafață corporală mai mare din cauza greutatei. La astfel de pacienți, clearance-ul medicamentului și a metabolitului său scade. Reducerea clearance-ului duce la toxicitate din cauza nivelurilor crescute ale expunerii totale a pacienților obezi la medicament. În același timp, apar dovezi limitate de cardiotoxicitate la bărbații obezi în comparație cu femeile obeze [45]. La pacienții cu afecțiuni ale ficatului, nivelul medicamentului și al metaboliților acestora este crescut din cauza reducerii ratei de eliminare [46].

Este dificil de determinat rata exactă a cardiotoxicității asociate *ciclofosfamidei* deoarece este complexă evaluarea acesteia; literatura de specialitate se bazează pe rapoarte de caz care implică diferite concentrații ale medicamentului; alt moment este că acest preparat este utilizat în comun cu alte clase de chimioterapice ce face dificilă aprecierea rolului său în cardiotoxicitate. Într-o meta-analiză, incidența cardiotoxicității apare la concentrații mai mari de peste 120 – 150 mg/kg cu o rată de 8 – 20% la vârstnici și 5% la grupul pediatric. Ciclofosfamida provoacă insuficiență cardiacă în rate, care variază de la sub 5% și până la 10 – 29% [47]. Ciclofosfamida și metaboliții săi, în special acroleina, sunt agenți cardiotoxici, provocând inflamații și stres oxidativ în cardiomiocite [48]. Acroleina interacționează cu proteinele citoplasmice, afectând sinteza ATP și stimulând apoptoza prin activarea căilor caspazelor și a factorului nuclear κ de activare a lanțului ușor al celulelor B activate (NF- κ B) [49]. Totodată, ciclofosfamida alterează și homeostazia calciului în inimă, provocând hipertrofie cardiacă, stres al reticulului endoplasmatic și insuficiență cardiacă [50]. De asemenea, stimularea căilor p53 și p38 contribuie la inflamație și distrugerea lanțului greu de miozină. În același timp, administrarea ciclofosfamidei poate provoca leziuni ale vaselor de sânge, vasoconstricție și afectarea endoteliului [49].

Vincristina este un agent antitumoral eficient a cărei cele mai cunoscute efecte adverse sunt depresia măduvei osoase, hiponatriemia, neuropatie periferică și efecte adverse gastrointestinale. Însă toxicitatea vasculară indusă de vincristina este mai puțin studiată. Într-un studiu recent, publicat în 2021, s-a arătat că tratamentul cu vincristină provoacă o creștere semnificativă a expresiei factorului de necroză tumorală-alfa (TNF α), a sintazelor de oxid nitric endotelial și inductibil (eNOS și iNOS) și a conexinei 43 în țesutul cardiac. În peretele aortic, tratamentul cronic cu vincristină a determinat o creștere nesemnificativă a expresiei TNF α , o creștere semnificativă a eNOS și iNOS și o scădere semnificativă a conexinei 43. După 2 săptămâni de tratament cu vincristină (grupul cu sechele), expresia TNF α a crescut și expresiile eNOS și iNOS au dispărut, dar o scădere semnificativă a expresiei conexinei 43 a fost încă observată în aortă. În arterele mezenterice s-au observat date similare cu cele găsite în aortă. În concluzia acestui studiu, tratamentul cronic cu vincristină determină modificări funcționale în funcția vasculară atât a vaselor de conductanță, cât și a rezistenței și modificării expresiilor TNF α , eNOS, iNOS și conexinei 43 în țesuturile cardiovasculare, implicând toxicitate directă în timpul tratamentului său. Aceste alterări funcționale sunt tranzitorii și dispar după suspendarea tratamentului [51].

Rituximab este un anticorp monoclonal anti-CD20, utilizat pentru tratamentul hemopatiilor maligne care provin din celulele B ce exprimă CD20. Administrarea rituximabului potentează apariția de aritmii, așa cum s-a raportat în studiul european de fază II privind rituximabul. În acest studiu, aritmii cardiace au fost detectate la 8.3% dintre pacienți [52]. Aritmiile observate au inclus tahicardia supraventriculară și tahicardia ventriculară. Mecanismul posibil pentru aritmiile induse de rituximab se bazează pe eliberarea de citokine precum IL-6 și TNF- α . Un raport de caz a documentat eliberarea de citokine legată de tratamentul cu rituximab, care a dus la vasoconstricție, activarea trombocitelor și ruperea unei plăci aterosclerotice în arterele coronare, rezultând cu dezvoltarea unui infarct miocardic [53,54]. Cu toate acestea, conform unui studiu retrospectiv realizat pe 2350 de pacienți, terapia cu rituximab nu a fost asociată cu o creștere a incidenței cardiotoxicității [55].

1.3. Factori de risc pentru cardiotoxicitate în LNH: factori individuali, factori legați de tratament, efecte cumulative ale terapiei și interacțiunea dintre medicamente

Stratificarea riscului de toxicitate cardiovasculară este recomandată la toți pacienții oncologici, până la inițierea terapiei antitumorale cu potențial cardiotoxic cu o clasă de indicații I, nivel de evidență B, conform ghidului Societății Europene de Cardiologie din 2022 pe cardio-oncologie [56]. Apariția toxicității cardio-vasculare în urma tratamentului citostatic prezintă un curs dinamic și derivă din faptul că riscul absolut depinde de riscul de referință și de schimbările de expunere la terapia

cardiotoxică în timp [57]. Astfel, factorii de risc pentru apariția efectelor adverse cardiovasculare sunt cei derivați din profilul cardiovascular și cei derivați din tipul și regimul de dozare a tratamentului antitumoral. S-a sugerat că factorii de risc cardiovascular preexistenți sunt asociați cu o incidență crescută a cardiotoxicității induse de antraciclina, printre acestea se numără: vârsta, sexul, bolile cardiovasculare preexistente, factori de risc legați de stilul de viață, antecedentele de terapie antitumorală cu potențial cardiotoxic etc. [10]. Din perspectiva influenței sexului asupra cardiotoxicității induse de antraciclina, comparativ cu bărbații, riscul este crescut la pacientele de sex feminin în perioada prepubertară, diminuat în premenopauză și similar în postmenopauză [58]. Conform datelor unui studiu publicat, la adulți există o corelație pozitivă între genul masculin și riscul de boală cardiacă atunci când peste 77% dintre pacienți au primit tratament cu doxorubicină [59]. Aceste date sunt de fapt doar parțial aplicabile, deoarece ratele inițiale ale bolilor cardiace sunt mai mari la bărbați decât la femei și astfel, prin acest moment, pot denatura rezultatele. În plus, nu toți pacienții din această cohortă au primit doxorubicină și acest lucru poate interfera cu corelația obținută. În cazul unui alt studiu, care a inclus 141 de pacienți adulți cu o vârstă medie de 54 de ani și au avut o doză cumulată de 300 mg/m² de doxorubicină, s-a atestat că sexul masculin a fost un factor de risc pentru cardiopatia subclinică, definită prin scăderea fracției de scurtare a ventriculului stâng [60]. Potrivit altui studiu amplu, ce a cuprins antraciclina, în care 89% dintre pacienți au primit doxorubicină [61], o proporție semnificativ mai mare de bărbați a dezvoltat insuficiență cardiacă simptomatică și a suportat deces de origine cardiacă comparativ cu femeile.

Vârsta este un factor de risc bine cunoscut atât pentru bolile cardiovasculare, cât și pentru tumorile maligne [62]. Avansarea în vârstă este asociată pozitiv cu un risc mai mare de efecte cardiotoxice, măsurat prin fracția de ejeție a ventriculului stâng, atestată la 2 ani de la terapia care a implicat 613 paciente cu tumori maligne ale glandei mamare [63]. Într-un studiu larg, ce a inclus 6388 de pacienți cu LNH, a arătat că vârsta ≥ 85 ani (ÎI 95%: 1.77, 3.66) și un scor de comorbiditate ≥ 2 (ÎI 95%: 1.03, 2.80) au fost puternic asociate cu riscul ulterior de insuficiență cardiacă congestivă [64]. Deoarece cele trei clase de apariție a cardiotoxicității sunt prezente în momente diferite, este posibil că anumite grupe de vârstă să fie mai expuse riscului unui tip de cardiotoxicitate decât altul. De exemplu, cardiotoxicitatea acută și subacută indusă de doxorubicină este mai des observată la pacienții vârstnici cu procese tumorale, în timp ce pacienții pediatrici prezintă afecțiuni acute mai rar, dar sunt mai predispuși la cardiotoxicitate cu debut tardiv [65].

Tabagismul este considerat cel mai puternic predictor negativ de supraviețuire la persoanele cu diferite tipuri de tumori. Fumatul, după diagnosticul de formațiuni tumorale, este asociat cu

creșterea toxicității la tratament, creșterea riscului de ineficiență a tratamentului antitumoral, cu un risc crescut de apariție a unui nou tip de tumoare și o descreștere a calității vieții [66]. Într-o analiză univariată a 451 de pacienți cu tumori pulmonare aflați sub tratament chimioterapic, fumatul în anamnezic a sporit riscul de a dezvolta la pacienți cardiotoxicitate comparativ cu pacienții care nu au fumat niciodată (OR 1.91; ÎÎ 95%: 1.13, 3.22, $p=0.016$). Analiza multivariată a depistat că statutul de fumător a rămas asociat cu apariția cardiotoxicității, deși vârsta, comorbidități cardiovasculare și bolile cardiace preexistente au fost ajustate (OR 1.89; ÎÎ 95%: 1.12, 3.22, $p=0.014$) [67].

Un alt factor de risc pe larg studiat este diabetul zaharat. Diabetul zaharat este asociat semnificativ cu un risc crescut atât pentru dezvoltarea proceselor tumorale, cât și a bolilor cardiovasculare [68]. Meta-analizele largi, ce au cuprins 7488 de pacienți, au arătat că diabetul zaharat a fost asociat cu risc crescut de cardiotoxicitate indusă de antraciline. Pacienții cu diabet zaharat au risc crescut de insuficiență cardiacă după tratamentul cu doxorubicină, comparativ cu pacienții fără diabet [64]. Este sugestiv faptul că diabetul zaharat de tip 2 este un semnificativ predictor de apariție tardivă a insuficienței cardiace induse de doxorubicină [69]. În diverse studii, dislipidemia a fost investigată în combinații cu alți factori de risc cardiovascular, incluzând hipertensiunea arterială și diabetul zaharat, sugerând că acești pacienți aveau un risc mai crescut pentru dezvoltarea insuficienței cardiace indusă de către antraciline, comparativ cu acei pacienți ce nu aveau acești factori de risc. În plus, prezența tuturor acestor trei factori de risc crește riscul de insuficiență cardiacă, indicând faptul că dislipidemia contribuie la sensibilitatea cardiacă atunci când este în combinație cu hipertensiunea arterială și diabetul. Cu toate acestea, dislipidemia nu a fost analizată ca factor de risc solitar [70].

O meta-analiză a 15 studii, care au implicat pacienți cu formațiuni tumorale ale glandei mamare, tratați cu antracilină, a raportat că obezitatea sau supraponderalitatea a fost puternic asociată cu cardiotoxicitatea [71]. Cu toate acestea, rezultatele respective nu au putut exclude factorii de risc legați de obezitate, cum ar fi diabetul și afecțiunile cardiace preexistente. Este probabil ca obezitatea și supraponderalitatea să contribuie la cardiotoxicitatea indusă de doxorubicină printr-o varietate de mecanisme, inclusiv, dar nu exclusiv, diabetul și hipertensiunea arterială. Mai târziu, s-a investigat 929 de pacienți care au primit antraciline, fiind identificată o asociere semnificativă între obezitate și cardiotoxicitate independentă de factorii de risc aferenți [72]. Într-un studiu ce a inclus 971 de paciente cu tumori ale glandei mamare, care au primit tratament cu antraciline și trastuzumab, s-a demonstrat prin analiza multivariată că obezitatea a fost semnificativ asociată cu riscul de apariție a cardiotoxicității (ÎÎ 95%: 0.77, 1.68, $p=0.042$), în timp ce supraponderabilitatea nu a fost (ÎÎ 95%: 0.53, 0.89, $p=0.931$) [73].

Hipertensiunea arterială este cea mai importantă afecțiune cardiovasculară care predisune la cardiotoxicitate legată de tratamentul antitumoral. Acest risc este crescut în prezența afectării organului țintă - cordul. Mai mult, hipertensiunea arterială poate fi în sine un efect advers al tratamentului antitumoral, ceea ce duce la întreruperea terapiei de bază [74]. Într-un studiu retrospectiv ce a inclus 58541 de pacienți care au primit tratament cu doxorubicină, 2324 au dezvoltat insuficiență cardiacă indusă de tratamentul chimioterapic. Hipertensiunea arterială s-a adeverit a fi asociată cu acesta [75]. Un screening al 1330 de studii publicate a atestat că pacienții adulți cu tensiunea arterială ridicată au o susceptibilitate mai mare pentru cardiotoxicitatea legată de antracicline [76].

1.4. Spectrul de complicații cardiovasculare induse de tratamentul LNH

În LNH, supraviețuirea pe termen lung depinde nu numai de tratamentul cu succes al malignității, dar, de asemenea, și de riscurile determinate de toxicitatea asociată tratamentului, în special cardiotoxicitatea. Pentru pacienții tratați până la vârsta de 25 de ani, incidența cumulată la 60 de ani sau mai mult este de 20% pentru boala coronariană, 31% pentru patologia valvulară și 11% pentru insuficiența cardiacă ca primele evenimente [77]. Evenimentele adverse cardiovasculare legate de terapia LNH includ, în general, disfuncția cardiacă legată de terapia antitumorală, miocardita, toxicități vasculare, hipertensiune arterială, aritmii cardiace, prelungirea intervalului QT corectat și boala cardiacă vasculară pericardică. Asocierea dintre modalitatea terapeutică (medicamente citotoxice sau radioterapie) și evenimente adverse este fie stabilită, fie încă în curs de investigare [78]. Definiția entităților expuse mai sus este stipulată în ghidul menționat al Societății Europene de Cardiologie din 2022 [79]. Conform unei meta-analize realizate de către Boyne și coautorii, atât supraviețuitorii pe termen lung ai limfomului Hodgkin, cât și ai limfoamelor non-Hodgkin suferă de un risc crescut de deces din cauza bolilor cardiovasculare (de 7.3 și, respectiv, de 5.35 ori mai mare, respectiv) comparativ cu populația generală [80]. Mai multe terminologii și definiții au fost propuse anterior pentru a descrie spectrul toxicității cardiovasculare asociate terapiei antitumorale (TCV-ATO), ceea ce a dus la neconcordanțe în diagnostic și management. Necesitatea armonizării acestor definiții a fost des declarată și recunoscută, ducând la stabilirea unor definiții internaționale recente ale TCV-ATO aprobate prin consens de Societatea Internațională de Cardio-Oncologie și, ulterior, incluse în ghidul Societății Europene de Cardiologie din 2022. Documentul a formulat definiții de consens pentru cardiopatie și insuficiență cardiacă, miocardită, toxicitate vasculară, hipertensiune, aritmii cardiace și prelungirea intervalului QT corectat. Definițiile altor TCV-ATO, inclusiv ale bolilor cardiace pericardice și valvulare, sunt aceleași ca pentru populația generală [81].

Pentru leziunile cordului, cardiomiopatie și insuficiența cardiacă, actualmente, atât ghidul de cardio-oncologie, cât și consensul experților recomandă folosirea termenului de *disfuncția cardiacă legată de terapia antitumorală*. În ciuda progreselor în tratamentul patologiei hematologice, insuficiența cardiacă continuă să fie un sindrom clinic asociat cu simptome persistente, ce afectează calitatea vieții pacienților, având o rată ridicată de mortalitate, care atinge aproximativ 50% la cinci ani după stabilirea diagnosticului [82]. Incidența CTRCD ca și efect advers variază în diferite studii și, de asemenea, depinde de definiția adoptată. Actualmente, Societatea Europeană de Cardiologie a adoptat următoarea definiție pentru CTRCD expusă în tabelul 2.

Tabelul 2. Definiția internațională a disfuncției cardiace legată de terapia antitumorală [56]

CTRCD simptomatică ^{a, b}	Foarte severă	IC care necesită suport inotrop, suport circulator mecanic sau luarea în considerare a transplantului
	Severă	IC ce necesită spitalizare
	Moderată	Necesitatea intensificării tratamentului diuretic și a terapiei IC
	Ușoară	Simptome ușoare de IC, nu este necesară intensificarea tratamentului
CTRCD asimptomatică	Severă	Scădere FEVS > 40%
	Moderată	Scădere FEVS $\geq 10\%$ de la o FEVS de 40 – 49% SAU O nouă reducere a FEVS cu sub 10 % până la o FEVS de 40 – 49% ȘI fie o nouă scădere relativă în strain global longitudinal (GLS) de peste 15% față de valoarea inițială SAU o nouă creștere a biomarkerilor cardiaci ^c
	Ușoară	FEVS $\geq 50\%$ ȘI nouă scădere relativă a GLS de peste 15% față de valoarea inițială SAU/ȘI o nouă creștere a biomarkerilor cardiaci ^c

NOTĂ: ^a FEVS și biomarkeri în baza Ghidului ESC 2021 pe insuficiența cardiacă. ^b CTRCD simptomatică reprezintă IC, care este un sindrom clinic format din simptome cardinale care pot fi însoțite de semne clinice și a fost în mod tradițional împărțit în fenotipuri distincte pe baza măsurării FEVS: $\leq 40\%$ = IC-FER; 41-49% = IC-FEUR; $\geq 50\%$ = IC-FEP. ^c cTnI/cTnT > percentila 99, BNP ≥ 35 ng pg/mL, NT-proBNP ≥ 125 pg/mL sau o nouă creștere semnificativă față de valoarea inițială, dincolo de variația biologică și analitică a testului.

Von Hoff și colab. printre primii au raportat creșterea incidenței insuficienței cardiace în legătură cu creșterea dozei administrate de antraciclina de 3% la 400 mg/m² de doxorubicină, 7% la 550 mg/m², și la 18% la doze de 700 mg/m² [83]. O analiză retrospectivă realizată de Swain și coautorii, care a inclus 630 de pacienți tratați cu doxorubicină, a raportat că 26% dintre pacienți au prezentat insuficiență cardiacă la o doză cumulată de 550 mg/m² [84]. Incidența insuficienței cardiace continuă să crească în mod dinamic după schemele cu antraciclina și trastuzumab, aproximativ la

20.1% la 5 ani de terapie [85]. Calitatea vieții pacienților cu insuficiență cardiacă este strâns corelată cu clasa funcțională NYHA, fiind superioară la cei cu o clasă funcțională mai redusă [86].

Elementul definitoriu al multor definiții propuse anterior este, de fapt, declinul funcției cardiace, care poate fi cauzat de leziuni directe ale cardiomiocitelor sau „cardiomiopatie de tip I” sau primară (toxică), de alterări ale perfuziei, intervenției sau perturbări în mediul hormonal „cardiomiopatie de tip II” sau secundară (indirectă), dar poate fi cauzată și de infiltrarea de celule inflamatorii în miocard „cardiomiopatie de tip III” sau miocardită [87]. Pentru tipul I de cardiomiopatie agenți cauzanți sunt adesea antraciclina. Histopatologic acest mecanism se caracterizează prin formarea de vacuole, pierderea miofibrilelor, necroză și fibroză, modificări care preced scăderea fracției de ejeție și pot fi observate în probele de biopsie miocardică, variind de la modificări ușoare la severe, în timp ce imagistica nucleară sau ecocardiografică indică încă parametri normali ai funcției cardiace [88]. În plus, creșterea timpurie a leziunilor miocardice după expunerea la antraciclina nu corelează neapărat cu scăderile fracției de ejeție a ventriculului stâng, evaluate prin oricare metodă imagistică. Studii au arătat că declinul funcției cardiace poate fi observat la anumiți indivizi după o doză cumulativă de doxorubicină de 200 mg/m², ceea ce indică riscul de progresie ulterioare a insuficienței cardiace. Date din 2017 sugerează un profil prognostic al cardiomiopatiei legat de antraciclina comparabil cu cel al cardiomiopatiei dilatative [89]. În mecanismele de toxicitate de tip II, tratamentul subiacent sau care contribuie la dereglări (cum ar fi boala coronariană sau valvulară) este crucial pentru restabilirea funcției cardiace, în timp ce pentru mecanismele de tip I, terapia insuficienței cardiace este esențială. La acest tip de cardiomiopatie contribuie terapii chimioterapice convenționale ca 5-fluorouracilul, capecitabina, care au fost asociate cu cardiotoxicitatea până la 20 – 30 dintre pacienți [90]. Deși aceste preparate nu sunt utilizate în tratamentul uzual al LNH, mecanismul de apariție a cardiomiopatiei de tip II este cel de inducere a unei vasoconstricții difuze și profunde [91]. Pentru cardiomiopatie de tip III din cadrul tratamentului LNH, reprezentantul clasic este ciclofosfamidă. În mod special, la doze mari, ciclofosfamidă poate provoca miocardită hemoragică. Pragul dozei pentru miocardita indusă de ciclofosfamidă nu este definit. O doză de peste 270 mg/kg administrată timp de 1 – 4 zile sau doze de ≥ 1.55 g/m² sunt considerate a fi asociate cu un risc substanțial de cardiotoxicitate. Cu toate acestea, doze chiar și de 100 mg/kg pot genera cardiotoxicitate. La o doză intermediară de > 150 mg/kg, incidența insuficienței cardiace acute este de 7 – 33%. Variabilitatea interindividuală în metabolism ar putea fi un factor care contribuie la diferențele de incidență. Metaboliții ciclofosfamidei pot provoca leziuni capilare endoteliale cu edem, hemoragie și tromboză [92].

În cazul asocierii radioterapiei la tratamentul chimioterapic, studiile recente arată că există un risc substanțial de toxicitate cardiacă și chiar de mortalitate atribuită asocierii acestei opțiuni [93]. În contextul *radiosensibilității*, cordul este considerat un „organ supus riscului”, ceea ce înseamnă că expunerea sa la radiații trebuie minimizată pentru a evita efectele dăunătoare, în situația în care nu există o doză „sigură” pentru inimă [94]. Pentru a evalua mai bine riscul toxicității cardiovasculare induse de radioterapie, se recomandă folosirea termenului de „doza medie de radiație primită de cord” (MHD) în locul dozării prescrise [95]. Deoarece dozarea prescrisă nu reflectă întotdeauna expunerea reală a cordului, de exemplu, o doză de 35 Gy pentru 70% din inimă echivalează cu o MHD de 25 Gy, în timp ce aceeași doză aplicată la 40% din inimă ar însemna o MHD de aproximativ 15 Gy. Totuși, MHD nu este o măsură perfectă, întrucât o porțiune mică din inimă poate primi o doză foarte mare, sporind riscul de toxicitate chiar și cu o MHD scăzută [96]. Conform recentelor articole publicate, radioterapia posedă potențial de inducere a cardiomiopatiei atât de tip I, cât și de tip II și III [87]. Mecanismele implicate sunt complexe și afectează celulele miocardice, vasele sanguine și țesuturile cardiace adiacente. Mecanismele principale reprezintă lezarea celulelor endoteliale, în special la nivel de artere coronare. Această deteriorare inițiază inflamația și promovează fibroza (cicatrizarea), ducând la îngustarea și rigidizarea vaselor coronariene. Procesul contribuie la o ateroscleroză accelerată, crescând riscul de leziuni ischemice și ducând, în cele din urmă, la fibroza miocardică și cardiomiopatie [97]. Expunerea la radiație activează fibroblastele, ceea ce duce la o fibroză progresivă a mușchiului cardiac și a structurilor valvulare. Fibroza poate compromite contractilitatea inimii, compromite funcția diastolică, ceea ce poate evolua către o formă restrictivă de cardiomiopatie. Deteriorarea valvulară apare adesea sub formă de calcificare sau fibroză [98]. Radiația promovează generarea de radicali liberi, ceea ce duce la stres oxidativ și la deteriorarea celulară în țesuturile cardiace. Stresul oxidativ lezează ADN-ul și structurile celulare, declanșând răspunsuri inflamatorii, care agravează leziunile țesuturilor și fibroza, în special la nivel de miocard [99]. Radioterapia poate produce leziuni directe asupra miocitelor cardiace, inducând moarte celulară progresivă, cu efecte cumulative și dependente de doză. Expunerea la doze mai mari de radiație este corelată cu o disfuncție miocardică de intensitate crescută. Pierderea sau deteriorarea unui număr semnificativ de miocite necesită compensarea funcțională din partea țesutului rămas intact, ceea ce poate duce, în timp, la o slăbire a capacității contractile a inimii și, în final, la insuficiență cardiacă [97,100]. Aceste efecte adverse asupra inimii pot deveni evidente după mulți ani sau chiar decenii de la tratament. Aspectul respectiv subliniază importanța monitorizării cardiovasculare pe termen lung la pacienții care au fost supuși radioterapiei toracice, în special în cazul celor tratați pentru limfoame sau alte tumori [100].

În timp ce o mare atenție a fost acordată cardiomiopatiei și insuficienței cardiace, sunt și alte efecte adverse ale tratamentului antitumoral, adesea cu rate mai mari. *Aritmiile cardiace legate de terapia citostatică reprezintă o complicație cardiovasculară deosebit de frecventă a terapiei antitumorale și poate varia de la variante benigne la cele care pun viața în pericol* [101]. Incidența adevărată a aritmiilor nu este pe deplin cunoscută, mai ales că monitorizarea prin ECG simplă poate omite momente importante. Baza de date Vigibase, care conține informații din 1967 până la 1 ianuarie 2019, a fost utilizată într-un studiu amplu ce a analizat 42.462 de cazuri de prelungire a intervalului QT, evidențiind apariția torsadei vârfurilor și a altor aritmii ventriculare. De-a lungul timpului, rapoartele de aritmii asociate medicamentelor antitumorale au crescut semnificativ, de la 0.9% în perioada 1967 – 1983, la 14.0% în perioada 2014 – 2018 ($p < 0.00001$). Medicamentele antitumorale au fost împărțite în cinci categorii: tratamente citotoxice, terapii hormonale, imunoterapii, inhibitori de kinază și alte terapii. Cea mai mare creștere a fost observată în grupul inhibitorilor de kinază, care a reprezentat 51.6% din cazurile de aritmii legate de medicamente antitumorale în perioada 2014 – 2018, urmat de tratamentele citotoxice cu 14.7%, terapiile hormonale cu 5.9%, imunoterapiile cu 2.5% și terapii combinate cu 12.5% ($p < 0.00001$) [102]. Incidența aritmiilor la pacienții cu LNH variază în funcție de medicamentele utilizate în tratament, deoarece diferite substanțe au niveluri de cardiotoxicitate variabile [103]. O posibilă clasificare (în baza datelor de literatură recentă) a riscului de aritmii asociat cu principalele medicamente utilizate în regimurile de tratament a LNH ar fi:

- Risc ridicat: Antracicline (doxorubicină) – incidența aritmiilor poate varia între 2 – 16%, în funcție de dozele cumulative. Inhibitori de tirozin kinază (ibrutinib) – utilizat frecvent în anumite subtipuri de LNH, este asociat cu fibrilația atrială, cu rate de incidență de până la 10 – 15%. Riscul de aritmii crește odată cu durata tratamentului, iar monitorizarea atentă este recomandată, mai ales pentru pacienții cu antecedente cardiace. Pentru ciclofosamidă, este un risc de aritmii de la moderat spre înalt, în mare parte din cauza potențialului său de a provoca dezechilibre electrolitice (cum ar fi hipokaliemia și hipomagneziemia) și modificări ale volumului de fluide. Deși ciclofosfamida nu este, în general, clasificată ca fiind direct cardiotoxică, ea poate contribui indirect la riscul de aritmii prin aceste modificări metabolice, în special la pacienții care primesc doze mari sau în combinație cu alte medicamente cardiotoxice.
- Risc moderat: Rituximabul în general nu este asociat cu apariția aritmiilor în LNH, însă sunt raportate reacțiile legate de perfuzie, care pot declanșa aritmii tranzitorii, cum ar fi fibrilația

atrială. Aceste reacții sunt mai frecvente la prima administrare, în special la pacienții cu afecțiuni cardiace preexistente.

- Risc scăzut până la minim: Vinca-alkaloizi (vincristină) și corticosteroizi (prednisolon, risc indirect). Prednisolonul poate afecta ritmul cardiac indirect prin tulburări electrolitice, în special hipokaliemie, care poate predisune pacienții la aritmii. Acest efect este, de obicei, moderat și mai pronunțat în terapia combinată.

Aritmiile cardiace legate de terapia antitumorală pot fi clasificate în primare (din cauza acțiunii agentului antitumoral în afara țintei sale asupra căilor moleculare care generează ulterior aritmii) sau secundare (în cadrul cardiotoxicității induse de terapia antitumorală așa ca cardiomiopatie, vasculopatie, care ulterior duc la aritmie) [104]. În timp ce definiția fibrilației atriale și a altor aritmii la pacienții cu diferite tipuri de tumori, inclusiv la cei cu limfoame non-Hodgkin, sunt definite clinic la fel ca în populația generală. Definirea prelungirii intervalului QTc pentru această grupă de populații a întâmpinat dificultăți, neexistând definiție unanim acceptată. Actualmente este recomandată calcularea intervalului QTc după formula Fridericia, deoarece aceasta este relativ ușor de aplicat și a demonstrat mai puține erori decât alte metode de corecție, cum ar fi Bazett, atât la frecvența cardiacă crescută, cât și la cea bradicardică [105]. Conform versiunii a 5-a a „Common Terminologia Criteria for Adverse Events” [106], prelungirea intervalului QTc poate fi clasificat în 4 grade:

- Grad 1: Interval QTc mediu între 450-480 ms;
- Grad 2: Interval QTc mediu între 481-500 ms;
- Grad 3: Interval QTc mediu ≥ 501 ms; schimbare > 60 ms față de valoarea inițială;
- Grad 4: Torsada vârfurilor; tahicardie ventriculară polimorfă; semne/simptome de aritmie gravă [107].

Ghidul Societății Europene de Cardiologie de cardio-oncologie din 2022 identifică QTc prelungit ca: acceptabil QTc < 480 ms; în prolongare QTc 480-500 ms; QTc alungit > 500 ms (79). Cu toate acestea, în tratamentele cardiotoxice, în cazul pacienților care ating sau depășesc un QTc > 480 ms, se recurge la ajustarea dozelor de antitumorale și se iau în considerare tratamente alternative sau se adaugă măsuri de susținere pentru a reduce riscul. În mediile clinice, un QTc > 480 ms justifică adesea intervenția, deoarece pericolul crește proporțional cu lungimea QTc și cu factorii de risc specifici pacientului, cum ar fi dezechilibrul electrolitic, bolile cardiace pre-existente sau medicamentele concomitente care prelungesc intervalul QT [108,109].

Creșterea tensiunii arteriale sistolice și/sau diastolice după începerea tratamentului antitumoral, fără alți factori explicativi, reprezintă un efect advers, care poate varia ca severitate. Spre

deosebire de hipertensiunea cronică, care este des întâlnită la pacienții cu maladii oncologice și asociată cu un risc crescut de evenimente cardiovasculare, efectele creșterilor pe termen scurt ale tensiunii arteriale la acești pacienți sunt mai puțin înțelese [74,110,111]. Hipertensiunea arterială este mai răspândită în rândul supraviețuitorilor de tumori maligne, decât în populația generală, influențată de factori, precum tratamentele antitumorale, factorii de risc comuni și modificările stilului de viață după tratament. Studiile au raportat că până la 53% dintre supraviețuitorii maladiilor oncologice suferă de hipertensiune arterială [112]. Pragul de diagnostic pentru hipertensiune arterială la pacienții cu tumori maligne înainte sau după terapia acestuia este $> 130/80$ mmHg. Acesta este, de asemenea, pragul de tratament al tensiunii arteriale pentru pacienții în timpul tratamentului antitumoral cu boală cardiovasculară preexistentă, boală renală proteinurică sau diabet zaharat. În cazul altui grup de pacienți, pragul de inițiere a terapiei antihipertensive poate fi extins la $140/90$ mmHg. Dacă TA este > 180 mmHg sistolică sau 110 mmHg diastolică, riscurile concurente de formațiuni tumorale și cardiovasculare trebuie evaluate și orice terapie pentru procesele maligne, asociată cu hipertensiunea arterială, trebuie amânată sau întreruptă temporar, până când TA este controlată la valori sub 160 mmHg sistolică și 100 mmHg diastolică [56]. Hipertensiunea este relativ frecventă la pacienții care urmează tratament pentru LNH, iar incidența acesteia variază în funcție de medicamentele specifice din schema de tratament. Câteva clase chimioterapice au fost asociate cu inducerea hipertensiunii arteriale, printre care inhibitorii VEGF (factor de creștere endotelial vascular), inhibitorii de tirozin kinază, inhibitorii de proteasomi, inhibitorii axului androgenic și agenții de platină, agenți care nu sunt uzual folosiți în tratamentul LNH. Dintre clasele folosite pentru LNH, cu potențial în apariția hipertensiunii arteriale, ciclofosfamida a fost asociată cu complicații vasculare multiple, cum ar fi boala veno-ocluzivă pulmonară și hepatică după transplantul de celule hematopoietice, tromboembolie și ischemia miocardică [113]. Dovezile preclinice au demonstrat leziuni endoteliale și anomalii ale sistemului renină-angiotensină la animalele tratate cu ciclofosfamidă. Prin urmare, există o plauzibilitate biologică pentru hipertensiunea asociată ciclofosfamidei din cauza leziunilor vasculare. Cu toate acestea, ciclofosfamida nu a fost identificată ca un factor de risc independent pentru hipertensiune arterială la supraviețuitorii de boli tumorale [114]. Referitor la doxorubicină, există dovezi care asociază doxorubicina cu creșterea riscului de hipertensiune arterială (HTA), deși acesta nu este cel mai frecvent efect advers comparativ cu alte manifestări de cardiotoxicitate. Mecanismele prin care doxorubicina poate contribui indirect la HTA sunt legate de efectele sale asupra stresului oxidativ și disfuncției endoteliale. Aceste mecanisme pot duce la rigidizarea vaselor de sânge și creșterea tensiunii arteriale, mai ales în combinație cu alți factori de risc cardiovascular [115]. Altă

componentă a tratamentului LNH, care ar putea să contribuie la creșterea tensiunii arteriale, este terapia steroidiană. Aceasta este capabilă să determine retenție de sodiu și secundar de fluide, incidența hipertensiunii arteriale indusă de steroizi este aproximativ de 20% și este dependentă de doză. Cortizolul în doze de 80 – 200 mg/zi poate crește TA sistolică cu până la 15 mmHg în decurs de 24 de ore [116]. Radioterapia, în cazuri rare, poate induce hipertensiunea arterială prin mecanism posibil din cauza aflării abdomenului în câmpul de acțiune ce poate produce, în cazuri rare, îngustarea arterei renale. Iradierea la nivelul regiunii capului și a gâtului au fost asociate cu insuficiență baroreflexă, care poate contribui la dezvoltarea hipertensiunii arteriale labile sau crizei hipertensive [112].

Incidența *ischemiei miocardice* la pacienții cu LNH indusă de chimioterapie nu este semnificativă, și în general este mai mică decât cea observată în tratamentul cu radioterapie mediastinală, cum ar fi la pacienții cu limfoame maligne, la care boala arterială indusă de iradiere pe termen lung dublează riscul de infarct miocardic. În tratamentele pentru LNH, riscul de ischemie crește în principal cu dozele cumulate de antraciclina, în timp ce inhibitorii VEGF, utilizați în alte tipuri de tumori maligne, spre exemplu cele renale, prezintă o incidență mai mare a ischemiei prin mecanismele lor de toxicitate vasculară [117]. La nivel de *aparatură valvulară*, chimioterapia poate agrava patologia pre-existentă, care se datorează secundar disfuncției cardiace induse de aceasta [29]. Frecvență mai înaltă se atestă în legătură cu folosirea radioterapiei în regimul ce include cordul în câmpul de acțiune. Valvulopatiile induse de radioterapie mai frecvent cuprind valva aortală și valva mitrală și pot determina regurgități sau stenoze valvulare. Riscul patologiei valvulare crește când dozele de iradiere cresc, în special > 30 Gy, sau se utilizează concomitent antraciclinele, cu trecerea timpului de la momentul expunerii [118].

1.5. Tehnici de identificare și monitorizare a efectelor adverse ale terapiei antitumorale

Diagnosticul precoce a efectelor adverse specifice terapiei antitumorale este extrem de important, deoarece permite intervenții terapeutice precoce, previne progresia și avansarea bolii și minimizează riscul întreruperii terapiei antitumorale [119]. Pentru atingerea acestui obiectiv, în particular pentru IC, este utilă evaluarea în dinamică a pacienților cu risc înalt, precum și evaluările pentru simptomele tipice ale insuficienței cardiace și evaluarea periodică a funcției ventriculare stângi. La mulți pacienți, disfuncția cardiacă indusă de tratamentul antitumoral se poate manifesta și sub aspectul afectării asimptomatice a performanței ventriculare stângi. Din cauza disponibilității pe larg și a raportului favorabil cost-beneficiu, ecocardiografia transtoracală este metoda de referință pentru aprecierea funcției ventriculare stângi și cuantificarea camerelor cardiace [120]. O fracție de ejeție a ventriculului stâng redusă și un volum telediastolic indexat al ventriculului stâng crescut, determinate

la evaluarea inițială, sunt factori asociați cu un risc crescut de insuficiență cardiacă la pacienții care urmează tratament cu trastuzumab sau antraciclina [121,122]. Metoda perfectă pentru aprecierea fracției de ejeție a ventriculului stâng în identificarea leziunilor cardiace precoce nu este pe deplin elucidată. RMN-ul cardiac poate sesiza micile schimbări în fracția de ejeție a ventriculului stâng, care par să fie în concordanță cu modificările în strain-ul miocardic [123]. Totuși, nu este clar dacă aceste modificări mici, apărute timpuriu, pot prezice dezvoltarea ulterioară a CTRCD sau dacă reprezintă doar variații hemodinamice normale [124]. RMN-ul cardiac poate avea un rol important în situațiile clinice, în care există dubii asupra evaluării FEVS prin ecocardiografie sau atunci când este necesară o determinare mai precisă a FEVS, pentru a fundamenta deciziile legate de întreruperea chimioterapiei. Calculul cu acuratețe a FEVS trebuie efectuat prin metoda cea mai bună disponibilă în centrul de evaluare (ideal ar fi utilizarea metodei 3D) [9]. Cu toate că Armstrong et al. au comparat volumele ventriculului stâng măsurate prin metoda 2D și 3D ecocardiografică, demonstrând că deși cele prin 3D erau mai aproape de datele obținute prin RMN, oricum există o subapreciere între acestea ($p < 0.001$) [125]. Imagistica Doppler tisulară reprezintă una dintre cele mai promițătoare tehnici. Velocitatea miocardică sistolică de vârf reflectă scurtarea longitudinală a fibrelor și furnizează informații valoroase privind funcția sistolică în contextul insuficienței cardiace [126]. Imagistica Doppler tisulară a fost investigată ca o metodă de diagnostic precoce pentru disfuncția cardiacă asociată terapiei antitumorale. Astfel, sunt date certe care au stipulat faptul că parametrii Doppler tisulari s-au modificat de-a lungul derulării tratamentului antitumoral, fapt ce nu s-a întâmplat la nivel de FEVS [127]. Un alt studiu a arătat că schimbări semnificative statistic s-au atestat la nivel de parametrii Doppler tisulari în cazul funcției sistolice și diastolice, în timp ce schimbări la nivel de FEVS s-au atestat abia spre finalul tratamentului antitumoral. Astfel, metoda dată a permis identificarea modificărilor subtile ale funcției miocardice înainte ca acestea să devină evidente prin metode convenționale [128,129]. Un alt parametru cercetat intens în ultimii ani este cel derivat din tehnica de speckle tracing. Negishi și colab. [130] au identificat că modificarea în GLS, evaluată prin ecocardiografie în timpul tratamentului antitumoral, reprezintă cel mai puternic predictor al CTRCD. O reducere de 11% la jumătatea terapiei cu trastuzumab a fost considerată valoarea optimă de referință, având o sensibilitate de 65% și o specificitate de 94% pentru predicția cardiotoxicității ulterioare. GLS s-a dovedit a fi un marker timpuriu independent pentru scăderile ulterioare ale fracției de ejeție a ventriculului stâng, aducând informații suplimentare față de alți factori predictivi utilizați în mod obișnuit la pacienții cu risc de cardiotoxicitate indusă de trastuzumab. Aceste rezultate au reprezentat fundamentul consensului experților, care recomandă monitorizarea GLS pentru detectarea

precoce a disfuncției ventriculului stâng la pacienții tratați cu antraciline sau trastuzumab. O scădere de peste 15% față de valorile inițiale este considerată o modificare semnificativă din punct de vedere clinic (9). Totuși, interpretarea relației dintre GLS și dezvoltarea ulterioară a CTRCD ar putea fi discutabilă. Se presupune, în primul rând, că GLS se deteriorează înainte ca FEVS să scadă la pacienții care primesc terapii cardiotoxice și, în al doilea rând, că o creștere compensatorie a strain-ului circumferențiar global (GCS) poate apărea pentru a menține inițial FEVS [131].

Importanța funcției ventriculului drept (VD) la pacienții tratați cu chimioterapie rămâne insuficient elucidată. Evaluarea funcției VD și a presiunii în artera pulmonară este recomandată inițial, până la debutul tratamentului antitumoral, înaintea începerii terapiei citostatice, și, ulterior, pe parcursul monitorizării ecocardiografice, în mod special pentru pacienții care primesc antraciline, trastuzumab, ciclofosamidă sau dasatinib [132]. Impactul chimioterapiei și radioterapiei asupra VD a fost investigat, în special, la pacientele cu tumori maligne ale glandei mamare și la supraviețuitorii formațiunilor tumorale maligne din copilărie [133]. Studiile arată că radioterapia poate duce la scăderea funcției atât a VD, cât și a VS, ca urmare a pierderii celulelor miocardice și a dezvoltării fibrozei, în special la doze mari aplicate inimii, de peste 15 Gy (29). Disfuncția strain-ului longitudinal al VD pare să apară în același timp cu afectarea strain-ului longitudinal al VS, mai ales la pacientele cu procese de tumori maligne de sân, care primesc tratament cu trastuzumab, cu sau fără antraciline, cele mai reduse valori fiind observate la aproximativ 6 luni de la inițierea terapiei [134].

Capacitatea funcțională reprezintă un posibil indicator al disfuncției cardiace, ce poate fi evaluat cu exactitate prin testarea de efort cardiopulmonar. Un studiu monocentric realizat pe pacienți adulți cu debut al proceselor tumorale, cu un interval median de urmărire de aproape cinci ani, a identificat faptul că o condiție fizică cardiorespiratorie superioară reprezintă un predictor independent al mortalității generale, al mortalității specifice maladiei tumorale și al mortalității cardiovasculare [135]. CPET este o metodă ce oferă o măsurare integrată a funcției cardiovasculare și este strâns corelată cu riscul de insuficiență cardiacă și mortalitate de orice cauză [136]. VO_2 de vârf reprezintă o metodă sensibilă pentru detectarea cardiotoxicității și evaluarea riscului de insuficiență cardiacă pe termen lung [137]. Studiile recente au arătat că tratamentul antitumoral determină scăderi importante ale capacității funcționale, care nu sunt neapărat însoțite de reducerea FEVS sau a GLS. Măsurarea VO_2 de vârf atât înainte, cât și după tratament, poate oferi o modalitate mai sensibilă de a identifica pacienții cu un risc crescut de insuficiență cardiacă [138]. Mancini și colaboratorii au publicat datele privind valoarea predictivă a VO_2 de vârf și au stabilit un prag de VO_2 de vârf < 14 ml/kg/min drept un criteriu pentru care supraviețuirea la 1 an este semnificativ mai scăzută (47%), comparativ cu

supraviețuirea după transplant cardiac (70%) [139]. În contrast, indivizii cu un VO_2 de vârf > 14 ml/kg/min au prezentat o supraviețuire mai mare (95%) la 1 an, sugerând că transplantul cardiac ar putea fi amânat în siguranță la pacienții ambulatorii cu disfuncție severă a ventriculului stâng și un VO_2 de vârf la efort mai mare de 14 ml/kg/min. În urma acestor rezultate, studiile s-au concentrat pe eficiența ventilatorie în timpul CPET, exprimată prin panta ventilație per producție de dioxid de carbon (VE/VCO_2), demonstrând că aceasta este un marker prognostic solid la pacienții cu insuficiență cardiacă și fracție de ejeție redusă [140]. O pantă $\text{VE}/\text{VCO}_2 > 34 - 36$ identifică pacienții cu risc înalt de insuficiență cardiacă și oferă informații prognostice suplimentare față de VO_2 de vârf [141]. Există în prezent o tendință ascendentă în studierea CPET la pacienții cu insuficiență cardiacă și fracție de ejeție păstrată sau ușor redusă, deoarece numeroase studii au raportat că valoarea predictivă a VO_2 de vârf și a pantei VE/VCO_2 la pacienții cu FEVS $> 40\%$ poate fi la fel de bună ca în cazul pacienților cu disfuncție severă a ventriculului stâng [142]. Totuși, aceste date prezintă rezultate contradictorii. În figura 2 sunt prezentate repere pentru stratificarea riscului în IC. Evaluarea prin CPET trebuie să înceapă cu verificarea efortului maxim, indicat de un raport de schimb respirator de peste 1.0-1.1. O frecvență cardiacă de peste 85% din valoarea prezisă confirmă, de asemenea, efortul maxim. Acest nivel însă este rar atins la pacienții cu insuficiență cardiacă. VO_2 de vârf este principalul indicator al capacității funcționale, fiind esențial în interpretarea CPET dacă s-a atins efortul maxim. Un $\text{VO}_2 < 14$ ml/kg/min indică prognostic nefavorabil, cu un prag redus la < 12 ml/kg/min pentru pacienții pe beta-blocante [143]. La pacienții tineri, $\text{VO}_2 < 50\%$ din valoarea prezisă sugerează un prognostic slab. Dacă efortul maxim nu este atins, se analizează variabile independente de efort (ex. curba eficienței consumului de oxigen < 1.4 și VO_2 la pragul ventilator < 9 ml/kg/min).

Eșecul de a atinge o tensiune arterială sistolică mai mare de 120 mm Hg în timpul exercițiului fizic și incapacitatea de a crește în mod corespunzător la efort sunt indicatori semnificativi ai unui prognostic negativ pentru pacient, în special atunci când aceste simptome sunt combinate cu un VO_2 de vârf mai mic de 14 ml/kg/min. Acest tip de răspuns indică o capacitate redusă a sistemului cardiovascular de a răspunde solicitărilor de efort, ceea ce sugerează o funcționare suboptimală a inimii și a sistemului circulator. De asemenea, incompetența cronotropică, adică incapacitatea de a crește frecvența cardiacă în mod adecvat în timpul activității fizice, și recuperarea lentă a frecvenței cardiace (cu o diferență de mai puțin de 6 bătăi pe minut) sunt asociate cu rezultate clinice nefavorabile și o prognoză mai proastă.

În plus, o pantă VE/VCO_2 abruptă, care reflectă o relație anormală între ventilația pulmonară (VE) și producția de dioxid de carbon (VCO_2) în timpul exercițiului, și apariția ventilației oscilatorii

(EOV) sunt considerați predictorii puternici ai unei evoluții negative a stării pacientului. O pantă VE/VCO_2 mare este un semnal că pacientul poate prezenta dificultăți în a-și adapta respirația în raport cu necesitățile metabolice ale corpului în timpul activității fizice, iar ventilația oscilatorie sugerează instabilitate respiratorie, ambele fiind factori de risc majori (figura 2). Combinația dintre o pantă VE/VCO_2 mare și EOv indică un risc ridicat de spitalizare (40%) și mortalitate (15%) timp de 6 luni [144].

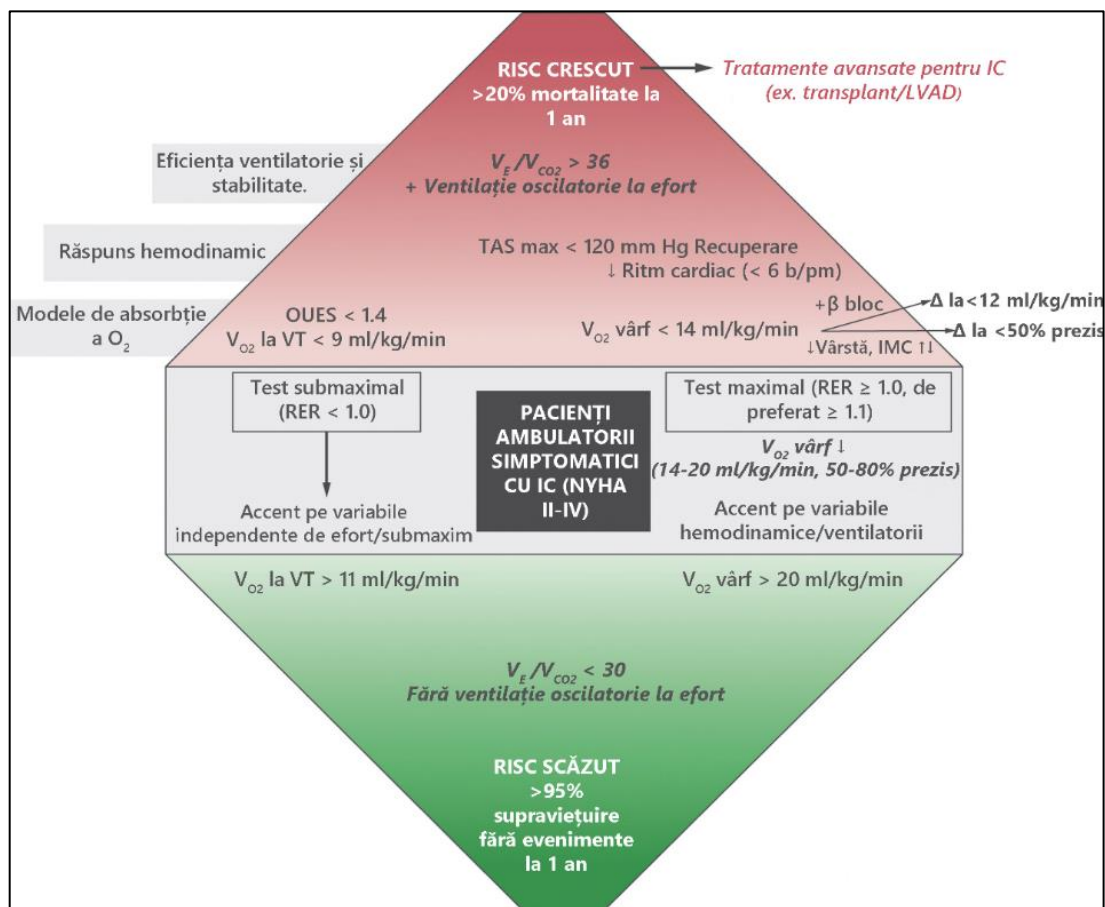


Figura 2. Evaluarea integrată a variabilelor testului cardiopulmonar pentru stratificarea riscului în insuficiența cardiacă [144]

Notă: OUES – panta eficienței consumului de oxigen, VO_2 vârf – consumul maxim de oxigen, VE/VCO_2 – raportul dintre ventilație și producția de dioxid de carbon, VO_2 la VT – Consumul de oxigen la pragul ventilator, RER – raportul de schimb respirator, IC – insuficiență cardiacă, LVAD – dispozitiv de asistare ventriculară stângă, TAS – tensiunea arterială sistolică, β bloc – beta blocante, IMC – indicele de masă corporală

Evaluarea performanței la efort a devenit o componentă esențială a abordării holistice în sindromul insuficienței cardiace. Numeroși parametri asociați atât cu IC, cât și cu comorbiditățile acesteia au demonstrat o valoare prognostică recunoscută. Totuși, din cauza variabilității semnificative

a fenotipurilor de insuficiență cardiacă și a naturii intrinsec variabile a bolii, nici un parametru nu poate fi utilizat în mod izolat pentru a evalua cu precizie prognosticul [145].

Biomarkerii sunt fundamentali în diagnosticarea bolilor cardiace acute și cronice, însă utilizarea lor pentru identificarea precoce și monitorizarea cardiotoxicității este mai puțin clarificată și prezintă un grad de complexitate mai ridicat comparativ cu bolile cardiovasculare primare [146]. Studiile observaționale și experimentale au oferit rezultate contradictorii în ceea ce privește asocierea dintre nivelurile serice de BNP și cardiotoxicitatea. O meta-analiză recentă, bazată pe opt studii caz-control, care au implicat 695 de pacienți tratați cu antraciline, a identificat o corelație modestă, dar semnificativă din punct de vedere statistic, între apariția cardiotoxicității induse de antraciline și nivelurile de BNP măsurate după tratament. Această asociere a fost mai accentuată în grupurile de pacienți asiatici, comparativ cu cei europeni [147]. Într-un studiu prospectiv realizat pe pacienți cu procese maligne, NT-proBNP s-a dovedit a fi un indicator al mortalității generale [148].

Un studiu efectuat pe 333 de pacienți, tratați cu antraciline pentru hemopatii maligne și alte tipuri de maladii tumorale, a arătat că un nivel crescut de BNP (>100 pg/mL) a avut o specificitate de 92% pentru a prezice spitalizarea din cauza insuficienței cardiace (la 21 de pacienți). Pe de altă parte, un nivel scăzut de BNP (30 pg/mL) a avut o sensibilitate de 81% în anticiparea acestui eveniment [149]. Totuși, două alte studii nu au evidențiat vreo legătură între nivelurile plasmatiche de NT-proBNP și dezvoltarea disfuncției ventriculului stâng sau apariția insuficienței cardiace manifeste [150]. Registrul CARDIOTOX a inclus 865 de pacienți cu risc moderat sau ridicat de cardiotoxicitate. Dintre aceștia, 27 au prezentat o scădere a fracției de ejeție a ventriculului stâng sub 40% sau au dezvoltat insuficiență cardiacă simptomatică [151]. Valorile NT-proBNP măsurate la momentul inițial nu au putut prezice acest nivel de disfuncție cardiacă. Această concluzie ar fi putut fi influențată de momentul prelevării probelor, care a avut loc înainte de începerea terapiei antitumorale, la 3 săptămâni și la 12 săptămâni după inițierea tratamentului. Este posibil ca modificările predictive să fi avut loc între săptămânile 3 și 12, fără a fi surprinse. În sub-studiul de biomarkeri HERA, s-a observat o creștere mai mare a NT-proBNP față de valorile inițiale la pacienții care au avut o scădere semnificativă a fracției de ejeție a ventriculului stâng. Totuși, capacitatea de a anticipa aceste scăderi a fost limitată de absența unui prag clar definit pentru creșterile valorilor, evidențiind necesitatea stabilirii unor noi limite decizionale [152]. Astfel, peptidele natriuretice cerebrale sunt considerate markeri promițători pentru predicția și diagnosticarea cardiotoxicității, fiind adesea observate cu valori crescute atât înainte de tratament, cât și în timpul acestuia, la pacienții care dezvoltă disfuncție cardiacă asociată tratamentului. Capacitatea lor predictivă variază, mai ales când se aplică metode

bazate pe un singur prag. Cu toate acestea, utilizarea unor praguri distincte, mai scăzute și mai ridicate (cum ar fi 30 și 100 pg/mL pentru BNP), pare să îmbunătățească identificarea riscului scăzut sau ridicat de cardiotoxicitate [153].

Relația dintre nivelurile crescute de troponină și cardiotoxicitatea asociată terapiei antitumorale a fost investigată în diverse cohorte [154]. Troponina T de înaltă sensibilitate, măsurată la pacienții cu patologii tumorale diagnosticate primar, s-a dovedit a fi un predictor al mortalității generale, având un prag de 0.005 ng/mL [148]. În plus, s-a observat că nivelurile serice crescute de troponină T pot fi asociate nu doar cu afectarea miocardică subclinică, ci și cu stadiile avansate ale bolii neoplazice, sugerând o posibilă relație între progresia tumorală sistemică și stresul cardiometabolic sau inflamația cronică de fond. Această corelație indică faptul că troponina T ar putea reflecta nu doar leziuni ischemice sau toxice directe la nivelul miocitelor, ci și o vulnerabilitate cardiovasculară generalizată în contextul malignităților extinse. Protocoalele de chimioterapie, care includ antraciclone sau agenți alchilanți, au arătat o creștere a nivelurilor de troponină I plasmatică la 12 – 33% [155] dintre pacienții adulți și până la 47% dintre cei pediatrici [156]. Testele de troponină de înaltă sensibilitate nu sunt uniform standardizate [157]. Din această cauză, rezultatele între diferite teste nu sunt comparabile, iar percentila 99 nu poate fi aplicată ca un factor uniform de armonizare, deoarece metodele și populațiile folosite pentru calcularea acesteia diferă [158]. Acest aspect a fost rar recunoscut. Variabilitatea în proiectarea testelor și a studiilor privind intervalele de referință generează diferențe semnificative între valorile de referință ale testelor troponinei înalt senzitive (hsTn), influențând astfel clasificarea pacienților [159]. În absența unui standard de referință universal valabil pentru compararea directă a diferitelor tipuri de teste de troponină cardiacă de înaltă sensibilitate (hsTn, în special hsTnI vs hsTnT), interpretarea valorilor absolute între platforme analitice diferite devine problematică. Variabilitatea metodologică între kiturile de testare – inclusiv diferențele în sensibilitate, specificitate, pragurile de detecție și algoritmi de calibrare – limitează comparabilitatea inter-test. În plus, percentila 99, considerată un prag arbitrar, nu mai este recomandată ca unicul criteriu pentru delimitarea rezultatelor în negative sau pozitive în alte situații [160]. Nivelurile de TnI, evaluate cu un test de înaltă sensibilitate în fază experimentală, au fost ulterior analizate la 81 de paciente similare, dintre care 26 au prezentat CTRCD [150]. Predictivitatea TnI a fost confirmată folosind percentila 95, iar o valoare predictivă negativă de 91% a fost observată când GLS < 19% sau TnI > 30 ng/L au fost utilizate împreună, deși aceste praguri au fost stabilite și validate în aceeași cohortă. Performanța hsTnI ar putea fi subestimată în situațiile în care scăderile ușoare ale fracției de ejeție a ventriculului stâng sunt considerate CTRCD, iar percentila 99 este

folosită singular pentru a defini anomaliile [161]. Cu toate acestea, utilizarea combinată a tehnicilor imagistice avansate și a testelor hsTn ar putea spori acuratețea diagnosticului. Într-un studiu care a inclus 52 de pacienți tratați cu antraciclina (dintre care 5 au dezvoltat CTRCD), combinarea hsTnI cu GLS a atins o arie sub curba ROC de 0.94 pentru nivelurile inițiale de hsTnI > percentila 99 [162]. În concluzie, TnI și TnT sunt biomarkeri specifici cardiaci, cu percentila 99, utilizată pentru a defini leziunile miocardice. Testele de troponină cu sensibilitate înaltă pot facilita identificarea mai rapidă a leziunilor miocardice, însă lipsa standardizării și variabilitatea biologică rămân provocări majore. În plus, utilizarea inconsistentă a eşantioanelor mari, a populațiilor diverse, a definițiilor clinice relevante, a testelor extrem de sensibile limitează aplicabilitatea acestora [153].

În ultimele decenii, interesul științific pentru biomarkerii non-tradiționali a crescut exponențial, în special în contextul monitorizării cardiotoxicității induse de terapii oncologice sau de alte noxe sistemice. Deși troponinele și peptidele natriuretice rămân pietrele de temelie în diagnosticul și monitorizarea afectării miocardice, ele sunt, în general, tardive și pot reflecta deja un prejudiciu structural instalat. În acest context, markerii serologici noi au devenit tot mai mult studiați. Biomarkeri noi, care reflectă procese patofiziologice fundamentale precum stresul oxidativ (de exemplu mieloperoxidaza), inflamația (cum ar fi proteina C reactivă, supresorul solubil al tumorogenității 2, interleukina-6) și procesele de fibroză sau proliferare celulară (de exemplu, galectina-3), pot oferi perspective mecanistice valoroase și ar putea anticipa diagnosticul cardiotoxicității, fie izolat, fie în combinație cu troponinele și peptidele natriuretice. Tehnologiile avansate, precum genomica, transcriptomica, proteomica și metabolomica, sunt explorate pentru a dezvolta soluții personalizate [158].

2. MATERIALUL ȘI METODELE DE CERCETARE

2.1. Caracteristica generală a studiului: mărimea eșantionului, designul studiului

Pentru realizarea obiectivului formulat a fost efectuat un studiu de cohortă analitic observațional prospectiv. Designul studiului a fost după tipul celui de măsurări repetate, metodă în care aceiași subiecți sunt investigați de mai multe ori la momente diferite. Evaluările au fost colectate în timp pentru a observa schimbările în cadrul a 3 vizite de control. Deoarece fiecare persoană inclusă în cercetare acționează ca propriul său control, variațiile între participanți sunt eliminate, ceea ce duce la o creștere a puterii statistice. Designul măsurărilor repetate este mai eficient din punct de vedere al resurselor, necesitând mai puțini participanți. Astfel, studiul a fost derulat în perioada anilor 2021 – 2024 în IMSP Institutul Oncologic și IMSP Institutul de Cardiologie din municipiul Chișinău, Republica Moldova. Pacienții din cadrul secțiilor de hematologie ale IMSP Institutul Oncologic au fost selectați aliator și au fost invitați la IMSP Institutul de Cardiologie pentru a fi examinați și investigați, respectând design-ul studiului. Studiul dat a respectat Declarația de la Helsinki a Asociației Medicale Mondiale din 1975, revizuită în 1983, și a fost aprobat de Comitetul de Etică a Cercetării al USMF „N. Testemițanu”, fiind examinat la ședința din 28 decembrie 2021 cu emiterea avizului favorabil cu numărul 8.

Volumul eșantionului pentru cercetare a fost calculat conform următoarelor principii:

În studiul dat, am analizat cardiotoxicitatea regimurilor terapeutice hematologice folosite în tratamentul LNH prin evaluarea prezenței sau absenței cardiotoxicității în două momente: până și după tratament. Rezultatul principal este binar (prezența sau absența cardiotoxicității), fapt ce implică posibile schimbări în starea de cardiotoxicitate pentru fiecare pacient după intervenție.

Pentru a estima dimensiunea eșantionului necesar, am folosit testul McNemar. Testul a fost utilizat în mod specific pentru analiza datelor binare, pereche, în măsurători repetate sau în proiecte de tip „în cadrul subiecților”, cum ar fi evaluarea stării de cardiotoxicitate înainte și după administrarea medicamentului. Testul McNemar a evaluat diferența în proporțiile dintre două grupuri dependente, concentrându-se pe perechile discordante – acei pacienți a căror stare de cardiotoxicitate se schimbă între cele două momente de timp.

- Am realizat un test cu două cozi, ceea ce înseamnă că am fost interesați să detectăm dacă proporțiile perechilor discordante favorizează fie o scădere, fie o creștere a cardiotoxicității după tratament.

- Raportul șanselor pentru acest studiu a fost setat la 3. Aceasta indica faptul că șansele de cardiotoxicitate post-tratament au fost de trei ori mai mari (sau mai mici) decât șansele de cardiotoxicitate pre-tratament.
- Probabilitatea erorii α (nivelul de semnificație): 0.05.

Am setat nivelul de semnificație (α) la 0.05, care echilibra riscul de a comite o eroare de tip I – respingerea greșită a ipotezei nule. Pentru a ține cont de un test cu două cozi, eroarea α a fost echilibrată pe ambele părți, ceea ce a însemnat că am alocat 0.025 ($\alpha/2$) pentru fiecare parte a distribuției.

- Puterea ($1 - \beta$): 0.80. Ne-am propus o putere de 80% ($1 - \beta = 0.80$), asigurându-ne că există o probabilitate de 80% de a respinge corect ipoteza nulă, dacă există o diferență reală în ratele de cardiotoxicitate între cele două momente de timp. O putere de 80% este considerată standard în cercetarea clinică, reducând probabilitatea unei erori de tip II (neidentificarea unei diferențe atunci când aceasta există).
- Proporția perechilor discordante: 0.3. Proporția perechilor discordante, 0.3, reprezintă fracția estimată de pacienți a căror stare de cardiotoxicitate se va schimba între cele două momente de timp. Perechile discordante sunt esențiale în testul McNemar, deoarece acesta se concentrează specific pe aceste schimbări pentru a evalua eficacitatea tratamentului.
- Calculul dimensiunii eșantionului. Având în vedere acești parametri de intrare, am utilizat un calcul apriori pentru a determina numărul total de pacienți necesar pentru a atinge puterea dorită de 80% la un nivel de semnificație de 0.05. Calculul dimensiunii eșantionului a luat în considerare raportul șanselor, proporțiile perechilor discordante și distribuția erorii α pe două cozi.
- Rezultatul din calculul dimensiunii eșantionului (figura 3).

1. ****N critic inferior = 9****: Aceasta a indicat faptul că sunt necesare cel puțin 9 perechi discordante pentru a detecta un efect semnificativ statistic.
2. ****N critic superior = 21****: Aceasta a indicat limita superioară a numărului de perechi discordante necesare pentru a detecta un efect.
3. ****Dimensiunea totală a eșantionului = 100****: Pe baza presupunerilor și a puterii dorite, dimensiunea totală estimată a eșantionului necesară pentru studiu a fost de 100 de pacienți.
4. ****Puterea efectivă = 0.8034069****: Puterea efectivă atinsă cu dimensiunea eșantionului calculată este puțin peste 80%, asigurând că studiul va avea suficientă putere pentru a detecta o diferență semnificativă clinic în cardiotoxicitate.

5. **α efectiv = 0.0427739**: Nivelul de semnificație (α) efectiv atins este de aproximativ 0.0428, ceea ce este puțin mai mic decât 0.05, asigurând un control adecvat al erorii de tip I.

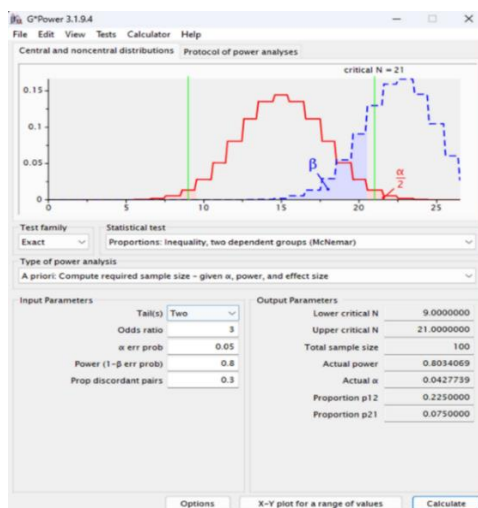


Figura 3. Estimarea volumului eșantionului (G*Power 3.1.9.4 output)

Estimarea dimensiunii eșantionului a indicat faptul că va fi necesar să recrutăm 100 de pacienți pentru a asigura că studiul are suficientă putere (80%) de a detecta o diferență în ratele de cardiotoxicitate înainte și după tratamentul antitumoral, cu un raport al șanselor de 3 și un nivel de semnificație de 0.05. Concentrarea pe perechile discordante subliniază importanța măsurării proporției de pacienți a căror stare de cardiotoxicitate se schimbă după tratament.

Criteriile de includere în studiu:

- Pacienții cu diagnosticul confirmat de LNH;
- Vârsta pacientului $\geq$ de 18 ani;
- Posibilitatea monitorizării în dinamică;
- Obținerea acordului informat al pacientului.

Criterii de excludere din studiu:

- Prezența altei boli oncologice, sau hematologice la momentul includerii în studiu;
- Pacienți cu tratament anterior chimioterapic, imunoterapic sau radioterapic;
- Pacienții cunoscuți cu insuficiență cardiacă NYHA III-IV;
- Frația de ejeție ventriculară stângă (apreciată prin ecocardiografie) $< 50\%$;
- Patologie coronariană/ miocardică cunoscută;
- Valvulopatii moderate sau severe;
- Patologii ale pericardului.

Design-ul studiului este redat în figura 4.

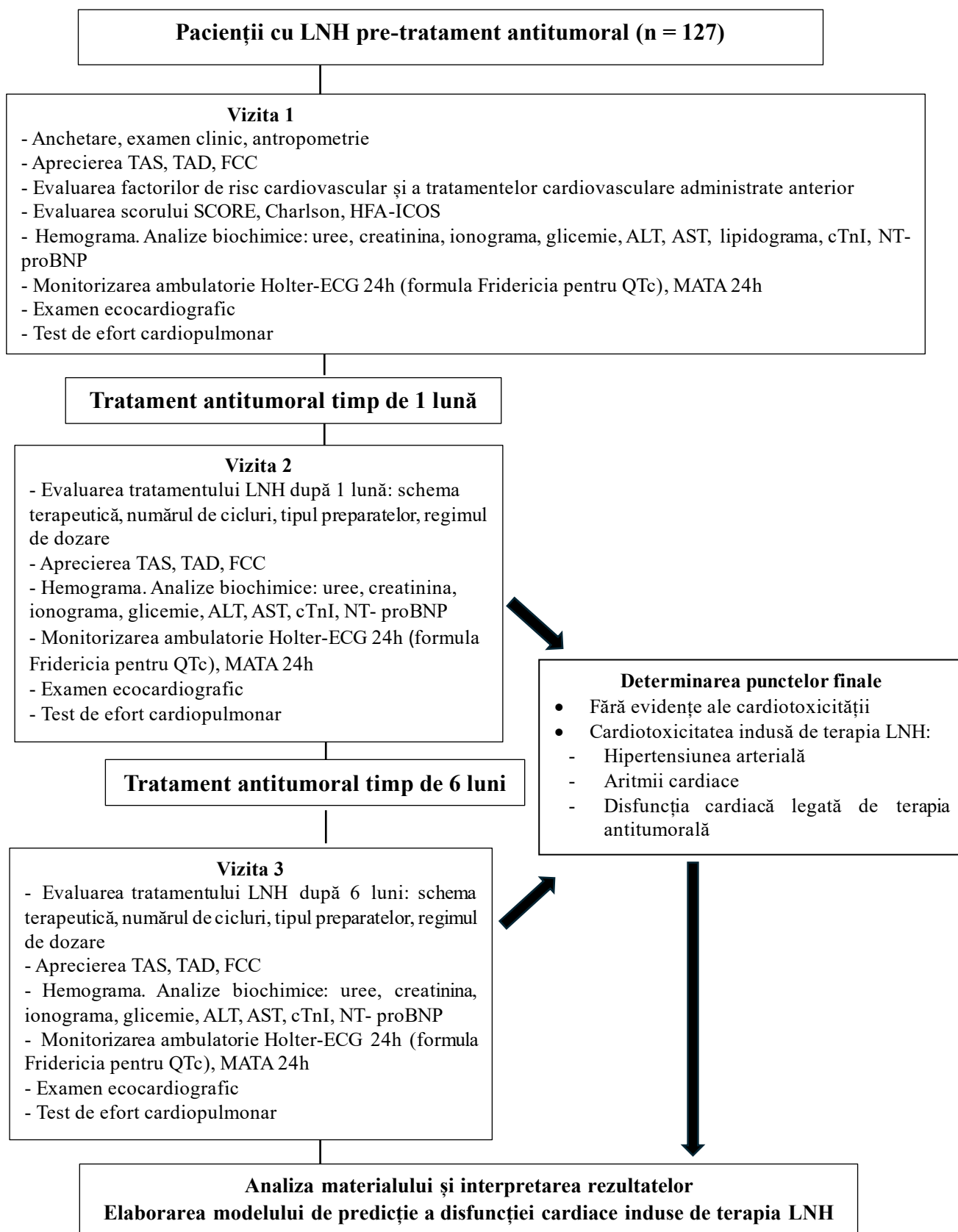


Figura 4. Design-ul cercetării

2.2. Metode de investigare utilizate în studiu

Pe parcursul derulării studiului, pacienții au fost investigați în cadrul a 3 vizite. Vizita 1 a fost vizita inițială, de până la debutul tratamentului antitumoral, vizita 2 a fost efectuată la o lună de la inițierea acestuia și vizita a 3-a s-a desfășurat la șase luni de la inițierea tratamentului antitumoral.

La prima vizită s-au colectat datele generale ale pacienților: vârsta, genul, mediul de viață, date antropometrice, anamnesticul eredo-colateral, factorii de risc cardiovascular, comorbiditățile atestate și medicația folosită anterior. Tot atunci, s-au colectat date despre diagnosticul LNH, tipul acestuia, stadiul și localizarea. Pentru toți pacienții a fost calculat scorul de risc cardiovascular, folosind datele geografice recomandate pentru regiunea Republicii Moldova. Conform recomandărilor Societății Europene de Cardiologie, am utilizat SCORE2 pentru persoane cu vârsta între 40 – 69 și SCORE2-OP pentru persoanele de peste 70 de ani. Evaluarea inițială a riscului de toxicitate cardiovasculară la pacienții tratați cu chimioterapie pe bază de antraciline am realizat-o conform scorului propus de către Asociația Europeană de Insuficiență Cardiacă și Societatea Internațională de Cardio-Oncologie (HFA-ICOS) și stipulat în Ghidul Societății Europene de Cardiologie pe cardio-oncologie din 2022 [56]. Componentele acestui scor de risc și punctajul aplicat fiecărei componente este indicat în Anexa 1. În baza acestui scor de risc s-au atestat următoarele grupe de pacienți: grupul cu risc scăzut, risc moderat, risc înalt și risc foarte înalt. Notăm că, a fost determinată o categorie de pacienți la care acest scor nu a putut fi aplicat, deoarece nu primeau antraciline în schema de tratament. Ulterior, am calculat pentru fiecare pacient indexul comorbidităților Charlson [163], detaliile căruia sunt expuse în Anexa 2. În baza punctajului total obținut s-au atestat 3 grupe de pacienți: cu risc Charlson ușor (1 – 2 puncte), risc Charlson moderat (3 – 4 puncte), risc Charlson sever (≥ 5 puncte). Atât la vizita 2, cât și la vizita 3 am colectat date despre tratamentul administrat, schema de tratament administrată (R-CHOP, CHOP, R-COP, COP sau alte regimuri) și numărul total de cicluri. Am evaluat dacă regimul terapeutic a inclus doxorubicină și care a fost doza totală cumulată. În baza dozei totale cumulate de doxorubicină am atest 3 grupe de pacienți: pacienți care primeau o doză de doxorubicină redusă $< 200 \text{ mg/m}^2$, doză moderată $200 - 400 \text{ mg/m}^2$, doză mare $\geq 400 \text{ mg/m}^2$. Am evaluat dacă regimul terapeutic a inclus utilizarea de antraciline liposomale, utilizarea de dexrazoxan, administrare de ciclofosamidă în doză mare ($> 150 \text{ mg/kg}$), vincristină, asocierea de rituximab, asociere de radioterapie, utilizarea de dexametazon în doză mai mare de 160 mg/lună . De asemenea, am evaluat la vizita 2 și 3 prezența complicațiilor, efectelor adverse și la vizita 3 am evaluat rezultatele tratamentului: remisiune completă, remisiune parțială, fără efect de la terapie sau progresia procesului patologic.

Examenul clinic. A presupus interpretarea particularităților sistemului cardiovascular, pulmonar, digestiv, endocrin, determinarea datelor antropometrice și a indicatorilor hemodinamici centrali – TAS, TAD, FCC, în timpul primei vizite și la cele repetate. Conform recomandărilor OMS, pentru aprecierea IMC (indice Quetelet) a fost calculat gradul de obezitate după formula: $IMC = kg/m^2$, unde kg reprezintă masa corpului în kg iar m^2 – pătratul înălțimii în metri. Supraponderal cu IMC între 25 – 29.9 kg/m^2 , obezitate gr.I: 30 – 34.9 kg/m^2 , obezitate gr.II: 35 – 39.9 kg/m^2 , obezitate gr.III: $\geq 40 kg/m^2$. Circumferința abdominală a fost măsurată după exemplul propus de OMS, protocolul WHO STEPS, ce indică măsurarea acesteia aproximativ la mijlocul distanței dintre marginea inferioară a ultimei coaste palpabile și partea de sus a cristei iliace, banda centimetrică a fost plasată alipit de corp însă fără a comprima excesiv locul măsurării fiind paralel cu podeaua. Pacienții evaluați se aflau în ortostatism, relaxați, aprecierile fiind luate la sfârșitul unui expir obișnuit. Circumferința abdominală a fost considerată mărită, când la bărbați ≥ 94 cm iar la femei ≥ 80 cm.

Aprecierea indicilor hemodinamici. Măsurarea valorilor tensiunii arteriale s-a efectuat după un repaos de 10 minute, valorile tensiunii arteriale sistolice și diastolice au fost apreciate în corespundere cu prima și a cincea fază a tonurilor Korotkoff. Hipertensiunea arterială a fost considerată când TAS > 140 mmHg și/sau TAD > 90 mmHg (Societatea Europeană de Cardiologie, 2018).

Investigații de laborator. Probele de sânge au fost colectate *a jeun*. Analizele de laborator au fost efectuate în Laboratorul Clinic al IMSP Institutul de Cardiologie și Institutul Oncologic. La toate 3 vizite ale studiului s-a apreciat hemoleucograma prin intermediul analizatorului Sysmex XN1000, prin metodele cirtometriei în flux de fluorescență și impedanței hidrodinamice. Viteza de sedimentare a eritrocitelor (VSH) a fost efectuată după metoda manuală Westergren. Proteina C reactivă (PCR) a fost apreciată în serul sangvin prin metoda latex-imunoturbidimetrică. Valorile de referință a PCR au constituit intervalul de 0-6 mg/L. De asemenea, a fost determinat nivelul de trombocite, ionograma (K, Na, Cl), glicemia bazală prin metoda de glucozo-oxidare, creatinina – metoda cinetică fără deproteinizare, uree – metoda enzimatică, colorimetrică, acid uric, ALT, AST – metoda enzimatică. Lipidograma a fost apreciată doar la vizita 1. Colesterolul și nivelul HDL au fost determinate prin metoda enzimatică fotometrică. Nivelul trigliceridelor, a fost apreciat prin metoda colorimetrică prin plasarea de glicerol 3-fosfatoxidazei. LDL-colesterolul a fost calculat după formula Friedewald:

$$LDL\text{ colesterolul (mmol/l)} = \text{colesterolul total} - HDL\text{-colesterol} - \text{trigliceride} / 2.2.$$

Dislipidemia a fost stabilită în baza recomandărilor ghidului ESC pe dislipidemie din 2019 (164): colesterolul total < 5.2 mmol/l, LDL-colesterol: < 3.0 mmol/l pentru risc redus, < 2.6 mmol/l

pentru risc moderat, < 1.8 mmol/l pentru risc înalt, < 1.4 mmol/l pentru risc foarte înalt, trigliceride < 1.7 mmol/l, HDL-colesterol: bărbați > 1.0 mmol/l, femei > 1.2 mmol/l. Criteriile pentru confirmarea sindromului metabolic au inclus prezența a cel puțin trei din următorii cinci factori de risc: obezitate abdominală (bărbați: ≥ 94 cm, femei: ≥ 80 cm), nivelul trigliceridelor: ≥ 1.7 mmol/L (sau pacientul urmează un tratament pentru hipertrigliceridemie), colesterol HDL scăzut (bărbați: < 1.0 mmol/L sau femei: < 1.3 mmol/L sau pacientul urmează tratament pentru HDL scăzut), hipertensiune arterială, glicemie crescută (glicemie a jeun: ≥ 5.6 mmol/L, sau pacientul urmează tratament pentru hiperglicemie).

Gradarea anemiei am evaluat-o conform criteriilor CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) (107), care se utilizează pentru monitorizarea pacienților cu patologii tumorale: anemie gradul 1: hemoglobina între 100 g/L și limita inferioară a valorii normale, anemie gradul 2: hemoglobina între 80 g/L și < 100 g/L, anemie gradul 3: hemoglobina între 65 g/L și < 80 g/L, anemie gradul 4 (pune în pericol viața, necesită intervenție urgentă): hemoglobina < 65 g/L.

Rata de filtrare glomerulară a fost calculată după formula CKD-EPI conform ghidurilor KDIGO 2020 (165). Rata de filtrare glomerulară (eGFR) se calculează în baza următoarei formule: $eGFR = 141 \times \min(Scr/k, 1)^\alpha \times \max(Scr/k, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{vârsta}} \times \text{Factori}$, unde: Scr = concentrația serică de creatinină (μmol/L), k = 0.7 pentru femei și 0.9 pentru bărbați, $\alpha = -0.329$ pentru femei și -0.411 pentru bărbați, Factori = 1.018 pentru femei și 1.159 pentru persoanele de origine afro-americană (în cazul în care se aplică), Vârsta = vârsta pacientului în ani. După calculul eGFR, aceasta este împărțită în 5 stadii, pentru a evalua severitatea bolii renale cronice, conform clasificării KIDGO:

- G1: RFG ≥ 90 ml/min/1.73 m² (normal sau crescut, cu dovezi de afectare renală);
- G2: RFG 60-89 ml/min/1.73 m² (funcție renală ușor scăzută);
- G3a: RFG 45-59 ml/min/1.73 m² (funcție renală ușor până la moderat scăzută);
- G3b: RFG 30-44 ml/min/1.73 m² (funcție renală moderat până la sever scăzută);
- G4: RFG 15-29 ml/min/1.73 m² (funcție renală sever scăzută);
- G5: RFG < 15 ml/min/1.73 m² (insuficiență renală terminală).

Investigații instrumentale

Pacienții au fost supuși monitorizării ambulatorii a tensiunii arteriale (MATA) și, de asemenea, monitorizarea Holter ECG 24h. MATA a fost efectuată folosind monitorul „ABPpro” (2021), care a măsurat tensiunea arterială la fiecare 30 de minute pe timp de zi și la fiecare 60 de minute pe timp de noapte. Aparatul de monitorizare a fost plasat pe brațul non-dominant și pacientul a fost instruit că la semnalul specific emis de aparat să se oprească din activitatea desfășurată și să nu vorbească. De

asemenea, pacientul a completat un jurnal al simptomelor cu orele de apariție a acestora și a notat orele când s-a trezit și când s-a pregătit de somn. În rezultatul MATA au fost obținuți următorii parametri: valori medii ale TAS și TAD pentru perioada de zi, noapte și pentru 24 de ore, gradul de scădere a TAS (GMTAN (TAS) %) și TAD (GMTAN (TAD) %) în timpul nopții, variabilitatea TA sistolice și diastolice din timpul zilei și nopții (STD TAS medie/zi, STDTAD medie/zi, STDTAS medie/noapte, STDTAD medie/noapte). Variabilitatea TA se consideră crescută atunci când STDTAS > 15 mmHg și STDTAD > 14 mmHg. GMTANTAS și GMTANTAD au fost calculați după formulele: $GMTANTAS (\%) = (TAS \text{ medie/zi} - TAS \text{ medie/noapte}) / TAS \text{ medie/zi} \times 100\%$, $GMTANTAD (\%) = (TAD \text{ medie/zi} - TAD \text{ medie/noapte}) / TAD \text{ medie/zi} \times 100\%$. Conform gradului de reducere a TA din timpul nopții (TAS și TAD), pacienții au fost clasificați în următoarele tipuri de profil diurn: „dipper”, „non-dipper”, „over dipper”, „night picker”:

- „dipper” – profil diurn normal, $10\% < GMTAN < 20\%$;
- „non-dipper” – grad insuficient de reducere a TA în orele nocturne, $0 < GMTAN < 10\%$;
- „over-dipper” – micșorarea excesivă a TA în orele nocturne, $GMTAN > 20\%$;
- „night-picker” – majorarea constantă a TA în orele nocturne, $GMTAN \leq 0\%$.

Presiunea pulsului (PP) a fost calculată prin formula, $PP = TAS - TAD$ și la fiecare măsurătoare dispozitivul Holter a calculat automat PP. Ulterior PP a fost analizată pe parcursul a celor 24 de ore pentru a observa variațiile sale diurne și nocturne.

Monitorizarea Holter ECG 24h s-a efectuat folosind monitorul „ECGpro Holter” (2021), ce a cuprins analiza automată a datelor, ulterior urmată de verificarea vizuală individuală a datelor pentru fiecare pacient pentru a crește gradul de precizie. Din parametrii Holter ECG 24h am analizat frecvența cardiacă pe parcursul celor 24 de ore, care a fost obținută prin media tuturor valorilor înregistrate pe perioada de monitorizare. Acesta a adunat toate valorile medii pe minute și le-a împărțit la numărul total de minute înregistrate. $FCC \text{ medie pe } 24 \text{ de ore} = \Sigma FCC \text{ minute} / \text{numărul total de minute înregistrate}$. De asemenea, aparatul a raportat valorile maxime și minime a FCC pe parcursul a 24 de ore. În baza prezenței bătailor cardiace regulate și precedarea undelor P la fiecare complex QRS s-a stabilit prezența ritmului sinusal. Detectarea fibrilației atriale în baza intervalelor RR irregulare, absența undei P, absența unei linii de bază izoelectrice. Alți parametri obținuți au fost: numărul absolut al extrasistolelor supraventriculare, numărul absolut al extrasistolelor ventriculare, prezența și numărul episoadelor de tahicardie și bradicardie sinusală, paroxisme de fibrilație atrială. Tahicardia supraventriculară se definește ca prezența a cel puțin 3 complexe supraventriculare consecutive, cu aspect regulat sau fiind vizibile unde atriale, fiind considerată tahicardie

supraventriculară susținută durată peste 30 secunde. Determinarea prezenței de tahicardii ventriculare nesusținute se caracterizează prin complexe QRS largi (120 milisecunde sau mai mult), cu o frecvență mai mare de 100 de contracții pe minut care durează cel puțin 3 bătaii și se rezolvă spontan în mai puțin de 30 de secunde [79]. Un alt moment evaluat la Holter ECG au fost indicatorii de variabilitate a frecvenței cardiace, în literatura de specialitate scăderea acestora poate indica disfuncții autonome și afectare miocardică înainte de apariția simptomelor clinice evidente, iar modificarea acestora sunt corelate cu riscul de aritmii și alte complicații cardiace. Acești indicatori au inclus: SDNN, SDANN, SDNNi. SDNN, măsurat în milisecunde (ms), reprezintă deviația standard a intervalelor normale între bătaii (intervalele NN), excluzând artefactele tehnice și fiziologice (cum ar fi bătaile ectopice sau fibrilația atrială). Matematic, SDNN este rădăcina pătrată a varianței totale înregistrate și cuprinde atât variațiile pe termen scurt de frecvență înaltă (mediate de activitatea parasimpatică), cât și componentele pe termen lung de frecvență joasă ale semnalelor de variabilitate a frecvenței cardiace. Pornind de la conceptul de SDNN, am evaluat și alte variabile statistice care măsoară variația intervalelor NN într-o manieră mai detaliată: SDANN (Standard Deviation of the Average NN): se calculează ca deviația standard a mediei intervalelor NN pentru fiecare segment de 5 minute dintr-o înregistrare pe termen lung (24 de ore). SDNNi (SDNN indexat): media deviațiilor standard ale intervalelor NN calculată pe segmente de câte 5 minute (24 de ore). Spre deosebire de SDANN, SDNNi evaluează variabilitatea pe intervale scurte, estimând astfel componentele pe termen scurt care modulează semnalele de variabilitate a frecvenței cardiace [166,167]. De asemenea, monitorizarea Holter ECG a inclus aprecierea intervalelor QT corectat (QTc) și PQ. Pentru intervalul QT corectat s-a folosit formula Fridericia, iar software-ul Holter a calculat automat pe parcursul a celor 24 de ore, măsurând fiecare interval QT și corectându-l pe baza intervalului RR (ritm cardiac). Formula Fridericia aplicată a fost: $QTc = QT/\sqrt[3]{RR}$. Am analizat în câte cazuri s-a atestat o valoare $QTc \geq 480$ ms și în câte cazuri a fost între $450 \text{ ms} \leq QTc \leq 480 \text{ ms}$ la bărbați iar pentru femei între $460 \text{ ms} \leq QTc \leq 480 \text{ ms}$, aceste valori prag fiind indicate pentru apariția ulterioară a efectelor adverse aritmice pentru pacienții ce primesc chimioterapie (56). Pentru calculul intervalului PQ mediu pe parcursul monitorizării Holter ECG de 24 de ore software-ul a înregistrat intervalul PQ pentru fiecare bătaie pe parcursul perioadei de monitorizare, ulterior a calculat valorile medii, minime și maxime ale intervalului PQ pe parcursul celor 24 de ore. Pentru monitorizarea Holter ECG 24h a fost considerat normal atunci când valoarea s-a încadrat între 120 și 200 ms. Modificările ischemice ale segmentului ST-T au fost definite astfel: (1) depresia segmentului ST cu cel puțin 1 mm sub poziția de referință a segmentului ST, măsurată la 80 ms după punctul J, (2) cu o durată de cel puțin 1 minut și nu mai mult

de 20 de minute și (3) separate de alte episoade cu un interval de cel puțin 1 minut. Modificările posibile ischemice ale segmentului ST-T au fost definite prin prezența criteriului (1), fără criteriile (2) sau (3).

Examenul ecocardiografic transtoracic. A fost efectuat un examen ecocardiografic transtoracal comprehensiv prin utilizarea ecografului Vivid S5, GE Healthcare UK cu un transductor sectorial de 3,5 MHz cu utilizarea tehnicilor bidimensionale (2D), modul-M, tehnici Doppler spectral și color. Toate măsurările utilizate au fost în conformitate cu ultimul ghid din 2015 pentru cuantificarea camerelor cardiace prin ecocardiografie elaborat de către Societatea Americană de Ecocardiografie și Asociația Europeană de Imagistică Cardiovasculară. Parametrii analizați au fost cei structurali standardi: diametrul antero-posterior al atriul stâng (AS, mm), volumul AS, volumul AS/SC (ml/m²), diametrul atriului drept (AD, mm), aria AD (cm²), volumul AD (ml), volumul AD/SC (ml/m²), diametrele ventriculului stâng (VS) în diastolă și în sistolă, volumele VS în diastolă și sistolă, grosimea septului interventricular și a peretelui posterior a VS. Volumul AS/SC = $0.85 \times (A1 \times A2 / L AS) / SC$, unde A1 este aria AS din poziție apicală 4 camere, A2 este aria din poziție apicală 2 camere, L AS este distanța maximă de la inelul mitral până la peretele opus al atriului în fiecare plan. Pentru volumul AD/SC = $(0.85 \times (Aria AD^2) / L AD) / SC$, unde aria AD este aria AD din poziția apical 4 camere, L AD distanța dintre inelul tricuspidian și peretele opus al atriului. Evaluarea hipertrofiei miocardului VS și geometriei remodelării ventriculare, masa miocardului VS (MMVS) a fost calculată după formula modificată Devereux: $MMVS(g) = 0.8 \times [1.04 \times (DTDVS + SIV + PPVS)^3 - DTDVS^3] + 0.6g$. Indicele masei miocardului VS (IMM VS) reprezintă raportul din MMVS și SC = $MMVS/SC (g/m^2)$, valorile patologice pentru femei fiind > 95 g/m² și > 115 g/m² pentru bărbați. Grosimea relativă a peretelui posterior VS (GRPPVS) = $2 \times PPVS / DTDVS$, valoarea prag normală fiind < 0.43. În dependență de valorile GRPPVS și IMMVS pot fi distinse 4 tipuri geometrice a VS:

- Geometrie normală (GRPPVS și IMMVS normali);
- Hipertrofie/remodelare concentrică (GRPPVS $\geq 0,43$ + IMMVS normal sau majorat);
- Remodelare excentrică (GRPPVS < 0.43);
- Hipertrofie excentrică (GRPPVS < 0,43 + IMMVS majorat);

Conform studiilor actuale, evaluarea remodelării cardiace și a hipertrofiei concentrice a ventriculului stâng joacă un rol esențial în estimarea riscului cardiovascular. Aceasta contribuie la stratificarea riscului global și la determinarea strategiilor terapeutice adecvate pentru gestionarea pacienților [168].

Au fost analizați indicatorii funcției sistolice a VS – fracția de ejeție a VS (Simpson biplan), fracția de scurtare VS, s' la nivel de inel mitral septal, lateral și valoarea medie, mișcarea anterioară a planului inelului mitral medial și lateral (MAPSE). Parametrii diastolici ai VS vor întruni: viteza maximă a umplerii diastolice precoce (unda E), viteza maximă a umplerii diastolice tardive (unda A), raportul E/A, timpul de decelerare al undei E (TDE), timpul de relaxare izovolumetrică (TRIV), viteza undei e' și a', raportul E la e', viteza regurgitării valvei tricuspide. Disfuncția diastolică a fost apreciată conform ghidului din 2016 pentru evaluarea funcției diastolice a ventriculului stâng prin ecocardiografie, elaborat de Societatea Americană de Ecocardiografie și Asociația Europeană de Imagistică Cardiovasculară [169].

De asemenea, a fost evaluată Vp, folosind tehnica Doppler color M-mode ce reprezintă viteza cu care unda de umplere diastolică se propagă în ventriculul stâng. Ulterior, a fost calculat raportul E/Vp, care se folosește în ecografie pentru a evalua funcția diastolică a VS și în special presiunile de umplere cardiacă. Un raport E/Vp > 1,5 este asociat în studii cu presiuni de umplere mari ceea ce este comun la pacienții cu disfuncție diastolică sau insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată. În acest context au fost analizate: ventriculul drept (VD), diametrul bazal VD fereastra apicală 4 camere, TAPSE, variația procentuală a ariei VD, indicii de performanță miocardică a VD (indice Tei a VD), funcția sistolică longitudinală exprimată prin S' lateral. De asemenea, au fost apreciate presiunea sistolică a VD (PSAP), calculată prin formula – $4 \times (\text{viteza regurgitării valvei tricuspide})^2 + \text{presiunea medie a AD}$, timpul de accelerare în artera pulmonară, diametrul venei cave inferioare și evaluarea colapsului inspirator. Raportul ecografic a inclus evaluarea funcției aparatului valvular și patologia pericardului.

Testul Cardiopulmonar. Acest test oferă o evaluare cuprinzătoare a răspunsului organismului la efort, analizând integrat funcția sistemului cardiovascular, respirator, metabolic și hematologic. Pacienții au fost familiarizați cu echipamentul de testare (ergometru și echipament pentru evaluarea ventilației) și au fost instruiți să depună efort maxim, dar să oprească testul dacă apar simptome ca durerea retrosternală, palpitații sau vertij. Comunicarea s-a realizat prin semne, evitând vorbitul pentru a nu afecta calitatea parametrilor măsurați. Echipamentul include un cicloergometru, o mască pentru colectarea probelor gazoase și un dispozitiv care a analizat componența gazoasă a fluxului de aer expirat (COSMED 2015, versiunea 1.6.7). CPET a fost efectuat în cadrul Laboratorului de Insuficiență Cardiacă a IMSP Institutului de Cardiologie.

Interpretarea CPET a fost efectuată conform ghidului Societății de Pneumologie privind testarea de efort cardiopulmonară (2019) și a Societății Europene de Cardiologie privind cardiologia

sportivă și exercițiul fizic la pacienții cu boli cardiovasculare (2020) [170,171]. În tabelul 3 sunt prezentate criteriile de efort maxim, indicațiile pentru sistarea prematură a testului cardiopulmonar, precum și valorile de referință pentru interpretare.

Tabelul 3. Aspecte pentru interpretarea testului de efort cardiopulmonar

Criterii de test de efort maxim	
Pacientul atinge consumul de oxigen de vârf (VO_2 de vârf) prezis sau curba pentru VO_2 atinge un platou	
Atingerea unui efort maximal prezis	
Atingerea frecvenței cardiace maxime prezise	
Coeficient respirator > 1.10	
Limitarea ventilației, manifestată prin apropierea valorii ventilației de efort de vârf de cea a capacității maxime ventilatorii	
Indicații pentru sistarea prematură a testului cu efort cardiopulmonar	
Subdenivelare a segmentului ST mai mare de 2 mm însoțită de simptome (durere retrosternală) sau mai mult de 4 mm dacă este asimptomatică	
Supradenivelare a segmentului ST mai mult de 1 mm	
Aritmii care sunt clinic manifeste sau care provoacă instabilitate hemodinamică	
Scăderea tensiunii arteriale sistolice cu mai mult de 20 mmHg de la valoarea cea mai înaltă înregistrată pe parcursul testului	
Hipertensiune arterială: tensiunea arterială sistolică > 250 mmHg, tensiunea arterială diastolică > 120 mmHg	
Desaturare severă: cu $SaO_2 \leq 80\%$	
Vertij, sincopă Dezorientare temporo-spațială Confuzie mentală	
Valori de referință pentru interpretarea testului de efort cardiopulmonar	
VO_{2max} sau VO_2 de vârf	$> 84\%$ din prezis
Pragul anaerob	$> 40\%$ din VO_{2max} prezis
FCC	$> 90\%$ din prezis conform vârstei ($FCC_{max} = 220 - \text{vârsta}$)
Rezerva frecvenței cardiace (HRR)	< 15 b/min
Tensiunea arterială	$< 220/90$ mmHg
Pulsul de oxigen (VO_2 pulse)	$> 80\%$
Rezerva ventilatorie	$MVV - V_E \text{ max} : > 11 \text{ l}$ sau $V_E \text{ max} / MVV \times 100 : < 80\%$
Frecvența respirației	< 60 resp./min
V_E/V_{CO_2} (la nivelul pragului anaerob)	< 34
V_D/V_T	< 0.28 ; pentru vârsta < 40 ani - < 0.30
Pa_{O_2}	> 80 mmHg
$P_{(A-a) O_2}$	< 35 mmHg

Testarea a implicat și monitorizarea concomitentă a ECG în 12 derivații, tensiunii arteriale, saturația cu oxigen. Protocolul utilizat a fost unul de efort limitat de simptome în baza unui protocol incremental continuu cu majorarea sarcinii de efort la fiecare minut. Majorarea graduală a efortului fizic cu progresarea intensității pe fiecare minut a fazei de efort a inclus patru faze: repaus, pedalare fără rezistență, efort progresiv și recuperare.

Faza inițială a avut o durată de 3 minute, timp în care s-au colectat parametrii de bază (ECG, frecvența cardiacă, saturația de oxigen, VO_2 , raportul respirator). Această perioadă a permis pacientului să se acomodeze cu echipamentul. Apoi, a urmat o fază de pedalare fără rezistență, cu o durată de 3 minute. Etapa incrementală a constatat în creșterea treptată a efortului timp de 8 – 12 minute, rata fiind ajustată de medicul investigator în funcție de starea clinică a pacientului și a variat de la 5 – 25 Watts. Calcularea rampei de majorare graduală a efortului fizic în timpul CPET a fost următoare:

Rampa efortului (W/min) = (VO_2 de vârf – VO_2 fără rezistență)/100, unde:

- VO_2 fără rezistență (ml/min) = $150 + (6 \times \text{masa corp (kg)})$;
- VO_2 de vârf (ml/min) = ($\text{înălțimea (cm)} - \text{vârsta (ani)}$) $\times 20$ (pentru bărbați);
- VO_2 de vârf (ml/min) = ($\text{înălțimea (cm)} - \text{vârsta (ani)}$) $\times 14$ (pentru femei) [172,173].

Etapa de efort fizic a continuat până la atingerea nivelului maxim sau până când pacientul nu a mai fost capabil să mențină cadența constantă. Pe parcurs și la final, pacientul a fost întrebat despre eventuale simptome, iar la sfârșit s-a folosit scala Borg pentru evaluarea acestora. Faza de recuperare, care a avut o durată aproximativ 5 minute, a implicat pedalare fără rezistență, monitorizarea continuă până când ECG a revenit la normal, tensiunea arterială s-a stabilizat, iar frecvența cardiacă a scăzut cu 10 bătăi pe minut față de valoarea inițială.

Parametrii CPET analizați au fost: indicatori hemodinamici (FCC inițial, FCC de vârf, TA sistolică și diastolică inițială/finală, SO_2 inițial/final), VO_2 de vârf, VO_2 la pragul anaerob, pragul anaerob ($\%\text{VO}_2$), VO_2 pulse, VO_2/WR , rata schimbului respirator maxim, minut-ventilația, minut-ventilația/ VCO_2 , rezerva respiratorie, presiunea CO_2 la sfârșitul expirului, analiza curbei eficienței consumului de oxigen. De asemenea, a fost analizată prezența la pacienți a unui VO_2 de vârf $< 14 \text{ ml/kg/min}$, ceea ce indică o capacitate aerobă redusă și este asociat cu un risc crescut de mortalitate și evenimente cardiovasculare. $\text{VE}/\text{VCO}_2 > 30$, ce reflectă o ineficiență a ventilației și sugerează o severitate crescută a insuficienței cardiace, este un predictor pentru spitalizări și mortalitate pe termen lung [174].

2.3. Metode de analiză statistică

Procesarea Datelor:

Datele primare colectate au fost procesate automat, utilizând programe open-source, RStudio, versiunea 2024.09.1+394 (<https://www.rstudio.com/>), și Python, versiunea 3.12.3 (<https://www.python.org/>). Aceste instrumente au garantat reproductibilitatea completă a analizei statistice efectuate.

Analiza Variabilelor Numerice:

Pentru variabilele numerice, au fost calculate următoarele statistici descriptive fundamentale: valoarea minimă și valoarea maximă, media și abaterea standard, mediana; percentilele 25 și 75, abaterea intercuartilică. Compararea variabilelor numerice între grupe s-a realizat în funcție de numărul de grupe și de ipoteza testată. Pentru comparații între două loturi independente, s-a utilizat testul Mann-Whitney-Wilcoxon. Pentru loturi dependente, s-a aplicat varianta pereche a aceluiași test. Vizualizarea diferențelor între grupe sau relațiile între variabile (determinate prin testul Spearman, completat cu intervale de încredere de 95%) a fost realizată folosind: grafice de tip cutie cu mustăți (box-plot cu jitter-plot), diagrame de tip heatmap, ajustate pentru fiecare test statistic aplicat. Pentru variabilele categorice, s-au calculat frecvențele absolute și relative și intervalele de încredere de 95% pentru frecvențele relative. Vizualizarea variabilelor categorice a fost realizată prin utilizarea diagramelor cu bare (barplot) și diagramelor de tip heatmap, pentru a ilustra distribuția datelor în categorii. Testarea ipotezelor privind asocierea variabilelor categorice s-a realizat prin:

- Testul Chi-pătrat al lui Pearson, inclusiv varianta Monte Carlo (100.000 de eșantioane);
- Pentru tabele de contingență 2x2, s-a aplicat corecția pentru continuitate;
- Testul McNemar pentru testarea diferențelor proporțiilor în dinamică.

Pentru toate testele statistice utilizate, pragul de semnificație (α) a fost stabilit la 0,05.

Studiul a folosit o abordare de învățare automată cu scopul de a dezvolta un model, care clasifică pacienții în două categorii: cei care dezvoltă cardiotoxicitate și cei care nu dezvoltă astfel de complicații în decurs de 6 luni de la inițierea tratamentului. A fost utilizată regresia logistică, care este un model liniar potrivit pentru sarcinile de clasificare binară. Modelul a fost antrenat și validat, folosind o metodă de validare încrucișată stratificată pentru a asigura robustețea și generalizabilitatea. Pentru optimizarea hiperparametrilor, s-a utilizat procedura GridSearchCV. Procesul a vizat identificarea celei mai bune combinații de intensitate a regularizării ($C = 0.001, 0.01, 0.1, 1, 10, 100, 1000$) și procedura de penalizare (L1 și L2) pentru evitarea supraînvățării (overfitting). GridSearchCV

a fost configurat cu validare încrucișată pe 5 fold-uri, și prin utilizare a scorului de sensibilitate (recall) ca metrică principală de evaluare, având în vedere importanța minimizării falselor negative.

Performanța modelului a fost evaluată prin:

- Calcularea unei matrici de confuzie, care ilustrează distribuția predicțiilor între pozitive adevărate, negative adevărate, pozitive false și negative false;
- Analiza suprafeței sub curba ROC pentru relațiile sensibilitate-specificitate și precizie-sensibilitate, ultima fiind mai sensibilă la datele actuale.

Pentru a evalua importanța relativă a caracteristicilor introduse în modelul de învățare automată, s-au aplicat două metode complementare și robuste de interpretabilitate: metoda SHAP (SHapley Additive exPlanations) și metoda permutării (permutation importance).

Metoda SHAP, bazată pe teoria jocurilor cooperative Shapley, calculează contribuția fiecărei variabile asupra predicției modelului prin luarea în considerare a tuturor posibilelor combinații de caracteristici. Această abordare a oferit un cadru matematic solid pentru înțelegerea modului în care fiecare caracteristică a influențat scorul de predicție la nivel individual și global, asigurând transparență și interpretabilitate în modelul complex obținut.

În paralel, metoda permutării a fost utilizată pentru a valida și consolida concluziile generate de SHAP. Aceasta a presupus permutarea valorilor unei variabile în setul de date și observarea modificării performanței modelului. O reducere semnificativă a performanței în urma permutării a indicat o dependență puternică a modelului de acea variabilă, confirmând rolul său esențial în procesul decizional automatizat.

Prin utilizarea acestor două metode complementare, s-a obținut o imagine clară, detaliată și validată statistic asupra variabilelor care au avut cel mai mare impact asupra clasificării pacienților în cadrul modelului propus.

3. CARACTERISTICA GENERALĂ A LOTULUI DE STUDIU ȘI DINAMICA PARAMETRIILOR SEROLOGICI ÎN RAPORT CU TRATAMENTUL LNH

3.1.1. Caracteristica demografică, comorbiditățile și particularitățile tratamentului pacienților cu LNH

Lotul de studiu a inclus 127 de pacienți cu LNH, 72 fiind bărbați (56.7%, ÎI 95%: 48, 65) iar 55 fiind femei (43.3%, ÎI 95%: 35, 52). Geografic, 66 dintre subiecți erau locuitori urbani (52.0%, ÎI 95%: 43, 61), iar 61 erau locuitori rurali (48.0%, ÎI 95%: 39, 57). În ceea ce privește vârsta pacienților, ei se prezentau în diapazonul 34 – 83 de ani cu o mediană de 62.0 de ani (AIQ=14.0). Au fost următoarele categorii de vârstă asociate cu un risc crescut de cardiotoxicitate: 53 de pacienți (41.7%) se încadrau în grupa de vârstă 65-79 de ani, iar 4 pacienți (3.1%) aveau vârsta de 80 de ani sau mai mult. În ceea ce privește obiceiurile de viață, tabagismul a fost prezent la 30 de pacienți (23.6%, ÎI 95%: 16, 31), ca factor care este considerat un risc suplimentar pentru apariția efectelor cardiotoxice. Anamnestice eredo-colaterale agravate prezentau 23 de bolnavi (18.1%, ÎI 95%: 11, 25).

Indicele de masă corporală a înregistrat o mediană de 25.9 kg/m² (AIQ=7.0) cu un interval de minimum și maximum de 18.6 și 48.7 kg/m². Pacienții cu un IMC > 30 kg/m² au fost în total 31 (24.4%, ÎI 95%: 17, 32). Circumferința abdominală a avut mediana de 78.0 cm (AIQ=23.0) cu un minim și maxim de 57 și 139 cm. Circumferința abdominală mărită a fost la 43 de bolnavi (33.9%, ÎI 95%: 26, 42). Analiza în baza indicelui de masă corporală a arătat că pacienți normoponderali au fost 59 (46.5%, ÎI 95%: 38, 55), supraponderali 37 (29.1%, ÎI 95%: 21, 37), obezitate gr.I au prezentat 21 de bolnavi (16.5%, ÎI 95%: 10, 23), obezitate gr.II aveau 7 pacienți (5.5%, ÎI 95%: 1.5, 9.5), iar obezitatea de gr.III a fost înregistrată în 3 cazuri (2.4%, ÎI 95%: 0.0, 5.0). Dislipidemie au prezentat 84 de pacienți din studiu (66.1%, ÎI 95%: 58, 74), iar sindromul metabolic s-a atestat la 18 bolnavi (14.2%, ÎI 95%: 8.1, 20). Valoarea mediană a colesterolului total la pacienții din studiu a fost de 5,1 mmol/l (AIQ=1.5), a trigliceridelor de 1,5 mmol/l (AIQ=0.7), a LDL – colesterolului a fost de 2.3 mmol/l (AIQ=1.2), iar HDL – colesterolului a înregistrat o valoare mediană de 1.2 mmol/l (AIQ=0.5) în lotul general.

În tabelul 5 este prezentată caracteristica generală și comorbiditățile atestate la lotul general de pacienți. Cea mai frecventă comorbiditate a fost hipertensiunea arterială, raportată la circa 50 de pacienți (39.3%). Cel mai frecvent grad de hipertensiune arterială întâlnit a fost gradul II, care s-a înregistrat la 35 de pacienți (27.6%, ÎI 95%: 20, 35), gradul III a fost determinat la 11 pacienți (8.7%, ÎI 95%: 3.8, 14) și gradul I a fost înregistrat în 4 cazuri (3.1%, ÎI 95%: 0.11, 6.2). Istoricul de bronhopneumopatie cronică obstructivă s-a înregistrat în 27 de cazuri (21.3%, ÎI 95%: 14, 28).

Proporția persoanelor care au fost diagnosticate cu boală cronică renală preexistentă a fost de 14.9%. Conform gradului de severitate al bolii renale cronice, 14 pacienți (11.0%, ÎÎ 95%: 5.6, 16) aveau insuficiență renală G1 și G2 potrivit criteriilor KDIGO, 2020. Un număr de 5 pacienți (3.9%, ÎÎ 95%: 0.55, 7.3) au fost diagnosticați cu insuficiență renală G3 (KDIGO). Nu au fost pacienți cu grad mai sever al bolii renale cronice sau alte comorbidități în stadii decompensate sau avansate.

Tabelul 4. Caracteristica generală și comorbiditățile în lotul de studiu

		Lot general, n=127 n (%)	ÎÎ 95%
Anamnestice eredo-colateral agravat		23 (18.1)	11, 25
AVC suportat		1 (0.8)	-0.75, 2.3
Boala arterială periferică		2 (1.6)	-0.59, 3.7
Circumferința abdominală mărită		43 (33.9)	26, 42
Masa corporală conform indexului de masă corp (kg/m ²)	Normoponderali	59 (46.5)	38, 55
	Supraponderal	37 (29.1)	21, 37
	Obezitate gr.I	21 (16.5)	10, 23
	Obezitate gr.II	7 (5.5)	1.5, 9.5
	Obezitate gr.III	3 (2.4)	-0.28, 5.0
Gradul Hipertensiunii Arteriale	HTA gr.I	4 (3.1)	0.11, 6.2
	HTA gr.II	35 (27.6)	20, 35
	HTA gr.III	11 (8.7)	3.8, 14
Diabet Zaharat		18 (14.2)	8.1, 20
Complicațiile Diabetului Zaharat	Retinopatie	2 (1.6)	-0.59, 3.7
	Nefropatie	2 (1.6)	-0.59, 3.7
	Angiopatie	3 (2.4)	-0.28, 5.0
	Retino- , nefro- , angiopatie	1 (0.8)	-0.75, 2.3
Boală Cronică de Rinichi		19 (14.9)	
Stadiul Bolii Renale Cronice	G1/G2 (KDIGO)	14 (11)	5.6, 16
	G3 (KDIGO)	5 (3.9)	0.55, 7.3
Bronhopneumopatia cronică obstructivă		27 (21.3)	14, 28
Patologia glandei tiroide		9 (7.1)	2.6, 12

Având în vedere comorbiditățile identificate și caracteristicile individuale ale pacienților, am evaluat întregul lot de subiecți utilizând indexul comorbidităților, conform indexului de comorbidități Charlson. Astfel, pe baza acestui index, am identificat trei categorii de risc: 17 pacienți (13.4%, ÎÎ 95%: 7.5, 19) au fost considerați cu risc ușor, ceea ce indică o stare generală bună și un risc relativ scăzut de evenimente adverse grave sau de mortalitate pe termen lung. Un număr semnificativ mai

mare de 54 de pacienți (42.5%, ÎI 95: 34, 51) au fost clasificați cu risc moderat, sugerând o combinație de afecțiuni, care pot afecta evoluția bolii, dar care sunt încă gestionabile cu tratamente adecvate. În schimb, 56 dintre subiecți (44.1%, ÎI 95%: 35, 53) au prezentat un risc sever, indicând o incidență ridicată a multiplelor comorbidități grave, care pot afecta semnificativ starea generală și pot necesita un tratament intensiv, cu risc crescut de complicații severe sau deces.

Riscul SCORE a fost calculat în baza ultimilor recomandări ale Ghidului ESC din 2021 pe prevenția bolilor cardiovasculare. Pacienții cercetării au format 3 grupe de risc: risc cardiovascular moderat-scăzut, calculat la 13 pacienți (10.2%, ÎI 95%: 5.0, 16), risc cardiovascular înalt la 30 de pacienți (23.6%, ÎI 95%: 16, 31), risc cardiovascular foarte înalt la 84 de bolnavi din lotul general (66.1%, ÎI 95%: 58, 74). Ulterior, pacienții au fost evaluați utilizând modelul de risc pentru toxicitatea cardiovasculară la pacienții cu maladii tumorale, HFA-ICOS. Astfel, 44 de pacienți (34.6%, ÎI 95%: 26, 43) au fost considerați a prezenta un risc scăzut de cardiotoxicitate, 31 de pacienți (24.4%, ÎI 95%: 17, 32) au fost încadrați într-o categorie de risc moderat, iar 5 pacienți (3.9%, ÎI 95%: 0.55, 7.3) s-au aflat în grupa cu risc înalt/foarte înalt. Este important de subliniat că, pentru 47 de pacienți (37.0%, ÎI 95%: 29, 45), aplicarea acestui scor de risc nu a fost posibilă, întrucât aceștia nu au primit medicamente din grupul antraciclinelor în schema lor de tratament.

În contextul cercetării, s-a utilizat testul Monte Carlo pentru a analiza distribuția pacienților în funcție de gradul de risc Charlson și scorul HFA-ICOS, cu scopul de a evalua impactul comorbidităților asupra riscului de cardiotoxicitate (figura 5).

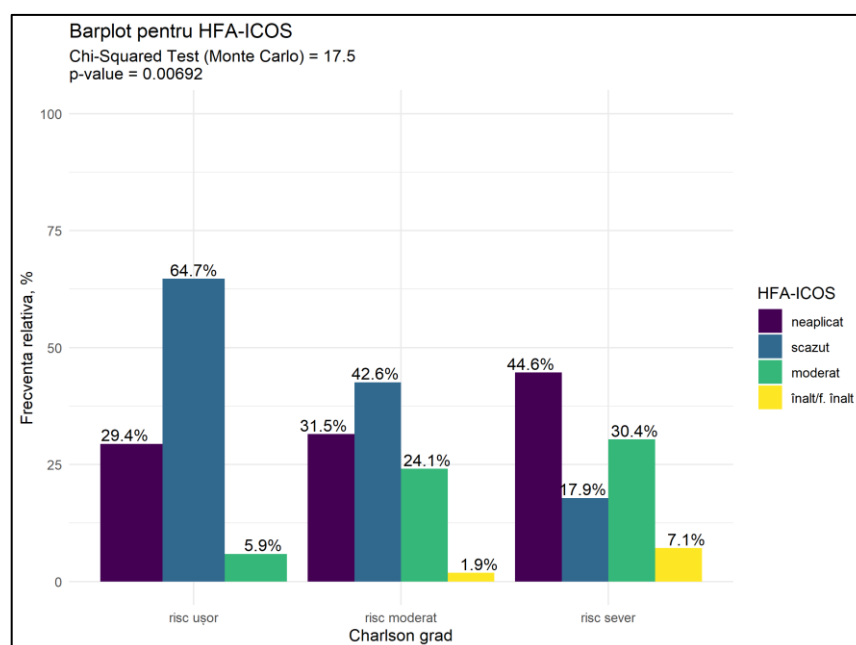


Figura 5. Distribuția scorului de risc HFA-ICOS conform grupelor Charlson

Astfel, la pacienții cu risc Charlson ușor, majoritatea pacienților au avut un risc HFA-ICOS ușor, fiind 11 respondenți (64.7%, Î 95%: 42, 87). La pacienții cu risc Charlson moderat la fel procentul cel mai mare a fost în categoria de scor HFA-ICOS scăzut pentru 23 pacienți (42.6%, Î 95%: 29, 56). La pacienții cu risc Charlson sever, s-a observat o creștere a proporției celor cu scoruri HFA-ICOS înalt/foarte înalt în 4 cazuri (7.1%, Î 95%: 0.4, 14) și moderat la 17 bolnavi (30.4%, Î 95%: 18, 42). Aceste date sugerează că, pe măsură ce severitatea comorbidităților Charlson crește, crește și riscul de cardiotoxicitate (HFA-ICOS). Corelația între scorurile Charlson și HFA-ICOS este semnificativă, cu un test Monte Carlo de 17 și valoare $p=0.006$, ceea ce indică faptul că severitatea comorbidităților constituie un factor important în creșterea riscului de cardiotoxicitate.

Ulterior, au fost evaluați pacienții referitor la administrarea medicamentelor cardiovasculare anterior inițierii terapiei antitumorale. Cea mai frecventă clasă fiind IECA/BRA, administrată de 44 pacienți (34.6%, Î 95%: 26, 43), urmată de administrarea beta-blocantelor la 13 bolnavi (10.2%, Î 95%: 5, 16). Asocierea dintre primele 2 clase a fost atestată la 11 subiecți (8.7%, Î 95%: 3.8, 14) și într-un număr mai redus erau pacienții care primeau diuretice și statine (tabelul 5).

Tabelul 5. Tratamentul cardiovascular administrat

	Lot general, n=127 (%)	Î 95%
Beta- blocante	13 (10.2)	5, 16
IECA/ BRA	44 (34.6)	26, 43
Beta- blocante + IECA/BRA	11 (8.7)	3.8, 14
Diuretice	6 (4.7)	1.0, 8.4
Statine	4 (3.1)	0.11, 6.2

Cea mai frecventă formă a fost forma indolentă, întâlnită la 78 de pacienți (61.4%, Î 95%: 53, 70), aceștia prezentând o evoluție lentă și mai puțin agresivă a bolii. În majoritatea cazurilor, 123 de pacienți (96.9%, Î 95%: 94, 100) au fost diagnosticați cu limfoame precursorare B limfoblastice, o formă specifică a limfoamelor, care implică limfocitele B imature, cunoscute pentru o evoluție particulară în cadrul afecțiunilor hematologice maligne. După stadiul bolii, cel mai frecvent, pacienții se aflau în stadiul IV: 89 de subiecți (70.1 %, Î 95%: 62, 78), urmat de stadiul III cu 18 pacienți (14.2%, Î 95%: 8.1, 20), practic la egal cu cei din stadiul II identificat la 16 subiecți (12.6%, Î 95%: 6.8, 18), iar în stadiul I se aflau doar 4 pacienți (3.1%, Î 95%: 0.11, 6.2). După localizarea focarului tumoral primar a predominat varianta cu localizarea în ganglionii limfatici periferici la 94 de pacienți (74.1%, Î 95%: 46, 98). Localizarea primară lienală s-a atestat la 11 bolnavi (8.7%, Î 95%: 3.8, 14), iar localizarea abdominală a fost atestată la 9 pacienți (7.1%, Î 95%: 2.1, 11). Cea mai rară localizare

a procesului primar a fost cea hepatică, în 2 cazuri (1.6%, ÎÎ 95%: -0.59, 3.7), și localizarea în glanda tiroidă la 1 pacient (0.8%, -0.75, 2.3). Caracteristica LNH din cohorta generală este prezentată în tabelul 6.

Tabelul 6. Caracteristica procesului patologic LNH la pacienții din studiu

Caracteristica LNH	Lot general, n=127 (%) n (%)	ÎÎ 95%
LNH indolent	78 (61.4)	53, 70
LNH agresiv	49 (38.6)	30, 47
LNH precursor B limfoblastic	123 (96.9)	94, 100
LNH precursor T limfoblastic	4 (3.1)	0.11, 6.2
După stadiul clinic		
Stadiul I	4 (3.1)	0.11, 6.2
Stadiul II	16 (12.6)	6.8, 18
Stadiul III	18 (14.2)	8.1, 20
Stadiul IV	89 (70.1)	62, 78
Localizarea inițială a focarului tumoral primar		
Localizare în ganglionii limfatici periferici	94 (74.1)	46, 98
Localizare în ganglionii limfatici mediastinali	2 (1.6)	-0.59, 3.7
Localizare abdominală	9 (7.1)	2.1, 11
Localizare lienală	11 (8.7)	3.8, 14
Localizare hepatică	2 (1.6)	-0.59, 3.7
Localizare în tractul gastrointestinal	8 (6.3)	2.1, 11
Localizare tiroidiană	1 (0.8)	-0.75, 2.3

În tabelul 7 este redat specificul tratamentului antitumoral. Referitor la particularitățile tratamentului LNH, majoritatea pacienților au primit chimioterapie asociată cu imunoterapie, în 114 din cazuri (89.8%, ÎÎ 95%: 84, 95), 7 pacienți (5.5%, ÎÎ 95%: 1.5, 9.5) au primit chimioterapie, 5 pacienți (3.9%, ÎÎ 95%: 0.55, 7.33) au primit imunoterapie izolată și doar un pacient a primit o combinație dintre chimioterapie, imunoterapie și radioterapie (0.8%, ÎÎ 95%: 0, 2.3). De notat că, numărul pacienților care au primit preparate din grupa antraciclinelor (doxorubicină) a fost de 80 (63.0%, ÎÎ 95%: 55, 71), iar cei care nu au avut scheme de tratament ce conțin doxorubicină au fost în număr de 47 (37.0%, ÎÎ 95%: 29, 45). Doza mediană a doxorubicinei totale cumulative la finalul terapiei a fost de 250 mg/m² (AIQ=410.0), doza maximă administrată fiind de 735 mg/m². Ciclofosamidă în doză mare (≥ 150 mg/kg) a fost administrată la 16 bolnavi (12.6%, ÎÎ 95%: 6.8, 18). Vincristină a primit practic întreg grupul de pacienți analizați – 122 bolnavi (96.1%, ÎÎ 95%: 93, 99). Mediana de cicluri chimioterapice a fost de 6.0 cicluri în total pentru perioada de 6 luni (AIQ=2.0%), cu o variație între 1 și 8 cicluri maximal.

Tabelul 7. Specificul tratamentului LNH la pacienții din studiu

Specificul tratamentului antitumoral		Lot general, n=127 (%) n (%)	IÎ 95%
Regim chimioterapeutic	R-CHOP	68 (52.5)	45, 62
	CHOP	5 (3.9)	0.55, 7.3
	R-COP	23 (18.1)	11, 25
	COP	5 (3.9)	0.55, 7.3
	Alte regimuri	26 (20.5)	13, 27
Administrarea de doxorubicină		80 (63.0)	55, 71
Regim fără doxorubicină		47 (37.0)	29, 45
Doxorubicină doza redusă		12 (9.4)	4.4, 15
Doxorubicină doza moderată		31 (24.4)	17, 32
Doxorubicină doza mare		37 (29.1)	21, 37
Ciclofosfamidă ≥ 150 mg/kg		16 (12.6)	6.8, 18
Administrarea de vincristină		122 (96.1)	93, 99
Asocierea de rituximab		115 (90.6)	85, 96

Analiza rezultatelor tratamentului efectuat pacienților cu LNH a arătat că la 24 bolnavi (18.9%, IÎ 95%: 12, 26) a fost obținută remisiune completă, la 87 de pacienți (68.5%, IÎ 95%: 60, 77) – remisiune parțială, fără efect de la terapie antitumorală administrată s-a atestat la 16 pacienți (12.6%, IÎ 95%: 4.6, 19). La finalizarea tratamentului, efecte adverse au fost constatate la 64 de respondenți (50.4%, IÎ 95%: 42, 59), iar cu complicații în 12 cazuri (9.4%, IÎ 95%: 4.4, 15).

Datele analizelor de laborator în lotul general sunt prezentate în Anexa 3. La etapa inițială, anemie de gr.I a fost depistată la 20 de pacienți (15.7%, IÎ 95%: 9.4, 22), anemie de gr.II la 13 pacienți (10.2%, IÎ 95%: 5.0, 16) și anemie de gr.III a fost depistată în 10 cazuri (7.9%, IÎ 95%: 3.2, 13).

3.2.Dinamica parametrilor serologici, impactul tratamentului antitumoral

A fost explorată evoluția biomarkerilor serologici Troponina I și NT-proBNP la începutul tratamentului și după 6 luni, pentru a surprinde subtilitățile impactului posibil cardiotoxic al terapiei antitumorale. Prin această analiză longitudinală, s-a urmărit cum se modifică în timp acești biomarkeri, fiecare valoare reflectând fie o stabilitate a statusului cardiac, fie semne incipiente ale unei afectări subclinice cardiace. Dincolo de simple cifre, dinamica acestor parametri relevă o consecință a adaptării sau a afectării de miocard sub presiunea tratamentului citostatic. Valoarea medie a troponinei I la momentul inițial al studiului a fost practic nedetectabilă, situându-se în jurul valorii de 0 ng/ml. După un interval de 6 luni de la inițierea tratamentului antitumoral, s-a observat o creștere a nivelului mediu al troponinei I până la 0.2 ng/ml (DS=0.6 ng/ml). Această modificare a fost evaluată din punct de vedere statistic utilizând testul Wilcoxon pentru eșantioane pereche, rezultatul fiind

semnificativ (testul Wilcoxon=421.5, $p<0.001$), ceea ce indică o creștere semnificativă a troponinei I pe parcursul tratamentului (figura 6).

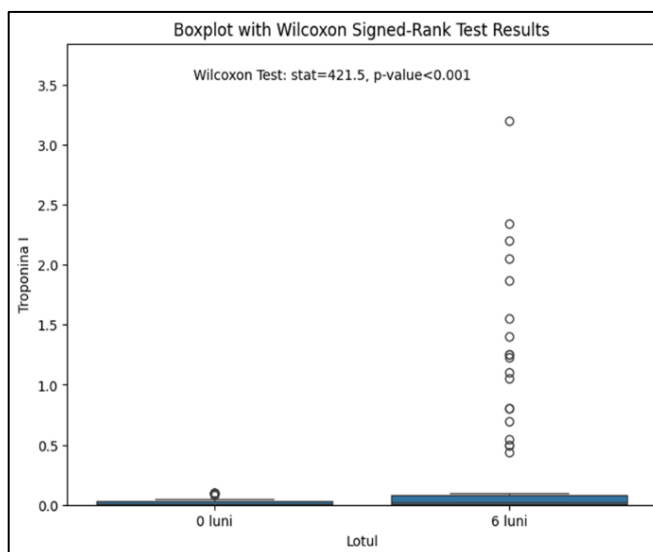


Figura 6. Evoluția nivelului Troponinei I către vizita a 3-a

La momentul inițial al studiului, valoarea medie a markerului biologic NT-proBNP a fost de 89.5 pg/ml (DS=159.4), indicând un grad variabil al nivelurilor acestuia în rândul pacienților incluși. După 6 luni de tratament antitumoral, s-a constatat o creștere a valorii medii a NT-proBNP-ului până la 164.8 pg/ml (DS=292.9 pg/ml). Diferența dintre valorile măsurate la cele două momente a fost evaluată la un test Wilcoxon=735.5, cu un nivel de semnificație $p<0.001$. Aceste date susțin existența unei creșteri semnificative statistic a nivelului NT-proBNP pe parcursul tratamentului (figura 7).

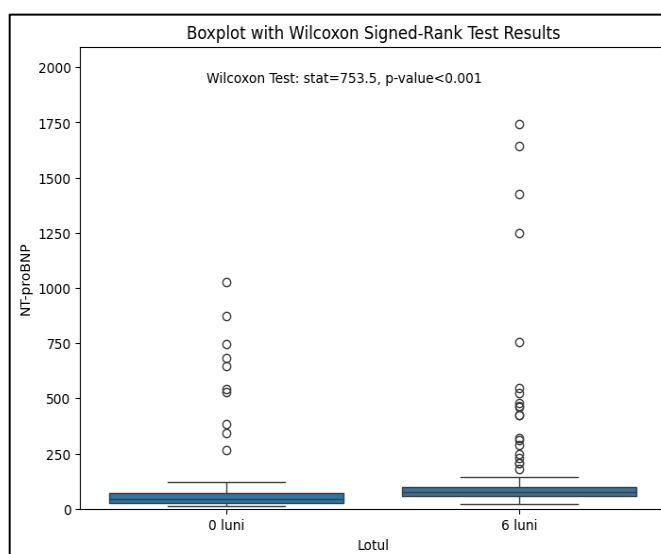


Figura 7. Evoluția nivelului NT-proBNP către vizita a 3-a

Utilizând analiza corelației Spearman, s-a apreciat relația dintre doza totală de doxorubicină și administrarea de ciclofosfamidă în doză mare, cu dinamica biomarkerilor serologici la 6 luni (figura 8). S-a atestat o corelație pozitivă dintre doza totală de doxorubicină și biomarkeri:

- doza totală de doxorubicină și creșterea nivelului de NT-proBNP: corelație moderată pozitivă (0.31, ÎI 95%: 0.13, 0.47);
- doza totală de doxorubicină și creșterea nivelului de troponina I: corelație moderată pozitivă (0.33, ÎI 95%: 0.15, 0.48).

Corelații care indică faptul că o doză cumulativă mai mare de doxorubicină a fost asociată cu niveluri mai ridicate de NT-proBNP și troponină I la 6 luni sugerează un impact semnificativ asupra funcției cardiace și un risc crescut de CTRCD. La celălalt pol, administrarea de ciclofosfamidă în doză mare nu a corelat semnificativ cu dinamica biomarkerilor serologici:

- ciclofosfamidă în doză mare și creșterea nivelului de NT-proBNP: corelație nesemnificativă (0.00, ÎI 95%: -0.18, 0.19).
- ciclofosfamidă doză mare și creșterea nivelului de troponina I: corelație foarte slabă (0.05, ÎI 95%: -0.13, 0.24).

Aceste rezultate sugerează că administrarea ciclofosfamidei în doză mare nu a avut un impact direct asupra creșterii valorilor NT-proBNP și asupra troponinei I către 6 luni de studiu.

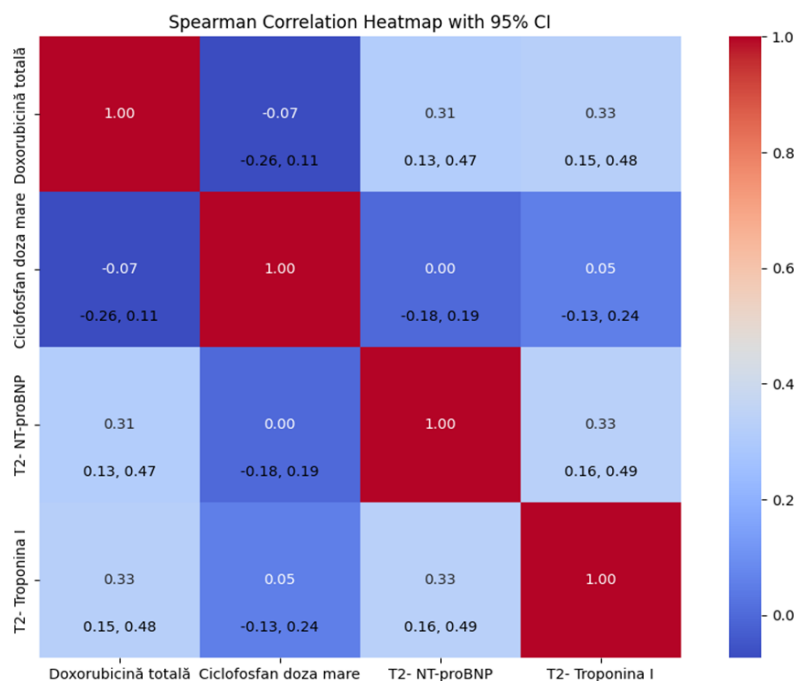


Figura 8. Influența dozei totale de doxorubicină și ciclofosfamidă asupra creșterii biomarkerilor cardiaci la 6 luni de terapie

Sinteza capitolului 3:

Studiul a inclus 127 de pacienți cu LNH, majoritatea fiind bărbați (56.7%). Vârsta mediană a fost de 62 de ani. Printre factorii de risc cardiovascular identificați s-au numărat: tabagismul (23.6%), antecedentele eredo-colaterale agravate (18.1%), obezitatea prezentă la 24.4% dintre pacienți, circumferința abdominală mărită (33.9%), dislipidemia (66.1%) și sindromul metabolic (14.2%). Cea mai frecventă comorbiditate a fost hipertensiunea arterială (39.3%), urmată de bronhopneumopatia cronică obstructivă (21.3%) și boala cronică renală (14.9%), majoritatea în stadii incipiente (G1–G2).

Evaluarea comorbidităților prin indexul Charlson a evidențiat că 13.4% dintre pacienți au avut un risc ușor, 42.5% risc moderat, iar 44.1% risc sever, indicând o proporție importantă de pacienți cu profil comorbid complex și prognostic rezervat. Scorul SCORE a fost moderat-scăzut la 10.2% dintre pacienți, înalt la 23.6%, iar foarte înalt la 66.1%. Scorul HFA-ICOS a arătat risc scăzut la 34.6% dintre subiecți, risc moderat la 24.4% și risc înalt/foarte înalt la 3.9%.

În ceea ce privește tratamentul cardiovascular anterior terapiei oncologice, cele mai frecvente clase utilizate au fost inhibitorii IECA/BRA (34.6%) și beta-blocantele (10.2%), în timp ce combinația acestora a fost prezentă la 8.7% dintre pacienți. Alte medicamente, precum diureticele și statinele, au fost administrate în proporții mai reduse.

Forma indolentă a LNH a fost cea mai frecventă în rândul pacienților cu LNH, fiind identificată la 61.4% dintre aceștia. Marea majoritate (96.9%) au avut limfoame precursorare B limfoblastice, se aflau în stadiul IV (70.1%) cu localizarea tumorală primară predominant ganglionară periferică (74.1%). Majoritatea pacienților (89.8%) au urmat tratament combinat de chimioterapie și imunoterapie. Doxorubicina a fost inclusă în tratamentul a 63% dintre pacienți, doză mediană cumulativă de 250 mg/m² (doza maximă: 735 mg/m²). Vincristina a fost administrată aproape universal (96.1%), iar ciclofosfamida în doză mare a fost utilizată la 12.6% dintre pacienți.

Biomarkerii serici troponina I și NT-proBNP au fost urmăriți pe parcursul tratamentului. După 6 luni de terapie s-a înregistrat o creștere semnificativă statistică atât a troponinei I cât și a NT-proBNP-ului. Corelația Spearman a evidențiat o legătură moderată pozitivă între doza totală cumulativă de doxorubicină și creșterea biomarkerilor cardiaci la 6 luni: NT-proBNP (0.31, ÎI 95%: 0.13, 0.47) și troponina I (0.33, ÎI 95%: 0.15, 0.48). Aceasta sugerează un impact semnificativ al doxorubicinei asupra dinamicii biomarkerilor menționați. În schimb, administrarea ciclofosfamidei în doză mare nu a corelat cu modificările parametrilor serologici — NT-proBNP (0.00, ÎI 95%: -0.18, 0.19) și troponina I (0.05, ÎI 95%: -0.13, 0.24), indicând lipsa unui efect direct asupra acestora în perioada analizată.

4. EFECTE ADVERSE ALE TERAPIEI ANTITUMORALE ÎN TRATAMENTUL LNH

4.1. Impactul tratamentului antitumoral asupra dereglărilor de ritm și a tensiunii arteriale: incidență și corelații clinice

4.1.1. Analiza dinamicii dereglărilor de ritm și a variațiilor tensiunii arteriale pe parcursul tratamentului antitumoral

Inițial, până la aplicarea tratamentului antitumoral, au fost în total 50 de pacienți (39.4%) cu hipertensiune arterială. Este necesar de menționat că, inițial 4 pacienți (3.1%, ÎI 95%: 0.11, 6.2) prezentau HTA gr.I, 35 bolnavi (27.6%, ÎI 95%: 20, 35) prezentau HTA gr.II și 11 pacienți (8.7%, ÎI 95%: 3.8, 14) prezentau HTA gr.III. Pentru a analiza o imagine de ansamblu asupra evoluției HTA în timp, de la vizita 1 (pre-tratament antitumoral) la vizita 3 (6 luni), s-a utilizat o matrice de tranziție și o analiză statistică după testul Stuart-Maxwell. Astfel, pacienții care nu au avut HTA la început, 70 de subiecți (55.1%, ÎI 95%: 46.0, 63.9), au rămas în aceeași categorie și după 6 luni. La fel, pentru cei din categoria HTA gr. II, 35 de pacienți (27.6%, ÎI 95%: 20.0, 36.2), au rămas în același grad și după 6 luni. Cu referire la pacienții care și-au schimbat gradul HTA în perioada de 6 luni, au fost 6 pacienți (4.7%, ÎI 95%: 1.8, 10) care nu aveau HTA la început, însă au progresat spre HTA gr. I, iar 11 pacienți (8.7%, ÎI 95%: 4.4, 15.0) care aveau HTA gr. II au progresat spre HTA gr. III după 6 luni de tratament. Cu toate acestea, nu au existat schimbări semnificative ale distribuției HTA în această cohortă pe parcursul celor 6 luni, lipsind semnificația statistică, test Stuart-Maxwell - 0.69, $p=1.000$.

Analiza rezultatelor monitorizării ambulatorii a tensiunii arteriale pe parcursul tratamentului a scos în evidență o diferență semnificativă statistic între tensiunea arterială medie diurnă între vizita 1 și a 3-a, test U Mann-Whitney 1635.5, $p<0.001$. Astfel, la prima vizită, valoarea medie a tensiunii arteriale diurne era de 124.8 mmHg (DS=12.1), iar la vizita de la 6 luni aceasta a crescut la 131.5 mmHg (DS=12.3). Această diferență a fost confirmată statistic, demonstrând o tendință clară de creștere a tensiunii arteriale pe parcursul tratamentului. De asemenea, tensiunea arterială medie nocturnă a prezentat o creștere semnificativă. La prima vizită, tensiunea arterială nocturnă medie era de 110.0 mmHg (DS=14.9), iar la 6 luni a urcat la 117.0 mmHg (DS=13.1). Aceste modificări nocturne au fost semnificative din punct de vedere statistic, indicând o creștere globală a tensiunii arteriale în timpul nopții, în paralel cu tratamentul administrat. Mai mult, tensiunea arterială medie pe parcursul întregii zile a arătat o tendință similară de creștere. La începutul studiului, tensiunea arterială medie pentru 24 de ore era de 118.7 mmHg (DS=11.7), iar la vizita de la 6 luni a ajuns la 125.0 mmHg (DS=12.3). Aceste diferențe semnificative au fost confirmate printr-un test U Mann-Whitney 1709.5,

$p < 0.001$, ceea ce sugerează că tratamentul a avut un impact asupra tensiunii arteriale pe intervalul analizat (figura 9).

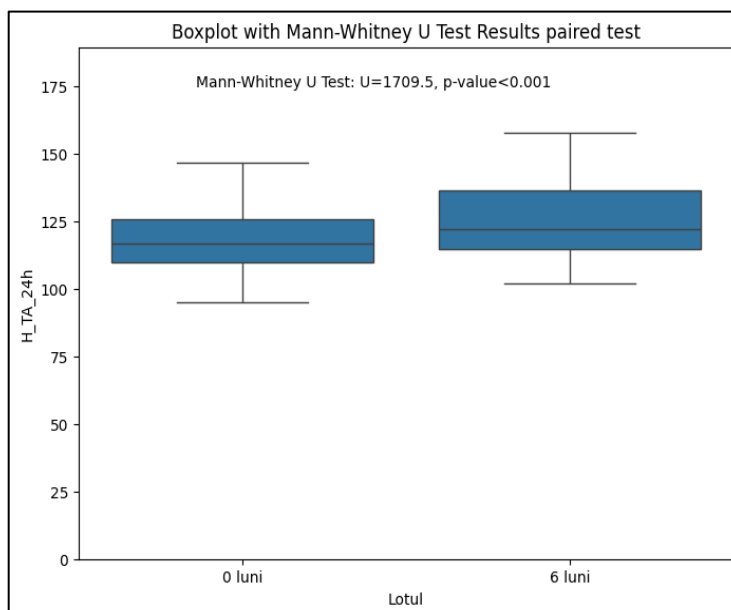


Figura 9. **Dinamica tensiunii arteriale medii la vizita 1 și 3**

Presiunea pulsului analizată în dinamică nu a înregistrat diferențe semnificative statistic, fiind în mediu de 44.5 mmHg (DS=7.8) inițial și de 43.6 mmHg (DS=9.0) la 6 luni, test U Mann-Whitney 2543.5, $p=0.4443$. S-a evaluat dacă la pacienții din studiu se înregistrează creșterea tensiunii arteriale în orele dimineții. Acest fenomen a avut loc la 9 pacienți (7.8%, Î 95%: 3.6, 14.3) către vizita a 3-a, care n-au prezentat acest moment inițial, până la administrarea medicamentelor antitumorale, test McNemar 2.08, $p=0.1489$. Referitor la fenotipurile tensiunii arteriale, acestea nu au înregistrat diferențe semnificative statistic în direcția modificării lor la a 3-a vizită, comparativ cu prima. O mică tranziție a fost de la non-dipper la reverse-dipper cu 18 pacienți (15.7%, Î 95%: 9.5, 23.6) și de la dipper la non-dipper cu 9 pacienți (7.8%, Î 95%: 3.6, 14.3). Majoritatea pacienților au rămas însă în fenotipul non-dipper – 67 de pacienți (58.3%, Î 95%: 48.7, 67.4), test Stuart-Maxwell 3.69, $p=0.1578$.

Variațiile frecvenței cardiace, ritmului cardiac și elementele acestora au fost analizate prin monitorizarea Holter ECG 24h, care s-a efectuat inițial și în dinamică, pe parcursul tratamentului antitumoral. Frecvența contracțiilor cardiace a fost în mediu de 71.3 b/min (DS=10.5) la etapa inițială și de 84.0 b/min (DS=9.6) către vizita 3-a, test Mann-Whitney 2112.0, $p=0.0108$. Referitor la FCC maximă, s-a atestat o diferență semnificativă statistic între aceste 2 vizite, inițial FCC maximă atinsă pe parcursul monitorizării era de 124.9 b/min (DS=18.6), iar la vizita a 3-a era de 131.1 b/min (DS=18.2), test Mann-Whitney 1989.0, $p < 0.001$. Pentru frecvența cardiacă minimă la fel s-a

înregistrat o creștere în dinamică, inițial având o valoare de 57.5 b/min (DS=8.3) și de 60.9 b/min (DS=7.8) la 6 luni de tratament, test Mann-Whitney 1512.0, $p<0.001$. Sunt date publicate ce demonstrează că scăderea indicilor variabilității ritmului cardiac este influențată de severitatea disfuncției de contracție a miocardului ventriculului stâng [175]. Acești indicatori au fost evaluați în studiul dat. Indicatorii de variabilitate a ritmului cardiac SDNN, SDNNi, SDANN au atestat diferențe semnificative statistic comparative în dinamică, cel mai accentuat fiind pentru SDNN, unde inițial a avut o valoare medie de 64.1 ms (DS=19.4) și la 6 luni de tratament – 59.6 ms (DS=20.2), test Mann-Whitney 1573.5, $p<0.001$. Episoade de bradicardii sinusale depistate nu au avut o diferență statistic importantă, fiind în dinamică înregistrate la 6 persoane (5.2%, ÎI 95%: 1.9, 11.0), test McNemar 0.44, $p=0.5050$. Paroxisme de tahicardii supraventriculare au fost înregistrate pe Holter ECG 24h la a 3-a vizită la 19 persoane (16.5, ÎI 95%: 10.3, 24.6), care inițial nu au prezentat acest tip de aritmie, diferență semnificativ statistic, test McNemar 10.23, $p=0.0014$ (figura 10).

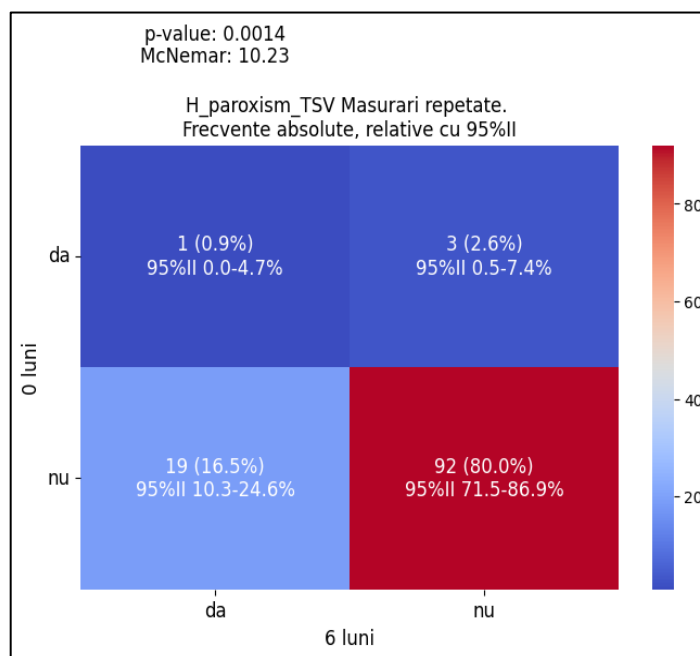


Figura 10. **Dinamica episoadelor de tahicardii supraventriculare la vizita 1 și 3**

Intervalul PQ mediu nu a înregistrat diferențe statistic importante la evaluarea în dinamică. Pentru etapa inițială acesta a constituit 172.7 ms (DS=18.9), iar peste 6 luni – 174.5 ms (DS=29.4), test Mann-Whitney 2358.5, $p=0.2931$. Pe de altă parte, intervalul QTc a înregistrat diferențe semnificative statistic, în mediu a fost de 403.2 ms (DS=30.9) pentru etapa de debut și de 432.8 ms (DS=34.3) pentru etapa finală de investigații de la 6 luni, test Mann-Whitney 714.0, $p<0.001$. Un interval QT corectat ≥ 480 ms a fost înregistrat la 11 pacienți (9.6%, ÎI 95%: 4.9, 26.5) la 6 luni de

evaluare prin Holter ECG 24h, care inițial nu au prezentat această modificare, inițial atestându-se doar la 1 pacient (0.9%, ÎI 95%: 0.0, 4.7), test McNemar 9.09, $p=0.0026$. Ulterior, au fost analizate datele Holter ECG 24h și sub aspectul prezenței unui interval QT corectat intermediar, (450 – 480 ms pentru bărbați; 460 – 480 ms pentru femei). Schimbarea a fost sesizată la 20 de persoane (17.4%, ÎI 95%: 11.0, 25.6) către vizita a 3-a, care inițial nu o prezentau, cu diferență semnificativă statistic prin test McNemar 15.43, $p=0.0001$ (figura 11).

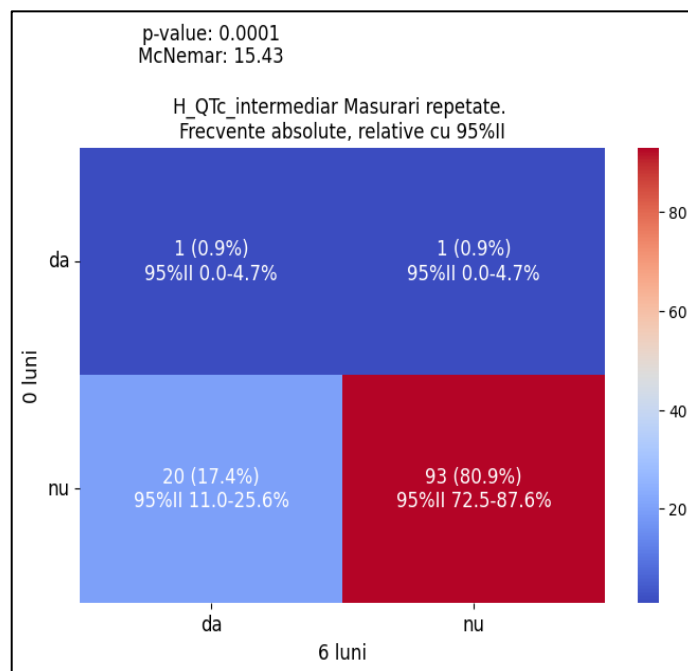


Figura 11. **Dinamica intervalului QTc ($450 \text{ ms} \leq \text{QTc} \leq 480 \text{ ms}$ pentru bărbați și $460 \text{ ms} \leq \text{QTc} \leq 480 \text{ ms}$ pentru femei) la vizita 1 și 3**

Numărul mediu al extrasistolelor supra-ventriculare a crescut semnificativ pe parcursul derulării tratamentului, inițial atestându-se o medie de 228.2 evenimente (DS=970.3), iar ulterior atingând o medie de 1052.8 evenimente (DS=1514.8), test Mann-Whitney=1081.5, $p<0.001$. O diferență statistic semnificativă a fost observată și în ceea ce privește evoluția numărului mediu de extrasistole ventriculare. Această creștere a numărului de evenimente a fost evidentă în comparația dintre valorile obținute la vizita 1 și cele de la vizita a 3-a. Astfel, înaintea inițierii tratamentului, la vizita 1, numărul mediu de extrasistole ventriculare a fost de 47.9 evenimente (DS=159.0). La vizita a 3-a, media extrasistolelor ventriculare a fost de 300.5 evenimente (DS=597.6). Diferența între cele două momente de evaluare a fost confirmată statistic prin aplicarea testului Mann-Whitney, rezultând o valoare a statisticii de 774.0 și un nivel al semnificației statistice de $p<0.001$, ceea ce indică o asocierie puternică între administrarea tratamentului și creșterea frecvenței extrasistolelor ventriculare.

4.1.2. Impactul specificului tratamentului LNH asupra dereglărilor de ritm și a variațiilor tensiunii arteriale

Impactul tratamentului aplicat în prima lună de terapie asupra tensiunii arteriale și ritmului cardiac a fost studiat prin monitorizarea acestora cu ajutorul MATA și Holter ECG 24h. Analiza corelației Spearman a arătat că nu există o corelație semnificativă între doza de doxorubicină administrată în prima lună și dinamica tensiunii arteriale. De asemenea, nu s-a observat o corelare între doza de doxorubicină și intervalele PQ și QTc medii în prima lună de tratament, coeficient de corelare Spearman 0.14, Î 95%: -0.04, 0.30 și 0.15, Î 95%: -0.02, 0.32 respectiv. În schimb, s-a identificat o corelație semnificativă între doza de doxorubicină și numărul de extrasistole supraventriculare (coeficient Spearman 0.30) și extrasistolele ventriculare (coeficient Spearman 0.26). Nu au existat diferențe semnificative statistic între persoanele care au avut un interval QTc ≥ 480 ms și cele care nu au avut acest interval. Indicele de variație a ritmului SDNN nu a arătat o corelație semnificativă cu doza de doxorubicină (figura 12).

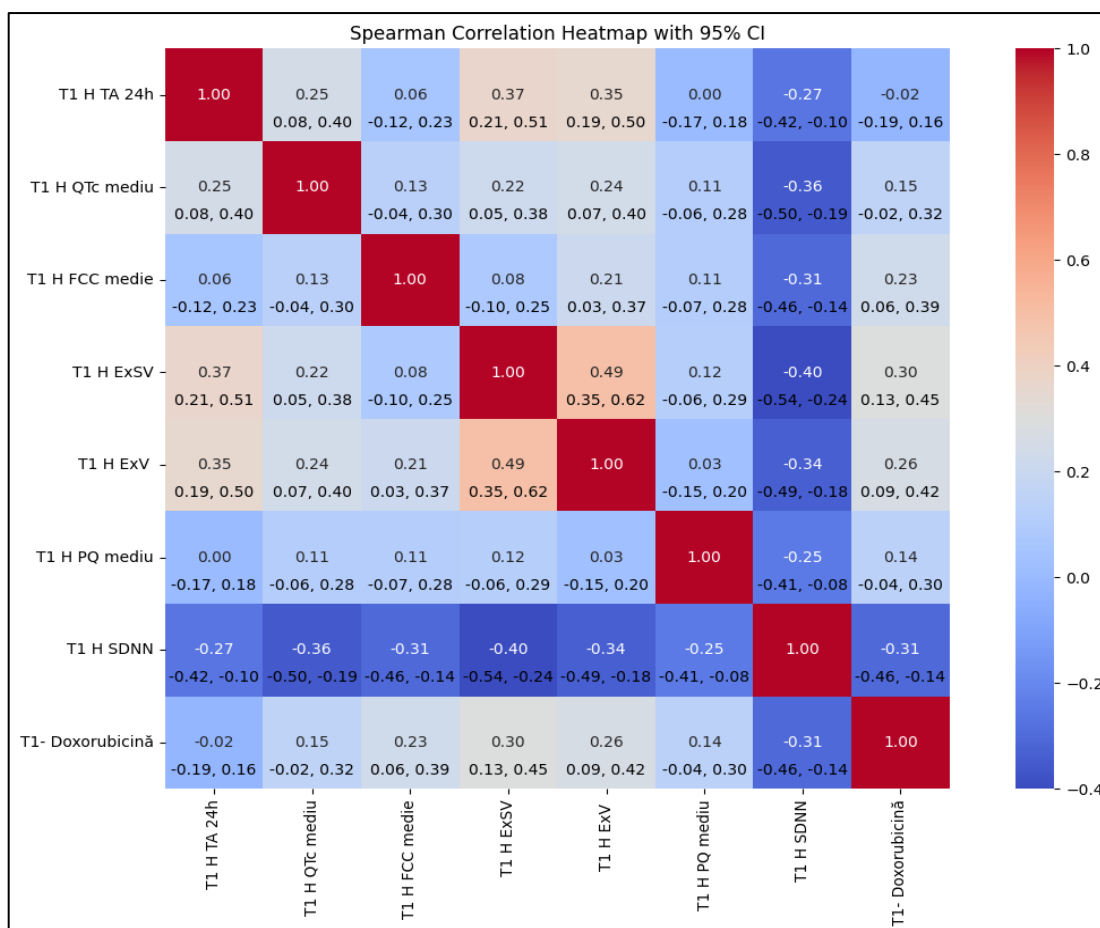


Figura 12. Corelațiile dintre doza de doxorubicină administrată și variabilele Holter ECG 24h și MATA în prima lună de tratament

Evoluția tensiunii arteriale nu a fost influențată și nu a corelat cu administrarea ciclofosfamidei în tratamentul din prima lună. Pentru pacienții care au primit ciclofosfamidă, valoarea medie a tensiunii arteriale în 24 de ore a fost de 122.9 mmHg (DS=16.6), iar pentru cei care nu au primit acest preparat la sfârșitul primei luni de tratament valoarea medie a tensiunii arteriale a constituit 123.3 mmHg (DS=11.5), test Mann-Whitney 750, $p=0.7333$. Analizând ulterior datele Holter ECG 24h în corelare cu administrarea de ciclofosfamidă, s-a observat o diferență semnificativă statistic a frecvenței cardiace medii, care a fost mai mare la pacienții care au utilizat acest preparat, fiind de 80.5 b/min (DS=10.0), iar în cazurile când nu s-a administrat preparatul frecvența cardiacă medie a fost egală cu 72.2 b/min (DS=9.8), test U Mann-Whitney 399.5, $p=0.0103$. Intervalul QT corectat mediu pentru 24 de ore a fost semnificativ statistic mai mare pentru pacienții care au primit ciclofosfamidă: 446.4 ms (DS=30.6), spre deosebire de cei la care terapia a fost efectuată fără acest preparat: 441.1 ms (DS=27.0), test Mann-Whitney=298.0, $p<0.001$ (figura 13).

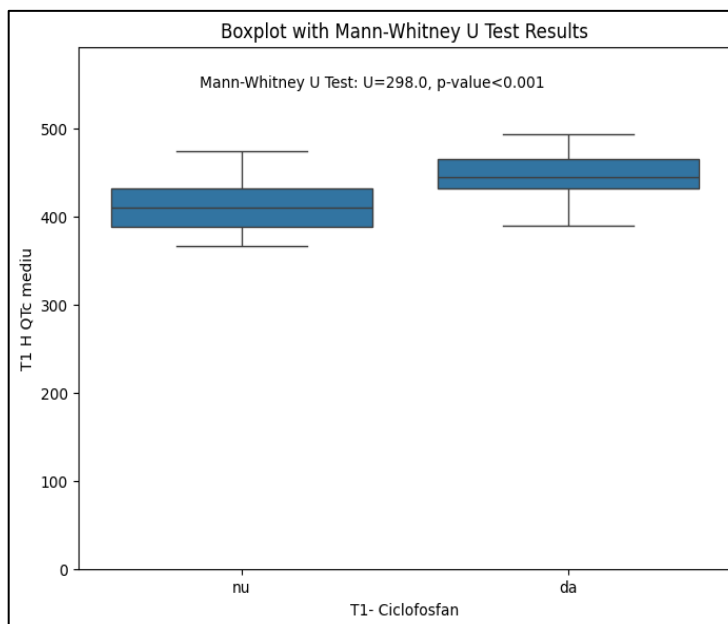


Figura 13. Intervalul QTc mediu în funcție de administrarea ciclofosfamidei în prima lună

În schimb, intervalul PQ mediu la sfârșitul primei luni (vizita 2) de tratament nu a înregistrat diferențe semnificative statistic între pacienții care au administrat ciclofosfamidă și cei care nu au primit acest preparat. Pentru pacienții cu administrare de ciclofosfamidă, media intervalului PQ a fost de 181.2 ms (DS=38.4), iar la cei fără utilizarea preparatului – 172.0 ms (DS=25.0), test Mann-Whitney 518.5, $p=0.1154$. Variația ritmului timp de 24 de ore nu a atestat diferențe semnificative statistic vizavi de administrarea de ciclofosfamidă și invers. SDNN, după prima lună de tratament, a

fost în mediu de 58.8 ms (DS=23.1) pentru persoanele care au primit acest preparat și de 61.8 ms (DS=18.4) pentru cei care nu l-au administrat, test Mann-Whitney 864.5, $p=0.1964$. Extrasistolele supraventriculare au fost statistic semnificativ mai numeroase la o lună de terapie pentru persoanele care au primit ciclofosfamidă cu o medie de 1334.0 de evenimente (DS=1954.2), iar la pacienții cărora nu le-a fost administrat – o medie de 578.2 evenimente (DS=1399.2). Diferența statistică s-a adeverit și pentru extrasistolele ventriculare, fiind în mediu de 323.9 evenimente (DS=462.1) la pacienții cu administrarea de ciclofosfamidă și de 171.4 evenimente (DS=458.8) pentru cei care nu au administrat preparatul, test Mann-Whitney 319.0, $p=0.0012$.

A fost realizată o analiză detaliată și riguroasă a impactului tratamentului asupra parametrilor monitorizați la momentul evaluării de la șase luni de la inițierea tratamentului. Scopul principal al acestei analize a fost identificarea oricăror modificări semnificative ale parametrilor monitorizați, în funcție de doza totală de doxorubicină administrată pacienților pe parcursul tratamentului. În acest context, s-a urmărit în mod special modul în care doza cumulativă de doxorubicină influențează anumite variabile de interes clinic, cu accent pe parametrii înregistrați prin monitorizarea Holter ECG 24h, precum și pe valorile obținute în urma măsurării MATA. Pentru a evalua forța și direcția asocierii dintre aceste variabile și doza de doxorubicină administrată, a fost aplicat testul de corelație Spearman, ale cărui rezultate au fost ilustrate în figura 14. Această abordare a permis evidențierea unor eventuale relații de dependență între expunerea la tratamentul chimioterapic și modificările parametrilor cardiaci monitorizați. Ca și după prima lună de tratament, nu a existat influență a dozelor de doxorubicină asupra valorilor medii ale tensiunii arteriale timp de 24 de ore, coeficient de corelare Spearman 0.07 (Î 95%: -0.11, 0.24). La studierea datelor Holter ECG 24h s-a observat că a existat o corelație cu valoarea FCC medie pentru 24 de ore, coeficient de corelare Spearman 0.19 (Î 95%: 0.02, 0.35), urmată de corelație față de intervalul QT corectat mediu cu un coeficient Spearman 0.23 (Î 95%: 0.06, 0.39) și urmând cu cea mai strânsă corelație, cu numărul de extrasistole supraventriculare și ventriculare, coeficient de corelare Spearman 0.35 și 0.33 (Î 95%: 0.19, 0.49 și 0.16, 0.47, respectiv). Nu s-a determinat o diferență semnificativă statistic în funcție de doza de doxorubicină la persoanele cu un interval QT corectat ≥ 480 ms și la cei care nu îl aveau la 6 luni de tratament. Pentru bolnavii cu intervalul QT corectat ≥ 480 ms, doza totală de doxorubicină a fost de 321.2 mg/m² (DS=228.7), iar pentru cei fără acest criteriu, doza totală a fost de 224.2 mg/m² (DS=224.8), test Mann-Whitney 870.0, $p=0.1304$. Aceste rezultate sugerează o legătură între doza de doxorubicină și anumite modificări ale ritmului cardiac, în special extrasistolele, dar nu o corelație semnificativă cu tensiunea arterială sau cu prelungirea semnificativă a intervalului QT.

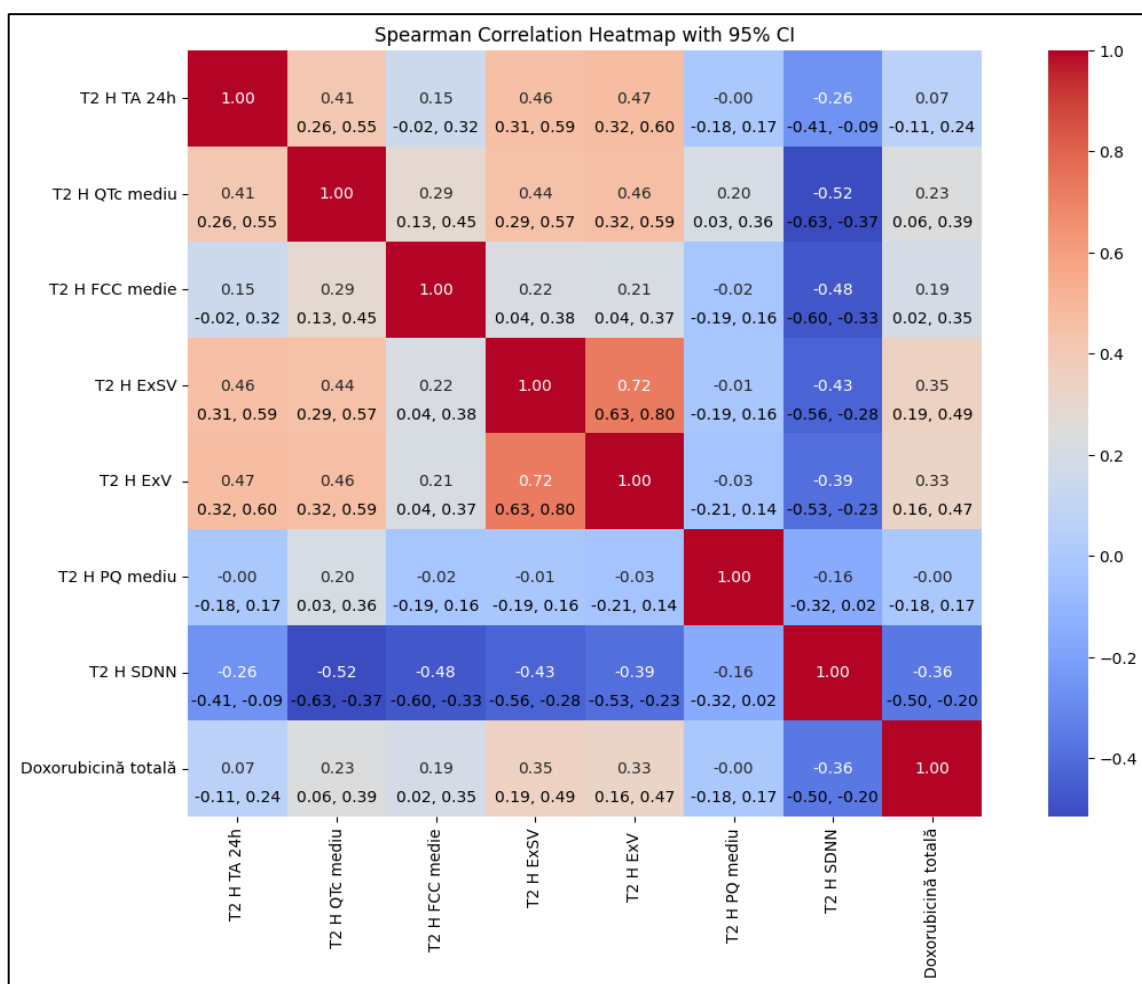


Figura 14. Corelațiile dintre doza de doxorubicină administrată și variabilele Holter ECG 24h și MATA la a 6-a lună de tratament

Valoarea medie a tensiunii arteriale nu a atestat diferențe semnificative statistic la analiza în raport cu administrare de ciclofosamidă în doze mari la 6 luni de tratament. Tensiunea arterială medie pentru cei care au administrat preparatul a fost de 125.8 mmHg (DS=14.3) și de 125.2 mmHg (DS=12.5) pentru cei care nu au administrat ciclofosamidă în doze mari, test Mann-Whitney 810.5, $p=0.8710$. Frecvența cardiacă medie nu a fost diferită semnificativ statistic la pacienți în funcție de doza administrată acestui preparat. Pentru pacienții care au primit doze mari, frecvența cardiacă medie la a 3-a vizită de evaluare a fost de 77.6 b/min (DS=12.6) și de 73.7 b/min (DS=8.9) viceversa, test Mann-Whitney 663.5, $p=0.1939$. Spre deosebire de evaluarea la prima lună, la 6 luni s-a atestat o diferență statistic importantă pentru indicii de variație a ritmului, media SDNN pentru pacienții care au administrat ciclofosamidă în doze mari fiind mai mică semnificativ statistic și a constituit în mediu 54.0 ms (DS=28.0), iar pentru cei fără doze mari – 60.3 ms (DS=18.5), test Mann-Whitney 1185.5, $p=0.0064$. De asemenea, spre deosebire de datele evaluării la a 2-a vizită, la a 3-a vizită au fost atestate

diferențe semnificativ statistic a intervalului PQ mediu apreciat prin Holter ECG 24h la persoanele care au primit doze mari de ciclofosfamidă. Pentru acest lot de bolnavi, media a fost de 196.6 ms (DS=36.8), iar pentru cei la care nu s-au utilizat doze mari în schema de tratament – de 169.4 ms (DS=28.0), test Mann-Whitney 366.5, $p<0.001$ (figura 15).

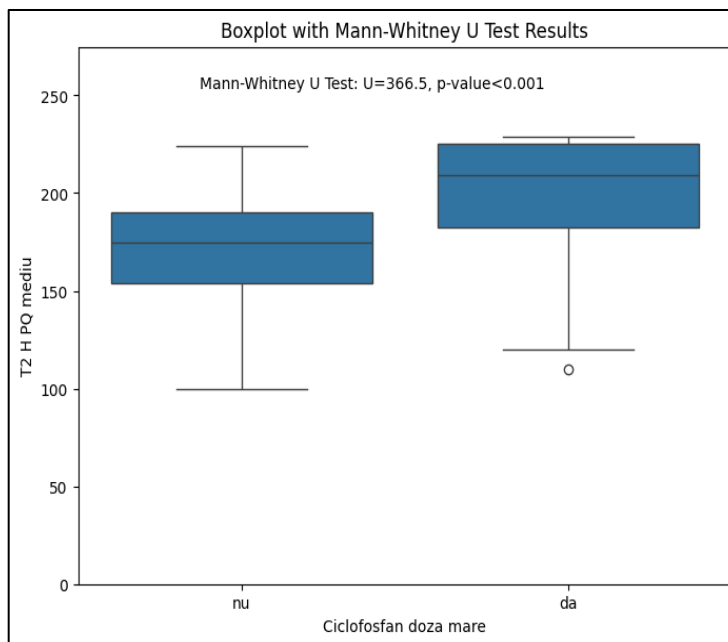


Figura 15. Media intervalului PQ în funcție de administrarea dozelor mari de ciclofosfamidă la a 6-a lună de tratament

QT corectat a fost în mediu de 494.4 ms (DS=23.5) pentru pacienții cu administrare de ciclofosfamidă în doză mare și de 427.1 ms (DS=32.2) la ceilalți, test Mann-Whitney 250.0, $p<0.001$. S-a analizat relația dintre administrarea de ciclofosfamidă în doză mare și incidența unui interval QT corectat prelungit la vizita a 3-a. Astfel, 62.5% dintre pacienții care au primit ciclofosfamidă în doză mare au dezvoltat un $QTc \geq 480$ ms (ÎÎ 95%: 3.4, 84.8), spre deosebire de pacienții care nu au primit ciclofosfamidă în doză mare și au avut $QTc \geq 480$ ms doar în 6,7% din cazuri (ÎÎ 95%: 2.7, 13.4%). Distribuția pacienților fără de QTc prelungit a fost: 37.5% dintre pacienții tratați cu ciclofosfamidă în doză mare nu au dezvoltat un QTc prelungit (ÎÎ 95%: 15.2, 64.6%), iar 93.3% dintre pacienții care nu au primit ciclofosfamidă în doză mare nu au avut QTc prelungit (ÎÎ 95%: 86.6, 97.3%). Administrarea ciclofosfamidei în doză mare este semnificativ asociată cu prezența unui QTc prelungit la vizita a 3-a. Riscul de a dezvolta un interval $QTc \geq 480$ ms a fost considerabil mai mare în rândul pacienților cu administrare de ciclofosfamidă în doză mare, test $\chi^2=10.59$, $p=0.0011$ (figura 16).

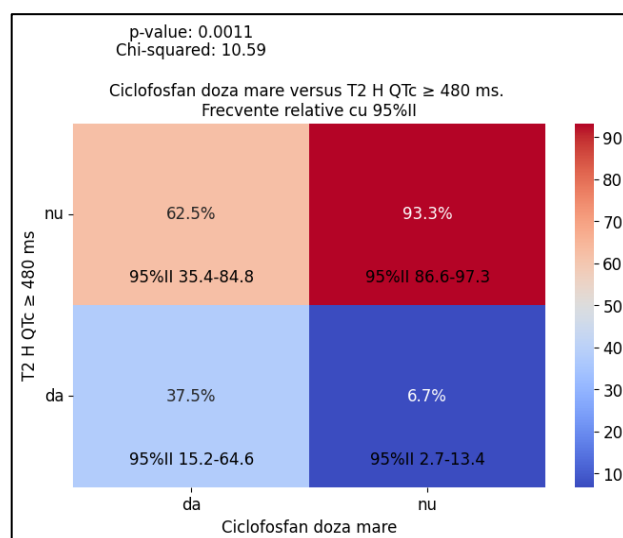


Figura 16. Asocierea dintre administrarea ciclofosfamidei în doză mare și prezența intervalului QTc $\geq$ 480 ms la a 6-a lună de tratament

Numărul extrasistolelor ventriculare nu s-a diferențiat semnificativ statistic între pacienții cu doza mare de ciclofosfamidă față de celelalte persoane, numărul mediu de evenimente fiind de 545.7 (DS=715.5), iar la celălalt grup a fost de 304.9 evenimente (DS=673.5) la vizita a 3-a de evaluare, test Mann-Whitney 627.0, $p=0.1140$. Viceversa, pentru extrasistolele supraventriculare s-a confirmat că a fost semnificativ statistic mai mare numărul acestora printre persoanele cu doza mare de ciclofosfamidă, în mediu de 2296.8 evenimente (DS=1940.5), față de 917.5 evenimente (DS=1386.2) la cei care nu cuprindeau în schema de tratament și ciclofosfamidă în doză mare, test Mann-Whitney 505.0, $p=0.0117$ (figura 17).

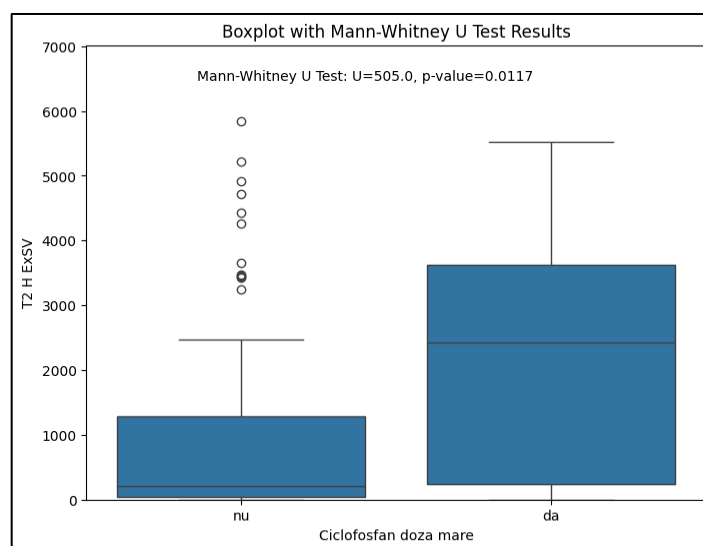


Figura 17. Numărul extrasistolelor supraventriculare în funcție de administrarea dozelor mari de ciclofosfamidă la a 6-a lună de tratament

Sinteză subcapitolului 4.1:

- Datorită MATA am atestat creștere a tensiunii arteriale către sfârșitul studiului, majoritatea pacienților au rămas în același grad al hipertensiunii arteriale. Analiza impactului grupelor de preparate chimioterapice asupra dinamicii tensiunii arteriale nu a demonstrat nici o legătură.
- Pe fundalul tratamentului LNH, activitatea electrică a inimii a înregistrat disfuncție autonomă către 6 luni, fiind toți indicatorii de variabilitate a ritmului cardiac (SDNN, SDNNi, SDANN) în scădere semnificativă față de etapa de până la inițierea tratamentului antitumoral, $p < 0.001$.
- Evenimentele aritmice detectate la finalul analizei, care au prevalat, au fost: paroxisme de tahicardii supraventriculare, extrasistole ventriculare și supraventriculare. Paroxisme de tahicardii supraventriculare înregistrate la 16.5% dintre pacienți, $p = 0.0014$. Extrasistolele supraventriculare au crescut semnificativ ca medie a numărului de evenimente de la 228.2 la 1052.8 spre 6 luni de urmărire, $p < 0.001$. Extrasistole ventriculare, la fel, cu o creștere semnificativă a mediei evenimentelor de la 47.9 la 300.5 evenimente, $p < 0.001$. Apariția evenimentelor date au corelat cu dozele de doxorubicină și doze mari de ciclofosfamidă.
- Urmărind ideea identificării unor elemente proaritmice am analizat dinamica intervalelor PQ și QTc, care au rol esențial în stratificarea riscului aritmic și în detectarea precoce a predispoziției la aritmii maligne. Astfel:
 - Intervalul PQ de-a lungul derulării studiului nu a atestat schimbări. Fiind analizat independent vizavi de tipul medicației administrat, am atestat o influență semnificativă statistic a dozei mari de ciclofosfamidă asupra creșterii considerabile a duratei acestuia: fiind de 196.6 ms (DS=36.8) la pacienții cu doze mari de ciclofosfamidă, față de 169.4 ms (DS=28.0), $p < 0.001$. Doxorubicina nu a influențat dinamica intervalului PQ.
 - Intervalul QTc a crescut semnificativ de la 403.2 ms la 432.8 ms, $p < 0.001$. Creșterea dată a corelat moderat cu doza de doxorubicină administrată, corelând semnificativ statistic cu schemele de tratament ce includeau ciclofosfamidă, $p < 0.001$.
 - Aproape 10% dintre pacienți au dezvoltat o prelungire semnificativă a intervalului QTc ≥ 480 , $p = 0.0026$, iar un interval QTc între 450 ms și 480 ms pentru bărbați și între 460 și 480 ms pentru femei a fost identificat la 17.4% dintre pacienți, $p = 0.0001$. Fapt ce evidențiază necesitatea unei monitorizări atente și posibil ajustarea tratamentului hematologic specific. Modificările atestate fiind legate de dozele mari de ciclofosfamidă, cu doza de doxorubicină corelații nu au fost.

4.2. Dinamica capacității cardiopulmonare și corelația cu funcția ventriculară stângă

Testul de efort cardiopulmonar, fiind un test dinamic non-invaziv, a fost efectuat la pacienți pentru a evalua capacitatea funcțională cardiopulmonară în timpul efortului fizic și în stare de repaos. La prima vizită, până la inițierea tratamentului specific pentru LNH, 4 pacienți nu au reușit să efectueze testul, la a 2-a vizită – 4 pacienți, iar la ultima vizită de la 6 luni – 7 bolnavi. Motivele ne efectuării acestui test au fost: vârsta avansată, fragilitatea pacienților, stadiul avansat al bolii de bază, complicațiile bolii de bază, obezitate gr.III. Cauza stopării testului cardiopulmonar, în majoritatea cazurilor la prima vizită, a fost oboseala raportată de 92 (74.8%) de bolnavi, iar la a 3-a vizită a predominat dispneea, care a fost înregistrată în 77 (64.2%) de cazuri. Efortul efectuat de pacienți în cadrul testului s-a micșorat semnificativ statistic către a 6-a lună de tratament. Pentru prima vizită valoarea medie a fost de 120.5 Watt (DS=25.6), iar pentru a 3-a vizită - de 93.7 Watt (DS=20.4), test Mann-Whitney 229.0, $p<0.001$.

În tabelul 8 este prezentată dinamica parametrilor de evaluare a schimbului de gaze metabolice la etapa de debut a tratamentului antitumoral (vizita 1) și la 6 luni de tratament (vizita 3), analiza fiind efectuată prin intermediul testului Mann-Whitney. Majoritatea parametrilor din această categorie au scăzut în dinamică semnificativ statistic, $p<0.001$. VO_2 de vârf, care este un parametru standard pentru evaluarea capacității cardiorespiratorii și un factor de prognostic pentru insuficiența cardiacă. Pentru vizita 1, a fost evaluat în mediu la 16.0 ml/kg/min (DS=3.2), iar pentru vizita 3 a avut o medie de 13.0 ml/kg/min (DS=2.9), $p<0.001$.

Tabelul 8. Dinamica parametrilor de evaluare a schimbului de gaze metabolice la prima și a 3 vizită

Parametrii schimbului de gaze metabolice	Vizita 1 Media (DS)	Vizita 3 Media (DS)	U test Mann-Whitney (p)
VO_2 inițial, ml/kg/min	5.7 (1.2)	5.1 (1.3)	1153.5 ($p<0.001$)
VO_2 de vârf, ml/kg/min	16.0 (3.2)	13.0 (2.9)	241.0 ($p<0.001$)
VO_2 de vârf, % prezis	62.7 (13.2)	51.3 (13.9)	576.5 ($p<0.001$)
VO_2 la prag anaerob, ml/min	1089.3 (364.1)	890.4 (383.5)	1003.5 ($p<0.001$)
VO_2 / WR, ml/min/Watt	8.3 (1.3)	8.0 (3.5)	1811.5 ($p<0.001$)
Prag anaerob, % VO_2	48.8 (15.9)	44.7 (13.4)	1806.5 ($p<0.001$)
Curba eficienței consumului de O_2	2067.5 (463.7)	1782.5 (538.4)	1076.0 ($p<0.001$)
Rata schimbului respirator	1.1 (0.2)	1.0 (0.1)	824.5 ($p<0.001$)

VO_2 de vârf < 14 ml/kg/min este considerat în literatură drept un factor de prognostic nefavorabil în insuficiența cardiacă cronică, indicând o capacitate redusă de efort, și este asociat cu un risc crescut de morbiditate și mortalitate. În figura 18 am analizat dinamica numărului de pacienți cu valoarea VO_2 vârf < 14 ml/kg/min la vizita 1 și la vizita 3. Astfel, la 48 dintre pacienți (41.7%, Î

95%: 32.6, 51.3), s-a deteriorat capacitatea funcțională (de la normal la VO_2 vârf < 14 ml/kg/min), iar în 33 de cazuri (28,7%, IÎ 95%: 20.6, 37.9) s-a menținut capacitatea scăzută în ambele momente. Schimbările sunt statistic semnificative ($p < 0.0001$), test McNemar 43.18. Rezultatele sugerează o tendință de deteriorare a capacității cardiorespiratorii pe parcursul a celor 6 luni de tratament.

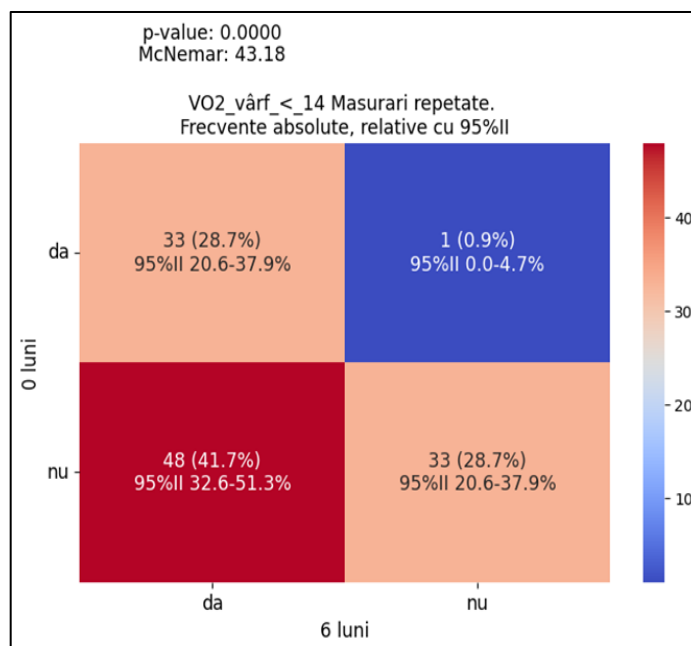


Figura 18. Evoluția pacienților cu VO_2 de vârf < 14 ml/kg/min după 6 luni de tratament

În tabelul 9 s-a analizat dinamica parametrilor de evaluare a performanței ventilatorii prin testul U Mann-Whitney. S-a atestat că raportul dintre ventilația pe minut la volumul eliminat de dioxid de carbon (VE/VCO_2) a crescut pentru vizita 3 la media de 33.2 (DS=5.8), fiind la vizita 1 de 31.4 (DS=5.9), test Mann-Whitney 1984.5, $p < 0.001$. Pentru presiunea dioxidului de carbon nu s-au atestat diferențe semnificative statistic, fiind la vizita 1 de 35.2 mmHg (DS=4.4) și de 35.3 mm Hg (DS=5.4) la vizita a 3-a, test Mann-Whitney 2469.5, $p = 0.7188$.

Tabelul 9. **Dinamica parametrilor de evaluare a performanței ventilatorii la prima și a 3-a vizită**

Parametrii de performanță ventilatorie	Vizita 1 Media (DS)	Vizita 3 Media (DS)	U test Mann-Whitney (p)
VE/VCO_2	31.4 (5.9)	33.2 (5.8)	1984.5 ($p < 0.001$)
VE/VCO_2 la pragul anaerob	32.4 (4.8)	34.4 (5.4)	1627.5 ($p < 0.001$)
Presiunea CO_2 la sfârșitul expirului, mmHg	35.2 (4.4)	35.3 (5.4)	2469.5 ($p = 0.7188$)

Ulterior, s-a analizat dacă în dinamică s-au modificat semnificativ sub acțiunea tratamentului aplicat antitumoral numărul pacienților cu un raport $\text{VE}/\text{VCO}_2 \geq 30$. Acest raport, care fiind peste

valoarea 30, este considerat drept indicator al incidenței ventilatorii reduse și este asociat cu un răspuns ventilator necorespunzător în raport cu producția de dioxid de carbon ce poate indica probleme cardiovasculare sau respiratorii, dar și cu o evoluție precară la persoanele cu insuficiență cardiacă. A fost analizată dinamica raportului $VE/VCO_2 \geq 30$ la momentul inițial și după 6 luni de tratament. S-a folosit un test McNemar pentru a evalua semnificația schimbărilor. Astfel, 61 dintre pacienți (53.0%, ÎI 95% 43.5, 62.4) au avut un raport VE/VCO_2 crescut (≥ 30) la ambele momente, ceea ce indică persistența acestui parametru nefavorabil. Circa 30 de pacienți (26,1%, ÎI 95%: 18.3, 35.1) au trecut de la valori normale la $VE/VCO_2 \geq 30$ după 6 luni, sugerând o deteriorare a eficienței ventilatorii. Testul McNemar (5.95) și valoarea p (0.0147) indică o schimbare semnificativă statistic a acestui parametru pe parcursul celor 6 luni. Acest rezultat evidențiază o creștere semnificativă a numărului de pacienți cu un raport VE/VCO_2 crescut, sugerând o înrăutățire a capacității ventilatorii la unii pacienți (figura 19).

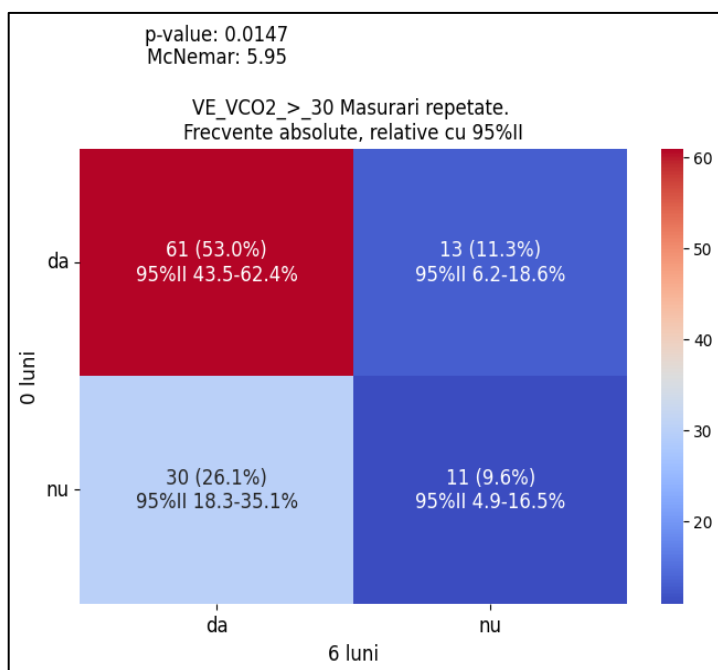


Figura 19. Evoluția pacienților cu $VE/VCO_2 \geq 30$ după 6 luni de tratament

În tabelul 10 sunt prezentați parametrii cardiovasculari analizați în dinamică, la etapa inițială de evaluare și la etapa finală. Frecvența cardiacă maximă atinsă în timpul testului cardiopulmonar a fost de 124.0 b/min (DS=13.3), iar la ultima evaluare a fost de 120.8 b/min (DS=15.3), test Mann-Whitney 2359.0, p=0.0535. Tensiunea arterială sistolică finală la încheierea testului cardiopulmonar nu a fost diferită statistic între vizite, test Mann-Whitney 2900.5, p=0.7692. La prima evaluare a fost în mediu de 151.5 mmHg (DS=13.5) și de 151.7 (DS=11.4) la finalul evaluării. Rezerva frecvenței

cardiace, de asemenea, nu a înregistrat diferențe statistic. Pentru vizita 1 a fost de 44.8 b/min (DS=13.4), iar la vizita 3 a fost în mediu de 45.0 b/min (DS=13.7), test Mann-Whitney 2721.5, $p=0.7193$. Consumul de O_2 în raport cu FCC, care este un parametru important în evaluarea performanței fizice indicând asupra capacității cordului de a furniza oxigen aparatului muscular în timpul efortului fizic, s-a diminuat semnificativ statistic către vizita 3 la 10.1ml O_2 / bătaie (DS=2.9), test Mann-Whitney 917.5, $p<0.001$ (tabelul 10).

Tabelul 10. Dinamica parametrilor cardiovasculari la prima și a 3-a vizită

Parametrii cardiovasculari (CPET)	Vizita 1 Media (DS)	Vizita 3 Media (DS)	U test Mann-Whitney (p)
FCC inițial, b/min	75.5 (10.7)	72.4 (8.8)	1991.0 ($p=0.0113$)
FCC max, b/min	124.0 (13.3)	120.8 (15.3)	2359.0 ($p=0.0535$)
Tensiunea arterială sistolică finală, mmHg	151.5 (13.5)	151.7 (11.4)	2900.5 ($p=0.7692$)
Tensiunea arterială diastolică finală, mmHg	83.6 (11.2)	86.0 (9.1)	1895.0 ($p=0.1525$)
Rezerva frecvenței cardiace, b/min	44.8 (13.4)	45.0 (13.7)	2721.5 ($p=0.7193$)
Consumul de O_2 în raport cu FCC, ml O_2 /bătaie	11.7 (2.5)	10.1 (2.9)	917.5 ($p<0.001$)

A fost studiată relația dintre parametrii cardiopulmonari și evoluția funcției ventriculare stângi exprimată prin fracția de ejeție a ventriculului stâng. Analiza dată este expusă în figura 20, care reprezintă o hartă termică a corelațiilor Spearman între diverși parametri ai CPET la momentul inițial de includere în studiu și fracția de ejeție a ventriculului stâng atestată la 6 luni de tratament. Parametrul VO_2 vârf prezintă cea mai puternică asociere cu FEVS la 6 luni (0.27), sugerând că un răspuns funcțional mai bun la CPET la etapa inițială poate prezice o funcție ventriculară stângă mai favorabilă la vizita 3. Pe când $VO_2 < 14$ ml/kg/min (consum scăzut de oxigen la vârf, sub pragul de 14 ml/kg/min) are o corelație cu FEVS la 6 luni de -0.39, indică faptul că pacienții, care au avut un VO_2 vârf foarte scăzut la momentul inițial, au tendința de a prezenta fracții de ejeție mai reduse după 6 luni. Efortul efectuat (WR) a avut o corelație pozitivă moderată (0.24), însemnând că o capacitate de efort mai mare la momentul inițial este asociată cu o fracție de ejeție mai bună la 6 luni. Ulterior, un coeficient respirator ≥ 1.10 a avut, de asemenea, o corelație pozitivă moderată (0.23) cu FEVS la ultima evaluare, astfel încât capacitatea de a atinge un efort maxim, exprimată prin $RER \geq 1.10$, implică și o FEVS mai mare la finalul evaluărilor. O corelație pozitivă mai slabă (0.18) s-a atestat față de OUES, ce sugerează că pacienții cu un OUES mai mare la momentul inițial tind să aibă o fracție de ejeție mai bună la 6 luni de urmărire a studiului.

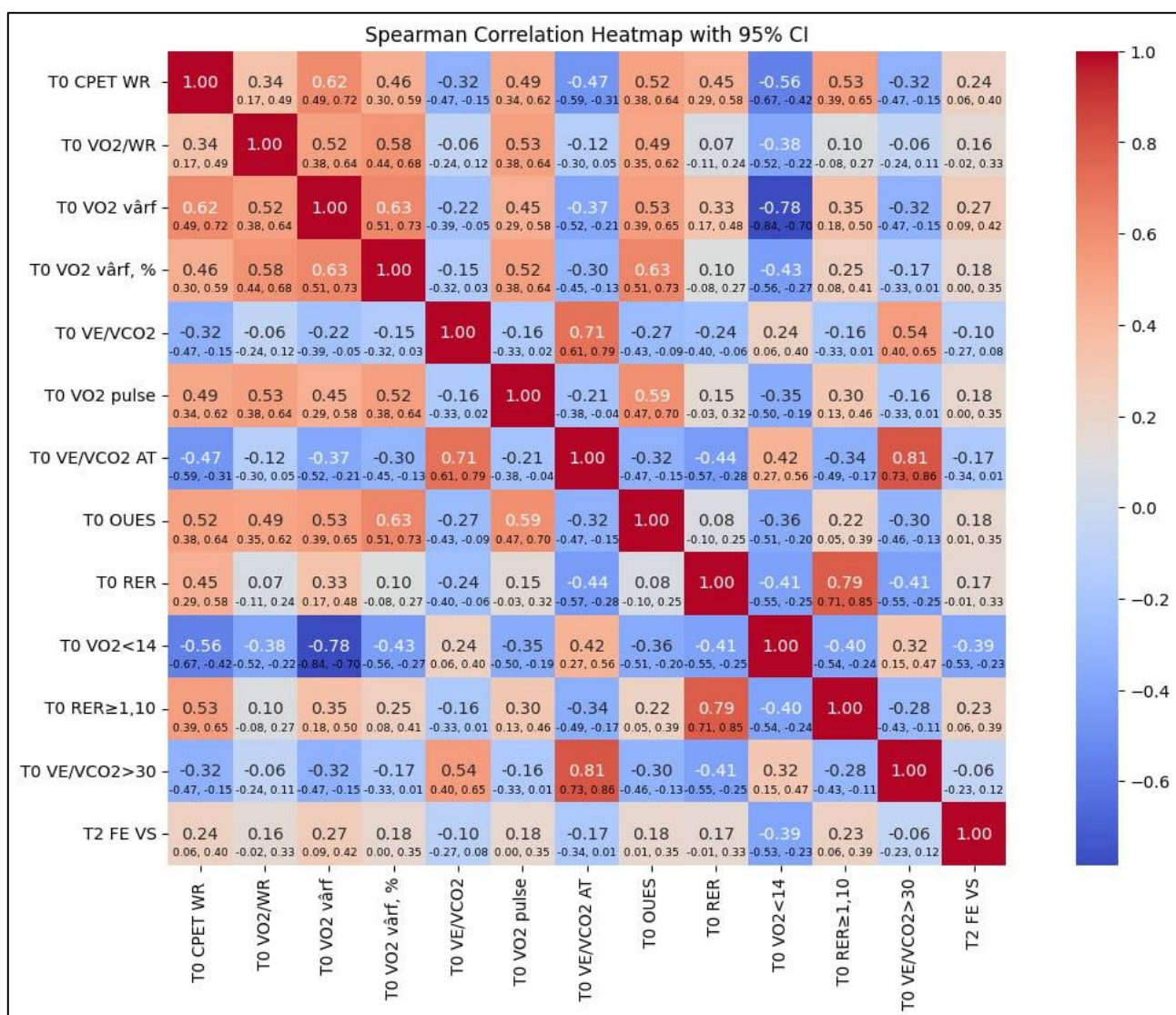


Figura 20. Corelațiile dintre parametrii cardiopulmonari inițiali și funcția ventriculului stâng la 6 luni de tratament

Sinteză subcapitolului 4.2:

- S-a stabilit o reducere a performanței cardiopulmonare către 6 luni de terapie a LMH sub impactul derulării tratamentului LNH exprimată prin:
 - Scăderea efortului exprimat în Watt.
 - Scăderea consumului de oxigen.
 - Eficiență ventilatorie redusă - raportul minut ventilației la producția de CO₂ a crescut semnificativ.
 - Capacitate redusă a cordului de a furniza oxigen în timpul efortului - consumul de O₂ raportat la frecvența cardiacă a scăzut semnificativ.
- S-a atestat o deteriorare progresivă a funcției cardiopulmonare și a toleranței la efort, ceea ce poate fi consecința unui efect cardiotoxic al tratamentului antitumoral. Rezultatele subliniază necesitatea monitorizării continue și a implementării unor strategii cardioprotectoare (ex. reabilitare cardiovasculară, ajustarea tratamentului antitumoral, intervenții farmacologice) pentru prevenirea insuficienței cardiace și menținerea calității vieții.
- Parametrii de funcție cardiopulmonară, precum VO₂ de vârf, coeficientul respirator și eficiența consumului de oxigen, sunt indicatori importanți ai prognosticului funcției sistolice cardiace la pacienții cu LNH aflați sub tratament. Un VO₂ de vârf mai mare și capacitatea de a atinge un efort maxim sunt asociate cu o funcție cardiacă mai bună, în timp ce un VO₂ de vârf scăzut poate semnala riscul de disfuncție ventriculară. Pacienții cu o eficiență mai bună a consumului de oxigen la debut au tendința de a menține o fracție de ejeție mai bună. Evaluarea acestor parametri poate ajuta la identificarea precoce a pacienților cu risc crescut de afectare cardiacă.

4.3. Analiza multidimensională a factorilor asociați cu disfuncția cardiacă legată de terapia antitumorală la pacienții cu LNH

4.3.1. Caracteristicile clinice și demografice ale pacienților cu disfuncție cardiacă indusă de terapia antitumorală: factori de risc și profil tumoral specific

Disfuncția cardiacă legată de terapia antitumorală s-a atestat la 18 pacienți (14.2%) în urma vizitei de la 6 luni de tratament. CTRCD simptomatică moderată au prezentat 2 pacienți și au necesitat intensificarea tratamentului pentru insuficiența cardiacă. CTRCD asimptomatică ușoară au prezentat 8 pacienți, iar CTRCD asimptomatică moderată la fel 8 pacienți. Pacienții au fost împărțiți în 2 loturi, lotul I a inclus 18 pacienți (14.2%) cu CTRCD și lotul II a inclus pacienții fără CTRCD – 109 pacienți (85.8%). Principiile metodologice, care au stat la baza analizei statistice între cele două grupuri de subiecți, au inclus utilizarea testelor neparametrice adecvate pentru eșantioane mici, precum testul Mann-Whitney și metoda Monte Carlo, dar și raportarea intervalelor de încredere statistice. De asemenea, această analiză este justificată deoarece CTRCD are implicații clinice severe și necesită o investigare detaliată. Având în vedere incidența sa, includerea unui număr mai mare de pacienți într-un singur studiu nu este fezabilă. Identificarea factorilor asociați cu CTRCD va permite ulterior dezvoltarea unui model de predicție, factorii semnificativi vor fi integrați într-un model predictiv (expus ulterior în subcapitolul 4.4).

Dintre pacienții care au dezvoltat CTRCD, majoritatea au fost femei, în număr de 10 (55.6%). În schimb, în grupul de pacienți care nu au dezvoltat acest efect advers, bărbații au fost majoritari, fiind 64 de bărbați (58.7%), deși nu a existat o diferență statistică vizavi de gen, test Monte Carlo 1.3, $p=0.3$. În ceea ce privește variabila demografică vârstă, analiza comparativă între cele două loturi nu a evidențiat o diferență semnificativă statistic. Mai precis, distribuția vârstei a fost relativ comparabilă între grupuri, fără variații suficient de mari pentru a atinge pragul de semnificație. Pentru lotul I mediana pentru vârstă a fost de 69.4 de ani (AIQ=16.5) față de 62.0 de ani (AIQ=13.0) pentru lotul II, $p=0.071$. Indexul de masă corporală nu a înregistrat diferențe semnificative statistice, având mediana de 28.7 kg/m² (AIQ=8.3) pentru lotul I vs. 25.2 kg/m² (AIQ=6.6) pentru lotul II, $p=0.10$. Deși un indice de masă corp > 30 kg/m² a atestat diferențe semnificative statistice, atestându-se la 8 pacienți (44.4%, ÎI 95%: 21, 67) din lotul I și la 23 de pacienți (21.1%, ÎI 95%: 13, 29) din lotul II, test Monte Carlo 4.6, $p=0.043$. Datele demografice și profilul clinic detaliat ale pacienților incluși în cele două loturi studiate sunt sintetizate și prezentate în mod sistematic în tabelul 11.

Tabelul 11. Caracteristica generală și profilul clinic la pacienții cu și fără CTRCD

	Lotul I (CTRCD, n = 18) ¹	IÎ ² 95%	Lotul II (fără CTRCD, n = 109) ¹	IÎ ² 95%	Test Statistic	p ³
Vârsta (ani)	65.3 (11.9) 69.5 (16.5) 35.0, 83.0	59, 71	60.9 (10.0) 62.0 (13.0) 34.0, 80.0	59, 63	1243	0.071
Gen					1.3	0.3
Masculin	8 (44.4)	21, 67	64 (58.7)	49, 68		
Feminin	10 (55.6)	33, 79	45 (41.3)	32, 51		
Domiciliu					0.70	0.5
Rural	7 (38.9)	16, 61	54 (49.5)	40, 59		
Urban	11 (61.1)	39, 84	55 (50.5)	41, 60		
IMC (kg/m ²)	28.2 (5.1) 28.7 (8.3) 18.6, 36.8	26, 31	26.6 (5.6) 25.2 (6.6) 19.2, 48.7	26, 28	1217	0.10
IMC > 30 kg/m ²	8 (44.4)	21, 67	23 (21.1)	13, 29	4.6	0.043
CA (cm)	88.7 (20.7) 93.5 (33.8) 59.0, 124.0	78, 99	83.9 (17.8) 78.0 (20.0) 57.0, 139.0	80, 87	1108	0.4
Anamnestice aggravat	7 (38.9)	16, 61	16 (14.7)	8.0, 21	6.1	0.022
AVC	0 (0.0)	0.0	1 (0.9)	-0.87, 2.7	0.17	>0.9
Boală arterială periferică	0 (0.0)	0.0	2 (1.8)	-0.68, 4.4	0.34	>0.9
Tabagism	4 (22.2)	3.0, 41	26 (23.9)	16, 32	0.02	>0.9
CA mărită	10 (55.6)	33, 79	33 (30.3)	22, 39	4.4	0.059
HTA grad					24	<0.001
gr.I	2 (11.1)	-3.4, 26	2 (1.8)	-0.68, 4.4		
gr.II	6 (33.3)	12, 55	29 (26.6)	18, 35		
gr.III	6 (33.3)	12, 55	5 (4.6)	0.66, 8.5		
Diabet Zaharat	5 (27.8)	7.1, 48	13 (11.9)	5.8 18	3.2	0.13
BCR					9.0	0.029
BCR Gr. 1/2	2 (11.1)	-3.4, 26	12 (11.0)	5.1, 17		
BCR Gr. 3	3 (16.7)	-0.55, 34	2 (1.8)	-0.68, 4.4		
BPOC	5 (27.8)	7.1, 48	22 (20.2)	13, 28	0.53	0.5
Patologie tiroidiană	1 (5.6)	-5.0, 16	8 (7.3)	2.4, 12	0.07	>0.9

Notă: ¹media (DS), mediana (AIQ), minimum, maximum; n(%) ²intervalul de încredere; ³testul Kruskal-Wallis, test Pearson Chi-Square cu valoarea p estimată

Printre alte comorbidități, care au predominat semnificativ statistic la pacienții ce au dezvoltat CTRCD, au fost pre-existența bolii cronice renale și a hipertensiunii arteriale. În lotul I, boala cronică renală de G3 KDIGO s-a atestat la 3 pacienți (16.7%, IÎ 95%: 0, 34) versus 2 pacienți (1.8%, IÎ 95%:

0, 4.4) din lotul II, boala cronică renală G1/2 KDIGO în lotul I – 2 subiecți (11.1%, ÎÎ 95%: 0, 26) față de 12 pacienți din lotul II (11.0%, ÎÎ 95%: 5.1, 17), test Monte Carlo 9.04, $p=0.027$ (figura 21).

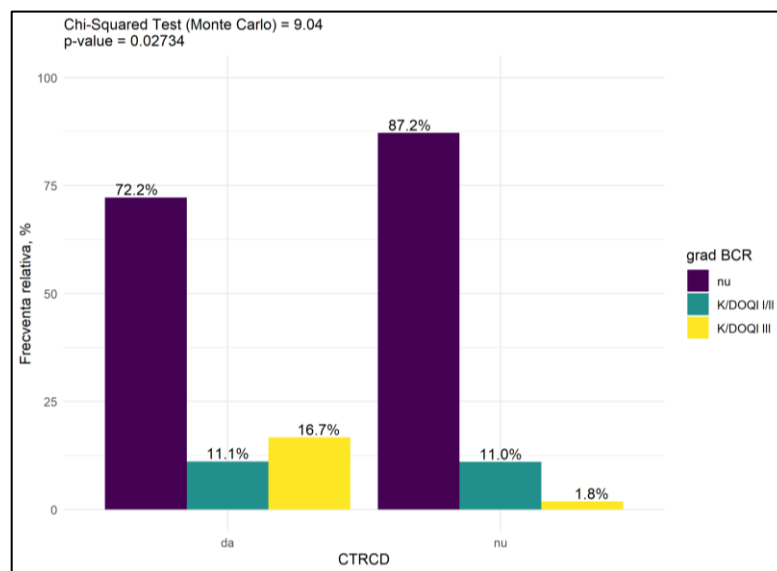


Figura 21. Repartizarea pacienților în funcție de gradul bolii cronice renale

În lotul I, 6 pacienți (33.3%, ÎÎ 95%: 12, 55) au prezentat HTA gr.II și gr.III, 2 bolnavi (11.1%, ÎÎ 95: 0, 26%) au prezentat HTA gr.I. În lotul II, grupul hipertensivilor a fost predominat de cei cu HTA gr.II – 29 de pacienți (26.6%, ÎÎ 95%: 18, 35), HTA gr.III s-a atestat la 5 persoane (4.6%, ÎÎ 95%: 0.66, 8.5), HTA gr.I - în 2 cazuri (1.8%, ÎÎ 95%: 0, 4.4), test Monte Carlo 24.32, $p<0.001$ (figura 22).

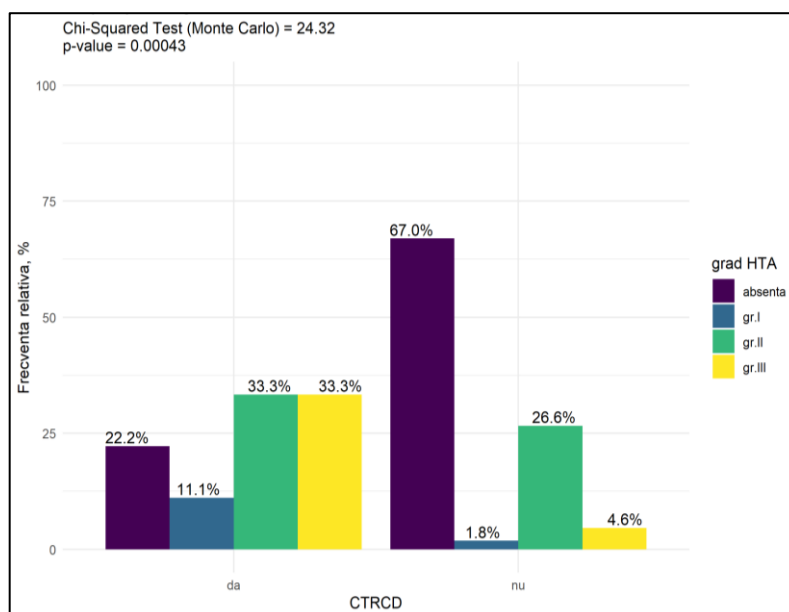


Figura 22. Repartizarea pacienților în funcție de gradul hipertensiunii arteriale

Numărul persoanelor ce au prezentat inițial dislipidemie a fost statistic semnificativ mai mare în lotul ce a dezvoltat CTRCD, test Monte Carlo 7.5, $p=0.006$. Astfel, în lotul I dislipidemie s-a atestat la 17 pacienți (94.4%, ÎI 95%: 84, 105) iar în lotul II – în 67 de cazuri (61.5%, ÎI 95%: 52, 71). Ulterior, analizând detaliat lipidograma, s-a atestat că pacienții din lotul I au prezentat valori semnificativ statistic mai înalte ale colesterolului total cu o mediană de 5.9 mmol/l (AIQ=1.2) față de pacienții din lotul II – 4.8 mmol/l (AIQ=1.4), test Mann-Whitney 1364, $p=0.008$ (figura 23).

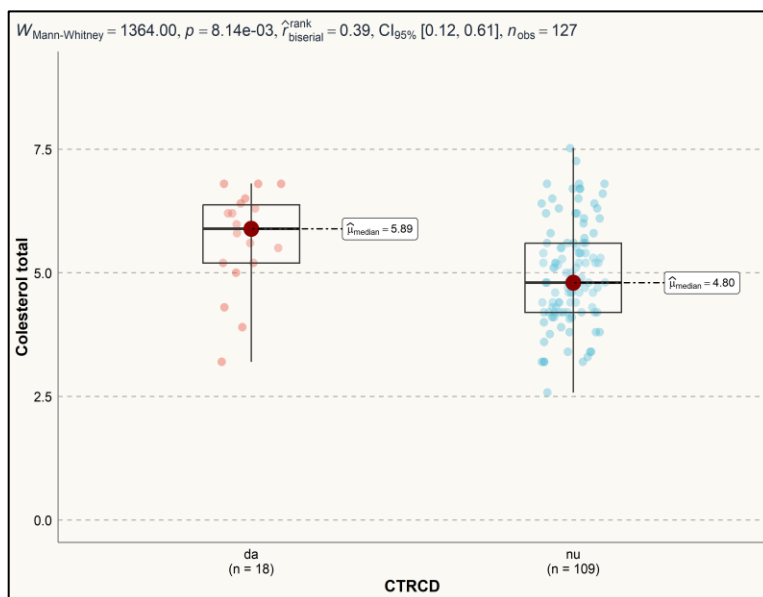


Figura 23. Valoarea colesterolului total în loturile studiate

Valoarea mediană a LDL-colesterolului, de asemenea, a fost statistic semnificativ mai înaltă la pacienții din lotul I (test Mann-Whitney 1342, $p=0.013$). Astfel, LDL-colesterolul pentru lotul I a avut o mediană de 2.8 mmol/l (AIQ=0.4), iar pentru lotul II o mediană de 2.2 mmol/l (AIQ=1.2). Alte elemente studiate ale lipidogramei nu au înregistrat diferențe statistic importante printre pacienții care au dezvoltat CTRCD la 6 luni de tratament.

Valoarea mediană a trigliceridelor a fost de 1.9 mmol/l (AIQ=0.7) pentru lotul I și de 1.5 mmol/l (AIQ=0.7) pentru lotul II, test Mann-Whitney 1253, $p=0.060$. Pentru HDL-colesterol, lotul I a avut o valoare mediană de 1.2 mmol/l (AIQ=0.4), iar pentru lotul II a fost de 1.3 mmol/l (AIQ=0.5), test Mann-Whitney 804, $p=0.2$. Prezența sindromului metabolic printre pacienți a predominat statistic important printre cei care, ulterior, la 6 luni de terapie, au dezvoltat CTRCD. Sindrom metabolic a fost prezent la 7 pacienți (38.9%, ÎI 95: 16, 61) față de 11 cazuri (10.1%, ÎI 95: 4.4, 16) din lotul II, test Monte Carlo 11, $p=0.005$ (figura 24).

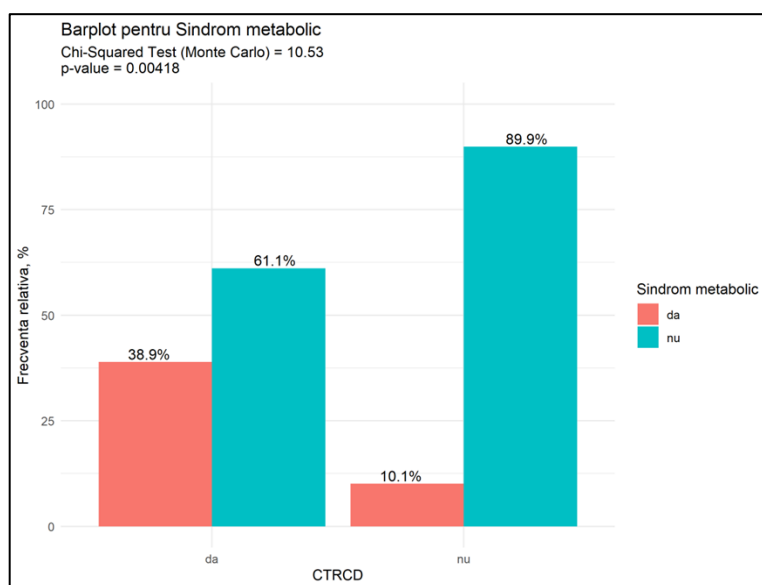


Figura 24. Repartizarea pacienților cu sindrom metabolic în loturile studiate

Analiza pacienților după categoriile de risc SCORE nu a prezentat diferențe semnificative statistic între loturile studiate, test Monte Carlo 5.0, $p=0.087$. În ambele loturi au predominat pacienții cu categoria de risc foarte înalt, în lotul I înregistrându-se 16 pacienți (88,9%, ÎÎ 95%: 74, 103), iar în lotul II - 68 bolnavi (62,4%, ÎÎ 95%: 53, 71), risc înalt au prezentat 29 de pacienți (26,6%, ÎÎ 95%: 18, 35) din lotul II și un singur caz din lotul I (5,6%, ÎÎ 95%: 0, 16). Risc moderat-scăzut a fost prezent la 12 respondenți (11,0%, ÎÎ 95%: 5,1, 17) din lotul II și un singur caz în lotul I (5,6%, ÎÎ 95%: 0, 16).

Pacienții studiului au efectuat de-a lungul studiului analizele de laborator standard, iar rezultatele analizate comparativ între loturi sunt expuse în Anexa 4. Diferențe statistic importante între loturi nu au fost înregistrate referitor la panelul de analize de sânge recoltate, excepție nivelul de uree. Valoarea ureei la vizita 1 a avut o mediană de 6.8 mmol/l (AIQ=3.5) la pacienții din lotul I și de 5.4 mmol/l (AIQ=1.8) pentru pacienții din lotul II, test Mann-Whitney 1336, $p=0.014$.

Anemia la vizita 1 a fost practic similară ca incidență în loturile studiate, la vizita 1 a predominat anemia printre pacienții care au dezvoltat CTRCD, fiind în total confirmată în acest lot la 6 pacienți (33,3%), dintre care câte 1 respondent (5,6%, ÎÎ 95%: 0, 16) a avut anemie de gradul I și II pre-tratament antitumoral, iar la 4 pacienți (22,2%, ÎÎ 95%: 3,0, 41) s-a determinat anemie de gr.III. În lotul II la vizita 1, anemie de diferit grad s-a constatat la 37 de pacienți (33,9%). Anemie de gr.I a fost atestată la 19 bolnavi (17,4%, ÎÎ 95%: 10, 25), anemie gr.II în 12 cazuri (11,0%, ÎÎ 95%: 5,1, 17) și anemie gr.II la 6 pacienți (5,5%, ÎÎ 95%: 1,2, 9,8%), test Monte Carlo 7.3, $p=0.063$.

Referitor la administrarea medicației cu potențial cardioprotector la pacienții loturilor studiate, administrarea de beta-blocante nu a fost diferită statistic semnificativ între loturi. În lotul I această grupă de preparate a fost administrată la 2 pacienți (11.1%, Î 95%: 0, 26%), iar în lotul II – în 11 cazuri (10.1%, Î 95%: 4.4, 16), test Monte-Carlo 0.02, $p > 0.9$. La fel, nu au fost diferențe semnificativ statistice vizavi de administrarea de diuretice, inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei sau a blocatorilor receptorilor de angiotensină și a statinelor.

În continuare, se prezintă analiza impactului profilului tumoral asupra pacienților care au dezvoltat disfuncție cardiacă asociată terapiei antitumorale în urma celor 6 luni de tratament. Analiza comparativă a distribuției diferitelor subtipuri de limfoame non-Hodgkin între cele două grupuri studiate – pacienții care au dezvoltat disfuncție cardiacă și cei care nu au prezentat modificări semnificative ale funcției ventriculare – nu a evidențiat diferențe semnificative din punct de vedere statistic. Indiferent de tipul histologic identificat, incidența afectării cardiace nu a fost influențată în mod direct de profilul tumoral. Astfel, în lotul I, majoritatea pacienților au avut formele agresive de limfoame non-Hodgkin, fiind 10 cazuri (55.6%, Î 95%: 33, 79), în timp ce în lotul II, predominau formele indolente, cu 70 de cazuri (64.2%, Î 95%: 55, 73), test Monte Carlo 2.5, $p = 0.12$. În ceea ce privește stadiul clinic al LNH, rezultatele au arătat că, în ambele loturi de pacienți, majoritatea au fost în stadiul IV al bolii, indicând o formă avansată a afecțiunii. Astfel, în lotul I, 10 pacienți (55.6%, Î 95%: 33, 79) se aflau în stadiul IV, iar în lotul II, 79 de pacienți (72.5%, Î 95%: 64, 81) erau în același stadiu. Aceste date sugerează că, indiferent de grupul de studiu analizat, majoritatea pacienților prezentau boala într-un stadiu avansat la momentul inițierii tratamentului oncologic. Această observație reflectă, pe de o parte, caracterul adesea silențios sau nespecific al simptomatologiei în limfoamele non-Hodgkin, care poate duce la întârzieri în diagnostic, iar pe de altă parte, prevalența formelor cu evoluție rapidă sau agresivă în rândul populației investigate. În ceea ce privește localizarea primară a procesului patologic, nu s-au înregistrat diferențe semnificative din punct de vedere statistic între cele două loturi de studiu. În ambele grupuri, LNH a avut o localizare predominantă în ganglionii limfatici periferici, ceea ce reprezenta o caracteristică comună a pacienților din ambele loturi.

Specificul tratamentului a fost analizat în detaliu pentru a identifica un posibil impact asupra dezvoltării cardiotoxicității, având în vedere că anumite regimuri de tratament pot influența riscurile de disfuncție cardiacă asociată terapiei antitumorale. Regimul de tratament predominant utilizat în ambele loturi de pacienți a fost cel de tip R-CHOP. În lotul I, 13 pacienți (72.2%, Î 95%: 52, 93) au urmat această schemă de tratament, în timp ce în lotul II, regimul R-CHOP a fost aplicat la 55 de

pacienți (50.5%, Î 95%: 41, 60), test Monte Carlo 3.9, p=0.4. Repartizarea pacienților din lotul de studiu după schema de tratament este reprezentată în figura 25.

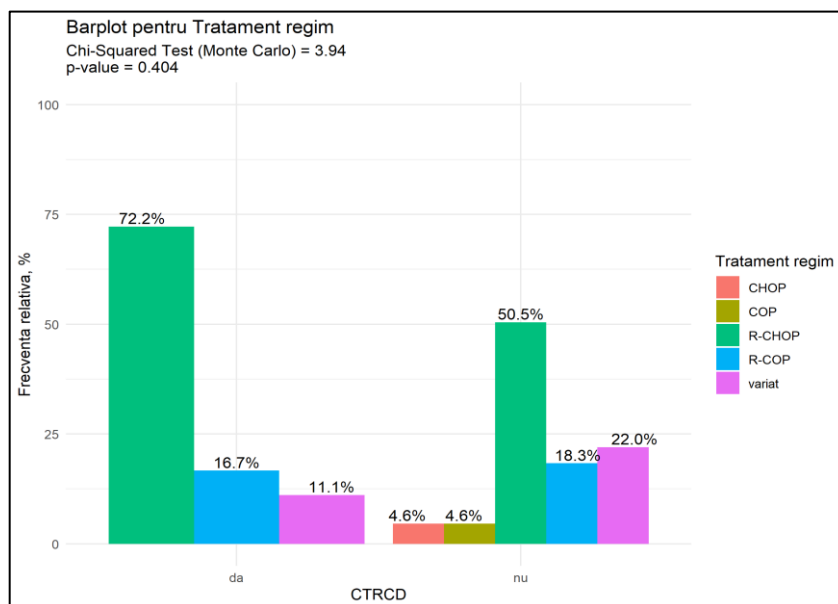


Figura 25. Repartizarea pacienților din loturile studiate în funcție de schema de tratament

Numărul ciclurilor de chimioterapie efectuate a înregistrat diferențe semnificativ statistice, pentru lotul I în mediu au fost 6.3 cicluri (DS=1.0, Î 95%: 5.8, 6.8), iar pentru lotul II, în mediu au fost 5.7 cicluri (DS=1.2, Î 95%: 5.5, 6.0), test Mann-Whitney 1264, p=0.043. Ciclofosfamida în doză mare a fost administrată pentru 2 pacienți (11.1%, Î 95%: 0, 26) din lotul I și 14 pacienți (12.8%, Î 95%: 6.6, 19) din lotul II, diferență nesemnificativă statistic, test Monte Carlo 0.04, p>0.9. La fel și administrarea de vincristină și rituximab nu a înregistrat diferențe semnificative statistic între loturile analizate. În lotul I toți 18 pacienți (100%, Î 95: 100,100) au primit vincristină, iar în lotul II, 104 de bolnavi (95.4%, Î 95%: 91, 99), test Monte-Carlo 0.86, p=0.6. De asemenea, și rituximab a fost administrat majorității pacienților: în lotul I – tuturor pacienților în număr de 18 persoane (100%, Î 95%: 100, 100), în lotul II - 97 de bolnavi (89.0%, Î 95% 83, 95) din lotul II, test Monte Carlo 2.2, p=0.2. Administrarea de doxorubicină a predominat semnificativ statistic printre pacienții care au dezvoltat disfuncție cardiacă legată de terapia antitumorală (lotul I), în doză mare fiind administrată unui număr de 11 pacienți (61.1%, Î 95%: 39, 84) iar în doză moderată - pentru 2 bolnavi (11.1%, Î 95%: 0, 26). În lotul II o doză cumulativă mare de doxorubicină au primit 26 de bolnavi (23.9%, Î 95%: 16, 32), doză cumulativă moderată au primit 29 de respondenți (26.6%, Î 95%: 18, 35%), absența administrării de doxorubicină a predominat în lotul II și a inclus 42 de bolnavi (38.5%, Î 95: 29, 48), test Monte Carlo 11, p=0.010 (figura 26).

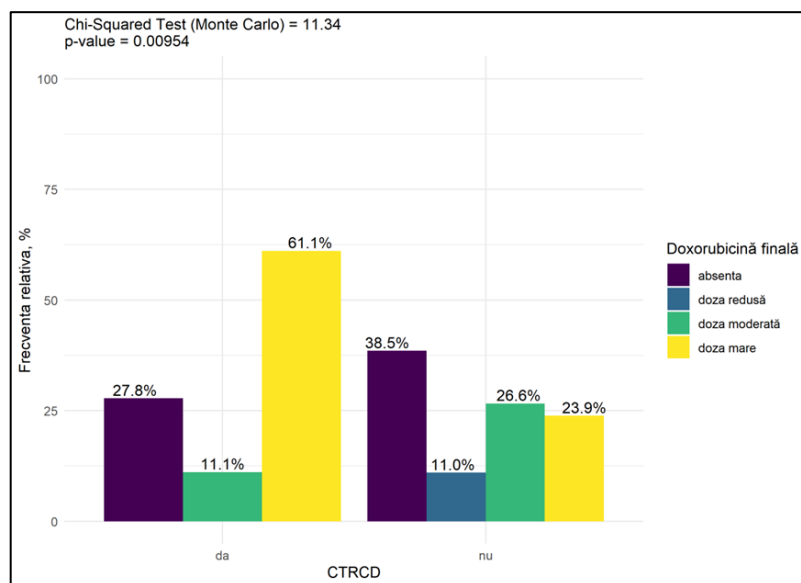


Figura 26. Repartizarea pacienților din loturile studiate în funcție de doza doxorubicinei

Doza de doxorubicină totală administrată a avut diferențe semnificative statistic în cazurile de utilizare a unei doze mai mari pentru lotul cu CTRCD, test Mann-Whitney 1354, $p=0.008$. Astfel, în lotul I doza mediană a preparatului a fost de 510.0 mg/m² (AIQ=522.5), iar în lotul II a fost de 200.0 mg/m² (AIQ=380.0), date reprezentate în figura 27.

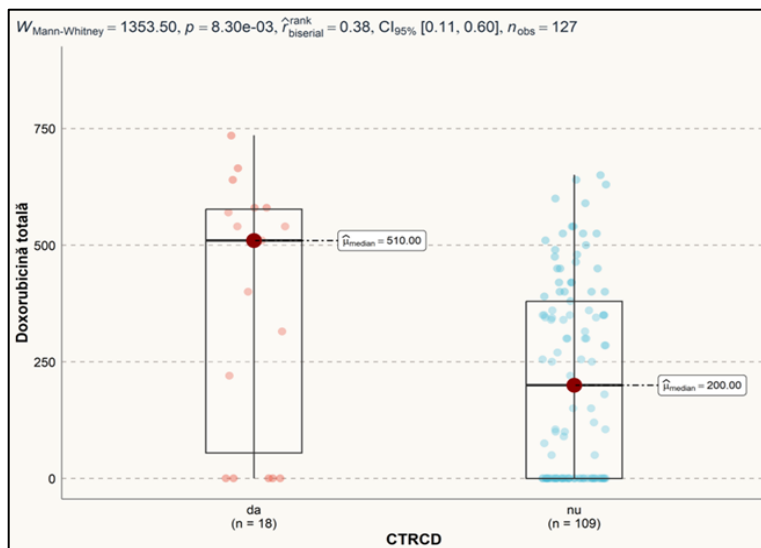


Figura 27. Doza de doxorubicină totală administrată în loturile studiate

Evaluarea grupelor de risc pe baza scorului HFA-ICOS a relevat diferențe semnificative din punct de vedere statistic între cele două loturi analizate, test Monte Carlo 8.6, $p=0.041$. În lotul I, majoritatea pacienților s-au înregistrat în grupa de risc moderat, care a fost identificată la 8 pacienți

(44.4%, Î 95%: 21, 67). De asemenea, riscurile înalte și foarte înalte au fost observate la 2 pacienți (11.1%, Î 95%: 0, 26). În lotul II, predomina grupul de risc scăzut, fiind întâlnit în 41 de cazuri (37.6%, Î 95%: 29, 47), urmat de grupul de risc moderat, în care au fost înregistrați 23 de pacienți (21.1%, Î 95%: 13, 29). În această grupă, riscurile înalte și foarte înalte au fost rare, fiind observate doar la 3 pacienți (2.8%, Î 95%: 0, 5.8). Rezultatele complete sunt prezentate în figura 28.

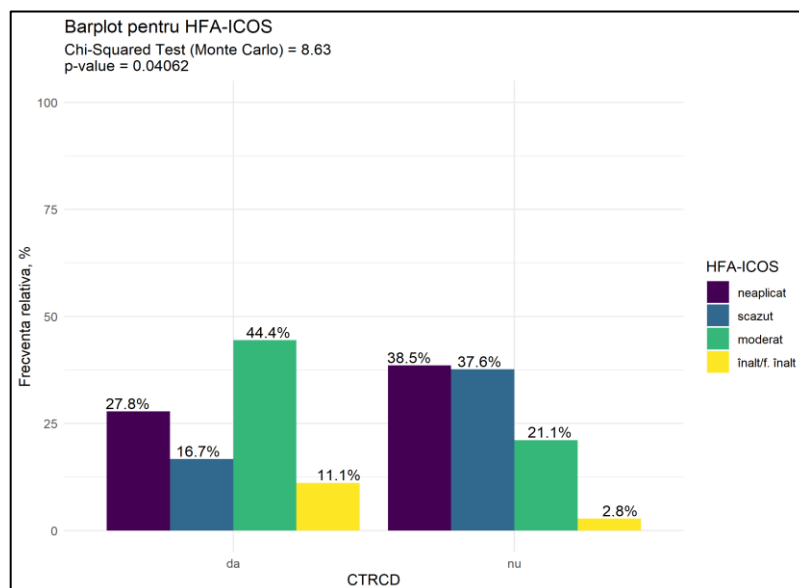


Figura 28. Distribuția pacienților în funcție de grupul de risc HFA-ICOS

Complicații finale ale tratamentului de bază pentru LNH s-au înregistrat în cazul unui număr mic de pacienți din ambele loturi, în lotul I la 3 pacienți (16.7%, Î 95%: 0, 34), iar în lotul II – în 9 cazuri (8.3%, Î 95%: 3.1, 13), test Monte Carlo 1.3, $p=0.04$. Efecte adverse ale tratamentului citostatic au fost statistic mai frecvente la pacienții cu CTRCD, test Monte Carlo 6.3, $p=0.019$. La pacienții din lotul I efecte adverse au fost atestate în 14 cazuri (77.8%, Î 95%: 59, 97), în lotul II – la 50 de bolnavi (45.9%, Î 95%: 37, 55).

Conform rezultatelor obținute în urma evaluării răspunsului terapeutic la 6 luni de tratament, nu s-au înregistrat diferențe semnificative între cele două grupuri analizate. Aplicarea testului Monte Carlo a generat o valoare de 3,4, cu o semnificație statistică $p=0,4$, ceea ce indică o omogenitate relativă între loturi în ceea ce privește eficiența terapeutică, exprimată prin ratele de remisiune completă și parțială. În lotul I remisiune completă a fost înregistrată la 3 pacienți (16.7%, Î 95%: 0, 34), parțială – în 15 cazuri (83.3%, Î 95%: 66, 101). În lotul II remisiune completă a fost constatată la 21 pacienți (19.3%, Î 95%: 12, 27), parțială – în 72 de cazuri (66.1%, Î 95%: 57, 75).

4.3.2. Analiza specificului ecocardiografic, monitorizării Holter ECG 24h, MATA, CPET la pacienții cu CTRCD

Datele ecocardiografice standard utilizate pentru aprecierea structurii și funcției cardiace la cele două grupuri de pacienți incluse în studiu sunt prezentate detaliat în Anexa 5. Aceste informații oferă o imagine de ansamblu asupra statusului cardiovascular de bază, anterior inițierii terapiei antitumorale, și reprezintă un punct de referință esențial pentru evaluarea modificărilor ulterioare apărute în contextul administrării tratamentului specific în LNH. În continuare sunt expuse datele investigațiilor prin ecocardiografie, monitorizare Holter ECG 24h, MATA, CPET de la vizita 1, de până la inițierea terapiei antitumorale. S-au înregistrat diferențe semnificative statistic la pacienții ce au dezvoltat ulterior disfuncție cardiacă asociată terapiei antitumorale referitor la parametrii dimensionali ai atriului stâng, descriși prin diametrul antero-posterior, volumul atriului stâng și volum atriului stâng raportat la suprafața corporală, mediana fiind de 29.5 ml/m² (AIQ=7.7) pentru lotul I, comparativ cu 25.0 ml/m² (AIQ=7.2) pentru lotul II, test Mann-Whitney 1430, p=0.002. În cazul parametrilor ventriculari stângi s-a atestat diferență statistic semnificativă pentru volumul telediastolic al ventriculului stâng, test Mann-Whitney 1516, p<0.001. Pentru lotul I valoarea mediană a volumului telediastolic al ventriculului stâng fiind de 150.5 ml (AIQ=24.0), iar pentru lotul II fiind de 128.0 ml (AIQ=24.0). Referitor la parametrii ventriculari drept, diferențe statistic importante între grupuri s-a atestat în cazul diametrului bazal al ventriculului drept și a ariei ventriculare drepte în diastolă, test Mann-Whitney 529, p <0.001. Aceștia au înregistrat valori semnificativ mai mari pentru pacienții din lotul I, comparativ cu pacienții din lotul II. Dintre parametrii sistolici ai ventriculului stâng (Anexa 6), fracția de ejeție a ventriculului stâng la etapa inițială pre-tratament antitumoral nu a avut diferențe statistic importante pentru lotul care a dezvoltat CTRCD, față de cei care nu au dezvoltat-o la 6 luni de tratament. În lotul I, FEVS a avut o mediană de 57.5% (AIQ=5.3), în lotul II una de 59.0% (AIQ=5.0), test Mann-Whitney 767, p=0.14. De asemenea, nu au fost raportate diferențe semnificativ statistic față de valoarea fracției de scurtare a ventriculului stâng, test Mann-Whitney 794, p=0.2.

Aplicând doppler tisular pulsat s-a cuantificat în timp real viteza maximă a mișcării peretelui lateral și septal al ventriculului stâng. Viteza sistolică maximă (S') la nivelul inelului mitral lateral și/sau septal este un indicator al funcției sistolice longitudinale cu valoare prognostică independentă. Valoarea S' lateral a fost mai mică semnificativ statistic în lotul I cu o mediană de 10.0 cm/sec (AIQ=1.8), față de lotul II cu mediana de 12.0 cm/sec (AIQ=3.0), test Mann-Whitney 404, p<0.001, date prezentate în figura 29.

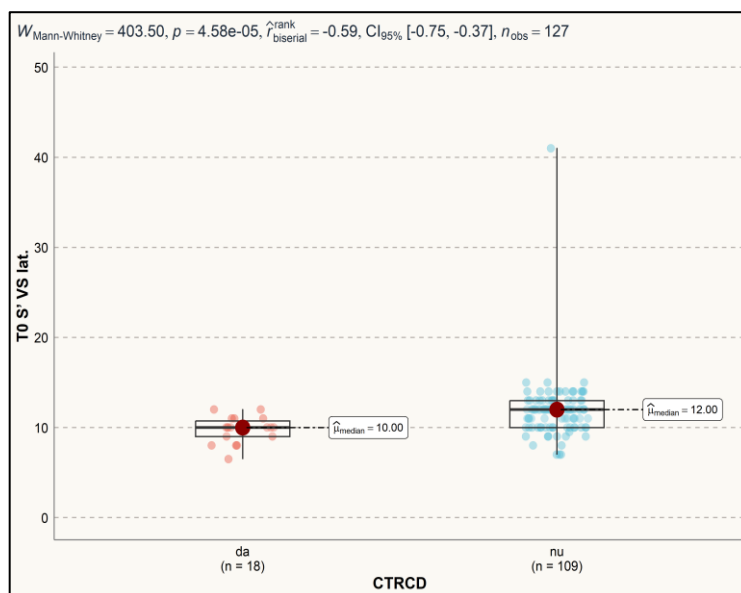


Figura 29. Valoare S' în loturile de studiu

Măsurând parametrii fluxului transmitral și viteza de propagare a acestuia, aplicând atât Doppler pulsatil, cât și Doppler color M-mode s-a obținut raportul E/Vp. Raportul E/Vp este utilizat în ecocardiografie pentru a estima presiunile de umplere a ventriculului stâng, în special presiunea telediastolică a acestuia, fiind considerat un parametru extrem de informativ [176,177]. Valoarea inițială mai înaltă a raportului E/Vp a diferit semnificativ statistic la pacienții ce au dezvoltat ulterior disfuncție cardiacă legată de terapia antitumorală, în lotul I fiind cu o mediană de 1.0 (AIQ=0.3), iar în lotul II o mediană de 0.7 (AIQ=0.4), test Mann-Whitney 1466, $p < 0.001$ (figura 30).

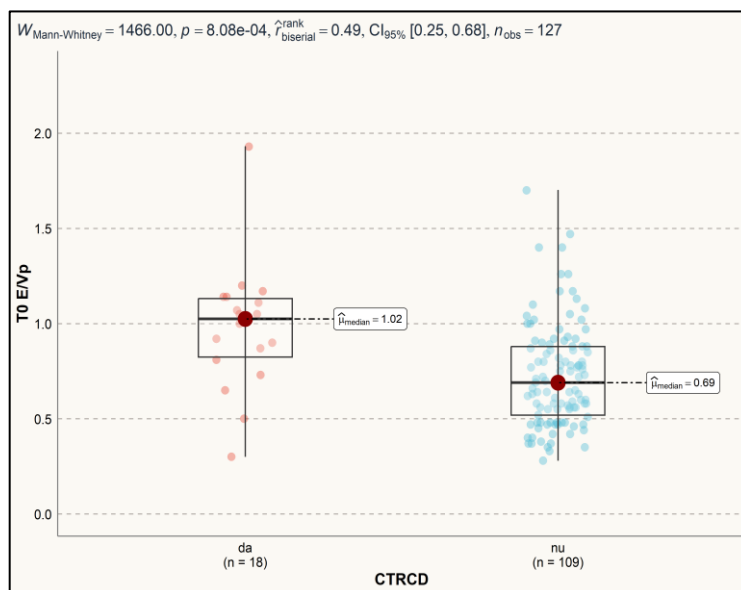


Figura 30. Valoarea E/Vp în loturile de studiu

Analiza comparativă a parametrilor sistolici ai ventriculului drept, prezentată în Anexa 6, nu a evidențiat diferențe semnificative statistic între cele două grupuri de pacienți, respectiv cei care au dezvoltat disfuncție cardiacă asociată tratamentului antitumoral și cei care nu au prezentat acest efect advers. Unul dintre parametrii esențiali analizați a fost TAPSE, un indicator ecocardiografic recunoscut pentru aprecierea funcției sistolice longitudinale a ventriculului drept. Compararea valorilor TAPSE între cele două grupuri a fost realizată prin intermediul testului Mann-Whitney, rezultatul obținut fiind 739, cu o valoare $p=0,091$. Acest rezultat sugerează că, deși există o ușoară diferență de mediană între grupuri, aceasta nu atinge pragul semnificației statistice. Pentru pacienții care au dezvoltat CTRCD mediana a fost de 19.5 mm (AIQ=3.5), iar pentru lotul II mediana a fost de 20.0 mm (AIQ=4.0). Nici valoarea s' la perete liber VD nu a diferit statistic între grupuri, test Mann-Whitney 932, $p=0.7$.

Disfuncție diastolică la etapa inițială au prezentat 5 pacienți (27.8%, ÎI 95% 7.1, 48%) din lotul I, fiind la toți atestată disfuncție diastolică de gr.I, în timp ce în lotul II disfuncție diastolică de gr.I au prezentat 12 pacienți (11.0%, ÎI 95%: 5.1, 17), iar un pacient (0.9%, ÎI 95%: 0, 27) a prezentat disfuncție diastolică de gr.II. Astfel, prezența disfuncției diastolice ventriculare stângi nu a înregistrat diferențe semnificativ statistic între grupuri, test Monte Carlo 3.9, $p=0.2$. Pe de altă parte, s-au atestat parametri ai funcției diastolice ventriculare stângi, care au avut diferențe semnificativ statistic între pacienții loturilor de studiu. Unda E a fost cu o mediană de 156.5 cm/sec (AIQ=45.0) pentru lotul I, față de 164.0 cm/sec (AIQ=27.0) pentru lotul II, test Mann-Whitney 1310, $p=0.023$. Valoarea raportului E/A a fost diferită semnificativ statistic pentru pacienții cu CTRCD, mediana de 1.5 (AIQ=1.0) pentru lotul I, față de mediana 1.2 (AIQ=0.7) în lotul II, test Mann-Whitney 1270, $p=0.046$. Valoarea raportului $E/A \geq 2$, specifică în mod frecvent unui tipar de umplere restrictiv al ventriculului stâng, caracterizată prin presiuni de umplere crescute și o funcție diastolică sever afectată, a predominat în lotul I, test Monte Carlo 4.9, $p=0.049$. Un alt parametru care a înregistrat diferență statistic semnificativă la pacienții ce au dezvoltat disfuncție cardiacă legată de terapia antitumorală la 6 luni de terapie a fost valoare raportului inițial E/e' , parametru ce combină fluxul transmitral (unda E) și mișcarea Doppler tisulară a inelului mitral (e') pentru a estima presiunile de umplere ale ventriculului stâng. Pentru lotul I raportul E/e' a avut o mediană de 8.6 (AIQ=6.1), iar pentru lotul II de 5.5 (AIQ=3.6), test Mann-Whitney 1397, $p=0.004$, fapt ce vorbește despre o presiune de umplere inițială ventriculară stângă mai mare pentru pacienții din lotul I (figura 31). Un raport $E/e' > 15$ este considerat un indicator al presiunilor de umplere crescute ale ventriculului stâng și este asociat cu o disfuncție diastolică severă. Analizând acest fapt, am atestat că numărul pacienților din loturile de

studii cu valori ale $E/e' \geq 15$ nu au înregistrat diferențe semnificative statistic, test Monte Carlo 0.93, $p=0.4$.

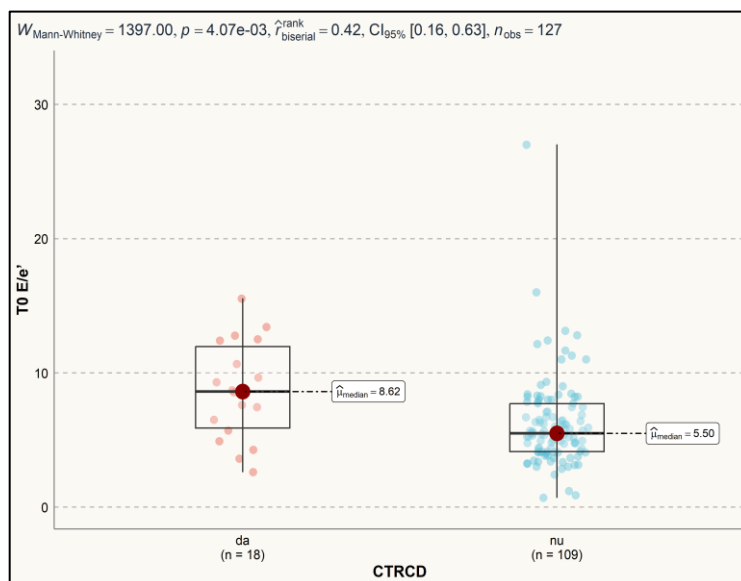


Figura 31. Valoarea raportului E/e' la pacienții din loturile de studiu

Referitor la parametrii de presiune în artera pulmonară, în lotul I mediana vitezei de regurgitare a valvei tricuspidiene a fost 2.6 m/s (AIQ=0.3), în lotul II - 2.5 m/s (AIQ=0.3), test Mann-Whitney 1386, $p=0.005$. Timpul de ascensiune în artera pulmonară avea mediană de 141.5 ms (AIQ=31.8) în lotul I și o valoare de 158.0 ms (AIQ=30.0) în lotul II, test Mann-Whitney 622, $p=0.013$ (figura 32).

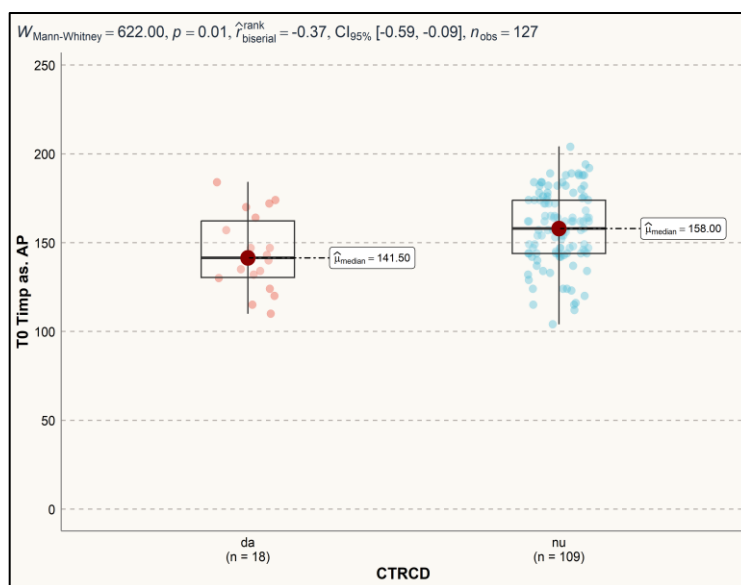


Figura 32. Timpul de ascensiune în artera pulmonară la pacienții din loturile de studiu

Valoarea ecocardiografică estimată a presiunii sistolice în artera pulmonară a fost semnificativ statistic mai mare pentru pacienții care au dezvoltat CTRCD la 6 luni de terapie, cu o mediană de 32.5 mmHg (AIQ=6.0) față de 28.0 mmHg (AIQ=7.0), test Mann-Whitney 1504, $p < 0.001$.

Studierea datelor obținute prin monitorizarea Holter ECG 24h, a atestat că frecvența cardiacă medie nu a înregistrat diferențe semnificative statistice între loturile studiate, mediana pentru lotul I fiind de 72.5 b/min (AIQ=13.8) iar pentru lotul II de 73.0 b/min (AIQ=13.0). Majoritatea pacienților au fost în ritm sinusal, doar la 5 pacienți (4.6%, $\hat{I}\hat{I}^{95\%}$: 0.66, 8.6) din lotul II s-a depistat fibrilație atrială. Nu s-au înregistrat diferențe semnificative statistic vizavi de frecvența cardiacă maximă și minimă la pacienții din studiu. La etapa de pre-tratament, extrasistolele supraventriculare și ventriculare nu au fost frecvente, paroxisme de tahicardii ventriculare nu s-au înregistrat iar cele de tahicardii supraventriculare au fost atestate doar la 4 pacienții din lotul II (3.7%, $\hat{I}\hat{I}^{95\%}$: 0.14, 7.2), test Monte Carlo 0.68, $p=0.6$. Analizând durata intervalului PQ mediu și QT corectat mediu nu s-au determinat diferențe statistice importante între loturile de studiu, date prezentate în tabelul (Tabelul 12).

Tabelul 12. Datele Holter ECG pentru pacienții din grupurile de studiu în cadrul vizitei 1

Parametru Holter ECG	Lotul I (CTRCD, n = 18)¹	$\hat{I}\hat{I}^{95\%}$	Lotul II (fără CTRCD, n = 109)¹	$\hat{I}\hat{I}^{95\%}$	Test Statistic	p^3
FCC medie (b/min)	74.9 (10.9) 72.5 (13.8) 62.0, 98.0	70, 80	71.5 (10.3) 73.0 (13.0) 51.0, 112.0	70, 73	1153	0.2
Ritm					0.86	0.6
Fibrilație atrială	0 (0.0)	0.0	5 (4.6)	0.66, 8.5		
Ritm sinusal	18 (100.0)	100	104 (95.4)	91, 99		
FCC maximă (b/min)	121.7 (16.1) 124.0 (25.0) 88.0, 147.0	114, 130	126.6 (19.1) 127.0 (22.0) 72.0, 172.0	123, 130	837	0.3
FCC minimă (b/min)	58.8 (8.4) 57.0 (3.8) 49.0, 87.0	55, 63	58.4 (10.5) 57.0 (12.0) 42.0, 122.0	56, 60	1054	0.6
Bradycardie sinusală	0 (0.0)	0.0	4 (3.7)	0.14, 7.2	0.68	0.6
SDNN (ms)	53.8 (15.6) 54.0 (20.5) 15.0, 82.0	46, 62	66.6 (20.2) 67.0 (24.0) 12.0, 137.0	63, 70	588	0.007
SDNNi (ms)	40.9 (13.9) 42.5 (15.0) 11.0, 74.0	34, 48	60.6 (19.3) 64.0 (27.0) 8.0, 130.0	57, 64	395	<0.001
SDANN (ms)	47.7 (12.1) 45.5 (13.5) 26.0, 74.0	42, 54	59.3 (17.8) 62.0 (25.0) 11.0, 103.0	56, 63	571	0.005

Tabelul 12. (continuare)

Parametru Holter ECG	Lotul I (CTRCD, n = 18) ¹	IÎ ² 95%	Lotul II (fără CTRCD, n = 109) ¹	IÎ ² 95%	Test Statistic	p ³
Extrasistole supraventriculare	232.2 (338.2) 108.0 (199.5) 0.0, 1247.0	64, 400	228.9 (996.1) 42.0 (102.0) 0.010, 222.0	40, 418	1260	0.055
Extrasistole ventriculare	62.1 (114.6) 12.5 (53.8) 0.0, 411.0	5.1, 119	44.8 (157.8) 8.0 (28.0) 0.0 1, 545.0	15, 75	1152	0.2
Paroxism TSV	0 (0.0%)	0.0	4 (3.7%)	0.14, 7.2	0.68	0.6
PQ mediu (ms)	175.4 (19.3) 177.0 (24.5) 140.0, 204.0	166, 185	172.1 (18.3) 174.5 (17.5) 130.0, 220.0	169, 176	1033	0.5
QTc mediu (ms)	401.8 (25.0) 404.5 (38.3) 366.0 444.0	389, 414	403.1 (31.5) 398.0 (45.0) 362.0, 584.0	397, 409	980	>0.9

Notă: ¹media (DS), mediana (AIQ), minimum, maximum; n(%) ²intervalul de încredere; ³testul

Kruskal-Wallis, test Pearson Chi-Square cu valoarea p estimată

Analiza variabilității ritmului cardiac pe 24 de ore a inclus SDNN (deviația standard a intervalelor RR sinusale), SDANN (deviația standard a mediilor intervalelor RR pe segmente de 5 minute) și SDNNi (media deviațiilor standard ale intervalelor RR pe segmente de 5 minute în 24 de ore). Toți acești parametri au prezentat diferențe statistic importante în direcția micșorării pentru pacienții ce au dezvoltat CTRCD. SDNNi a avut o mediană de 42.5 ms (AIQ=15.0) pentru lotul I față de mediana de 64.0 ms (AIQ=27.0) pentru lotul II, test Mann-Whitney 395, $p < 0.001$ (figura 33).

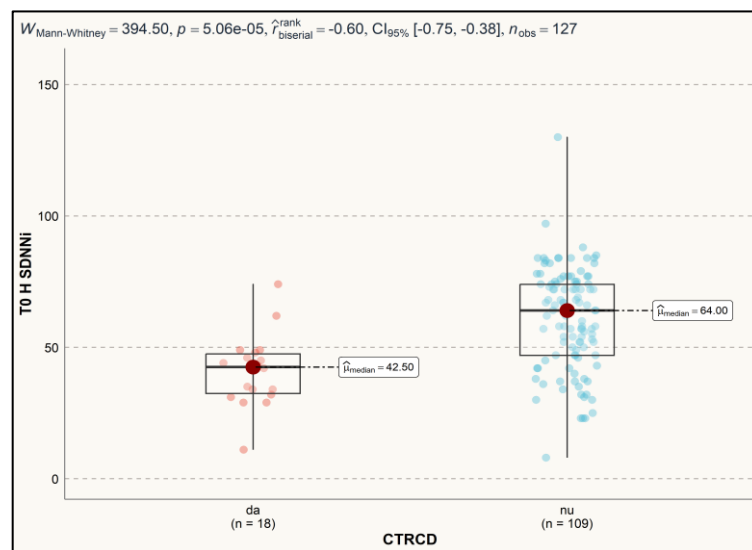


Figura 33. Valoarea SDNNi la pacienții din loturile de studiu

Au fost studiate și datele obținute prin monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale timp de 24 ore. Media tensiunii arteriale sistolice pentru 24 ore a fost practic similară pentru ambele loturi, în lotul I mediana a fost de 122.5 mmHg (AIQ=19.8), iar pentru lotul II a fost egală cu 117.0 mmHg (AIQ=16.0), test Mann-Whitney 1193, $p=0.14$. Fenotipul tensiunii arteriale predominant a fost cel de non-dipper în ambele loturi de studiu. Acest fenotip a fost depistat la 12 pacienți (66.7%, Î 95%: 45, 88) din lotul I și la 83 de pacienți (76.1%, Î 95%: 68, 84) din lotul II, test Monte Carlo 1.4, $p=0.5$. Presiunea medie a pulsului înregistrată a avut o mediană de 49.5 mmHg (AIQ=12.5) în lotul I și de 42.0 mmHg (AIQ=9.0) în lotul II, diferență semnificativă statistic, test Mann-Whitney 1378, $p=0.006$.

Ulterior, au fost analizate datele CPET efectuat de către pacienți la prima vizita. Scopul a fost de a evalua dacă există vreo corelație dintre performanța cardiopulmonară cu dezvoltarea ulterioară a disfuncției cardiace induse de tratamentul LNH. Frecvența cardiacă maximă atinsă la pacienții din lotul I a avut o mediană de 123 b/min (AIQ=11.0), iar în lotul II a fost de 124.0 b/min (AIQ=22.8), diferența fiind nesemnificativă statistic, test Mann-Whitney 735, $p=0.2$. Pe de altă parte, capacitatea de a atinge un coeficient respirator ≥ 1.10 a avut o incidență semnificativă statistic printre pacienții ce nu au dezvoltat CTRCD, spre deosebire de cei care au dezvoltat această complicație. În grupul pacienților ce nu au avut CTRCD, $RER \geq 1.10$ s-a atestat la 79 de subiecți (74.5%, Î 95%: 66, 83), față de 8 pacienți (47.1%, Î 95%: 23, 71) din lotul care a dezvoltat CTRCD, test Monte Carlo 5.3, $p=0.026$ (figura 34). Astfel, pacienții din lotul II mai frecvent au fost capabili să atingă un efort maxim și pragul anaerob, față de bolnavii din lotul I.

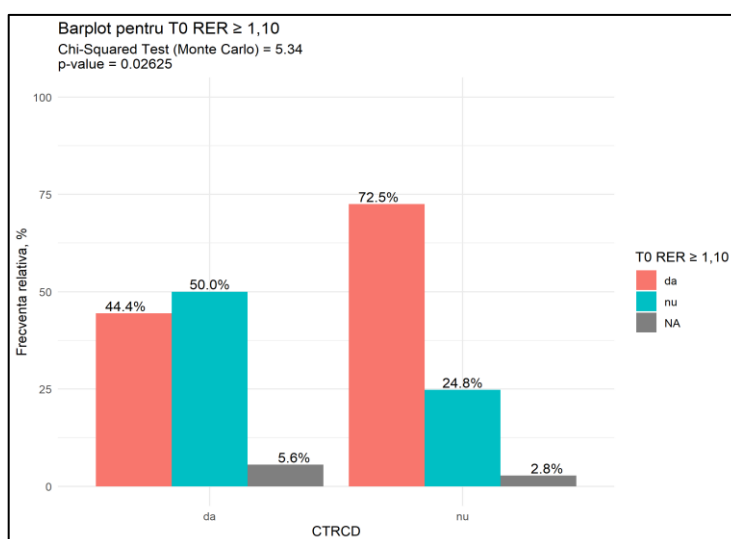


Figura 34. Distribuția coeficientului respirator ≥ 1.10 la pacienții din loturile de studiu

Consumul de oxigen pentru fiecare contracție cardiacă a avut o mediană de 10.2 ml O_2 /bătaie (AIQ=3.8) pentru lotul I și o mediană de 12.1 ml O_2 /bătaie (AIQ=3.8) pentru lotul II, test Mann-

Whitney 708, $p=0.4$. Dintre parametrii musculoscheletali – pacienții din lotul I au efectuat un efort cu o mediană de 115.0 Watt (AIQ=23.0), iar la cei din lotul II aveau o mediană de 124.0 Watt (AIQ=38.8), test Mann-Whitney 633, $p=0.049$ (figura 35).

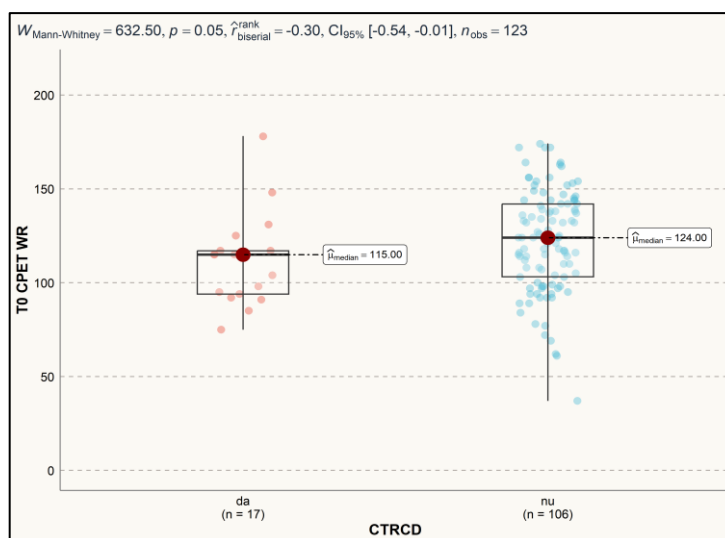


Figura 35. Efortul efectuat de pacienții din loturile de studiu

În categoria parametrilor metabolici, volumul de oxigen consumat și volumul de oxigen de vârf nu au înregistrat o diferență semnificativă între loturi. VO_2 de vârf a avut o mediană de 13.6 ml/kg/min (AIQ=3.7) pentru lotul I și de 15.5 ml/kg/min (AIQ=4.4) pentru lotul II, test Mann-Whitney 697, $p=0.14$. Pe de altă parte, mai mulți pacienți din lotul I au avut un VO_2 de vârf < 14 ml/kg/min, față de cei din lotul II. În lotul I au fost 9 pacienți (52.9%, IÎ 95%: 29, 77) cu VO_2 de vârf < 14 ml/kg/min, în lotul II – 27 bolnavi (25.5%, IÎ 95%: 17, 34), test Monte Carlo 5.3, $p=0.027$ (figura 36).

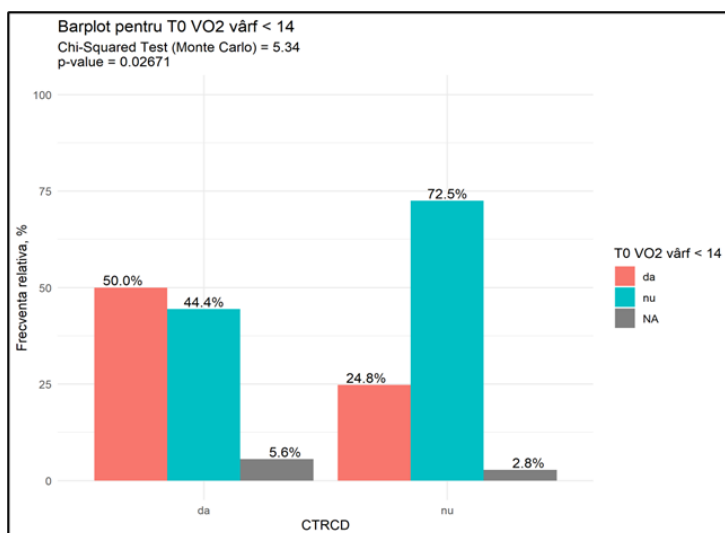


Figura 36. Distribuția pacienților cu VO_2 de vârf < 14 ml/kg/min în loturile analizate

Alți parametri metabolici, cum ar fi relația dintre ventilație (VE) și producția de CO₂ (VE/VCO₂ slope), pragul anaerob (%VO₂), consumul de oxigen raportat la puterea de lucru (VO₂/WR), raportul ventilației minute la producția de dioxid de carbon (VE/VCO₂), nu au atestat diferențe semnificative statistice. VO₂ la pragul anaerob a avut o mediană de 880.0 ml O₂/kg/min (AIQ=262.0) în lotul I față de 1132.0 ml O₂/kg/min (AIQ=394.5), test Mann-Whitney 591, p=0.023. Curba eficienței consumului de oxigen (OUES) a fost semnificativ statistic mai mică în lotul I, comparativ cu lotul II, în lotul I a avut o mediană de 1811 (AIQ=457.0), iar în lotul II o mediană de 2145.5 (AIQ=659.8), test Mann-Whitney 612, p=0.034 (figura 37).

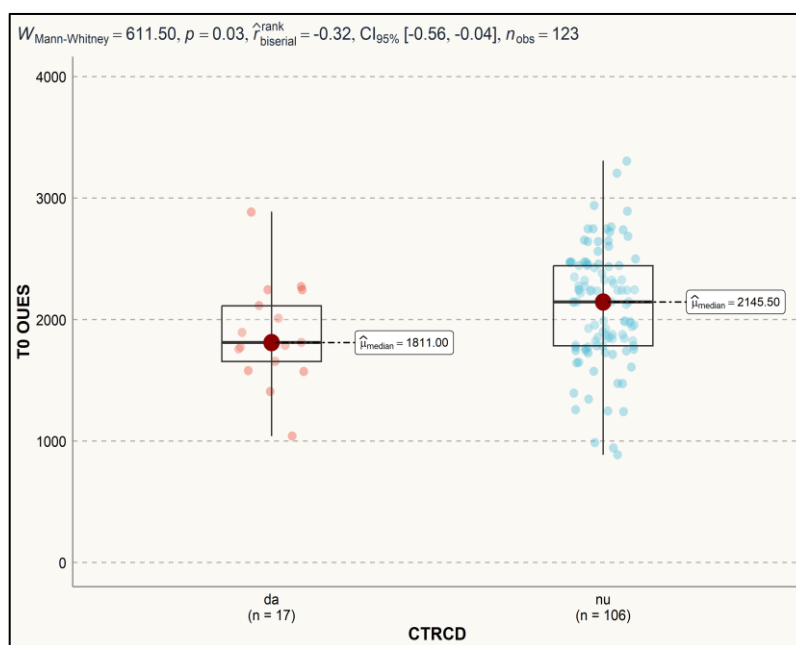


Figura 37. Valoarea curbei eficienței consumului de oxigen în loturile de studiu

Sinteză subcapitolului 4.3:

- Disfuncția cardiacă legată de terapia antitumorală la 6 luni de tratament a fost atestată la 18 pacienți (14.2%). Forma simptomatică moderată – 2 pacienți (11.1%), iar câte 8 pacienți (44.4%) au avut formele asimptomatice moderată și ușoară.
- Factorii de risc cardiovasculari și comorbiditățile, precum obezitatea, hipertensiunea arterială de grad II și III, dislipidemia, sindromul metabolic și boala cronică renală, au fost semnificativ asociate cu dezvoltarea disfuncției cardiace legate de terapia antitumorală. Dintre componentele lipidogramei, asociere cu CTRCD s-a atest vizavi de valori mai înalte ale colesterolului total și LDL-colesterolului.
- Scorul HFA-ICOS a corelat cu apariția CTRCD, iar SCORE nu a fost asociat cu CTRCD.
- Referitor la profilul procesului tumoral, tipul, stadiul LNH și schema de tratament nu au influențat apariția CTRCD. Regimul predominant de tratament a fost R-CHOP în ambele loturi analizate. Numărul mai mare de cicluri chimioterapice și doza cumulativă mare de doxorubicină a fost asociată cu apariția CTRCD.
- Dintre parametrii ecocardiografici asociați cu dezvoltarea CTRCD am atestat valori mai înalte pentru volumul indexat al atriului stâng, volumul telediastolic al ventriculului stâng, diametrul bazal și aria ventriculară dreaptă în diastolă. Deși gradul disfuncției diastolice inițiale nu a fost asociat cu apariția CTRCD ulterioare, raportul E/Vp, E/A, E/e' crescut a fost asociat cu dezvoltarea CTRCD.
- Indicatorii de variabilitate a ritmului cardiac, SDNN, SDANN, și SDNNi au fost semnificativ mai mici la pacienții din lotul cu CTRCD. Datele MATA de până la inițierea tratamentului antitumoral nu au fost predictive pentru apariția CTRCD.
- Pacienții cu CTRCD au avut o performanță cardiopulmonară mai slabă. Pacienții fără CTRCD au fost capabili să atingă un test de efort maxim ($RER \geq 1.10$), comparativ cu cei care au manifestat ulterior CTRCD. Un factor caracteristic în dezvoltarea cardiotoxicității a fost capacitatea redusă de a susține efortul fizic, sugerând o scădere a toleranței la exerciții. VO_2 vârf nu a prezentat diferențe semnificative statistic între loturi, însă mai mulți pacienți cu CTRCD au avut un VO_2 vârf < 14 ml/kg/min. VO_2 la pragul anaerob și curba eficienței consumului de oxigen a fost semnificativ mai mică la pacienții ce au prezentat cardiotoxicitate ulterior la 6 luni. Parametrii metabolici și de ventilație nu au fost asociați cu apariția CTRCD, sugerând că factorii respiratori nu au influențat semnificativ dezvoltarea cardiotoxicității în acest grup de pacienți.

4.4. Model multimodal de predicție a disfuncției cardiace legate de terapia antitumorală la 6 luni, în limfoamele non-Hodgkin

Pentru identificarea potențialilor predictorii, au fost selectați parametri derivați din profilul cardiovascular și factorii de risc cardiovascular, alături de markeri serologici, parametri ecocardiografici, variabile obținute din testul cardiopulmonar de efort, monitorizarea Holter ECG 24h și MATA. De asemenea, au fost luați în considerare parametri specifici limfoamelor non-Hodgkin și ai tratamentului acestuia. Dintre parametri clinici derivați din profilul cardiovascular al pacienților au fost: vârsta, IMC $> 30 \text{ kg/m}^2$, prezența tabagismului, hipertensiunea arterială, prezența diabetului zaharat tip 2, boala cronică renală, scorul SCORE, dislipidemia, scorul Charlson. Parametrii rezultați din cadrul investigației prin Holter ECG 24h sau MATA au fost cei de până la inițierea tratamentului antitumoral și au inclus: tensiunea arterială medie pentru 24 de ore obținută în cadrul MATA, indexul SDNNi, frecvența medie a contracțiilor cardiace pentru 24h și intervalul QT corectat mediu/24h. Dintre parametri ecocardiografici au fost incluși: volumul indexat al atriului stâng la suprafața corporală, volumul telediastolic al ventriculului stâng, indexul Tei al ventriculului stâng, raportul vitezei unde E la unda A, raportul unde E la Vp, raportul E/e', indexul Tei al ventriculului drept. Parametrii CPET, care i-am analizat pentru o posibilă predicție a CTRCD, au fost: VO_2 de vârf $< 14 \text{ ml/kg/min}$, VO_2 la pragul anaerob, VO_2 pulse. Parametrii serologici analizați au fost: valoarea hemoglobinei inițiale, valoarea troponinei I și NT-proBNP. Particularitățile tratamentului antitumoral și a patologiei hematologice analizate pentru determinarea unui posibil impact în predicția CTRCD după 6 luni de tratament au inclus: stadiul LNH, doza totală de doxorubicină, administrarea de rituximab, regimul de tratament COP, R-COP, R-CHOP sau alte scheme de tratament.

Analizând frecvențele relative și cele absolute pentru elaborarea modelului predictiv al CTRCD în sensul disbalanței datelor, a fost constatat că la 14.2% din pacienții studiați a apărut complicația numită anterior. Valoarea dată este mai mare de 10%, ceea ce permite a folosi metode standard pentru elaborarea modelelor predictive de clasificare.

Pentru elaborarea modelului de predicție au fost folosite datele a 120 de respondenți. Utilizând matricea de confuzie binară (tabel 2 x 2), am evaluat performanța modelului de predicție a cardiotoxicității la 6 luni de tratament, acuratețea modelului fiind de 94.2%. Astfel, în baza modelului dat, s-a prezis apariția cardiotoxicității corect pentru 11 pacienți care au și dezvoltat această complicație și nu s-a prezis corect pentru 6 pacienți. Dintre pacienții care nu vor dezvolta cardiotoxicitate, am identificat corect 102 de respondenți la 6 luni de urmărire, și doar într-un singur

caz pacientul a fost clasificat la apariția disfuncției cardiace legate de terapia antitumorală, când nu a dezvoltat-o de fapt (figura 38).

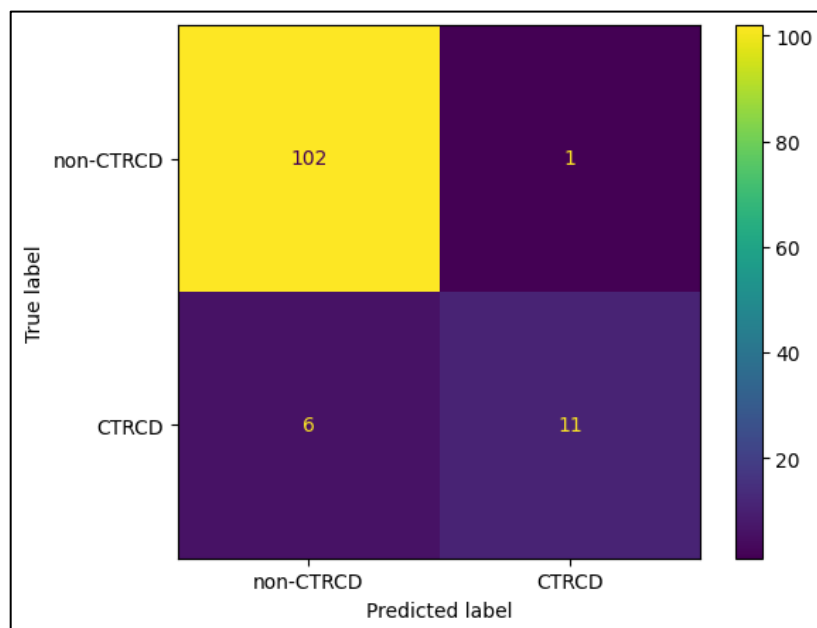


Figura 38. Evaluarea performanței modelului de predicție a CTRCD

Curba ROC prezentată în figura 39 este construită în baza relației dintre rata adevăratelor pozitive (axa Y) și rata falselor pozitive (axa X). O evaluare vizuală a curbei arată o tendință de a se apropia de colțul din stânga sus al graficului, ceea ce sugerează un nivel ridicat de discriminare. Aceasta indică faptul că modelul reușește să identifice corect majoritatea cazurilor pozitive (pacienții care dezvoltă CTRCD), în timp ce minimizează clasificările greșite ale cazurilor negative (pacienții care nu dezvoltă CTRCD). Valoarea AUC de 0.95, obținută în cadrul analizei modelului de predicție pentru apariția cardiotoxicității, indică o performanță bună în discriminarea între pacienții ce dezvoltă ulterior și care nu dezvoltă cardiotoxicitate. O astfel de valoare sugerează că modelul este capabil să identifice corect 95% din cazurile pozitive (pacienții care dezvoltă cardiotoxicitate) comparativ cu ratele false pozitive, ceea ce este esențial în contextul clinic. Un AUC de 0.95 mai vorbește despre faptul că, pentru o selecție aleatorie de pacienți, modelul are o probabilitate de 95% de a atribui un risc mai mare de cardiotoxicitate unui pacient care va dezvolta efectiv această afecțiune, comparativ cu un pacient care nu o va dezvolta. Acest moment sugerează nu doar eficiență, ci și fiabilitate, ceea ce este important pentru luarea deciziilor clinice informate ulterioare (figura 39).

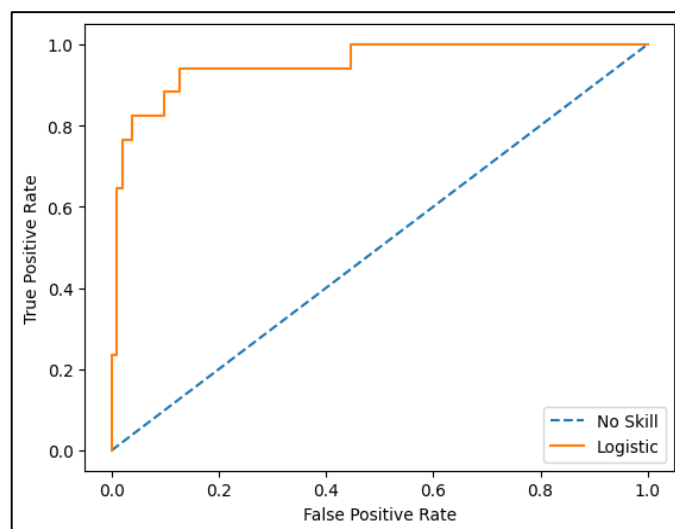


Figura 39. Evaluarea eficienței modelului de predicție a CTRCD prin curba ROC

În urma analizei inițiale a curbei ROC pentru modelul de predicție a CTRCD, am realizat o nouă evaluare bazată pe metricile de precizie și sensibilitate. Abordare care ne-a permis să examinăm performanța modelului dintr-o perspectivă diferită, oferind o înțelegere mai detaliată a echilibrului dintre identificarea corectă a cazurilor pozitive și minimizarea clasificărilor greșite. Curba ROC obținută prin analiza preciziei și sensibilității a generat un AUC de 0.824. Această valoare indică o capacitate bună de discriminare, ceea ce sugerează că modelul este eficient în identificarea pacienților cu risc de apariție a cardiotoxicității la 6 luni de tratament. Valoare AUC de 0.824 sugerează că, în medie, există o probabilitate de 82.4% ca modelul să clasifice corect pacienții în funcție de apariția CTRCD, comparativ cu clasificarea aleatorie (figura 40).

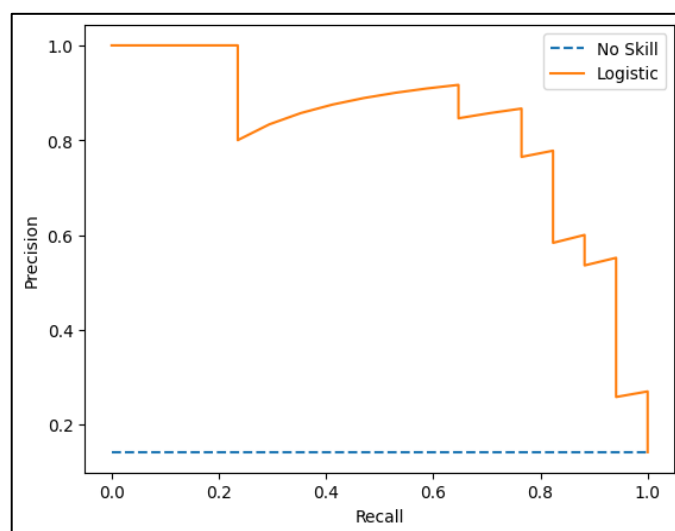


Figura 40. Evaluarea preciziei și sensibilității modelului de predicție a CTRCD

Ulterior evaluării performanței modelului prin curbele ROC, am realizat o analiză în baza explicațiilor aditive bazate pe valorile Shapley (analiză SHAP) pentru a obține o înțelegere mai profundă a contribuției fiecărei variabile la predicțiile modelului de cardiotoxicitate. Graficul rezultat din analiza SHAP ilustrează modul în care fiecare variabilă influențează predicția modelului. În figura 41, prin valoarea SHAP, se arată măsura în care fiecare componentă afectează rezultatul modelului de predicție. Valorile inițiale de la prima vizită a SDNNi și FCC medie, obținute prin Holter ECG, au avut cea mai mare influență asupra modelului. Contribuțiile acestor variabile sugerează că valori mai mari ale lor cresc riscul asociat apariției CTRCD ulterioare. Doza cumulativă de doxorubicină s-a remarcat printre variabilele cu impact major. Valorile ridicate ale dozei totale influențează semnificativ predicția în sens pozitiv, ceea ce poate reflecta riscul crescut de apariție a efectului advers. Nivelurile hemoglobinei la momentul inițial au, de asemenea, un impact considerabil. Scăderea nivelului de hemoglobină a fost asociată cu o scădere a riscului, în timp ce valori ridicate par să fie corelate cu o predicție mai nefavorabilă. Aceasta ar putea indica faptul că pacienții cu hemoglobină crescută pot avea o condiție medicală mai complexă (de exemplu, poliglobulie ca reacție compensatorie).

Valorile crescute ale intervalului QTc măresc probabilitatea unui rezultat negativ, ceea ce sugerează că prelungirea intervalului QT este un marker prognostic important în acest model. Valori crescute inițial ale NT-proBNP sunt asociate cu o creștere substanțială a riscului de apariție a cardiotoxicității. Un alt factor important în modelul predictiv a fost și vârsta (în special valorile mari) pacienților, cea ce a contribuit semnificativ la creșterea riscului prezis. Dintre parametrii ecocardiografici cu impact asupra modelului sunt raportul volumului atriului stâng la suprafața corporală și raportul dintre viteza de umplere diastolică precoce (E) și viteza mișcării inelului mitral în timpul diastolei precoce (e'). Valori mai mari ale raportului volumului atriului stâng la suprafața corporală au fost asociate cu o creștere ușoară a riscului, parametrul dat sugerând un efect moderat asupra predicției. Valorile mai ridicate ale E/e' (roșu) sunt asociate cu o creștere a riscului de apariție a disfuncției cardiace induse de terapia antitumorală.

Un alt parametru ecocardiografic cu semnificație clinică a fost E/A, care are un impact mai modest pentru modelul dat, comparativ cu cei menționați mai sus. Astfel, valori ridicate ale raportului E/A tind să aibă un efect ușor pozitiv, adică să crească riscul prezis de model. Valorile crescute ale raportului E/A fiind asociate cu o disfuncție diastolică severă sau cu un grad mai înalt de rigiditate ventriculară. Capacitatea de efort, măsurată prin VO_2 la pragul anaerob și VO_2 de vârf < 14 ml/kg/min,

oferă o indicație asupra rezervelor funcționale cardiopulmonare, valorile mai scăzute fiind asociate cu un risc crescut de apariție a CTRCD, reflectând limitările funcționale ale pacienților.

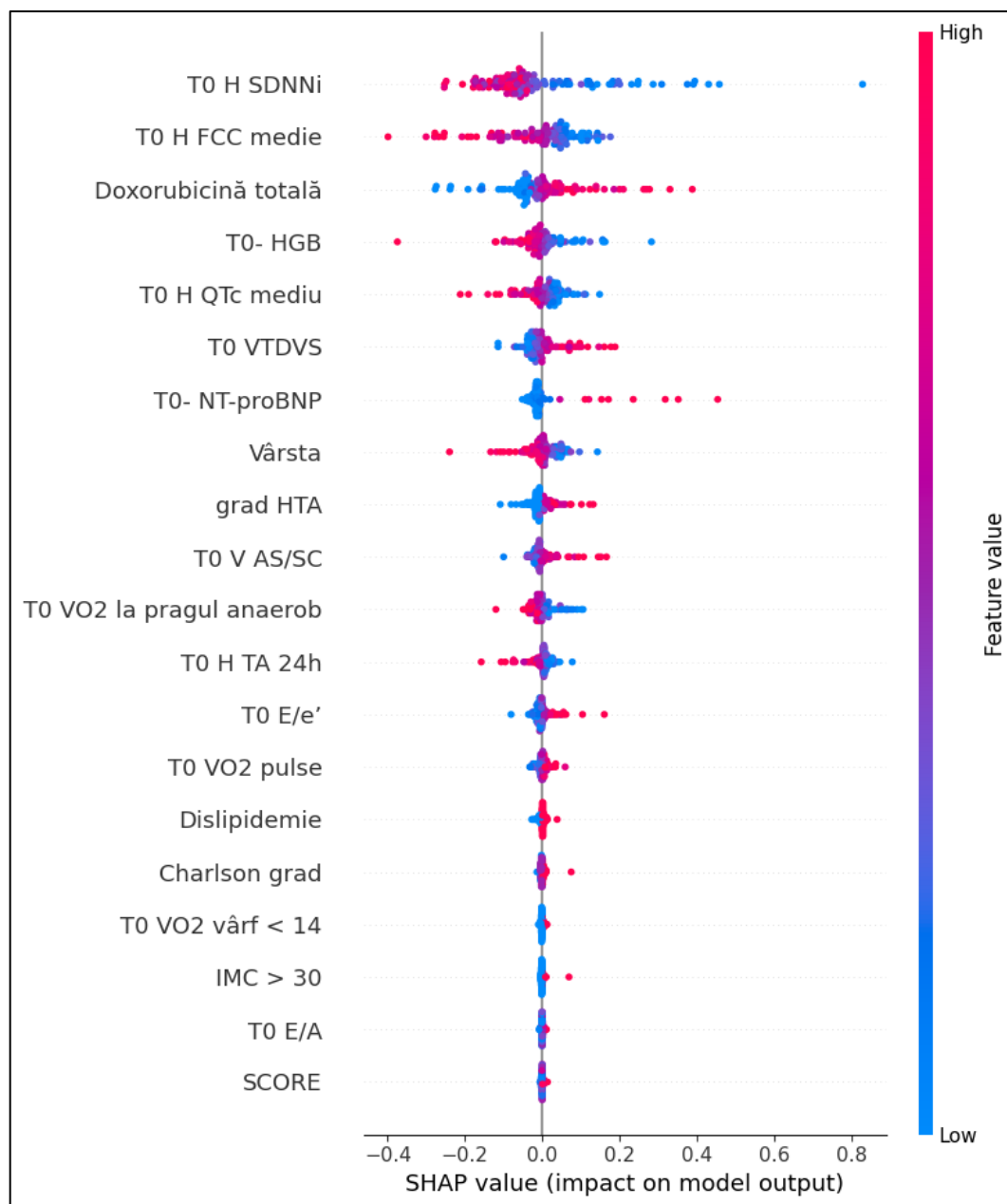


Figura 41. Contribuția variabilelor clinice în modelul de predicție a CTRCD

Pentru a elucida impactul fiecărei variabile din modelul dat de prezicere am utilizat metoda de importanță după permutare (figura 42). Această analiză, comparativ cu analiza precedentă, reprezintă o agregare globală a contribuțiilor fiecărei componente cu elucidarea ulterioară a impactului acesteia asupra modelului analizat. Contribuția majoră (+0.12) a variabilei SDNNi la model confirmă importanța acesteia în predicția apariției cardiotoxiciității. Variabilele cu importanță relativ similară au

fost valoarea medie a frecvenței cardiace timp de 24 ore la Holter ECG și doza totală de doxorubicină (+0.07), sugerând o influență comparabilă asupra modelului. QT corectat mediu/24h a avut un impact mai redus, comparativ cu celelalte expuse mai sus (+0.04), urmat de valoarea hemoglobinei și valoarea inițială a NT-proBNP cu impacte similare (+0.03). Impactul cumulativ al celorlalte variabile (24 la număr) au o contribuție de +0.1 în total, ceea ce sugerează că, deși fiecare dintre aceste variabile are un impact mai mic în mod individual, împreună contribuie substanțial la predicția generală.

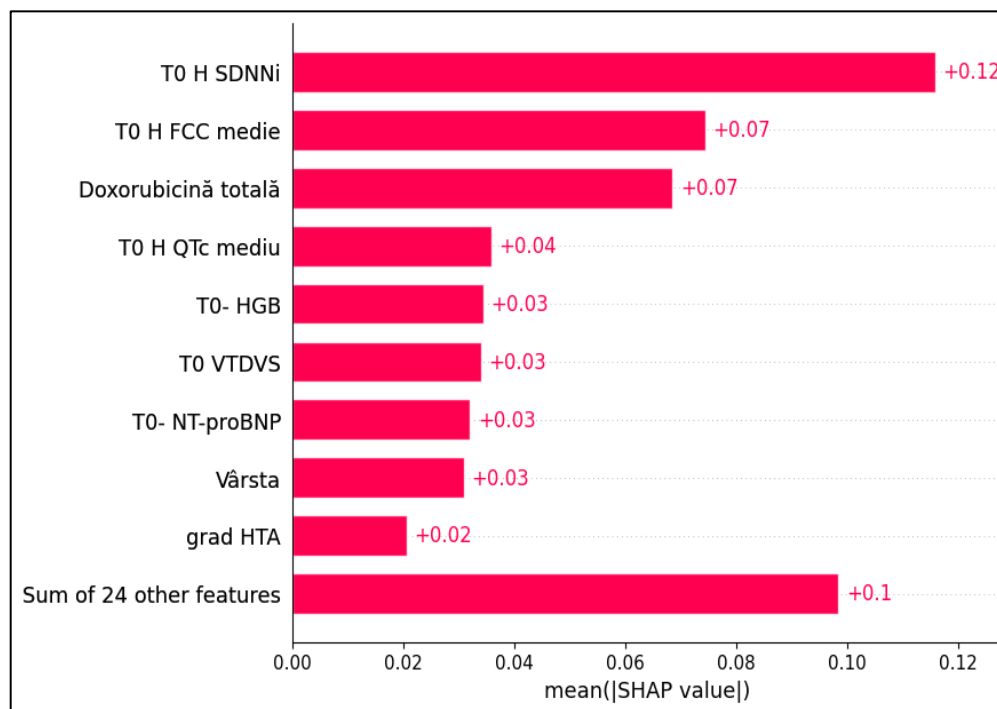


Figura 42. **Relevanța variabilelor în modelul de predicție a CTRCD, valori medii SHAP**

A fost analizată importanța fiecărei variabile incluse în model în funcție de scăderea scorului de acuratețe al modelului, atunci când valoarea acelei variabile este randomizată sau permutată (Anexa 7). Din această analiză, cea mai mare contribuție numerică la predicția modelului o are SDNNi cu +0.12, variabilitatea redusă a ritmului cardiac asociată puternic cu riscul crescut de CTRCD. Ulterior, după impactul asupra modelului de predicție, urmează frecvența cardiacă medie crescută la Holter ECG 24h și doza totală de doxorubicină la 6 luni de tratament, urmată de valoarea inițială a NT-proBNP, QTc mediu/24h și valoarea inițială a hemoglobinei cu impact practic similar. Variabile, precum administrarea de rituximab, diverse regimuri de tratament (R-CHOP, COP, R-COP), prezintă o influență redusă asupra modelului, sugerând că, deși ar putea fi relevante în anumite cazuri clinice, ele nu sunt printre cei mai puternici predictorii ai CTRCD în acest model.

SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

Tratamentul antitumoral pentru limfoamele non-Hodgkin, deși eficient, poate induce efecte adverse cardiovasculare semnificative, care pot afecta calitatea vieții și prognosticul pe termen lung al pacienților. Identificarea precoce a pacienților cu risc ridicat, monitorizarea atentă și aplicarea strategiilor preventive și terapeutice personalizate sunt esențiale pentru reducerea impactului cardiotoxicității. Efectele adverse pot apărea sub diverse forme clinice, inclusiv disfuncția cardiacă legată de terapia antitumorală, aritmii, hipertensiune arterială, patologia valvulară și a pericardului, boala coronariană.

Dintre factorii de risc derivați din profilul cardiovascular pentru dezvoltarea cardiotoxicității, în studiul prezent, am atestat hipertensiunea arterială, anamnestical ereditar agravat, dislipidemia, sindromul metabolic, indicele masă corp $> 30 \text{ kg/m}^2$. Aceștia sunt factori, care au fost asociați cu dezvoltarea CTRCD la 6 luni de urmărire. De altfel, rezultate respective sunt susținute de mai multe publicații, printre care un studiu vast publicat în 2021 pe circa 7488 de pacienți care primeau antraciclina [178] a arătat că pacienții ce aveau factori de risc ca hipertensiunea arterială, obezitatea, diabetul zaharat, dezvoltau cardiotoxicitate mai frecvent, decât pacienții ce nu îi aveau. Diabetul zaharat nu a corelat în lucrarea dată cu apariția cardiotoxicității. Sunt date din literatură care pledează pentru acest factor independent de risc (10), pe de altă parte, un studiu publicat de către Khalid Al-Saleh și coautorii nu a identificat asociații între diabet zaharat și cardiotoxicitate [179]. Similar cu datele tezei, acest studiu a arătat corelații cu grupele IMC (îndeosebi cu $\text{IMC} > 30$) și nu a constatat asociații cu vârsta pacienților.

În teză vârsta nu a fost un factor de risc, neexistând diferențe semnificative statistic între grupele cu și fără CTRCD. Într-un review larg, publicat pe circa 39 de studii s-a demonstrat asocierea independentă dintre dislipidemie și CTRCD [180]. Această constatare este similară cu atestările expuse în lucrarea de față, unde, de asemenea, dislipidemia a fost asociată cu CTRCD, iar nivelele mai înalte ale colesterolului total și a LDL-colesterolului nu erau dependente de nivelul trigliceridelor și a HDL-colesterolului. Referitor la scorul SCORE, am constatat că nu au existat diferențe semnificative statistic pentru pacienții care au dezvoltat CTRCD, însă în ambele grupe au predominat pacienții cu risc foarte înalt. Pe de altă parte, riscul pacienților exprimat în procente a arătat corelații cu CTRCD. Nivele mai înalte se atestau la această grupă de pacienți, fapt confirmat și de un studiu ce prezintă că pacienții care dezvoltau disfuncție cardiacă legată de terapia antitumorală aveau și un risc cardiovascular mai înalt [181], iar un alt studiu publicat recent în 2023 a demonstrat că pacienții cu

un risc mai înalt SCORE2/SCORE2-OP avea un risc ulterior mai mare de dezvoltare a evenimentelor cardiovasculare adverse pe parcursul tratamentului antitumoral [182].

Dintre comorbiditățile non-cardiace am atestat o asociere cu boala cronică renală, fapt confirmat și în studii mai vechi, care au arătat exhaustiv că, chiar și afectarea ușoară a funcției renale este suficientă pentru a expune pacientul la un risc înalt pentru afectarea miocardului în cadrul tratamentului antitumoral [183].

Referitor la rolul biomarkerilor serologici, NT-proBNP și Troponina I, în studiile existente sunt date contradictorii, iar în lucrarea de față nu am atestat asocieri față de troponina I la etapa inițială de evaluare, pe când pentru NT-proBNP am atestat această corelare. Pacienții care ulterior au dezvoltat disfuncție cardiacă aveau nivele semnificativ statistic mai înalte, deși nivelele mediane ale parametrului au fost în limitele normei. Într-un articol publicat de Vries Schultink și coautorii, nivelul bazal al troponinei înalt sensibile și nu valoarea NT-proBNP a fost asociată cu apariția ulterioară a disfuncției de miocard [184]. În altă publicație, care a inclus 80 de pacienți evaluați pe o perioadă de 14 luni ce au primit antracicline și trastuzumab, s-a arătat că nivelul bazal al NT-proBNP nu a fost diferit semnificativ statistic pentru grupul cu cardiotoxicitate, iar nivelul troponinei T înalt senzitiv a fost ușor mai crescut în grupul ce nu a dezvoltat ulterior cardiotoxicitate [185].

Un alt studiu realizat de Isabel Blancas a arătat că nivele înalte ale NT-proBNP au fost asociate cu cardiotoxicitatea indusă de trastuzumab [186]. În consensus cu datele obținute, care au atestat corelația pozitivă dintre doxorubicină doza totală și valoarea NT-proBNP la 6 luni, sunt studiile publicate ce atribuie un rol important acestui biomarker pentru detecția timpurie și monitorizarea cardiotoxicității indusă de doxorubicină [187]. Pe de altă parte, studiul nostru prezintă corelații nesemnificative cu administrarea de ciclofosamidă în doză mare și NT-proBNP, ceea ce este similar cu alte publicații, unde pacienții supuși chimioterapiei cu ciclofosamidă nu au raportat modificări semnificative ale nivelurilor acestui biomarker în ciuda monitorizării intensive, sugerând că, în anumite populații, ar putea să nu fie un predictor sensibil al cardiotoxicității timpurii în timpul tratamentului cu ciclofosamidă [188]. Alte studii indică faptul că nivelurile de NT-proBNP pot fi influențate de mai mulți factori, cum ar fi supraîncărcarea cu volum, disfuncția renală și comorbiditățile cardiovasculare existente. Aceasta face dificilă izolarea impactului specific al ciclofosfamidei asupra NT-proBNP, ceea ce poate duce la asocieri negative false în ceea ce privește predicția cardiotoxicității [189].

Dintre aspectele profilului procesului tumoral, un impact semnificativ pentru apariția CTRCD l-a avut doza doxorubicinei. Datele tezei pledează pentru asocierea dintre dozele mari ($\geq 400 \text{ mg}^2$)

de doxorubicină la persoanele care ulterior au dezvoltat disfuncție cardiacă legată de terapia antitumorală, moment confirmat prin faptul că doza calculată de total de doxorubicină era semnificativ mai mare printre persoanele care au dezvoltat acest efect advers. Mai multe studii subliniază natura dependentă de doză a cardiotoxicității induse de doxorubicină, cu o incidență mai mare a disfuncției cardiace observată la doze cumulative mai mari. În literatură se atestă publicate datele unui studiu efectuat în cadrul trialului clinic randomizat de fază III ANNOUNCE, care a arătat că deteriorarea fracției de ejeție a ventriculului stâng a crescut odată cu creșterea dozei cumulative de doxorubicină, lucru ce sugerează un risc dependent de doză pentru disfuncția cardiacă [190]. Alt studiu, care a evaluat efectele dozelor cumulative, a observat că dozele de doxorubicină peste 400 mg/m² au fost asociate cu un risc crescut de insuficiență cardiacă congestivă, deși dozele cumulative mai mici sunt în general mai sigure [191].

Mai multe cercetări au investigat relația dintre parametrii ecocardiografici inițiali și riscul de dezvoltare a cardiotoxicității la pacienții cu procese tumorale, tratați cu citostatice. Referitor la funcția sistolică a ventriculului stâng, în studiul dat am atestat o asociere puternică a cardiotoxicității la 6 luni de tratament cu valoarea mai scăzută inițial a s' lateral și raportul mai crescut al E/Vp. Datele sunt confirmate într-un articol publicat în revista Americană de Ecocardiografie, ce a arătat că viteza s' măsurată prin Doppler tisular a fost semnificativ redusă la cei care au dezvoltat cardiotoxicitate, sugerând că acest parametru poate fi util pentru a identifica disfuncția subclinică timpurie [130]. Un alt studiu a demonstrat că raportul E/Vp este corelat cu presiunea telediastolică a ventriculului stâng și poate fi utilizat pentru a evalua riscul de cardiotoxicitate. Acest raport a fost identificat ca un marker sensibil pentru creșterea presiunii de umplere la pacienții cu disfuncție diastolică indusă de chimioterapie [192]. Există date contradictorii privind faptul dacă disfuncția diastolică precedă disfuncția sistolică după chimioterapia cardiotoxică. Funcția diastolică a ventriculului stâng analizată a relevat componente ale funcției diastolice asociate cu dezvoltarea ulterioară a disfuncției de miocard. Valoarea E/A mai mare a fost asociată cu CTRCD, mai exprimat însă fiind valoarea mai mare a raportului E/e', iar un raport $E/e' \geq 15$ nu s-a dovedit a predomina printre pacienții cu CTRCD la evaluarea inițială ecocardiografică. Acest studiu a evaluat disfuncția diastolică la pacienții tratați cu chimioterapie cardiotoxică. Într-un studiu recent, publicat în 2024, a fost prezentată o scădere semnificativă a raportului E/A și o creștere a raportului E/e' la acest grup de pacienți, deși acest studiu a arătat că pacienții cu valori inițiale crescute ale E/e' ($>12,1$) au avut un risc mai mare de a dezvolta disfuncție sistolică ulterioară [193]. Date contradictorii au fost prezentate referitor la raportul E/e'. Articolul menționează că s-au urmărit pacienții cu tumori maligne de sân tratați cu doxorubicină și

trastuzumab, și s-a observat că raport $E/e' > 14$ a fost asociat cu o scădere semnificativă a fracției de ejeție a ventriculului stâng pe termen lung. Acest studiu însă, spre deosebire de studiul nostru, a inclus un lot de pacienți cu mai multe comorbidități și mai multe fenotipuri de insuficiență cardiacă la etapa de includere în analiză [194].

Mai multe studii au investigat rolul evaluărilor inițiale prin Holter ECG 24h în predicția cardiotoxicității asociate cu chimioterapia, concentrându-se pe detectarea modificărilor subclinice ale ritmului cardiac și prelungirea intervalului QTc. În teză am evaluat pacienții la etapa inițială, până la administrarea tratamentului specific, și am atestat o diferență semnificativă statistic între grupuri vizavi de indicatorii de variabilitate a ritmului, care au fost semnificativ statistic mai mici în grupul ce ulterior a dezvoltat CTRCD. Alți parametri inițiali ai Holter ECG 24h – ca FCC medie sau max./min., intervalul PQ, QT corectat nu au arătat o corelație cu dezvoltarea cardiotoxicității ulterioare la 6 luni de investigații. La fel și datele publicate de către Bergler-Klein atestă că modificările timpurii ale parametrilor de variabilitate a ritmului au fost asociate cu o susceptibilitate crescută la evenimente cardiotoxice ulterioare [188]. Aceste date în complex evidențiază valoarea includerii evaluărilor Holter ECG 24h de bază ca parte a unei strategii cuprinzătoare de evaluare a riscului cardiac pentru pacienții care încep tratamente cardiotoxice.

Studiul hipertensiunii arteriale a arătat că majoritatea bolnavilor au avut HTA de gradul II, iar în timpul celor 6 luni de tratament, nu s-au înregistrat schimbări semnificative ale gradelor de hipertensiune arterială. Media tensiunii arteriale pe 24 de ore a fost similară între cele două loturi de pacienți, fără diferențe statistice semnificative. Fenotipul predominant al tensiunii arteriale a fost de tip non-dipper în ambele loturi de studiu, indicând o absență a scăderii nocturne normale a tensiunii arteriale. Sub egida tratamentului efectuat am atestat către 6 luni o creștere semnificativă statistic a tensiunii arteriale diurne, nocturne și medii, iar presiunea pulsului nu a înregistrat diferențe semnificative statistic, precum și creșterea matinală a tensiunii arteriale nu a înregistrat diferențe semnificative către 6 luni de monitorizare. Astfel, a fost evident că monitorizarea pe termen lung a tensiunii arteriale și analiza modificărilor acesteia pe parcursul tratamentului antitumoral relevă o tendință de creștere a tensiunii arteriale în timpul chimioterapiei, dar fără modificări semnificative ale gradelor de hipertensiune arterială. Alte studii au subliniat valoarea monitorizării ambulatorii a tensiunii arteriale în identificarea riscului de cardiotoxicitate la pacienții cu tratamente cardiotoxice. Monitorizarea tensiunii arteriale pe 24 de ore oferă o evaluare completă a variabilității tensiunii arteriale, inclusiv a fluctuațiilor diurne și nocturne, și poate identifica fenotipuri specifice, cum ar fi hipertensiunea mascată sau hipertensiunea de tip non-dipper, care sunt asociate cu un risc mai mare

de evenimente cardiovasculare în timpul tratamentului antitumoral [111]. Ulterior, cercetând dacă administrarea doxorubicinei influențează dinamica tensiunii arteriale, am atestat lipsa influenței acesteia, iar la 1 lună și la 6 luni s-a identificat o corelație negativă. Studiile comprehensive pe pacienți cu patologii tumorale au arătat că doxorubicina nu a fost asociată cu creșteri semnificative ale tensiunii arteriale în timpul tratamentului, deși a fost observată cardiotoxicitate sub formă de disfuncție ventriculară și toxicitate miocardică în alte aspecte. Aceste rezultate sugerează că, spre deosebire de alți agenți chimioterapici, care cresc frecvent tensiunea arterială (ex. inhibitorii VEGF), doxorubicina nu are un efect hipertensiv direct semnificativ [195]. De asemenea, într-un articol privind monitorizarea cardiotoxicității, doxorubicina a fost corelată cu afectarea pe termen lung a celulelor progenitoare cardiace, fără a influența direct tensiunea arterială, ceea ce indică faptul că hipertensiunea nu este o manifestare comună a cardiotoxicității induse de acest medicament [196].

Ulterior, am investigat influența ciclofosfamidei asupra tensiunii arteriale în timpul tratamentului chimioterapic administrat pacienților din studiu, iar rezultatele sugerează că ciclofosfamida nu a determinat în mod frecvent creșterea tensiunii arteriale la pacienții cu limfoame non-Hodgkin. Datele corespund și cu publicațiile existente, deși au fost observate modificări la nivelul altor parametri cardiovasculari, cum ar fi disfuncția ventriculară, tensiunea arterială, care nu au suferit modificări semnificative pe parcursul tratamentului, chiar și la doze mari de ciclofosfamidă [197]. Alt studiu a analizat metabolismul și efectele adverse ale ciclofosfamidei în diferite doze și a concluzionat că hipertensiunea nu este un efect secundar frecvent asociat cu utilizarea acestui agent, sugerând că influența asupra presiunii arteriale este minimă în majoritatea cazurilor, în special în regimurile standard de chimioterapie [198].

Ulterior, în teză am descris modificările frecvenței cardiace, ale ritmului cardiac și variabilității acestora, analizate prin monitorizarea Holter ECG 24h la pacienți tratați cu chimioterapie antitumorală, evaluând în mod specific impactul tratamentului cu doxorubicină și ciclofosfamidă. Principalele constatări pe care le-am obținut au fost că frecvența cardiacă medie, maximă și minimă a crescut semnificativ pe parcursul tratamentului iar parametrii de variabilitate a ritmului cardiac au scăzut semnificativ, indicând o afectare a variabilității ritmului pe parcursul tratamentului. Numărul mediu de extrasistole supraventriculare și ventriculare a crescut semnificativ pe parcursul tratamentului. Sunt date care arată că antraciclilinele, în special doxorubicina, sunt asociate cu un risc crescut de apariție a extrasistolelor ventriculare și supraventriculare. Acestea sunt considerate o manifestare subclinică a cardiotoxicității și pot apărea chiar de la primele cicluri de tratament. Extrasistolele supraventriculare sunt cele mai comune [199]. O revizuire a studiilor la pacienții cu

maladii tumorale ale glandei mamare a identificat că extrasistolele sunt raportate ca simptom principal la pacienții tratați cu chimioterapie pe bază de antracicline, evenimente ce pot fi tranzitorii, dar pot indica începutul unei cardiotoxicități progresive [200]. Unii autori însă specifică că alte preparate chimioterapice sunt asociate mai frecvent cu evenimentele aritmice, ibrutinibul, în mod particular, fiind asociat cu un risc de 10 ori mai mare de fibrilație atrială datorită impactului său asupra reglării canalelor de calciu [201]. Preparatul respectiv nu a fost administrat pacienților din teză.

Un alt moment menționat în cercetare este creșterea intervalului QTc pe parcursul monitorizării și a numărului de respondenți cu un interval QTc intermediar, ce a crescut semnificativ către vizita 3. Prelungirea intervalului QTc nu a corelat cu administrarea dozelor crescânde de doxorubicină nici la vizita a doua, nici la vizita a treia, în schimb QTc a fost prelungit semnificativ la pacienții tratați cu ciclofosfamida în doze mari atât la etapa intermediară (vizita 2), cât și la etapa finală. Datele sunt concordate cu studiile privind tratamentul cu doze mari de ciclofosamidă și au demonstrat o asociere semnificativă cu prelungirea intervalului QTc. Într-o analiză pe pacienți cu neoplasme hematologice, s-a observat că prelungirea QTc poate apărea încă din fazele acute ale tratamentului și se poate normaliza la câteva luni după finalizarea terapiei [202]. De asemenea, în teză se prezintă că un interval QTc ≥ 480 ms a fost asociat cu dozele mari de ciclofosamidă și nu a corelat cu dozele de doxorubicină. Similar și prelungirea intervalului PQ nu a corelat cu dozele de doxorubicină, în schimb a corelat cu administrarea dozelor mari de ciclofosfan. Există puține articole care investighează prelungirea intervalului PQ în terapia cu ciclofosamidă în doză mare. Un studiu a examinat mecanismele cardiotoxicității ciclofosfamidei în doze mari, inclusiv anomalii de conducere, cum ar fi prelungirea intervalelor PQ și QTc, care este dependentă de doză. Aceasta a fost asociată cu afectarea endoteliului și leziuni miocardice, care pot duce la aritmii și întârzieri de conducere [203]. Ulterior, am evaluat capacitatea funcțională cardiopulmonară a pacienților cu limfoame non-Hodgkin în diferite etape ale tratamentului. Referitor la dinamica schimbului de gaze metabolice, s-a atestat o dinamică negativă a acestei funcții pe parcursul derulării tratamentului. Scăderea VO₂ de vârf semnifică o reducere a capacității organismului de a transporta și utiliza oxigen în timpul efortului, indicând deteriorarea funcției cardiorespiratorii. Acest lucru poate fi un rezultat al toxicității cardiovasculare indusă de chimioterapie. Scăderea VO₂ de vârf este asociată cu un risc crescut de complicații, precum insuficiența cardiacă, și poate reflecta o toleranță redusă la efort. Un studiu a demonstrat că pacienții tratați pentru tumori de glandă mamară au înregistrat o scădere semnificativă a VO₂ de vârf, dar această reducere a fost ameliorată prin introducerea unor intervenții fizice, precum antrenamentul de intensitate ridicată și exercițiile aerobice. Aceste intervenții au contribuit la

menținerea funcției cardiopulmonare pe parcursul tratamentului [204]. Un alt studiu a subliniat faptul că scăderea VO_2 de vârf este corelată cu progresia chimioterapiei și cu apariția cardiotoxicității ulterioare [205]. Deteriorarea funcției cardiorespiratorii pe parcursul tratamentului este întărită și de momentul că VO_2 de vârf $< 14 \text{ ml/kg/min}$ este semnificativ mai mare la un număr de persoane de la finele studiului comparativ cu etapa de debut. Studiile, care au investigat VO_2 de vârf $< 14 \text{ ml/kg/min}$ în contextul chimioterapiei, au arătat că un VO_2 de vârf sub acest prag este asociat cu o capacitate funcțională redusă și un prognostic nefavorabil, mai ales la pacienții cu insuficiență cardiacă indusă de tratament. De exemplu, unii autori au arătat că pacienții tratați cu chimioterapie, care au un VO_2 de vârf sub 14 ml/kg/min , prezintă un risc crescut de complicații cardiopulmonare și o deteriorare semnificativă a funcției cardiace după tratament [206]. Am analizat dinamica performanței ventilatorii pe parcursul tratamentului, iar aceasta a atestat o descreștere, cuantificată prin intermediul parametrilor VE/VCO_2 , care au crescut semnificativ la finalul studiului comparativ cu statutul inițial, de asemenea, crescând semnificativ statistic și raportul VE/VCO_2 . Numărul pacienților care prezentau un raport $\text{VE/VCO}_2 > 30$ a fost semnificativ mai mare față de etapa inițială. Există puține studii care să fi analizat detaliat acest parametru. Unele dintre ele au demonstrat că acest raport crescut (peste 30) la pacienții cu maladii tumorale, ce urmează chimioterapie, este asociat cu un prognostic rezervat, de obicei din contul unei disfuncții cardiace sau pulmonare subiacente, considerat parametru util de prognostic pentru cardiotoxicitatea indusă de chimioterapie [151]. Un alt studiu, deși a fost realizat pe pacienți cu procese tumorale pulmonare supuși chimioterapiei, a arătat că creșterea progresivă a VE/VCO_2 indică afectarea progresivă a eficienței ventilatorii și corelează cu un risc mai înalt de insuficiență cardiacă și reducerea supraviețuirii [207]. Analizând funcția cardiovasculară derivată din testul cardiopulmonar am atestat doar o dinamica negativă a consumului de O_2 în raport cu frecvența contracțiilor cardiace.

Recunoașterea timpurie a pacienților cu risc crescut pentru CTRCD este esențială pentru prevenirea afectării ireversibile a funcției cardiace. În acest context, sunt publicații ce propun modele predictive multimodale, care integrează date clinice, imagistice și biometrice, unele asistate de inteligență artificială. O cercetare publicată a propus un model de predicție a CTRCD, utilizând variabile clinice și ecocardiografice [208]. Alte analize s-au concentrat pe integrarea datelor din electrocardiograme. Un articol a arătat că algoritmi de inteligență artificială pot analiza datele ECG pentru a anticipa modificări cardiace subclinice, înainte de apariția simptomelor evidente de insuficiență cardiacă [209]. Un model similar, a evidențiat eficiența utilizării ECG-urilor de bază pentru predicția riscului de CTRCD la pacienții tratați cu antracicline [210]. Astfel, metodele non-

invazive devin instrumente promițătoare în practica clinică. În cancerul de sân HER2-pozitiv, tratamentul cu trastuzumab a fost asociat frecvent cu cardiotoxicitate. O altă cercetare recentă a propus un model de risc personalizat, bazat pe factori demografici și ecocardiografici, util în ghidarea deciziilor terapeutice [211]. Mai mult, variabilitatea ritmului cardiac a fost investigată ca biomarker timpuriu al cardiotoxicității. Datele prezentate au sugerat că variabilitatea ritmului cardiac scăzută poate prevesti disfuncția cardiacă înainte de modificările fracției de ejeție. Toate aceste lucrări evidențiază potențialul semnificativ al modelelor predictive multimodale, în special cele asistate de inteligență artificială, în detectarea precoce a CTRCD și în personalizarea monitorizării cardiace pentru pacienții oncologici. În modelul prezentat în baza studiului realizat de către noi am integrat variabile din diferite domenii atât clinice, serologice, cât și parametri derivați din metodele instrumentale de diagnostic. Modelul dat a fost realizat prin intermediul analizei SHAP. Analiza SHAP reprezintă o procedură care aranjează predictorii în funcție de importanța lor pentru caracteristicile modelului, care poate fi încorporată în sistemele medicale existente cu estimarea automată a statutului pacientului privind apariția disfuncției cardiace legate de terapia antitumorală, ceea ce implică acțiuni eventuale din partea personalului medical. Modelul multivariat a soluționat cu succes o problemă de clasificare (conform terminologiei din dezvoltarea modelelor de inteligență artificială), având doar două categorii posibile. Fapt ce înseamnă că instrumentul elaborat, care respectă toate rigorile metodologice, este capabil să răspundă la întrebarea dacă efectul advers în cauză va apărea sau nu. Implementarea rapidă în practica clinică presupune utilizarea modelului pentru pacienții care urmează tratament antitumoral, cu scopul de a identifica acei pacienți care vor dezvolta CTRCD în urma terapiei. Această abordare permite o intervenție timpurie și direcționată, optimizând atât supravegherea medicală, cât și alocarea resurselor.

CONCLUZII GENERALE

1. Pe parcursul tratamentului antitumoral, monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale a evidențiat o creștere semnificativă a valorilor diurne, nocturne și medii, care însă nu a determinat agravarea hipertensiunii arteriale către un grad mai superior. S-a constatat o incidență crescută a tahicardiilor supraventriculare paroxistice, extrasistolelor supraventriculare și ventriculare, apariția cărora a corelat cu administrarea dozelor mari de doxorubicină și ciclofosfamidă. Dozele mari de ciclofosfamidă au corelat cu creșterea intervalului PQ, creștere semnificativă a intervalului QTc și o incidență crescută a intervalului QTc ≥ 480 ms. Doxorubicina nu a influențat durata intervalului PQ și QTc.
2. Testul de efort cardiopulmonar a identificat timpuriu scăderea progresivă a performanței la efort, a consumului de oxigen și a eficienței ventilatorii, alături de alterarea capacității cordului de a furniza oxigen în timpul efortului fizic, ca reacții adverse ale terapiei antitumorale.
3. Caracteristica cardiopulmonară a pacienților ce au dezvoltat CTRCD a inclus o rată redusă de atingere a unui efort maxim, o rată redusă a consumului de oxigen la pragul anaerob și o valoare scăzută a pantei de eficiență a consumului de oxigen. Valoarea VO_2 de vârf sub 14 ml/kg/min constituie un factor de prognostic precoce pentru CTRCD. Eficiența mai bună a consumului de oxigen a fost asociată cu menținerea unei funcții sistolice mai performante.
4. Factorii predispozanți în apariția disfuncției cardiace secundare terapiei antitumorale includ: hipertensiunea arterială, obezitatea, dislipidemia, sindromul metabolic, boala cronică renală și expunerea la o doză totală de doxorubicină mai mare de 510 mg/m².
5. Parametrii clinici, ecocardiografici, electrofiziologici, cardiopulmonari și serologici au fost identificați drept determinanți importanți în modelul de predicție al disfuncției cardiace induse de tratamentul antitumoral. Un rol important l-au avut parametrii: SDNNi, frecvența cardiacă medie/24h, doza sumară de doxorubicină, NT-proBNP, prelungirea intervalului QTc, raportul E/e', VO_2 la pragul anaerob și consumul de O_2 în raport cu frecvența contracțiilor cardiace. Acest model reprezintă un instrument practic pentru identificarea timpurie a pacienților cu risc crescut de disfuncție cardiacă indusă de tratamentul antitumoral.

RECOMANDĂRI PRACTICE

Pentru medicii hematologi:

1. Înainte de inițierea terapiei antitumorale, se recomandă efectuarea unui screening cardiovascular riguros, care să includă ecocardiografia transtoracală, monitorizarea ambulatorie automată a tensiunii arteriale, Holter ECG 24 h cât și evaluarea prin testul cardiopulmonar. Această abordare are ca scop identificarea precoce a comorbidităților cardiovasculare ce pot influența siguranța tratamentului hematologic.
2. Monitorizarea continuă a ritmului cardiac prin Holter ECG 24 h pe parcursul tratamentului, în vederea ajustării dozelor de chimioterapie în funcție de modificările electrofiziologice identificate.

Pentru medicii cardiologi:

1. Inițierea și monitorizarea atentă a tratamentului hipertensiunii arteriale, dislipidemie, precum și a altor reacții adverse apărute în contextul terapiei antitumorale. De asemenea, este esențială evaluarea și gestionarea patologiilor cardiace nou-apărute, inclusiv a insuficienței cardiace dezvoltate pe parcursul tratamentului antitumoral.
2. Implementarea unui program de reabilitare cardiopulmonară, alături de optimizarea controlului factorilor de risc cardiovascular – precum hipertensiunea arterială, dislipidemia și obezitatea – în special la pacienții cu VO_2 vârf < 14 ml/kg/min sau cu disfuncție diastolică. De asemenea, se recomandă luarea în considerare a includerii medicamentelor cardioprotectoare în regimul terapeutic al pacienților cu risc crescut de cardiotoxicitate indusă de tratamentul antitumoral.
3. Pacienții care prezintă niveluri crescute de NT-proBNP, interval QTc prelungit sau un consum redus de oxigen la pragul anaerob necesită monitorizare continuă și evaluări periodice, în vederea prevenirii deteriorării funcției ventriculare. În acest context, se recomandă încorporarea în sistemele medicale existente a modelului de predicție multimodal ce va permite estimarea automată a statutului pacientului privind apariția ulterioară CTRCD.

BIBLIOGRAFIE

1. Baldassarre LA, Ganatra S, Lopez-Mattei J, Yang EH, Zaha VG, Wong TC, et al. Advances in Multimodality Imaging in Cardio-Oncology. *J Am Coll Cardiol*. 2022; 80(16).
2. Townsend N, Kazakiewicz D, Lucy Wright F, Timmis A, Huculeci R, Torbica A, et al. Epidemiology of cardiovascular disease in Europe. *Nature Reviews Cardiology*. 2022; Vol. 19; 89 – 93.
3. Giudice V, Vecchione C, Selleri C. Cardiotoxicity of novel targeted hematological therapies. *Life*. 2020; Vol. 10; 134 – 153.
4. Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. Non-Hodgkin lymphoma. *The Lancet*. 2017; 15;390(10091): 298 – 310.
5. National Cancer Institute. *SEER Stat Fact Sheets: Non-Hodgkin Lymphoma - Cancer Stat Facts*. 2019. Disponibil la <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/nhl.html>.
6. Musteata L, Corcimar I, Robu M, Popescu M, Durbailova G. Probleme actuale de diagnostic ale limfoamelor non-hodgkin in Republica Moldova. *INFO-MED Revistă Științifico-Practică*. 2016; 91–3.
7. Howlader, N., Noone, A.M., Krapcho, M., Miller, D., Brest, A., Yu, M., et al. (2019) SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016. National Cancer Institute, Bethesda. Disponibil la: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/.
8. Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J*. 2013; 34(15):1102-11.
9. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, 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. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014; 15(10).
10. Cai F, Luis MAF, Lin X, Wang M, Cai L, Cen C, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity in the chemotherapy treatment of breast cancer: Preventive strategies and treatment. *Mol Clin Oncol*. 2019; 11(1):15-23.
11. Bursacovschi D. The role of echocardiographic parameters in the prevention and monitoring of cardiac toxicity on antitumor treatments. *Bulletin of the Academy of Sciences of Moldova Medical Sciences*. 2023; 7(1):133–9.
12. Triantafyllidi H, Birmpa D, Benas D, Trivilou P, Fambri A, Iliodromitis EK. Cardiopulmonary Exercise Testing: The ABC for the Clinical Cardiologist. *Cardiology*. 2022; 147(1):62-71.

13. Gibson CM, Ciaglo LN, Southard MC, Takao S, Harrigan C, Lewis J, et al. Diagnostic and prognostic value of ambulatory ECG (Holter) monitoring in patients with coronary heart disease: a review. *J Thromb Thrombolysis*. 2007; 23(2):135-45.
14. Cainap SS, Nagy V, Căinap C. Chemotherapy-induced cardiotoxicity in oncology drugs involved and clinical assessment. *Farmacia*. 2016; Vol. 64.
15. Jiang L, Li N. B-cell non-Hodgkin lymphoma: importance of angiogenesis and antiangiogenic therapy. *Angiogenesis*. 2020; 23(4):515-529.
16. Robu M, Corcimariu I, Musteata L, Buruiana S, Tomacinschi V, Bogdansaia N, Tuzlucov P. Limfoamele non-Hodgkin la adult. *Protocol clinic național PCN-64*. 2019: 19-24.
17. Ansell SM. Non-Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2019; 90(8):1152-63.
18. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Anderson KC, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022; 140(11).
19. Buruiană S, Robu M. Diagnosticul și particularitățile clinice ale limfoamelor non-Hodgkin indolente. *Buletinul Acedemiei de Stiinte a Moldovei. Stiinte Medicale*. 2019; Nr. 2-3 (59-60): 88-93.
20. Botnaru-Dub N. Some considerations of clinical aspects and treatment in digestive non-Hodgkin's lymphomas. *IFMBE Proceedings*. 2023; (6):82.
21. Buruiană S, Robu M. Diagnosticul și particularitățile clinice ale limfoamelor non-Hodgkin indolente. *Buletinul Acedemiei de Stiinte a Moldovei. Stiinte Medicale*. 2019; Nr. 2-3 (59-60): 88-93.
22. Robu M, Corcimaru I, Musteață L, Gladîș V, Buruiană S. Aspecte clinice ale limfoamelor non-Hodgkin cu afectarea primară a tractului gastrointestinal la adulți. *Buletinul Acedemiei de Stiinte a Moldovei. Stiinte Medicale*. 2013. Nr. 4 (40): 216-220.
23. Chu Y, Liu Y, Fang X, Jiang Y, Ding M, Ge X, et al. The epidemiological patterns of non-Hodgkin lymphoma: global estimates of disease burden, risk factors, and temporal trends. *Front Oncol*. 2023; 13. Disponibil la: <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1059914>.
24. Vasile Musteață. Actualități în managementul limfoamelor non-hodgkin: profilul epidemiologic și socioeconomic. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2021;2(89):29–30.

25. Robu M. *Limfoamele ne Hodgkiniene: patogenie, tabloul clinic, patomorfoză de vârstă, tratamentul*. Chișinău: Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”; 2003. p. 5–23
26. Haritonenco A. Efecte adverse cardiovasculare ale medicamentelor noncardiac. *MJHS. Culegere de rezumate*. Vol.10. 2023; p. 75.
27. Haritonenco A. Cercetare experimentală-performanță clinică Mold. Vol. 10, *J Health Sci*. 2023.
28. Valcovici M, Andrica F, Serban C, Dragan S. Cardiotoxicity of anthracycline therapy: Current perspectives. *Archives of Medical Science*. 2016; 12(2).
29. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi et al. ESC Scientific Document Group. 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(36):2768-2801.
30. Huang J, Wu R, Chen L, Yang Z, Yan D, Li M. Understanding Anthracycline Cardiotoxicity From Mitochondrial Aspect. *Front Pharmacol*. 2022; 13:811406.
31. Rochette L, Guenancia C, Gudjoncik A, Hachet O, Zeller M, Cottin Y, et al. Anthracyclines/trastuzumab: new aspects of cardiotoxicity and molecular mechanisms. *Trends Pharmacol Sci*. 2015; 36(6):326-48.
32. Parker MA, King V, Howard KP. Nuclear magnetic resonance study of doxorubicin binding to cardiolipin containing magnetically oriented phospholipid bilayers. *Biochim Biophys Acta Biomembr*. 2001; 1514(2).
33. Li X, Lin Y, Wang S, Zhou S, Ju J, Wang X, et al. Extracellular superoxide dismutase is associated with left ventricular geometry and heart failure in patients with cardiovascular disease. *J Am Heart Assoc*. 2020; 9(15).
34. Panjra GS, Patel V, Valdiviezo CI, Narula N, Narula J, Jain D. Potentiation of Doxorubicin Cardiotoxicity by Iron Loading in a Rodent Model. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49(25).
35. van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LC. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011. 15;2011(6):CD003917.

36. Hawley SA, Gadalla AE, Olsen GS, Grahame Hardie D. The antidiabetic drug metformin activates the AMP-activated protein kinase cascade via an adenine nucleotide-independent mechanism. *Diabetes*. 2002; 51(8).
37. Luo P, Zhu Y, Chen M, Yan H, Yang B, Yang X, et al. HMGB1 contributes to adriamycin-induced cardiotoxicity via up-regulating autophagy. *Toxicol Lett*. 2018; 292.
38. Li M, Sala V, De Santis MC, Cimino J, Cappello P, Pianca N, et al. Phosphoinositide 3-kinase gamma inhibition protects from anthracycline cardiotoxicity and reduces tumor growth. *Circulation*. 2018; 138(7).
39. Abdullah CS, Alam S, Aishwarya R, Miriyala S, Bhuiyan MAN, Panchatcharam M, et al. Doxorubicin-induced cardiomyopathy associated with inhibition of autophagic degradation process and defects in mitochondrial respiration. *Sci Rep*. 2019; 9(1).
40. Rawat PS, Jaiswal A, Khurana A, Bhatti JS, Navik U. Doxorubicin-induced cardiotoxicity: An update on the molecular mechanism and novel therapeutic strategies for effective management. *Biomed Pharmacother*. 2021; 139:111708.
41. Gianni L, Herman EH, Lipshultz SE, Minotti G, Sarvazyan N, Sawyer DB. Anthracycline cardiotoxicity: from bench to bedside. *J Clin Oncol*. 2008; 26(22):3777-84.
42. Schwach V, Slaats RH, Passier R. Human Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes for Assessment of Anticancer Drug-Induced Cardiotoxicity. *Front Cardiovasc Med*. 2020; 7:50.
43. Salvatorelli E, Menna P, Chello M, Covino E, Minotti G. Modeling human myocardium exposure to doxorubicin defines the risk of heart failure from low-dose doxorubicin. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2017; 362(2).
44. Gorski LA. Chemotherapy and Biotherapy Guidelines and Recommendations for Practice (Second Edition). *Home Healthcare Nurse: The Journal for the Home Care and Hospice Professional*. 2006; 24(3).
45. Hoffmann M, Bergner R, Stütze M, Uppenkamp MJ, Foerster R. Pharmacokinetics of Doxorubicin In Normal Weight and Obese Lymphoma Patients. *Blood*. 2010; 116(21).
46. Donelli MG, Zucchetti M, Munzone E, D'Incalci M, Crosignani A. Pharmacokinetics of anticancer agents in patients with impaired liver function. *European Journal of Cancer*. 1998; 34 (1): 33-46.
47. Kamel S, Abdelbaky N, Sayed-Ahmed M, Karkeet R, Osman AM, Fouad M. Cyclophosphamide-Induced Cardiotoxicity. *Azhar International Journal of Pharmaceutical and Medical Sciences*. 2022; 2(2): 1-8.

48. Kurauchi K, Nishikawa T, Miyahara E, Okamoto Y, Kawano Y. Role of metabolites of cyclophosphamide in cardiotoxicity. *BMC Res Notes*. 2017; 10(1).
49. Henning RJ, Johnson GT, Coyle JP, Harbison RD. Acrolein Can Cause Cardiovascular Disease: A Review. *Cardiovasc Toxicol*. 2017; 17(3):227-236.
50. Hyvelin JM, Roux E, Prévost MC, Savineau JP, Marthan R. Cellular mechanisms of acrolein-induced alteration in calcium signaling in airway smooth muscle. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2000; 164(2).
51. Herradón E, González C, González A, Uranga JA, López-Miranda V. Cardiovascular Toxicity Induced by Chronic Vincristine Treatment. *Front Pharmacol*. 2021;12.
52. Foran JM, Rohatiner AZS, Cunningham D, Popescu RA, Solal-Celigny P, Ghilmini M, et al. European phase II study of rituximab (chimeric anti-CD20 monoclonal antibody) for patients with newly diagnosed mantle-cell lymphoma and previously treated mantle-cell lymphoma, immunocytoma, and small B-cell lymphocytic lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2000;18(2).
53. Ng KH, Dearden C, Gruber P. Rituximab-induced Takotsubo syndrome: more cardiotoxic than it appears? *BMJ Case Rep*. 2015: bcr2014208203.
54. Arunprasath P, Gobu P, Dubashi B, Satheesh S, Balachander J. Rituximab induced myocardial infarction: A fatal drug reaction. *J Cancer Res Ther*. 2011; 7(3):346-8.
55. Silva PN da, Valente PMS, Castilho SR de. Monoclonal-induced cardiotoxicity in patients with non-Hodgkin's lymphoma and breast cancer: A retrospective study in an oncology clinic. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2023; 29(5).
56. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klei J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022. 1;43(41):4229–361.
57. Gilchrist SC, Barac A, Ades PA, Alfano CM, Franklin BA, Jones LW, et al. Cardio-Oncology Rehabilitation to Manage Cardiovascular Outcomes in Cancer Patients and Survivors: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019; 139(21):E997–1012.
58. Wilcox NS, Rotz SJ, Mullen M, Song EJ, Ky Hamilton B, Moslehi J, et al. Sex-Specific Cardiovascular Risks of Cancer and Its Therapies. *Circ Res*. 2022;130(4).

59. Myrehaug S, Pintilie M, Yun L, Crump M, Tsang RW, Meyer RM, et al. A population-based study of cardiac morbidity among Hodgkin lymphoma patients with preexisting heart disease. *Blood*. 2010;116(13).
60. Hequet O, Le QH, Moullet I, Pauli E, Salles G, Espinouse D, et al. Subclinical late cardiomyopathy after doxorubicin therapy for lymphoma in adults. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(10).
61. Wang L, Tan TC, Halpern EF, Neilan TG, Francis SA, Picard MH, et al. Major Cardiac Events and the Value of Echocardiographic Evaluation in Patients Receiving Anthracycline-Based Chemotherapy. *American Journal of Cardiology*. 2015; 116(3).
62. Srour B, Kaaks R, Johnson T, Hynes LC, Kühn T, Katzke VA. Ageing-related markers and risks of cancer and cardiovascular disease: a prospective study in the EPIC-Heidelberg cohort. *Eur J Epidemiol*. 2022; 37(1).
63. Cho H, Lee S, Sim SH, Park IH, Lee KS, Kwak MH, et al. Cumulative incidence of chemotherapy-induced cardiotoxicity during a 2-year follow-up period in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2020; 182(2).
64. Hershman DL, McBride RB, Eisenberger A, Wei YT, Grann VR, Jacobson JS. Doxorubicin, cardiac risk factors, and cardiac toxicity in elderly patients with diffuse B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2008; 26(19).
65. Mancilla TR, Iskra B, Aune GJ. Doxorubicin-induced cardiomyopathy in children. *Compr Physiol*. 2019;9(3).
66. Jassem J. Tobacco smoking after diagnosis of cancer: clinical aspects. *Transl Lung Cancer Res*. 2019; 8(Suppl 1):S50-S58.
67. Kobat H, Elkonaissi I, Foreman E, Davidson M, Idaikkadar P, O'Brien M, et al. Smoking, Diabetes Mellitus, and Previous Cardiovascular Disease as Predictors of Anticancer Treatment-Induced Cardiotoxicity in Non–Small-Cell Lung Cancer: A Real-World Study. *Clin Lung Cancer*. 2024; 25(1).
68. Nanayakkara N, Curtis AJ, Heritier S, Gadowski AM, Pavkov ME, Kenealy T, et al. Impact of age at type 2 diabetes mellitus diagnosis on mortality and vascular complications: systematic review and meta-analyses. *Diabetologia*. 2021; 64(2):275-287.
69. Qin A, Thompson CL, Silverman P. Predictors of late-onset heart failure in breast cancer patients treated with doxorubicin. *Journal of Cancer Survivorship*. 2015; 9(2).

70. Salz T, Zabor EC, Brown P de N, Dalton SO, Raghunathan NJ, Matasar MJ, et al. Preexisting cardiovascular risk and subsequent heart failure among non-hodgkin lymphoma survivors. *Journal of Clinical Oncology*. 2017; 35(34).
71. Guenancia C, Lefebvre A, Cardinale D, Yu AF, Ladoire S, Ghiringhelli F, et al. Obesity as a risk factor for anthracyclines and trastuzumab cardiotoxicity in breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2016; 34(26).
72. Kaboré EG, Guenancia C, Vaz-Luis I, Di Meglio A, Pistilli B, Coutant C, et al. Association of body mass index and cardiotoxicity related to anthracyclines and trastuzumab in early breast cancer: French CANTO cohort study. *PLoS Med*. 2019; 16(12).
73. Benmalek R, Krikez I, Maaroufi A, Azzouzi L. Do excess weight and obesity increase the risk of cardiotoxicity in breast cancer Moroccan patients treated with Anthracyclines and Trastuzumab? *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements*. 2020; 12(1).
74. Tini G, Tocci G, Battistoni A, Sarocchi M, Pietrantonì C, Russo D, Musumeci B, et al. Role of Arterial Hypertension and Hypertension-Mediated Organ Damage in Cardiotoxicity of Anticancer Therapies. *Curr Heart Fail Rep*. 2023; 20(1):56-62.
75. Kim YA, Cho H, Lee N, Jung SY, Sim SH, Park IH, et al. Doxorubicin-induced heart failure in cancer patients: A cohort study based on the Korean National Health Insurance Database. *Cancer Med*. 2018;7(12).
76. Philip LJ, Findlay SG, Gill JH. Baseline blood pressure and development of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines: A systematic review: Baseline Blood Pressure and Anthracycline-Associated Cardiotoxicity. *International Journal of Cardiology: Cardiovascular Risk and Prevention*. 2022;15.
77. Maraldo M V., Levis M, Andreis A, Armenian S, Bates J, Brady J, et al. An integrated approach to cardioprotection in lymphomas. *The Lancet Haematology*. 2022. 9 (6), e445-e454.
78. Rihackova E, Rihacek M, Vyskocilova M, Valik D, Elbl L. Revisiting treatment-related cardiotoxicity in patients with malignant lymphoma—a review and prospects for the future. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2023. Vol.10. Disponibil online: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1243531>.
79. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, et al. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022;43(40):3997-4126.

80. Boyne DJ, Mickle AT, Brenner DR, Friedenreich CM, Cheung WY, Tang KL, et al. Long-term risk of cardiovascular mortality in lymphoma survivors: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Med.* 2018;7(9):4801-4813.
81. Herrmann J, Lenihan D, Armenian S, Barac A, Blaes A, Cardinale D, et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *Eur Heart J.* 2022;43(4).
82. Lîsîi D, Vataman E, Filimon S, Priscu O. Determinarea prognozei vieții pacienților cu insuficiență cardiacă cronică după revascularizare coronariană. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină.* 2018. Nr. 2-2 (75-76).
83. von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL, Von Hoff AL, Rozenzweig M, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med.* 1979;91(5).
84. Giordano SH, Lin YL, Kuo YF, Hortobagyi GN, Goodwin JS. Decline in the use of anthracyclines for breast cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2012;30(18).
85. Bowles EJA, Wellman R, Feigelson HS, Onitilo AA, Freedman AN, Delate T, et al. Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: A retrospective cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(17).
86. Vataman E, Lîsîi D, Filimon S, Priscu O, Grivenco A, Cucută S. Studiul calității vieții la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică de origine ischemică cu sau fără disfuncție sistolică a ventriculului stâng. *Curierul medical.* 2012. Nr. 3(327). p.370-373.
87. Herrmann J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(8):474-502.
88. Ewer MS, Ali MK, Mackay B, Wallace S, Valdivieso M, Legha SS, et al. A comparison of cardiac biopsy grades and ejection fraction estimations in patients receiving adriamycin. *Journal of Clinical Oncology.* 1984;2(2).
89. Mazur M, Wang F, Hodge DO, Siontis BL, Beinborn DS, Villarraga HR, et al. Burden of Cardiac Arrhythmias in Patients With Anthracycline-Related Cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol.* 2017;3(2).
90. Cerny J, Hassan A, Smith C, Piperdi B. Coronary vasospasm with myocardial stunning in a patient with colon cancer receiving adjuvant chemotherapy with FOLFOX regimen. *Clin Colorectal Cancer.* 2009;8(1).

91. Y-Hassan S, Tornvall P, Törnerud M, Henareh L. Capecitabine caused cardiogenic shock through induction of global takotsubo syndrome. *Cardiovascular Revascularization Medicine*. 2013;14(1).
92. Dhesi S, Chu MP, Blevins G, Paterson I, Larratt L, Oudit GY, et al. Cyclophosphamide-Induced Cardiomyopathy: A Case Report, Review, and Recommendations for Management. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2013;1(1).
93. Wang X, Palaskas NL, Yusuf SW, Abe J ichi, Lopez-Mattei J, Banchs J, et al. Incidence and Onset of Severe Cardiac Events After Radiotherapy for Esophageal Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2020;15(10).
94. Van Nimwegen FA, Schaapveld M, Cutter DJ, Janus CPM, Krol ADG, Hauptmann M, et al. Radiation dose-response relationship for risk of coronary heart disease in survivors of Hodgkin lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(3).
95. Maraldo M V., Giusti F, Vogelius IR, Lundemann M, Van der Kaaij MAE, Ramadan S, et al. Cardiovascular disease after treatment for Hodgkin's lymphoma: An analysis of nine collaborative EORTC-LYSA trials. *Lancet Haematol*. 2015;2(11).
96. Atkins KM, Bitterman DS, Chaunzwa TL, Kozono DE, Baldini EH, Aerts HJWL, et al. Mean Heart Dose Is an Inadequate Surrogate for Left Anterior Descending Coronary Artery Dose and the Risk of Major Adverse Cardiac Events in Lung Cancer Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021;110(5).
97. Lo AC, Chen B, Samuel V, Savage KJ, Freeman C, Goddard K. Late effects in survivors treated for lymphoma as adolescents and young adults: a population-based analysis. *Journal of Cancer Survivorship*. 2021;15(6).
98. Desai MY, Jellis CL, Kotecha R, Johnston DR, Griffin BP. Radiation-Associated Cardiac Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(8).
99. Hodgson DC. Long-term toxicity of chemotherapy and radiotherapy in lymphoma survivors: Optimizing treatment for individual patients. *Clinical Advances in Hematology and Oncology*. 2015;13(2).
100. Barbosa MF, Fusco DR, Gaiolla RD, Werys K, Tanni SE, Fernandes RA, et al. Characterization of subclinical diastolic dysfunction by cardiac magnetic resonance feature-tracking in adult survivors of non-Hodgkin lymphoma treated with anthracyclines. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1).

101. Alomar M, Fradley MG. Electrophysiology Translational Considerations in Cardio-Oncology: QT and Beyond. *J Cardiovasc Transl Res*. 2020;13(3):390-401.
102. Salem JE, Nguyen LS, Moslehi JJ, Ederhy S, Lebrun-Vignes B, Roden DM, et al. Anticancer drug-induced life-threatening ventricular arrhythmias: A World Health Organization pharmacovigilance study. *Eur Heart J*. 2021;42(38).
103. Bursacovschi D, Revenco V, Robu M, Arnaut O. Cardiac rhythm profile and heart rate variability in cancer therapy-related cardiac dysfunction among non-Hodgkin lymphoma patients. *Romanian Journal of Medical Practice*. 2024;19(4):420–8.
104. Buza V, Rajagopalan B, Curtis AB. Cancer Treatment-Induced Arrhythmias: Focus on Chemotherapy and Targeted Therapies. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10(8).
105. Chandrasekhar S, Fradley MG. QT Interval Prolongation Associated With Cytotoxic and Targeted Cancer Therapeutics. *Curr Treat Options Oncol*. 2019;20(7):55.
106. Cancer Institute N. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. *New England Journal of Medicine*. 2017;383(23).
107. Freitas-Martinez A, Santana N, Arias-Santiago S, Viera A. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE – Version 5.0) to Evaluate the Severity of Adverse Events of Anticancer Therapies. *Actas Dermosifiliogr*. 2021;112(1).
108. Herrmann J, McCullough KB, Habermann TM. How I treat cardiovascular complications in patients with lymphoid malignancies. *Blood*. 2022;139(10).
109. Rowe EJ, Shugg T, Ly RC, Philips S, Rosenman MB, Callaghan JT, et al. Association of QT interval-prolonging drugs with clinical trial eligibility in patients with advanced cancer. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:894623.
110. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104.
111. Zhu X, Wu S. Risks and management of hypertension in cancer patients undergoing targeted therapy: a review. *Clin Hypertens*. 2022;28(1):14.
112. Cohen JB, Geara AS, Hogan JJ, Townsend RR. Hypertension in Cancer Patients and Survivors: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *JACC CardioOncol*. 2019;1(2):238-251.108.

113. Broverman AC, Antin JH, Plappert MT, Francis Cook E, Lee RT. Cyclophosphamide cardiotoxicity in bone marrow transplantation: A prospective evaluation of new dosing regimens. *Journal of Clinical Oncology*. 1991;9(7).
114. Al-Hashmi S, Boels PJ, Zadjali F, Sadeghi B, Sällström J, Hultenby K, et al. Busulphan-cyclophosphamide cause endothelial injury, remodeling of resistance arteries and enhanced expression of endothelial nitric oxide synthase. *PLoS One*. 2012;7(1):e30897.
115. Henriksen PA. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention. *Heart*. 2018;104(12):971-977.
116. Masi S, Uliana M, Gesi M, Taddei S, Viridis A. Drug-induced hypertension: Know the problem to know how to deal with it. *Vascul Pharmacol*. 2019;115:84-88.
117. Moser EC, Noordijk EM, Van Leeuwen FE, Le Cessie S, Baars JW, Thomas J, et al. Long-term risk of cardiovascular disease after treatment for aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2006;107(7).
118. Atkins KM, Rawal B, Chaunzwa TL, Lamba N, Bitterman DS, Williams CL, et al. Cardiac Radiation Dose, Cardiac Disease, and Mortality in Patients With Lung Cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(23).
119. Zamorano JL, Gottfridsson C, Asteggiano R, Atar D, Badimon L, Bax JJ, et al. The cancer patient and cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(12):2290-2309.
120. Plana, Juan C., et al. "Multi-Modality Imaging in the Assessment of Cardiovascular Toxicity in the Cancer Patient." *JACC: Cardiovascular Imaging*, vol. 11, no. 8, 2018, pp. 1173–1186.
121. Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A, et. al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail*. 2020; 22(11):1945-1960.
122. Mousavi N, Tan TC, Ali M, Halpern EF, Wang L, Scherrer-Crosbie M. Echocardiographic parameters of left ventricular size and function as predictors of symptomatic heart failure in patients with a left ventricular ejection fraction of 50-59% treated with anthracyclines. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(9).
123. Drafts BC, Twomley KM, D'Agostino R, Lawrence J, Avis N, Ellis LR, et al. Low to moderate dose anthracycline-based chemotherapy is associated with early noninvasive imaging evidence of subclinical cardiovascular disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(8).

124. Meléndez GC, Sukpraphrute B, D'Agostino RB, Jordan JH, Klepin HD, Ellis L, et al. Frequency of Left Ventricular End-Diastolic Volume–Mediated Declines in Ejection Fraction in Patients Receiving Potentially Cardiotoxic Cancer Treatment. *American Journal of Cardiology*. 2017;119(10).
125. Armstrong GT, Plana JC, Zhang N, Srivastava D, Green DM, Ness KK, et al. Screening adult survivors of childhood cancer for cardiomyopathy: Comparison of echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(23).
126. Moisa Ștefana M, Iordache C, Luca AC. Tehnici ecocardiografice avansate aplicabile în insuficiența cardiacă. *Buletin de Perinatologie*. 2009;(3 (43)):116–21.
127. Di Lisi D, Bonura F, MacAione F, Peritore A, Meschisi M, Cuttitta F, et al. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: Role of the tissue Doppler in the early diagnosis of left ventricular dysfunction. *Anticancer Drugs*. 2011;22(5).
128. Di Lisi D, Leggio G, Vitale G, Arrotti S, Iacona R, Inciardi RM, et al. Chemotherapy cardiotoxicity: Cardioprotective drugs and early identification of cardiac dysfunction. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2016;17(4).
129. Filimon S. Insuficiența cardiacă diastolică: particularități de diagnostic și tratament. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe Medicale*. 2013;Nr. 1 (37):108–13.
130. Negishi K, Negishi T, Hare JL, Haluska BA, Plana JC, Marwick TH. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2013;26(5).
131. Stokke TM, Hasselberg NE, Smedsrud MK, Sarvari SI, Haugaa KH, Smiseth OA, et al. Geometry as a Confounder When Assessing Ventricular Systolic Function: Comparison Between Ejection Fraction and Strain. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(8).
132. Frey MK, Bergler-Klein J. Echocardiographic evaluation of patients undergoing cancer therapy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021;22(4):375-382.
133. Christiansen JR, Massey R, Dalen H, Kanellopoulos A, Hamre H, Ruud E, et al. Right ventricular function in long-term adult survivors of childhood lymphoma and acute lymphoblastic leukaemia. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(7).
134. Keramida K, Farmakis D, Bingcang J, Sulemane S, Sutherland S, Bingcang RA, et al. Longitudinal changes of right ventricular deformation mechanics during trastuzumab therapy in breast cancer patients. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(4).

135. Groarke JD, Payne DL, Claggett B, Mehra MR, Gong J, Caron J, et al. Association of post-diagnosis cardiorespiratory fitness with cause-specific mortality in cancer. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2020;6(4):315–22.
136. Forman DE, Arena R, Boxer R, Dolansky MA, Eng JJ, Fleg JL, et al. American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council. Prioritizing Functional Capacity as a Principal End Point for Therapies Oriented to Older Adults With Cardiovascular Disease: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(16):e894-e918.
137. Kupsky DF, Ahmed AM, Sakr S, Qureshi WT, Brawner CA, Blaha MJ, et al. Cardiorespiratory fitness and incident heart failure: The Henry Ford Exercise Testing (FIT) Project. *Am Heart J*. 2017;185.
138. Howden EJ, Foulkes S, Dillon HT, Bigaran A, Wright L, Janssens K, et al. Traditional markers of cardiac toxicity fail to detect marked reductions in cardiorespiratory fitness among cancer patients undergoing anti-cancer treatment. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021;22(4).
139. Mancini DM. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation*. 1991;83(3).
140. Lewis GD, Zlotoff DA. Cardiopulmonary Exercise Testing-Based Risk Stratification in the Modern Era of Advanced Heart Failure Management. *JACC Heart Fail*. 2021;9(3):237-240.
141. Arena R, Myers J, Abella J, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, et al. Development of a ventilatory classification system in patients with heart failure. *Circulation*. 2007;115(18).
142. Nadruz W, West E, Sengeløv M, Santos M, Groarke JD, Forman DE, et al. Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing in heart failure with reduced, midrange, and preserved ejection fraction. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(11).
143. Bursacovschi D, Revenco V, Robu M, Arnaut O. Cardiopulmonary Functional Profiles in Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction Among Patients with Non-Hodgkin Lymphoma. *Diagnostics*. 2025 Feb 1;15(4).
144. Malhotra R, Bakken K, D’Elia E. Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure. *JACC:HeartFailure*. 2016;4(8):607–16.
145. Mapelli M, Salvioni E, Mattavelli I, Vignati C, Galotta A, Magrì D, et al.. Cardiopulmonary exercise testing and heart failure: a tale born from oxygen uptake. *Eur Heart J Suppl*. 2023;25(Suppl C):C319-C325.

146. Michel L, Rassaf T, Totzeck M. Biomarkers for the detection of apparent and subclinical cancer therapy-related cardiotoxicity. *J Thorac Dis.* 2018;10(Suppl 35):S4282-S4295.
147. Wang Y Di, Chen SX, Ren LQ. Serum B-type natriuretic peptide levels as a marker for anthracycline-induced cardiotoxicity. *Oncol Lett.* 2016;11(5).
148. Pavo N, Raderer M, Hülsmann M, Neuhold S, Adlbrecht C, Strunk G, et al. Cardiovascular biomarkers in patients with cancer and their association with all-cause mortality. *Heart.* 2015;101(23).
149. Skovgaard D, Hasbak P, Kjaer A. BNP predicts chemotherapy-related cardiotoxicity and death: Comparison with gated equilibrium radionuclide ventriculography. *PLoS One.* 2014;9(5).
150. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Tan TC, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012;5(5).
151. López-Sendón J, Álvarez-Ortega C, Zamora Auñón P, Buño Soto A, Lyon AR, Farmakis D, et al. Classification, prevalence, and outcomes of anticancer therapy-induced cardiotoxicity: The CARDIOTOX registry. *Eur Heart J.* 2020;41(18).
152. Zardavas D, Suter TM, Van Veldhuisen DJ, Steinseifer J, Noe J, Lauer S, et al. Role of troponins I and T and N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide in monitoring cardiac safety of patients with early-stage human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer receiving trastuzumab: Aherceptin adjuvant study cardiac marker substudy. *Journal of Clinical Oncology.* 2017;35(8).
153. Murtagh G, Januzzi JL, Scherrer-Crosbie M, Neilan TG, Dent S, Ho JE, et al. Circulating Cardiovascular Biomarkers in Cancer Therapeutics-Related Cardiotoxicity: Review of Critical Challenges, Solutions, and Future Directions. *J Am Heart Assoc.* 2023;12(21):e029574.
154. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, Tricca A, Civelli M, Lamantia G, et al. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(2).
155. Bosch X, Rovira M, Sitges M, Domènech A, Ortiz-Pérez JT, De Caralt TM, et al. 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(23).

156. Lipshultz SE, Miller TL, Scully RE, Lipsitz SR, Rifai N, Silverman LB, et al. Changes in cardiac biomarkers during doxorubicin treatment of pediatric patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: Associations with long-term echocardiographic outcomes. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(10).
157. Joolharzadeh P, Rodriguez M, Zaghlol R, Pedersen LN, Jimenez J, Bergom C, et. al. Recent Advances in Serum Biomarkers for Risk Stratification and Patient Management in Cardio-Oncology. *Curr Cardiol Rep*. 2023;25(3):133-146.
158. Zaha VG, Hayek SS, Alexander KM, Beckie TM, Hundley WG, Kondapalli L, et al. Future Perspectives of Cardiovascular Biomarker Utilization in Cancer Survivors: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;144(25).
159. Apple FS, Collinson PO, Kavsak PA, Body R, Ordóñez-Llanos J, Saenger AK, et al. Getting Cardiac Troponin Right: Appraisal of the 2020 European Society of Cardiology Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation by the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Committee on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers. *Clin Chem*. 2021;67(5).
160. American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Erratum: 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR guideline for the evaluation and diagnosis of chest pain: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2023;144:e368–e454.
161. Esmaeilzadeh M, Urzua Fresno CM, Somerset E, Shalmon T, Amir E, Fan CPS, et al. A Combined Echocardiography Approach for the Diagnosis of Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction in Women with Early-Stage Breast Cancer. *JAMA Cardiol*. 2022;7(3).
162. Mahjoob MP, Sheikholeslami SA, Dadras M, Mansouri H, Haghi M, Naderian M, et al. Prognostic Value of Cardiac Biomarkers Assessment in Combination with Myocardial 2D Strain Echocardiography for Early Detection of Anthracycline-Related Cardiac Toxicity. *Cardiovascular & Hematological Disorders-Drug Targets*. 2019;20(1).
163. Charlson ME, Carrozzino D, Guidi J, Patierno C. Charlson Comorbidity Index: A critical review of clinimetric properties. *Psychother Psychosom*. 2022;91(2).
164. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular

- risk. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Russ J Cardiol.* 2020;25(10).
165. Levey AS, Eckardt KU, Dorman NM, Christiansen SL, Hoorn EJ, Ingelfinger JR, et al. Nomenclature for kidney function and disease: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney Int.* 2020;97(6):1117-1129.
 166. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Health.* 2017;5:258.
 167. Pham T, Lau ZJ, Chen SHA, Makowski D. Heart Rate Variability in Psychology: A Review of HRV Indices and an Analysis Tutorial. *Sensors (Basel).* 2021;21(12):3998.
 168. Bîtcă A, Carauș A, Sapojnic N, Miseeva A, Nacu N, Carauș M, et al. Remodelarea cardiacă în HTA rezistentă - impactul tratamentului farmacologic versus invaziv. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe Medicale.* 2020;Nr.1 (65):231–9.
 169. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2016;29(4).
 170. Radtke T, Crook S, Kaltsakas G, Louvaris Z, Berton D, Urquhart DS, et al. ERS statement on standardisation of cardiopulmonary exercise testing in chronic lung diseases. *European Respiratory Review.* 2019;28(154).
 171. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Bäck M, Börjesson M, Caselli S, et al. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *European Heart Journal.* 2021; 42(1):17–96.
 172. Wasserman K, Hansen J, Sue D, Stringer W, Sietsema K, Sun XG, et. al. *Wasserman & Whipp's Principles of Exercise Testing and Interpretation: Including Pathophysiology and Clinical Applications.* Philadelphia. Wolters Kluwer Health/Lippicott Williams & Wilkin; 2012.
 173. Biccard BM. Improving the evidence-base for preoperative cardiopulmonary exercise testing. *British Journal of Anaesthesia.* 2018; 120(3): 419-421.
 174. Sarullo FM, Fazio G, Brusca I, Fasullo S, Paterna S, Licata P, et al. Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients with Chronic Heart Failure: Prognostic Comparison from Peak VO₂ and VE/VCO₂ Slope. *Open Cardiovasc Med J.* 2010;4(1).

175. Lîsîi D. Variabilitatea ritmului cardiac la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și modificările componentelor ei sub influența tratamentului aplicat. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2006. Nr. 1(5). p. 118-122.
176. Nagueh SF, Kopelen HA, Quiñones MA. Assessment of left ventricular filling pressures by Doppler in the presence of atrial fibrillation. *Circulation*. 1996;94(9).
177. Seo Y, Ishimitsu T, Moriyama N, Ishizu T, Enomoto T, Sakane M, et al. Estimating pulmonary capillary wedge pressures using doppler variables of early diastolic left ventricular inflow. *Jpn Circ J*. 2001;65(1).
178. Qiu S, Zhou T, Qiu B, Zhang Y, Zhou Y, Yu H, et al. Risk factors for anthracycline-induced cardiotoxicity. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:736854.
179. Nickel AC, Patel A, Saba NF, Leon AR, El-Chami MF, Merchant FM. Incidence of cancer treatment–induced arrhythmia associated with novel targeted chemotherapeutic agents. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(20).
180. Pinho J, Carvalho M, Paiva M, Teixeira-Tavares N, Costa-Santos C, Sousa C. Is dyslipidemia a risk factor for trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer patients? A systematic review and meta-analysis. *Rev Port Cardiol*. 2023;42(12):961-984.
181. Solfanelli G, Bianchini G, Petrungaro M, Reale S, Lanza O, Ferrera A, et al. 504 Comparison of cardiovascular risk scores to predict anthracycline-induced cardiotoxicity in early breast cancer patients. *European Heart Journal Supplements*. 23. 10.1093/eurheartj/suab130.010.
182. Mulas O, Abruzzese E, Luciano L, Iurlo A, Attolico I, Castagnetti F, et al. The new Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE2 and SCORE2-OP) estimates the risk of arterial occlusive events in chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib or ponatinib. *Ann Hematol*. 2024;103(2).
183. Albini A, Donatelli F, Focaccetti C, D'Elis MM, Noonan DM. Renal dysfunction and increased risk of cardiotoxicity with trastuzumab therapy: a new challenge in cardio-oncology. *Intern Emerg Med*. 2012;7(5):399-401.
184. de Vries Schultink AHM, Boekhout AH, Gietema JA, Burylo AM, Dorlo TPC, van Hasselt JGC, et al. Pharmacodynamic modeling of cardiac biomarkers in breast cancer patients treated with anthracycline and trastuzumab regimens. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2018;45(3).
185. Díaz-Antón B, Madurga R, Zorita B, Wasniewski S, Moreno-Arciniegas A, López-Melgar B, et al. Early detection of anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity: value and

- optimal timing of serum biomarkers and echocardiographic parameters. *ESC Heart Fail.* 2022;9(2).
186. Blancas I, Martín-Pérez FJ, Garrido JM, Rodríguez-Serrano F. NT-proBNP as predictor factor of cardiotoxicity during trastuzumab treatment in breast cancer patients. *Breast*; 2020; 54:106–13.
 187. Yu LR, Desai VG. Doxorubicin cardiotoxicity: preclinical and clinical circulating protein markers. In: Patel VB, Preedy VR, Rajendram R, editors. *Biomarkers in toxicology*. Cham: Springer; 2022. p. 821–833.
 - Bergler-Klein J. Cardiotoxicity—current recommendations of prevention and treatment. *Memo - Magazine of European Medical Oncology*. 2022. Vol.15. p.76-71.
 188. Chu J, Tung L, Attalah I, Wei C, Cobleigh M, Rao R, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor and cardiotoxicity in doxorubicin-treated breast cancer patients: a prospective exploratory study. *Cardio-Oncology*. 2024;10(1).
 189. Jones RL, Wagner AJ, Kawai A, Tamura K, Shahir A, van Tine BA, et al. Prospective evaluation of doxorubicin cardiotoxicity in patients with advanced soft-tissue sarcoma treated in the ANNOUNCE Phase III randomized trial A C. *Clinical Cancer Research*. 2021;27(14).
 190. Jones IC, Dass CR. Doxorubicin-induced cardiotoxicity: causative factors and possible interventions. *J Pharm Pharmacol*. 2022;74(12):1677-1688.
 191. Sampaio DPS, Silva JBM, do Carmo Rassi D, Freitas AF, Rassi S. Echocardiographic strategy for early detection of cardiotoxicity of doxorubicin: a prospective observational study. *Cardio-Oncology*. 2022;8(1).
 192. Rashid H, Rashid A, Mattoo A, Guru FR, Mehvish S, Kakroo SA, et al. Left ventricular diastolic function and cardiotoxic chemotherapy. *Egyptian Heart Journal*. 2024;76(1).
 193. Upshaw JN, Finkelman B, Hubbard RA, Smith AM, Narayan HK, Arndt L, et al. Comprehensive Assessment of Changes in Left Ventricular Diastolic Function With Contemporary Breast Cancer Therapy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(1).
 194. Costanzo V, Ratre YK, Andretta E, Acharya R, Bhaskar LVKS, Verma HK. A Comprehensive Review of Cancer Drug-Induced Cardiotoxicity in Blood Cancer Patients: Current Perspectives and Therapeutic Strategies. *Curr Treat Options Oncol*. 2024;25(4).
 195. Tacar O, Sriamornsak P, Dass CR. Doxorubicin: an update on anticancer molecular action, toxicity and novel drug delivery systems. *J Pharm Pharmacol*. 2013;65(2):157-70.

196. McDonald GB, Slattery JT, Bouvier ME, Ren S, Batchelder AL, Kalhorn TF, et al. Cyclophosphamide metabolism, liver toxicity, and mortality following hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2003;101(5).
197. Petros WP, Broadwater G, Berry D, Jones RB, Vredenburgh JJ, Gilbert CJ, et al. Association of high-dose cyclophosphamide, cisplatin, and carmustine pharmacokinetics with survival, toxicity, and dosing weight in patients with primary breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2002;8(3):698-705.
198. Nagy A, Börzsei D, Hoffmann A, Török S, Veszelka M, Almási N, et al. A Comprehensive Overview on Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: Insights into the Underlying Inflammatory and Oxidative Mechanisms. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2024. Disponibil online la: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38492161/>.
199. Kim H, Hong B, Kim S, Kang SM, Park J. Chemotherapy-related cardiotoxicity and its symptoms in patients with breast cancer: a scoping review. *Syst Rev*. 2024;13(1).
200. Gawlik M, Zimodro JM, Gąsecka A, Filipiak KJ, Szmit S. Cardiac Arrhythmias in Oncological Patients-Epidemiology, Risk Factors, and Management within the Context of the New ESC 2022 Guidelines. *Curr Oncol Rep*. 2023;25(10):1107-1115.
201. Veronese P, Hachul DT, Scanavacca MI, Hajjar LA, Wu TC, Sacilotto L, et al. Effects of anthracycline, cyclophosphamide and taxane chemotherapy on QTc measurements in patients with breast cancer. *PLoS One*. 2018;13(5).
202. Nishikawa T, Miyahara E, Kurauchi K, Watanabe E, Ikawa K, Asaba K, et al. Mechanisms of fatal cardiotoxicity following high-dose cyclophosphamide therapy and a method for its prevention. *PLoS One*. 2015;10(6).
203. Amin AM, Khlidj Y, Abuelazm M, Ibrahim AA, Tanashat M, Imran M, et al. efficacy and safety of exercise regimens to mitigate chemotherapy cardiotoxicity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiooncology*. 2024;10(1):10.
204. Ansund J, Mijwel S, Bolam KA, Altena R, Wengström Y, Rullman E, et al. High intensity exercise during breast cancer chemotherapy - effects on long-term myocardial damage and physical capacity - data from the OptiTrain RCT. *Cardio-Oncology*. 2021;7(1).
205. William A, Allison M, Claudio L, Bryce B, Amy P et al. Feasibility and prognostic value of VO₂peak in patients undergoing hematopoietic cell transplantation (HCT). *Blood*. 2012; 120(21).

206. Brunelli A. Ventilatory efficiency slope: an additional prognosticator after lung cancer surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;50(4):780-781.
207. Zhou Y, Hou Y, Hussain M, Brown SA, Budd T, et al. Machine learning–based risk assessment for cancer therapy–related cardiac dysfunction in 4300 longitudinal oncology patients. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(23).
208. Oikonomou EK, Sangha V, Dhingra LS, Aminorroaya A, Coppi A, Krumholz HM, et al. Artificial intelligence-enhanced risk stratification of cancer therapeutics-related cardiac dysfunction using electrocardiographic images. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2024;17(1):e1–e12.
209. Yagi R, Goto S, Himeno Y, Katsumata Y, Hashimoto M, MacRae CA, et al. Artificial intelligence-enabled prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity from baseline electrocardiograms. *Nat Commun*. 2024;15(1).
210. Otchere P, Adekoya O, Governor SB, Vuppuluri N, Prabhakar A, Pak S, et al. Development of cardiac risk prediction model in patients with HER-2 positive breast cancer on trastuzumab therapy. *Cardio-Oncology*. 2023;9(1).
211. Nakanishi K, Daimon M. Early prediction of cardiotoxicity from cancer chemotherapy: can baseline strain identify high-risk patients? *Circ J*. 2018;82(5):1205–1206.

ANEXE

- Anexa 1. Evaluarea inițială a riscului de toxicitate cardiovasculară la pacienții tratați cu chimioterapie pe bază de antracicline
- Anexa 2. Lista comorbidităților în scorul Charlson și punctajele atribuite
- Anexa 3. Analize de laborator la pacienții din studiu în cadrul primei vizite
- Anexa 4. Evoluția parametrilor de laborator în timpul celor 3 vizite la pacienți cu și fără CTRCD în cadrul studiului
- Anexa 5. Parametrii ecocardiografici structurali (vizita 1) la pacienții cu și fără CTRCD
- Anexa 6. Parametrii ecocardiografici sistolici ventriculari stângi și drepti (vizita 1) la pacienții cu și fără CTRCD
- Anexa 7. Certificat de Inovator Nr. 6286
- Anexa 8. Certificat de Inovator Nr. 6287
- Anexa 9. Certificat de inovator Nr. 6288
- Anexa 10. Act de implementare a inovației Nr. 127
- Anexa 11. Act de implementare a inovației Nr. 128
- Anexa 12. Act de implementare a inovației Nr. 129
- Anexa 13. Drept de autor „Profilul clinic și paraclinic specific disfuncției cardiace legate de terapia antitumorală la pacienții cu limfoame non-Hodgkin”
- Anexa 14. Drept de autor „Predicția multimodală a disfuncției cardiace induse de tratamentul antitumoral la pacienții cu limfoame non-Hodgkin”
- Anexa 15. Drept de autor „Dinamica funcției cardiopulmonare și corelația cu funcția ventriculară stângă la pacienții cu limfoame non-Hodgkin aflați sub tratament antitumoral”
- Anexa 16. Drept de autor „Impactul tratamentului antitumoral asupra dereglărilor de ritm și hipertensiunii arteriale la pacienții cu limfom non-Hodgkin”
- Anexa 17. Diploma de studii avansate în Insuficiență Cardiacă, Facultatea de Medicină a Universității din Zurich (Elveția)
- Anexa 18. Fellow of ESC Heart Failure Association (valabil din anul 2023)

Anexa 1. Evaluarea inițială a riscului de toxicitate cardiovasculară la pacienții tratați cu chimioterapie pe bază de antraciline (56)

Factori de risc	Scor
Boli cardiovasculare precedente	
Insuficiență cardiacă sau cardiomiopatii	Foarte înalt
Boli valvulare severe	Înalt
Infarct miocardic sau procedura de revascularizare suportată	Înalt
Angina pectorală stabilă	Înalt
Imagistica Cardiacă	
FEVS < 50%	Înalt
FEVS 50-54%	Moderat 2
Biomarkerii cardiaci	
Valoarea troponinei inițiale elevată ^a	Moderat 1
Valoarea BNP sau NT-proBNP inițial elevată	Moderat 2
Factori demografici și factori de risc cardiovascular	
Vârsta ≥ 80 ani	Înalt
Vârsta 65-79 ani	Moderat 2
Hipertensiunea ^b	Moderat 1
Diabetul Zaharat ^c	Moderat 1
Boala renală cronică ^d	Moderat 1
Tratament cardiotoxic precedent	
Expunerea anterioară la antraciline	Înalt
Radioterapie precedentă la nivel de hemitorace stâng sau mediastin	Înalt
Terapie anterioară non-antraciclinică	Moderat 1
Factori de stil de viață	
Tabagism la moment sau istoric de tabagism	Moderat 1
Obezitate (IMC > 30 kg/m ²)	Moderat 1

NOTĂ: Categoriile de risc. Risc scăzut: fără factori de risc sau unul moderat 1; risc moderat, risc moderat în suma totală de 2-4 puncte; risc înalt, suma de factori moderați ≥ 5 puncte sau oricare dintre factorii de risc înalt; risc foarte-înalt la oricare dintre factorii de risc foarte înalt. Moderat 1 = 1 punct. Moderat 2 = 2 puncte. ^acrescută mai mult decât valoarea de vârf a pragului de referință din laboratorul local, ^bTAS > 140 mmHg sau TAD > 90 mmHg sau pe tratament, ^cHbA1c > 7.0% sau pe tratament, ^dRata de filtrare < 60 ml/min/1.73m².

Anexa 2. Lista comorbidităților în scorul Charlson și punctajele atribuite

Comorbiditate	Puncte
Infarct miocardic (anterior)	1
Insuficiență cardiacă congestivă	1
Boală arterială periferică	1
Boală cerebrovasculară (inclusiv AVC)	1
Demență	1
Boală pulmonară cronică	1
Boală de țesut conjunctiv (lupus etc.)	1
Ulcer peptic	1
Boală hepatică ușoară	1
Diabet fără complicații	1
Diabet cu complicații	2
Hemiplegie/paraplegie	2
Boală renală moderată sau severă	2
Cancer (solid, în stadiu ușor/moderat)	2
Leucemie	2
Limfom	2
Boală hepatică severă	3
Cancer metastatic	6
SIDA	6

NOTĂ: O ajustare suplimentară a fost făcută pentru vârstă, adăugând 1 punct la scor pentru fiecare deceniu după vârsta de 50 de ani: vârsta 50-59: +1 punct, vârsta 60-69: +2 puncte, vârsta 70-79: +3 puncte, vârsta 80 și peste: +4 puncte.

Anexa 3. Analize de laborator la pacienții din studiu în cadrul primei vizite

Parametrii de laborator în lotul general	N=127 ¹
Hemoglobina (g/l)	119.2 (23.7) 124.0 (28.0) 59.0 – 165.0
Trombocite (x 10 ⁹ /l)	242.2 (134.7) 230.0 (135.8) 15.2 – 725.0
Leucocite (x 10 ⁹ /l)	22.4 (39.1) 9.4 (14.1) 2.1 – 258.7
Glukoza (mmol/l)	5.4 (1.9) 4.8 (1.3) 3.2 – 15.3
Uree (mmol/l)	5.6 (2.1) 5.5 (2.2) 1.7 – 15.9
Creatinina (mcmol/l)	87.5 (22.5) 85.6 (28.5) 51.1 – 177.6
Acid uric (umol/l)	282.1 (96.7) 282.9 (145.5) 30.2 – 578.1
ALT (U/l)	22.7 (16.4) 17.7 (16.8) 4.5 103.0
AST (U/l)	22.9 (14.4) 18.3 (11.5) 5.2 88.1
K (mmol/l)	4.5 (0.5) 4.4 (0.5) 3.1 6.7
Na (mmol/l)	141.9 (4.6) 143.0 (7.5) 128.0 150.0
VSH (mm/h)	18.5 (16.1) 14.0 (17.0) 1.0 72.0
PCR (U/l)	13.9 (15.1) 8.0 (14.5) 84.0

Notă: ¹Media (DS), Mediana (AIQ), minimum – maximum

Anexa 4. Evoluția parametrilor de laborator în timpul celor 3 vizite la pacienți cu și fără CTRCD în cadrul studiului

Parametru de laborator	Vizita Nr.	Lotul I (CTRCD, n = 18¹)	Lotul II (fără CTRCD, n = 109¹)	Test statistic	p²
Hemoglobina (g/l)	Vizita 1	118.5 (37.0)	124.0 (28.0)	807	0.2
	Vizita 2	116.5 (20.5)	125.0 (24.0)	717	0.068
	Vizita 3	124.0 (18.5)	130.0 (23.5)	818	0.3
Trombocite (x10 ⁹ /l)	Vizita 1	245.5 (113.5)	228.0 (124.5)	1084	0.5
	Vizita 2	213.5 (125.9)	235.0 (101.1)	886	0.5
	Vizita 3	248.5 (155.3)	237.0 (78.8)	1064	0.5
Leucocite (x10 ⁹ /l)	Vizita 1	8.7 (15.4)	9.4 (14.0)	971	>0.9
	Vizita 2	8.2 (5.2)	6.6 (4.0)	1230	0.086
	Vizita 3	6.1 (3.9)	5.4 (3.4)	969	>0.9
Glicemia (mmol/l)	Vizita 1	4.9 (1.3)	4.8 (1.3)	930	0.7
	Vizita 2	5.6 (2.9)	4.7 (1.1)	1261	0.053
	Vizita 3	4.4 (1.4)	4.7 (1.2)	843	0.4
Uree (mmol/l)	Vizita 1	6.8 (3.5)	5.4 (1.8)	1336	0.014
	Vizita 2	5.7 (2.0)	4.7 (1.6)	1261	0.053
	Vizita 3	5.4 (1.6)	4.7 (1.4)	1195	0.10
Creatinina (mcmmol/l)	Vizita 1	91.3 (13.8)	84.1 (28.8)	1169	0.2
	Vizita 2	79.9 (15.3)	77.1 (20.9)	1032	0.7
	Vizita 3	81.6 (20.4)	78.5 (18.7)	1067	0.5
Acid uric (umol/l)	Vizita 1	317.7 (142.7)	270.9 (133.7)	1236	0.079
	Vizita 2	239.6 (139.4)	261.4 (74.6)	875	0.5
	Vizita 3	247.4 (36.8)	247.0 (67.5)	926	0.8
ALT (U/l)	Vizita 1	19.3 (27.1)	17.5 (16.1)	957	0.9
	Vizita 2	17.6 (15.3)	16.9 (16.7)	777	0.2
	Vizita 3	15.6 (16.3)	19.2 (11.7)	873	0.5
AST (U/l)	Vizita 1	21.6 (9.2)	17.8 (11.6)	1149	0.2
	Vizita 2	16.2 (7.8)	18.0 (12.2)	787	0.2
	Vizita 3	19.6 (9.1)	18.2 (10.9)	979	>0.9
K (mmol/l)	Vizita 1	4.4 (0.6)	4.4 (0.5)	1004	0.9
	Vizita 2	4.3 (0.3)	4.4 (0.6)	838	0.3
	Vizita 3	4.6 (0.5)	4.4 (0.5)	1212	0.079
Na (mmol/l)	Vizita 1	141.9 (6.8)	143.0 (7.3)	787	0.2
	Vizita 2	143.7 (8.6)	142.0 (6.0)	1052	0.6
	Vizita 3	144.0 (4.1)	142.0 (7.0)	1352	0.006
VSH (mm/h)	Vizita 1	10.0 (16.5)	15.0 (17.0)	980	>0.9
	Vizita 2	18.0 (20.3)	10.0 (13.0)	1191	0.15
	Vizita 3	10.0 (12.0)	8.0 (10.0)	1196	0.10
PCR (U/l)	Vizita 1	7.5 (15.5)	8.0 (14.0)	943	0.8
	Vizita 2	9.0 (5.0)	5.0 (6.0)	1188	0.8
	Vizita 3	5.0 (4.8)	5.0 (6.0)	1092	0.10

Parametru de laborator	Vizita Nr.	Lotul I (CTRCD, n = 18 ¹)	Lotul II (fără CTRCD, n = 109 ¹)	Test statistic	p ²
Troponina I (ng/ml)	Vizita 1	0.0 (0.0)	0.0 (0.1)	1223	0.052
	Vizita 2	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	708	0.8
	Vizita 3	0.1 (0.3)	0.0 (0.0)	1177	0.007
NT-proBNP (pg/ml)	Vizita 1	76.5 (270.5)	41.0 (32.0)	1491	<0.001
	Vizita 2	86.0 (353.5)	57.0 (36.0)	1015	0.014
	Vizita 3	423.0 (601.8)	69.0 (32.5)	1434	<0.001

Notă: n – numărul pacienților;¹ mediana (amplitudinea intercuartilică); ² Testul rangurilor

Wilcoxon, test Pearson Chi-Square cu valoarea p estimată

Anexa 5. Parametrii ecocardiografici structurali (vizita 1) la pacienții cu și fără CTRCD

Parametrii ecocardiografici	Lotul I (CTRCD, n = 18¹)	Î² 95%	Lotul II (fără CTRCD, n = 109¹)	Î² 95%	Test Statistic	p³
AS (mm)	40.8 (4.5) 42.0 (5.5) 31.0 47.0	39, 43	38.8 (4.1) 37.0 (6.0) 33.0 49.0	38, 40	1266	0.049
AS volum (ml)	57.8 (10.6) 57.0 (11.8) 42.0 78.0	52, 63	48.8 (13.3) 48.0 (14.0) 19.0 94.0	46, 51	1407	0.003
Volum AS/SC (ml/m ²)	30.4 (5.5) 29.5 (7.7) 22.3 42.2	28, 33	25.5 (6.7) 25.0 (7.2) 10.2 49.5	24, 27	1430	0.002
AD (mm)	41.9 (3.6) 43.0 (4.0) 34.0 47.0	40, 44	38.8 (4.0) 37.0 (8.0) 32.0 48.0	38, 40	1407	0.003
Aria AD (cm ²)	19.4 (3.6) 18.4 (6.0) 14.2 26.2	18, 21	15.9 (3.9) 15.2 (4.6) 9.2 27.0	15, 17	1477	<0.001
Volum AD (ml)	53.3 (10.2) 52.0 (13.8) 37.0 70.0	48, 58	45.4 (12.4) 45.0 (15.0) 22.0 80.0	43, 48	1382	0.006
Volum AD/SC (ml/m ²)	28.2 (5.4) 28.3 (7.1) 18.1 37.8	26, 31	24.1 (6.1) 24.0 (7.9) 11.6 38.5	23, 25	1374	0.007
DTDVS (mm)	52.7 (4.7) 54.0 (4.5) 41.0 58.0	50, 55	49.2 (4.5) 48.0 (7.0) 42.0 62.0	48, 50	1412	0.003
DTSVS (mm)	30.1 (4.2) 29.0 (4.8) 23.0 41.0	28, 32	27.4 (4.3) 27.0 (6.0) 18.0 41.0	27, 28	1337	0.014
VTDVS (ml)	147.2 (17.7) 150.5 (24.0) 105.0 168.0	138, 156	129.7 (16.9) 128.0 (24.0) 94.0 168.0	126, 133	1516	<0.001
VTSVS (ml)	60.0 (12.2) 62.0 (14.0) 29.0 76.0	54, 66	52.6 (9.6) 52.0 (12.0) 31.0 74.0	51, 54	1384	0.005
SIV (mm)	10.6 (1.7) 11.0 (2.8) 8.0 13.0	9.8, 11	9.6 (1.6) 9.0 (2.0) 8.0 14.0	9.2, 9.9	1330	0.013
PPVS (mm)	9.3 (1.5) 9.5 (2.0) 7.0 12.0	8.5, 10	8.6 (1.4) 8.0 (1.0) 7.0 12.0	8.3, 8.8	1249	0.058
IMMS (g/m ²)	104.3 (33.2) 104.0 (52.0) 52.0 163.0	88, 121	83.7 (26.2) 76.0 (33.0) 45.0 174.0	79, 89	1349	0.011

Parametrii ecocardiografici	Lotul I (CTRCD, n = 18 ¹)	Î ² 95%	Lotul II (fără CTRCD, n = 109 ¹)	Î ² 95%	Test Statistic	p ³
D1VD (mm)	40.9 (3.6) 41.0 (5.0) 35.0 47.0	39, 43	37.3 (3.6) 36.0 (3.0) 32.0 48.0	37, 38	1530	<0.001
Aria VD diastolă (cm ²)	19.7 (3.4) 18.6 (4.3) 14.7 27.0	18, 21	16.4 (3.8) 15.4 (4.3) 10.4 27.0	16, 17	1529	<0.001
Aria VD sistolă (cm ²)	8.8 (2.2) 8.4 (3.0) 5.7 14.0	7.7, 10	7.8 (2.2) 7.4 (2.2) 4.2 15.0	7.4, 8.2	1269	0.047

Notă: *n* – numărul pacienților; ¹ media(DS), mediana (AIQ), minimum-maximum, ² intervalul de încredere; AIQ - amplitudinea intercuartilică; ³ testul Testul Wilcoxon pentru suma rangurilor, test Pearson Chi-Square cu valoarea *p* estimată

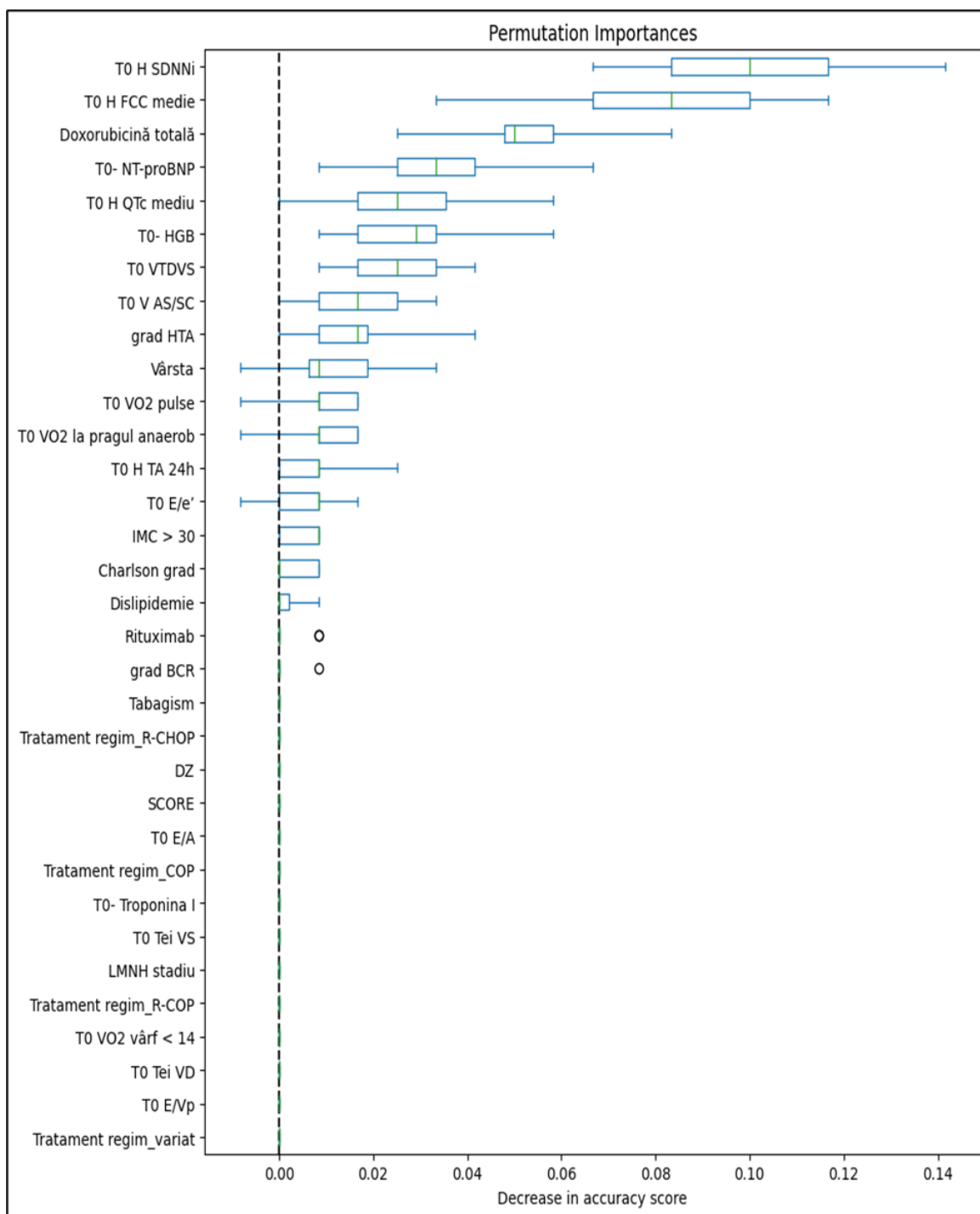
**Anexa 6. Parametrii ecocardiografici sistolici ventriculari stângi și dreپți (vizita 1) la pacienții
cu și fără CTRCD**

Parametrii ecocardiografici	Lotul I (CTRCD, n = 18 ¹)	IÎ ² 95%	Lotul II (fără CTRCD, n = 109 ¹)	IÎ ² 95%	Test Statistic	p ³
FS VS (%)	42.0 (7.5) 41.0 (6.5) 24.0 58.0	38, 46	43.8 (5.6) 45.0 (8.0) 27.0 54.0	43, 45	794	0.2
FEVS (%)	58.4 (3.8) 57.5 (5.3) 54.0 67.0	57, 60	59.4 (3.2) 59.0 (5.0) 54.0 69.0	59, 60	767	0.14
DC (l/min)	5.1 (0.6) 5.0 (0.9) 4.0 6.5	4.8, 5.4	5.6 (0.7) 5.6 (1.0) 4.0 7.4	5.4, 5.7	563	0.004
Tei VS	0.3 (0.1) 0.3 (0.1) 0.2 0.5	0.26, 0.35	0.3 (0.1) 0.2 (0.1) 0.1 0.5	0.24, 0.27	1326	0.017
S' VS lateral (cm/s)	9.8 (1.5) 10.0 (1.8) 6.5 12.0	9.0, 10	11.8 (3.3) 12.0 (3.0) 7.0 41.0	11, 12	404	<0.001
S' VS septal (cm/s)	9.3 (1.7) 9.0 (2.0) 7.0 13.0	8.4, 10	9.9 (1.6) 10.0 (2.0) 6.0 14.0	9.6, 10	765	0.13
S' VS mediu (cm/s)	9.5 (1.4) 9.3 (1.4) 6.8 12.5	8.8, 10	10.7 (1.5) 10.5 (1.5) 6.5 14.5	10, 11	531	0.002
MAPSE medial (mm)	19.7 (2.2) 20.0 (1.0) 14.0 24.0	19, 21	21.2 (2.3) 22.0 (5.0) 15.0 25.0	21, 22	667	0.028
MAPSE lateral (mm)	23.3 (2.6) 23.5 (3.5) 16.0 26.0	22, 25	24.5 (2.6) 25.0 (3.0) 18.0 31.0	24, 25	742	0.10
Vp (cm/s)	79.8 (20.4) 78.0 (13.5) 33.0 124.0	70, 90	89.4 (17.8) 89.0 (19.0) 44.0 142.0	86, 93	610	0.010
E/Vp	1.0 (0.3) 1.0 (0.3) 0.3 1.9	0.80, 1.1	0.7 (0.3) 0.7 (0.4) 0.3 1.7	0.67, 0.78	1466	<0.001
E/ Vp > 1,5	1 (5.6%)	5.0, 16	1 (0.9%)	-0.87, 2.7	2.1	0.3
TAPSE (mm)	20.7 (3.4) 19.5 (3.5) 18.0 27.0	19, 22	21.5 (3.1) 20.0 (4.0) 17.0 36.0	21, 22	739	0.091

Parametrii ecocardiografici	Lotul I (CTRCD, n = 18 ¹)	IÎ ² 95%	Lotul II (fără CTRCD, n = 109 ¹)	IÎ ² 95%	Test Statistic	p ³
FAC VD (%)	52.7 (8.2) 54.0 (11.0) 37.0 64.0	49, 57	52.2 (6.7) 53.0 (8.0) 34.0 66.0	51, 53	1052	0.6
S' liber VD (cm/s)	13.6 (2.7) 13.0 (2.9) 11.0 22.0	12, 15	13.5 (1.9) 13.0 (2.0) 10.5 21.0	13, 14	932	0.7
Tei VD	0.3 (0.1) 0.3 (0.1) 0.2 0.6	0.25, 0.35	0.2 (0.1) 0.2 (0.1) 0.0 0.6	0.23, 0.27	1335	0.014

Notă: *n* – numărul pacienților; ¹ media(DS), mediana (AIQ), minimum-maximum, ² intervalul de încredere; AIQ - amplitudinea intercuartilică; ³ testul Testul Wilcoxon pentru suma rangurilor, test Pearson Chi-Square cu valoarea p estimată

Anexa 7. Impactul variabilelor prin permutare și valori medii SHAP pentru modelul de predicție a cardiotoxicității







Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 6287

Pentru inovația cu titlul
**DEFINIREA FACTORILOR DE RISC ȘI A
PROFILULUI CARDIOVASCULAR ASOCIAT CU
CARDIOTOXICITATEA TRATAMENTULUI
ANTITUMORAL LA PACIENȚII CU
LIMFOM NON-HODGKIN**

Inovația a fost înregistrată pe data de
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**BURSACOVSKI Daniela, REVENCO Valeriu,
ROBU Maria, ARNAUT Oleg**

 Data eliberării 24 octombrie 2024


(Semnătura autorizată)



Anexa 9. Certificat de inovator Nr. 6288



Anexa 10. Act de implementare a inovației Nr. 127

	INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate	Pag. 1 / 1				
APROB Prorector pentru activitate de cercetare și inovare, USMF „Nicolae Testemițanu” din RM dr. hab. șt. med., conf. univ., <i>[Signature]</i> Jana CHIHAI „30 octombrie 2024”						
ACTUL nr. 127 DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI (în procesul științifico-practic)						
1. Denumirea ofertei pentru implementare: „TESTUL CARDIOPULMONAR PENTRU IDENTIFICAREA RISCULUI DE CARDIOTOXICITATE LA PACIENȚII CU LIMFOM NON-HODGKIN AFLAȚI SUB TRATAMENT ANTITUMORAL” 2. Autori: BURSACOVSCI Daniela, medic cardiolog, studenta doctorandă, REVENCO Valeriu, dr. hab. șt. med., prof. univ., șef disciplină de cardiologie, ROBU Maria, dr. șt. med., conf. univ. disciplina de hematologie, ARNAUT Oleg, dr. hab. șt. med., conf. univ. 3. Numărul inovației: <i>Nr. 6286 din 24 octombrie 2024</i> 4. Unde și când a fost implementată: IMSP Institutul de Cardiologie, mun. Chișinău, în perioada anilor 2022 – 2024. 5. Eficacitatea implementării: Metoda dată oferă o evaluare detaliată și precisă a funcției cardiopulmonare, facilitând astfel gestionarea riscurilor asociate chimioterapiei cardiotoxice. Această metodă inovativă are un impact semnificativ asupra îngrijirii pacienților cu limfom non- Hodgkin aflați sub tratament antitumoral. Prin măsurarea precisă a indicatorilor furnizați de testul cardiopulmonar (CPET) este posibilă identificarea pacienților cu risc crescut de cardiotoxicitate, oferă informații valoroase atât despre funcția cardiacă cât și pulmonară a pacienților, permițând stratificarea riscului și intensificarea monitorizării pentru cei mai vulnerabili. 6. Rezultatele: CPET oferă date esențiale pentru ajustarea tratamentului în funcție de răspunsul cardiopulmonar al pacientului. Prin identificarea disfuncțiilor subclinice și monitorizarea modificărilor în timp, CPET permite optimizarea intervențiilor terapeutice, cum ar fi administrarea de beta-blocante sau alți agenți cardioprotectori, pentru a reduce riscul de deteriorare a funcției cardiace.						
<i>Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.</i> <table border="0" style="width: 100%;"><tr><td style="width: 50%;">Șef departament, Departamentul Cercetare, dr. hab. șt. med., prof. univ.</td><td style="width: 50%; text-align: right;"><i>[Signature]</i> Elena RAEVSCHI</td></tr><tr><td>Director IMSP Institutul de Cardiologie dr. șt. med., conf. cercetător</td><td style="text-align: right;"><i>[Signature]</i> Vitalie MOSCALU</td></tr></table>			Șef departament, Departamentul Cercetare, dr. hab. șt. med., prof. univ.	<i>[Signature]</i> Elena RAEVSCHI	Director IMSP Institutul de Cardiologie dr. șt. med., conf. cercetător	<i>[Signature]</i> Vitalie MOSCALU
Șef departament, Departamentul Cercetare, dr. hab. șt. med., prof. univ.	<i>[Signature]</i> Elena RAEVSCHI					
Director IMSP Institutul de Cardiologie dr. șt. med., conf. cercetător	<i>[Signature]</i> Vitalie MOSCALU					
<i>[Signature]</i> 5						

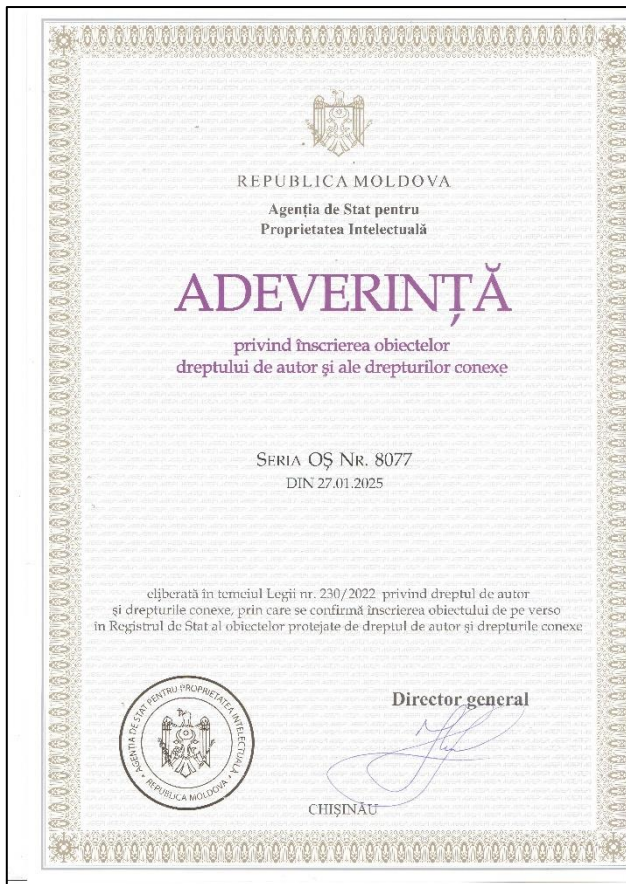
Anexa 11. Act de implementare a inovației Nr. 128

	INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA	Pag. 1 / 1
Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate		
APROB Prorector pentru activitate de cercetare și inovare, USMF „Nicolae Testemițanu” din RM dr. hab. șt. med., conf. univ. <i>Jana CHIHAI</i> „30 octombrie 2024”		
ACTUL nr. 128 DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI (în procesul științifico-practic)		
Denumirea ofertei pentru implementare: „DEFINIREA FACTORILOR DE RISC ȘI A PROFILULUI CARDIOVASCULAR ASOCIAT CU CARDIOTOXICITATEA TRATAMENTULUI ANTITUMORAL LA PACIENȚII CU LIMFOM NON-HODGKIN” Autori: BURSACOVSKI Daniela, medic cardiolog, studenta doctorandă, REVENCO Valeriu, dr. hab. șt. med., prof. univ., șef disciplină de cardiologie, ROBU Maria, dr. șt. med., conf. univ. disciplina de hematologie, ARNAUT Oleg, dr. hab. șt. med., conf. univ. Numărul inovației: Nr. 6287 din 24 octombrie 2024 Unde și când a fost implementată: IMSP Institutul de Cardiologie, mun. Chișinău, în perioada anilor 2022 – 2024. Eficacitatea implementării: Diagnosticul precoce al cardiotoxicității și evaluarea factorilor de risc asociați cu apariția ulterioară a acestora sunt esențiali pentru prevenirea și gestionarea complicațiilor cardiovasculare în tratamentele oncologice. Detectarea timpurie permite intervenții prompte, cum ar fi ajustarea terapiei sau introducerea de agenți cardioprotectori, reducând riscul de insuficiență cardiacă și alte disfuncții cardiace severe. Evaluarea factorilor de risc asociați, ajută la identificarea pacienților vulnerabili, facilitând monitorizarea atentă și prevenirea complicațiilor pe termen lung, asigurând astfel un echilibru optim între eficacitatea oncologică și protecția cardiacă. Rezultatele: Pentru a reduce riscul de cardiotoxicitate la pacienții tratați pentru limfom non-Hodgkin, se recomandă monitorizarea regulată a biomarkerilor Troponina I și NT-proBNP, mai ales la cei expuși la doze mari de doxorubicină. Evaluarea periodică a acestor indicatori permite detectarea timpurie a disfuncției cardiace și ajustarea tratamentului oncologic pentru a preveni complicațiile severe. Este esențială o abordare personalizată, ținând cont de factori de risc precum indicele de masă corporală crescut, hipertensiunea arterială, boala cronică renală și prezența sindromului metabolic.		
<i>Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.</i>		
Șef departament, Departamentul Cercetare, dr. hab. șt. med., prof. univ.	<i>Elena RAEVSCHI</i>	
Director IMSP Institutul de Cardiologie dr. șt. med., conf. cercetător	<i>Vitalie MOSCALU</i>	
<i>[Signature]</i>		7

Anexa 12. Act de implementare a inovației Nr. 129

	INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA	Pag. 1 / 1
Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate		
APROB Prorector pentru activitate de cercetare și inovare, USMF „Nicolae Testemițanu” dr. hab. șt. med., conf. univ., <i>Jana CHIHAI</i> "20" 24 octombrie 2024		
ACTUL nr. 129 DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI (în procesul științifico-practic)		
1. Denumirea ofertei pentru implementare: „HOLTER ECG 24H PENTRU MONITORIZAREA CARDIOTOXICITĂȚII ȘI DETECTAREA ARITMIILOR LA PACIENȚII CU LIMFOM NON-HODGKIN SUB TRATAMENT ONCOLOGIC” 2. Autori: BURSACOVSKI Daniela, medic cardiolog, studenta doctorandă, REVENCO Valeriu, dr. hab. șt. med., prof. univ., șef disciplină de cardiologie, ROBU Maria, dr. șt. med., conf. univ. disciplina de hematologie, ARNAUT Oleg, dr. hab. șt. med., conf. univ. 3. Numărul inovației: <i>Nr.6288 din 24 octombrie 2024</i> 4. Unde și când a fost implementată: IMSP Institutul de Cardiologie, mun. Chișinău, în perioada anilor 2022 – 2024. 5. Eficacitatea implementării: Implementarea inovației reprezintă o soluție eficientă și necesară pentru gestionarea riscului de cardiotoxicitate la pacienții oncologici. Această metodă aduce multiple beneficii care contribuie la creșterea siguranței și eficacității tratamentelor oncologice, menținând funcția cardiacă în limite optime și prevenind complicațiile severe. Utilizarea Holter ECG 24h permite monitorizarea continuă a activității cardiace pe parcursul tratamentului oncologic. Astfel, aritmiile și modificările patologice, cum ar fi tahicardiile sau prelungirea intervalului QT, pot fi detectate rapid, chiar înainte ca acestea să devină simptomatice. Detecția precoce permite intervenții prompte, prevenind complicațiile severe precum insuficiența cardiacă. Inovația permite o abordare individualizată, oferind medicilor informații detaliate despre funcția cardiacă a fiecărui pacient pe parcursul tratamentului chimioterapic. 6. Rezultatele: Măsură eficientă și necesară în cardiologia oncologică. Aceasta nu doar că permite monitorizarea în timp real și personalizarea tratamentului, dar și previne complicațiile severe, optimizând astfel siguranța și eficacitatea tratamentului pentru pacienții oncologici.		
<i>Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.</i>		
Șef departament, Departamentul Cercetare, dr. hab. șt. med., prof. univ.	<i>Elena RAEVSCHI</i> Elena RAEVSCHI	
Director IMSP Institutul de Cardiologie dr. șt. med. conf. cercetător	<i>Vitalie MOSCALU</i> Vitalie MOSCALU	
<i>Elena</i>		6

Anexa 13. Drept de autor „Profilul clinic și paraclinic specific disfuncției cardiace legate de terapia antitumorală la pacienții cu limfom non-Hodgkin”

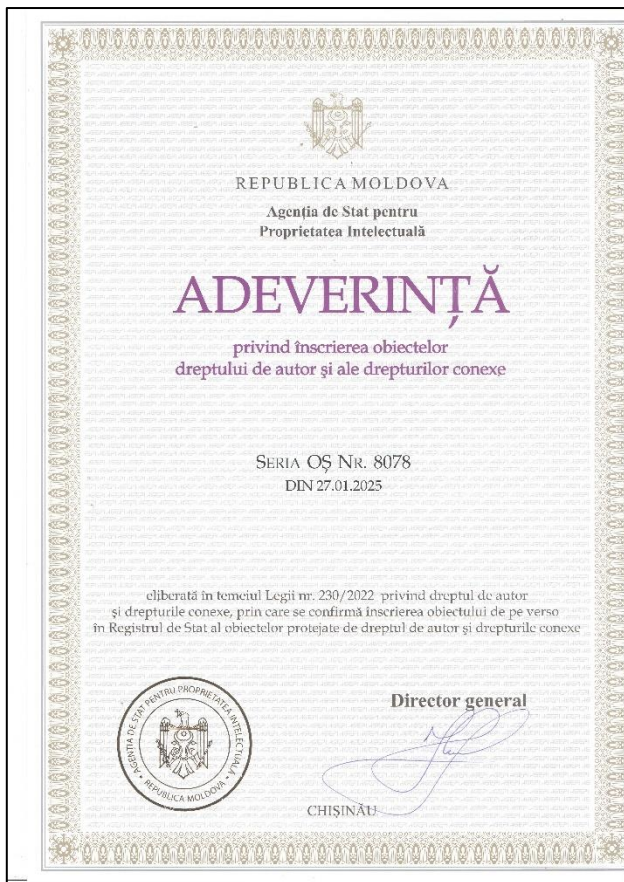


Seria: OȘ (operă științifică)
Numărul de înscriere: 8077
Data înscrierii: 26.12.2024
Numărul cererii: 2880
Denumirea obiectului: „PROFILUL CLINIC ȘI PARACLINIC SPECIFIC
DISFUNCȚIEI CARDIACE LEGATE DE TERAPIA
ANTITUMORALĂ LA PACIENȚII CU LIMFOM
NON-HODGKIN”

Autori:
Bursacovschi Daniela IDNP: 2005012015321
Revenco Valeriu IDNP: 0961707015718
Robu Maria IDNP: 0980807889254
Arnaut Oleg IDNP: 0982302463573
Titularii drepturilor patrimoniale:
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ "INSTITUTUL
DE CARDIOLOGIE" IDNO: 1003600150613
Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae
Testemițanu" din Republica Moldova IDNO: 1007600000794

L.S.  Șefă Direcție Drept de Autor
AGENZIA DE STAT
PENTRU PROPRIETATEA INTELECTUALĂ
A REPUBLICII MOLDOVA
ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО
ПО ИНТЕЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

Anexa 14. Drept de autor „Predicția multimodală a disfuncției cardiace induse de tratamentul antitumoral la pacienții cu limfom non-Hodgkin”



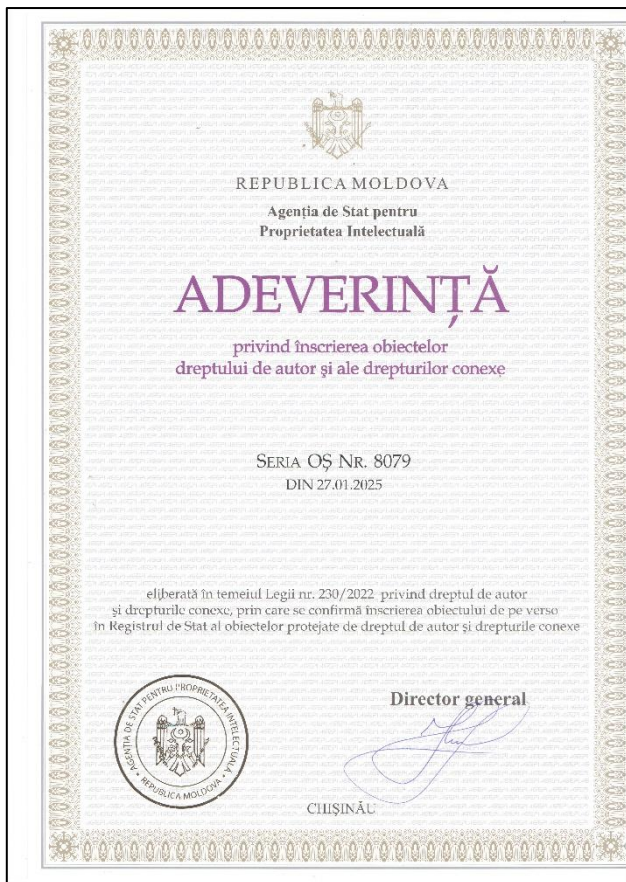
Seria: OȘ (operă științifică)
Numărul de înscriere: 8078
Data înscrierii: 26.12.2024
Numărul cererii: 2881
Denumirea obiectului: „PRÉDICȚIA MULTIMODALĂ A DISFUNCȚIEI CARDIACE INDUSE DE TRATAMENTUL ANTITUMORAL LA PACIENȚII CU LIMFOM NON-HODGKIN”

Autori:
Bursacovschi Daniela IDNP: 2005012015321
Revenco Valeriu IDNP: 0961707015718
Robu Maria IDNP: 0980807889254
Armut Oleg IDNP: 0982302463573

Titularii drepturilor patrimoniale:
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ "INSTITUTUL DE CARDIOLOGIE" IDNO: 1003600150613
Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova IDNO: 1007600000794

Sefă Direcție Drept de Autor
L.S. 
AGENȚIA DE STAT
PENTRU PROPRIETATEA INTELECTUALĂ
A REPUBLICII MOLDOVA
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ АГЕНТСТВО
ПО ИНТЕЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
РЕПУБЛИКИ МОЛДОВА

Anexa 15. Drept de autor „Dinamica funcției cardiopulmonare și corelația cu funcția ventriculară stângă la pacienții cu limfom non-Hodgkin aflați sub tratament antitumoral”

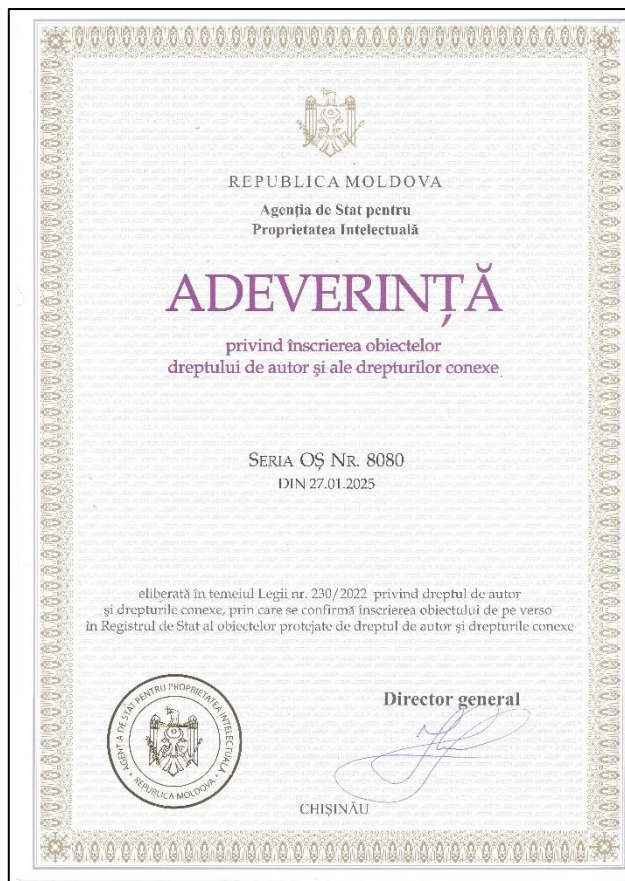


Seria: OȘ (operă științifică)
Numărul de înscriere: 8079
Data înscrierii: 26.12.2024
Numărul cererii: 2882
Denumirea obiectului: „DINAMICA FUNCȚIEI CARDIOPULMONARE
ȘI CORELAȚIA CU FUNCȚIA VENTRICULARĂ
STÂNGĂ LA PACIENȚII CU LIMFOM NON-
HODGKIN AFLAȚI SUB TRATAMENT
ANTITUMORAL”

Autori:
Bursacovschi Daniela IDNP: 2005012015321
Revenco Valeriu IDNP: 0961707015718
Robu Maria IDNP: 0980807889254
Armut Oleg IDNP: 0982302463573
Titularii drepturilor patrimoniale:
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ “INSTITUTUL
DE CARDIOLOGIE” IDNO: 1003600150613
Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae
Testemijanu” din Republica Moldova IDNO: 1007600000794

I.S. Sefă Direcție Drept de Autor
AGENȚIA DE STAT
PENTRU PROPRIETATEA INTELECTUALĂ
A REPUBLICII MOLDOVA
ГОУПРАПРИЕТНОЕ АГЕНТСТВО
ПО ИНТЕЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

Anexa 16. Drept de autor „Impactul tratamentului antitumoral asupra dereglărilor de ritm și hipertensiunii arteriale la pacienții cu limfom non-Hodgkin”



Seria: OȘ (operă științifică)
Numărul de înscriere: 8080
Data înscrierii: 26.12.2024
Numărul cererii: 2883
Denumirea obiectului: „IMPACTUL TRATAMENTULUI ANTITUMORAL
ASUPRA DEREGLĂRIILOR DE RITM
ȘI HIPERTENSIUNII ARTERIALE LA PACIENȚII
CU LIMFOM NON-HODGKIN”

Autori:
Bursacovschi Daniela IDNP: 2005012015321
Revenco Valeriu IDNP: 0961707015718
Robu Maria IDNP: 0980807889254
Armut Oleg IDNP: 0982302463573
Titularii drepturilor patrimoniale:
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ "INSTITUTUL
DE CARDIOLOGIE" IDNO: 1003600150613
Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae
Testemițanu" din Republica Moldova IDNO: 1007600000794

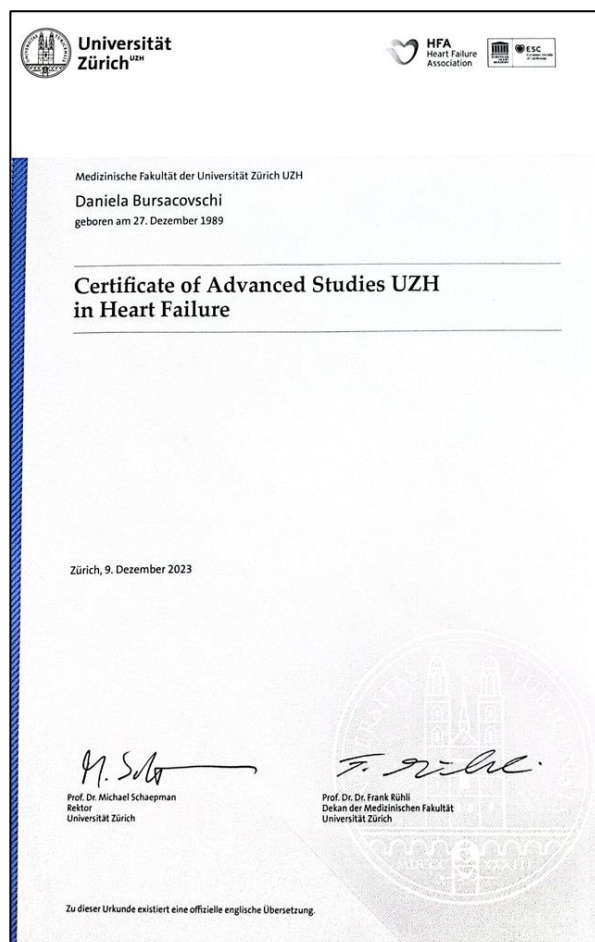
L.S. Sefă Direcție Drept de Autor

AGENȚIA DE STAT
PENTRU PROPRIETATEA INTELECTUALĂ
A REPUBLICII MOLDOVA
ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО
ПО ИНТЕЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
РЕСПУБЛИКИ МОЛDOVA

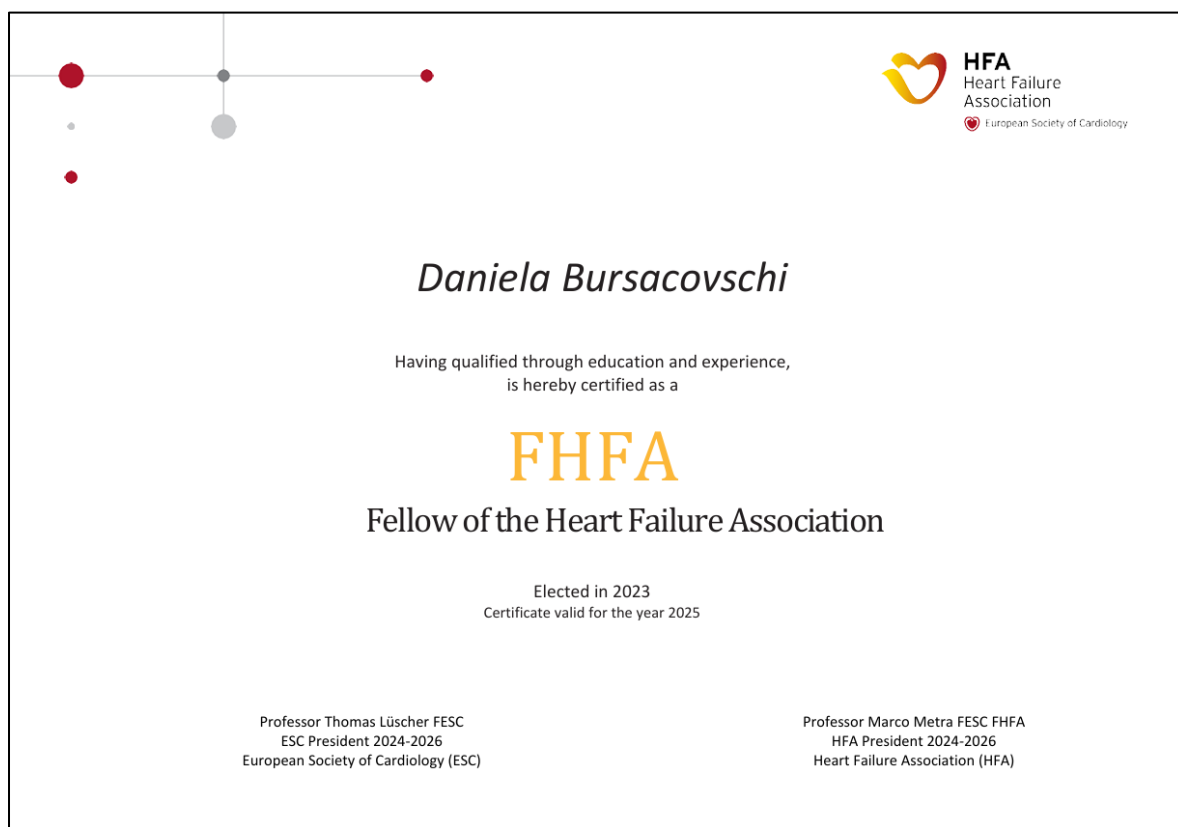
Anexa 17. Distincții la forumuri internaționale



Anexa 18. Studii avansate în Insuficiență Cardiacă, Facultatea de Medicină a Universității din Zurich (Elveția) (diplomă cu supliment)



Anexa 19. Fellow of ESC Heart Failure Association (statut valabil din anul 2023)



LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI PARTICIPĂRILOR LA FORUMURI ȘTIINȚIFICE
ale dnei **Daniela Bursacovschi**, absolventă a doctoratului,
realizate la teza de doctor în științe medicale,
cu tema „**Modificări cardiovasculare induse de tratamentul antitumoral în limfoamele non-Hodgkin**”, 321.03 Cardiologie,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
din Republica Moldova

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE

- **Articole în reviste științifice peste hotare:**

- ✓ **Articole în reviste ISI, SCOPUS și alte baze de date internaționale:**

1. Lund L. H., Crespo-Leiro M. G., Laroche C., Zaliaduonyte D., Saad A. M., Fonseca C., **Bursacovschi D.**, et al. Heart failure in Europe: Guideline-directed medical therapy use and decision making in chronic and acute, pre-existing and de novo, heart failure with reduced, mildly reduced, and preserved ejection fraction—the ESC EORP Heart Failure III Registry. In Appendix: *European Journal of Heart Failure*. 2024. ISSN:1879-0844; ISSN:1388-9842. doi: <https://doi.org/10.1002/ejhf.3445> (IF: 16.9).
2. Lyon A. R., Lopez-Fernandez T., Couch L. S., **Bursacovschi D.**, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). In Appendix: *European Heart Journal*. 2022; 43: 4229-4361. ISSN 0195-668X. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244> (IF: 38.1).
3. **Bursacovschi D.**, Revenco V., Robu M., Arnaut O. Cardiopulmonary functional profiles in cancer therapy-related cardiac dysfunction among patients with non-Hodgkin lymphoma. In: *Diagnostics*. 2025; 15 (4); 417. doi: <https://www.mdpi.com/2075-4418/15/4/417> (IF: 3.0).
4. **Bursacovschi D.**, Revenco V., Robu M., Cazacu J., Arnaut O. Evolution of cardiopulmonary functional capacity in non-hodgkin lymphoma patients undergoing antitumoural treatment. In: *Arch. Balk. Med. Union*. 2024; 59(4): 365-372. doi: <https://doi.org/10.31688/ABMU.2024.59.4.06>.
5. **Bursacovschi D.**, Revenco V., Robu M., Arnaut O. Cardiac rhythm profile and heart rate variability in cancer therapy-related cardiac dysfunction among non-Hodgkin lymphoma patients. In: *Romanian Journal of Medical Practice*. 2024; 19(4): 428-436. doi: 10.37897/RJMP.2024.4.13.

6. **Bursacovski D.**, Revenco V., Robu M., Arnaut O. Diastolic Function and Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction in Non-Hodgkin Lymphoma Patients. In: *Arch. Balk. Med. Union*. 2025; 60 (2): 225-232. doi: <https://doi.org/10.31688/ABMU.2025.60.2.07>.
- **Articole în reviste științifice naționale acreditate:**
 - ✓ **Articole în reviste de categoria B:**
 - 7. **Bursacovski D.**, Revenco V., Robu M. Evoluția funcției cardiace la pacienții cu limfom non-Hodgkin aflați sub tratament chimioterapic. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2024; 1(78): 69-74. ISSN 1857-0011. doi: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.1-78.08> .
 - 8. **Bursacovski D.** Rolul ecocardiografiei în prevenirea și monitorizarea cardiotoxicității tratamentului antitumoral. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2023; 1(75): 133-139. ISSN 1857-0011. doi: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.1-75.18> .
 - 9. Lîsîi D., Cazacu J., **Bursacovski D.**, Dogot M., Draganiuk A., Mucovozov V., Jucovski C., Vataman E. Determinarea parametrilor prognostici pentru mortalitate la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică după revascularizare coronariană. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2020; 1(65): 215-222. ISSN 1857-0011.
 - 10. **Bursacovski D.**, Cazacu J., Lîsîi D., Vataman E. Evaluarea efectului reabilitării cardiace asupra funcției diastolice ventriculare stângi la pacienții ce au suportat revascularizare coronariană percutană. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2022; 1(72): 23-26. ISSN 1857-0011. doi: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.1-72.04> .
 - 11. **Bursacovski D.**, Revenco V., Robu M., Arnaut O. Disfuncția cardiacă indusă de tratamentul antitumoral în limfoamele non-Hodgkin: influența comorbidităților și a factorilor de risc cardiovascular. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2025; 1 (81): 48-57. doi: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.1-81.06>.
- **Rezumate/abstracte/teze în lucrările conferințelor științifice naționale și internaționale:**
 - 12. **Bursacovski D.** Palliative care for a patient with heart failure. In: *Abstract Book of The 8th International Medical Congress for Students and Young Doctors MedEspera*. Chișinău: CEP „Medicina”, 2020, pp. 200-201. ISBN 978-9975-151-11-5.
 - 13. **Bursacovski D.**, Revenco V., Robu M. Evaluation of left ventricular function in patients with Non-Hodgkin's lymphoma undergoing chemotherapy. In: *Perspectives of the Balkan medicine in the post COVID-19 era: The 37th Balkan Medical Week. The 8th congress on*

- urology, dialysis and kidney transplant from the Republic of Moldova „New Horizons in Urology”, 2023, p. 40. ISSN Print: ISSN 1584-9244 ISSN-L 1584-9244. ISSN Online: 2558-815X.
14. **Bursacovschi D.**, Cazacu J., Lîsîi D., Vataman E. Impact of non-cardiac comorbidities on heart failure outcomes in patients after coronary revascularization therapy. În: *Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*, 2021, p. 124. ISBN 978-9975-82-223-7.
 15. Cazacu J., **Bursacovschi D.**, Dodu S., Moscalu V.V., Vataman E. The particularities of cardiopulmonary exercise testing in patients with pulmonary hypertension and heart failure in the early period after myocardial revascularization. In: *European Journal of Heart Failure*, 2023, 25(S2), p. 387. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2927>.
 16. Cazacu J., **Bursacovschi D.**, Dodu S., Moscalu V.V., Vataman E. Peak oxygen uptake and ventilatory pattern in patients with heart failure with reduced ejection fraction in the early stage after myocardial revascularization by coronary artery bypass grafting. In: *European Journal of Heart Failure*, 2023, 25(S2), p. 64. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2927>.
 17. **Bursacovschi D.**, Cazacu J., Cabac-Pogoreivici I., Robu M. Importanța indicelui de comorbiditate și prevalenței fragilității în evoluția limfoamelor non-Hodgkin cu celule B. În: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*, 2022, 29(3), p. 165. ISSN 2345-1467.
 18. **Bursacovschi D.**, Cazacu J., Cabac-Pogoreivici I., Robu M. The importance of comorbidity index and frailty prevalence in the evolution of large B-cell non-Hodgkin lymphoma. În: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*, 2022, 29(3), p. 165. ISSN 2345-1467.
 19. **Bursacovschi D.**, Revenco V., Robu M. Safety and utility of cardiopulmonary exercise testing in non-Hodgkin lymphoma patients undergoing chemotherapy. 2023, p. 411. (2023), Supplement Article. *Eur J Heart Fail*, 25: 3-457. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2927>.
 20. **Bursacovschi D.**, Revenco V., Robu M. Exercise capacity dynamics in non-hodgkin lymphoma patients. 2024, p.72. (2024), Abstract. *Eur J Heart Fail*, 26: 3-643. <https://doi.org/10.1002/ejhf.3326>.
 21. **Bursacovschi D.**, Revenco V., Robu M. The impact of antitumor therapy on cardiac systolic function in patients with non-hodgkin lymphoma. 2024, p.71. Abstract. *Eur J Heart Fail*, 26: 3-643. <https://doi.org/10.1002/ejhf.3326>.
 22. **Bursacovschi D.**, Revenco V. Multimodal predictive model for 6-month treatment-related cardiotoxicity in non-Hodgkin lymphoma patients. In *European Journal of Heart Failure*,

Supplement: HFA Winter Research Meeting on Translational Heart Failure 2025 In collaboration with the ESC Working Group on Myocardial Function, 2025, 27 (1), p. 11-12. doi: <https://doi.org/10.1002/ejhf.3616>.

23. **Bursacovschi D.**, Revenco V., Robu M., Arnaut O. Multimodal prediction model for cancer therapy-related cardiac dysfunction in non-Hodgkin's lymphoma patients. In *The 17th edition of Euroinvent European Exhibition of creativity and innovation*, 2025, p.147-148. ISSN 260-4572.

• **Brevete de invenții, patente, certificate de înregistrare, materiale la saloanele de invenții:**

✓ **Adeverințe privind înscrierea obiectelor dreptului de autor și a drepturilor conexe:**

24. **Bursacovschi Daniela**, Revenco Valeriu, Robu Maria, Arnaut Oleg. *Profilul clinic și paraclinic specific disfuncției cardiace legate de terapia antitumorală la pacienții cu limfom non-Hodgkin*. Nr. de înregistrare 2880 din 26.12.2024.

25. **Bursacovschi Daniela**, Revenco Valeriu, Robu Maria, Arnaut Oleg. *Predicția multimodală a disfuncției cardiace induse de tratamentul antitumoral la pacienții cu limfom non-Hodgkin*. Nr. de înregistrare 2881 din 26.12.2024.

26. **Bursacovschi Daniela**, Revenco Valeriu, Robu Maria, Arnaut Oleg. *Dinamica funcției cardiopulmonare și corelația cu funcția ventriculară stângă la pacienții cu limfom non-Hodgkin aflați sub tratamentul antitumoral*. Nr. de înregistrare 2882 din 26.12.2024.

27. **Bursacovschi Daniela**, Revenco Valeriu, Robu Maria, Arnaut Oleg. *Impactul tratamentului antitumoral asupra dereglărilor de ritm și hipertensiunii arteriale la pacienții cu limfom non-Hodgkin*. Nr. de înregistrare 2883 din 26.12.2024.

✓ **Certificate de inovator:**

28. **Bursacovschi Daniela**, Revenco Valeriu, Robu Maria, Arnaut Oleg. *Testul cardiopulmonar pentru identificarea riscului de cardiotoxicitate la pacienții cu limfom non-Hodgkin aflați sub tratament antitumoral*. Certificat de inovator Nr. 6286 din 24.10.2024.

29. **Bursacovschi Daniela**, Revenco Valeriu, Robu Maria, Arnaut Oleg. *Definirea factorilor de risc și a profilului cardiovascular asociat cu cardiotoxicitatea tratamentului antitumoral la pacienții cu limfom non-Hodgkin*. Certificat de inovator Nr. 6287 din 24.10.2024.

30. **Bursacovschi Daniela**, Revenco Valeriu, Robu Maria, Arnaut Oleg. *Holter ECG 24h pentru monitorizarea cardiotoxicității și detectarea aritmiilor la pacienții cu limfom non-Hodgkin sub tratament oncologic*. Certificat de inovator Nr. 6288 din 24.10.2024.

✓ **Acte de implementare**

31. Vataman E., Lîsîi D., Priscu O., Cazacu J., **Bursacovschi D.**, Guțan I., Dodu S., Oprea C. *Insuficiența cardiacă acută și cronică la adult: protocol clinic național PCN-82*. Chișinău. 2023. URL: <https://ms.gov.md/wp-content/uploads/2023/03/PCN-82-IC-cronica-si-acuta-la-adult-2023-final-MS.pdf>.

- **Participări cu comunicări la forumuri științifice:**

- ✓ **Internaționale**

32. **Bursacovschi D.**, Cazacu J., Cabac-Pogorevici I., Revenco V., Robu V. Evaluarea fezabilității testului de efort cardiopulmonar la pacienții cu limfom non-Hodgkin. *Congresul al 61-lea Național de Cardiologie*. Sinaia, România, 21-24 Septembrie 2022.

33. **Бурсаковски Д.** Опыт введения пациентов с ЛАГ в Молдове. Клинический случай. *Медицинское образовательное мероприятие Круглый стол „Опыт воздействия на простациклиновый путь в терапии ЛАГ”*. Астана, Республика Казахстан, 9 Decembrie 2022.

34. **Bursacovschi D.** Evaluation of left ventricular function in patients with non-Hodgkin's lymphomas undergoing chemotherapy. *Perspectives of the Balkan medicine in the post COVID-19 era: The 37th Balkan Medical Week. The 8th congress on urology, dialysis and kidney transplant from the Republic of Moldova „New Horizons in Urology”*. Chișinău, Republica Moldova, 7-9 Iunie 2023.

35. **Bursacovschi D.** Imaging modalities in cardiology. *Perspectives of the Balkan medicine in the post COVID-19 era: The 37th Balkan Medical Week. The 8th congress on urology, dialysis and kidney transplant from the Republic of Moldova „New Horizons in Urology”*. Chișinău, Republica Moldova, 7-9 Iunie 2023.

36. **Bursacovschi D.**, Revenco V. Multimodal predictive model for 6-month treatment-related cardiotoxicity in non-Hodgkin lymphoma patients. *HFA Winter Research Meeting on Translational Heart Failure Research*. Vienna, Austria, 20-23 January 2025.

- ✓ **Naționale**

37. **Bursacovschi D.**, Cazacu J., Cabac-Pogorevici I., Robu M. Importanța indicelui de comorbiditate și prevalenței fragilității în evoluția limfoamelor non-Hodgkin cu celule B. *Conferința Științifică Anuală ”Cercetarea în Biomedicină și Sănătate: Calitate, Excelență și Performanță”*. Chișinău, Republica Moldova, 19-21 Octombrie 2022.

38. Grosu A., **Bursacovschi D.** Optimizarea terapiei insuficienței cardiace cronice la etapa de ambulator. *Congresul al V-lea al medicilor de familie din Republica Moldova cu participare*

internațională. *Simpozion Astra Zeneca*. Chișinău, Republica Moldova, 17-18 Mai 2024.

39. **Bursacovschi D.** Aptitudini esențiale în cardio-oncologie: stratificarea riscului, diagnosticul și managementul cardiotoxicității tratamentului antitumoral. *Simpozionul Național de Cardiologie „Actualități în cardiologie prin prisma ghidurilor noi ale Societății Europene de Cardiologie 2022”*. Chișinău, Republica Moldova, 20 Octombrie 2022.

- **Participări cu postere la forumuri științifice:**

- ✓ **Internaționale**

- 40. **Bursacovschi D.**, Revenco V., Robu M. Safety and utility of cardiopulmonary exercise testing in non-Hodgkin lymphoma patients undergoing chemotherapy. *ESC Heart Failure Congress*. Prague, Czech Republic, 20-23 Mai 2023.
 - 41. **Bursacovschi D.**, Revenco V., Robu M. Exercise capacity dynamics in non-hodgkin lymphoma patients. *ESC Heart Failure Congress*. Lisbon, Portugal, 11-14 Mai 2024.
 - 42. **Bursacovschi D.**, Revenco V., Robu M. The impact of antitumor therapy on cardiac systolic function in patients with non-hodgkin lymphoma. *ESC Heart Failure Congress*. Lisbon, Portugal, 11-14 Mai 2024.
 - 43. **Bursacovschi D.**, Revenco V. Multimodal predictive model for 6-month treatment-related cardiotoxicity in non-Hodgkin lymphoma patients. *ESC Heart Failure Congress*. Belgrade, Serbia, 17- 20 Mai 2025.
 - 44. **Bursacovschi D.**, Revenco V., Robu M., Arnaut O. Multimodal prediction model for cancer therapy-related cardiac dysfunction in non-Hodgkin's lymphoma patients. In The 17'th edition of Euroinvent European Exhibition of creativity and innovation. România, Iași, 8-10 mai 2025.

- ✓ **Naționale**

- 45. **Bursacovschi D.**, Cazacu J., Lisii D., Vataman E. Impact of non-cardiac comorbidities on Heart Failure outcomes in patients after coronary revascularization therapy. *Conferința Științifică Anuală „Cercetarea în Biomedicină și Sănătate: Calitate, Excelență și Performanță”*. Chișinău, Republica Moldova, 20-22 Octombrie 2021.

- **Medalii obținute la expoziție sau salon în țară/străinătate:**

- 46. Expoziția europeană a creativității și inovării EUROINVENT ediția a 17-a, 8-10 mai 2025. Iași, România. **Bursacovschi D.**, Revenco V., Robu M., Arnaut O. Multimodal prediction model for cancer therapy-related cardiac dysfunction in non-Hodgkin's lymphoma patients. Medalie de aur.

Declarația privind asumarea răspunderii

Subsemnata, declar pe răspundere personală, că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Bursacovschi Daniela

Semnătura



Data 30.07.2025

Declaration on accountability

I, the undersigned, hereby declare on my own responsibility that the materials presented in the doctoral thesis are the result of my own research and scientific work. I am fully aware that, otherwise, I will bear the consequences in accordance with the applicable legislation.

Bursacovschi Daniela

Signature



Date 30.07.2025

Déclaration sur la responsabilité

Je soussignée, déclare sur l'honneur que les matériaux présentés dans la thèse de doctorat sont le résultat de mes propres recherches et travaux scientifiques. Je suis consciente que, dans le cas contraire, je devrai en assumer les conséquences conformément à la législation en vigueur.

Bursacovschi Daniela

Signature



Date 30.07.2025



Daniela Bursacovschi

Data nașterii: 27/12/1989

Cetățenie: moldoveană

Gen: Feminin

CONTACT

Strada Lev Tolstoi 24/1, sc. 10,
ap. 301
MD2001 Chișinău, Moldova
(Acasă)

daniela.bursacovschi@gmail.com

(+373) 68031911



europass

EXPERIENȚA PROFESIONALĂ

03/12/2018 – ÎN CURS Chișinău, Moldova

Medic Cardiolog IMSP Institutul de Cardiologie

Întreprindere sau sector de activitate Activități privind sănătatea umană și asistența socială | **Departament** Chronic Heart Failure | **Adresă** Strada Nicolae Testemițanu , 29/1, MD2025, Chișinău, Moldova

15/12/2014 – 30/11/2018 Chișinău, Moldova

Medic Rezident Cardiolog IMSP Institutul de Cardiologie

Adresă Strada Nicolae Testemițanu , 29/1, MD2025, Chișinău, Moldova

EDUCAȚIE ȘI FORMARE PROFESIONALĂ

2023 – ÎN CURS

Fellow of the Heart Failure Association of the ESC Heart Failure Association of the European Society of Cardiology

2021 – ÎN CURS

Reprezentant Național Heart Failure Specialists of Tomorrow's Community Heart Failure Association of the European Society of Cardiology

2020 – ÎN CURS

Membru Council of Cardio-Oncology European Society of Cardiology

2020 – ÎN CURS

Membru Council on Valvular Heart Disease European Society of Cardiology

2017 – ÎN CURS

Membru EACVI European Association of Cardiovascular Imaging

29/09/2024 – 05/10/2024 Salzburg, Austria

Certificat de participare la Salzburg Weill Cornell/IAS/NLA Seminar Lipid Metabolism and Atherosclerosis Open Medical Institute

02/10/2017 – 02/10/2024 Chișinău, Moldova

Absolventă a Școlii Doctorale în Domeniul Științe Medicale a USMF „Nicolae Testemițanu”, Program de doctorat 321.03 Cardiologie, Proiect de doctorat „Modificări cardiovasculare induse de tratamentul antitumoral în limfomul non-Hodgkin” USMF „Nicolae Testemițanu”

Adresă Bd. Ștefan cel Mare și Sfânt , 165, MD2004, Chișinău, Moldova |

Site de internet www.usmf.md

28/09/2024 Chișinău, Moldova

● **Certificat de participare la Conferința Interdisciplinară cu participare internațională CARDIO FORUM 2024** Societatea Cardiologilor din Republica Moldova

27/09/2024

● **Certificat de participare la Conferința științifico-practică cu genericul „Reabilitarea cardiovasculară la domiciliu după operații pe cord și infarct miocardic acut”** IMSP Institutul de Cardiologie

30/08/2024 – 02/09/2024 Londra, Regatul Unit

● **Certificat EACCME de participare la ESC Congress 2024** European Society of Cardiology

01/09/2022 – 31/08/2024

● **Membru al Comitetului HFA Scientific Committee on Comorbidities. Grupul de lucru - Lung, Sleep & Pulmonary Hypertension** Heart Failure Asociation of the European Society of Cardiology

29/06/2024 – 01/07/2024 Barcelona, Spania

● **Certificat de participare la 7th World Symposium on Pulmonary Hypertension** World Symposia on Pulmonary Hypertension Association

28/05/2024 – 29/05/2024 Istanbul, Turcia

● **Absolvire curs Multi-Modality Imaging in TAVI** Medtronic

11/05/2024 – 14/05/2024 Lisabona, Portugalia

● **Certificat de participare la Heart Failure Congress 2024** Heart Failure Asociation of the European Society of Cardiology

30/06/2022 – 05/12/2023 Zurich, Elveția

● **Certificat cu Supliment Academic pentru Studii Avansate în Insuficiență Cardiacă** Medizinische Fakultät der Universität Zurich UZH

30/06/2022 – 05/12/2023 Zurich, Elveția

● **Certificat de participare „Postgraduate Course in Heart Failure”** University of Zurich, Heart Failure Asociation of the ESC, European Heart Academy of the ESC

23/11/2023 – 25/11/2023 Iași, România

● **Certificat de participare la Cursul „Prevenția Obezității: Costuri și Consecințe”** Universitatea de Medicină și Farmacie Grigore T. Popa Iași

10/10/2023 Chișinău, Moldova

● **Certificat de participare la al IX-lea Simpozion cu genericul „Actualități în cardiologie din prisma ghidurilor noi ale Societății Europene de Cardiologie 2023”** Liga de Combatere a Maladiilor Cardiovasculare din Republica Moldova

29/09/2023 Chișinău, Moldova

● **Certificat de participare la Conferința dedicată Zilei Mondiale a Inimii „Diabetul zaharat și Cordul”** Societatea Medicilor Endocrinologi din Republica Moldova

- 25/08/2023 – 28/08/2023 Amsterdam, Țările de Jos
Certificat de participare la ESC Congress 2023 European Society of Cardiology
- 07/06/2023 – 09/06/2023 Chișinău, Moldova
Certificat de participare la The 37th Balkan Medical Week „Perspectives of Balkan Medicine in the Post Covid-19 ERA” Balkan Medical Union
- 20/05/2023 – 23/05/2023 Prague, Cehia
Certificat de participare la Heart Failure Congress 2023 Heart Failure Asociation of the European Society of Cardiology
- 04/05/2023 – 06/05/2023 Frankfurt, Germania
Certificat de participare la 21st International Pulmonary Hypertension Forum „Clinical Advances in Pulmonary Hypertension - Made Together” Janssen
- 10/03/2023 Vienna, Austria
Certificat de participare la „Right Heart MasterClass” 123sonography.com
- 25/11/2022
Certificat EACCME de participare la Webinar What`s new in the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, Part 1. Differential diagnosis, PAH therapy, and PH associated with left heart or lung diseases
- 24/11/2022 – 25/11/2022
Certificat EACCME de participare online la HFA Clinical Practice Update Course on Heart Failure Heart Failure Asociation of the European Society of Cardiology
- 18/11/2022 – 19/11/2022
Certificat de participare la IV Pulmonary Hypertension Forum: from present to the future Janssen
- 17/11/2022
Certificat de participare la Webinar Diagnosing and treating cardiac amyloidosis Heart Failure Asociation of the European Society of Cardiology
- 16/11/2022
Certificat de participare la Webinar The role of cardiac imaging in the new 2022 ESC Guidelines on Cardio-Oncology ESC Council Cardio-Oncology
- 16/11/2022
Certificat de participare la „The role of cardiac imaging in the new 2022 ESC Guidelines on Cardio-Oncology” ESC Council Cardio-Oncology
- 19/10/2022 – 21/10/2022 Chișinău, Moldova
Certificat of participare la Conferința științifică anuală „Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță” USMF „N.Testemitanu”

- 20/10/2022 Chișinău, Moldova

● **Certificat de participare la al VIII-lea Simpozion „Actualități în cardiologie prin prisma ghidurilor noi ale Societății Europene de Cardiologie”** Liga de Combatere a Maladiilor Cardiovasculare din Republica Moldova
- 23/09/2022 – 25/09/2022 Madrid, Spania

● **Certificat de participare la 20th International Pulmonary Hypertension Forum „Our Journey to Improve Outcomes”** Janssen
- 21/09/2022 – 24/09/2022 Sinaia, România

● **Certificat de participare la a 61-lea Congres Național de Cardiologie** Societatea Română de Cardiologie
- 03/07/2022 – 09/07/2022 Salzburg, Austria

● **Certificat de participare la Salzburg Weill Cornell Seminar in Cardiology** Open Medical Institute
- 03/07/2022 – 09/07/2022 Salzburg, Austria

● **Certificat pentru Prezentare Excelentă de Caz „Patient with Pulmonary Hypertension: challenges in diagnosis and treatment”** Open Medical Institute
- 27/05/2022 – 28/05/2022

● **Certificat de absolvire a cursului de formare continuă Boli Cardiace Ereditare** Societatea Română de Cardiologie
- 21/05/2022 – 24/05/2022

● **Certificat de participare la Heart Failure Congress 2022** Heart Failure Association of the European Society of Cardiology
- 11/05/2022 – 14/05/2022 Sibiu, România

● **Certificat de participare la lucrările Conferinței de Primăvară a Societății Române de Cardiologie** Societatea Română de Cardiologie
- 07/04/2022 – 09/04/2022

● **Certificat de participare la ESC Preventive Cardiology Congress 2022** European Association of Preventive Cardiology
- 09/02/2022 – 10/02/2022

● **Certificat EACCME de participare la EAPC Diabetes for Cardiologists - State of the Art 2022** European Association of Preventive Cardiology
- 01/12/2021 Chișinău, Moldova

● **Certificat de participare la Conferința științifică-practică cu genericul „Diagnosticul și managementul bradiaritiilor și tulburărilor de conducere: abordări actuale prin prisma Ghidului ESC 2021. Stimularea cardiacă și terapia de resincronizare cardiacă”** IM SP Institutul de Cardiologie
- 25/11/2021 – 27/11/2021 Sophia-Antipolis, Franța

● **Certificat de participare la The First HFA Clinical Practice Update Course on Heart Failure** Heart Failure Association of the European Society of Cardiology

19/11/2021 – 20/11/2021

● **Certificat de participare la cursul de formare continuă „Noțiuni imagistice de bază pentru managementul insuficienței cardiace”** Societatea Română de Cardiologie

12/11/2021 – 13/11/2021

● **Certificat de absolvire a cursului de formare continuă cu titlul Cursul de CARDIOONCOLOGIE** Societatea Română de Cardiologie

02/11/2021

● **Certificat EACCME de participare la Webinar Imaging in patients with HFpEF** European Society of Cardiology Working Groups

22/10/2021

● **Certificat de participare în cadrul Grupului de Lucru Myocardial and Pericardial Diseases Webinar: Hypertrophic cardiomyopathy - from the gene to the heart and from the patient to their family** European Society of Cardiology Working Groups

21/10/2021

● **Certificat de participare la EAPC webinar: Troponins: role in cardiovascular prevention and rehabilitation** European Association of Preventive Cardiology

19/10/2021

● **Certificat de participare la ACVC webinar: Cardiac emergencies in women with a focus on cardiogenic shock and sudden death** Association for Acute CardioVascular Care

18/10/2021

● **Certificat de participare la EACVI Webinar: EACVI certification** European Association of Cardiovascular Imaging

15/10/2021 – 16/10/2021

● **Certificat de participare la Cursul Webinar „Valvular Heart Disease Forum”** Societatea Română de Cardiologie

08/10/2021 – 10/10/2021

● **Certificat EBAC de participare la e-SPACE Global web-Conference Heart Failure 2021**

01/10/2021 – 03/10/2021

● **Certificat EACCME de participare la HFA Clinical Trial in Heart Failure Course** Heart Failure Association of the European Society of Cardiology

22/09/2021 – 25/09/2021

● **Certificat EACCME de participare la The 60th National Congress of Cardiology** Societatea Română de Cardiologie

23/09/2021

● **Certificat de participare la EACVI Webinar: Multimodality imaging for the assessment of patients with pulmonary arterial hypertension** European Association of Cardiovascular Imaging

27/08/2021 – 30/08/2021

- **Certificat EACCME de participare la ESC Congress 2021 - The Digital Experience** European Society of Cardiology

01/07/2021

- **Certificat EBAC de participare la Hospitalizations and Quality of Life in Heart Failure: The Reaffirmed Importance of Treating Iron Deficiency** Heart Failure Association of the European Society of Cardiology

29/06/2021 – 01/07/2021

- **Certificat EACCME de participare la Heart Failure World Congress 2021** Heart Failure Association of the European Society of Cardiology

28/04/2021 – 30/04/2021 Gyresun, Turcia

- **Certificat de participare cu prezentare orală la IV International Black Sea Coastline Countries Scientific Research Symposium**

16/04/2021 – 17/04/2021

- **Certificat de absolvire a cursului Boli Cardiace Ereditare** Societatea Română de Cardiologie

12/04/2021

- **Certificat de participare la EACVI Webinar: Stress and contrast echocardiography in CHD** European Association of Cardiovascular Imaging

30/03/2021 – 04/04/2021 Iași, România

- **Certificat de participare la IASI ARRHYTHMIA FORUM 2021 (2nd Edition)** Spitalul Clinic Județean de Urgență Sf.Spiridon

11/12/2020 – 12/12/2020

- **Certificat EACCME de participare la EACVI - Best of Imaging 2020** European Association of Cardiovascular Imaging

25/11/2020 – 26/11/2020

- **Certificat EACCME de participare la Pharmacotherapy in Older People - Training Course**

30/10/2020

- **Certificat de participare la Webinarul CHIP Complex Higher Risks in Indicated Patients** Societatea Română de Cardiologie

22/10/2020 – 24/10/2020

- **Certificat de participare la Conferința Timișoara CardioCulture - Update Meeting 2020** Timișoara Institute of Cardiovascular Diseases

21/10/2020

- **Certificat de participare la HFA Webinar: How do we set up a heart team, how do we deliver the therapy to the patients** Heart Failure Association of the European Society of Cardiology

- **20/10/2020**
Certificat de participare la EACVI Webinar: 4D flow quantification by CMR European Association of Cardiovascular Imaging
- **14/10/2020**
Certificat de participare la Council Webinar: Highlights from the ESC Heart and Stroke Conference European Society of Cardiology
- **09/10/2020 – 10/10/2020**
Certificat de participare la lucrările Congresului VII al Societății Cardiologilor din RM Societatea Cardiologilor din Republica Moldova
- **07/10/2020**
Certificat de participare la EACVI Webinar: Role of contrast echocardiography in hospitalised patients with Covid-19 European Association of Cardiovascular Imaging
- **01/10/2020**
Certificat de absolvire a cursului Boli Cardiovasculare Genetice Societatea Română de Cardiologie
- **29/09/2020**
Certificat de participare la EACVI Webinar: Absolute quantification of myocardial perfusion European Association of Cardiovascular Imaging
- **24/09/2020 – 26/09/2020**
Certificat de participare activă la 8th edition of MedEspera International Congress for Students and Young Doctors cu lucrarea „Palliative care for a patient with heart failure” USMF „Nicolae Testemițanu”
- **19/09/2020**
Certificat de participare la Conferința Internațională de Pediatrie „Sănătatea copilului în condițiile pandemiei Covid-19” Societatea de Pediatrie din Moldova
- **17/09/2020**
Certificat de participare la EACVI Webinar: How to diagnose arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using multimodality imaging? European Association of Cardiovascular Imaging
- **10/09/2020**
Certificat de participare la ESC Webinar: 2020 NSTE-ACS ESC Guidelines: implications for practice European Society of Cardiology
- **29/08/2020 – 01/09/2020**
Certificat EACCME de participare la ESC Congress 2020 - The Digital Experience European Society of Cardiology
- **06/07/2020**
Certificat de participare la EACVI Webinar Myocardial work by pressure strain loops European Association of Cardiovascular Imaging

- 03/04/2020 Malaga, Spania

● **Certificat de prezentator „The role of cardiac rehabilitation program on left ventricular function in coronary artery disease patients” în Sesiunea 2 de postere** European Association of Preventive Cardiology
- 25/05/2019 – 28/05/2019 Athens, Grecia

● **Certificat EACCME de participare la HFA 2019 - 6th World Congress on Acute Heart Failure** Heart Failure Association of the European Society of Cardiology
- 27/05/2019 Athens, Grecia

● **Certificat de prezentator „A sporadic or familial case of left ventricular noncompaction?” în sesiunea Clinical Case Corner 4 - Have you seen this before? Rare presentations în cadrul Heart Failure 2019 - 6th World Congress on Acute Heart Failure** Heart Failure Association of the European Society of Cardiology
- 19/04/2019 Chișinău, Moldova

● **Certificat de participare la Conferința științifico-practică „Zilele Europene ale Insuficienței Cardiace”** USMF „Nicolae Testemițanu”
- 05/12/2018 – 08/12/2018 Milan, Italia

● **Certificat EACCME de participare la Euroecho-Imaging 2018 Congress** European Association of Cardiovascular Imaging
- 24/10/2018 Chișinău, Moldova

● **Certificat de participare la Conferința Internațională „Managementul trombozei în era ACON”** Societatea de Tromboză și Hemostază din Republica Moldova
- 12/10/2018 – 13/10/2018 Chișinău, Moldova

● **Certificat de participare la Conferința „CARDIO FORUM 2018 - Abordare multidisciplinară în practica medicală”** Societatea Cardiologilor din Republica Moldova
- 05/10/2018 Chișinău, Moldova

● **Certificat de participare la Cardioforum Moldova-Ucraina „Actualități în tratamentul modern al patologiilor cardiovasculare”** Societatea Cardiologilor din Republica Moldova
- 04/10/2018 Chișinău, Moldova

● **Certificat de participare la Conferința științifică internațională pentru medici cardiologi „Factori de risc CV: de la simplu la compus”** Liga de combatere a maladiilor cardiovasculare din Republica Moldova
- 26/08/2017 – 30/08/2017 Barcelona, Spania

● **Certificat EACCME de participare la ESC Congress 2017** European Society of Cardiology
- 04/05/2017 – 06/05/2017 Sibiu, România

● **Certificat de participare la lucrările Conferinței Naționale a Grupurilor de Lucru** Societatea Română de Cardiologie

- 17/03/2017 Chișinău, Moldova

● **Certificat de participare la Conferința Națională „Progrese în Cardiologia pediatrică prin prisma noilor dovezi științifice de diagnostic și tratament”** Societatea de Pediatrie din Republica Moldova
- 19/10/2016 – 30/12/2016 Kaunas, Lituania

● **Certificat de Perfecționare No. PS-10-285-105032 Acute Cardiac Care (408 ore)** Lietuvos Sveikatos Mokslu Universitetas
- 07/12/2016 – 10/12/2016 Leipzig, Germania

● **Certificat EACCME de participare la Euroecho-Imaging 2016 Congress** European Association of Cardiovascular Imaging
- 29/06/2016 – 18/10/2016 Kaunas, Lituania

● **Certificat de Perfecționare No. PS-10-285-105031 Echocardiography (624 ore)** Lietuvos Sveikatos Mokslu Universitetas
- 21/09/2016 – 24/09/2016 Sinaia, România

● **Certificat EBAC de participare la al 55-lea Congres Național de Cardiologie** Societatea Română de Cardiologie
- 21/09/2016 – 24/09/2016 Sinaia, România

● **Certificat de participare la al 55-lea Congres Național de Cardiologie** Societatea Română de Cardiologie
- 22/07/2016

● **Diplomă de absolvire a Online Transthoracic Echocardiography Course endorsed by the Austrian Society of Cardiology** 123Sonography.com, Österreichische Kardiologische Gesellschaft, Medical University of Vienna
- 12/05/2016 – 14/05/2016 Sibiu, România

● **Certificat de participare la lucrările Conferinței Naționale a Grupurilor de Lucru** Societatea Română de Cardiologie
- 16/10/2015 Iasi, România

● **Certificat de absolvire a cursului „Imagistica în cardiomiopatii”** Societatea Română de Cardiologie
- 01/09/2015 – 02/10/2015 Chișinău, Moldova

● **Certificat de absolvire a Modulului Medicină Internă din cadrul cursului de instruire prin simulare virtuală în domeniul ultrasonografiei CUSIM**

Adresă 137 31 August 1989 Street, MD-2004, Chișinău, Moldova
- 17/09/2015 – 19/09/2015 Sinaia, România

● **Certificat EBAC de participare la a 54-lea Congres Național de Cardiologie** Societatea Română de Cardiologie

11/09/2015 Chișinău, Moldova

● **Certificat de participare la Conferința Națională cu participare internațională „Actualități în Pediatrie”, consacrată aniversării a 70 de ani ai USMF „Nicolae Testemițanu”** Societatea de Pediatrie din Moldova

14/05/2015 – 16/05/2015 Lisbon, Portugalia

● **Certificate EBAC de participare la EuroPrevent 2015 Congress** European Society of Cardiology

12/11/2014 – 14/11/2014 Chisinau, Moldova

● **Certificat de participare la REACH-4-MOLDOVA Modular Course in Infectious Diseases and Evidence-based Medicine**

01/07/2014 Chișinău, Moldova

● **Absolventă a USMF „Nicolae Testemițanu”** Facultatea Medicină Generală

Adresă 165 Stefan cel Mare si Sfint Bd., MD-2004, Chișinău, Moldova

26/11/2013 Chisinau, Moldova

● **Certificat de participare activă în cadrul Cercului Științific Studențesc de Cardiologie al Disciplinei Cardiologie, Departamentul Medicină Internă - „Actualități în managementul terapeutic al insuficienței cardiace refractare”** USMF „Nicolae Testemițanu”

03/09/2013 – 13/09/2013 Poznan, Polonia

● **Certificat de absolvire a stagiului de vară în domeniul medicinei în cadrul Poznan University of Medical Sciences** Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego

31/05/2008 Drochia, Moldova

● **Absolventă a Liceului Teoretic „B.P.Hasdeu”**

Adresă 18 Independentei Bd., MD5202, Drochia, Moldova

PUBLICAȚII

● Publicații

ARTICOLE - 12

GHIDURI ȘI PROTOCOALE - 4

TEZE - 19

CERTIFICATE DE INOVATOR - 3

CERTIFICATE DREPT DE AUTOR - 4

PREZENTĂRI ORALE ȘI POSTERE LA FORUMURI ȘTIINȚIFICE - 13

PROIECTE

2020 – 2023

● **Proiect de Stat Nr 20.80009.8007.34 „Alternative terapeutice noi de ameliorare a prognozei de lungă durată a pacienților cu insuficiența cardiacă cronică prin implementarea strategiilor chirurgicale, intervenționale și de recuperare perioperatorie”**

Chișinău, Republica Moldova

Cercetător științific stagiar

2024 – 2029

Trialul ReQUAD-HF Nr Z-2023025 „Optimizarea terapiei QUADruple la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă în baza analizei funcției renale: un studiu internațional prospectiv, multicentric, randomizat”

Ziekenhuis Oost-Limburg, Belgia

Investigator principal din partea Republicii Moldova

2020 – 2024

ESC Heart Failure III Registry

Investigator din partea Republicii Moldova

Link <https://www.escardio.org/Research/registries/global-registries-and-surveys-programme/heart-failure-iii-registry>