

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

Rezumatul tezei 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

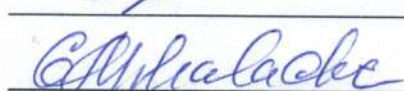
Robu Maria,
Dr. șt. med., conferențiar universitar



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



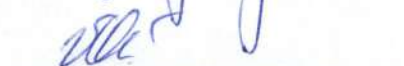
Robu Maria
Dr. șt. med., conferențiar universitar



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

INTRODUCERE	4
1. CARACTERISCA GENERALĂ A MATERIALULUI DE STUDIUȘI METODELE DE CERCETARE	7
1.1. Prezentarea generală a studiului efectuat.....	7
1.2. Metodologia aplicată în decursul cercetării.....	9
2. REZULTATE	11
2.1. Caracteristica generală a lotului de studiu	11
2.2. Impactul tratamentului antitumoral asupra dereglărilor de ritm și a tensiunii arteriale	11
2.3. Dinamica capacității cardiopulmonare și corelația cu funcția ventriculară stângă.....	13
2.4. Disfuncția cardiacă legată de terapia antitumorală.....	15
SINTEZA CAPITOLELOR.....	24
CONCLUZII GENERALE.....	26
RECOMANDĂRI PRACTICE	27
BIBLIOGRAFIA SELECTIVĂ	28

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei abordate

Bolile cardiovasculare reprezintă una dintre principalele cauze de mortalitate în rândul pacienților diagnosticați cu diferite tipuri de procese tumorale [1]. Deși majoritatea pacienților cu procese tumorale 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 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 acestor grupe de pacienți. 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 [14].

În prezent nu există un protocol standardizat, care să includă toate aceste modalități de monitorizare, implementarea unui astfel de instrument integrat de monitorizare, evaluări ecocardiografice periodice, testul de efort cardiopulmonar, monitorizarea Holter ECG 24h și analiza biomarkerilor cardiaci, deși 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 Republica Moldova, sunt puține studii care ar fi evaluat statutul cardiovascular la pacienții supuși tratamentului antitumoral în LNH. La moment, nu sunt înregistrate protocoale naționale personalizate de monitorizare cardiovasculară pentru pacienții cu LNH. Pe de altă 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 pacienților.

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 specific tumoral asociați cu apariția cardiotoxicității; 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 parametrii cardiopulmonari cu valoare predictivă pentru instalarea cardiotoxicității; 5) a fost dezvoltat un model de predicție a riscului de cardiotoxicitate înainte de începerea tratamentului antitumoral.

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 prin integrarea monitorizării Holter ECG 24h, monitorizarea ambulatorie automată a tensiunii arteriale, 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 aVIII-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.

1. CARACTERISCA GENERALĂ A MATERIALULUI DE STUDIU ȘI METODELE DE CERCETARE

1.1. Prezentarea generală a studiului efectuat

Studiul de cohortă analitic observațional prospectiv s-a desfășurat în perioada 2021-2024 la IMSP Institutul Oncologic și IMSP Institutul de Cardiologie din Chișinău, Republica Moldova. Pacienții hematologici au fost selectați aliator și evaluați conform designului studiului. Cercetarea a respectat Declarația de la Helsinki și a fost aprobată de Comitetul de Etică al USMF „N. Testemițanu” la 28 decembrie 2021 (proces verbal nr. 8).

Pentru estimarea dimensiunii eșantionului, s-a utilizat testul McNemar, care este adecvat pentru analiza datelor binare pereche, în special în studiile cu măsurători repetate. Parametrii principali utilizați în calculul dimensiunii eșantionului au inclus un nivel de semnificație (α) de 0.05, o putere a testului de 80% ($1 - \beta = 0.80$) și un raport al șanselor de 3, ceea ce înseamnă că riscul de cardiotoxicitate post-tratament este de trei ori mai mare (sau mai mic) decât cel pre-tratament. Proporția estimată a perechilor discordante, adică pacienții al căror statut de cardiotoxicitate se schimbă între cele două momente de măsurare, a fost stabilită la 0.3.

Rezultatele obținute din calculul dimensiunii eșantionului au indicat faptul că pentru a atinge o putere de 80%, este necesar un număr total de 100 de pacienți. De asemenea, s-a determinat că sunt necesare între 9 și 21 perechi discordante pentru a detecta o diferență semnificativă statistic în ceea ce privește cardiotoxicitatea. În urma calculului, puterea efectivă a fost de 80.34%, iar nivelul de semnificație efectiv atins a fost de 0.0428, ceea ce este mai mic decât 0.05, asigurând astfel un control adecvat al erorii de tip I.

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.
- Fereastra ecografică suboptimală.

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. Pacienții au fost investigați conform design-ului reprezentat în figura 1. Designul studiului a fost după tipul celui de „măsurări repetate”, metodă în care aceiași subiecți sunt investigați de mai multe ori la momente diferite. 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 măsurătorilor repetate este mai eficient din punct de vedere al resurselor, necesitând mai puțini participanți.

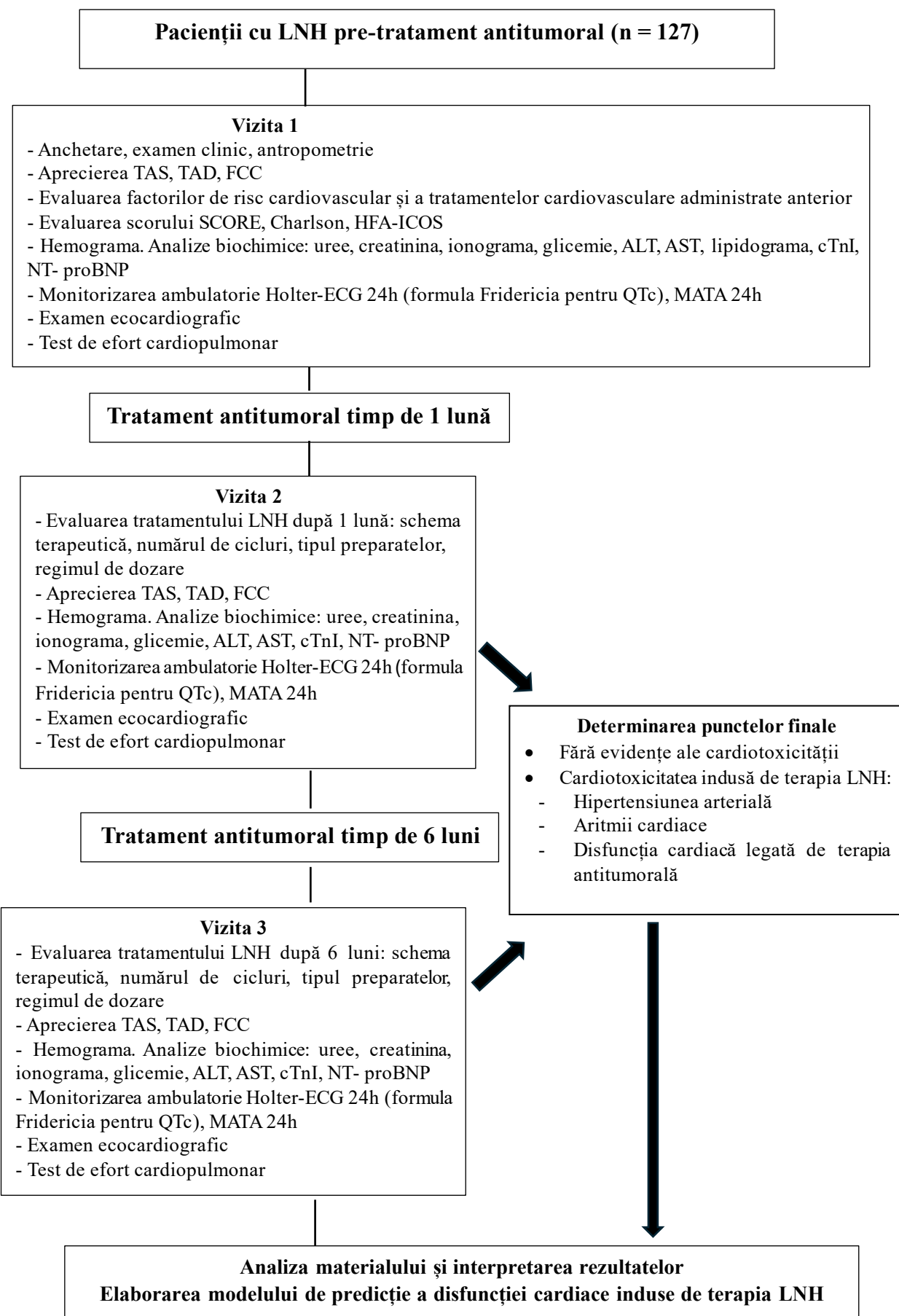


Figura 1. Designul studiului

1.2. Metodologia aplicată în decursul cercetării

a) Metoda clinică și de laborator

Pe parcursul studiului, pacienții au fost evaluați în cadrul a trei vizite: până la inițierea tratamentului antitumoral, la o lună după inițierea acestuia și la șase luni. La vizita 1 s-au colectat date generale (vârstă, gen, comorbidități, factori de risc cardiovascular, tipul și stadiul limfoamelor non-Hodgkin), s-a calculat scorul de risc cardiovascular (SCORE2/SCORE2-OP), scorul HFA-ICOS, Charlson. În cadrul vizitei 2 și 3 vizite s-au analizat regimul terapeutic, prezența complicațiilor și efectelor adverse. Suplimentar la vizita 3 s-au evaluat rezultatele tratamentului. Examenul clinic a inclus analiza pe sisteme, măsurarea tensiunii arteriale, a indicilor antropometrici (IMC, circumferința abdominală) și a parametrilor hemodinamici. Investigațiile de laborator au fost realizate la toate cele trei vizite și au inclus hemoleucograma, VSH, proteina C reactivă, ionograma, funcția renală (eGFR conform CKD-EPI), lipidograma și glicemia bazală. Anemia a fost clasificată conform criteriilor CTCAE, iar sindromul metabolic a fost diagnosticat conform ghidului Societății Europene de Cardiologie din 2019. Rata de filtrare glomerulară a fost evaluată utilizând clasificarea ghidului KDIGO 2020 pentru practica clinică privind evaluarea și managementul bolii cronice de rinichi.

b) Metoda instrumentală

Monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale și Holter ECG – MATA s-a realizat cu monitorul „ABPpro” (2021), măsurând tensiunea la fiecare 30 min ziua și la fiecare 60 min noaptea, iar pacienții au completat un jurnal al simptomelor. Parametrii obținuți includ valorile medii ale TA, variabilitatea TA și clasificarea profilului diurn (dipper, non-dipper, over-dipper, night-picker). Holter ECG 24h s-a realizat cu monitorul „ECGpro Holter” (2021), analizând frecvența cardiacă medie, episoadele de tahicardie, bradicardie, fibrilație atrială și variabilitatea frecvenței cardiace. De asemenea, s-au evaluat intervalele QT corectat după formula Fridericia (QTc) și PQ, precum și modificările ischemice ale segmentului ST-T.

Ecocardiografia transtoracică – folosind ecograful Vivid S5 (GE Healthcare), 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. Au fost analizați parametrii structurali ai atriilor și ventriculelor, masa miocardică și tipurile de remodelare ventriculară. Evaluarea funcției sistolice și diastolice a ventriculului stâng a inclus fracția de ejeție, vitezele fluxului mitral (E/A, e', TDE), indicele Tei al ventriculului drept și presiunea sistolică a arterei pulmonare, etc.

Testul cardiopulmonar de efort – a fost realizat folosind un cicloergometru și monitorizare ECG în 12 derivații (COSMED 2015, versiunea 1.6.7). CPET a fost efectuat în cadrul Laboratorului de Insuficiență Cardiacă a IMSP Institutului de Cardiologie. Protocolul a inclus patru faze: repaus, pedalare fără rezistență, efort progresiv (8-12 min, creștere între 5-25 W/min) și recuperare. S-au măsurat parametrii ventilatorii, metabolici și cardiovasculari. Faza inițială a avut o durată de 3 minute, timp în care s-au colectat parametrii de bază (ECG, frecvența cardiacă, saturația de oxigen, VO₂, 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 constat 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) = (VO2 de vârf – VO2 fără rezistență)/100, unde:

- VO2 fără rezistență (ml/min) = 150 + (6 x masa corp (kg));
- VO2 de vârf (ml/min) = (înălțimea (cm) – vârsta (ani)) x 20 (pentru bărbați);
- VO2 de vârf (ml/min) = (înălțimea (cm) – vârsta (ani)) x 14 (pentru femei)

Etapă 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. 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).

c) Metode statistice

Datele primare colectate au fost procesate automat, utilizând programe open-source, RStudio, versiunea 2024.09.1+394 și Python, versiunea 3.12.3. Analiza statistică a inclus testul Mann-Whitney-Wilcoxon pentru comparații între grupuri independente și perechi, iar corelațiile au fost evaluate prin coeficientul Spearman. Variabilele categoriale au fost analizate prin testul Chi-pătrat (inclusiv varianta Monte Carlo), cu corecții pentru tabele 2x2 și testul McNemar pentru comparații în dinamică. Pragul de semnificație a fost $\alpha = 0,05$. Studiul a utilizat regresia logistică pentru clasificarea pacienților cu risc de cardiotoxicitate în 6 luni de la tratament. Modelul a fost antrenat prin validare încrucișată stratificată, optimizat cu GridSearchCV ($C=0.001-1000$, penalizări L1/L2) și evaluat pe baza sensibilității. Performanța a fost măsurată prin matricea de confuzie și suprafața sub curba ROC. Importanța variabilelor a fost determinată prin metodele SHAP și permutarea caracteristicilor.

2. REZULTATE

2.1. Caracteristica generală a lotului de studiu

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).

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. Pacienți 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). 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 obezitate 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). Cea mai frecventă comorbiditate a fost hipertensiunea arterială, raportată la circa 50 de pacienți (39.3%).

Istoricul de bronhopneumopatie cronică obstructivă s-a înregistrat în 27 de cazuri (21.3%, ÎI 95%: 14, 28). Persoane care au fost diagnosticate anterior cu boală cronică renală de diferit grad au fost 19 (14.9%). Conform gradului de severitate al bolii renale cronice, 14 pacienți (11.0%, ÎI 95%: 5.6, 16) aveau insuficiență renală G1 și G2 potrivit criteriilor KDIGO, 2020. Un număr de 5 pacienți (3.9%, ÎI 95%: 0.55, 7.3) au fost diagnosticați cu insuficiență renală G3 (KDIGO). Nu au fost pacienți cu grade mai sever al bolii renale cronice sau alte comorbidități în stadii avansate/decompensate.

Cea mai frecventă formă a LNH fost forma indolentă, întâlnită la 78 de pacienți (61.4%, ÎI 95%: 53, 70), aceștia prezentând o evoluție lentă și mai puțin agresivă a bolii. În majoritatea cazurilor, 123 de pacienți (96.9%, ÎI 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 %, ÎI 95%: 62, 78), urmat de stadiul III cu 18 pacienți (14.2%, ÎI 95%: 8.1, 20), practic la egal cu cei din stadiul II identificat la 16 subiecți (12.6%, ÎI 95%: 6.8, 18), iar în stadiul I se aflau doar 4 pacienți (3.1%, ÎI 95%: 0.11, 6.2). După localizarea a focarului tumoral primar a predominat varianta cu localizarea în ganglionii limfatici periferici la 94 de pacienți (74.1%, ÎI 95%: 46, 98).

2.2. Impactul tratamentului antitumoral asupra dereglărilor de ritm și a tensiunii arteriale

Toți pacienții au fost investigați prin MATA 24h. Analiza rezultatelor monitorizării 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. Fenotipurile TA nu au înregistrat diferențe semnificative statistic, majoritatea pacienților au rămas în fenotipul non-dipper.

Monitorizarea prin Holter ECG 24h a arătat o creștere semnificativă statistic către 6 luni a FCC medii/24h. De asemenea, am atestat o scădere a indicatorilor de variabilitate a ritmului cardiac – deviația standard a intervalelor RR pe întreaga durată a înregistrării Holter (SDNN), media deviației standard a intervalelor RR pentru fiecare oră de înregistrare (SDNNi), deviația standard a mediilor intervalelor RR calculate pe perioade de 5 minute (SDANN). Mai accentuat pentru SDNN: 64.1 ms la 59.6 ms, test Mann-Whitney 1573.5, $p<0.001$.

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, am atestat:

- Intervalul PQ de-a lungul derulării studiului nu a atestat schimbări. Fiind analizat independent vizavi de tipul medicației administrat, am identificat 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.

Prin intermediul corelației Spearman (figura 2) am depistat că nu a existat influență a dozelor de doxorubicină asupra valorilor medii ale tensiunii arteriale timp de 24 de ore, cea mai strânsă corelație fiind cu numărul de extrasistole supraventriculare și ventriculare (coeficient de corelare Spearman 0.35 și 0.33). Corelații dintre doza de doxorubicină și intervalul QTc sau PQ nu au fost. Pentru extrasistolele supraventriculare s-a identificat că au fost semnificativ mai multe printre persoanele cu doza mare de ciclofosfamidă (2296.8 evenimente față de 917.5).

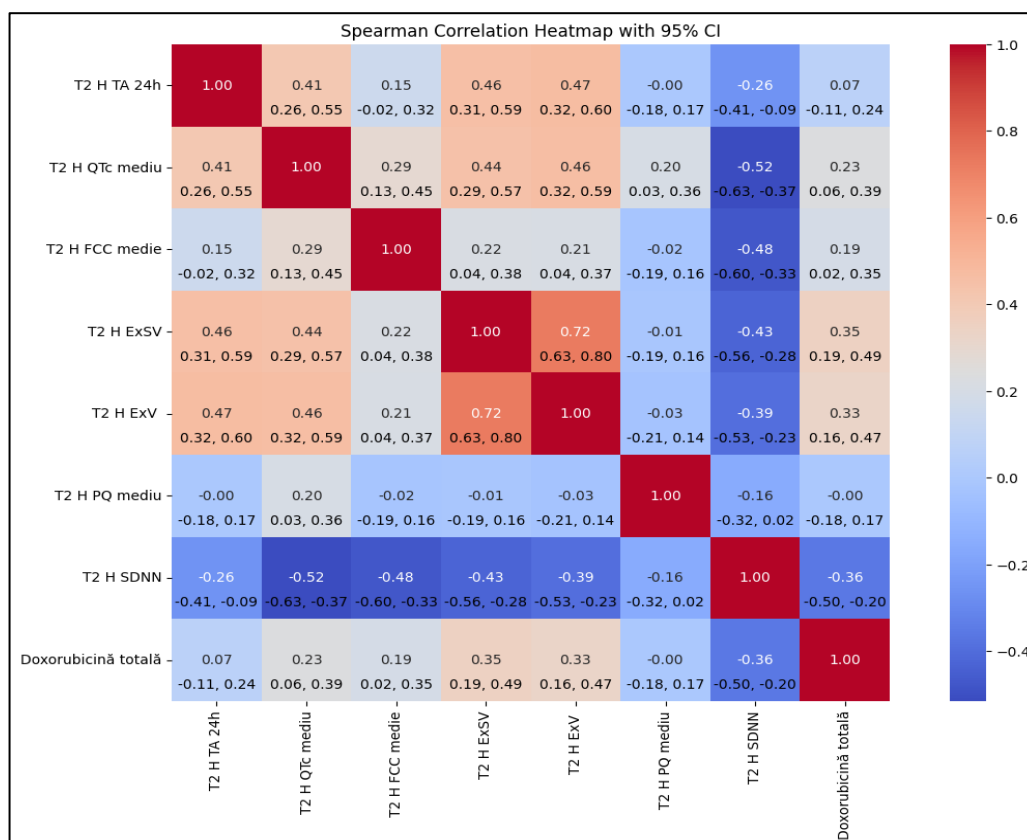


Figura 2. Corelațiile dintre doza de doxorubicină administrată și variabilele Holter ECG și MATA la a 6-a lună de tratament

2.3. Dinamica capacității cardiopulmonare și corelația cu funcția ventriculară stângă

În tabelul 1 este prezentată dinamica parametrilor de evaluare a schimbului de gaze metabolice, analiza fiind efectuată prin intermediul testului Mann-Whitney. Majoritatea parametrilor din această categorie au scăzut în dinamică semnificativ statistic. Cum a scăzut și VO_2 de vârf utilizat ca factor de prognostic pentru insuficiența cardiacă. Testul Mc Nemar a arătat ca la finalul studiului a crescut semnificativ numărul de pacienți cu un VO_2 de vârf < 14 ml/kg/min. Am atestat că 48 de pacienți care inițial nu posedau aceasta valoare a VO_2 de vârf au înregistrat-o la 6 luni de terapie.

Tabelul 1. Dinamica parametrilor schimbului de gaze metabolice la prima și a 3-a 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 ($p<0.001$)

Aplicând testul Mann-Whitney asupra dinamicii parametrilor de evaluare a performanței ventilatorii (tabelul 2) am atestat o creștere semnificativă a echivalentului ventilator al dioxidului de carbon, atât în ansamblu, cât și la pragul anaerob, până la vizita 3. Pentru a evalua semnificația

modificărilor înregistrate în proporția pacienților cu un echivalent ventilator al dioxidului de carbon ≥ 30 , s-a aplicat testul McNemar. Rezultatele au indicat că aproximativ 30 de pacienți au trecut de la valori normale la $VE/VCO_2 \geq 30$ după 6 luni, sugerând o deteriorare a eficienței ventilatorii (test McNemar 5.95, $p=0,0147$).

Tabelul 2. Dinamica parametrilor 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 sfârșit expir, mmHg	35.2 (4.4)	35.3 (5.4)	2469.5 (p=0.7188)

Ulterior s-a analizat dacă în dinamică s-a modificat semnificativ numărul pacienților cu un raport $VE/VCO_2 \geq 30$ sub acțiunea tratamentului aplicat antitumoral. Acest raport, care fiind peste valoarea 30, este considerat în literatură 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 un prognostic precar 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%, Î 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 pacienți (26,1%, Î 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.

Dintre parametrii cardiovascular menționăm că, consumul de O₂ în raport cu FCC a scăzut semnificativ statistic către vizita 3, test Mann-Whitney 917.5, $p<0.001$ (figura 3).

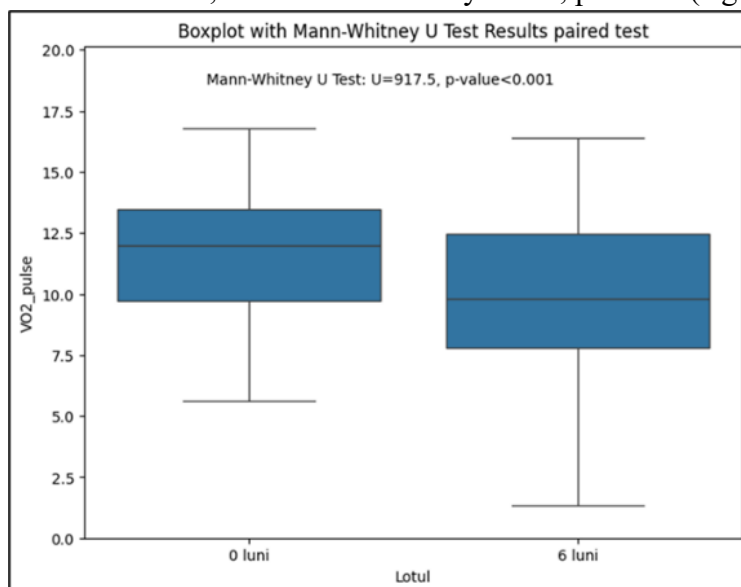


Figura 3. Dinamica consumului de O₂ raportat la frecvența contracțiilor cardiace

Analizând studiul relației dintre parametrii cardiopulmonari și evoluția funcției ventriculare stângi (figura 4), am atestat că parametrul VO₂ de vârf prezintă cea mai puternică asociere cu fracția de ejeție a ventriculului stâng (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. Efortul efectuat (WR) a avut o corelație pozitivă (0.24), însemnând că o capacitate de efort mai mare la momentul inițial este asociată cu o fracție de ejeecție mai bună la 6 luni. Ulterior, o rată de schimb respirator ≥ 1.10 a avut, de asemenea, o corelație pozitivă (0.23) cu FEVS.

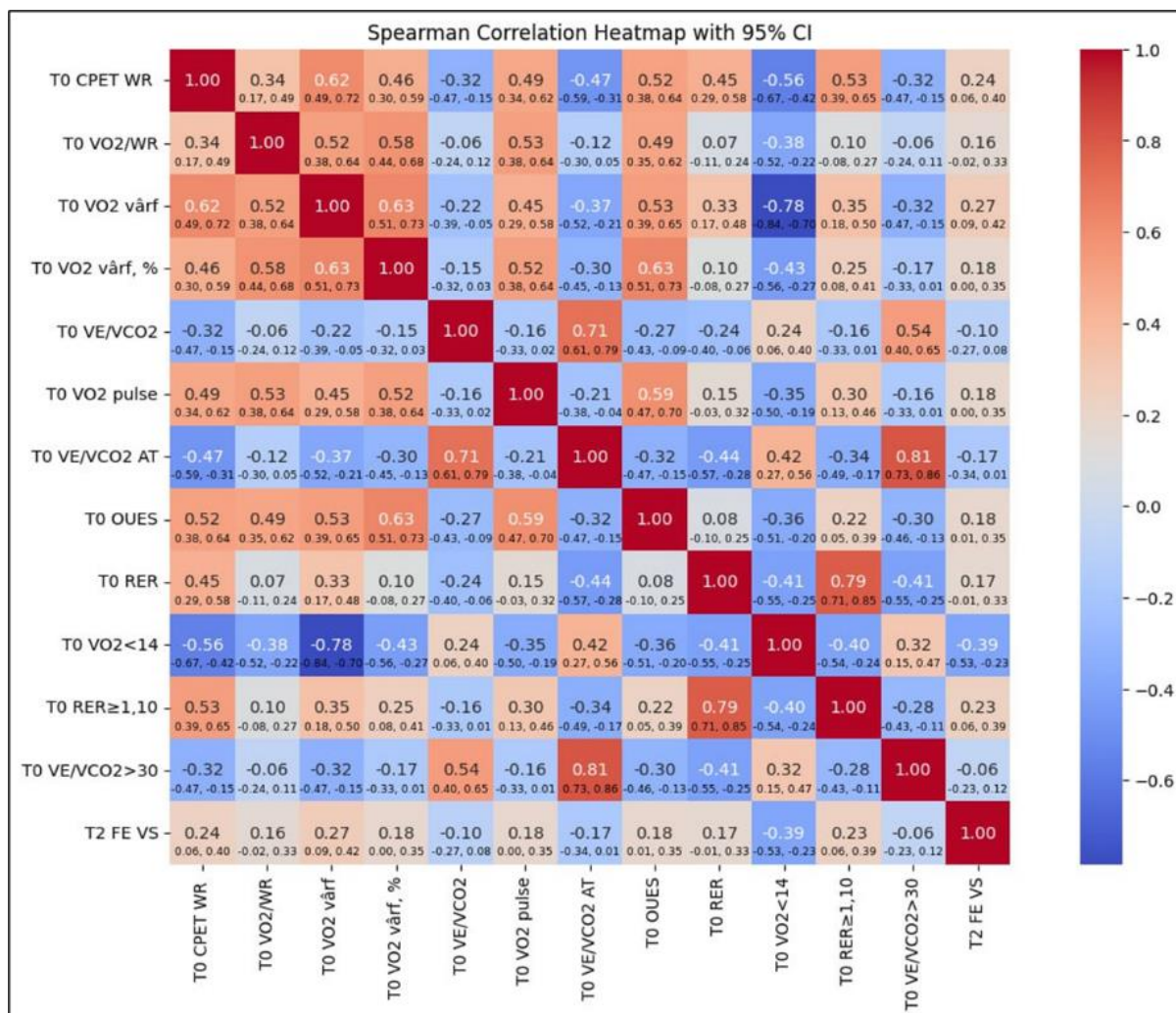


Figura 4. Corelațiile dintre parametrii cardiopulmonari inițiali și funcția ventriculului stâng la 6 luni de tratament

2.4. Disfuncția cardiacă legată de terapia antitumorală

La 6 luni de la debutul terapiei antitumorale, disfuncția cardiacă asociată terapiei antitumorale (CTRCD) a fost atestată la 18 pacienți (14.2%). Câte 8 subiecți prezentau disfuncție cardiacă forma asimptomatică moderată și ușoară, 2 pacienți prezentau forma simptomatică moderată. Pentru a răspunde la obiectivele formulate, lotul general a fost divizat în două grupuri: Lotul I – 18 pacienți (14.2%) cu CTRCD; Lotul II – 109 pacienți (85.8%) fără CTRCD. Principiile metodologice și de prelucrare statistică între cele două grupuri de subiecți, au inclus utilizarea testelor neparametrice adecvate pentru eșantioane mici, precum testul Mann-Whitney și metoda Monte Carlo, precum și raportarea intervalelor de încredere statistice. De asemenea, această analiză este justificată deoarece CTRCD are implicații clinice severe și necesită o investigație 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 în

următorul subcapitol). Analizând profilul clinic la pacienții din loturile de studiu am atestat că factorii de risc cardiovascular asociați cu CTRCD: indice de masă corp > 30 kg/m², prezența HTA, anamnesticul cardiac agravat. Dintre comorbidități, boala cronică renală a fost asociată cu dezvoltarea ulterioară a disfuncției cardiace induse de terapia antitumorală (tabelul 3).

Tabelul 3. 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 , n (%)	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		
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
Anamnestic agravat	7 (38.9)	16, 61	16 (14.7)	8.0, 21	6.1	0.022
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 G1/2	2 (11.1)	-3.4, 26	12 (11.0)	5.1, 17		
BCR G3	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

În ceea ce privește patologia LNH, nu s-au observat diferențe semnificative din punct de vedere statistic între cele două grupuri analizate. Astfel, în lotul I, majoritatea pacienților au avut formele agresive de limfoamelor non-Hodgkin, fiind 10 cazuri (55.6%, ÎI 95%: 33, 79), în timp ce în lotul II, predominau formele indolente, cu 70 de cazuri (64.2%, ÎI 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%, ÎI 95%: 33, 79) se aflau în stadiul IV, iar în lotul II, 79 de pacienți (72.5%, ÎI 95%: 64, 81) erau în același stadiu.

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%, ÎI 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%, ÎI 95%: 41, 60), test Monte Carlo 3.9, $p=0.4$. Numărul ciclurilor de chimioterapie efectuate a înregistrat diferențe semnificativ statistice, pentru lotul I în mediu au fost 6.3 cicluri (DS=1.0, ÎI 95%: 5.8, 6.8), iar pentru lotul II, în mediu au fost 5.7 cicluri (DS=1.2, ÎI 95%: 5.5, 6.0), test Mann-Whitney 1264, $p=0.043$. 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).

Toți pacienții grupelor de studiu au efectuat ecocardiografie, am identificat parametri structurali diferiți semnificativ statistic între grupe. S-au înregistrat diferențe semnificative statistic la pacienții ce au dezvoltat ulterior cardiotoxicitate referitor la parametrii dimensionali ai atrului stâng, descriși de către diametrul antero-posterior, volumul atrului stâng și volum atrului 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, 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 pulsant 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. Valoare 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, $p<0.001$.

Disfuncție diastolică la etapa inițială au prezentat 5 pacienți (27.8%, Î 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%, Î 95%: 5.1, 17), iar un pacient (0.9%, Î 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 presiunea de umplere inițială ventriculară stângă mai mare pentru pacienții din lotul I.

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%, Î 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%, Î 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 statistic importante între loturile de studiu. Toți acești parametri au prezentat diferențe statistic importante în direcția faptului micșorării acestor parametri pentru pacienții care ulterior 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, $p<0.001$.

Ulterior, au fost analizate datele testului de efort cardiopulmonar 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. Capacitatea de a atinge un coeficient respirator (RER) ≥ 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 ≥ 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, $p=0.026$. Astfel, pacienții din lotul II mai frecvent au fost capabili să atingă un efort maxim și pragul anaerob, față de bolnavii din lotul I. Dintre parametrii musculoscheletali atestăm o diferență semnificativă statistic între loturi vizavi de efortul efectuat.

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, $p=0.049$.

În categoria parametrilor metabolici, volumul de oxigen consumat și volumul de oxigen de vârf nu au înregistrat o diferență semnificativă între loturi. VO₂ 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 VO₂ 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 VO₂ de vârf < 14 ml/kg/min, în lotul II – 27 bolnavi (25.5%, IÎ 95%: 17, 34) din lotul II, test Monte Carlo 5.3, $p=0.027$ (figura 5).

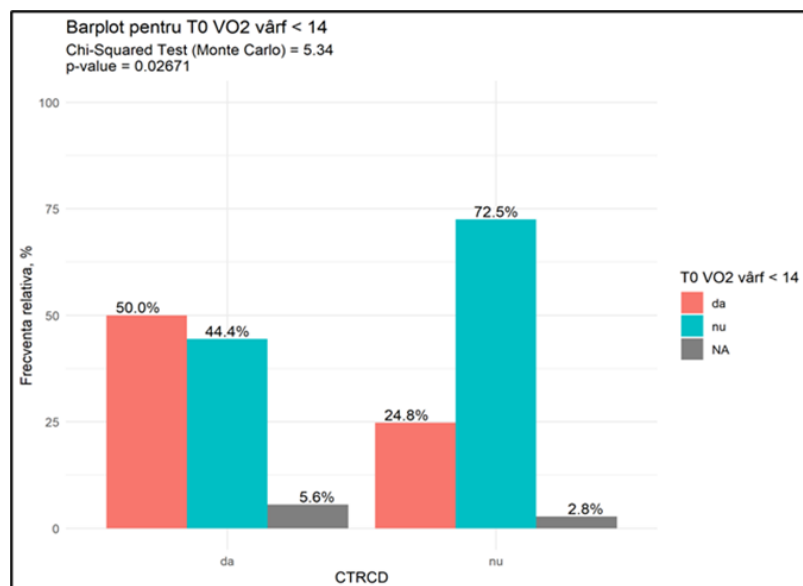


Figura 5. Distribuția pacienților cu VO₂ de vârf < 14 ml/kg/min în loturile analizate

Pentru identificarea predictorilor de CTRCD au fost luați în considerare factorii de risc cardiovascular, comorbiditățile (vârsta, IMC > 30 kg/m², HTA, diabet zaharat tip 2, boală renală cronică, dislipidemie, tabagism, risc SCORE, gradul riscului Charlson), parametrii serologici (hemoglobină, troponina I, NT-proBNP), parametri ecocardiografici și obținuți din Holter ECG, MATA 24h și CPET (VO₂ de vârf < 14 ml/kg/min, VO₂ la pragul anaerob, VO₂ pulse). De asemenea, s-au considerat particularitățile LNH și tratamentul antitumoral (stadiul bolii, doza totală de doxorubicină, administrarea de rituximab și regimurile terapeutice COP, R-COP, R-CHOP). 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.

Modelul de predicție, elaborat pe baza datelor complete a 120 de pacienți, a fost evaluat prin matricea de confuzie binară și a atins o acuratețe de 94.2%. A prezis corect CTRCD la 11 pacienți și a clasificat greșit 6 cazuri. În grupul pacienților care nu au dezvoltat CTRCD, 102 au fost identificați corect, iar un singur caz a fost clasificat eronat (figura 6).

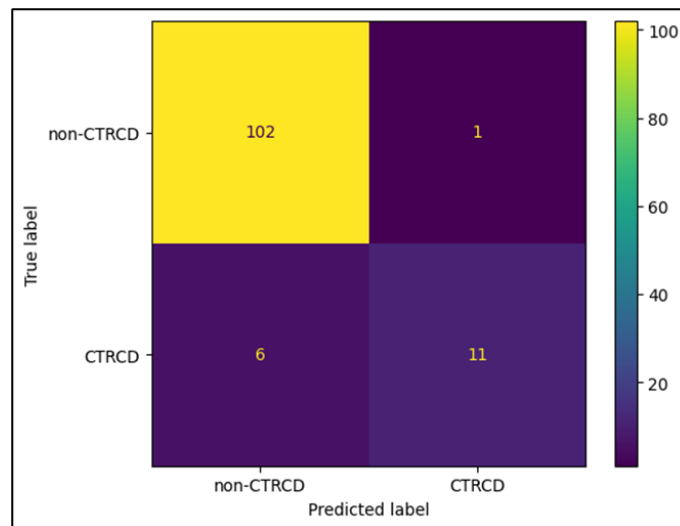


Figura 6. Evaluarea performanței modelului de predicție a CTRCD

Curba ROC prezentată în figura 7 este construită în baza relației dintre rata adevăratelor pozitive (axa Y) și rata falselor pozitive (axa X). 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 (figura 7).

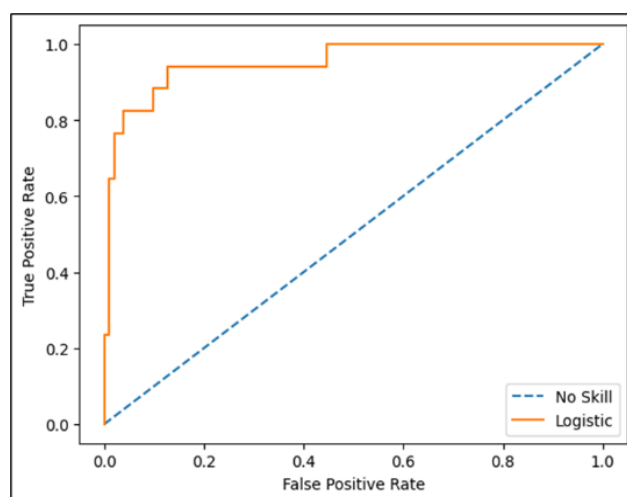


Figura 7. Evaluarea eficienței modelului de predicție a cardiotoxicității prin curba ROC

În urma analizei inițiale a curbei ROC pentru modelul de predicție a cardiotoxicității, am realizat o nouă evaluare bazată pe metricile de precizie și sensibilitate. Abordare respectivă 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 este 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 CTRCD 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 8).

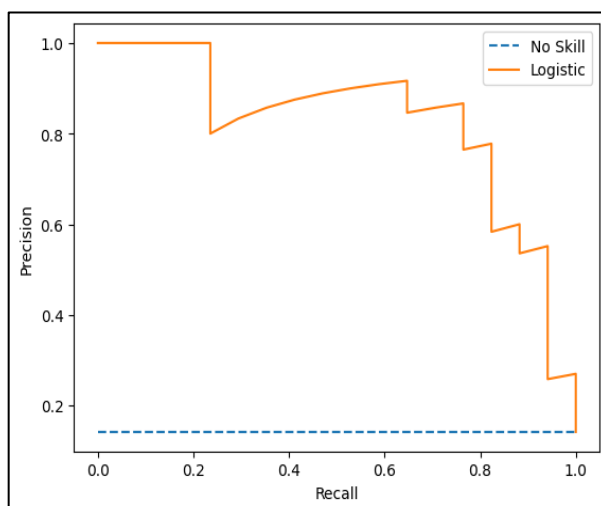


Figura 8. Evaluarea preciziei și sensibilității modelului de predicție a CTRCD

Modelul predictiv al cardiotoxicității a fost analizat utilizând curbele ROC și interpretat prin analiza explicațiilor aditive bazate pe valorile Shapley (analiza SHAP) expuse în figura 9, evidențiind contribuția fiecărei variabile la predicția CTRCD. Cele mai influente variabile au fost SDNNi și FCC medie (Holter ECG 24h), unde valori mai mari au fost asociate cu un risc crescut. Doza cumulativă de doxorubicină a avut un impact major, valori ridicate indicând un risc crescut de efecte adverse. Nivelurile inițiale de hemoglobină au influențat semnificativ predicția, valori mai mari fiind corelate cu un prognostic nefavorabil. Prelungirea intervalului QTc și valori crescute ale NT-proBNP au fost markeri importanți ai riscului de cardiotoxicitate. Vârsta înaintată a pacienților a contribuit semnificativ la creșterea riscului. Dintre parametrii ecocardiografici, raportul volumului atriului stâng/suprafața corporală și raportul E/e' au avut un efect moderat, valori crescute ale acestora fiind asociate cu un risc mai mare. Raportul E/A a avut un impact mai redus, dar valorile ridicate au indicat o posibilă disfuncție diastolică severă. Capacitatea de efort ($VO_2 < 14 \text{ ml/kg/min}$) a fost un predictor important al CTRCD, reflectând limitările funcționale. De asemenea, un $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ a avut un impact semnificativ, evidențiind rolul factorilor metabolici în sănătatea cardiovasculară.

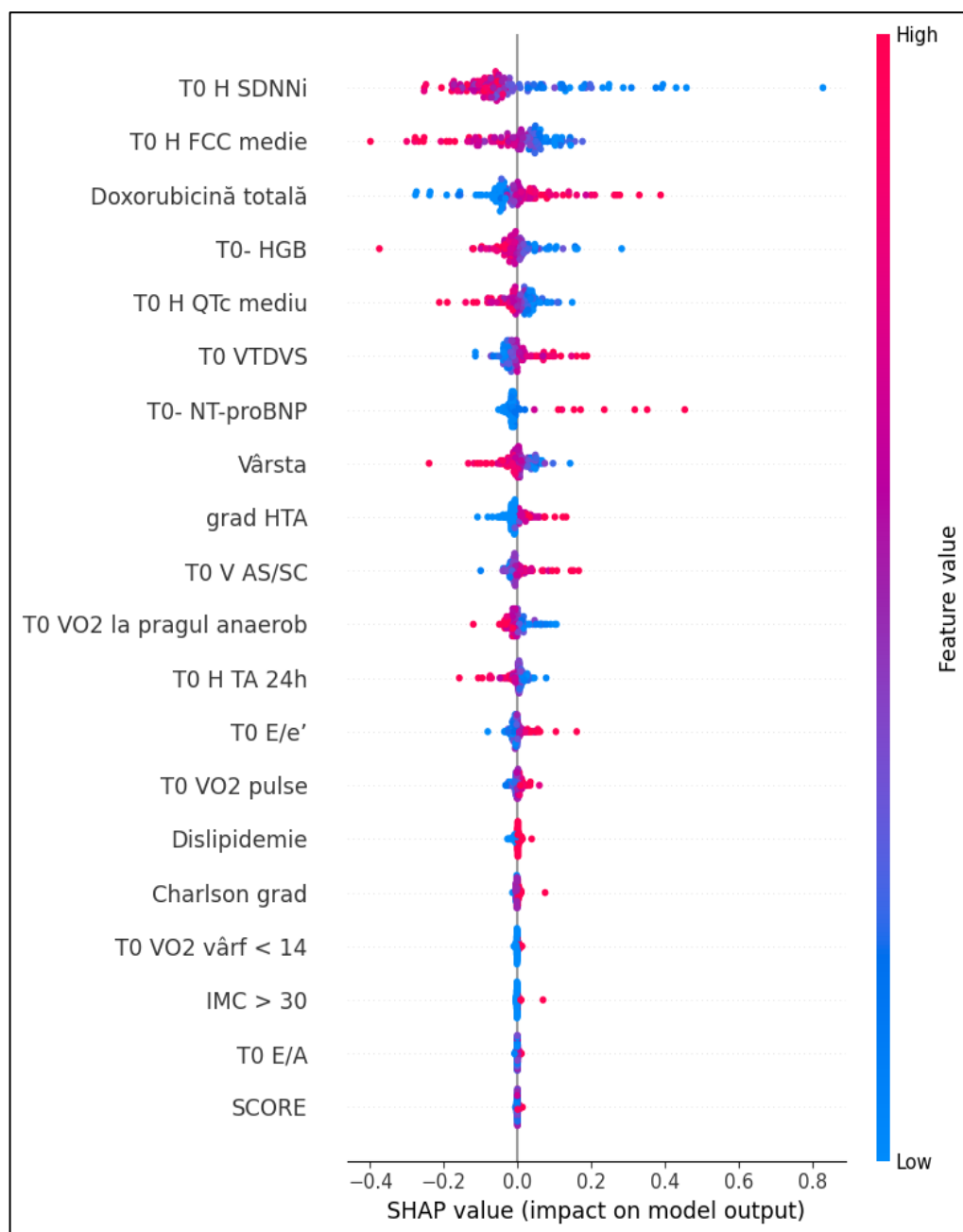


Figura 9. Contribuția variabilelor clinice în modelul de predicție a CTRCD

Pentru a elucida impactul fiecărei variabile din modelul dat de prezicere am utilizat metoda de importanță după permutare (figura 10). 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 cardiotoxicității. Variabilele cu importanță relativ similară au fost valoarea medie a frecvenței cardiace timp de 24 de 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.

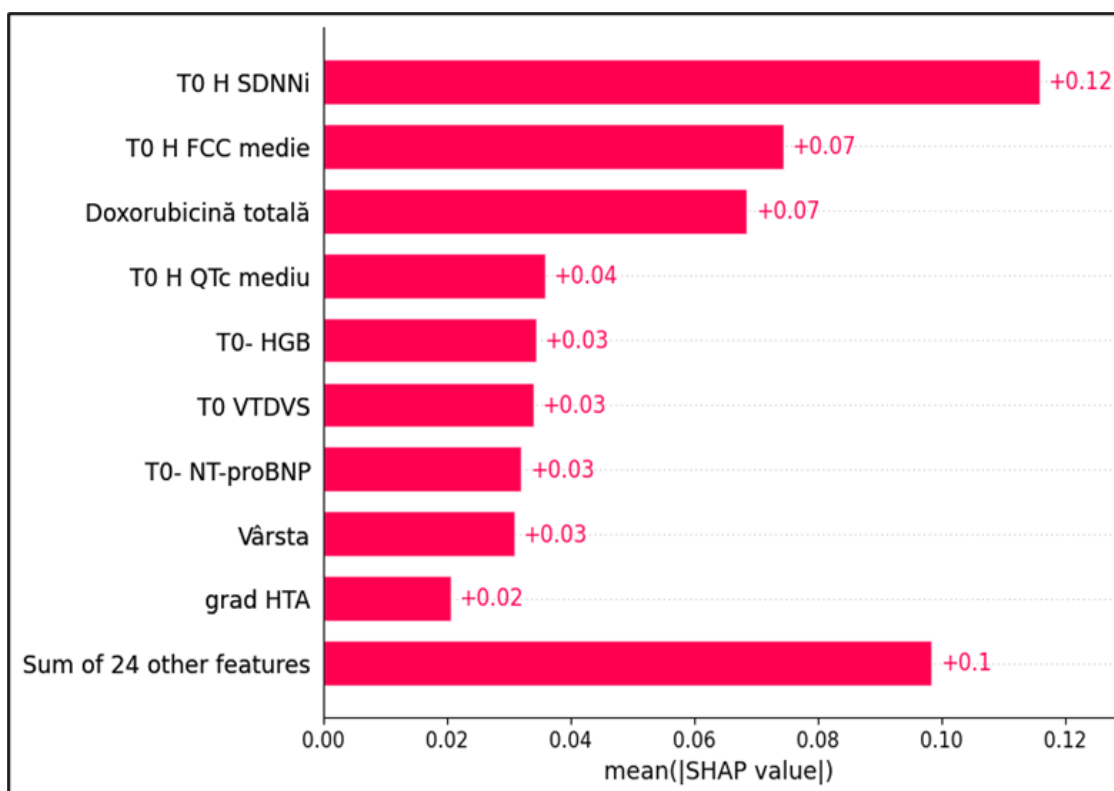


Figura 10. **Relevanța variabilelor în modelul de predicție a CTRCD, valori medii SHAP**

De asemenea, a fost analizată și importanța fiecărei variabile incluse în model în funcție de scăderea scorului de acuratețe al modelului, atunci când valoarea acelei variabile este randomizată sau permutată. 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 CAPITOLELOR

Tratamentul antitumoral pentru LNH poate induce efecte adverse cardiovasculare semnificative, afectând prognosticul pacienților. Identificarea precoce a pacienților cu risc, monitorizarea atentă și strategiile preventive sunt esențiale. În studiul efectuat, factorii de risc pentru cardiotoxicitate la 6 luni au fost hipertensiunea arterială, istoricul ereditar agravat, dislipidemia, sindromul metabolic și $\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$. Aceste rezultate sunt susținute de literatura de specialitate, inclusiv un studiu din 2021 care a corelat hipertensiunea, obezitatea și diabetul cu cardiotoxicitatea [15]. Totuși, diabetul nu a avut aceeași asociere în lucrarea de față. Vârsta nu a fost un factor de risc semnificativ, dar dislipidemia a fost corelată cu cardiotoxicitatea, independent de nivelul trigliceridelor și HDL-colesterolului. Scorul SCORE nu a evidențiat diferențe semnificative. Dintre comorbidități, boala cronică renală s-a asociat cu un risc crescut de apariție a CTRCD.

În ceea ce privește biomarkerii serologici, NT-proBNP a prezentat o corelare cu cardiotoxicitatea, spre deosebire de troponina I. Doza de doxorubicină a avut un impact semnificativ asupra cardiotoxicității, dozele $\geq 400 \text{ mg/m}^2$ fiind asociate cu un risc crescut de disfuncție cardiacă. Studiile confirmă natura dependentă de doză a cardiotoxicității, evidențiind o incidență mai mare a insuficienței cardiace la doze cumulative ridicate [16].

Analiza parametrilor ecocardiografiei inițiali a evidențiat o asociere între cardiotoxicitate și valori scăzute ale s' lateral, precum și un raport E/Vp crescut, ceea ce sugerează disfuncție subclinică timpurie. Funcția diastolică a ventriculului stâng a relevat că valorile E/A și E/e' au fost corelate cu apariția CTRCD, deși datele din literatură sunt contradictorii [17]. Studiile recente indică un risc mai mare de disfuncție sistolică la pacienții cu E/e' inițial crescut ($>12,1$), iar unele lucrări au asociat un raport E/e' >14 cu o scădere semnificativă a fracției de ejeție [18].

Studiile privind evaluarea Holter ECG 24h au evidențiat o variabilitate a ritmului cardiac semnificativ mai redusă la pacienții care ulterior au dezvoltat cardiotoxicitate, în timp ce alți parametri, precum FCC medie, PQ sau QTc, nu au prezentat corelații relevante. Aceste date susțin includerea monitorizării Holter ECG ca strategie de evaluare a riscului cardiac în tratamentele cardiotoxice. În ceea ce privește hipertensiunea arterială, majoritatea pacienților au avut HTA grad II, fără modificări semnificative ale gradelor de hipertensiune în cele 6 luni de tratament. Deși tensiunea arterială diurnă și nocturnă, medie pentru 24h, a crescut semnificativ, fenotipul predominant a fost non-dipper. Monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale a evidențiat tendința de creștere a acesteia în timpul chimioterapiei, dar fără impact semnificativ al doxorubicinei sau ciclofosfamidei asupra valorilor tensionale. Studiile confirmă că, spre deosebire de alți agenți chimioterapici (ex. inhibitorii VEGF), doxorubicina și ciclofosfamida nu sunt direct asociate cu hipertensiunea, deși pot determina alte forme de cardiotoxicitate [19].

Am evaluat capacitatea funcțională cardiopulmonară la pacienții cu limfoame non-Hodgkin pe parcursul tratamentului, constatând o scădere semnificativă a VO_2 de vârf, indicând deteriorarea funcției cardiorespiratorii și un risc crescut de insuficiență cardiacă. Totodată, CPET a evidențiat o dinamică negativă a VO_2 pulse reflectând un declin al eficienței cardiovasculare. Studiile confirmă corelația dintre scăderea VO_2 de vârf și cardiotoxicitatea indusă de chimioterapie, iar intervențiile fizice pot ameliora acest declin. Scăderea în VO_2 de vârf este corelată cu progresia chimioterapiei și cu apariția cardiotoxicității ulterioare [20]. 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 disfuncție cardiacă indusă de tratamentul antitumoral [21]. Performanța ventilatorie a înregistrat o creștere semnificativă a raportului VE/VCO_2 , cu un număr mai mare de pacienți depășind pragul de 30, ceea ce sugerează afectare cardiopulmonară progresivă. Acest parametru este asociat cu un prognostic rezervat în contextul chimioterapiei [22].

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 [23]. 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 [24]. Un model similar, a evidențiat eficiența utilizării ECG-urilor de bază pentru predicția riscului de CTRCD la pacienții tratați cu antracicline [25]. Astfel, metodele non-invasive devin instrumente promițătoare în practica clinică. În cancerul de sân HER2-positiv, 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 [26]. 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 VO₂ 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', VO₂ la pragul anaerob și consumul de O₂ 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 patologiei 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.

BIBLIOGRAFIA SELECTIVĂ

1. Baldassarre LA, Ganatra S, Lopez-Mattei J, Yang EH, Zaha VG, 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, 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, <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. 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, Birmipa D, Benas D, Trivilou P, Fambri A, et al. 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, 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. Qiu S, Zhou T, Qiu B, Zhang Y, Zhou Y, et al. Risk Factors for Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. Vol. 8, *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021. Vol.8. Disponibil online la: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.736854>.
16. Jones IC, Dass CR. Doxorubicin-induced cardiotoxicity: causative factors and possible interventions. *J Pharm Pharmacol*. 2022;74(12):1677-1688.
17. Rashid H, Rashid A, Mattoo A, Guru FR, Mehvish S, et al. Left ventricular diastolic function and cardiotoxic chemotherapy. *Egyptian Heart Journal*. 2024;76(1).

18. Upshaw JN, Finkelman B, Hubbard RA, Smith AM, Narayan HK, et al. Comprehensive Assessment of Changes in Left Ventricular Diastolic Function With Contemporary Breast Cancer Therapy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(1).
19. Costanzo V, Ratre YK, Andretta E, Acharya R, Bhaskar LVKS, et al. A Comprehensive Review of Cancer Drug–Induced Cardiotoxicity in Blood Cancer Patients: Current Perspectives and Therapeutic Strategies. *Curr Treat Options Oncol*. 2024;25(4).
20. Ansund J, Mijwel S, Bolam KA, Altena R, Wengström Y, 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).
21. 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). Disponibil online la: <https://doi.org/10.1182/blood.V120.21.4152.4152>.
22. López-Sendón J, Álvarez-Ortega C, Zamora Auñón P, Buño Soto A, Lyon AR, et al. Classification, prevalence, and outcomes of anticancer therapy-induced cardiotoxicity: The CARDIOTOX registry. *Eur Heart J*. 2020;41(18).
23. Oikonomou EK, Sangha V, Dhingra LS, Aminorroaya A, Coppi A, 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.
24. Yagi R, Goto S, Himeno Y, Katsumata Y, Hashimoto M, et al. Artificial intelligence-enabled prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity from baseline electrocardiograms. *Nat Commun*. 2024;15(1).
25. Otchere P, Adekoya O, Governor SB, Vuppuluri N, Prabhakar A, et al. Development of cardiac risk prediction model in patients with HER-2 positive breast cancer on trastuzumab therapy. *Cardio-Oncology*. 2023;9(1).
26. 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.

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*. 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. **Bursacovschi 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. **Bursacovschi 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. **Bursacovschi 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., **Bursacovschi D.**, Dogot M., Draganiuk A., Mucovozov V., Jucovschi 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. **Bursacovschi 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. **Bursacovschi 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. **Bursacovschi 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. **Bursacovschi 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. 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>.
 20. **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:**
 21. **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.
 22. **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.
 23. **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.
 24. **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:**
 25. **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.
 26. **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.
 27. **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**

28. 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**

29. **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.
30. **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 Декабря 2022.
31. **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, 7-9 iunie 2023.
32. **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, 7-9 iunie 2023.
33. **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**

34. **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, 19-21 Octombrie 2022.
35. 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, 17-18 Mai 2024.
36. **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, 20 Octombrie 2022.

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

- ✓ **Internaționale**

37. **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 May 2023.
38. **Bursacovschi D.**, Revenco V., Robu M. Exercise capacity dynamics in non-hodgkin

- lymphoma patients. *ESC Heart Failure Congress*. Lisbon, Portugal, 11-14 May 2024.
39. **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 May 2024.
 40. **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 May 2024.
 41. **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*, 8-10 May 2025.

✓ **Naționale**

42. **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, 20-22 Octombrie 2021.
- **Medalii obținute la expoziție sau salon în țară/străinătate:**
 43. 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.