

CZU: 616.12-008.46-02:616.006.441-085.277.3.065

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.1-81.06>

DISFUNCTIA CARDIACĂ INDUSĂ DE TRATAMENTUL ANTITUMORAL ÎN LIMFOAMELE NON-HODGKIN: INFLUENȚA COMORBIDITĂȚILOR ȘI A FACTORILOR DE RISC CARDIOVASCULAR

¹Daniela BURSACOVSCI, medic cardiolog,²Valeriu REVENCO, dr. hab. șt. med., prof. universitar,²Maria ROBU, dr. șt. med., conf. universitar,^{2,3}Oleg ARNAUT, dr. hab. șt. med., conf. universitar¹IMSP Institutul de Cardiologie²Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”³IMSP Institutul Oncologic, Registrul Național de Cancere-mail: daniela.bursacovschi@gmail.com

Rezumat.

Introducere: Limfoamele non-Hodgkin (LNH) sunt tumori maligne frecvente, cu o evoluție variabilă, iar tratamentele actuale pot crește riscul de complicații cardiovasculare, inclusiv disfuncție cardiacă indusă de tratamentul antitumoral (CTRCD). Supraviețuitorii LNH au un risc de deces cardiovascular de 5.35 ori mai mare decât populația generală. Deși stratificarea riscului cardiovascular este recomandată înainte de tratament, impactul factorilor de risc și a comorbidităților pentru apariția CTRCD rămâne insuficient studiată.

Scopul studiului: evaluarea factorilor de risc cardiovascular și comorbidităților asociate cu disfuncția cardiacă indusă de tratamentul antitumoral la pacienții cu limfoame non-Hodgkin, pentru identificarea potențialilor predictori.

Materiale și metode: Am realizat un studiu prospectiv analitic de cohortă pe 127 de pacienți cu limfoame non-Hodgkin, selectați aleatoriu din secțiile de hematologie ale Institutului Oncologic din Chișinău (2022-2024). Cercetarea a fost aprobată de Comitetul de Etică al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și a inclus pacienți cu vârsta >18 ani, diagnosticați cu LNH, care și-au dat acordul informat pentru participarea în studiu. Criteriile de excludere au vizat pacienții cu afecțiuni oncologice anterioare, boli cardiovasculare preexistente și insuficiență cardiacă avansată. Studiul a fost realizat în două etape: înainte și la 6 luni de la inițierea tratamentului, cu evaluarea factorilor de risc cardiovascular, comorbidităților și scorului Charlson. Disfuncția cardiacă indusă de tratamentul antitumoral a fost stabilită în baza recomandărilor ghidului pe cardio-oncologie a Societății Europene de Cardiologie din 2022.

Rezultate: Dintre factorii de risc cardiovascular asociați cu dezvoltarea CTRCD am atestat că un IMC > 30 kg/m² au avut o incidență semnificativ mai mare pentru pacienții care ulterior au dezvoltat CTRCD, 44.4% în lotul cu CTRCD față de 21.1% în lotul fără CTRCD (p=0.043). Pacienții cu HTA grad II și III au avut o prevalență mai mare în lotul cu CTRCD (66.6%) față de lotul fără CTRCD (p<0.001). Dislipidemia a fost semnificativ mai frecventă la pacienții cu CTRCD: 94.4% în lotul cu CTRCD vs. 61.5% în lotul fără CTRCD (p=0.006). Pacienții cu CTRCD au avut valori mediane semnificativ mai mari a colesterol total: 5.9 mmol/l vs. 4.8 mmol/l (p=0.008) și a LDL-colesterolului: 2.8 mmol/l vs. 2.2 mmol/l (p=0.013). Prezența sindromului metabolic a fost semnificativ mai mare în lotul cu CTRCD: 38.9% vs. 10.1% în lotul fără CTRCD (p=0.005). BCR grad III K/DOQI a fost prezentă la 16.7% dintre pacienții cu CTRCD, comparativ cu 1.8% în lotul fără CTRCD (p=0.027). Vârsta, sexul, circumferința abdominală, trigliceridele, HDL-colesterolul nu au prezentat diferențe statistice semnificative între cele două loturi.

Concluzie: Factorii de risc cardiovascular precum obezitatea, hipertensiunea arterială, dislipidemia și sindromul metabolic au fost determinanți pentru apariția cardiotoxicității. Insuficiența renală indiferent de severitate la fel crește riscul dezvoltării acesteia. Tratamentul antitumoral asociat cu CTRCD a implicat administrarea de doxorubicină, doza crescută a acesteia (510 mg/m²) și numărul crescut de cicluri chimioterapice.

Cuvinte-cheie: cardiotoxicitate, disfuncție cardiacă indusă de tratamentul antitumoral, limfoame non-Hodgkin.

Summary. Cardiac Dysfunction in Non-Hodgkin Lymphomas: The Influence of Comorbidities and Cardiovascular Risk Factors.

Introduction: Non-Hodgkin lymphomas (NHL) are common malignant tumors with variable progression, and current treatments can increase the risk of cardiovascular complications, including chemotherapy-induced cardiac dysfunction (CTRCD). NHL survivors have a cardiovascular death risk 5.35 times higher than the general population. Although cardiovascular risk stratification is recommended before treatment, the impact of risk factors and comorbidities in the absence of major cardiovascular diseases remains insufficiently studied.

Aim of the study: To assess the cardiovascular risk factors and comorbidities associated with chemotherapy-induced cardiac dysfunction in patients with non-Hodgkin lymphoma, to identify predictors of cardiotoxicity.

Materials and methods: We conducted a prospective analytical cohort study on 127 patients with non-Hodgkin lymphoma, randomly selected from the hematology departments of the Oncology Institute in Chișinău (2022–2024). The research was approved by the Ethics Committee of the “Nicolae Testemițanu” State University of Medicine and Pharmacy. Eligible patients were over 18 years old, diagnosed with NHL, and provided written informed consent. Exclusion criteria included patients with a history of other oncological diseases, pre-existing cardiovascular conditions, and advanced heart failure. The study was conducted in two stages: before and 6 months after the initiation of antitumor therapy, evaluating cardiovascular risk factors, comorbidities, and the Charlson score. Chemotherapy-induced cardiac dysfunction was defined according to the 2022 European Society of Cardiology cardio-oncology guidelines.

Results: Among the cardiovascular risk factors and comorbidities associated with CTRCD development, we found that an BMI > 30 kg/m² was significantly more common in the CTRCD group (44.4%) compared to the non-CTRCD group (21.1%) ($p=0.043$). Patients with grade II and III hypertension had a higher prevalence in the CTRCD group (66.6%) compared to the non-CTRCD group ($p<0.001$). Dyslipidemia was significantly more frequent in patients with CTRCD: 94.4% in the CTRCD group vs. 61.5% in the non-CTRCD group ($p=0.006$). Patients with CTRCD had significantly higher median values of total cholesterol (5.9 mmol/l vs. 4.8 mmol/l, $p=0.008$) and LDL cholesterol (2.8 mmol/l vs. 2.2 mmol/l, $p=0.013$). The presence of metabolic syndrome was significantly higher in the CTRCD group: 38.9% vs. 10.1% in the non-CTRCD group ($p=0.005$). Stage III chronic kidney disease (K/DOQI) was present in 16.7% of patients with CTRCD, compared to 1.8% in the non-CTRCD group ($p=0.027$). Age, sex, abdominal circumference, triglycerides, and HDL cholesterol did not show significant statistical differences between the two groups.

Conclusion: Cardiovascular risk factors such as obesity, hypertension, dyslipidemia, and metabolic syndrome were determinants of chemotherapy-induced cardiotoxicity. Renal insufficiency, regardless of severity, also increases the risk of developing cardiotoxicity. Antitumor therapy associated with CTRCD included the administration of doxorubicin, with higher doses (510 mg/m²) and an increased number of chemotherapy cycles.

Keywords: cardiotoxicity, chemotherapy-induced cardiac dysfunction, non-Hodgkin lymphoma.

Резюме. Сердечная дисфункция при неходжкинских лимфомах: влияние сопутствующих заболеваний и факторов сердечно-сосудистого риска.

Введение: Неходжкинские лимфомы (НХЛ) — это распространенные злокачественные опухоли с переменной динамикой, и современные методы лечения могут увеличить риск сердечно-сосудистых осложнений, включая химиотерапевтически индуцированную сердечную дисфункцию (CTRCD). У выживших после НХЛ риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в 5,35 раза выше, чем у общей популяции. Несмотря на то, что рекомендована стратификация риска сердечно-сосудистых заболеваний до начала лечения, влияние факторов риска и сопутствующих заболеваний при отсутствии тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний остается недостаточно исследованным.

Цель исследования: Оценить факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и сопутствующие заболевания, связанные с химиотерапевтически индуцированной сердечной дисфункцией у пациентов с неходжкинскими лимфомами, для выявления предсказателей кардиотоксичности.

Материалы и методы: Мы провели проспективное аналитическое когортное исследование с участием 127 пациентов с неходжкинскими лимфомами, случайным образом отобранных из гематологических отделений Онкологического института в Кишиневе (2022–2024). Исследование было одобрено Этическим комитетом Государственного университета медицины и фармацевтики «Николае Тестемицану». Пациенты старше 18 лет, диагностированные с НХЛ, которые дали письменное информированное согласие, были включены в исследование. Критерии исключения включали пациентов с историей других онкологических заболеваний, предшествующим сердечно-сосудистым заболеваниям и тяжелой сердечной недостаточностью. Исследование проводилось в два этапа: до и через 6 месяцев после начала лечения, с оценкой факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, сопутствующих заболеваний и индекса Чарлсона. Химиотерапевтически индуцированная сердечная дисфункция была определена в соответствии с рекомендациями руководства по кардио-онкологии Европейского общества кардиологов 2022 года.

Результаты: Среди факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и сопутствующих заболеваний, ассоциированных с развитием CTRCD, было установлено, что индекс массы тела (ИМТ) > 30 кг/м² имеет значительно более высокую частоту для CTRCD — 44,4% в группе с CTRCD против 21,1% в группе без CTRCD ($p=0,043$). Пациенты с гипертонией II и III степени имели более высокую преобладание в группе с CTRCD (66,6%) по сравнению с группой без CTRCD ($p<0,001$). Дислипидемия была значительно чаще встречаема у пациентов с CTRCD: 94,4% в группе с CTRCD против 61,5% в группе без CTRCD ($p=0,006$). Пациенты с CTRCD имели значительно более высокие медианные значения общего холестерина (5,9 ммоль/л против 4,8 ммоль/л, $p=0,008$) и холестерина ЛПНП (2,8 ммоль/л против 2,2 ммоль/л, $p=0,013$). Присутствие метаболического синдрома было значительно выше в группе с CTRCD: 38,9% против 10,1% в группе без CTRCD ($p=0,005$). Хроническая болезнь почек III стадии (K/DOQI) была зарегистрирована у 16,7% пациентов с CTRCD, по сравнению с 1,8% в группе без

CTRCД ($p=0,027$). Взраст, пол, окружность талии, триглицериды и холестерин ЛПВП не показали статистически значимых различий между двумя группами.

Выводы: Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, такие как ожирение, гипертония, дислипидемия и метаболический синдром, были определяющими для развития химиотерапевтически индуцированной кардиотоксичности. Почечная недостаточность, независимо от степени тяжести, также увеличивает риск развития кардиотоксичности. Лечение НХЛ, связанное с CTRCD, включало применение доксорубина, с высокими дозами (510 мг/м^2) и увеличенным числом циклов химиотерапии.

Ключевые слова: кардиотоксичность, химиотерапевтически индуцированная сердечная дисфункция, неходжкинские лимфомы.

Introducere.

Limfoamele non-Hodgkin (LNH) 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 [1]. Limfoamele non-Hodgkin sunt unele dintre cele mai frecvente maladii hematologice maligne și constituie 3.1 – 4.3% din structura tuturor tumorilor maligne [2]. În Republica Moldova, diagnosticul de LNH, la majoritatea pacienților (87%), este stabilit în stadii avansate ale bolii [3]. 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. În prezent, opțiunile terapeutice ale LNH implică combinații complexe de imunoterapie, chimioterapice, radioterapie. Ca urmare a tratamentului, numeroși supraviețuitori de cancer prezintă un risc crescut de a dezvolta complicații cardiovasculare [4]. 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 mecanismul de acțiune al medicației specifice utilizate, doza inițială și cumulativă, modul de administrare, existența factorilor de risc cardiovascular, predispoziția genetică și vârsta pacienților [5].

Evenimentele adverse cardiovasculare legate de terapia LNH includ, în general, disfuncția cardiacă legată de terapia antitumorală (CTRCД), 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 [6]. Definiția entităților expuse mai sus este stipulată în ghidul menționat al Societății Europene de Cardiologie din 2022 [7]. Conform unei meta-analize realizate de către Boyne și coautorii, atât supraviețuitorii pe termen lung ai limfoamelor non-Hodgkin suferă de un risc crescut

de deces din cauza bolilor cardiovasculare (5.35 ori mai mare) comparativ cu populația generală [8].

Stratificarea riscului de toxicitate cardiovasculară este utilă la toți pacienții oncologici până la inițierea terapiei oncologice, deși a fost publicat nou ghid pe cardio-oncologie în 2022 de către Societatea Europeană de Cardiologie, majoritatea recomandărilor au nivel de evidență „C” și doar 5 recomandări au nivel de evidență „A”. Cu atât mai mult nu sunt deplinite studiile care au cercetat rolul factorilor de risc cardiovascular și al comorbidităților în cadrul unei populații fără careva istoric de boli cardiovasculare majore. 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 [9]. Există dovezi care sugerează o posibilă asociere între factorii de risc cardiovascular preexistenți, comorbiditățile pacientului și incidența disfuncției cardiace induse de tratamentul antitumoral induse de tratamentele antitumorale, însă mecanismele implicate și magnitudinea acestui impact rămân insuficient elucidate.

Scopul lucrării a fost de a evalua factorii de risc cardiovascular și comorbiditățile asociate cu disfuncția cardiacă indusă de tratamentul antitumoral la 6 luni de la inițierea terapiei antitumorale la pacienții diagnosticați cu limfoame non-Hodgkin, în vederea identificării potențialilor predictorii ai cardiotoxicității.

Materiale și metode.

Am desfășurat un studiu analitic prospectiv analitic de cohortă care a inclus un grup de 127 de pacienți diagnosticați cu limfoame non-Hodgkin, selectați aleatoriu din secțiile de hematologie ale Institutului Oncologic din Chișinău, Republica Moldova, în perioada 2022-2024. Protocolul de cercetare a fost aprobat de Comitetul de Etică al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (aprobat prin decizia nr. 7/28 decembrie 2021). Pacienții eligibili aveau vârsta de peste 18 ani, erau diagnosticați cu LMH și și-au exprimat acordul informat în scris. Criteriile de excludere au vizat

pacienții cu un istoric de alte afecțiuni oncologice, tratamente oncologice anterioare (chimioterapie, imunoterapie sau radioterapie), boli cardiovasculare preexistente (infarct miocardic, sindroame ischemice cronice, diverse tipuri de cardiomiopatii, afecțiuni miocardice de origine inflamatorie sau infiltrativă), precum și patologii valvulare moderate sau severe (stenoze sau regurgități valvulare). De asemenea, pacienții cu insuficiență cardiacă avansată, clasificată după clasa funcțională III-IV conform New York Heart Association (NYHA), nu au fost incluși în studiu. Pacienții care corespundeau criteriilor de includere și excludere au fost ulterior invitați pentru a fi investigați complex în cadrul Institutului de Cardiologie.

Cercetarea a fost efectuată în câteva etape cu respectarea pașilor de lucru sistematizați grafic în designul studiului. Pacienții au fost evaluați în cadrul a 2 vizite. Prima vizită a fost cea de până la inițierea tratamentului antitumoral și vizita a 2-a la 6 luni de la inițierea tratamentului. La toate etapele pacienții au fost investigați prin ecocardiografie și au fost evaluați markerii cardiaci – troponina I cantitativă și nivelul NT-proBNP-ului. De asemenea, inițial până la inițierea tratamentului antitumoral la lotul general de pacienți au fost evaluați factorii de risc cardiovascular, comorbiditățile non-cardiovasculare cât și indexul comorbidităților după Charlson. În baza punctajului acumulat în cadrul scorului Charlson 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).

Prelucrarea statistică.

Datele au fost procesate folosind RStudio (versiunea 2024.09.1+394) și Python (versiunea 3.12.3) pentru a asigura reproductibilitatea rezultatelor. Pentru variabilele numerice, s-au calculat media și abaterea standard, iar comparațiile între grupuri s-au realizat prin testul Mann-Whitney-Wilcoxon. Diferențele dintre grupuri au fost ilustrate prin diagrame box plot. Variabilele categoricale au fost exprimate ca frecvențe absolute și relative, cu intervale de încredere de 95%. Testul McNemar a fost utilizat pentru analiza acestora, iar rezultatele au fost reprezentate grafic prin hărți termice. Nivelul de semnificație statistică a fost stabilit la $\alpha = 0,05$.

Rezultate obținute.

Lotul de studiu a inclus 127 de pacienți cu LNH, 72 fiind bărbați (56.7%, Î 95%: 48, 65) iar 55 fiind femei (43.3%, Î 95%: 35, 52). Geografic, 66 dintre subiecți erau locuitori urbani (52.0%, Î 95%: 43, 61), iar 61 erau locuitori rurali (48.0%, Î 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). Caracteristica hematologică a lotului studiat a atestat **că** forma indolentă a LNH a fost predominantă, identificată la 78 de pacienți (61.4%, Î 95%: 53, 70). Majoritatea cazurilor au fost limfoame precursorare B limfoblastice, diagnosticate la 123 de pacienți (96.9%, Î 95%: 94, 100). Distribuția pacienților după stadiul bolii a fost următoarea: stadiul IV – 89 pacienți (70.1%, Î 95%: 62, 78), stadiul III – 18 pacienți (14.2%, Î 95%: 8.1, 20), stadiul II – 16 pacienți (12.6%, Î 95%: 6.8, 18) și stadiul I – 4 pacienți (3.1%, Î 95%: 0.11, 6.2). Localizarea primară a fost predominant ganglionară (94 pacienți, 74.1%, Î 95%: 46, 98), urmată de localizarea lienală (11 pacienți, 8.7%, Î 95%: 3.8, 14) și abdominală (9 pacienți, 7.1%, Î 95%: 2.1, 11). Cele mai rare localizări au fost hepatice (2 pacienți, 1.6%, Î 95%: -0.59, 3.7) și tiroidiene (1 pacient, 0.8%, Î 95%: -0.75, 2.3).

Referitor la particularitățile tratamentului LNH, majoritatea pacienților au primit chimioterapie asociată cu imunoterapie, în 114 din cazuri (89.8%, Î 95%: 84, 95), 7 pacienți (5.5%, Î 95%: 1.5, 9.5) au primit chimioterapie, 5 pacienți (3.9%, Î 95%: 0.55, 7.33) au primit imunoterapie izolată și doar un pacient a primit o combinație dintre chimioterapie, imunoterapie și radioterapie (0.8%, Î 95%: 0, 2.3). De notat că, numărul pacienților care au primit preparate din grupa antracicinelor (doxorubicină) a fost de 80 (63.0%, Î 95%: 55, 71), iar cei care nu au avut scheme de tratament ce conțin doxorubicină au fost în număr de 47 (37.0%, Î 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.

Având în vedere comorbiditățile identificate și caracteristicile individuale ale pacienților, am evaluat întreg lotul 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%, Î 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%, Î 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%, Î 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.

Disfuncția cardiacă legată de terapia antitumorală s-a atestat la 18 pacienți (14.2%) în urma vizitei de la 6 luni de tratament. 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%). Datele demografice și profilul clinic al loturilor studiate este prezentat în *tabelul 1*.

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, $p=0.3$. La fel, nu s-a înregistrat diferență semnificativă statistic între loturi și vizavi de vârstă. Pentru lotul I mediana pentru vârstă a fost de 69.4 ani (AIQ=16.5) față de 62.0 ani (AIQ=13.0) pentru lotul II, $p=0.071$. Indexul de masă corporală nu a înregistrat diferențe semnificative statistic, 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 statistic, atestându-se la 8 pacienți (44.4%, ÎI 95%: 21, 67)

din lotul I și la 23 pacienți (21.1%, ÎI 95%: 13, 29) din lotul II, test Monte Carlo 4.6, $p=0.043$. 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%, ÎI 95%: 0, 34) versus 2 pacienți (1.8%, ÎI 95%: 0, 4.4) din lotul II, boala cronică renală G1/2 KDIGO în lotul I s-a atestat la 2 subiecți (11.1%, ÎI 95%: 0, 26) față de 12 pacienți din lotul II (11.0%, ÎI 95%: 5.1, 17), test Monte Carlo 9.04, $p=0.027$ (*figura 1*).

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

Numărul persoanelor ce au prezentat inițial dislipidemie a fost statistic semnificativ mai mare în lotul ce a dezvoltat CTRCD, test Monte Carlo 7.5,

Tabelul 1

Caracteristica generală și profilul clinic la pacienții cu și fără CTRCD

	Lotul I (CTRCD, n = 18) ¹	ÎI ² 95%	Lotul II (fără CTRCD, n = 109) ¹ , n (%)	ÎI ² 95%	Test Statistic	p ³
Vârsta (ani)	69.5 (16.5)	59, 71	62.0 (13.0)	59, 63	1243	0.071
Indice masă corp > 30 kg/m ²	8 (44.4)	21, 67	23 (21.1)	13, 29	4.6	0.043
Circumferința abdominală (cm)	93.5 (33.8)	78, 99	78.0 (20.0)	80, 87	1108	0.4
Anamnestice agravat	7 (38.9)	16, 61	16 (14.7)	8.0, 21	6.1	0.022
Accident vascular cerebral	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
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
Boala Cronică Renală					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: ¹mediana (AIQ; n(%)); ²intervalul de încredere; ³testul Kruskal-Wallis, test Pearson Chi-Square cu valoarea p estimată

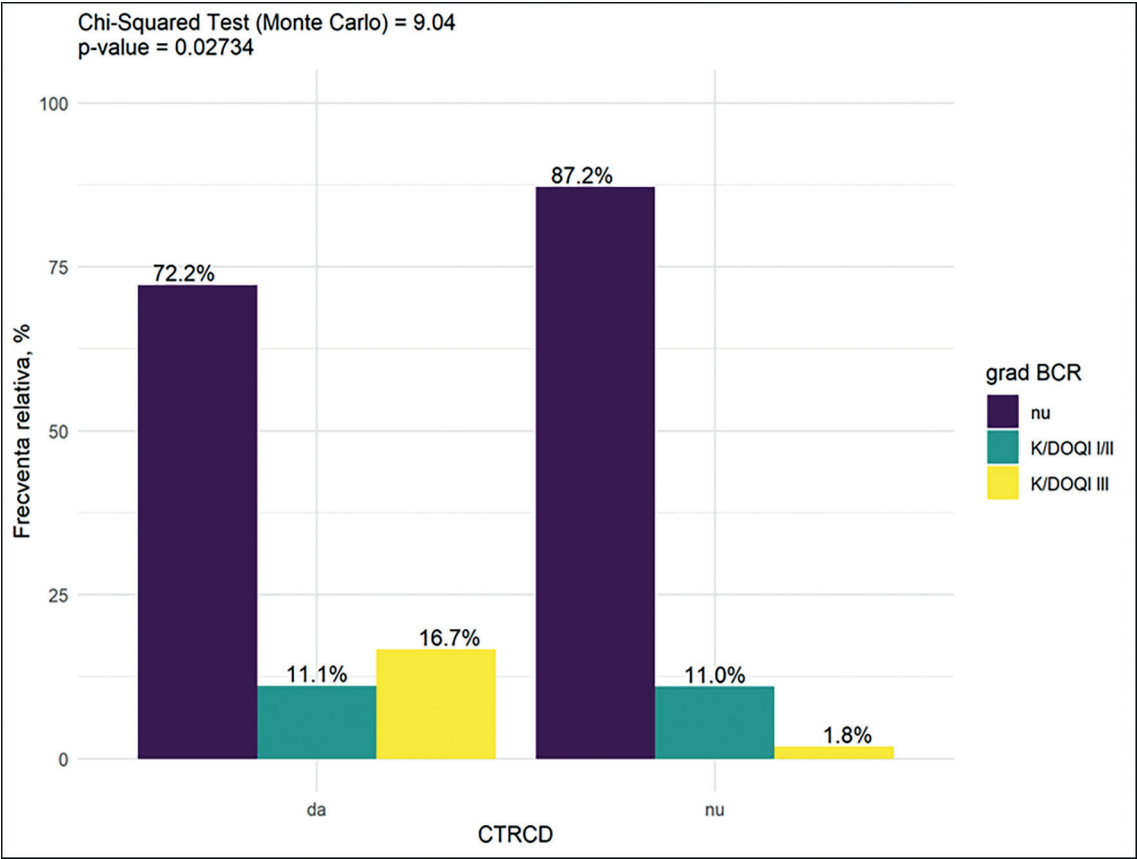


Figura 1. Repartizarea pacienților în funcție de gradul bolii cronice renale

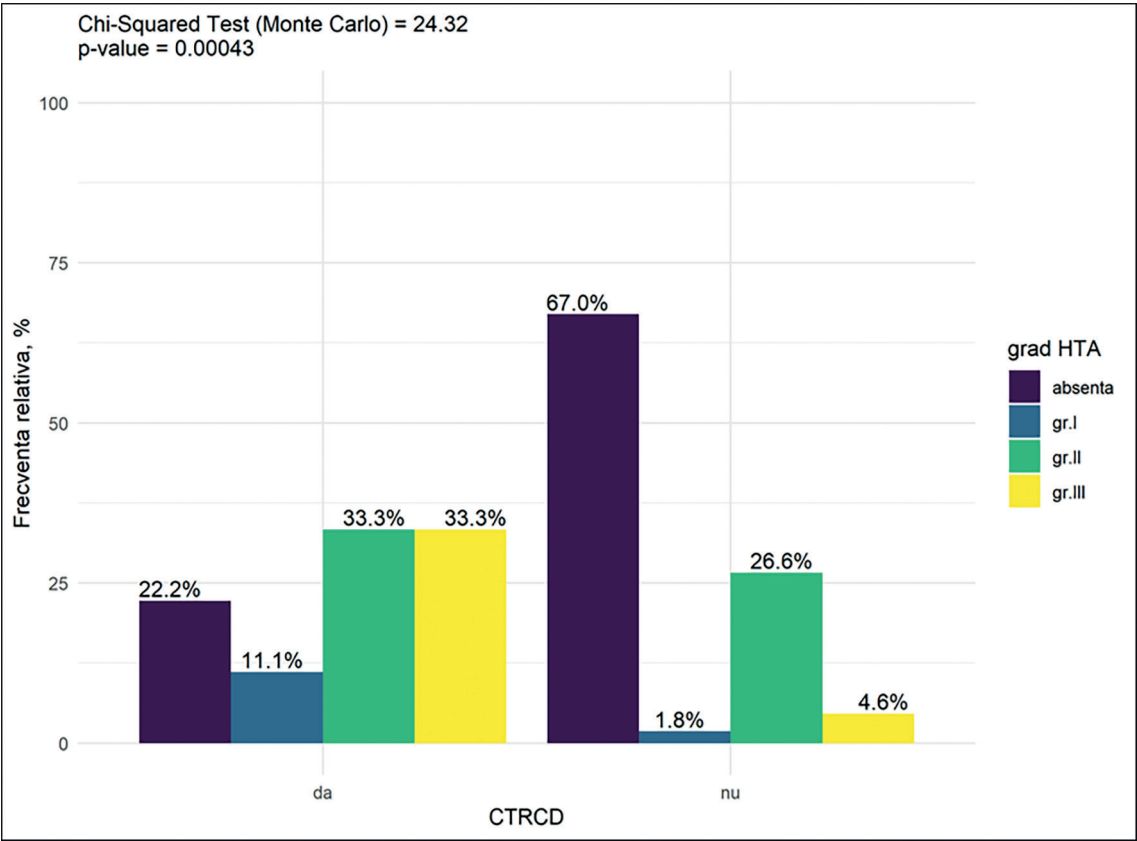


Figura 2. Repartizarea pacienților în funcție de gradul hipertensiunii arteriale

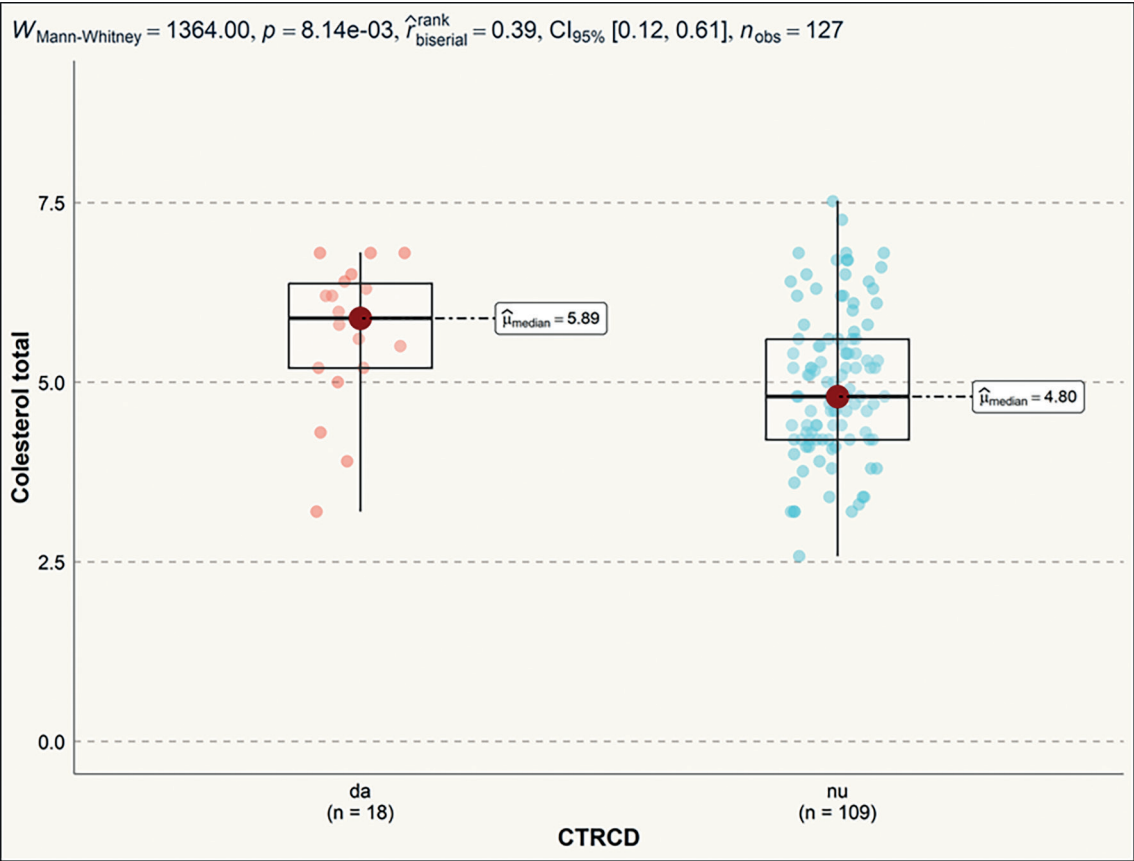


Figura 3. Valoarea colesterolului total în loturile studiate

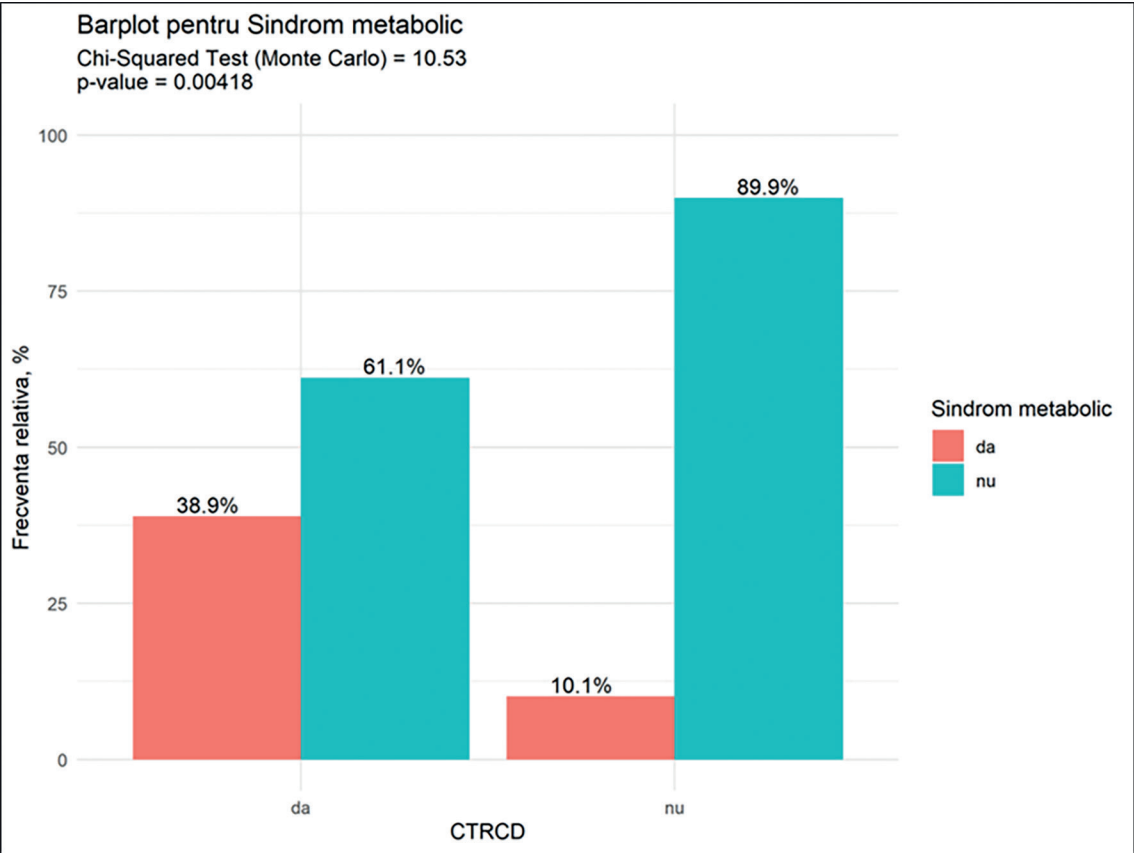


Figura 4. Repartizarea pacienților cu sindrom metabolic în loturile studiate

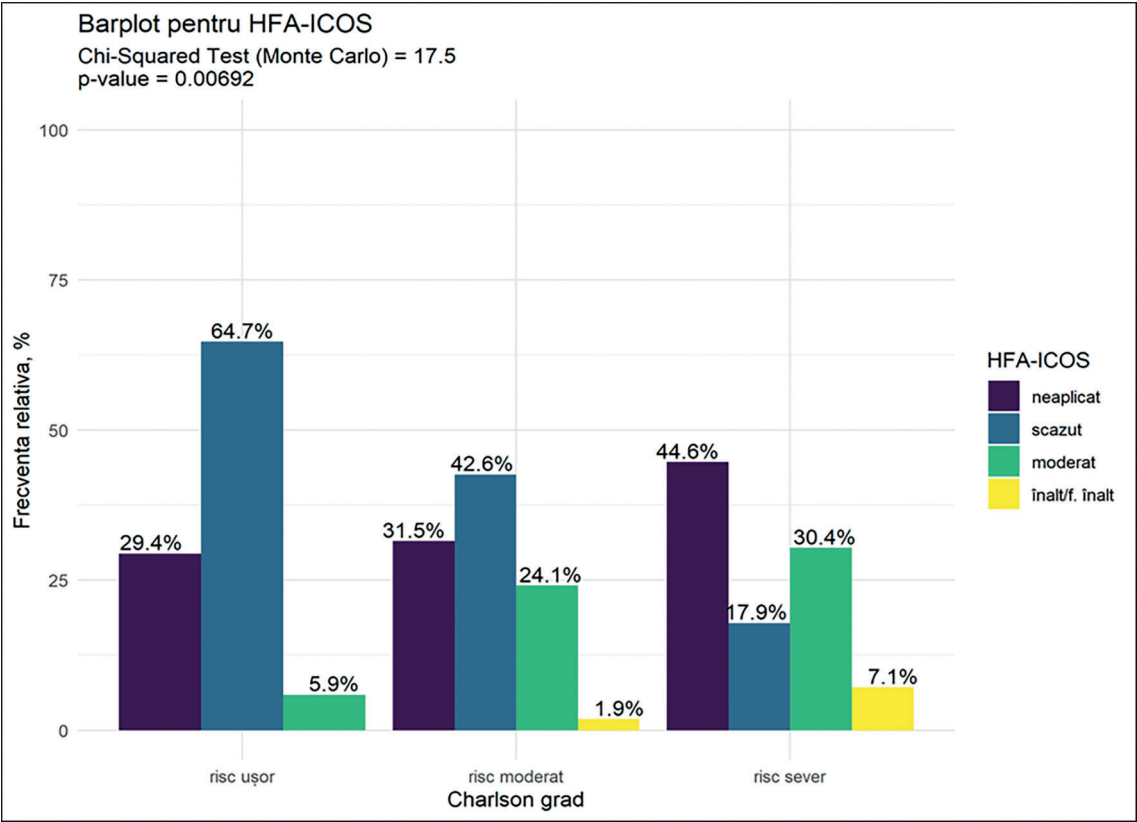


Figura 5. Distribuția riscului HFA-ICOS conform grupelor Charlson

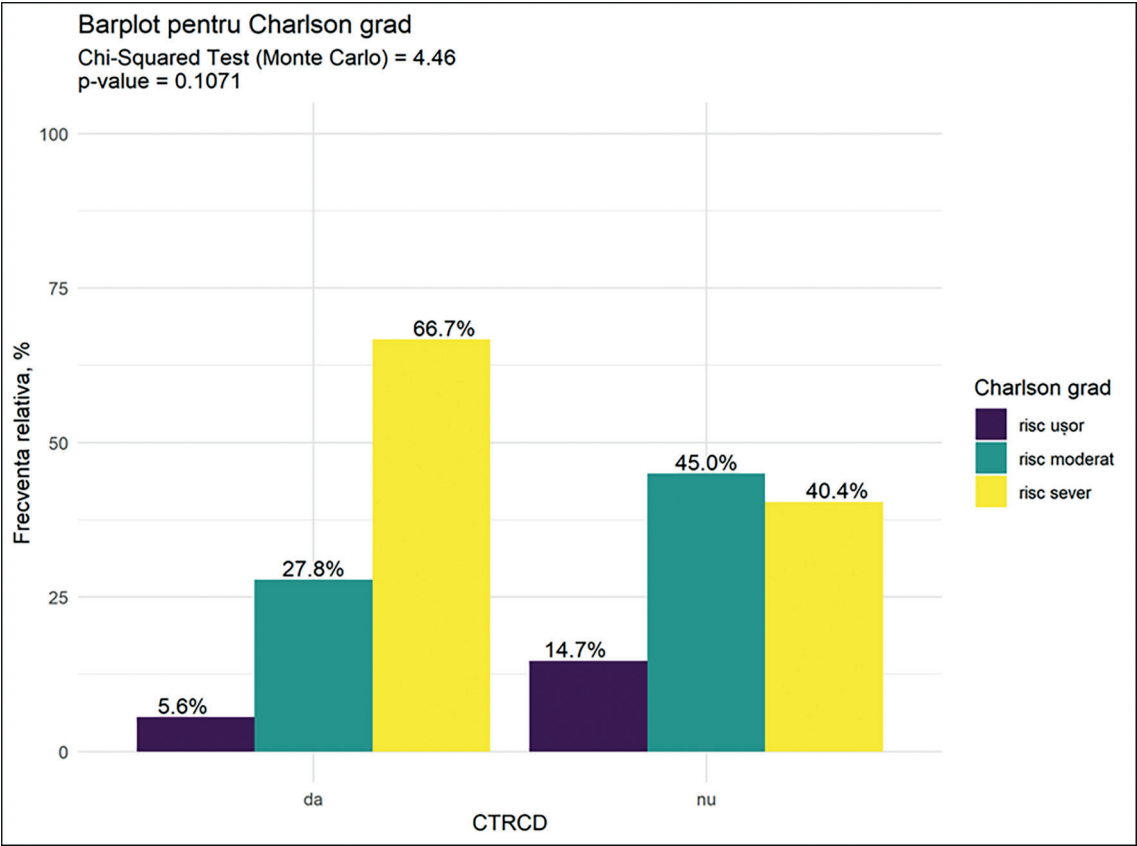


Figura 6. Distribuția gradului de risc Charlson în loturile studiate

$p=0.006$. Astfel, în lotul I dislipidemie s-a atestat la 17 pacienți (94.4%, Î 95%: 84, 105) iar în lotul II - în 67 cazuri (61.5%, Î 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 3).

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%, Î 95: 16, 61) față de 11 cazuri (10.1%, Î 95: 4.4, 16) din lotul II, test Monte Carlo 11, $p=0.005$ (figura 4).

În contextul cercetării, s-a utilizat testul Monte Carlo pentru a analiza distribuția pacienților în funcție de gradul de risc Charlson și scorului de risc de apariție a CTRCD propus de Societatea Europeană de Insuficiență Cardiacă și Societatea Internațională de Cardio-Oncologie (HFA-ICOS), cu scopul de a evalua impactul comorbidităților asupra riscului ulterior de cardiotoxicitate (figura 5).

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. 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 am analizat apariția disfuncției cardiace induse de tratamentul antitumoral la 6 luni de terapie în cadrul cohortei analizate și repartizarea acesteia conform gradului de risc Charlson. S-a atestat că 12 pacienți (66.7%, Î 95%: 35, 53) din lotul I prezentau risc Charlson sever, 5 bolnavi (27.8%, Î 95%: 34, 51) prezentau risc moderat iar un singur pacient din lotul I (5.6%, IĂ 7.5, 19) avea risc Charlson ușor. În lotul II a predominat riscul moderat cu 49 pacienți (45.0%, Î 95%: 7.1, 48%) urmat de riscul sever cu 44 pacienți (Î 95%: 45, 88%). Cu toate acestea asocierea dintre riscul Charlson și disfuncția cardiacă indusă de tratamentul antitumoral a fost nesemnificativă, test Monte-Carlo 4.5, $p=0.11$ (figura 6).

Concluzii.

Disfuncția cardiacă legată de terapia antitumorală a fost observată la 14.2% dintre pacienți (18 din 127) la 6 luni de tratament, conform definiției Ghidului ESC 2022 pe Cardio-Oncologie.

Rezultatele studiului indică o asociere semnificativă între anumiți factori de risc cardiovascular și dezvoltarea disfuncției cardiace induse de tratamentul antitumoral. Un IMC >30 kg/m², hipertensiunea arterială grad II-III, dislipidemia și sindromul metabolic au fost semnificativ mai frecvente la pacienții cu CTRCD, sugerând un impact major al acestor comorbidități asupra riscului de cardiotoxicitate.

În special, pacienții cu CTRCD au prezentat niveluri semnificativ mai ridicate ale colesterolului total și LDL-colesterolului, subliniind rolul dislipidemiei în mecanismele de afectare cardiacă. De asemenea, boala cronică de rinichi (BCR) grad III K/DOQI a fost mai frecventă în lotul cu CTRCD, evidențiind o posibilă contribuție a insuficienței renale la acest proces.

În schimb, variabile precum vârsta, sexul, circumferința abdominală, trigliceridele și HDL-colesterolul nu au prezentat diferențe semnificative între pacienții cu și fără CTRCD, sugerând că acestea nu reprezintă factori predictivi majori în acest context.

Aceste constatări subliniază necesitatea monitorizării atente a pacienților cu factori de risc cardiovascular preexistenți pentru a preveni și gestiona cardiotoxicitatea indusă de tratamentul antitumoral.

Bibliografie.

1. Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. *Non-Hodgkin lymphoma. The Lancet*. 2017; 15;390(10091):298-310.
2. National Cancer Institute. *SEER Stat Fact Sheets: Non-Hodgkin Lymphoma - Cancer Stat Facts*. 2019, <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/nhl.html>.
3. 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.
4. Suter TM, Ewer MS. *Cancer drugs and the heart: importance and management*. *Eur Heart J*. 2013; 34(15):1102-11.
5. 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).
6. 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>.
7. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, 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.
8. Boyne DJ, Mickle AT, Brenner DR, Friedenreich CM, Cheung WY, et. al. *Long-term risk of cardiovascular mortality in lymphoma survivors: A systematic review and meta-analysis*. *Cancer Med*. 2018;7(9):4801-4813.
9. 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.