

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
MEDICINĂ INTERNĂ**



**IMPACTUL CARDIOVASCULAR AL TERAPIEI CU
IBRUTINIB**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. DAN GHEORGHE-ANDREI

Profesor emerit

Student-doctorand:

DR. PANĂ (căs. CIUCULETE) DENISA-CORINA

2023

Cuprinsul tezei de doctorat

Introducere	1
I. PARTEA GENERALĂ.....	5
1. Cardio-oncologia	6
1.1 Cardiotoxicitatea	6
1.1.1 Importanța detectării precoce a cardiotoxicității	8
1.1.2 Managementul cardiotoxicității.....	9
1.2 Rolul biomarkerilor în cardio-oncologie	11
1.3 Utilizarea tehnicii <i>speckle-tracking</i> în cardio-oncologie	13
2. Ibrutinib	18
2.1 Structură, farmacodinamie și farmacocinetică.....	18
2.2 Tirozin-kinaza Bruton și semnalizarea receptorilor celulelor B.....	19
2.3 Istoricul dezvoltării și procesul de aprobare al FDA și EMA pentru ibrutinib (Imbruvica – denumire comercială)	21
2.4 Indicațiile terapiei cu ibrutinib	23
2.5 Reacții adverse ibrutinib.....	23
3. Relația ibrutinibului cu sistemul cardiovascular	26
3.1 Ibrutinibul și riscul de dezvoltare a hipertensiunii arteriale.....	26
3.1.1 Mecanismele inducerii hipertensiunii arteriale de către ibrutinib.....	27
3.2 Triada ibrutinib - fibrilație atrială - anticoagulare.....	27
3.2.1 Riscul apariției fibrilației atriale la pacienții neoplazici tratați cu ibrutinib	28
3.2.1.1 Mecanismul inducerii fibrilației atriale de către ibrutinib.....	29
3.2.2 Riscul hemoragic al pacienților tratați cu ibrutinib	30
3.2.2.1 Mecanismele creșterii riscului hemoragic de către ibrutinib.....	30
3.2.3 Care pacienți aflați în tratament cu ibrutinib ar trebui să primească un anticoagulant în cazul asocierii fibrilației atriale?.....	32
3.2.4 Interacțiuni farmacocinetice și farmacodinamice ale ibrutinibului cu alte medicamente.....	34
3.2.5 Există alternative la terapia anticoagulantă?.....	35
3.3 Ibrutinibul și disfuncția cardiacă	36
II. CONTRIBUȚII PERSONALE.....	37
4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale	38
5. Pacienți și metode	39
5.1 Pacienți	39

5.2 Metode	39
5.2.1 Ecocardiografie.....	40
5.2.2 Analize serologice	41
5.2.3 Criterii de includere și de excludere	41
5.2.4 Analiza statistică.....	41
6. Rezultate.....	43
6.1 Analiza descriptivă a lotului de pacienți.....	43
6.2 Analize comparative între cele două vizite	49
6.2.1 Parametrii clinico-biologici	49
6.2.2 Parametrii ecocardiografici.....	55
6.2.3 Parametrii electrocardiografici.....	69
6.2.4 Parametrii obținuți prin monitorizare Holter/24h.....	71
6.2.5 Parametrii obținuți prin înregistrarea ambulatorie a tensiunii arteriale pe 24h.....	77
6.2.6 Analiza comparativă a diversilor parametrii raportat la statusul de fumător sau nefumător	81
6.2.7 Analiza comparativă a diversilor parametrii raportat la prezența hipertensiunii arteriale preexistente.....	90
6.2.8 Analiza comparativă a diversilor parametrii raportată la existența anemiei	99
6.3 Corelații ale diversilor parametrii între cele două vizite	103
6.4 Discuții	116
6.4.1 Date clinice și de laborator	116
6.4.2 Date ecocardiografice.....	117
6.4.3 Date electrocardiografice.....	119
6.4.4 Date furnizate de MATA/24h.....	121
6.4.5 Date furnizate de analiza comparativă a diversilor parametrii.....	122
6.4.6 Corelații.....	122
6.4.7 Limitele studiului	124
7. Concluzii și contribuții personale	126
7.1 Concluziile studiului	126
7.2 Avantaje și dezavantaje ale studiului.....	128
7.3 Direcții de perspectivă	128
Bibliografie	129

INTRODUCERE

Cardiotoxicitatea indusă de terapia antineoplazică a devenit o cauză principală de morbiditate și mortalitate în rândul supraviețuitorilor cancerelor.[1][2][3] Adăugând faptul că patologia cardiacă și neoplaziile ocupă locuri fruntașe între cauzele mondiale actuale de morbi-mortalitate [4][5][6][7][8], putem cu ușurință sesiza importanța medicală și socio-economică, pe plan mondial, a cercetării acestor domenii. Așa se explică și amploarea pe care a luat-o domeniul cardio-oncologiei în ultima decadă, deși termenul a fost utilizat încă din 1960.[9] Totuși, în ciuda faptului că bolile cardiovasculare și neoplaziile au în comun o serie de factori de risc modificabili [10][11] și mecanisme patofiziologice [10][12][13], adesea coexistând la același individ [14], cardiologia și oncologia sunt, cel mai frecvent, percepute ca domenii separate [15][5].

Noile terapii utilizate în oncologie și hematologie au ameliorat prognosticul pacienților cu malignități.[16] În ultimele două decade dezvoltarea terapiilor antineoplazice a fost accelerată [17][11], inclusiv a medicațiilor țintite [6][18] cum este și ibrutinibul. Această dezvoltare, pe lângă beneficiile incontestabile a adus și numeroase necunoscute, care necesită cercetare dedicată. Ibrutinibul, descoperire a ultimei decade, utilizat cu succes în anumite tipuri de patologii maligne ale celulelor B [19], aduce cu sine o serie de reacții adverse cardiovasculare nu foarte clar cunoscute și înțelese. Identificarea cât mai precoce a lor este de mare importanță putând, prin aplicarea managementului optim, crește calitatea vieții și prognosticul pacienților.[20][21] Definiția inițială a cardiotoxicității se bazează pe scăderea semnificativă a FE_{VS}, evidențiată clasic în cazul antraciclinelor și trastuzumabului.[22] Totuși, FE_{VS} nu poate identifica suficient de rapid afectarea cardiacă.[23] În plus, complexitatea complicațiilor cardiovasculare ale terapiei antineoplazice (anomalii electrice, disfuncție cardiacă inclusiv afectare subclinică, toxicitate vasculară – ex. HTA, hipertensiune pulmonară –, tromboze, ischemie miocardică, miocardite, afectare pericardică sau valvulară) se extinde dincolo de modificările FE_{VS}, devenind necesare și alte instrumente pentru managerierea potențialului larg de toxicitate cardiovasculară.[22] Terapie revoluționară, cu eficiență mare în malignitățile celulelor B, aprobată pentru prima dată în 2013, ibrutinibul, primul inhibitor oral de BTK, are totuși efecte adverse care trebuie cunoscute și de cardiologi.[24] Între acestea, tulburările de ritm, în special fibrilația atrială și HTA sunt cel mai frecvent menționate.[25][26]

Cu toate că eforturile de dezvoltare reflectă nevoia și entuziasmul pentru cardio-oncologie, acest domeniu este încă la început, majoritatea recomandărilor și ghidurilor bazându-se pe opinia experților sau pe date din studii mici.[27]

Pornind de la revizuirea literaturii de specialitate și ținând cont de fezabilitatea evaluării în clinica noastră a pacienților tratați cu ibrutinib, am realizat oportunitatea constituită de demararea unui proiect de cercetare în acest domeniu, mai ales că în țară până la momentul efectuării acestui studiu nu a mai fost realizat unul similar. Astfel, secția de Hematologie a Spitalului Clinic Colentina a furnizat pacienți care primesc ibrutinib. În cadrul secției de Cardiologie a Spitalului Clinic Colentina, dispunând de posibilitatea evaluării biomarkerilor de tip troponină Ths, NT-proBNP, de ecocardiografie incluzând tehnici avansate de tipul *speckle-tracking* și de aparatură pentru monitorizări ambulatorii atât ale TA/24h, cât și electrocardiografice/24h, am inițiat acest studiu.

Printre instrumentele sensibile de detectare a cardiotoxicității subclinice s-au remarcat biomarkerii și tehnicile ecocardiografice avansate.[28][29][30] Astfel, am considerat importantă evaluarea valorii troponinei și a NT-proBNP-ului în estimarea afectării cardiace și la pacienții tratați cu ibrutinib. În plus, până la acest moment, nu s-au publicat studii bazate pe determinarea deformabilității miocardice în această populație, deși încep să apară din ce în ce mai multe date care să sublinieze importanța încercării depistării cardiotoxicității cât mai precoce utilizând tehnica *speckle-tracking*. [31]

I. PARTEA GENERALĂ

Partea generală a tezei, structurată în trei capitole, aduce în prim plan date obținute prin studierea literaturii de specialitate. Am structurat informații referitoare la domeniul cardio-oncologiei, insistând asupra cardiotoxicității, rolului biomarkerilor și utilizării tehnicii *speckle-tracking*. De asemenea, am subliniat aspecte relevante pentru teză legate de ibrutinib, pornind de la structură, farmacodinamie și farmacocinetică, mecanism de acțiune, dezvoltare și proces de aprobare, indicații și reacții adverse cunoscute, până la revizuirea relației ibrutinibului cu sistemul cardiovascular, prezentând legături fiziopatologice și mecanisme, comunicate până în prezent, ale celor mai frecvente reacții adverse cardiovasculare ale acestei noi terapii.

Partea a doua a tezei, dedicată **contribuțiilor personale**, structurează, în principal rezultatele obținute.

II. CONTRIBUȚII PERSONALE

IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE GENERALE

Studiul de față este conceput pentru a evalua **ipoteza** că o parte din pacienții care primesc terapie cu ibrutinib suferă afectare cardio-vasculară clinică și mai ales subclinică.

Obiectivele generale ale studiului sunt reprezentate de:

- evaluarea rolului tehnicilor imagistice moderne de tip *speckle-tracking* în detectarea suferinței cardiace subclinice la pacienții tratați cu ibrutinib;
- identificarea legăturii dintre modificarea deformabilității miocardice la pacienții tratați cu ibrutinib și alți factori:
 - hipertensiune arterială;
 - prezența aritmiilor;
 - prezența modificărilor în analizele de laborator (de tip anemie, creșterea biomarkerilor cardiaci (troponină Ths și NT-proBNP));
 - alți parametrii ecocardiografici (exemplu: FEvs, funcție diastolică);
- evaluarea altor modificări ecocardiografice induse de ibrutinib;
- evaluarea rolului biomarkerilor troponina Ths și NT-proBNP în semnalarea cardiotoxicității induse de ibrutinib;
- evaluarea eventualelor modificări electrocardiografice induse de ibrutinib;
- evaluarea asocierii dintre hipertensiunea arterială diagnosticată prin MATA/24h și utilizarea ibrutinibului;
- identificarea eventualelor episoade de fibrilație atrială în rândul pacienților tratați cu ibrutinib incluși în studiu.

METODOLOGIA DE CERCETARE

În studiu au fost incluși 31 de pacienți cu patologie hematologică aflați în tratament cu ibrutinib, preluați din secția de Hematologie a Spitalului Clinic Colentina, conform criteriilor de includere și excludere, în intervalul 2019-2020. Pacienții au fost evaluați la includere și la 3 luni distanță, acest interval fiind ales în urma revizuirii literaturii de specialitate.

Numărul mic de pacienți este generat de recrutarea dintr-o populație de fond redusă numeric: numărul de pacienți tratați cu ibrutinib este, în medie 30/centru (informație obținută de la coordonatori ai secțiilor de hematologie din București), la nivel național în 2019 erau aproximativ 700 de pacienți în terapie cu ibrutinib (sursa- firma producătoare). Din păcate, nu există un registru național cu acești pacienți.

Studiile consacrate cu ibrutinib, multicentrice, randomizate de asemenea au inclus relativ puțini pacienți. În studiul iLLUMINATE 113 pacienți au fost randomizați să primească ibrutinib, din totalul de 229 de pacienți. [32] În studiul RESONATE 195 de pacienți au primit ibrutinib. [33] În studiul RESONATE-2 numărul pacienților care au primit ibrutinib a fost de 136. [34] În iNNOVATE, primul studiu de faza a treia care a dus la aprobarea FDA a utilizării ibrutinibului în asociere cu altă medicație în macroglobulinemia Waldenström, 75 de pacienți au primit terapie cu ibrutinib.[35] Un substudiu al iNNOVATE, multicentric (19 centre din 7 țări) a inclus 31 de participanți. [36] Studiul HELIOS, în brațul cu ibrutinib a inclus 289 de pacienți.[37]

Așadar, studiul de față expune **experiența unui centru** cu pacienții aflați în terapie cu ibrutinib.

Pacienții au fost evaluați în cele două momente prin anamneză, examen clinic, electrocardiogramă, ecocardiografie, inclusiv *speckle-tracking*, monitorizarea ambulatorie a TA/24h (MATA) și monitorizare Holter/24h. Măsurătorile ecocardiografice au fost făcute prin metode standardizate.

Parametrii ecografici evaluați au fost: dimensiuni cavități cardiace, aortă, venă cavă inferioară; morfologie valvulară; cuantificare eventuale valvulopatii existente; aspectul pericardului; funcții sistolică ventriculi stâng și drept; funcție diastolică ventricul stâng; cinetică parietală – apreciere calitativă și cuantificare obiectivă prin parametrii de deformabilitate miocardică, utilizând tehnici de *speckle-tracking*.

Pentru aprecierea funcției sistolice a ventriculului stâng au fost cuantificați următorii parametri: fracția de scurtare; MAPSE (*mitral annular plane systolic excursion*); fracția de ejeție. De asemenea, s-a efectuat evaluarea funcției sistolice prin imagistică Doppler tisular. Au fost înregistrați parametrii obținuți cu ajutorul Doppler tisular pulsat: viteza sistolică maximă, notată s, la nivelul inelului mitral septal și lateral, aceasta fiind un bun indicator al funcției sistolice globale cu valoare prognostică independentă. [38]

În ceea ce privește evaluarea funcției sistolice prin tehnici mai noi, am folosit tehnica *speckle-tracking*, care realizează studiul deformabilității miocardice. Metodologia se bazează pe urmărirea cadru cu cadru a direcției și distanței deplasării unor markeri de țesut, derivând astfel date privind vitezele și deformarea miocardică. Această tehnică, fiind independentă de unghiul de incidență, permite măsurarea deformării la nivelul tuturor segmentelor miocardice. [38] Am utilizat tehnici *speckle-tracking* 2D.

Am utilizat tehnica *Automated Function Imaging* (AFI), în care, după calcularea deformării longitudinale pentru fiecare segment în parte, se poate calcula media pentru toate segmentele – deformare globală (*global longitudinal strain* – GLS), iar pe baza imaginii de tip hartă *bull's eye* se poate aprecia, din punctul de vedere al deformabilității, fiecare segment miocardic.

Ventriculul drept, a fost evaluat, în afară dimensiunilor, prin TAPSE (*tricuspid annular plane systolic excursion*), fiind metoda cea mai utilizată în practică datorită ușurinței de evaluare și a informației prognostice. Funcția ventriculului drept, din cauza formei complexe, neasimilabile niciunei forme geometrice cunoscute, este dificil de explorat cu ajutorul ecografiei clasice bidimensionale.

Pentru aprecierea funcției diastolice a ventriculului stâng au fost cuantificați următorii parametri: viteza maximă a umplerii diastolice precoce (unda E); viteza maximă a umplerii diastolice tardive prin contracție atrială (unda A); raportul E/A; timpul de decelerare a undei E (TDE); vitezele miocardice înregistrate cu ajutorul sistemului Doppler pulsat reglat pentru viteze joase: undele S, e', a' septale și laterale și raportul e'/a'; raportul E/e'.

Au fost recoltate analize de laborator, la fiecare vizită de studiu. Acestea au inclus troponina T, NT-proBNP, hemograma, creatinina, TGO, TGP, glicemie.

A fost creată o bază de date Excel, în care au fost înregistrate datele obținute. Datele astfel obținute au fost prelucrate statistic. S-a folosit un soft licențiat de prelucrare statistică a datelor.

Criteriile de includere în studiu au fost: 1) Pacienți cu boală hematologică cu medicație de tip ibrutinib; 2) Valori ale tensiunii arteriale controlate la momentul evaluării ecocardiografice; 3) Vârsta pacientului să fie mai mare sau egală cu 18 ani; 4) Consimțământ informat semnat, obținut înainte de înrolarea în studiu.

Criteriile de excludere au fost: 1) Infecții sau febră la momentul evaluării ecocardiografice; 2) Participare paralelă la alte studii non-observaționale; 3) Fereastră ecocardiografică suboptimală pentru calcularea parametrilor de deformabilitate miocardică; 4) Antecedente cunoscute de boală cardiacă; 5) Lipsa acordului informat al pacientului.

Analiza statistică a datelor a fost efectuată folosind IBM SPSS Statistics 25 și Microsoft Office Excel/Word 2013. Variabilele cantitative au fost testate pentru distribuție folosind testul Shapiro-Wilk și au fost exprimate sub formă de medii cu deviații standard sau mediane cu intervale interpercentile. Variabilele categorice au fost exprimate sub formă absolută sau procente. Variabilele cantitative independente cu distribuție non-parametrică au fost testate folosind testul Mann-Whitney U, iar pentru corelațiile dintre acestea s-a utilizat coeficientul de corelație Spearman's rho. Variabilele cantitative perechi cu distribuție parametrică au fost

testate folosind testul Paired Samples T. Variabilele cantitative perechi cu distribuție non-parametrică au fost testate folosind testul Related-Samples Wilcoxon Signed Rank. Variabilele categorice au fost testate folosind testul Fisher's Exact, iar în cazul variabilelor categorice perechi s-a utilizat testul McNemar.

Limitele studiului

Principala limitare a acestui studiu, care duce și la scăderea puterii statistice a acestuia, este numărul mic de pacienți introduși în studiu. Acest impediment este cauzat de multipli factori: numărul redus, de fond, al utilizatorilor de ibrutinib din România, aspect care concordă cu numărul în general mic al pacienților din studiile cu ibrutinib, așadar recrutare dintr-o populație redusă numeric (aspect detaliat mai sus), la care se adaugă contextul pandemic. Astfel, pacienții cu patologie hematologică, neinfecțați cu SARS-CoV-2, nu au mai putut fi evaluați în spitalul nostru. Acest lucru a determinat și reducerea numărului de vizite planificate (trei) la două, aspect care constituie o altă limită (durată scurtă de urmărire).

REZULTATE

Date clinice și de laborator

Vârsta medie a pacienților din studiul de față a fost de $67,06 \pm 10,38$ ani, ceea ce concordă cu vârsta medie a pacienților din studiile consacrate cu ibrutinib de tipul iNNOVATE, în care vârsta medie a fost 67 ani [39], RESONATE – 67 ani [40], RESONATE-2 – 71 ani [34], HELIOS – 64 ani [37], iLLUMINATE – 70 ani [32], Burger et al. într-un studiu ce a inclus 259 pacienți – 73 ani [41]. De asemenea, vârsta medie de diagnosticare a leucemiei limfatice cronice, cea mai frecventă patologie din studiul nostru și totodată cel mai frecvent tip de leucemie la adulți [42], este de 70 de ani [43].

În studiul nostru am depistat **fibrilație atrială** la 9,67% din pacienți (3 din 31), 6,45% din aceștia au avut diagnosticul întrucât au beneficiat de monitorizare Holter/24h, practic de screening activ. Toți au avut episoade silențioase de fibrilație atrială, niciunul descriind simptome în timpul înregistrării tulburării de ritm. Fibrilația atrială este una din cele mai frecvente reacții adverse legate de terapia cu ibrutinib.[44] Datele din literatură furnizează procente similare, fibrilația atrială apărând la 5-9% din pacienți în timpul terapiei cu ibrutinib [45], în studiul iLLUMINATE procentul a fost de 6% [32], în RESONATE – 12% [33], incidența mergând până la 16% în unele studii [46]. Pacienții din studiul nostru care au dezvoltat fibrilație atrială au toți peste 65 ani și doi sunt hipertensivi. Vârsta peste 65 de ani, hipertensiunea arterială și terapia cu ibrutinib sunt factori de risc semnificativi pentru apariția

fibrilației atriale, vârsta și terapia cu ibrutinib fiind predictorii independenți pentru fibrilația atrială.[46]

Printre factorii de risc pentru apariția fibrilației atriale se numără și **sexul masculin** [47]. În studiul nostru s-a înregistrat o dominanță categorică a sexului masculin (77,4%). În majoritatea studiilor cu ibrutinib numărul bărbaților a fost, de asemenea, mai mare, însă diferența nu a fost de asemenea amplitudine, de exemplu în studiul RESONATE procentul bărbaților a fost de 66,2% [40], în RESONATE-2 – 66,2% bărbați versus 33,8% femei [34], iLLUMINATE – 59% bărbați și 41% femei [32].

Obezitatea constituie un factor de risc cardiovascular și crește riscul apariției hipertensiunii arteriale, al fibrilației atriale [47][48]. În studiul de față majoritatea pacienților sunt supraponderali - 77,41% având un IMC > 25 kg/m².

În lotul studiat 35,2% din pacienți au **trombocitopenie**, care este un predictor al riscului de sângerare la pacienții tratați cu ibrutinib pentru leucemie limfatică cronică [49]. Cum am discutat în partea generală riscul hemoragic este multifactorial la această populație și, în caz de necesitate de terapie anticoagulantă (spre exemplu apariția fibrilației atriale secundar terapiei cu ibrutinib) sau antiagregantă plachetară managementul devine dificil pentru clinician.

Adăugând, 35,5% din pacienții incluși au **anemie**, de asemenea măbind riscul hemoragic și solicitând sistemul cardiovascular suplimentar [50].

Anemia și trombocitopenia sunt consecințe și ale patologiei hematologice, nu numai ale terapiei, în unele studii [51] ibrutinibul nefiind asociat cu un risc semnificativ mai mare de anemie, trombocitopenie sau neutropenie.

Un lucru remarcabil constatat este reprezentat de diferențele semnificative între cele două vizite ale valorilor **biomarkerilor cardiaci**. Astfel, valorile troponinei T_{hs} de la prima vizită au fost mai mici comparativ cu cele de la a doua vizită (p=0.019). Similar, valorile NT-proBNP de la prima vizită au fost mai mici comparativ cu cele de la a doua vizită (p=0.030). Troponina T_{hs} și NT-proBNP-ul sunt biomarkeri promițători pentru identificarea cardiotoxicității în timpul terapiei neoplaziilor, însă actual recomandările sunt bazate pe opinia experților, fiind necesare studii clinice care să ghideze optim utilizarea acestora. [52] O metaanaliză recentă ce a inclus 61 de studii cu 5691 de pacienți care au primit terapie antineoplazică [53] a arătat că atât nivelul de troponină, cât și cel al NT-proBNP-ului au fost crescute la pacienții post-terapie antineoplazică. Mai mult troponina a avut valoare predictivă negativă mare (93%), iar nivelul ridicat a prezis disfuncția ventriculară stângă. Astfel, metaanaliza a concluzionat că troponina ar putea fi utilizată ca test screening pentru identificarea pacienților care necesită evaluare cardio-oncologică în departamente dedicate, favorizând aplicarea măsurilor preventive. În

schimb, NT-proBNP-ul nu s-a corelat constant cu predicția disfuncției de ventricul stâng. În domeniul în plină dezvoltare al cardio-oncologiei, biomarkerii joacă un rol esențial în evaluarea riscului, diagnosticul, monitorizarea terapiei antineoplazice și a cardiotoxicității. [54][22][55][56][57][58][59]

Date ecocardiografice

În ceea ce privește FE_{VS} nu s-au înregistrat modificări semnificative între cele două evaluări, nici pentru valoarea estimată vizual, nici pentru cea calculată biplan. FE_{VS} a fost păstrată (>50%) în cazul tuturor pacienților, la ambele vizite. Aceste aspecte sunt importante, întrucât subliniază că urmărirea cardiotoxicității doar prin FE_{VS} nu este foarte sensibilă și nici nu permite depistarea acesteia precoce deși FE_{VS} măsurată biplan este cel mai folosit parametru pentru monitorizarea ecocardiografică a funcției ventriculare stângi [23]. În plus, FE_{VS} măsurată utilizând tehnicile biplane 2D are un coeficient temporal de variație de 7,4% [60] influențat de ecografist, de asumpțiile geometrice. Am subliniat în partea generală importanța detectării cât mai precoce a cardiotoxicității, FE_{VS} nefiind un parametru optim pentru acest deziderat.

Remarcabilă este observația că diferențele valorilor **strain-ului global longitudinal** între cele două vizite au fost semnificative ($p < 0.001$), valorile GLS de la vizita 1 (-19 ± 2.53) fiind mai mici comparativ cu valorile GLS de la vizita 2 (-17.32 ± 2.5). Scăderea semnificativă a GLS este frecventă la pacienții chimiotratați.[1] Într-un studiu din 2018 [1] niciun alt parametru ecocardiografic nu a prezis scăderea *strain*-ului global longitudinal. Mecanismul reducerii *strain*-ului global longitudinal ar putea consta în moartea cardiomiocitelor, încadrată în cardiotoxicitatea de tipul I, clasic descrisă în cazul doxorubicinei. [61]

Cum tocmai am subliniat, scăderea *strain*-ului global longitudinal este frecventă în rândul pacienților neoplazici și mai important, cel mai adesea, nu este însoțită de scăderea FE_{VS}. [1] Câteva teorii au fost propuse pentru a explica mai buna sensibilitate a *strain*-ului miocardic decât a FE_{VS} ca un posibil predictor precoce al cardiotoxicității. Una dintre acestea este constituită de ideea că suferința este cu precădere a unor regiuni miocardice diferite în funcție de chimioterapie, astfel anumite segmente miocardice sunt mai afectate decât altele, ducând la modificarea precoce a GLS [62], FE_{VS} fiind menținută în limite normale prin compensarea disfuncției unor regiuni miocardice de către segmentele miocardice neafectate [1]. O altă explicație vizează tehnicile de determinare ale FE_{VS} și *strain*-ului global longitudinal.[1] Măsurarea FE_{VS} este indirectă, presupunând o aproximare prin trasarea endocardului [62][63] și variază în timp depinzând de parametrii de tipul frecvenței cardiace, presarcinii etc. [64] *Strain*-ul global longitudinal poate fi, în schimb, măsurat mai precis. [1]

Dimensiunile cavităților cardiace nu s-au modificat semnificativ între cele două evaluări, cu excepția diametrului atriului drept, care a crescut semnificativ la a doua vizită ($p=0,025$), astfel mediana de la vizita 1 a fost 38, iar la vizita 2 a fost 40. Acest lucru a fost remarcat și pentru presiunea sistolică estimată din artera pulmonară, valorile PAPs de la prima vizită fiind mult mai mici comparativ cu valorile PAPs de la a doua vizită, diferența dintre cele două vizite fiind semnificativă statistic ($p=0.031$). Până la acest moment, nu am identificat în literatură o explicație plauzibilă pentru aspectele constatate.

Am observat, de asemenea că pacienții care au avut creșteri mai mari ale valorilor diametrului medio-lateral (A4C) al atriului drept la a doua vizită au avut de asemenea mai frecvent asociată o creștere mai mare a valorilor presiunii sistolice în artera pulmonară estimată ecocardiografic la a doua vizită, această corelație fiind semnificativă și pozitivă de grad ridicat ($p<0.001$, $R=0.712$).

Analizând mai departe am remarcat că pacienții care au avut creșteri mai mari ale valorilor **presiunii sistolice în artera pulmonară estimate ecocardiografic** la a doua vizită au avut de asemenea mai frecvent asociată o creștere mai mare a valorilor încărcăturii extrasistolice atriale la a doua vizită (corelație semnificativă și pozitivă de grad moderat ($p=0.048$, $R=0.399$)).

Într-un studiu publicat în 2018 în American Journal of Cardiology, nici PAPs și nici TAPSE, ca parametru al funcției ventriculare drepte, nu au prezis reducerea *strain*-ului global longitudinal.[1]

În ceea ce privește **velocitățile tisulare miocardice** s-au constatat diferențe semnificative statistic în cazul undei e' septale și, în consecință și în cazul undei e' medii. Diferențele valorilor undei e' septale între cele două vizite au fost semnificative ($p=0,017$), valorile undei e' septale de la vizita 1 (7.62 ± 2.43 cm/s) fiind mai mici comparativ cu valorile undei e' septale de la vizita 2 (7.95 ± 2.36 cm/s). Similar, valorile undei e' medie de la vizita 1 (8.45 ± 2.19 cm/s) au fost mai mici comparativ cu valorile undei e' medie de la vizita 2 (8.84 ± 2.14 cm/s), diferența având semnificație statistică ($p=0,029$). Unda e' înregistrată în protodiastolă utilizând Doppler-ul tisular, depinde în principal de relaxarea ventriculară; când funcția diastolică este anormală, unda e' este relativ independentă de presarcină. Când funcția diastolică este normală, unda e' crește cu creșterea presiunilor de umplere, din acest motiv utilitatea la subiecții normali este limitată. Unda e' se corelează cu relaxarea protodiastolică.[38] Valoarea normală a undei e' septale este peste 10 cm/s.[38] Creșterea vitezei tisulare septale între vizite este surprinzătoare, fără a avea însă o explicație clară. Ar fi plauzibilă ideea mecanismului compensator la nivelul unor regiuni miocardice neafectate. Nici datele din literatură nu au

concluzii foarte clare referitoare la utilitatea parametrilor funcției diastolice în evidențierea cardiotoxicității. Deși disfuncția diastolică poate reflecta disfuncția ventriculară stângă subclinică, se pare că nu poate prezice cardiotoxicitatea, semnificația clinică rămânând neclară. Într-un studiu publicat în 2018 în *American Journal of Cardiology* [1] parametrii diastolici de tipul E/A, TDE, e' septal, E/e' nu au fost predictorii semnificativi pentru reducerea *strain*-ului global longitudinal.

Date ECG

În ceea ce privește datele furnizate de **electrocardiogramă**, am constatat, concordant cu literatura de specialitate [65], că diferențele valorilor **intervalului QTc** între cele două vizite nu au fost semnificative ($p=0.274$), valorile QTc de la vizita 1 (432.13 ± 17.08 ms) fiind asemănătoare cu valorile QTc de la vizita 2 (430.97 ± 17.503 ms). Același lucru am constatat și pentru **intervalul PR**.

Majoritatea studiilor arată că ibrutinibul nu prelungește intervalul QT.[66] Există și studii, mai puțin însă, care au constatat scurtarea intervalului QT, atât măsurat, cât și corectat, după expunerea la ibrutinib, sugerând că aceasta ar putea fi un mecanism electrofiziologic implicat în generarea aritmiilor asociate cu această terapie.[67]

Din datele furnizate de **monitorizarea Holter/24h**, de subliniat este diferența semnificativă ($p=0.019$) între numărul **extrasistolelor atriale** și implicit diferența de încărcătură extrasistolică atrială, între cele două vizite. Am putea considera că numărul crescător de extrasistole supraventriculare semnalează potențialul aritmic al ibrutinibului și preced instalarea unei tulburări de ritm susținute, inclusiv fibrilație atrială, fapt care ar trebui, în practică, să intensifice screening-ul pentru depistarea lor. Într-un studiu publicat în 2019, care a exclus pacienții cu istoric de aritmii s-a demonstrat că ibrutinibul este un factor de risc independent pentru dezvoltarea aritmiilor atriale.[68] În literatură sunt publicate în special date ce vizează aritmiile atriale de tipul fibrilației atriale/ flutterului atrial asociate terapiei cu ibrutinib și mai puțin date despre încărcătura extrasistolică atrială sau ventriculară.

În studiul nostru, diferențele numărului de extrasistole atriale raportate la pacienții cu sau fără încărcare atrială stângă diagnosticată ECG nu au fost semnificative ($p=0.251$). O explicație pertinentă pentru lipsa de corelare a acestor elemente, denumite cu alte cuvinte: remodelare atrială stângă – focare ectopice intraatriale, ar putea fi reprezentată de lipsa de putere statistică a studiului nostru, generată de numărul mic de pacienți analizați.

Într-un studiu retrospectiv pe 183 de pacienți [69] încărcarea atrială stângă identificată pe electrocardiogramă a fost predictor semnificativ de fibrilație atrială la pacienții care primesc

ibrutinib, fiind un marker cu specificitate și sensibilitate moderate care poate identifica pacienții la risc crescut pentru această toxicitate.

În schimb, prin monitorizarea Holter/24h, nu am constatat diferențe semnificative între cele două vizite în ceea ce privește numărul de **extrasistole ventriculare** sau numărul tahicardiilor ventriculare sau supraventriculare. Totuși, ibrutinibul, moleculă aritmogenă cu mecanisme nu foarte clar înțelese, pare a fi responsabil și de aritmii ventriculare, însă într-o măsură mai mică, sau cel puțin mai rar raportată. Cum am arătat în partea generală există puține raportări de cazuri cu aritmii ventriculare cauzate de ibrutinib (capitolul *Reacții adverse ibrutinib*). În studiile cu ibrutinib, la aproximativ 1000 de pacienți înrolați au fost identificate 10 cazuri de moarte subită cardiacă (MSC), deci o incidență semnificativ mai mare comparativ cu rata MSC la populația peste 65 ani.[70]

Într-un studiu pe șoareci s-a arătat că ibrutinibul determină fibroză miocardică și depunere de colagen.[71] Fibroza miocardică joacă un rol esențial în constituirea substratului aritmic.[72] De asemenea, în același studiu [71] s-a arătat că ibrutinibul determină modificări ultrastructurale ale mitocondriilor din miocitele atriale, cu evidențierea de edem mitocondrial și implicit deformarea mitocondriilor și ruperea cristelor mitocondriale.

Date furnizate de MATA/24h

Monitorizarea ambulatorie a TA/24h nu a arătat diferențe semnificative între cele două vizite. TA diurnă medie a fost aproximativ 132/78 mmHg, iar TA nocturnă medie a fost aproximativ 125/71 mmHg.

Din pacienții evaluați prin MATA/24h 74, 19% au avut astfel stabilit diagnosticul de HTA la prima vizită, respectiv 67,74% la a doua vizită. 32,25% din pacienții incluși aveau istoric de HTA și 29,03% urmau tratament antihipertensiv, procentul în cazul celor tratați a urcat la 35,48% la a doua vizită. Procentul pacienților hipertensivi din studiul nostru este apropiat de cel raportat în registrele oncologice, HTA fiind cea mai frecventă comorbiditate cardiovasculară raportată în aceste registre, având o prevalență de 37%.[73] Din cei „non-hipertensivi”, doar 50% au avut profil tensional de tip *dipper* la prima vizită, la a doua vizită două treimi au avut profil tensional de tip *non-dipper*, termenul de *dipper* semnificând scăderea TA nocturne cu >10% din media TA diurne [48]. Totuși, statusul de *dipper* este adesea foarte variabil de la zi la zi, fiind greu reproductibil [74]. TA nocturnă este un predictor mai bun pentru prognostic decât TA diurnă, pacienții cu scăderea TA nocturne <10% din TA diurnă (profil *non-dipper*) au un risc cardiovascular crescut [75], mai mult, lipsa de scădere sau chiar creșterea TA nocturne (*reverse-dipper*) generează o creștere substanțială de risc [76].

În studiul nostru, HTA preexistentă nu a influențat semnificativ frecvența încărcăturii atriale stângi la a doua vizită, aspect cel mai probabil cauzat de numărul mic de pacienți analizați în studiul nostru.

Incidența crescută a HTA în populația studiului de față se justifică prin asocierea a doi factori de risc importanți: vârsta înaintată și utilizarea ibrutinibului. HTA, la rândul ei, nu este numai un factor de risc pentru fibrilația atrială, ci și pentru accidentul vascular cerebral ischemic sau hemoragic [77][78], iar ibrutinibul și patologia hematologică pentru care este utilizat, prin afectarea trombocitară și generarea de substrat aritmic, închid un cerc vicios al riscurilor hemoragice și aritmice.

Date furnizate de analiza comparativă a diversilor parametri

Am constatat că, nu au existat diferențe semnificative statistice între cele două vizite raportat la: distribuția pe sexe, consumul de alcool sau preexistența hipertensiunii arteriale, în ceea ce privește valorile troponinei Ths, ale NT-proBNP-ului, dimensiunile atriului drept, PAPs, valorile undelor e' septale și medii, ale *strain*-ului global longitudinal sau ale numărului de extrasistole atriale, respectiv încărcăturii extrasistolice atriale. În schimb, comparând diferențele de troponină Ths între vizite raportate la existența fumatului am observat că diferențele au fost semnificative statistice ($p=0.026$), nefumătorii având, în mod neașteptat, creșteri mai mari ale troponinei comparativ cu fumătorii. O explicație clară pentru această situație nu am identificat, mai ales că vârsta medie este similară între cele două grupuri (66,8 ani – fumători vs. 67,1 ani – nefumători), iar comorbiditățile nu diferă semnificativ între grupuri. În schimb, toți fumătorii sunt bărbați și au $IMC > 25 \text{ kg/m}^2$ (în grupul fumătorilor IMC mediu a fost de $27,82 \text{ kg/m}^2$, iar în grupul nefumătorilor a fost de $26,94 \text{ kg/m}^2$), practic fiind asociați 3 factori de risc cardio-vasculari.

Corelații

Analizând diverse corelații potențiale, am observat că în lotul studiat, pacienții care au avut **creșteri mai mari ale troponinei Ths** la a doua vizită au avut de asemenea mai frecvent asociată o **creștere mai mare a valorilor *strain*-ului global longitudinal al ventriculului stâng** la a doua vizită, cu alte cuvinte au avut o scădere mai mare a deformabilității miocardice, corelația fiind semnificativă și pozitivă de grad moderat ($p=0.020$, $R=0.417$). În schimb, în cazul NT-proBNP, modificările valorilor biomarker-ului între cele două vizite nu s-au asociat semnificativ cu modificările valorilor *strain*-ului global longitudinal al ventriculului stâng. Cum am menționat mai sus, NT-proBNP-ul pare a nu se corela cu predicția disfuncției ventriculare stângi la pacienții care primesc terapie antineoplazică, aspect diferit în cazul troponinei.

Troponina și *strain*-ul global longitudinal prezic dezvoltarea cardiotoxicității la pacienții tratați cu antracicline și trastuzumab.[62] În același studiu [62] cardiotoxicitatea nu a fost prezisă de schimbările precoce ale FE_{VS} sau ale nivelului de NT-proBNP, aspect care concordă cu datele obținute de noi.

Un alt aspect observat, de asemenea, important, este că, în lotul studiat, pacienții care au avut **creșteri mai mari ale troponinei T_{hs}** la a doua vizită au avut, mai frecvent asociată, o **creștere mai mare a încărcăturii extrasistolice atriale** înregistrate prin monitorizare Holter/24h la a doua vizită, această corelație fiind semnificativă și pozitivă de grad moderat ($p=0.023$, $R=0.414$). În plus, în acest caz, observația este valabilă și pentru NT-proBNP. Astfel, pacienții care au avut **creșteri mai mari ale NT-proBNP** la a doua vizită au avut de asemenea, mai frecvent asociată, o **creștere mai mare a valorilor numărului de extrasistole atriale** înregistrate prin monitorizare Holter/24h la a doua vizită și implicit a încărcăturii extrasistolice atriale. Aceste corelații au fost semnificative statistic ($p=0.004$, respectiv $p=0.011$). Ambele modificări (atât creșterea biomarkerilor cardiaci, cât și numărul crescut de extrasistole) traduc suferință cardiacă și remodelare miocardică, inclusiv electrică, succesiunea lor temporală neputând fi delimitată, fiind mai degrabă intricată.

Am mai constatat că pacienții care au fost diagnosticați cu **HTA** pe baza monitorizării ambulatorii a tensiunii arteriale pe 24h au avut **creșteri semnificativ mai mari ale *strain*-ului global longitudinal al ventriculului stâng** la a doua vizită comparativ cu pacienții fără HTA ($p=0.003$). Așadar, pacienții hipertensivi au înregistrat o scădere a deformabilității miocardice longitudinale. Deformabilitatea miocardică sistolică este dependentă de presiunile de umplere, scăzând în condiții de postsarcină crescută.[79] Remodelarea miocardică și modificarea condițiilor de umplere ventriculară la pacienții hipertensivi influențează *strain*-ul miocardic.[79]

În schimb, vârsta, prezența anemiei sau încărcătura extrasistolică atrială nu au modificat semnificativ, în lotul studiat, evoluția valorilor *strain*-ului global longitudinal al ventriculului stâng între vizite. În ceea ce privește vârsta, s-a constatat, în populația sănătoasă, că *strain*-ul global longitudinal este mai mic la vârstnici comparativ cu tinerii, însă rămâne în limite normale.[80] În privința anemiei, datele concordă cu literatura, astfel într-un studiu publicat în 2019 în *American Journal of Cardiology* realizat însă pe pacienți cu insuficiență cardiacă cu FE_{VS} păstrată, s-a constatat că anemia nu s-a asociat cu markeri ai disfuncției miocardice intrinseci, de tipul *strain*-ului miocardic sau de tipul velocităților miocardice e' lateral, e' septal [81]. În schimb, anemia s-a asociat cu markeri ai disfuncției diastolice – markeri dependenți de volum (presarcină), incluzând raporturile E/A, E/e' și cu presiunea crescută în cordul drept ca

presiunea în atriul drept și PAPs. [81] În studiul nostru însă, nu am identificat corelații între anemie și raporturile E/A, E/e', diametrul atriului drept sau presiunea sistolică estimată ecografic în artera pulmonară.

CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

Datele din studiul de față oferă informații despre caracteristicile pacienților aflați în tratament cu ibrutinib, majoritatea preluați din secția de Hematologie a Spitalului Clinic Colentina, despre afectarea cardiacă în rândul acestora, incluzând apariția tulburărilor de ritm (fibrilație atrială, extrasistole atriale sau ventriculare, tahicardii supraventriculare sau ventriculare), a hipertensiunii arteriale și a reducerii deformabilității miocardice exprimată prin valoarea *strain*-ului global longitudinal (GLS).

Noutatea studiului constă în evaluarea deformabilității miocardice la pacienți care primesc ibrutinib. În plus, în studiul nostru pacienții au beneficiat de MATA/24h și Holter/24h. De asemenea, evaluarea imagistică, clinică și de laborator extensivă nu a fost abordată până acum similar, din cunoștințele noastre. În România, până la acest moment, nu a mai fost raportat un studiu cuprinzând evaluările prezentate în studiul nostru.

Am expus mai jos **concluziile studiului** efectuat intrucând **contribuțiile personale**, în cazul celor din urmă am menționat capitolele unde au fost dezvoltate.

Concluziile studiului nostru sunt următoarele:

- 1) Evaluarea *strain*-ului miocardic la pacienții aflați în terapie cu ibrutinib este utilă în identificarea precoce a cardiotoxicității, depășind sensibilitatea și specificitatea FE_{VS}. (subcapitolele 6.2.2, 6.3, 6.4)
- 2) Urmărirea cardiotoxicității induse de ibrutinib doar prin FE_{VS} nu este foarte sensibilă și nici nu permite depistarea acesteia precoce - FE_{VS} nu este un parametru optim pentru acest deziderat. (subcapitolul 6.3)
- 3) Corelarea *strain*-ului global longitudinal al ventriculului stâng cu biomarkerii cardiaci, în special cu troponina T_{hs}, crește puterea de identificare a afectării miocardice subclinice la pacienții tratați cu ibrutinib. (subcapitolul 6.3)
- 4) Creșterea troponinei T_{hs} se corelează cu scăderea deformabilității miocardice, fiind un predictor util al disfuncției ventriculare stângi la pacienții care primesc terapie cu ibrutinib. În schimb, creșterea NT-proBNP pare a nu se corela cu predicția disfuncției ventriculare stângi la acești pacienți. (subcapitolul 6.3)
- 5) Creșterea biomarkerilor cardiaci (troponina T_{hs}, NT-proBNP) s-a corelat cu creșterea încărcăturii extrasistolice atriale în populația cu ibrutinib. (subcapitolul 6.3)

- 6) Screening-ul activ prin electrocardiogramă și/sau monitorizare Holter/24h este necesar la pacienții tratați cu ibrutinib pentru identificarea tulburărilor de ritm, adesea silențioase. Astfel am depistat fibrilație atrială la 9,67% din pacienții din studiu, toate episoadele înregistrate fiind silențioase. (subcapitolele 6.2.3, 6.2.4, 6.4, 6.5)
- 7) Modificările înregistrate prin monitorizarea electrocardiografică pe 24/h, de tipul creșterii încărcăturii extrasistolice ar trebui să sugereze posibilă toxicitate miocardică indusă de ibrutinib și să determine evaluare suplimentară, atât prin dozarea biomarkerilor cardiaci, cât și prin evaluarea ecocardiografică, inclusiv a deformabilității miocardice. (subcapitolele 6.2.4, 6.4)
- 8) Monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale pe 24h a pacienților tratați cu ibrutinib este necesară, crescând semnificativ diagnosticarea hipertensiunii arteriale la această populație și, în consecință optimizând managementul terapeutic al acestora. (subcapitolele 6.2.5, 6.4)
- 9) Deformabilitatea miocardică evaluată la a doua vizită a scăzut semnificativ mai mult la pacienții diagnosticați cu HTA prin MATA/24h comparativ cu pacienții fără HTA. Creșterile tensiunii arteriale în populația cu ibrutinib ar trebui să determine și evaluarea ecocardiografică, inclusiv prin *speckle-tracking*. (subcapitolele 6.2.5, 6.3, 6.4)
- 10) Ibrutinibul nu pare să modifice intervalele QTc, PR. În studiul nostru nu am înregistrat modificări semnificative între vizite ale acestor valori, aspect concordant cu datele din literatură. (subcapitolele 6.2.3, 6.4)
- 11) La a doua evaluare am constatat creșterea dimensiunii atriului drept și creșterea PAPs estimată ecocardiografic. În plus, pacienții care au avut creșteri mai mari ale valorilor PAPs la a doua vizită au avut mai frecvent asociată o creștere mai mare a valorilor încărcăturii extrasistolice atriale. (subcapitolele 6.2.2, 6.3, 6.4)
- 12) Am constatat, în mod surprinzător, creșterea velocităților tisulare miocardice septale (unda e' septală) între vizite; posibila explicație plauzibilă fiind cea a mecanismului compensator la nivelul regiunilor miocardice neafectate. Deși disfuncția diastolică poate reflecta disfuncția ventriculară stângă subclinică, se pare că nu poate prezice cardiotoxicitatea, semnificația clinică rămânând neclară. (subcapitolele 6.2.2, 6.4)
- 13) Dozarea biomarkerilor cardiaci (troponina T, NT-proBNP) și utilizarea monitorizărilor ambulatorii pe 24h ale tensiunii arteriale și electrocardiografice, a ecocardiografiei incluzând *speckle-tracking* și corelarea datelor obținute sunt utile în identificarea cardiotoxicității induse de ibrutinib. (subcapitolele 6.2.1, 6.2.2, 6.2.3, 6.2.4, 6.2.5, 6.3, 6.4)

Caracterul interdisciplinar al cercetărilor efectuate reiese din utilitatea informațiilor obținute atât pentru cardiologi, hematologi, oncologi, cât și pentru specialiști din medicină

internă, de familie și chiar medicină de laborator, care contribuie la îngrijirea acestor pacienți.[82] Colaborarea între cardiologi și oncologi/hematologi este de reală importanță.[28] Un studiu din 2017 a demonstrat reducerea semnificativă a mortalității pacienților cu patologie hematologică malignă care au beneficiat de evaluare în echipe multidisciplinare, înainte de inițierea tratamentului, comparativ cu cei care nu au beneficiat de o astfel de evaluare.[83] Cardio-oncologia este situată la intersecția oncologiei/hematologiei cu cardiologia, focusându-se pe reducerea și managerierea bolilor cardiovasculare preexistente sau emergente la pacienți neoplazici.[84][85][86] Un obiectiv cheie al cardio-oncologiei este permiterea unei terapii optime anticanceroase asumând cel mai mic risc cardiovascular, fapt ce necesită experți în domeniu, aptitudini specifice și instruire dedicată.[87] Prevenția în cardio-oncologie apare de reală importanță [88], mai ales că numărul supraviețuitorilor malignităților, în Statele Unite, se estimează a crește de la ~17 milioane în 2019 la ~22 milioane în 2030 [89].

Contextul pandemic actual, care a afectat parțial și realizarea lucrării de față, expune pacienții cardio-oncologici unui risc crescut nu numai prin probabilitatea infectării directe cu SARS-CoV-2, ci și prin întreruperea rutinei de îngrijire a acestora [90], fiind imperios necesare soluții adaptate și flexibilitatea marcată a centrelor dedicate.

În ceea ce privește **direcțiile de perspectivă** considerăm deziderative aspectele expuse în rândurile următoare.

Crearea unui centru de cardio-oncologie, similar modelelor existente în afara țării, în care pacienții cu terapii antineoplazice să fie evaluați de echipe multidisciplinare înalt calificate, constituie un deziderat. Astfel, inclusiv pacienții care primesc ibrutinib, ar beneficia de o evaluare corespunzătoare și din punct de vedere cardio-vascular. Beneficiile ar fi bilaterale, atât ale pacienților, cât și ale medicilor/cercetătorilor, referirea din mai multe centre a acestor pacienți ar conduce la evaluarea unui număr mult mai mare. Acest lucru ar determina creșterea nivelului de cunoaștere și ar permite realizarea unor studii pe loturi mai mari, cu o mai bună integrare a informațiilor.

Este de dorit ca pacienții tratați cu ibrutinib să beneficieze de evaluare ecocardiografică, în ideal și prin tehnici tip *speckle-tracking* și 3D, atât înainte de inițierea terapiei, cât și ulterior, la intervale de timp ce ar fi stabilite pe baza observării ritmului de schimbări produse. Utilizarea *strain*-ului de atriu stâng ar fi utilă pentru predicția apariției fibrilației atriale. De asemenea, monitorizările ambulatorii pe 24h ale TA, ECG și dozările la anumite intervale de tip ale biomarkerilor cardiaci ar contribui la un management optimizat al pacienților tratați cu ibrutinib. Pentru a menține un prognostic favorabil al pacienților neoplazici, cardiotoxicitatea ar trebui prevenită sau cel puțin detectată precoce și tratată adecvat.

BIBLIOGRAFIE

- [1] Laufer-Perl M, Derakhshesh M, Milwidsky A, Mor L, Ravid D, Amrami N, et al. Usefulness of Global Longitudinal Strain for Early Identification of Subclinical Left Ventricular Dysfunction in Patients With Active Cancer. *Am J Cardiol* 2018;122:1784-9. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.08.019>.
- [2] Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments: What the cardiologist needs to know. *Nat Rev Cardiol* 2010;7:564-75. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2010.121>.
- [3] Truong J, Yan AT, Cramarossa G, Chan KKW. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: Detection, prevention, and management. *Can J Cardiol* 2014;30:869-78. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.04.029>.
- [4] Kitsis RN, Riquelme JA, Lavandero S. Heart disease and cancer are the two killers colluding? *Circulation* 2018;138:692-5. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033907>.
- [5] Handy CE, Quispe R, Pinto X, Blaha MJ, Blumenthal RS, Michos ED, et al. Synergistic opportunities in the interplay between cancer screening and cardiovascular disease risk assessment: Together we are stronger. *Circulation* 2018;138:727-34. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035516>.
- [6] Hamo CE, Bloom MW. Getting to the heart of the matter: An overview of cardiac toxicity related to cancer therapy. *Clin Med Insights Cardiol* 2015;9:47-51. <https://doi.org/10.4137/CMC.s19704>.
- [7] Lancellotti P, Suter TM, López-Fernández T, Galderisi M, Lyon AR, Van Der Meer P, et al. Cardio-oncology services: Rationale, organization, and implementation: A report from the ESC Cardio-Oncology council. *Eur Heart J* 2019;40:1756-63. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy453>.
- [8] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
- [9] Barac A, Murtagh G, Carver JR, Chen MH, Freeman AM, Herrmann J, et al. Cardiovascular health of patients with cancer and cancer survivors: A roadmap to the next level. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2739-46. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.04.059>.
- [10] Koene RJ, Prizment AE, Blaes A, Konety SH. Shared risk factors in cardiovascular disease and cancer. *Circulation* 2016;133:1104-14. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020406>.
- [11] Moslehi JJ. Cardiovascular Toxic Effects of Targeted Cancer Therapies. *N Engl J Med* 2016;375:1457-67. <https://doi.org/10.1056/nejmra1100265>.
- [12] KANNEL WB, DAWBER TR, KAGAN A, REVOTSKIE N, STOKES J. Factors of risk in the development of coronary heart disease--six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1961;55:33-50. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-55-1-33>.
- [13] Masoudkabar F, Sarrafzadegan N, Gotay C, Ignaszewski A, Krahn AD, Davis MK, et al. Cardiovascular disease and cancer: Evidence for shared disease pathways and pharmacologic prevention. *Atherosclerosis* 2018;343-51. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.001>. Cardiovascular.
- [14] Bertero E, Canepa M, Maack C, Ameri P. Linking heart failure to cancer background evidence and research perspectives. *Circulation* 2018;138:735-42. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033603>.

- [15] Barac A. Cardio-Oncology in 2020: Prime for Translation. *J Cardiovasc Transl Res* 2020;13:345-6. <https://doi.org/10.1007/s12265-020-10036-1>.
- [16] Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2010;46:765-81. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2009.12.014>.
- [17] Ky B, Vejpongsa P, Yeh ETH, Force T, Moslehi JJ. Emerging paradigms in cardiomyopathies associated with cancer therapies. *Circ Res* 2013;113:754-64. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.300218>.
- [18] Brown SA, Ray JC, Herrmann J. Precision Cardio-Oncology: a Systems-Based Perspective on Cardiotoxicity of Tyrosine Kinase Inhibitors and Immune Checkpoint Inhibitors. *J Cardiovasc Transl Res* 2020;13:402-16. <https://doi.org/10.1007/s12265-020-09992-5>.
- [19] Burger J, Buggy J. Emerging drug profiles: Bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitor ibrutinib (PCI-32765). *Leuk Lymphoma* 2013;54:2385-91. <https://doi.org/10.3109/10428194.2013.796047>.
- [20] Awadalla M, Hassan MZO, Alvi RM, Neilan TG. Advanced imaging modalities to detect cardiotoxicity. *Curr Probl Cancer* 2018;42:386-96. <https://doi.org/10.1016/j.currproblcancer.2018.05.005>.
- [21] Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomo G, et al. Anthracycline-Induced Cardiomyopathy. Clinical Relevance and Response to Pharmacologic Therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:213-20. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.03.095>.
- [22] Riddell E, Lenihan D. The role of cardiac biomarkers in cardio-oncology. *Curr Probl Cancer* 2018;42:375-85. <https://doi.org/10.1016/j.currproblcancer.2018.06.012>.
- [23] Lang RM, Badano LP, Victor MA, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1-39.e14. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>.
- [24] Stefano Molica, Estella Matutes, Constantine Tam AP. Ibrutinib in the treatment of chronic lymphocytic leukemia: 5 years on. *Hematol Oncol* 2020;Apr;38(2):129-36. <https://doi.org/10.1002/hon.2695>.
- [25] Wiczer TE, Levine LB, Brumbaugh J, Coggins J, Zhao Q, Ruppert AS, et al. Cumulative incidence, risk factors, and management of atrial fibrillation in patients receiving ibrutinib. *Blood Adv* 2017;1:1739-48. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2017009720>.
- [26] Dickerson T, Wiczer T, Waller A, Philippon J, Porter K, Haddad D, et al. Hypertension and incident cardiovascular events following ibrutinib initiation. *Blood* 2019;134:1919-28. <https://doi.org/10.1182/blood.2019000840>.
- [27] Ryan TD, Hayek SS. New perspectives in cardio-oncology. *J Thromb Thrombolysis* 2020;5-6. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02267-5>.
- [28] Johnson CB, Sulpher J, Stadnick E. Evaluation, prevention and management of cancer therapy-induced cardiotoxicity: A contemporary approach for clinicians. *Curr Opin Cardiol* 2015;30:197-204. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000145>.
- [29] Chang HM, Moudgil R, Scarabelli T, Okwuosa TM, Yeh ETH. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Best Practices in Diagnosis, Prevention, and Management: Part 1. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2536-51. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.1096>.
- [30] Quintana RA, Bui LP, Moudgil R, Palaskas N, Hassan S, Abe JJ, et al. Speckle-Tracking Echocardiography in Cardio-Oncology and Beyond. *Texas Hear Inst J* 2020;47:96-107.

- <https://doi.org/10.14503/THIJ-18-6736>.
- [31] Codón JC, Rodríguez SOR, Fernández TL. Cardiotoxicity from the cardiologist's perspective. *Future Cardiol* 2015;11:425-32. <https://doi.org/10.2217/fca.15.47>.
- [32] Moreno C, Greil R, Demirkan F, Tedeschi A, Anz B, Larratt L, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:43-56. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30788-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30788-5).
- [33] Munir T, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Barr PM, Reddy NM, et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol* 2019;94:1353-63. <https://doi.org/10.1002/ajh.25638>.
- [34] RESONATE-2 - Trial Design | IMBRUVICA® f.a. <https://imbruvicahcp.com/cll/efficacy/resonate-2/study-design> (data accesării 2 noiembrie 2020).
- [35] Buske C, Tedeschi A, Trotman J, García-Sanz R, MacDonald D, Leblond V, et al. Ibrutinib Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab for Waldenström's Macroglobulinemia: Final Analysis From the Randomized Phase III iNNOVATE Study. *J Clin Oncol* 2022;40:52-62. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.00838>.
- [36] Dimopoulos MA, Trotman J, Tedeschi A, Matous J V., Macdonald D, Tam C, et al. Ibrutinib for patients with rituximab-refractory Waldenström's macroglobulinaemia (iNNOVATE): an open-label substudy of an international, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:241-50. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30632-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30632-5).
- [37] Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, Fraser G, Silva RS, Grosicki S, et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): A randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2016;17:200-11. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00465-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00465-9).
- [38] Armstrong WF, Ryan T. Feigenbaum's echocardiography. eight edit. 2019.
- [39] Ibrutinib for patients with rituximab-refractory Waldenström's macroglobulinaemia (iNNOVATE): an open-label substudy of an international, multicentre, phase 3 trial-ClinicalKey f.a. <https://www.clinicalkey.com#!/content/journal/1-s2.0-S1470204516306325> (data accesării 2 iunie 2019).
- [40] Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. *N Engl J Med* 2014;371:213-23. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1400376>.
- [41] Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2015;373:2425-37. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1509388>.
- [42] Ghielmini M, Vitolo U, Kimby E, Montoto S, Walewski J, Pfreundschuh M, et al. ESMO guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), Follicular Lymphoma (FL) and Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). *Ann Oncol* 2013;24:561-76. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds517>.
- [43] Shanafelt T. Treatment of older patients with chronic lymphocytic leukemia: key questions and current answers. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013;2013:158-67. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2013.1.158>.
- [44] Baptiste F, Cautela J, Ancedy Y, Resseguier N, Aurran T, Farnault L, et al. High incidence of atrial fibrillation in patients treated with ibrutinib. *Open Hear* 2019;6:1-9. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2019-001049>.
- [45] Jiang L, Li L, Ruan Y, Zuo S, Wu X, Zhao Q, et al. Ibrutinib promotes atrial fibrillation by inducing structural remodeling and calcium dysregulation in the atrium. *Hear Rhythm*

- 2019;16:1374-82. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.04.008>.
- [46] Brown JR, Moslehi J, O'Brien S, Ghia P, Hillmen P, Cymbalista F, et al. Characterization of atrial fibrillation adverse events reported in ibrutinib randomized controlled registration trials. *Haematologica* 2017;102:1796-805. <https://doi.org/10.3324/haematol.2017.171041>.
- [47] Task A, Members F, Hindricks G, Germany C, Potpara T, Serbia C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the Europea 2020:1-126. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
- [48] Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European society of cardiology and the European society of hypertension ESC/ESH task force for the management of arterial hypertension. vol. 36. 2018. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001961>.
- [49] Dmitrieva EA, Nikitin EA, Ignatova AA, Vorobyev VI, Poletaev A V., Seregina EA, et al. Platelet function and bleeding in chronic lymphocytic leukemia and mantle cell lymphoma patients on ibrutinib. *J Thromb Haemost* 2020;18:2672-84. <https://doi.org/10.1111/jth.14943>.
- [50] Metivier F, Marchais SJ, Guerin AP, Pannier B, London GM. Pathophysiology of anaemia: Focus on the heart and blood vessels. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:14-8. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.ndt.a027970>.
- [51] Zhou Y, Lu H, Yang M, Xu C, Eskazan AE. Adverse drug events associated with ibrutinib for the treatment of elderly patients with chronic lymphocytic leukemia: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Med (United States)* 2019;98. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016915>.
- [52] Tan LL, Lyon AR. Role of Biomarkers in Prediction of Cardiotoxicity During Cancer Treatment. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2018;20. <https://doi.org/10.1007/s11936-018-0641-z>.
- [53] Michel L, Mincu RI, Mahabadi AA, Settelmeier S, Al-Rashid F, Rassaf T, et al. Troponins and brain natriuretic peptides for the prediction of cardiotoxicity in cancer patients: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2020;22:350-61. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1631>.
- [54] Michel L, Rassaf T, Totzeck M. Biomarkers for the detection of apparent and subclinical cancer therapy-related cardiotoxicity. *J Thorac Dis* 2018;10:S4282-95. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.08.15>.
- [55] Ananthan K, Lyon AR. The Role of Biomarkers in Cardio-Oncology. *J Cardiovasc Transl Res* 2020;13:431-50. <https://doi.org/10.1007/s12265-020-10042-3>.
- [56] Totzeck M, Glas M, Rassaf T. Biomarkers in cardio-oncology patients. *Internist* 2020. <https://doi.org/10.1007/s00108-020-00883-0>.
- [57] Bracun V, Aboumsallem JP, van der Meer P, de Boer RA. Cardiac Biomarkers in Patients with Cancer: Considerations, Clinical Implications, and Future Avenues. *Curr Oncol Rep* 2020;22. <https://doi.org/10.1007/s11912-020-00930-x>.
- [58] Mihalcea D, Florescu M, Bruja R, Patrascu N, Vladareanu AM, Vinereanu D. 3D echocardiography, arterial stiffness, and biomarkers in early diagnosis and prediction of CHOP-induced cardiotoxicity in non-Hodgkin's lymphoma. *Sci Rep* 2020;10:1-11. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75043-3>.
- [59] Dent SF, Kikuchi R, Kondapalli L, Ismail-Khan R, Brezden-Masley C, Barac A, et al. Optimizing Cardiovascular Health in Patients With Cancer: A Practical Review of Risk Assessment, Monitoring, and Prevention of Cancer Treatment–Related Cardiovascular

- Toxicity. *Am Soc Clin Oncol Educ B* 2020;501-15. https://doi.org/10.1200/edbk_286019.
- [60] Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, Plana JC, Popović ZB, Marwick TH. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: Application to patients undergoing cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:77-84. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.035>.
- [61] 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. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27:911-39. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.07.012>.
- [62] Pylayeva-Gupta Y. Early Detection and Prediction of Cardiotoxicity in Chemotherapy-Treated Patients. *Am J Cardiol* 2011;23:1-7. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.371>.
- [63] Bansal M, Kasliwal RR. How do i do it? Speckle-tracking echocardiography. *Indian Heart J* 2013;65:117-23. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2012.12.004>.
- [64] Weinberg BA, Conces DJ, Waller BF. Cardiac manifestations of noncardiac tumors. Part I: Direct effects. *Clin Cardiol* 1989;12:289-96. <https://doi.org/10.1002/clc.4960120512>.
- [65] Shah RR, Morganroth J. Update on Cardiovascular Safety of Tyrosine Kinase Inhibitors: With a Special Focus on QT Interval, Left Ventricular Dysfunction and Overall Risk/Benefit. *Drug Saf* 2015;38:693-710. <https://doi.org/10.1007/s40264-015-0300-1>.
- [66] de Jong J, Hellemans P, Jiao JJ, Huang Y, Mesens S, Sukbuntherng J, et al. Ibrutinib does not prolong the corrected QT interval in healthy subjects: results from a thorough QT study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017;80:1227-37. <https://doi.org/10.1007/s00280-017-3471-x>.
- [67] Fradley MG, Welter-Frost A, Gliksman M, Emole J, Viganego F, Lee DH, et al. Electrocardiographic Changes Associated With Ibrutinib Exposure. *Cancer Control* 2020;27:1-3. <https://doi.org/10.1177/1073274820931808>.
- [68] Fradley MG, Gliksman M, Emole J, Viganego F, Rhea I, Welter-Frost A, et al. Rates and Risk of Atrial Arrhythmias in Patients Treated With Ibrutinib Compared With Cytotoxic Chemotherapy. *Am J Cardiol* 2019;124:539-44. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.05.029>.
- [69] Mato AR, Clasen S, Pickens P, Gashonia L, Rhodes J, Svoboda J, et al. Left atrial abnormality (LAA) as a predictor of ibrutinib-associated atrial fibrillation in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Biol Ther* 2018;19:1-2. <https://doi.org/10.1080/15384047.2017.1394554>.
- [70] Lampson BL, Yu L, Glynn RJ, Barrientos JC, Jacobsen ED, Banerji V, et al. Ventricular arrhythmias and sudden death in patients taking ibrutinib. *Blood* 2017;129:2581-4. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-10-742437>.
- [71] Yang X, An N, Zhong C, Guan M, Jiang Y, Li X, et al. Enhanced cardiomyocyte reactive oxygen species signaling promotes ibrutinib-induced atrial fibrillation. *Redox Biol* 2020;30. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101432>.
- [72] De Jong S, Van Veen TAB, Van Rijen HVM, De Bakker JMT. Fibrosis and cardiac arrhythmias. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011;57:630-8. <https://doi.org/10.1097/FJC.0b013e318207a35f>.
- [73] Chang HM, Okwuosa TM, Scarabelli T, Moudgil R, Yeh ETH. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Best Practices in Diagnosis, Prevention, and Management: Part 2. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2552-65. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.1095>.
- [74] Omboni S, Parati G, Palatini P, Vanasia A, Muiesan ML, Cuspidi C, et al.

- Reproducibility and clinical value of nocturnal hypotension: prospective evidence from the SAMPLE study. *Study on Ambulatory Monitoring of Pressure and Lisinopril Evaluation. J Hypertens* 1998;16:733-8.
- [75] Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilò G, et al. European society of hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2014;32:1359-66. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000221>.
- [76] Mancia G, Verdecchia P. Clinical Value of Ambulatory Blood Pressure: Evidence and Limits. *Circ Res* 2015;116:1034-45. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.303755>.
- [77] Thorp BC, Badoux X. Atrial fibrillation as a complication of ibrutinib therapy: clinical features and challenges of management. *Leuk Lymphoma* 2018;59:311-20. <https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1339874>.
- [78] Shanafelt TD, Parikh SA, Noseworthy PA, Goede V, Chaffee KG, Bahlo J, et al. Atrial fibrillation in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Leuk Lymphoma* 2017;58:1630-9. <https://doi.org/10.1080/10428194.2016.1257795>.
- [79] Loncaric F, Marciniak M, Nunno L, Mimbbrero M, Fernandes JF, Fabijanovic D, et al. Distribution of myocardial work in arterial hypertension: insights from non-invasive left ventricular pressure-strain relations. *Int J Cardiovasc Imaging* 2020. <https://doi.org/10.1007/s10554-020-01969-4>.
- [80] Zghal F, Bougteb H, Réant P, Lafitte S, Roudaut R. Assessing global and regional left ventricular myocardial function in elderly patients using the bidimensional strain method. *Echocardiography* 2011;28:978-82. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8175.2011.01476.x>.
- [81] Meyer T, Shih J, Aurigemma G. Heart failure with preserved ejection fraction. *Ann Intern Med* 2013;158:1359-65. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.06.045>. Lack.
- [82] Herrmann J. From trends to transformation: Where cardio-oncology is to make a difference. *Eur Heart J* 2019;40:3898-900. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz781>.
- [83] Rogers MJ, Matheson L, Garrard B, Maher B, Cowdery S, Luo W, et al. Comparison of outcomes for cancer patients discussed and not discussed at a multidisciplinary meeting. *Public Health* 2017;149:74-80. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2017.04.022>.
- [84] Bergendal E. Evaluation and Management of Patients With Heart Disease and Cancer: Cardio-Oncology. *Bone* 2008;23:1-7. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.05.013>. Evaluation.
- [85] Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J* 2016;37:2768-801. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw211>.
- [86] Alizadehasl A, Amin A, Maleki M, Noohi F, Ghavamzadeh A, Farrashi M. Cardio-oncology discipline: focus on the necessities in developing countries. *ESC Hear Fail* 2020;7:2175-83. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12838>.
- [87] Alvarez-Cardona JA, Ray J, Carver J, Zaha V, Cheng R, Yang E, et al. Cardio-Oncology Education and Training: JACC Council Perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:2267-81. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.079>.
- [88] Brown SA. Preventive Cardio-Oncology: The Time Has Come. *Front Cardiovasc Med* 2020;6. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00187>.
- [89] Statistics, Graphs and Definitions | Division of Cancer Control and Population Sciences (DCCPS) f.a. <https://cancercontrol.cancer.gov/ocs/statistics> (data accesării 25.11.2020).
- [90] Addison D, Campbell CM, Guha A, Ghosh AK, Dent SF, Jneid H. Cardio-Oncology in the Era of the COVID-19 Pandemic and Beyond. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e017787. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017787>.

Lista cu lucrările științifice publicate în cadrul cercetării doctorale

Ibrutinib in patients with atrial fibrillation – the challenge of thromboembolic prophylaxis

Denisa-Corina Ciuculete, Raluca Alexandra Popescu, Gheorghe-Andrei Dan

Romanian Journal of Internal Medicine, volum 59, an 2021, nr. 3 (septembrie 2021)

Link către publicație: <https://doi.org/10.2478/rjim-2021-0015>

Lucrare elaborată din Partea generală, capitolul 3.

Factor de impact 2021: 1,7.

Evaluation of Ibrutinib Cardiotoxicity By Comparative Use of Speckle-Tracking Technique and Biomarkers

Ciuculete Denisa-Corina, Popescu Raluca Alexandra, Georgescu Georgeta Daniela, Dan Gheorghe-Andrei

American Journal of Therapeutics, volum 29, an 2022, nr. 1 (ianuarie/februarie)

Link către publicație: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34994349/>

Lucrare elaborată din Partea de contribuții personale, capitolele 6,7.

Factor de impact 2022: 3,098.