

CARDIOTOXICITATEA TERAPIEI SISTEMICE ANTICANCER

Pacienții cu cancer care primesc chimioterapie prezintă un risc crescut de a dezvolta complicații cardiovasculare, iar riscul este chiar mai mare dacă există un istoric cunoscut de boli cardiovasculare.

Mai multe terapii pentru cancer au fost asociate cu afectarea miocitelor, disfuncția ventriculară stângă (DVS) și insuficiența cardiacă congestivă (IC) clinic evidentă.

Disfuncția cardiacă, cel mai frecvent este delimitată ca o reducere cu peste 10% a fracției de ejeecție a ventriculului stâng (FEVS) inițială sau la o FEVS mai mică de 50%.

Cei mai frecvenți agenți anticancerigeni asociați cu toxicitatea cardiacă sunt:

- Antraciclilinele și agenții asemănători antraciclinelor,
- Terapii tinite moleculare:
 - *Trastuzumab* (agenți care vizează receptorul 2 al factorului de creștere epidermală uman (HER2))
 - *Bevacizumab* (inhibitor de kinaza al VECF)
 - *Inhibitori de tirozin kinaza*(ITK)
- unii inhibitori de proteazom (carfilzomib) și
- fluoropirimidinele
- iradierea toracică care include un volum mare al inimii.

ANTRACICLINE

Se consideră că toxicitatea cardiacă a antraciclinelor este mediată prin legarea la ADN și la izoenzima 2-β topoizomerază, rezultând apoptoza miocitelor cardiace.

Toxicitatea a fost considerată legată de *vârsta și doză* (cu o creștere exponențială a toxicității cu doze cumulative de doxorubicină pe durata vieții >400 mg/m² sau o doză echivalentă de alte antracicliline).

Pentru schemele terapeutice comune, care includ doxorubicină la doze cumulative de 300 până la 350 mg/m², rata de disfuncție cardiacă, insuficiență cardiacă (DVL-disfuncția VS) clinică sau subclinică prin imagistică cardiacă este de până la 20%, iar insuficiența cardiacă simptomatică de 2% până la 3%.

Se sugerează că toxicitatea subclinică poate fi deja observată la o doză de 240 mg/m² și posibil mai mică.

Acest risc este amplificat în prezența comorbidităților CV preexistente, a tratamentului concomitent cu alți agenți cardiotoxici (de exemplu, trastuzumab, ciclofosamidă, paclitaxel) sau a tratamentului actual sau anterior cu radiații mediastinale la doze mai mari de 30 Gy.

Este important de menționat că DVS asociată cu antraciclilinele apare de obicei la câteva luni după terminarea terapiei, aproape toate cazurile fiind evidente la 1 an de la tratament.

Când DVS s-a dezvoltat, aceasta se va ameliora la până la 80% dintre pacienți, dar numai la 10% dintre pacienți, funcția cardiacă se va recupera la valoarea inițială dinaintea tratamentului.

Agentii alchilanți (de exemplu, *ciclofosfamidă*, *ifosfamidă* și *melfalan*) au fost asociați cu dezvoltarea DVS, în special atunci când sunt administrați în doze foarte mari (de exemplu, ciclofosfamidă ≥ 150 mg/kg și 1,5 g/m² și ifosfamidă $>12,5$ g/m²).

Inhibitorii receptorului 2 al factorului de creștere epidermală (HER2/ERbB2) au un efect în afara țintei prin legarea la miocite, unde HER2/ERbB2 este implicat în mecanismul de protecție împotriva stresului miocardic.

Spre deosebire de antraciclină, DVS apare de obicei în timp ce pacientul este sub tratament și se rezolvă odată cu întreruperea tratamentului.

Bevacizumab, de exemplu, a fost asociat cu insuficiență cardiacă la până la 4% și cu simptome de DVS la până la 10% dintre pacienții tratați în studiile clinice. Aceste rate sunt dublate dacă sunt administrate concomitent cu doxorubicină.

Inhibitorii factorului de creștere endotelial vascular (*sunitinibului*, *sorafenibului* și *pazopanibului*) sunt, de asemenea, asociați cu efecte cardiace în afara țintei.

Riscul de insuficiență cardiacă (IC) este cel mai mare în stadiile inițiale ale terapiei, cel mai notabil în cazul sunitinibului, sorafenibului și pazopanibului, care au fost asociate cu o disfuncție cardiacă stângă (DVS) de până la 14% și o insuficiență cardiacă stângă (IC) clinică de până la 4%.

Această DV stângă este, în majoritatea cazurilor, tranzitorie și se rezolvă odată cu întreruperea tratamentului.

Hipertensiunea arterială necontrolată este un factor cheie care contribuie la reducerea funcției cardiace la acești pacienți și trebuie gestionată cu vigilență.

EVALUAREA ÎNAINTE DE TRATAMENT

Deoarece DVS și IC se prezintă de obicei la câteva luni de la sfârșitul terapiei, identificarea pacienților cu risc crescut este imperativă.

La evaluarea riscului de cardiotoxicitate al unui pacient trebuie luați în considerare mai mulți factori de risc care nu au legătură cu tratamentul. Factorii de risc pentru cardiotoxicitate:

- *vârsta înaintată* (peste 60 de ani și în special dacă pacientul are peste 75 de ani);
- *obezitatea*;
- *comorbiditățile preexistente* (antecedente de boli cardiovasculare)
- *FEVS inițială* $<50\%$,
- *antecedente de:*
 - *diabet zaharat*,
 - *hipertensiune arterială sau fumat*;
- *expunerea anterioară la antracicline*,
- *trastuzumab sau radioterapie mediastinală*.

Ghidul Societății Americane de Oncologie Clinică (ASCO) sugerează prudență în tratarea oricărui pacient cu doi sau mai mulți factori de risc.

Se recomandă prudență la pacienții cu:

- FEVS < 50% și
- când FEVS < 40%, luarea în considerare a terapiilor alternative

SUPRAVEGHERE ÎNAINTE, ÎN TIMPUL ȘI DUPĂ TRATAMENT

În prezent, cei mai utilizați biomarkeri sunt:

- troponina I (TnI),
- evaluările ecocardiografice seriale.
- imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) a inimii

Troponina(TnI)

O creștere a TnI peste limita superioară a normalului, în special dacă persistă cel puțin o lună de la finalizarea tratamentului a fost asociată cu o incidență crescută a Insuficiența Cardiaca clinică a disfuncției ventriculare stângi și a aritmiei care pune viața în pericol.

Rata evenimentelor cardiace grave care pun viața în pericol a crescut de peste trei ori la pacienții la care TnI a fost persistent crescut.

O asociere similară între TnI și evenimentele adverse cardiace majore a fost demonstrată cu *trastuzumab* (posibil cea mai aplicabilă pentru pacienții tratați anterior cu antracicline).

În urma acestor observații, ghidurile ESMO recomandă supravegherea troponinei înainte și cel puțin la fiecare două cicluri de terapie pe bază de antracicline.

Evaluările ecocardiografice seriale.

- La pacienții cu o FEVS inițială < 50%, trebuie luați în considerare agenți alternativi mai puțin cardiotoxici;
- FEVS < 40% este o contraindicație relativă pentru tratamentul cardiotoxic.

Ghidurile ESMO recomandă repetarea unei ecocardiograme după o doză cumulată de 250 mg/m² de doxorubicină sau la fiecare 3 luni în timp ce pacientul ia *trastuzumab*.

De remarcat, totuși, că la majoritatea pacienților tratați cu antracicline, scăderea semnificativă a FEVS apare la câteva luni după finalizarea chimioterapiei.

Astfel, la pacienții cu risc crescut, o ecocardiogramă trebuie efectuată la 6 până la 12 luni de la sfârșitul tratamentului cu antracicline (ESMO recomandă, de asemenea, administrarea după 2 ani).

ARITMII ȘI SINDROMUL QTC LUNG

• FIBRILAȚIE ATRIALĂ ȘI FLUTTER ATRIAL

Aritmiile, în special fibrilația atrială (FA) și flutterul atrial (FLA), sunt o consecință frecventă, subrecunoscută și subtratată, a tratamentului antineoplazic. Pe lângă aritmii, agenții chimioterapeutici pot declanșa diverse modificări ale electrocardiogramei (ECG), cum ar fi prelungirea intervalului QTc și anomalii de conducere.

Agente alchilante (*ciclofosfamidă, melfalan și busulfan*) administrați în doze mari, de obicei ca parte a schemelor de condiționare a transplantului de celule stem hematopoietice, au fost asociați cu FA la 5% -10% dintre pacienți.

Antimetaboliți (*gemcitabină, clofarabină și citarabină*):

Gemcitabină, în special în combinație cu vinorelbina, a fost asociată cu o incidență de 8% a fibrilației atriale (FA).

Ibrutinib, un inhibitor de tirozin kinaza (TKI) Bruton utilizat în tratamentul limfoamelor cu celule B, este asociat cu o incidență ridicată a FA ($\leq 15\%$, mai ales în primul an de tratament).

Alți agenți care pot produce Aritmii

- nilotinib, asciminib, ponatinib,
- vandetanib,
- crizotinib,
- vemurafenib,
- taxani

• BRADIARITMIE

Cisplatina poate fi asociată cu diverse aritmii, în special bradicardie sinusală, care apare în momentul perfuziei. Această toxicitate poate fi legată de anomalii electrolitice secundare nefrotoxicității induse de cisplatină.

În plus, utilizarea instilării directe de cisplatină în cavitatea pleurală, în special dacă este hipertermică, a fost asociată cu rate foarte mari de fibrilație atrială (FA) și tahicardie ventriculară nesuștinută.

Paclitaxelul, în special dacă este combinat cu *cisplatină*, este, de asemenea, asociat cu bradicardie sinusală, care poate fi observată la până la 30% dintre pacienți.

Bradycardia și blocul cardiac sunt cele mai frecvent descrise efecte cardiace ale paclitaxelului, deși acestea sunt de obicei asimptomatice.

- *Bradycardia* asimptomatică tranzitorie a apărut la 29% dintre cazuri.
- *Bloc de conducere atrioventriculară, tahicardie ventriculară, ischemie cardiacă* a fost observată la 5% dintre cazuri.

Cardiomiopatia este raportată atunci când *paclitaxelul este combinat cu doxorubicină*.

Insuficiența cardiacă s-a dezvoltat la până la 20% dintre pacientele tratate cu paclitaxel plus doxorubicină, deși nu s-a observat o incidență crescută a cardiotoxicității în toate studiile.

Dezvoltarea insuficienței cardiace poate apărea la doze cumulative de doxorubicină mult mai mici decât cele așteptate în cazul utilizării doxorubicinei în monoterapie.

Docetaxel

La pacienții tratați cu docetaxel au fost raportate anomalii de conducere, colaps cardiovascular și angină pectorală, deși nu există dovezi convingătoare care să lege cauzal docetaxelul de aceste complicații.

La fel ca paclitaxelul, docetaxelul pare să potențeze cardiotoxicitatea antraciclinelor.

Insuficiența cardiacă s-a dezvoltat la 8% dintre pacienți, cu o scădere medie a fracției de ejeție de 20%.

Doza totală de doxorubicină a fost $< 400 \text{ mg/m}^2$ la toți acești pacienți.

Talidomida, utilizată în mod tradițional în tratamentul pacienților cu mielom multiplu, este asociată cu rate ridicate de bradicardie sinusală (25%–50%) și, în cazuri rare, cu blocuri

atrioventriculare (AV). Aceste efecte secundare nu sunt caracteristice agenților mai noi, cum ar fi lenalidomida și pomalidomida.

TKI direcționați către kinaza limfomului anaplastic (ALK) - **alectinib, ceritinib, crizotinib** se asociază cu :

- Bradicardia
- creșterea intervalului QT

• **QTC LUNG**

Prelungirea intervalului QTc indusă de medicamente (LQTc) este considerată o preocupare cheie privind siguranța medicamentelor din cauza asocierii LQTc cu *tahicardie ventriculară* care pune viața în pericol, rate crescute de *deces cardiac subit (SCD)* și o rată crescută a *mortalității în spital*.

Terapiile antineoplazice cu potențial cunoscut de prelungire a intervalului QTc includ:

- trioxid de arsen,
- inhibitori de histon deacetilază (**vorinostat, panobinostat**),
- inhibitori de tirozin kinazic (**sunitinib, sorafenib, vandetanib, crizotinib, vemurafenib, dasatinib, lapatinib și nilotinib**) și
- inhibitori ai kinazei 4/6 dependenți de ciclină (**ribociclib**).
- eribulină,
- osimertinib
- selpercatinib,
- inhibitori BRAF,
- inhibitori HDAC și
- inhibitori TKI care vizează BCR::ABL1

CARDIOPATIE ISCHEMICĂ

Sindromul coronarian acut (SCA) este o apariție relativ rară în rândul pacienților tratați activ pentru cancer, cu o incidență estimată de 0,5% până la 1,5% (~10% cu durere toracică; 70% cu infarct miocardic fără supradenivelare de ST [NSTEMI] și 20% cu IM cu supradenivelare de ST).

În majoritatea cazurilor, SCA este rezultatul unei boli aterosclerotice preexistente (SCA tip I) sau este cauzat de un dezechilibru între perfuzia cardiacă și cerere în contextul cancerului sau al complicațiilor legate de tratament (SCA tip II).

Cu toate acestea, mai multe chimioterapii au fost legate direct de evenimente coronariene, de la dureri în piept până la infarct miocardic (IM).

În aceste cazuri, mecanismele leziunii sunt diverse și include;

- vasospasm (5-FLUOROURACIL, Capecitabină, Paclitaxel),
- leziuni endoteliale cu evenimente vaso-ocluzive asociate (alcaloizi vinca care leagă tubulina, inhibitori VEGF),
- ateroscleroză vasculară accelerată (nilotinib și ponatinib),
- rezistență crescută la insulină (inhibitori de aromatază și unii inhibitori ai fosfoinozitolid 3-kinazei [PI3K]) și

- ca parte a reacțiilor la perfuzie (rituximab).

Cu toate acestea, pentru majoritatea agenților, evenimentele ischemice sunt anecdotice.

5-Fluorouracilul și, într-o măsură mai mică, promedicamentul său oral, **capecitabina**, au fost asociate cu dureri în piept la până la 18% dintre pacienți. Ischemia cardiacă acută a fost raportată la 8% până la 18% dintre acești pacienți, în special în contextul perfuziei continue (2% până la 4% cu capecitabină).

Se recomandă prudență la pacienții cu antecedente de cardiopatie ischemică (BII) și utilizare *concomitentă de Fluorouracil și antraciclină sau radioterapie cu implicare cardiacă*. În majoritatea cazurilor, pacienții își recuperează funcția cardiacă inițială în câteva săptămâni de la întreruperea administrării medicamentului, dar siguranța reluării tratamentului nu a fost stabilită și, atunci când este indicat, trebuie făcută cu mare precauție.

Cisplatina este un alt agent chimioterapeutic asociat cu evenimente ischemice, în special atunci când este *combinată cu bleomicină și alcaloizi din vinca*. A fost asociat cu instabilitatea plăcii aterosclerotice, ducând la dureri toracice la până la 40% dintre pacienți, deși infarctul miocardic este rar.

Bevacizumab, un inhibitor al VEGF, a fost asociat cu dureri toracice la până la 15% dintre pacienți și cu *sindrom coronarian acut* (SCA) la până la 2%.

Acești agenți duc la hipertensiune arterială, necesitând terapie intensificată la până la 20% dintre pacienți.

Riscul de SCA este mai mare în terapia combinată cu *5-FU și carboplatină* și cu inhibitori de tirozin kinaza (TKI) ai receptorilor VEGF mai noi (de exemplu, *sunitinib, pazopanib și sorafenib*).

Vârsta înaintată și boala tromboembolică anterioară sunt factori de risc suplimentari.

TKI direcționați către BCR-ABL: Spre deosebire de agenții anteriori, *nilotinib* și *ponatinib* sunt asociate cu evenimente vasculare arteriale tardive, cu o incidență cumulativă de până la 13% dintre pacienți după terapie prelungită.

- **Pericardită:**

- citarabină,
- bleomicină

- **Revărsate pericardice:**

- acid retinoic all-trans.

- **Insuficiență cardiacă, ischemie miocardică și stop cardiac**

- inhibitori ai proteazomului (carfilzomib)
- terapii antiangiogenice
- osimertinib
- interferon,
- interleukina-2 [IL-2]
- asciminib

- **Evenimente ocluzive arteriale** de exemplu:
 - ponatinib
- **Retenție de lichide**, care se poate manifesta ca o efuziune pericardică sau pleurală:
 - bosutinib,
 - IL-2

INVESTIGAȚII CARDIACE PENTRU SCHEMELE DE TRATAMENT CU ANTRACICLINE

Evaluare inițială

Toți pacienții trebuie să prezinte:

- ECG – cu documentarea oricăror constatări semnificative clinic:
 - 3 sau mai multe bătăi ectopice ventriculare pe un ECG standard
 - Unde Q compatibile cu infarct miocardic anterior
 - Inversie anormală a undei T compatibilă cu cardiomiopatie
 - Interval PR >200 ms (5 mm) sau orice unde P neconduse
 - Orice aritmie atrială sau ventriculară
 - Bloc de ramură stângă
- Evaluarea FEVS prin ecocardiografie sau RMN cardiac -nu se recomandă MUGA(analiza multicentrică multiangio-glucanică)
 - ✓ acest lucru este acceptabil pentru a se continua tratamentul înainte de inițierea tratamentului cu antraciclină
- Evaluarea riscului cardiac
 1. Dacă pacientul este evaluat ca *având risc ridicat, foarte ridicat sau risc moderat și expunere anterioară la antracicline*:
 - o Trimiteți la echipa de cardio-oncologie
 - o Trebuie luată în considerare o alternativă la antraciclină, dacă este posibil

Evaluare cardiacă ulterioară

Pacienți care au fost trimiși la cardio-oncologie

- Cardio-oncologia va organiza și revizui investigațiile cardiace suplimentare și va colabora cu echipa de oncologie
2. Alți pacienți care prezentau risc moderat la momentul inițial
 - Acești pacienți ar trebui să fie supuși unei evaluări suplimentare a FEVS la 1 an după finalizarea tratamentului cu antraciclină
 3. Pacienți cu risc scăzut la momentul inițial
 - Acești pacienți nu necesită nicio evaluare cardiacă suplimentară, cu excepția cazului în care dezvoltă simptome îngrijorătoare

TRASTUZUMAB

FEVS trebuie să fie peste LIN (FEVS=50%) pentru ca tratamentul să poată începe.

- ❖ Dacă procentul FEVS scade ≥ 10 puncte față de valoarea inițială și sub 50% (cardiotoxicitate):
 - tratamentul trebuie întrerupt;
 - pacienții trebuie să fie tratați cu un beta-blocant (de exemplu, bisoprolol 1,25 mg o dată pe zi) și un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) (de exemplu, ramipril 1,25 mg o dată pe zi),
 - trebuie îndrumați către un cardiolog și
 - trebuie efectuată o evaluare repetată a FEVS în decurs de 3 săptămâni.
- ❖ Terapia anti-HER2 poate fi reluată dacă FEVS a revenit la $> 45\%$ sau la 40-45%, asociată cu o diferență de < 10 puncte sub valorile anterioare tratamentului.
 - Dacă FEVS nu s-a îmbunătățit, a scăzut în continuare sau s-a dezvoltat insuficiență cardiacă simptomatică, **anti-HER2 trebuie întrerupt**, cu excepția cazului în care se consideră că beneficiile pentru pacientul individual depășesc riscurile.
- ❖ Alte indicații pentru trimiterea la cardiologie și repetarea evaluării FEVS în decurs de 3 săptămâni include:
 - scăderea procentuală a FEVS cu $< 10\%$ dar cu VEMS sub 50% (posibilă cardiotoxicitate subclinică) și
 - dacă procentul FEVS scade ≥ 10 puncte față de valoarea inițială, dar rămâne $> 50\%$ și
Un declin relativ al deformării longitudinale globale (GLS) $> 15\%$ (probabilă cardiotoxicitate subclinică). Cu condiția ca pacienții să nu prezinte simptome, aceștia trebuie să continue tratamentul.

Deformarea longitudinală globală ecocardiografică (GLS) a fost recomandată ca mijloc de urmărire a pacienților cu risc de disfuncție sistolică a ventriculului stâng (VS) asociată chimioterapiei împotriva cancerului.

Cu toate acestea, la adulți, un GLS $< 16\%$ este anormal, un GLS $> 18\%$ este normal, iar un GLS între 16% și 18% este la limită

Modificarea dozei în funcție de FEVS

FEVS	Semne sau simptome	Trastuzumab+Pertuzumab	Control cardiologic
FEVS $\geq 50\%$ și scade	fara	continua	nu

<10% din valoarea initiala			
FEVS $\geq$ 50% si scade $\geq$ 10% din valoarea initiala	fara	continua	La 6 saptamani
FEVS < 50% dar >45 si scade <10% din valoarea initiala	orice	continua	La 6 saptamani
FEVS < 50% si scade $\geq$ 10% din valoarea initiala	orice	Stop tratament	La 3-6 saptamani

Monitorizare cardiacă în primul an de tratament HER 2 (fie tratament adjuvant, fie paliativ)

Risc scăzut, nu sunt planificate antracicline

- Ecografie/RMNc la 4 și 8 luni

Risc scăzut, antracicline planificate

- Ecografie/RMNc la 3, 6, 9, 12 luni + 1 an de la finalizarea tratamentului HER 2 (dacă este adjuvant) - acesta va fi încorporat în planul de urmărire la distanță

Risc moderat

- Ecografie/RMNc la 3, 6, 9, 12 luni + 1 an de la finalizarea tratamentului HER 2 (dacă este adjuvant), acesta va fi încorporat în planul de urmărire la distanță

Risc ridicat/foarte ridicat

- Conform echipei cardio-oncologice

Comentarii suplimentare

Trastuzumab NU trebuie administrat în mod normal în combinație cu antracicline.

BEVACIZUMAB

HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ

- Tensiunea arterială inițială <150/100 mmHg - se poate incepe tratamentul
- Creștere diastolică >20 mmHg peste valoarea inițială sau creșteri ale tensiunii arteriale > 150/100 mmHg - este necesar terapia antihipertensivă
- Tensiune arterială > 180/110 mmHg - *Înterupeți administrarea de Bevacizumab până când tensiunea arterială este controlată*

Creștere de Gradul 1 cu

TA diastolica >20 mmHg decat bazal (diastolică) sau TA >140/90 mmHg (anterior în limite normale) asimptomatică și tranzitorie (<24 ore)

Recontrol după 1 oră:

- dacă <140/90 mmHg – se administrează normal
- dacă 140/90 mmHg - 150/100 mmHg – se administrează și se recontrolează tensiunea arterială după 48 de ore (se încep tratamentele antihipertensive dacă tensiunea arterială rămâne >140/90 mmHg).
- dacă >150/100 mmHg – se omite tratamentul și se recontrolează tensiunea arterială după 48 de ore (se încep tratamentele antihipertensive dacă tensiunea arterială rămâne >140/90 mmHg).

Gradul 2

Creștere recurentă sau persistentă (> 24 ore) cu > 20 mmHg (diastolică) sau TA > 140/90 mmHg dacă anterior se încadra în limite normale

- Se întrerupe administrarea de bevacizumab.
- Se începe medicația antihipertensivă.
- Odată ce tensiunea arterială <140/90 mmHg, se reia tratamentul.

Gradul 3

Tensiune arterială persistentă > 140/90 mmHg, necesitând creșterea tratamentului antihipertensiv

- Se întrerupe administrarea de bevacizumab.
- Dacă hipertensiunea arterială nu poate fi controlată definitiv, se întrerupe tratamentul.

Gradul 4 Criză hipertensivă

- Se întrerupe definitiv tratamentul cu bevacizumab.

Bibliografie

1. Justin Floyd, DOJames P Morgan, MD, PhD, Cardiotoxicity of cancer chemotherapy agents other than anthracyclines, HER2-targeted agents, and fluoropyrimidines, last updated: Aug 26, 2026, <https://www.uptodate.com/contents/cardiotoxicity-of-cancer-chemotherapy-agents-other-than-anthracyclines-her2-targeted-agents-and-fluoropyrimidines>

2. Erel Joffe and Joachim Yahalom, Cardiac Toxicity in n Cancer Principles and Practice of Oncology by Vincent de Vita Jr , Theodore S Lawrence and Steve A Rosenberg, 12th edition 2023, pp 1753-1760
3. Elie Mouhayar, Danielle El-Haddad, Peter Kim, Kara Thompson, Cezar Iliescu, Abdulrazzak Zarifa, Oncocardiology in in The MD ANDERSON MANUAL OF ONCOLOGY edited by Hagop Kantarjian, Robert A Wolff, Alyssa G Rieber, McGrawHill 2022, pp 1464-1489

Autori: Dr Plesan Dragos Mihai, Dr Plesan Constantin/Data 15 10 2026