

УДК: 618.19/006.6/037+612.174

Н. В. Довганич¹, С. М. Кожухов¹✉, І. І. Смоланка², О. Ф. Лигирда², О. Є. Бази́ка¹,
С. А. Лялькін², О. М. Іванкова², О. А. Яринкіна¹, Н. В. Тхор¹

¹ ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», вул. Народного Ополчення, 5, м. Київ, 03680, Україна

² Національний інститут раку МОЗ України, вул. Ломоносова, 33/43, м. Київ, 03022, Україна

КАРДІОТОКСИЧНІСТЬ У ХВОРИХ НА РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ: ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ЗМІН ТРОПОНІНУ Т ТА ФУНКЦІЇ СЕРЦЯ НА ФОНІ КОМПЛЕКСНОЇ ПРОТИПУХЛИННОЇ ТЕРАПІЇ

Хворі на рак грудної залози (РГЗ), з огляду на комбіновану протипухлинну терапію (ППТ), мають високий ризик кардіотоксичності (КТ). Ускладнення призводять до відтермінування чи зупинки ППТ. Це погіршує виживання хворих з РГЗ. Тому важливо виявляти КТ на ранніх стадіях, коли ще немає порушень функції серця та ознак серцевої недостатності (СН).

Мета: вивчити зміни високочутливого (вч) тропоніну (Тн) Т (вчТнТ) у хворих на РГЗ при проведенні ППТ з використанням хіміотерапії (ХТ) та променевої терапії (ПТ) з метою прогнозування та профілактики серцево-судинних (СС) ускладнень в процесі індивідуалізованого ведення хворих на РГЗ.

Матеріал і методи. В пілотне дослідження включено 40 хворих на РГЗ, в яких проведено аналіз динаміки вчТнТ та фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) до початку ППТ та в термін 6 міс. На основі аналізу даних було розроблено та запропоновано визначення значущого підвищення вчТнТ, яка враховує різницю (у відсотках) між його базовим рівнем та в період 6 міс. Пацієнти були розподілені на групи за ступенем підвищення вч ТнТ: 1-ша група – низький рівень підвищення (0–50 %), 2-га група – помірний рівень (> 50–100 %), 3-тя група – високий рівень підвищення ($\geq 100\%$).

Результати. До початку проведення ППТ ФВ ЛШ достовірно не відрізнялась між групами і в середньому складала $(62,6 \pm 1,0)$ %. Рівень ТнТ також знаходився в межах нормальних величин, і складав $(0,008 \pm 0,001)$ нг/мл. При динамічному спостереженні в термін 6 міс. від початку ППТ у хворих 1-ї групи ФВ ЛШ була в межах норми та достовірно не відрізнялась, у хворих 2-ї групи величина зниження (Δ) ФВ складала $(5,7 \pm 0,9)$ % ($p < 0,01$), а у хворих 3-ї групи – 10,8 % ($p < 0,01$). За даними кореляційного аналізу, відсоток (Δ) збільшення вчТнТ був достовірно пов'язаний з Δ ФВ ЛШ ($r = 0,39$, $p < 0,05$), та використанням антрациклінових антибіотиків ($r = 0,37$, $p < 0,05$). Використовуючи логістичну регресію та ROC аналіз, було визначено порогове значення вчТнТ ≥ 165 %, що може розглядатися як маркер ранньої біохімічної КТ, з чутливістю 99 % та специфічністю 56 %.

Висновки. Розроблено методику визначення ступеня підвищення рівня Тн, у відповідності з якою можна прогнозувати розвиток КТ у хворих на РГЗ. Згідно із запропонованою формулою хворі, які мають підвищення вчТнТ ≥ 165 %, мають ознаки ранньої біохімічної КТ і є пацієнтами високого ризику КТ ускладнень.

Ключові слова: рак грудної залози, кардіотоксичність, тропонін Т, функція серця, серцева недостатність.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2022. Вип. 27. С. 440–454. doi: 10.33145/2304-8336-2022-27-440-454

✉ Кожухов Сергій Миколайович, e-mail: sergii.kozhukhov@gmail.com

N. V. Dovganych¹, S. M. Kozhukhov¹✉, I. I. Smolanka², O. F. Lygyrda², O. Ye. Bazyka¹, S. A. Lyalkin², O. M. Ivankova², O. A. Yarynkina¹, N. V. Tkhor¹

¹SI «National Scientific Center «The M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» of the NAMS of Ukraine», 5 Narodnoho Opolchennia St., Kyiv, 03680, Ukraine

²National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine, 33/43 Lomonosova St., Kyiv, 03022, Ukraine

CARDIOTOXICITY IN BREAST CANCER PATIENTS: RELATIONSHIP OF HS-TROPONIN T CHANGES AND HEART FUNCTION IN CANCER TREATMENT

Breast cancer patients (BC) have a high risk of cardiotoxicity (CT) due to a combination of cancer treatments. Cardiovascular (CV) complications lead to delay or withdrawal of BC therapy and worsen the survival. Therefore, it is important to detect CT at the early stages before the occurrence of cardiac dysfunction and heart failure (HF) signs.

Objective: to study the dynamic changes of high-sensitivity (hs) troponin (Tn) T (hs-TnT) level in BC patients during cancer treatment with the use of chemotherapy and radiation therapy (RT) to predict and prevent CV complications during individualized management.

Material and methods. 40 BC patients were included in the pilot study. The analysis of the dynamic changes of hs-TnT and ejection fraction (EF) of the left ventricle (LV) was performed before and within 6 months of cancer treatment. Based on the data analysis, a definition of a significant increase in hs-TnT was developed and proposed. The rise of hs-TnT was calculated by the difference (%) between its baseline level and in the 6 months of cancer treatment. BC patients are grouped into tertiles according to the hs-TnT increase: group 1 – low level (0–50 %), group 2 – moderate level (> 50–100 %), and group 3 – high level (≥ 100 %).

Results. Before the start of cancer treatment, LVEF did not differ significantly between groups (mean EF (62.6 \pm 1.0) %) and the hs-TnT level was also within normal values (0.008 \pm 0.001 ng/ml). In 6 months of cancer treatment, LVEF was within the normal ranges and did not differ significantly in patients of group 1. However, in patients of groups 2 and 3 – LVEF drop (Δ LV EF) was 5.7 % ($p < 0.01$) and 10.8 % ($p < 0.01$), consequently. According to the correlation analysis, the percentage of increase in hs-TnT (Δ hs-TnT) was associated with Δ EF LV ($r = 0.39$, $p < 0.05$) and the use of anthracyclines (AC) ($r = 0.37$, $p < 0.05$). Using logistic regression and ROC analysis, the diagnostic threshold value of the hs-TnT increase ≥ 165 % was defined, which can be considered as a reliable marker of early biochemical CT, with a sensitivity of 99 % and a specificity of 56 %.

Conclusions. In BC patients, based on the level of hs-TnT increase, proposed a new early biochemical CT detection method. Under the new approach, BC patients with hsTnT increase of ≥ 165 % from baseline can be considered as a reliable marker of early biochemical CT, with a sensitivity of 99 % and a specificity of 56 %.

Key words: breast cancer, cardiotoxicity, troponin T, heart function, heart failure.

Problems of Radiation Medicine and Radiobiology. 2022;27:440-454. doi: 10.33145/2304-8336-2022-27-440-454

Щороку в Україні реєструється близько 15 тис. нових випадків захворювання рак грудної залози (РГЗ) у жінок, з тенденцією збільшення кількості пацієток у віковій групі 30–45 років [1].

Переважає більшість хворих на РГЗ отримує комплексну протипухлинну терапію (ППТ) з призначенням хірургічного лікування, хіміотерапії (ХТ) та променевої терапії (ПТ) згідно з рекомендаціями. На сьогодні, застосування антрациклінових (АЦ) антибіотиків залишається стандартом у схемах лікування РГЗ. Залежно від стадії захворювання, іму-

Every year, about 15,000 new cases of breast cancer (BC) in women are registered in Ukraine, with a tendency to increase the number of those patients in the age group of 30–45 years [1].

The vast majority of patients with BC receive complex anticancer treatment: surgery, chemotherapy, and radiation therapy (RT) according to the recommendations. Nowadays, the use of anthracycline (AC) antibiotics remains the standard in BC chemotherapy. Depending on the stage of the disease, immunohistochemical status

✉ Serhii M. Kozhukhov, e-mail: sergii.kozhukhov@gmail.com

ногістохімічного статусу пухлини, факторів ризику (ФР) ці схеми можуть доповнюватись застосуванням інших протипухлинних агентів (таксанів, таргетних препаратів), а також ПТ [2, 3].

Доведена кардіотоксична (КТ) дія протипухлинних препаратів у хворих на РГЗ, яка може проявлятися у вигляді систолічної дисфункції міокарда, серцевої недостатності (СН), ішемії міокарда, порушень ритму, артеріальної гіпертензії (АГ) тощо [4, 5]. КТ дія протипухлинних препаратів підсилюється при їх комбінації з ПТ, що здатна прискорювати розвиток серцево-судинних захворювань (ССЗ), особливо у хворих з ФР [4, 5].

ПТ є важливою складовою комплексного лікування хворих на РГЗ. ПТ зменшує ризик локального рецидиву на 50 % і ризик розвитку смертності від РГЗ на 16 % [6]. Проте її негативний вплив на серцево-судинну (СС) систему може виникати відтерміновано, через місяці або роки після закінчення лікування [7, 8].

Слід зазначити, що ПТ, особливо в комбінації з ХТ, що містить АЦ, суттєво збільшує частоту ускладнень, зокрема СН. Крім того, доведений негативний вплив ПТ на клапанний апарат серця, а також коронарні судини із розвитком ішемічної хвороби серця [7, 9]. Основними ФР КТ, асоційованої з ПТ є загальна доза опромінення ≥ 30 Гр або ≥ 2 Гр/день, опромінення середостіння та зони серця, лікування АЦ, СС ФР [4, 10].

Хворі на РГЗ мають потенційно високий ризик СС ускладнень, оскільки вони отримують комбіновану ППТ зі встановленим КТ впливом (ХТ, таргетна терапія, ПТ) [11]. Відповідно, цій групі пацієнтів необхідно проводити стратифікацію ризику КТ, з урахуванням складових запланованого чи проведеного раніше лікування, а також СС ФР [12].

Виявлення ранніх ознак КТ у пацієнтів з високим ризиком ускладнень є необхідним з метою профілактики майбутніх ускладнень ППТ з використанням медикаментозних (кардіопротективних), так і немедикаментозних (вибір препарату, моніторинг функції серця) стратегій.

Для виявлення субклінічних пошкоджень міокарда необхідний моніторинг функції серця під час та після ХТ. Проте більшість методів, які часто застосовуються в клінічній практиці, наприклад ехокардіографія (ЕхоКГ) з оцінкою фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ), показала низьку діагностичну чутливість і низьку прогностичну потужність при виявленні субклінічного ураження міокарда внаслідок дії поліхіміотерапії (ПХТ), а використання

of the tumor, and risk factors (RF), AC chemotherapy can be added with the use of other anti-tumor agents (taxanes, targeted drugs), as well as RT [2, 3].

Cardiotoxicity (CT) of antitumor drugs in patients with BC can manifest as left ventricle (LV) systolic dysfunction, heart failure (HF), myocardial ischemia, rhythm disturbances, arterial hypertension (AH), etc. [4, 5]. Moreover, CT is enhanced in the combination of cancer agents with RT, which may accelerate the development of cardiovascular diseases (CVD), especially in patients with (CV) RF [4, 5].

Radiation therapy (RT) is an important part of complex cancer treatment in BC patients. RT reduces the risk of local recurrence by 50 % and the risk of BC mortality by 16 % [6]. However, its negative impact on the CV system may be delayed, months or even years after the end of treatment [7, 8].

It should be noted that RT, especially in combination with AC, significantly increases the rate of CV complications, in particular HF. In addition, the negative impact of RT on the heart valves as well as on the coronary arteries with the development of coronary heart disease (CHD), has been proven [7, 9]. The main RFs of CT associated with RT include a total radiation dose of ≥ 30 Gy or ≥ 2 Gy/day, irradiation of the mediastinum and heart area, AC, and CV RF [4, 10].

Patients with BC have a potentially high risk of CV complications because they receive combined anticancer treatment with potential CT effects (chemotherapy, target therapy, RT) [11]. Accordingly, this group of patients needs to be stratified for CT risk, taking into account the components of planned or previously provided treatment, as well as CV RF [12].

Detection of early signs of CT in patients with a high risk of CV events is necessary to prevent future complications of cancer treatment using drug (cardioprotective) and non-drug (drug selection, heart function monitoring) strategies.

Cardiac function monitoring during and after cancer therapy is necessary to detect subclinical myocardial damage. However, most of the methods that are often used in clinical practice, for example, transthoracic echocardiography (TTE) with the assessment of LVEF showed low diagnostic sensitivity and low prognostic power when detecting subclinical myocardial damage of cancer treatment, and the use of radionuclide scintigra-

радіонуклідної сцинтиграфії та МРТ серця є дорого-вартісними методами [4, 13, 14].

Альтернативним підходом до ранньої діагностики КТ є використання біомаркерів, які можуть допомогти виявити пошкодження міокарда, перш ніж виникнуть симптоми СН та/або дисфункція міокарда буде виявлена за допомогою ЕхоКГ.

Серцеві тропоніни (Тн) є встановленими біомаркерами ураження серця при інфаркті міокарда (ІМ). Крім того, підвищений рівень Тн може свідчити про пошкодження серця при СН [15, 16], гіпертрофії ЛШ [17, 18], міокардиті. Протягом останніх десятиліть серцеві Тн, зокрема ТнТ вважаються маркерами КТ ураження серця внаслідок дії АЦ та інших протипухлинних агентів [19].

Згідно з літературними даними, залишається досить багато невизначеностей щодо термінів проведення лабораторних обстежень, визначення верхньої межі норми (ВМН) для конкретного показника, використання різних лабораторних аналізаторів. Найголовнішим питанням є відсутність стратегічних рішень і переконливих доказів щодо переривання або припинення ХТ, яких необхідно притримуватись в разі отримання результату, що виходить за межі норми. Крім того, не зазначено, як інтерпретувати збільшення показника Тн від попереднього рівня не вище ВМН за відсутності факторів, що могли б спровокувати його підвищення.

МЕТА

Вивчити зміни високочутливого (вч) ТнТ у хворих на РГЗ при проведенні ППТ з використанням ХТ та ПТ з метою прогнозування та профілактики СС ускладнень в процесі індивідуалізованого ведення хворих на РГЗ.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

В основу дослідження покладено дані проспективного аналізу хворих на РГЗ, а саме їхніх клінічних даних, виду лікування РГЗ, динамічних змін вчТнТ, ЕхоКГ та проведено їх порівняльний аналіз. Визначено граничний відсоток підвищення вчТнТ, який надасть можливість ідентифікувати хворих високого ризику КТ.

Персоналізація та стратифікація ризику на основі динамічних зміни вчТнТ буде сприяти виявленню на ранніх етапах пацієнтів, які мають високий ризик розвитку КТ з метою розроблення індивідуалізованого плану моніторингу функції серця та, за потреби – призначення кардіопротективної терапії. В пілотне дослідження включено 40 хворих на РГЗ II–III стадії, різного гістологічного типу, які проходили

phy and cardiac MRI are expensive methods and not routine for these patients [4, 13, 14].

The use of biomarkers is an alternative approach to early diagnosis of CT that may help to identify myocardial damage before the occurrence of HF signs and/or myocardial dysfunction detected by TTE.

Cardiac Tns have been established as biomarkers of cardiomyocyte damage in myocardial infarction (MI). In addition, an elevated level of Tn may indicate heart damage in HF patients [15, 16], LV hypertrophy [17, 18], and myocarditis. During the last decades, cardiac Tns, are considered to be the markers of CT of AC and other antitumor agents [19].

According to the references, there are still many uncertainties regarding the timing of laboratory examinations, the determination of the upper limit value for a specific indicator, and the use of various laboratory methods. The most important issue is the lack of strategic decisions and convincing evidence for the interruption or termination of chemotherapy, which must be followed in case of obtaining results that are outside the normal ranges. In addition, it is not specified how to interpret the Tn rise from its previous level that is within normal reference values in the absence of factors that could provoke its increase.

OBJECTIVE

The objective of the research was to study the dynamic changes of high-sensitivity (hs) troponin (Tn) T (hs-TnT) during 6 months of cancer treatment with chemotherapy and RT to predict and prevent CV complications in BC patients.

MATERIAL AND METHODS

The research is based on the data of a prospective analysis of clinical data, BC treatment, dynamic changes of hs-TnT, TTE, and their comparative analysis in BC patients. A significant percentage of hs-TnT elevation was calculated to identify patients at high risk for CT.

Personalization and risk stratification based on dynamic changes in hsTn will contribute to the early detection of patients who are at high risk of CT in order to develop an individualized plan for cardiac function monitoring and, if necessary, to use cardioprotective strategies. The pilot study included 40 BC patients with II-III stage and various histological types who were managed at the

лікування на базі Національного інституту раку МОЗ України (2017–2021 рр.) і отримували ППТ згідно з протоколами в неoad'ювантному/ад'ювантному режимі у складі комплексного протипухлинного лікування. Пацієнтів скеровували на обстеження і моніторинг функції ССС в центр кардіо-онкології ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска» НАМН України».

Критеріями виключення з дослідження були наявність СН та дисфункції ЛШ ($\PhiВ < 50\%$) будь-якої етіології в анамнезі, ІМ, інсульт/транзиторна ішемічна атака, фібриляція/тріпотіння передсердь в анамнезі.

У пацієнтів оцінювали наявність СС ФР (ліпідний профіль, індекс маси тіла, паління) та коморбідної патології [ішемічна хвороба серця (ІХС), гіпертонічна хвороба (ГХ), цукровий діабет (ЦД) тощо].

Загально-клінічне обстеження складалось з вивчення анамнезу (ССЗ, протоколу лікування РГЗ – дози препаратів та схема ПХТ, доза ПТ), ФР, оцінки клінічного стану пацієнта, ЕКГ, ЕхоКГ.

Всім хворим було проведено трансторакальну ЕхоКГ та доплерЕхоКГ на апараті «TOSHIBA APLIO 500» («Toshiba», Японія) в двомірному (В) режимі, режимах постійно-хвильової, імпульсно-хвильової, кольорової та тканинної доплерографії. Вимірювали кінцево-діастолічний та кінцево-сistolічний розміри ЛШ, товщину міжшлуночкової перегородки, задньої стінки ЛШ, визначали кінцево-діастолічний, кінцево-сistolічний об'єми ЛШ, $\PhiВ$ ЛШ за допомогою модифікованого методу Сімпсона [20]. Критерієм КТ дисфункції серця вважали зниження $\PhiВ$ ЛШ $\geq 10\%$ (відсоткових пунктів) або нижче її граничного значення ($< 50\%$), згідно з рекомендаціями [4, 13].

У хворих на РГЗ перед проведенням, в період від 3 до 6 місяців ППТ кількісним тестом визначали вчТнТ. Чутливість тесту дозволяє виявляти вчТнТ при концентрації від 0,003 нг/мл та вище, референтний інтервал 0–0,03 нг/мл.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програмного забезпечення Excel XP (Microsoft Office, USA) і статистичної програми SPSS 13,0 (IBM, USA). Всі результати наведено у вигляді ($M \pm m$).

На основі аналізу даних було розроблено та запропоновано визначення значущого підвищення вчТнТ у хворих на РГЗ, яке враховує різницю (у відсотках) між його базовим рівнем та його значенням в період 3–6 місяців. Пацієнти були розподілені на групи за ступенем підвищення вчТнТ: 1-ша група – низький рівень підвищення (0–50%), 2-га група – помірний рівень (> 50 –100%), 3-тя група – високий рівень ($\geq 100\%$).

National Cancer Institute (2017–2021) and received chemotherapy in neoadjuvant/adjuvant regimens as a part of a complex cancer treatment according to the guidelines. Patients were referred for examination and monitoring of CV function to the Cardio-Oncology Center of the SI «NSC «The M.D.Strazhesko Institute of Cardiology» National Academy of Medical Sciences of Ukraine».

The history and presence of HF and LV dysfunction (LV EF $< 50\%$) of any etiology, MI, stroke/transient ischemic attack, and history of atrial fibrillation/flutter were the exclusion criteria from the study.

Patients were assessed for the presence of CVD, RFs (lipid profile, body mass index, smoking), and comorbidity (coronary heart disease (CHD), arterial hypertension (AH), diabetes mellitus (DM), etc.).

The clinical examination consisted of medical history (CHD, BC treatment protocol – cumulative AC drug doses, the total dose of RT), RF, assessment of the patient's clinical condition, ECG, and TTE.

All patients underwent TTE (Toshiba Aplio 500, Japan) in two-dimensional (B) mode, continuous-wave, pulse-wave, color, and tissue doppler modes. LV end-diastolic and end-systolic dimensions, the thickness of LV interventricular septum and posterior wall were measured; LV end-diastolic, end-systolic volumes, and LVEF were calculated using the modified Simpson method [20]. LVEF decline $\geq 10\%$ from baseline or below 50%, according to recommendations [4, 13], was considered as a CT criterion for cardiac dysfunction.

Hs-TnT with the quantitative test was performed before, in 3 to 6 months of cancer treatment. The normal reference ranges for the hsTnT test are 0–0.03 ng/ml, and the detectable levels – start from 0.003 ng/ml.

Statistical analysis was performed by using the Excel XP software (Microsoft Office, USA) and the statistical program SPSS 13.0 (IBM, USA). All results are presented as ($M \pm m$).

Based on data analysis, a definition of a significant increase in hsTnT in BC patients was developed and proposed by calculating the difference (in %) between its baseline level and any its rise in the period of 3–6 months. Patients were divided into groups according to the degree of hsTnT increase (Δ hsTnT): group 1 – low level (0–50%), group 2 – moderate (> 50 –100%), group 3 – high level ($\geq 100\%$).

Порівняння відмінностей між групами здійснювали за допомогою *t*-критерію Ст'юдента. Кореляційний аналіз Пірсона був виконаний з використанням параметричних і непараметричних методів для визначення асоціативних зв'язків між показниками.

Відмінності вважали достовірними при значеннях коефіцієнта достовірності (*p*) менше 0,05. На основі даних наукової роботи була запропонована модель визначення ранньої біохімічної токсичності при використанні протипухлинних препаратів у хворих на РГЗ. Для встановлення значущості запропонованого методу визначення ранньої біохімічної КТ був використаний метод логістичної регресії та ROC аналіз із визначенням чутливості та специфічності моделі.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

У всіх хворих проведено аналіз демографічних, клініко-анамнестичних, антропометричних даних, показників гемодинаміки, частоти супутніх захворювань, а також проведено аналіз ППТ. Результати представлено в табл. 1.

Більшість хворих отримували ПХТ з використанням АЦ (епірубін, доксорубін) у схемах ПХТ – FAC, AC, FEC, EC (доксорубін/епірубін + циклофосфамід та/або 5-флуоруратил), а також в комбінації з іншими препаратами (таксани, трастузумаб, платиновмісні препарати). ПТ була застосована у 20 хворих, серед них – у 50 % з лівобічною ло-

Differences between groups were compared using Student's *t*-test. Pearson's correlation analysis was performed using parametric and non-parametric methods to determine associative relationships between indicators.

P value ≤ 0.05 was considered statistically significant. Based on the data of the study, a model was proposed for determining early biochemical toxicity when using antitumor drugs in patients with BC. The method of logistic regression and ROC analysis with establishing the sensitivity and specificity of the model was proposed to define the significance of the proposed method for determining early biochemical CT.

RESULTS AND DISCUSSION

Demographic, history, clinical, and anthropometric data, hemodynamic indicators, and comorbidities were analyzed in all patients, and cancer treatment analysis was also performed. The results are presented in Table. 1.

Most patients received anticancer treatment using AC (epirubicin, doxorubicin) in chemotherapy regimens – FAC, AC, FEC, EC (doxorubicin/epirubicin + cyclophosphamide and/or 5-fluorouracil), as well as in combination with other drugs (taxanes, trastuzumab). RT was used in 20 patients, among them – 50 % with left-

Таблиця 1

Характеристика пацієнтів із РГЗ, включених в дослідження ($M \pm m$)

Table 1

Characteristics of BC patients ($M \pm m$)

Показник / Variable	Величина показника / Value (n=40)
Анамнез та демографічні показники / History and Demography	
Середній вік, роки / Age, yrs	47,0 \pm 1,8
Частка пацієнтів > 65 років, % / Patients of Age > 65 yrs, %	3 (7,5)
Паління, (абс./%) / Smoking, n (%)	1 (2,5)
ІМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ²	26,8 \pm 0,6
Частка осіб з ожирінням, (абс./%) / Obesity, n (%)	3 (7,5)
Дисліпідемія, (абс./%) / Dyslipidemia, n (%)	10 (25)
Показники гемодинаміки / Baseline hemodynamics	
САТ оф., мм рт. ст. / SBP, mm Hg	129,2 \pm 3,8
ДАТ оф., мм рт. ст. / DBP, mm Hg	82,4 \pm 1,6
ЧСС, уд/хв / HR, bts/min	83,1 \pm 2,5
ФВ ЛШ, % / LV EF, %	62,6 \pm 0,6
Коморбідність / Comorbidities	
ІХС, (абс./%) / CAD, n (%)	3 (7,5)
ЦД, (абс./%) / DM, n (%)	0 (0)
АГ, (абс./%) / AH, n (%)	11 (27,5)
Протипухлинне лікування / Cancer treatment	
АЦ в схемі, (абс./%) / Anthracyclines, n (%)	30 (75)
Трастузумаб, (абс./%) / Trastuzumab, n (%)	24 (60)
Променева терапія, (абс./%) / Radiation therapy, n (%)	20 (50)

калізацією РГЗ, середня доза опромінення складала ($47,6 \pm 0,9$) Гр.

Аналіз показників у хворих на РГЗ проводився згідно з розподілом на групи за рівнем підвищення вчТнТ (Δ вчТнТ) в період 3–6 місяців лікування (табл. 2).

Сьогодні є загальноприйнятим, що підвищення Тн у хворих на рак вище ВМН є ознакою біохімічної КТ, що може супроводжуватись змінами скоротливої функції серця і СН, а також без таких [21]. Однак, незважаючи на те, що Тн був оцінений як надійний маркер КТ у декількох клінічних дослідженнях, менше уваги приділялося його підвищенню в межах величини ВМН.

На основі аналізу власних даних вперше була запропонована гіпотеза, чи має значення підвищення вчТнТ в межах референтної ВМН для ранньої діагностики біохімічної КТ. В доступній літературі не знайдено наукових робіт, в яких був проведений такий аналіз. Більше того, сьогодні не існує значення рівня вчТн, який би слугував критерієм ранньої біохімічної КТ. Згідно з літературними і клінічними даними в окремих дослідженнях використовувався рівень загального ТнІ або ТнТ, а не вчТн, при цьому межею їх патологічного значення вважався рівень Тн від 0,03 до 0,08 одиниць.

Головною перевагою вчТнТ в тому, що його рівень у сироватці є дуже низьким і не визначається за відсутності міокардіального ураження [22, 23]. Нормальний рівень ТнТ в плазмі крові може бути

сided BC localization, the average radiation dose was (47.6 ± 0.9) Gy.

The analysis of BC patients' data was performed according to the groups with different levels of Δ hsTnT within 6 month of cancer treatment (Table 2).

It is generally accepted that a Tn increase above the upper normal level is a sign of biochemical CT in cancer patients, which can be accompanied by changes in cardiac function and HF, as well as without them [21]. However, even though Tn has been accepted as a reliable marker of CT in several clinical studies, less attention has been given to its rise within the upper limit of normal (ULN).

Based on the analysis of the obtained data, it is hypothesized for the first time whether any hsTnT elevation within the referent value of ULN is relevant for early diagnosis of biochemical CT. In the available literature, no scientific research with such type of analysis had been was found. Moreover, today there is no value of the level of hsTn, which would serve as a clear criterion for early biochemical CT. According to the literature and clinical data reports in some studies, the levels of TnI or TnT were used, but not hsTn, while the level of Tn from 0.03 to 0.08 units was considered to be the limit of pathological value.

The main advantage of hsTnT is that its serum level is very low and cannot be determined in the absence of myocardial damage [22, 23]. The normal level of TnT in blood plasma can be the same in

Таблиця 2

Характеристика хворих на РГЗ залежно від рівня підвищення ТнТ

Table 2

BC patients' characteristics depending on hsTnT rise

Показник / Characteristic	1-ша група / Group 1	2-га група / Group 2	3-тя група / Group 3
	Рівень підвищення Δ вчТнТ / Level of Δ hsTnT rise		
	низький / low (0–50 %)	помірний / moderate (50–100 %)	високий / high ($\geq 100\%$)
Кількість хворих, n / Number of patients, n	8	15	17
Вік, роки / Age, years	$45,8 \pm 3,2$	$48,0 \pm 3,5$	$45,7 \pm 2,7$
Лівобічна локалізація РГЗ, (абс./%) / Left-sided BC, n (%)	2 (25)	8 (53)	10 (25)
АЦ в схемі, (абс./%) / Anthracyclines, (n/%)	5 (62)	12 (80)	15 (88)
Трастузумаб, (абс./%) / Trastuzumab, n (%)	5 (62)	7 (46)	10 (59)
ПТ, (абс./%) / Radiation therapy, n (%)	4 (50)	5 (33)	10 (59)
АГ, (абс./%) / AH, n (%)	1 (12)	5 (33)	5(29)
ІХС, (абс./%) / CAD, n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (6)
ФВ ЛШ до лікування, (%) / LV EF baseline, %	$61,0 \pm 0,9$	$63,0 \pm 0,8$	$63,5 \pm 1,1$
ФВ ЛШ через 6 міс. лікування, (%) / LV EF in 6 month FU, %	$61,7 \pm 0,8^1$	$57,0 \pm 1,3^{1,2}$	$53,2 \pm 2,6^2$
Δ ФВ ЛШ, (%) / Δ LV EF, %	$2,1 \pm 0,5^1$	$5,7 \pm 0,9^1$	$10,8 \pm 2,6$
Частка хворих із ФВ < 50%, (абс./%) / Patients with EF<50%, n (%)	0 (0)	1 (6)	5 (29)

Примітки. ¹Різниця показника достовірна порівняно з таким в 3-й групі ($p < 0,01$); ²різниця показника достовірна порівняно з таким до лікування ($p < 0,01$).

Notes. ¹Significant in compare with those in Group 3 ($p < 0.01$); ²significant in compare with baseline ($p < 0.01$).

однаковим у дітей та дорослих незалежно від віку на відміну від TnI. Однак, жінки зазвичай мають нижчий рівень циркуляції TnI і TnT, ніж чоловіки такого ж віку [24]. Вивільнення TnT, спричинене ХТ, зазвичай є тривалим і безперервним, що може відображати хронічні запальні зміни міокарда та оксидативний стрес міоцитів. З цієї позиції, використання вчTnT є важливим для виявлення навіть незначного його підвищення [25].

У всіх групах хворих рівень вчTnT до проведення ППТ знаходився в межах нормальних величин і складав у середньому $(0,008 \pm 0,001)$ нг/мл.

За даними проведеного аналізу виявлено, що вік у групах хворих достовірно не відрізнявся, проте мав тенденцію до збільшення у хворих в 2-й групі.

Аналіз локалізації РГЗ виявив найбільшу кількість пацієток з лівобічним розташуванням пухлини у 2-й групі (53 %).

АЦ в схемах лікування використовувались частіше в 2-й та 3-й групах (у 80 та 88 % пацієток відповідно), порівняно з 1-ю групою (62 %).

Переважає більшість пацієток 3 групи отримали ПТ в схемі комплексного лікування (59 %), з яких 80 % хворих мали лівобічне розташування пухлини.

Згідно з окремими дослідженнями встановлено, що лівобічне розташування РГЗ є ФР КТ. У дослідженні 4456 жінок з РГЗ, Bouillon зі співавт. [9] виявили значно підвищений віддалений ризик смертності від ССЗ серед пацієток, які отримували торакальну ПТ при лівобічному ураженні грудної залози порівняно з правобічним.

Найбільш частими супутніми захворюваннями були АГ, яка реєструвалася у 33 % пацієток 2-ї групи та 29 % хворих 3-ї групи.

Доведено, що АГ є предиктором розвитку СН у літніх жінок з РГЗ, які отримували терапію АЦ [26].

Аналіз скоротливої функції серця до початку проведення ППТ показав, що ФВ ЛШ достовірно не відрізнялась між групами (табл. 2). При динамічному спостереженні в термін 6 міс. від початку ППТ ФВ ЛШ у хворих 1-ї групи була в межах нормальних величин і достовірно не відрізнялась, у хворих 2-ї групи ФВ складала $(57,0 \pm 1,3)$ %, та була достовірно меншою порівняно з такою до проведення ППТ ($p < 0,01$).

Через 6 місяців у хворих 3-ї групи ФВ ЛШ складала $(53,2 \pm 2,6)$ %, та була достовірно меншою порівняно з такою в 1-й та 2-й групах ($p < 0,01$ та $p < 0,01$ відповідно), та порівняно з вихідним її значенням ($p < 0,01$) (рис. 1).

children and adults regardless of age, unlike TnI. However, women usually have lower levels of circulating TnI and TnT than men of the same age [24]. CT-induced TnT release is usually long-lasting and continuous, which may reflect chronic myocardial inflammatory changes and myocyte oxidative stress. From this point of view, the use of hsTnT is important for detecting even its slight increase [25].

In all groups of patients, the hsTnT level before cancer treatment was within normal values (0.008 ± 0.001) ng/ml.

According to the data analysis, it was found that the patients of all groups did not differ significantly in age, except for its tendency to increase in the patients of the group 2.

The analysis of BC localization revealed highest number of patients with a left-sided location of the tumor in group 2 (53 %).

The use of AC in treatment regimens was higher in groups 2 and 3 (in 80 and 88 % of patients, respectively), in comparison to group 1 (62 %).

59 % of patients in group 3 received RT as a part of cancer treatment, and 80 % of those patients had a left-sided location of the tumor.

According to several studies, it was established that the left-sided location of the BC is the RF of CT. In a study of 4,456 women with BC, Bouillon et al. [9] found a significantly increased long-term risk of CVD mortality among patients who received thoracic RT for left-sided versus right-sided BC.

AH was the most common comorbidity – in 33 % of patients in group 2 and in 29 % of patients in group 3.

It has been proven that AH is a predictor of HF development in elderly women with BC, who received AC therapy [26].

Analysis of the cardiac contractile function before the start of cancer treatment showed that LVEF was within normal ranges and did not differ significantly between groups (Table 2). In 6 months of cancer treatment, LVEF was within normal values and did not change from baseline in patients of group 1; in patients of group 2, LVEF was significantly lower $(57.0 \pm 1.3\%)$ compared to its baseline level ($p < 0.01$).

In 6 months of cancer treatment, LVEF in patients of group 3 decreased significantly $(53.2 \pm 2.6\%)$ compared to its baseline value ($p < 0.01$) and comparatively to that in 6 months in groups 1 and 2 ($p < 0.01$ and $p < 0.01$, respectively) (Fig. 1).

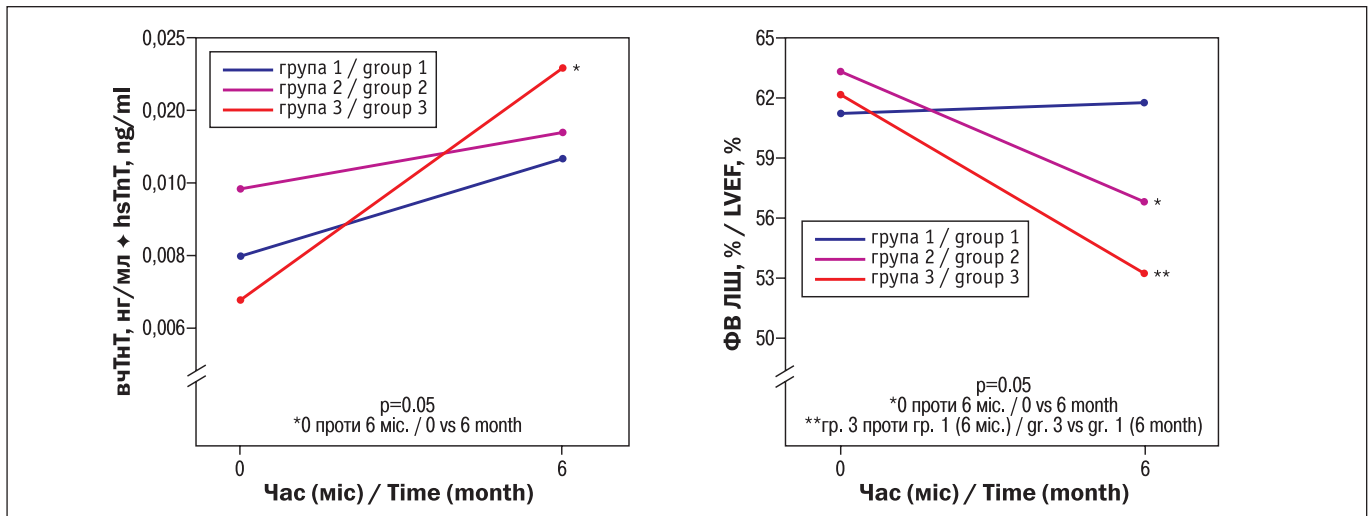


Рисунок 1. Динаміка показників вчТнТ та ФВ ЛШ у хворих на РГЗ

Figure 1. Dynamics of hsTnT and LVEF in BC patients

При цьому, у 29 % хворих 3-ї групи виявлено зниження ФВ < 50 % та ознаки СН. У трьох хворих ФВ була нижчою за 40 %. Також, в 3-й групі величина зниження ФВ ЛШ (Δ ФВ ЛШ) складала ($10,8 \pm 2,6$) % та була достовірно більшою порівняно з такою в 1-й групі ($p < 0,01$), що свідчить про КТ вплив ППТ.

Згідно з даними проведеного кореляційного аналізу, показник Δ вчТнТ був достовірно пов'язаний з величиною Δ ФВ ЛШ ($r = 0,39, p < 0,05$) та використанням АЦ ($r = 0,37, p < 0,05$), що свідчить про те, що пацієнти з підвищенням рівня вчТнТ > 100 % є пацієнтами високого ризику розвитку КТ, а саме дисфункції ЛШ/СН.

Додатковим підтвердженням того, що підвищення рівня вчТнТ навіть в межах ВМН корелює з погіршенням функції міокарда ЛШ, свідчить виявлене зниження ФВ ЛШ на ≥ 5 % у 37,5 % хворих.

Отже, за результатами дослідження можна припустити, що ППТ, зокрема АЦ, призводять до пошкодження частки кардіоміоцитів, що підтверджується зростанням рівня вчТнТ, і як наслідок цього порушується насосна функція серця – знижується ФВ, а в частини хворих виникають ознаки СН.

За даними нашого дослідження, при поділі пацієнтів з РГЗ на тертілі, було встановлено, що хворі на РГЗ за наявності підвищення рівня вчТнТ на ≥ 100 % в процесі ППТ, є пацієнтами високого ризику СС ускладнень.

Згідно з результатами, використання АЦ та ПТ були найбільш вагомими ФР, що впливали на підвищення вчТнТ та сприяли дисфункції ЛШ.

Для встановлення значущості запропонованого методу визначення ранньої біохімічної КТ, а саме встановлення конкретного порогового значення, був

At the same time, 29 % of patients in group 3 demonstrated LVEF decrease of < 50 % and signs of HF. In 3 patients, EF was lower than 40 %. Also, in group 3, the LVEF drop (Δ LVEF) was (10.8 ± 2.6) % and was significantly larger compared to that in group 1 ($p < 0.01$), which indicates the negative impact of cancer therapy.

According to the correlation analysis, Δ hsTnT was reliably associated with Δ LVEF ($r = 0.39, p < 0.05$) and the use of AC ($r = 0.37, p < 0.05$), which indicates patients with Δ hs-TnT increase more than 100 % from baseline to be the high-risk patients for CT, namely for LV dysfunction/HF.

Additional confirmation of the fact that the hsTnT increase even within ULN correlates with the LV function decrease is confirmed by LVEF drop ≥ 5 % in 37.5 % patients.

Therefore, according to the results of the study, it can be assumed that the part of cardiomyocytes is damaged during 6 month of cancer treatment, in particular with AC use, that can be confirmed by hsTnT rise, and the decrease of the heart function, presented by LVEF drop and HF.

Data from our study defined BC patients with hsTnT increase $\geq 100\%$ from the baseline value during cancer treatment to be the patients at high risk of CV complications.

Thus, the use of AC chemotherapy and RT was the most significant RFs that affected the hsTnT increase and contributed to LV dysfunction.

Logistic regression analysis was used to establish the significance of the proposed method for determining early biochemical CT, namely the calculation of a threshold value of hsTnT. Receiver operat-

використаний метод логістичної регресії і ROC аналіз з визначенням чутливості та специфічності моделі. За допомогою математичного моделювання знайдено визначення оптимального значення діагностичного показника, при якому чутливість тесту дорівнює його специфічності. Також проведено адаптацію моделі до вирішення ситуації коли чутливість тесту більша за його специфічність.

За критеріями визначення КТ був використаний рекомендований рівень зниження ФВ ЛШ ≥ 10 процентних пунктів від базового рівня згідно рекомендацій. Результати представлено на рис. 2.

Площа під кривою (AUC) склала 0,76 ($p=0,028$), 95% ДІ (0,57–0,88). Таким чином, збільшення концентрації вчТнТ в динаміці спостереження є достовірним предиктором пошкодження міокарда із наступним зниженням насосної функції серця. Чутливість методу склала 89%, специфічність – 56%. При цьому визначено оптимальне порогове значення підвищення вчТнТ – 165%.

Важливо визначити КТ на ранніх її стадіях, а саме при зниженні ФВ ЛШ < 10 відсоткових пунктів. З огляду на це, нами було перевірено гіпотезу щодо ефективності даного методу визначення приросту вчТнТ при зниженні ФВ ЛШ на $\geq 5 < 10$ процентних пунктів. Це зниження знаходиться в граничній зоні, і сучасні гайдлайни не рекомендують застосування профілактичних чи лікувальних стратегій в таких випадках. Результати представлено на рис.3.

Площа під кривою (AUC) склала 0,73 ($p = 0,017$), 95 % ДІ: 0,56–0,89. Відповідно результати аналізу показали, що збільшення концентрації вчТнТ в динаміці спостереження навіть при меншому зниженні ФВ ЛШ є сильним предиктором порушення насосної функції серця. Чутливість методу склала 99 %, специфічність – 56 %. При цьому оптимальне порогове значення підвищення вчТнТ складає ≥ 165 %.

Таким чином, з огляду на вищенаведений аналіз, на нашу думку, більш прийнятним методом прогнозування КТ є застосування критерію зниження ФВ ЛШ на ≥ 5 процентних пунктів в процесі ППТ. Метод є індивідуалізованим, оскільки може використовуватися у окремого пацієнта, і в основу покладено зміну рівня вчТнТ в динаміці спостереження. Відповідно збільшення рівня вчТнТ на ≥ 165 % від висхідного значення є ознакою ранньої біохімічної КТ. Пацієнтів із таким підвищенням рівня Тн необхідно відносити до групи високого ризику СС ускладнень з послідуочим плануванням персоналізованого моніторингу та застосування первинної профілактики КТ.

ing characteristic (ROC) curves were used to assess the diagnostic accuracy for the detection of CT according to the changes in hsTnT and LV EF values during 6 months of cancer treatment. Optimal cutoff values were derived from ROC curves and sensitivity, and specificity values were calculated. The model was also adapted to solve the situation when the sensitivity of the test is greater than its specificity.

An LVEF drop ≥ 10 percentage points from its baseline level was used as the criterion for CT according to the recommendations. The results are presented in Fig. 2.

The area under the curve (AUC) was 0.76 ($p = 0.028$), 95 % CI: 0.57–0.88. Thus, an increase in the hsTnT concentration during 6 months of cancer therapy is a reliable predictor of myocardial damage, followed by a decline in heart function. The method's sensitivity was 89 %, and specificity was 56 %. At the same time, the increase of hsTnT ≥ 165 % was determined as the optimal threshold value for the detection of early biochemical CT

It is important to determine CT in its early stages, namely when the LVEF decreases less than < 10 percentage points. The hypothesis was tested regarding the effectiveness of this method of determining the hs-TnT when reducing LVEF by $\geq 5 < 10$ percentage points. This LVEF reduction level is in the grey zone, and current guidelines do not recommend the use of preventive or therapeutic strategies in such cases. The results are presented in Fig. 3.

The area under the curve (AUC) was 0.73 ($p = 0.017$), 95 % CI: 0.56–0.89. The analysis showed that an increase in the concentration of hsTnT in the monitoring period, even with a drop in LVEF ≥ 5 %, was a strong predictor of a decreased heart function. The sensitivity of the method was 99 %, and the specificity – was 56 %. The optimal threshold value for the increase of hsTnT ≥ 165 % was established.

Thus, based on the above analysis, the reduction of LVEF by ≥ 5 percentage points within cancer treatment is the more accepted method for predicting the LVEF decrease. The method is more individualized as may be applied in the specific patient, and is based on changes in every patient's hsTnT level. Accordingly, Δ hsTnT increase of ≥ 165 % from the baseline value is considered to be a marker of early biochemical CT in cancer treatment. Those patients can be classified as patients at high risk of CV complications with subsequent planning of personalized monitoring and the use of CT primary prevention.

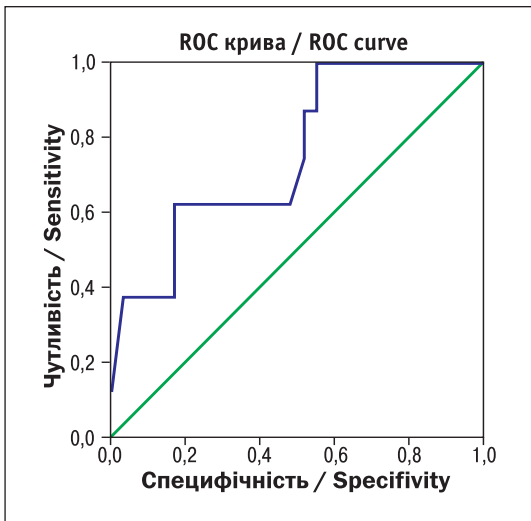


Рисунок 2. ROC крива для прогнозування КТ на основі визначення підвищення вчТнТ в динаміці спостереження

Figure 2. ROC curve for predicting CT based on hsTnT rise during cancer treatment

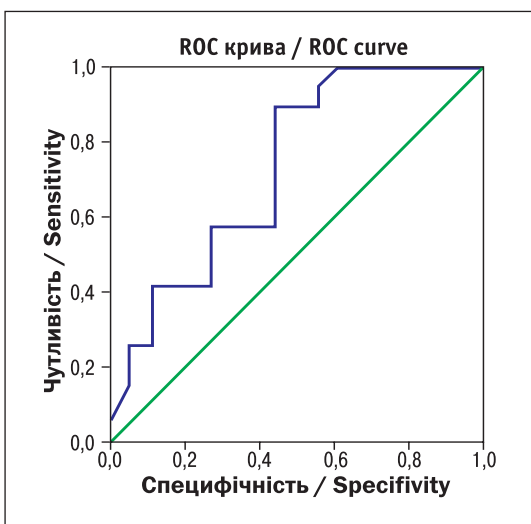


Рисунок 3. ROC крива для прогнозування КТ на основі визначення підвищення вчТнТ в динаміці спостереження

Figure 3. ROC curve for predicting CT based on hsTnT rise during cancer treatment

Визначення вчТн до проведення лікування та його повторна оцінка в динамічному спостереженні протягом ППТ у хворих на РГЗ є важливою з огляду на визначення термінів моніторингу функції серця та вчасного призначення кардіопротективного (бета-блокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального фермента) лікування. Оцінка структурно-функціональних показників серця, а саме ФВ ЛШ є необхідними до початку, та зіставлення її з приростом вчТн в процесі ППТ.

Згідно з отриманими даними, при наявності у хворих підвищення вчТн на 165 % – кардіопротективну терапію доцільно призначати навіть за відсутності зниження ФВ або за умови зменшення ФВ ЛШ < 10 %, не чекаючи ознак КТ та симптомів СН.

ВИСНОВКИ

Визначення та корекція КТ на ранніх термінах є важливою складовою ефективності ППТ та прогнозу у хворих на РГЗ. Виявлення пацієнтів із підвищеним рівнем вчТн в процесі ППТ є важливим з огляду

Detection of hsTnT before treatment and its re-evaluation in dynamic observation during cancer treatment in BC patients is important in determining of timely heart function monitoring and start of cardioprotective (BB, ACE inhibitors) treatment. Assessment of heart function, in particular LVEF, is obvious before the start of cancer treatment and in follow-up.

In accordance with obtained data, if the patient has $\geq 165\%$ hsTnT increase, it is necessary to consider the administration of cardioprotective therapy even in the absence of a LVEF drop or if the LVEF decreases by less than 10%, and before the signs and symptoms of HF as CT manifestation.

CONCLUSIONS

Detection and management of CT at the early stages is a significant point of cancer treatment effectiveness and prognosis in BC patients. Identification of the patients with an increased

на запобігання майбутнім СС ускладненням, а саме зниженню ФВ ЛШ та симптомної СН, і сприятиме покращенню виживання хворих на РГЗ.

На основі вивчення даних проспективного аналізу ФР КТ, зіставлення їх з даними вчТнТ та ЕхоКГ в динамічному спостереженні розроблено та запропоновано методику визначення ранньої біохімічної КТ, в основу якої покладено визначення ступеня підвищення Тн. Поділ хворих на тертилі, залежно від рівня підвищення вчТнТ (0–50–100 %) показав, що хворі на РГЗ, які мають підвищення рівня вчТнТ більше 100 % протягом 6 місяців ППТ, мають ознаки ранньої біохімічної КТ і є пацієнтами високого ризику КТ ускладнень. За допомогою методу логістичної регресії та ROC аналізу було встановлено оптимальне порогове значення підвищення вчТнТ – 165 %, що є чіткою ознакою біохімічної КТ, з чутливістю 99 % та специфічністю 56 %.

Використання запропонованої оцінки динамічних змін вчТнТ в процесі ППТ є важливим, оскільки дозволяє ідентифікувати хворих високого ризику, відповідно розробляти індивідуальний план моніторингу біохімічних маркерів та функції серця з метою вчасного призначення їм кардіопротективних стратегій.

level of hsTnT during BC therapies is important to prevent future CV complications, mostly, LVEF reduction and symptomatic HF, and that approach will result in better survivorship for those patients.

Based on the results of the prospective pilot study, a method for the detection of early biochemical CT was developed and proposed, which is based on the hsTnT increase during cancer treatment. Tertiles analysis, depending on the level of hsTnT (0–50–100 %) rise demonstrated that BC patients with hsTnT increase of more than 100 % in 6 month of cancer treatment, have the signs of early biochemical CT and high risk of CV complications. Using logistic regression and ROC analysis, the diagnostic threshold hsTnT value was ≥ 165 % for the prediction of early biochemical CT, with a sensitivity of 99 % and a specificity of 56 %.

The use of the proposed assessment of dynamic hsTnT changes is important, as it allows identifying high-risk patients, gives background to developing individual monitoring of biomarkers and heart function and considers cardioprotective strategies.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Cancer in Ukraine, 2020-2021. Incidence, mortality, prevalence and other relevant statistics / Z. P. Fedorenko, L. O. Goulak, Y. L. Gorokh et al. *Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine*. 2022. Vol. 23. 86 p.
2. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4) / F. Cardoso, E. Senkus, A. Costa et al. *Ann. Oncol.* 2018. Vol. 29, no. 8. P. 1634–1657. doi: 10.1093/annonc/mdy192.
3. Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide in the North Central Cancer Treatment Group N9831 adjuvant breast cancer trial / E. A. Perez, V. J. Suman, N. E. Davidson et al. *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26, no. 8. P. 1231–1238. doi: 10.1200/JCO.2007.13.5467.
4. 2016 ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: the Task Force for Cancer Treatments and Cardiovascular Toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) / J. L. Zamorano, P. Lancellotti, D. Rodriguez Munoz et al; ESC Scientific Document Group. *Eur. Heart J.* 2016. Vol. 37. P. 2768–2801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211.
5. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations / G. Curigliano, D. Lenihan, M. Fradley et al. *Ann. Oncol.* 2020. Vol. 31, Iss. 2. P. 171–190. doi: 10.1016/j.annonc.2019.10.023.

REFERENCES

1. Fedorenko ZP, Goulak LO, Gorokh YL, Ryzhov AYU, Soumkina OV, Koutsenko LB. Cancer in Ukraine, 2020-2021. Incidence, mortality, prevalence and other relevant statistics. *Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine*. Kyiv, 2022. Vol. 23. 86 p.
2. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, Andre F, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann Oncol.* 2018;29(8):1634-1657. doi: 10.1093/annonc/mdy192.
3. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Sledge GW, Kaufman PA, Hudis CA, et al. Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide in the North Central Cancer Treatment Group N9831 adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol.* 2008;26(8):1231-1238. doi: 10.1200/JCO.2007.13.5467.
4. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, Aboyans V, Astegiano R, Galderisi M, et al; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: the Task Force for Cancer Treatments and Cardiovascular Toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37:2768-2801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211.
5. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barac A, Blaes A, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol.* 2020;31(2):171-190. doi: 10.1016/j.annonc.2019.10.023.

6. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials / S. Darby, P. McGale, C. Correa et al. *Lancet*. 2011. Vol. 378. P. 1707–1716. doi:10.1016/S0140-6736(11)61629-2.
7. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer / S. C. Darby, M. Ewertz, P. McGale et al. *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 368. P. 987–998. doi: 10.1056/NEJMoa1209825.
8. Heart valve injury induced by mediastinum radiotherapy in cancer treatment / P. F. Paiva, A. A. Soares, G. S. Pinheiro et al. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2018. Vol. 6. P. 578–586 doi: 10.17265/2328-2150/2018.06.004.
9. Long-term cardiovascular mortality after radiotherapy for breast cancer / K. Bouillon, N. Haddy, S. Delalogue, et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011. Vol. 57. P. 445–452. doi: 10.1016/j.jacc.2010.08.638.
10. Cancer therapy-induced cardiac toxicity in early breast cancer: addressing the unresolved issues / M. G. Khouri, P. S. Douglas, J. R. Mackey et al. *Circulation*. 2012. Vol. 26. P. 2749–2763. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.100560.
11. Кардіоваскулярна токсичність у хворих на рак грудної залози: діагностика, лікування, профілактика / С. М. Кожухов, Н. В. Довганич, І. І. Смоланка та ін. *Український кардіологічний журнал*. 2021. 28, № 1, С. 9–18. doi: 10.31928/1608-635X-2021.1.6780.
12. Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer / G. T. Armstrong, K. C. Oeffinger, Y. Chen et al. *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31, no. 29. P. 3673–3680. doi: 10.1200/JCO.2013.49.3205.
13. 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. C. Plana, M. Galderisi, A. Barac et al. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2014. Vol. 15. P. 1063–1093. doi: 10.1016/j.echo.2014.07.012.
14. Schwartz R. G., Jain D., Strozynsky E. Traditional and novel methods to assess and prevent chemotherapy-related cardiac dysfunction noninvasively. *J. Nucl. Cardiol.* 2013. Vol. 20. P. 443–464. doi: 10.1007/s12350-013-9707-1.
15. Correlation between extent of myocardial fibrosis assessed by cardiac magnetic resonance and cardiac troponin T release in patients with nonischemic heart failure / S. Takashio, M. Yamamuro, T. Uemura et al. *Am. J. Cardiol.* 2014. Vol. 113. P. 1697–1704. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.02.029.
16. High-sensitive troponin T in chronic heart failure correlates with severity of symptoms, left ventricular dysfunction and prognosis independently from N-terminal pro-B-type natriuretic peptide / C. G. Jungbauer, J. Riedlinger, S. Buchner et al. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2011. Vol. 49. P. 1899–1906. doi: 10.1515/CCLM.2011.251.
6. Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women. in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011;378:1707-1716. doi:10.1016/S0140-6736(11)61629-2.
7. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM Blom-Goldman U, Bronnum D, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2013;368:987-998. doi: 10.1056/NEJMoa1209825.
8. Paiva PF, Soares AA, Pinheiro GS, Paiva CV, Fabri GM, Paiva EG, et al. Heart valve injury induced by mediastinum radiotherapy in cancer treatment. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2018;6:578-586. doi: 10.17265/2328-2150/2018.06.004.
9. Bouillon K, Haddy N, Delalogue S, Garbay J-R, Garsi J-P, Brindel P, et al. Long-term cardiovascular mortality after radiotherapy for breast cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:445-452. doi: 10.1016/j.jacc.2010.08.638.
10. Khouri MG, Douglas PS, Mackey JR, Martin M, Scott JM, Scherrer-Crosbie M, Jones LW. Cancer therapy-induced cardiac toxicity in early breast cancer: addressing the unresolved issues. *Circulation*. 2012;26:2749-2763. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.100560
11. Kozhukhov SM, Dovganich NV, Smolanka II, Ligidra OF, Yarynkina OYa, Ivankova OM Cardiovascular toxicity in breast cancer patient: diagnosis, treatment, prevention. *Ukrainian Journal of Cardiology*. 2021;28(1):9-18. doi: 10.31928/1608-635X-2021.1.6780
12. Armstrong GT, Oeffinger KC, Chen Y, Kawashima T, Yasui Y, Leisenring W, et al. Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol*. 2013; 31(29):3673-3680. doi: 10.1200/JCO.2013.49.3205.
13. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15:1063-1093. doi: 10.1016/j.echo.2014.07.012.
14. Schwartz RG, Jain D, Strozynsky E. Traditional and novel methods to assess and prevent chemotherapy-related cardiac dysfunction noninvasively. *J Nucl Cardiol*. 2013;20:443-464. doi: 10.1007/s12350-013-9707-1.
15. Takashio S, Yamamuro M, Uemura T, Utsunomiya D, Morita K, Izumiya Y, et al. Correlation between extent of myocardial fibrosis assessed by cardiac magnetic resonance and cardiac troponin T release in patients with nonischemic heart failure. *Am J Cardiol*. 2014;113:1697-1704. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.02.029.
16. Jungbauer CG, Riedlinger J, Buchner S, Birner C, Resch M, Lubnow M, et al. High-sensitive troponin T in chronic heart failure correlates with severity of symptoms, left ventricular dysfunction and prognosis independently from N-terminal pro-B-type natriuretic peptide. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49:1899-1906. doi: 10.1515/CCLM.2011.251.
17. Cramer G, Bakker J, Gommans F, Brouwer M, Kurvers M, Fouraux M, et al. Relation of highly sensitive cardiac troponin T in hypertro-

17. Relation of highly sensitive cardiac troponin T in hypertrophic cardiomyopathy to left ventricular mass and cardiovascular risk / G. Cramer, J. Bakker, F. Gommans et al. *Am. J. Cardiol.* 2014. Vol. 113. P. 1240–1245. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.12.033.
18. Serum levels of high-sensitivity troponin T: a novel marker for left ventricular remodeling and performance in hypertensive subjects / D. M. Miao, L. P. Zhang, H. P. Yu et al. *Genet. Mol. Res.* 2014. Vol. 13. P. 5143–5153. doi: 10.4238/2014.July.7.7.
19. Colombo A., Cardinale D. Using cardiac biomarkers and treating cardiotoxicity in cancer. *Future Cardiol.* 2013. Vol. 9. P. 105–118. doi: 10.2217/fca.12.73.
20. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R. M. Lang, L. P. Badano, V. Mor-Avi et al. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2015. Vol. 28. P. 1–39.e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
21. Activity and outcomes of a cardio-oncology service in the United Kingdom – a five-year experience / N. Pareek, J. Cevallos, P. Moliner et al. *Eur. J. Heart Fail.* 2018. Vol. 20. P. 1721–1731. doi: 10.1002/ejhf.1292.
22. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy / D. Cardinale, A. Colombo, G. Bacchiani et al. *Circulation.* 2015. Vol. 131. P. 1981–1988. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777.
23. Cardiac troponin assays: guide to understanding analytical characteristics and their impact on clinical care / F. S. Apple, Y. Sandoval, A. S. Jaffe, J. Ordonez-Llanos. *Clin. Chem.* 2017. Vol. 63. P. 73–81. doi: 10.1373/clinchem.2016.255109.
24. Correlation between serum levels of cardiac troponin-T and the severity of the chronic cardiomyopathy induced by doxorubicin / E. H. Herman, J. Zhang, S. E. Lipshultz et al. *J. Clin. Oncol.* 1999. Vol. 17. P. 2237–2243. doi: 10.1200/JCO.1999.17.7.2237.
25. cTnT can be a useful marker for early detection of anthracycline cardiotoxicity / S. Kilickap, I. Barista, E. Akgul et al. *Ann. Oncol.* 2005. Vol. 16. P. 798–804. doi: 10.1093/annonc/mdi152.
26. Cardiotoxicity of anticancer treatments: epidemiology, detection, and management / G. Curigliano, D. Cardinale, S. Dent et al. *CA Cancer J. Clin.* 2016. Vol. 66. P. 309–325. doi: 10.3322/caac.21341.
27. Relation of highly sensitive cardiac troponin T in hypertrophic cardiomyopathy to left ventricular mass and cardiovascular risk. *Am J Cardiol.* 2014;113:1240-1245. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.12.033.
28. Miao DM, Zhang LP, Yu HP, Zhang JY, Xiao WK, Ye P. Serum levels of high-sensitivity troponin T: a novel marker for left ventricular remodeling and performance in hypertensive subjects. *Genet Mol Res.* 2014;13:5143-5153. doi: 10.4238/2014.July.7.7.
29. Colombo A, Cardinale D. Using cardiac biomarkers and treating cardiotoxicity in cancer. *Future Cardiol.* 2013;9:105-118. doi: 10.2217/fca.12.73.
30. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, 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. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
31. Pareek N, Cevallos J, Moliner P, Shah M, Tan L, Chambers V, et al. Activity and outcomes of a cardio-oncology service in the United Kingdom – a five-year experience. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:1721-1731. doi: 10.1002/ejhf.1292.
32. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation.* 2015;131:1981-1988. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777.
33. Apple FS, Sandoval Y, Jaffe AS, Ordonez-Llanos J. Cardiac troponin assays: guide to understanding analytical characteristics and their impact on clinical care. *Clin Chem.* 2017;63:73-81. doi: 10.1373/clinchem.2016.255109.
34. Herman EH, Zhang J, Lipshultz SE, Rifai N, Chadwick D, Takeda K, et al. Correlation between serum levels of cardiac troponin-T and the severity of the chronic cardiomyopathy induced by doxorubicin. *J Clin Oncol.* 1999;17:2237-2243. doi: 10.1200/JCO.1999.17.7.2237.
35. Kilickap S, Barista I, Akgul E, Aytemir K, Aksoyek S, Aksoy S, et al. cTnT can be a useful marker for early detection of anthracycline cardiotoxicity. *Ann Oncol.* 2005;16:798-804. doi: 10.1093/annonc/mdi152.
36. Curigliano G, Cardinale D, Dent S, Criscitello C, Aseyev O, Lenihan D, Cipolla CM. Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management. *CA Cancer J Clin.* 2016;66:309-325. doi: 10.3322/caac.21341.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Довганіч Наталія Василівна – кандидат медичних наук, науковий співробітник відділу клінічної фармакології та кардіо-онкології, ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ, Україна, ORCID: 0000-0003-4674-4294

Кожухов Сергій Миколайович – науковий керівник відділу клінічної фармакології та кардіо-онкології, ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Nataliia V. Dovganych – PhD, Researcher of Clinical Pharmacology Department & Cardio-Oncology Center, State Institution «National Research Center «The M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine, ORCID: 0000-0003-4674-4294

Serhii M. Kozhukhov – PhD, Doctor of Medical Sciences, Head of Clinical Pharmacology Department & Cardio-Oncology Center, State Institution «National Research

академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ, Україна, ORCID: 0000-0002-7973-7894

Смоланка Іван Іванович – доктор медичних наук, професор, завідувач відділу пухлин грудної залози та її реконструктивної хірургії, Національний інститут раку МОЗ України, м. Київ, Україна, ORCID: 0000-0003-4330-0436

Лигирда Ольга Федорівна – кандидат медичних наук, лікар-онколог, завідувач відділу пухлин грудної залози та її реконструктивної хірургії, Національний інститут раку МОЗ України, м. Київ, Україна

Базика Ольга Євгенівна – кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу клінічної фармакології та кардіо-онкології, ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ, Україна

Лялькін Сергій Анатолійович – доктор медичних наук, старший науковий співробітник науково-дослідного відділу хіміотерапії солідних пухлин, Національний інститут раку МОЗ України, м. Київ, Україна

Іванкова Оксана Миколаївна – кандидат медичних наук, науковий співробітник відділу пухлин грудної залози та її реконструктивної хірургії, Національний інститут раку МОЗ України, м. Київ, Україна

Яринкіна Олена Анатоліївна – кандидат медичних наук, науковий співробітник відділу клінічної фармакології та кардіо-онкології, ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ, Україна

Тхор Наталія Володимирівна – кандидат медичних наук, лікар відділу клінічної фармакології та кардіо-онкології, ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ, Україна

Center «The M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine, ORCID: 0000-0002-7973-7894

Ivan I. Smolanka – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Breast Cancer and reconstruction surgery Department, National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine, ORCID: 0000-0003-4330-0436

Olha F. Lygyrda – Doctor of Breast Cancer and reconstruction surgery Department, National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Olga Ye. Bazyka – PhD, Senior Researcher of Clinical Pharmacology Department, State Institution «National Research Center «The M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Sergey A. Lyalkin – PhD, Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher of Department of chemotherapy of solid tumors, National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Oksana M. Ivankova – PhD, Researcher of Breast Cancer and reconstruction surgery Department, National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Olena A. Yarynkina – PhD, Researcher of Clinical Pharmacology Department, State Institution «National Research Center «The M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Nataliya V. Tkhor – PhD, Doctor of Clinical Pharmacology Department, State Institution «National Research Center «The M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Стаття надійшла до редакції 18.04.2022

Received: 18.04.2022