

УДК: 618.19/006.6/037+612.174

Н. В. Довганич<sup>1</sup>, С. М. Кожухов<sup>1</sup>✉, І. І. Смоланка<sup>2</sup>, О. Ф. Лигирда<sup>2</sup>, О. Є. Бази́ка<sup>1</sup>,  
С. А. Лялькін<sup>2</sup>, О. А. Яринкіна<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М.Д. Стражеска НАМН України», вул. Святослава Хороброго, 5, м. Київ, 03680, Україна

<sup>2</sup>ДНП «Національний інститут раку» МОЗ України, вул. Юлії Здановської, 33/43, м. Київ, 03022, Україна

## ШКАЛА РИЗИКУ КАРДІОТОКСИЧНОСТІ У ХВОРИХ НА РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ: ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ВИСОКОЧУТЛИВОГО СЕРЦЕВОГО ТРОПОНІНУ Т

Серцево-судинні захворювання є другою причиною смертності серед хворих на рак грудної залози (РГЗ). Прогнозування кардіоваскулярної токсичності (КТ) є важливою складовою успішного лікування та виживання хворих.

**Мета роботи:** розробка шкали ризику КТ, з використанням факторів ризику та приросту тропоніну Т в динаміці спостереження, з метою прогнозування та раннього виявлення КТ в процесі персоніфікованого менеджменту хворих на РГЗ.

**Матеріал і методи.** В дослідження включено 76 хворих на РГЗ, в яких проведено проспективний аналіз клініко-анамнестичних даних, ФР, ехокардіографічних показників до початку лікування та через 6 місяців, а також приріст рівня тропоніну. Серед всіх ФР було виділено найвагоміші ФР КТ: променева терапія, лікування антрациклінами та іншими КТ препаратами, супутні серцево-судинні захворювання. На основі отриманих результатів була розроблена і запропонована комбінована шкала ризику КТ. Пацієнти були розподілені на групи за сумою балів: група 1 – з низьким ризиком розвитку КТ, сума балів  $\leq 5$ ; група 2 – помірний ризик, 6–7 балів; група 3 – високий ризик,  $\geq 8$  балів.

**Результати.** У пілотному проспективному дослідженні проведено аналіз ФР кардіотоксичності, зіставлення їх з даними ехокардіографії та ступенем підвищення рівня тропоніну в динамічному спостереженні розроблено шкалу ризику розвитку КТ з метою стратифікації хворих на РГЗ. Згідно з розробленою шкалою хворі на РГЗ, які мають в сумі  $\geq 8$  балів є пацієнтами високого ризику КТ ускладнень.

**Висновки.** Використання запропонованої шкали ризику з урахуванням і обчисленням факторів ризику КТ, зокрема високочутливого тропоніну в процесі протипухлинного лікування дозволяє прогнозувати ризик розвитку КТ на ранніх етапах – до початку клінічних проявів. Відповідно ці хворі на РГЗ мають високий ризик КТ, і застосування в них індивідуального плану моніторингу функції серця разом з призначенням їм кардіопротективної терапії може запобігти серцево-судинним ускладненням.

**Ключові слова:** рак грудної залози, кардіотоксичність, тропонін, функція серця, серцева недостатність, прогнозування, шкала ризику.

*Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2023. Вип. 28. С. 454–467. doi: 10.33145/2304-8336-2023-28-454-467*

✉ Кожухов Сергій Миколайович, e-mail: [sergii.kozhukhov@gmail.com](mailto:sergii.kozhukhov@gmail.com)

N. V. Dovganych<sup>1</sup>, S. M. Kozhukhov<sup>1</sup>✉, I. I. Smolanka<sup>2</sup>, O. F. Lygyrda<sup>2</sup>, O. Ye. Bazyka<sup>1</sup>,  
S. A. Lyalkin<sup>2</sup>, O. A. Yarynkina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SI «National Scientific Center «The M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 5 Sviatoclava Khorobroho Str., Kyiv, 03680, Ukraine

<sup>2</sup>National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine, 33/43 33/43 Yulia Zdanovska Str., Kyiv, 03022, Ukraine

## RISK SCORE MODEL FOR PREDICTING CARDIOTOXICITY IN BREAST CANCER: DIAGNOSTIC VALUE OF HIGH-SENSITIVITY CARDIAC TROPONIN T

Cardiovascular diseases are the second leading cause of death among breast cancer (BC) patients. Prediction of cardiovascular toxicity (CT) is an important part of the successful treatment and survival of patients.

**Objective:** to develop a risk score model for cardiovascular toxicity (CT) predicting, based on cardiovascular risk factors (RFs), RFs associated with cancer therapy, and troponin levels.

**Material and methods.** The study included 76 BC patients with a prospective analysis of their clinical and treatment data, RFs, echocardiographic indicators before the start of treatment and after 6 months, and an increase in troponin level. Among all RFs, the most significant RFs of CT were: radiation therapy, treatment with anthracyclines, and cardiovascular diseases. Based on the obtained results, a combined CT risk score was developed and proposed. According to the sum of points, patients were divided into groups: group 1 – with a low risk of CT development, the sum of points  $\leq 5$ ; group 2 – moderate risk, 6–7 points; group 3 – high risk,  $\geq 8$  points.

**Results.** In a pilot prospective study, an analysis of the RFs of CT was provided, compared to echocardiography data and the degree of troponin increase in dynamic observation; the risk score model for the CT prediction was developed for BC patients stratification. According to the developed score, BC patients with a total of  $\geq 8$  points are considered to have a high risk of CT complications.

**Conclusions.** The use of the proposed risk model score with calculation of the RFs of CT along with high-sensitivity troponin increase during cancer treatment allows predicting the risk of CT developing at the early stages – before the onset of clinical manifestations. Accordingly, these BC patients have a high risk of CT, and the use of personalized cardiac monitoring together with cardioprotective therapy can prevent cardiovascular complications.

**Key words:** breast cancer, cardiotoxicity, troponin, cardiac function, heart failure, prediction, risk score.

*Problems of Radiation Medicine and Radiobiology. 2023;28:454-467. doi: 10.33145/2304-8336-2023-28-454-467*

### ВСТУП

Кардіоваскулярна токсичність (КТ) є частим ускладненням протипухлинної терапії (ППТ), яке може призводити до відтермінування чи припинення лікування раку, і відповідно негативно впливати на прогноз захворювання. КТ є другою причиною захворюваності та смертності хворих на рак грудної залози (РГЗ) безпосередньо після самого онкологічного захворювання [1, 2].

Хворі на РГЗ мають високий ризик серцево-судинних ускладнень (ССУ), з огляду на те, що вони отримують комбіновану ППТ з потенційно високим КТ впливом (антрацикліни (Ац), таргетна терапія, променева терапія (ПТ)) [3].

### INTRODUCTION

Cardiovascular toxicity (CT) is a frequent complication of cancer therapy, which can lead to delay or discontinuation of cancer treatment and, accordingly, negatively affect the prognosis of the disease. CT is the second cause of morbidity and mortality in patients with breast cancer (BC) directly after the cancer itself [1, 2].

BC patients have a high risk of cardiovascular (CV) complications due to receiving the combination of cancer therapies with potentially cardiotoxic effects (anthracyclines, targeted therapy, radiation therapy (RT)) [3].

✉ Serhii M. Kozhukhov, e-mail: [sergii.kozhukhov@gmail.com](mailto:sergii.kozhukhov@gmail.com)

Сучасні наукові дані свідчать про прямий КТ вплив хіміотерапевтичних препаратів та їх комбінацій, а також про їхню здатність прискорювати розвиток серцево-судинних захворювань (ССЗ), особливо у пацієнтів з кардіоваскулярними факторами ризику (ФР) [4, 5].

Найбільш численними КТ проявами ППТ у хворих на РГЗ є систолічна дисфункція міокарда лівого шлуночка (ЛШ) та серцева недостатність (СН), артеріальна гіпертензія (АГ), ішемія міокарда, аритмії та тромбоемболії [4, 5].

СН та дисфункція міокарда ЛШ є найчастішими ускладненнями ППТ, причому клінічні прояви їх можуть виникати як під час лікування, на протязі року після закінчення лікування, так і через 5–10 років [1, 2].

Попри те, що на фоні застосування Ац КТ прояви можуть сягати 40 %, на сьогодні Ац залишається стандартом у схемах поліхіміотерапії (ПХТ) РГЗ. Залежно від імуногістохімічного статусу пухлини, ФР, рецидиву захворювання, ці схеми можуть доповнюватися застосуванням інших протипухлинних агентів (таксанів, таргетних препаратів) [6, 7]. Використання таргетних препаратів – інгібіторів HER2-сигнального шляху (трастузумаб, трастузумаб емтазин та пертузумаб) є ефективним у лікуванні пацієнтів з HER2+ позитивним РГЗ [6, 8].

Частота виникнення трастузумаб-асоційованої КТ варіює в різних дослідженнях: так дисфункція міокарда ЛШ складає від 7 % до 34 %, СН – від 1 % до 4%, проте найбільший відсоток розвитку КТ спостерігається при використанні трастузумабу після попереднього лікування Ац [9]. В реальній клінічній практиці ризик розвитку СН набагато більший, оскільки в клінічні дослідження включали переважно жінок молодого віку з низькою кількістю ФР, та виключали пацієнток з серцево-судинними ФР. Предикторами ризику розвитку КТ під час лікування трастузумабом є попередній або теперішній прийом Ац, АГ, вік > 65 років, індекс маси тіла > 30 кг/м<sup>2</sup>, попередня дисфункція ЛШ та ПТ [4, 10].

На сьогодні доведено, що лікування дисфункції міокарда ЛШ, спричиненої ПХТ з КТ дією (Ац, трастузумаб), на ранніх етапах має позитивні результати, тобто функція ЛШ відновлюється, і така КТ є оборотною [11–14]. На противагу, лікування КТ, яка діагностована в пізні терміни, є малоефективним, оскільки частина кардіоміоцитів безповоротно втрачена, що підтверджується фібротичними змінами при візуалізації міокарда [13, 15].

ПТ є важливою складовою комплексного лікування хворих на РГЗ, проте її негативний вплив на сер-

Current scientific data indicates the direct CT effect of antineoplastic drugs and their combinations, as well as their ability to accelerate the development of cardiovascular diseases (CVD), especially in patients with CV risk factors (RF) [4, 5].

It has been noticed that left ventricle (LV) systolic dysfunction, heart failure (HF), arterial hypertension (AH), myocardial ischemia, rhythm disorders, and thromboembolism are the main CT complications in BC patients [4,5].

HF and LV myocardial dysfunction are the most frequent CT complications, and their clinical manifestations can occur both during treatment, within the first year after the end of treatment, and after 5–10 years [1, 2].

Despite the fact that CT manifestations due to the anthracyclines (ACs) use can reach up to 40%, ACs remain to be the standard in the chemotherapy schemes in BC. Depending on the immunohistochemical status of the tumor, RFs, and disease recurrence, these regimens can be combined with other antitumor agents (taxanes, targeted drugs) [6, 7]. The use of targeted drugs – inhibitors of the HER2 signaling pathway (trastuzumab, trastuzumab emtazine, and pertuzumab) is effective in the treatment of HER2neu-positive BC [6, 8].

The incidence of trastuzumab-associated CT varies in different studies: for example, LV myocardial dysfunction ranges from 7 % to 34 %, HF – from 1 to 4%, but the highest percentage of CT development is observed when trastuzumab is used after prior treatment with ACs [9]. In real clinical practice, the risk of developing HF is much higher, since clinical studies mainly included young women with a low number of RFs, and excluded older patients or patients with CV RFs. Predictors of the risk of developing CT during trastuzumab treatment are previous or current use of ACs, hypertension, age >65 years, body mass index >30 kg/m<sup>2</sup>, previous LV dysfunction and RT [4, 10].

To date, it has been proven that the treatment of LV myocardial dysfunction caused by cancer agents with CT effect (AC, trastuzumab) in the early stages has positive results, and LV function can be restored, so such CT is reversible [11–14]. In contrast, treatment of CT, diagnosed at a late stage, can be ineffective, as part of the cardiomyocytes is irreversibly lost, which is confirmed by fibrotic changes in the myocardium imaging [13, 15].

RT is an important component of the complex treatment of BC patients, however, its negative

цево-судинну систему може виникати відтерміновано, навіть через декілька років [16]. Слід зазначити, що ПТ, особливо в комбінації з ПХТ, яка містить Ац, суттєво збільшує частоту ускладнень, зокрема СН. Крім того, доведено негативний вплив ПТ на клапанний апарат серця, перикард, а також коронарні артерії, із розвитком чи прогресуванням ішемічної хвороби серця (ІХС) [16, 17].

Раннє виявлення пацієнтів з ризиком КТ є основою персоніфікованого підходу з метою профілактики майбутніх ускладнень ППТ, застосовуючи як фармакологічні (кардіопротективні), так і нефармакологічні (вибір препарату, дози, частоти та тривалості введення) стратегії. Важливо зазначити, що стратифікацію ризику КТ слід проводити як до початку, так і в процесі проведення ППТ, а в окремих пацієнтів – перед кожним курсом ПХТ.

Отже, для клінічної практики необхідна уніфікована та доступна шкала ризику КТ як інструмент для прогнозування ССУ під час проведення ППТ, а також пошук нових та ранніх маркерів, які б могли додати інформативності щодо виникнення КТ.

## МЕТА

Мета роботи – розробка шкали ризику КТ, з використанням факторів ризику та приросту тропоніну Т в динаміці спостереження, з метою прогнозування та раннього виявлення КТ в процесі персоніфікованого менеджменту хворих на РГЗ.

## МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

В проспективне пілотне дослідження включено 76 хворих на РГЗ I–III стадії, різного гістологічного типу, які проходили лікування на базі ДНП «Національний інститут раку МОЗ України» (2016–2023 рр.) і отримували протипухлинні препарати в неoad'ювантному/ад'ювантному режимах у складі комплексної ППТ згідно з протоколами лікування. За стадіями РГЗ хворі розподілялися відповідно до класифікації TNM після комплексного обстеження згідно зі стандартами діагностики і лікування онкологічних хворих. Пацієнти скеровувалися на обстеження в центр кардіоонкології ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М.Д. Стражеска НАМН України».

Критеріями виключення з дослідження були наявність СН та дисфункції ЛШ (ФВ < 50 %) будь-якої етіології в анамнезі, фібриляція чи тріпотіння передсердь, інфаркт міокарда, інсульт, попереднє лікування РГЗ в термін менше 2 років.

impact on the CV system can occur over time, even after several years [16]. It should be noted that RT, especially in combination with AC, significantly increases the frequency of complications, in particular HF. In addition, RT has been proven to have a negative effect on the heart valves, pericardium, and coronary arteries, with the development or progression of CAD [16, 17].

Early detection of patients at risk of CT is the basis of a personalized approach to preventing future complications, using both pharmacological (cardioprotective) and non-pharmacological (drug selection, dose, frequency, and duration of treatment) strategies. It is important to note that CT risk stratification should be performed both before and during cancer treatment, and in individual patients – before every course of therapy.

Therefore, in clinical practice, a unified and simple CT risk score is needed as a tool for predicting CVD during cancer treatment, as well as the search for new and early markers that could add information about the CT occurrence.

## OBJECTIVE

The objective of the study was to develop and implement a CT risk score model, using risk factors and troponin T increase in the dynamic of observation, for predicting and early detection of CT in personalized management of patients with BC.

## MATERIAL AND METHODS

The prospective pilot study included 76 patients with BC of stage I–III of various histological types, who were managed at the National Cancer Institute of the Ministry of Public Health of Ukraine (2016–2021) and received chemotherapy in neoadjuvant/adjuvant regimens as part of a complex cancer treatment according to the protocols. Patients were distributed by the BC stages according to the TNM classification after a comprehensive examination in accordance with the standards of cancer diagnosis and treatment. Patients were referred for examination to the Cardio-Oncology Center of the «NSC» The M. D. Strazhesko Institute of Cardiology Clinical and Regenerative Medicine» NAMS of Ukraine».

The history and presence of HF and LV dysfunction (EF < 50 %) of any etiology, atrial fibrillation or flutter, myocardial infarction, stroke, previous treatment of BC for less than 2 years were the exclusion criteria from the study.



У пацієнтів оцінювали наявність серцево-судинних ФР (дисліпідемія, ожиріння, паління), та супутні захворювання (ІХС, АГ, ЦД тощо).

Загальноклінічне обстеження включало об'єктивне дослідження, вивчення анамнезу (ССЗ, попереднє лікування з приводу онкологічного захворювання – ПХТ, ПТ), визначення ФР, оцінку клінічного стану пацієнта, ЕКГ, ЕхоКГ.

Всім хворим до початку та в термін 6 місяців ППТ було проведено трансторакальну ехокардіографію (ЕхоКГ) та доплерЕхоКГ на апараті «TOSHIBA APLIO 500» («Toshiba», Японія) у двовірному (В) режимі, режимах постійно-хвильової, імпульсно-хвильової, кольорової та тканинної доплерографії. Фракцію викиду (ФВ) ЛШ визначали за допомогою модифікованого методу Сімпсона. Критерієм КТ дисфункції серця згідно з рекомендаціями ЄТК вважали: зниження ФВ ЛШ  $\geq 10\%$  або до її рівня  $< 50\%$ , появу ознак СН [4, 18, 19].

До проведення ППТ пацієнтів оцінювали за шкалою базового ризику КТ: низький ризик (відсутні ФР або один помірний ФР), помірний ризик (помірні ФР, сума балів 2–4), високий ризик (помірні ФР, сума балів  $\geq 5$  або один високий ФР, дуже високий ризик – один дуже високий ФР) [20, 21].

Також, у хворих на РГЗ кількісним тестом визначали рівень високочутливого тропоніну (вчТн) Т в сироватці крові до початку, в період в 6 місяців ППТ з оцінкою його приросту (у відсотках) порівняно з його базовим значенням.

На основі аналізу даних була розроблена та запропонована комбінована шкала ризику КТ у хворих на РГЗ (табл. 1), яка враховує ризик, пов'язаний з протипухлинними препаратами та ПТ у схемі лікування, ризик, пов'язаний з пацієнтом, ступінь підвищення кон-

Patients were assessed for the presence of CV RFs (dyslipidemia, obesity, smoking) and comorbidity (CHD, hypertension, diabetes mellitus (DM), etc.).

The clinical examination consisted of medical history (CVD, BC treatment protocol – cancer treatment, RT), RFs, assessment of the patient's clinical condition, ECG, echocardiography.

All patients had undergone transthoracic echocardiography (TTE) imaging (Toshiba Aplio 500, Japan) in two-dimensional (B) mode, continuous-wave, pulse-wave, color, and tissue doppler modes before and within 6 months of cancer treatment period. LVEF was calculated using the modified Simpson method. LVEF decrease  $\geq 10\%$  (percentage points) or below its low limit value ( $< 50\%$ ) was considered as a CT criterion for cardiac dysfunction according to recommendations [4, 18, 19].

Before the start of cancer treatment, patients were assessed according to the basic CT risk score: low risk (no RF or 1 moderate RF), moderate risk (moderate RF, sum of points 2–4), high risk (moderate RF, sum of points  $\geq 5$  or 1 high RF), very high risk – 1 very high RF) [20, 21].

HsTnT assay in blood serum by means of a quantitative test was performed in BC patients before the start and in 6 months period of cancer treatment with calculating the difference (in %) compare to baseline level.

Based on data analysis, a combined CT risk model score was created and proposed for use in BC patients (Table 1), with the assessment of the risk associated with anticancer drugs and RT, patient-associated risk, and the degree of hsTnT

## Таблиця 1

### Комбінована шкала ризику КТ у хворих на РГЗ

Table 1

### Combined risk score of CT in BC patients

| Фактор ризику / Risk factor  | Бал / Point                          |
|--|--------------------------------------|
| Доксорубіцин, Епірубіцин, Ідарубіцин, Трастузумаб, Пертузумаб / Doxorubicin, Epirubicin, Idarubicin, Trastuzumab, Pertuzumab | 2                                    |
| Циклофосфамід, Доцетаксел, Паклітаксел, Бевацизумаб / Cyclophosphamide, Docetaxel, Paclitaxel, Bevacizumab                   | 1                                    |
| АГ, ЦД, ІХС, СН, дисфункція ЛШ / AH, DM, CAD, HF, LV dysfunction   | 1 за кожний пункт<br>1 per each item |
| Ац, ПТ в анамнезі / History of AC, RT  | 2                                    |
| Підвищення рівня Тн від базового значення / Tn increase from the baseline:   |                                      |
| на / by 0–50 %   | 0                                    |
| на / by 51–100 %   | 1                                    |
| на / by $\geq 100\%$   | 2                                    |

Примітка. Сума балів  $\leq 5$  – низький ризик розвитку КТ, 6–7 балів – помірний ризик,  $\geq 8$  балів – високий ризик КТ.

Note. The sum of points  $\leq 5$  – low risk of development of CT, 6–7 points – moderate risk,  $\geq 8$  points – high risk of CT.

центрації Тн: низький рівень підвищення (0–50 %), помірний рівень підвищення (51–100 %), високий рівень підвищення ( $\geq 100$  %).

На основі суми вищевказаних балів пацієнти були розподілені на групи: група 1 – низький ризик розвитку КТ (сума балів  $\leq 5$ ), група 2 – помірний ризик (6–7 балів), група 3 – високий ризик ( $\geq 8$  балів).

Оцінка за шкалою проводилась в період 3–6 місяців ППТ.

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 ( $M \pm m$ ). 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.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

В основу проспективного дослідження покладено аналіз демографічних, клініко-анамнестичних, антропометричних даних, ФР, коморбідних станів та протипухлинного лікування, інструментальних методів досліджень, зокрема ЕхоКГ, та визначення вмісту вчТнТ, проведення їх порівняльного аналізу. Серед всіх ФР у хворих на РГЗ відібрано найвагоміші з них, які включено в запропоновану шкалу ризику розвитку КТ. Результати представлено в табл. 2.

Згідно з результатами оцінювання хворих на РГЗ за шкалою базового ризику [18, 20] низький ризик мали 64 пацієнтки, з яких АГ як ФР виявлено у 20 хворих, помірний ризик – 7 пацієнток, високий ризик – 5 пацієнток.

Згідно з рекомендаціями та протоколами лікування в перші 6 місяців лікування хворі на РГЗ отримують 4–16 курсів ПХТ і/або частину курсів таргетної терапії, та за показаннями ПТ. Тому цей період для моніторингу КТ є дуже критичним і потребує перегляду та динамічної оцінки ФР, які пов'язані як з лікуванням раку та серцево-судинних ФР, так і з ранніми ознаками КТ, а саме зрушень рівня Тн, що може передувати зниженню ФВ ЛШ.

У період 3–6 місяців проводилась динамічна оцінка ризику хворих на РГЗ за запропонованою комбінованою шкалою. В ці терміни переважна більшість хворих (79 %) отримала ПХТ з викорис-

increase ( $\Delta$  hsTnT): low level of increase (0–50 %), moderate level of increase (51–100 %), high level of increase ( $\geq 100$  %).

Based on the sum of the above points, the patients were divided into groups: group 1 – low risk of CT development (sum of points  $\leq 5$ ), group 2 – moderate risk (6–7 points), group 3 – high risk ( $\geq 8$  points).

The patients' risk assessment by the score was performed in 3–6 months of cancer therapy.

Statistical data analysis was provided by using the Excel XP software (Microsoft Office, USA) and the statistical program Statistica for Windows 6.0 Statsoft, USA. All results are presented as ( $M \pm m$ ). 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.

Differences were significant at values of the reliability coefficient (*p*) less than 0.05.

## RESULTS AND DISCUSSION

The prospective study is based on the analysis of demographic, clinical and anthropometric data, history, RFs, comorbidities, antitumor treatment, visualization (TTE), and hsTnT assay with their data comparison. The most significant RFs were selected and included in the proposed model CT risk score for BC patients. The results are presented in Table. 2.

According to the International Society of Cardio-Oncology and the HF Association (ICOS and HFA) basic risk evaluation [18, 20]: 64 BC patients had a low risk, 20 patients of them had AH as RF, moderate risk – 7 patients, high risk – 5 patients.

In the first 6 months of treatment, BC patients will receive 4-16 courses of chemotherapy and/or part of the courses of targeted therapy, and RT according to the recommendations and treatment protocols. Therefore, this period for CT monitoring is crucial and requires dynamic re-assessment of RFs, which are associated with both cancer treatment and CV RFs, as well as with early signs of CT, namely Tn rise, which may precede a decrease in LVEF.

In the period of 3–6 months, a dynamic assessment of the CT risk in BC patients was provided with the proposed combined risk score. In these terms, the vast majority of patients (79%) have received chemotherapy with AC (epirubicin, doxorubicin) in

Таблиця 2

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

Table 2

Characteristics of BC patients included in the study ( $M \pm m$ )

| Показник / Variable  | Величина показника / Value (n = 76) |
|--|-------------------------------------|
| <b>Анамнез та демографічні показники / History and Demography</b>              |                                     |
| Середній вік, роки / Age, yrs  | 48,6 $\pm$ 1,3                      |
| Частка пацієнток старше 65 років, (абс. / %) / Patients of age > 65 yrs, n (%) | 5 (7)                               |
| Паління, (абс. / %) / Smoking, n (%)   | 2 (3)                               |
| ІМТ, кг/м <sup>2</sup> / BMI, kg/m <sup>2</sup>                                | 27,8 $\pm$ 0,8                      |
| Частка осіб з ожирінням, (абс. / %) / Obesity, n (%)                           | 12 (16)                             |
| Дисліпідемія, (абс. / %) / Dyslipidemia, n (%)                                 | 21 (27)                             |
| <b>Показники гемодинаміки / Hemodynamic measurement</b>                        |                                     |
| САТ оф., мм рт. ст. / SBP, mm Hg   | 128,2 $\pm$ 3,8                     |
| ДАТ оф., мм рт. ст. / DBP, mm Hg   | 82,9 $\pm$ 1,8                      |
| ЧСС, уд/хв / HR, bts/min   | 84,1 $\pm$ 2,5                      |
| ФВ ЛШ, % / LV EF, %  | 61,6 $\pm$ 0,5                      |
| <b>Коморбідність / Comorbidities</b>   |                                     |
| ІХС, (абс. / %) / CAD, n (%)   | 3 (4)                               |
| ЦД, (абс. / %) / DM, n (%)   | 2 (3)                               |
| АГ, (абс. / %) / AH, n (%)   | 23 (30)                             |
| <b>Протипухлинне лікування / Cancer treatment</b>                              |                                     |
| Ац в схемі, (абс. / %) / Anthracyclines, n (%)                                 | 60 (79)                             |
| Трастузумаб, (абс. / %) / Trastuzumab, n (%)                                   | 30 (39)                             |
| Променева терапія, (абс. / %) / Radiation therapy, n (%)                       | 25 (32)                             |

танням Ац (епірубіцин, доксорубіцин) у схемах ПХТ – FAC, AC, FEC, EC (доксорубіцин/епірубіцин + циклофосфамід, 5-флуорурацил), в комбінації з іншими препаратами (таксани, трастузумаб, платиновмісні препарати) та ПТ.

Проспективний аналіз показників у хворих на РГЗ проводився згідно з розподілом на групи за ризиком розвитку КТ в перші 6 місяців лікування (табл. 3).

За даними проведеного аналізу було виявлено, що вік пацієнток у групі 3 був достовірно вищим порівняно з таким у групі 2 ( $p < 0,01$ ).

Найбільш частими супутніми захворюваннями були АГ, яка реєструвалася у 24 % пацієнток групи 1, у 26 % пацієнток групи 2 та 36 % хворих групи 3, а також ІХС в анамнезі у 11 % хворих групи 3, а ЦД – у однієї хворої в групі 1 та в однієї хворої у групі 3.

Використання Ац в схемах лікування було більшим у групах 2 та 3 (у 63 % та 100 % пацієнток відповідно), порівняно з групою 1 (52 %).

Найчастіше ПТ отримали в схемі лікування пацієнтки групи 3 (72 %, відповідно). Аналіз локалізації РГЗ виявив найбільшу кількість пацієнток з лівобічним розташуванням пухлини в групі 3 (54 %).

Аналіз показників скоротливої функції серця до початку проведення ППТ показав, що ФВ ЛШ достовірно не відрізнялась між групами (рис. 1).

regimes – FAC, AC, FEC, EC (doxorubicin/epirubicin+cyclophosphamide, 5-fluorouracil), in combination with other drugs (taxanes, trastuzumab, platinum-containing drugs) and RT.

Prospective analysis of indicators was provided according to the division into groups of CT risk development in the first 6 months of BC treatment (Table 3).

Data analysis revealed that the age in group 3 was significantly higher compared to that in group 2 ( $p < 0.01$ ).

The most frequent comorbidities were AH, registered in 24 % of patients in group 1, in 26 % of patients in group 2, and in 36 % of patients in group 3, as well as a history of CAD in 11 % of patients in group 3, and DM in 1 patient in group 1, and in 1 patient in the group 3.

The use of AC in the treatment regimens was higher in groups 2 and 3 (in 63 % and 100 % of patients, respectively), compared to group 1 (52 %).

Patients of the group 3 (72 %) mostly received PT in the treatment scheme. The analysis of the BC localization indicated the largest number of patients with a left-sided location of the tumor in group 3 (54 %).

Before the start of cancer treatment LV EF did not differ significantly between groups (Fig. 1).

Таблиця 3

Характеристика хворих на РГЗ залежно від ступеня ризику КТ

Table 3

Characteristics of BC patients depending on CT risk

| Показник / Value  | Група / Group 1                     | Група / Group 2                           | Група / Group 3                      |
|---|-------------------------------------|---|--------------------------------------|
|   | Ризик / CT risk                     |   |                                      |
|   | низький / low<br>(0–5 балів/points) | помірний / moderate<br>(6–7 балів/points) | високий / high<br>(≥ 8 балів/points) |
| Кількість хворих, n / Patients number, n                                  | 29                                  | 19  | 28                                   |
| Вік, роки / Age, years  | 47,7 ± 2,2                          | 42,5 ± 2,4                                | 51,8 ± 2,5 <sup>1</sup>              |
| АГ, (абс. / %) / AH, n (%)  | 7 (24)                              | 5 (26)                                    | 10 (36)                              |
| ІХС, (абс. / %) / CAD, n (%)  | 0                                   | 0   | 3 (11)                               |
| ЦД, (абс. / %) / DM, n (%)  | 1 (4)                               | 0   | 1 (4)                                |
| Ац в схемі, (абс. / %) / AC, n (%)  | 15 (52)                             | 12 (63)                                   | 28 (100)                             |
| Трастузумаб, (абс. / %) / Targeted-therapy, n (%)                         | 8 (28)                              | 8 (42)                                    | 9 (32)                               |
| ПТ, (абс. / %) / RT, n (%)  | 7 (24)                              | 6 (32)                                    | 21 (72)                              |
| Лівобічна локалізація РГЗ, (абс. / %) / Left-sided BC, n (%)              | 11 (38)                             | 5 (26)                                    | 15 (54)                              |
| ФВ ЛШ до ППТ, (%) / LVEF baseline, (%)                                    | 61,8 ± 0,7                          | 64,3 ± 0,8                                | 61,1 ± 0,8                           |
| ФВ ЛШ 6 міс., (%) / LVEF in 6 months, (%)                                 | 59,8 ± 0,5 <sup>1</sup>             | 59,5 ± 1,1 <sup>1,2</sup>                 | 51,0 ± 2,0 <sup>3</sup>              |
| Δ ФВ ЛШ, (%) / Δ LVEF, (%)  | 2,4 ± 0,7 <sup>1</sup>              | 4,9 ± 1,0 <sup>1</sup>                    | 10,2 ± 1,9                           |
| К-сть хворих із ФВ < 50 %, (абс. / %) / Patients with LVEF < 50%, n (%)   | 0 (0)                               | 0 (0)                                     | 8 (28)                               |
| К-сть хворих із ΔТн ≥ 100 %, (абс. / %) / Patients with ΔTn ≥ 100%, n (%) | 3 (10)                              | 7 (36)                                    | 16 (57)                              |

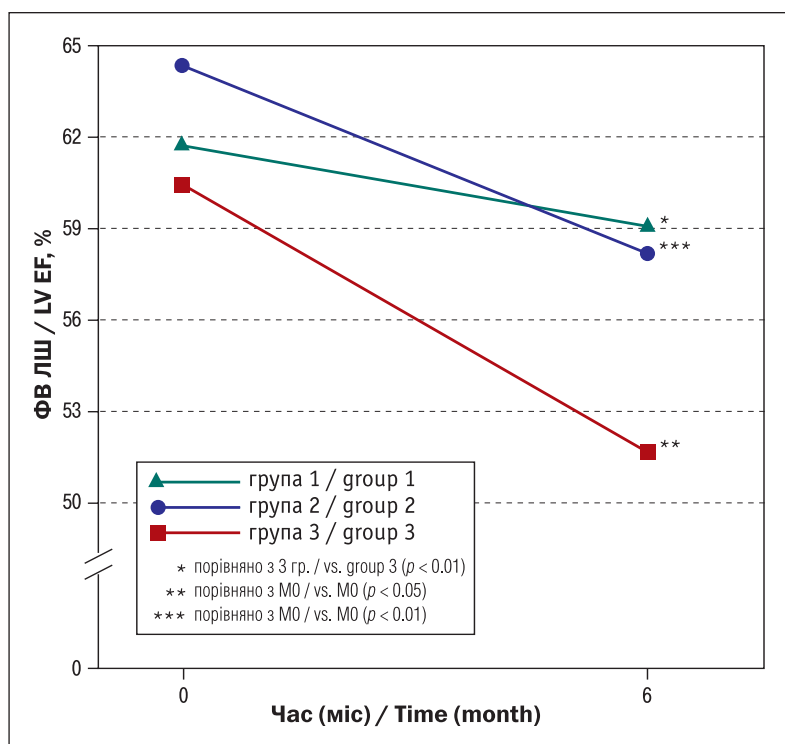
Примітки. <sup>1</sup>Різниця показника достовірна порівняно з таким у групі 3 ( $p < 0,01$ ); <sup>2</sup>різниця показника достовірна порівняно з таким до проведення ППТ ( $p < 0,05$ );<sup>3</sup>різниця показника достовірна порівняно з таким до проведення ППТ ( $p < 0,01$ ).Notes. <sup>1</sup>Significant in comparison with those in Group 3 ( $p < 0.01$ ); <sup>2</sup>significant in comparison with baseline ( $p < 0.05$ ); <sup>3</sup>significant in comparison with baseline ( $p < 0.01$ ).

Рисунок 1. Динаміка змін ФВ ЛШ у досліджуваних групах

Figure 1. Dynamics of LVEF changes in the studied groups

При динамічному спостереженні в термін 6 місяців від початку ППТ ФВ ЛШ у хворих групи 1 була в межах нормальних величин та достовірно не відрізнялась; у хворих групи 2 ФВ складала ( $59,5 \pm 1,1$ ) % та була достовірно меншою порівняно з такою до ППТ ( $p < 0,05$ ), проте зниження ФВ менше 50 % не виявлено.

At 6 months follow-up, LV EF in patients of group 1 was within normal limits and did not differ significantly, in patients of group 2 EF was ( $59.5 \pm 1.1$ ) %, and was significantly lower compared to that before cancer therapy ( $p < 0.05$ ), however, no decrease in LVEF less than 50 % was found.



У хворих групи 3 ФВ ЛШ складала в середньому ( $51,0 \pm 2,0$ ) % і була достовірно меншою в термін 6 місяців від початку ППТ ( $p < 0,01$ ), та порівняно з такою в групах 1 і 2 ( $p < 0,01$  та  $p < 0,01$  відповідно). При цьому, у 28 % хворих групи 3 виявлено зниження ФВ  $< 50$  % та ознаки СН. Також, у групі 3 величина зниження ФВ ЛШ ( $\Delta$  ФВ ЛШ) складала ( $10,2 \pm 1,9$ ) % і була достовірно більшою порівняно з такою в групах 1 та 2 ( $p < 0,01$  і  $p < 0,01$  відповідно), що свідчить про КТ вплив протипухлинних препаратів, зокрема в групі хворих високого ризику.

На сьогодні загальноприйнято, що у хворих в процесі ППТ підвищення рівня серцевого Тн вище верхньої межі норми (ВМН) є ознакою біохімічної КТ, яка може супроводжуватись як порушеннями скоротливої функції серця та СН, так і бути асимптомною [18, 22]. Однак, незважаючи на те, що Тн був оцінений як надійний маркер КТ у декількох клінічних дослідженнях, підвищенню його концентрації в межах величини ВМН раніше не приділялося уваги.

На основі аналізу власних даних авторами вперше було висунуто припущення, що підвищення концентрації вчТнТ навіть в межах референтної ВМН, може бути маркером ранньої біохімічної КТ. Базуючись на результатах проведеного 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 вчТнТ більше 100 %, мають ознаки ранньої біохімічної КТ і є пацієнтами високого ризику КТ ускладнень [23].

Згідно з даними аналізу динамічного підвищення рівня вчТнТ в період 3–6 місяців у групі 3 виявлено найбільшу кількість хворих із  $\Delta$ Тн  $\geq 100$  %.

Також, за даними проведеного кореляційного аналізу встановлено, що  $\Delta$ Тн був достовірно пов'язаний з використанням Ац ( $r = 0,31$ ;  $p < 0,05$ ), та ПТ ( $r = 0,33$ ;  $p < 0,05$ ) у схемі ППТ. Крім того,  $\Delta$ Тн був достовірно пов'язаний із  $\Delta$ ФВ ЛШ в процесі протипухлинного лікування ( $r = 0,35$ ;  $p < 0,05$ ), що свідчить, про те що хворі з приростом рівня Тн понад 100 % під час ППТ є хворими високого розвитку КТ, а саме розвитку майбутньої дисфункції ЛШ/СН.

Отже, за даними нашого дослідження було встановлено, що хворі на РГЗ, за наявності суми ФР  $\geq 8$  балів, згідно із запропонованою комбінованою

In patients of group 3, LVEF averaged ( $51.0 \pm 2.0$ ) %, and was significantly lower at 6 months of cancer treatment ( $p < 0.01$ ), and compared with that in groups 1 and 2 ( $p < 0.01$  and  $p < 0.01$ , respectively). At the same time, 28 % of patients in group 3 showed a decrease in LVEF  $< 50$  % and signs of HF. Also, in group 3, LVEF drop ( $\Delta$  LVEF) was ( $10.2 \pm 1.9$ ) % that was significantly higher than in groups 1 and 2 ( $p < 0.01$  and  $p < 0.01$ , respectively), indicating the CT effect of anticancer drugs, in particular in the group of high-risk patients.

Today, it is generally accepted that an increase in cardiac troponin (Tn) level above the upper limit of normal (ULN) is a sign of biochemical CT, which can be accompanied with cardiac dysfunction and HF, or be asymptomatic in patients during cancer treatment [18, 22]. However, although Tn has been evaluated as a reliable marker of CT in several clinical studies, its elevation within the ULN has not previously received attention.

Based on the analysis of their own data, the authors for the first time suggested that an increase in high-sensitivity (hs) TnT, even within the ULN, can be a marker of early biochemical CT. Based on the results of the prospective analysis of RF CT, their comparison with the data of hsTnT and echocardiography in dynamic observation, a method of determining of early biochemical CT based on the determination of the degree of Tn increase was developed and proposed. The division of patients into tertiles, depending on the level of increase in hsTnT (0–50–100 %), showed that BC patients with an increase in hsTnT of more than 100 %, had signs of early biochemical CT, and a high risk of CT complications [23].

According to the analysis of the dynamic increase in hsTnT over the period of 3–6 months, the largest number of patients with  $\Delta$ Tn  $\geq 100$  % was found in group 3.

Also, according to the data of the conducted correlation analysis,  $\Delta$ Tn was reliably associated with the use of AC ( $r = 0.31$ ,  $p < 0.05$ ) and RT ( $r = 0.33$ ,  $p < 0.05$ ) during cancer therapy. In addition,  $\Delta$ Tn was associated with  $\Delta$ LVEF during antitumor treatment ( $r = 0.35$ ,  $p < 0.05$ ), indicating that patients with an hsTnT increase more than 100% from baseline are the high-risk patients for CT, namely for future occurrence of LV dysfunction/HF.

Thus, according to our study, it was established that BC patients with the sum of RFs  $\geq 8$  points cal-

шкалою ризику КТ, є пацієнтами високого ризику ССУ.

Ризик розвитку КТ є динамічним показником і може змінюватись в процесі ППТ, тому і його оцінка є необхідною в певні терміни лікування та після його завершення. Виходячи з цього, оцінку ФР КТ під час ППТ необхідно проводити в динамічному спостереженні, на основі шкали ризику КТ з урахуванням кардіологічного, онкологічного та індивідуального ризиків, а також підвищення рівня Тн.

Первинна стратифікація ризику КТ у хворих на РГЗ (після встановлення діагнозу) є рекомендованою. При цьому його динамічна оцінка в процесі ППТ з використанням біомаркерів є важливою з огляду на визначення ранніх ознак КТ та вчасного призначення кардіопротективного (ББ, ІАПФ) лікування. Пацієнтам високого ризику КТ за умови підвищення рівня Тн більше 100 % може бути запропонований більш частий моніторинг біомаркерів і функції серця (ФВ ЛШ) – перед кожним циклом ХТ, і призначення ББ та/або ІАПФ, з метою запобігання подальшому зниженню ФВ ЛШ та появі ознак СН.

Згідно з отриманими даними за наявності у хворих  $\geq 8$  балів кардіопротективну терапію доцільно призначати навіть при зниженні ФВ ЛШ  $< 10\%$ , не чекаючи настання критерію КТ – зниження ФВ ЛШ  $\geq 10\%$  чи зниження  $< 50\%$ .

За даними літератури розроблено декілька моделей прогнозування ризиків розвитку дисфункції міокарда ЛШ, що пов'язана із ППТ [24]. Наприклад, оцінка ризику КТ за даними Hermann зі співавт. [25] враховує наявні у пацієнта ФР та вид протипухлинних препаратів.

Lyon A. та співавт. [20] запропонували оцінку кожного ФР (середній, високий ризик) при лікуванні Ац, антиHER2 інгібіторами, інгібіторами VEGF та ін.

На жаль, існуючі шкали оцінки ризику ССУ мають певні обмеження, такі як тестування на невеликій кількості хворих, неоднорідність вибірок, громіздкість. Жодна із запропонованих шкал не була перевірена проспективно, тому в кожному конкретному випадку є необхідним індивідуальний підхід до оцінки ризику ССУ [11, 25]. Найчастіше згідно з цими шкалами наявність у пацієнта ССЗ, наприклад СН чи ІХС, Ац в схемі лікування, вік старше 80 років вважають факторами високого ризику КТ [12, 16, 26, 27], та зазвичай їх використання в реальній практиці не знайшло широкого застосування.

У 2022 р. видані рекомендації Європейського товариства кардіологів (ЄТК) з кардіоонкології, в яких

culated with the combined CT risk score belong to patients at high risk of CVD.

The risk of CT is a dynamic continuous variable and can change during cancer treatment, so its assessment is necessary at certain periods of treatment and after its completion. So, the assessment of CT RFs during cancer therapy need to be provided in dynamic observation, based on the CT risk score that includes cardiological, oncological and individual risks, as well as an increase in Tn level.

Primary risk stratification of CT in BC patients is recommended. At the same time, its dynamic reassessment during cancer treatment using biomarkers is important in view of the identification of early signs of CT and timely administration of cardioprotective (BB, ACEI) treatment. Patients at high risk of CT with a Tn level of more than 100 % may be offered more frequent monitoring of biomarkers and cardiac function (LV EF) – before each cycle of CT, and the prescription of BB and/or ACEI to prevent further LV EF reduction and HF occurrence.

According to the data, in BC patients with  $\geq 8$  points, cardioprotective therapy should be prescribed even with a decrease in LV EF  $< 10\%$ , without waiting for CT criteria – a decrease in LV EF  $\geq 10\%$  or a decrease in  $< 50\%$ .

According to the literature, several risk models have been created to predict LV myocardial dysfunction associated with cancer treatment [24]. For example, the CT risk assessment according to Hermann et al. [25] takes into account the patient's existing RFs and the type of anticancer drugs.

Lyon A. and co-authors [20] proposed an assessment of each RF (medium, high risk) in the treatment with AC, anti-HER2 inhibitors, VEGF inhibitors, etc.

Unfortunately, the existing CVD risk assessment scales have certain limitations, such as testing on a small number of patients, heterogeneity of samples, and cumbersomeness. None of the proposed scales has been tested prospectively, and therefore an individual approach to CVD risk assessment is necessary in each case [11, 25]. Predominately, according to these scales, the presence of CVD, such as HF or CHD, ACs in the treatment regimen, and age over 80 years are considered to be the high-risk factors for CT [12, 16, 26, 27], however, their use in real practice has not been widely performed.

In 2022, the European Society of Cardiology guidelines on cardio-oncology were published,

представлено шкали стратифікації ризику КТ Міжнародного кардіоонкологічного товариства та Асоціації з СН, які включають ФР КТ, а їхня кількість визначає низький, помірний чи високий ризик розвитку КТ [18]. Відмінністю цих шкал є те, що вони окремо розроблені для різних груп препаратів, наприклад для Ац, таргетних препаратів, інгібіторів тирозинкінази, інгібіторів контрольних точок тощо. Відповідно, для оцінки ФР за цими шкалами та використання їх у клінічній практиці лікар повинен мати базові знання як з онкології, так і з кардіології.

Отже, запропонована комбінована шкала ризику КТ надасть можливість динамічного та раннього оцінювання ризику КТ для ранньої діагностики КТ та вчасного призначення кардіопротективного лікування.

## ВИСНОВКИ

Оцінка ФР та прогнозування ризику КТ у хворих на РГЗ є важливою складовою ефективності ППТ і, відповідно, виживання. Стратифікація ризику КТ у хворих на РГЗ та його динамічна оцінка протягом лікування є необхідними для оптимального вибору частоти моніторингу функції серця і розробки превентивних чи лікувальних стратегій.

В пілотному проспективному дослідженні проведено аналіз ФР КТ, підвищення рівня вчТнТ і зіставлення їх з даними ЕхоКГ в динамічному спостереженні та розроблено шкалу ризику КТ. Згідно з розробленою шкалою хворі на РГЗ, які мають в сумі  $\geq 8$  балів є пацієнтами високого ризику КТ ускладнень. Це може бути корисним інструментом для прийняття рішень щодо індивідуального плану моніторингу серця, та розгляду фармакотерапевтичних варіантів профілактики ССУ.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Cardiotoxicity of anticancer treatments: epidemiology, detection, and management / G. Curigliano, D. Cardinale, S. Dent et al. *CA Cancer J Clin.* 2016. Vol. 66, no 4. P. 309-325. doi: 10.3322/caac.21341.
2. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat. Rev. Cardiol.* 2015. Vol. 12, no. 9. P. 620-625. doi: 10.1038/nrcardio.2015.65.
3. 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. Т. 28, № 1, С. 9-18. doi: 10.31928/1608-635X-2021.1.6780.
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

which presented baseline CV risk stratification formulas of the ICOS and HFA, and include different RFs, and their type and number determine the low, moderate, or high risk of developing CT [18]. The difference between these scales is that they are separately developed for different groups of drugs, for example, for ACs, targeted drugs, tyrosine kinase inhibitors, checkpoint inhibitors, etc. Accordingly, to assess RFs using these scales in clinical practice needs physicians to have basic knowledge of both oncology and cardiology.

Thus, the proposed combined CT risk score will enable dynamic and early assessment of CT risk for early diagnosis and timely prescription of cardioprotective treatment.

## CONCLUSIONS

Evaluation of RFs and prediction of CT risk in patients with BC is an important component of the cancer therapy efficacy and, accordingly, survival. CT risk stratification and its re-assessment during BC treatment is necessary for the optimal selection of cardiac monitoring and the development of preventive or therapeutic strategies.

In a pilot prospective study, the risk factors of CT, and the increase in hsTnT were analyzed and compared with TTE data in dynamic follow-up. CT risk model score was developed. BC patients with a total score of  $\geq 8$  points are at high risk of CT complications. This type of CT risk combined model score can be a useful tool for making decisions about an individualized cardiac monitoring plan and considering pharmacotherapeutic options for the prevention of CVD.

## REFERENCES

1. Curigliano G, Cardinale D, Dent S, Criscitiello C, Aseyev O, Lenihan D, Cipolla CM.. Cardiotoxicity of anticancer treatments: epidemiology, detection, and management. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(4):309-325. doi: 10.3322/caac.21341.
2. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(9):620-625. doi: 10.1038/nrcardio.2015.65.
3. Kozhukhov SM, Dovganich NV, Smolanka II, Ligirda OF, Yarynkina OYa, Ivankova OM. Cardiovascular toxicity in breast cancer patient: diagnosis, treatment, prevention. *Ukr J Cardiol.* 2021;28(1):9-18. doi: 10.31928/1608-635X-2021.1.6780.
4. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, Aboyans V, Asteggiano 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



- Group. *Eur. Heart J.* 2016. Vol. 37, no. 36. 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, no. 2. P. 171-190. doi:10.1016/j.annonc.2019.10.023.
  6. European Society for Medical Oncology. Clinical practice guidelines slideset advanced breast cancer. URL: Guidelines Slide Sets (esmo.org) (accessed March 6, 2019).
  7. Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide in the North Central Cancer Treatment Group N9831. Adjuvant Breast Cnacer 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.
  8. Efficacy of anti-HER2 agents in combination with adjuvant or neoadjuvant chemotherapy for early and locally advanced HER2-positive breast cancer patients: a network meta-analysis / M. Debiase, C. A. Polanczyk, P. Ziegelmann et al. *Front. Oncol.* 2018. Vol. 8. P. 156. doi: 10.3389/fonc.2018.00156.
  9. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of Troponin I evaluation / D. Cardinale, A. Colombo, R. Torrissi et al. *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. P. 3910-3916. doi: 10.1200/JCO.2009.27.3615.
  10. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines / G. Curigliano, D. Cardinale, T. Suter et al. *Ann. Oncol.* 2012. Vol. 23, suppl. 7. P. vii155-166. doi: 10.1093/annonc/mds293.
  11. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials / L. A. Smith, V. R. Cornelius, C. J. Plummer et al. *BMC Cancer.* 2010. Vol. 10. P. 337. doi: 10.1186/1471-2407-10-337.
  12. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: detection, prevention, and management / J. Truong, A. T. Yan, G. Cramarossa, K. K. Chan. *Can. J. Cardiol.* 2014. Vol. 30. P. 869-878. doi: 10.1016/j.cjca.2014.04.029.
  13. Mechanisms of anthracycline cardiac injury: can we identify strategies for cardioprotection? / D. B. Sawyer, X. Peng, B. Chen et al. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2010. Vol. 53. P. 105-113. doi: 10.1016/j.pcad.2010.06.007.
  14. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 × 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol / G. Gulati, S. L. Heck, A. H. Ree et al. *Eur. Heart J.* 2016. Vol. 37 no. 21. P. 1671-1680. doi: 10.1093/eurheartj/ehw022.
  15. Cardinale D., Iacopo F., Cipolla C. M. Cardiotoxicity of anthracyclines. *Front. Cardiovasc. Med.* 2020. Vol. 7. P. 26. doi: 10.3389/fcvm.2020.00026.
  16. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer / S. C. Darby, M. Ewertz, P. McGale et al. Treatments and Cardiovascular Toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(36):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. European Society for Medical Oncology. Clinical practice guidelines slideset advanced breast cancer [Internet]. Available from: Guidelines Slide Sets (esmo.org) [accessed March 6, 2019].
  7. 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 Cnacer Trial. *J Clin Oncol.* 2008;26(8):1231-1238. doi: 10.1200/JCO.2007.13.5467.
  8. Debiase M, Polanczyk CA, Ziegelmann P, Barrios C, Cao H, Dignam JJ, et al. Efficacy of anti-HER2 agents in combination with adjuvant or neoadjuvant chemotherapy for early and locally advanced HER2-positive breast cancer patients: a network meta-analysis. *Front Oncol.* 2018;8:156. doi: 10.3389/fonc.2018.00156.
  9. Cardinale D, Colombo A, Torrissi R, Sandri MT, Civelli M, Salvatici M, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of Troponin I evaluation. *J Clin Oncol.* 2010;28:3910-3916. doi: 10.1200/JCO.2009.27.3615.
  10. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2012;23 suppl 7:vii155-166. doi: 10.1093/annonc/mds293.
  11. Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ, Levitt G, Verrill M, Canney P, Jones A. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer.* 2010;10:337-338. doi: 10.1186/1471-2407-10-337.
  12. Truong J, Yan AT, Cramarossa G, Chan KK. Chemotherapy-induced cardiotoxicity:detection, prevention, and management. *Can J Cardiol.* 2014;30:869-878. doi: 10.1016/j.cjca.2014.04.029.
  13. Sawyer DB, Peng X, Chen B, Pentassuglia L, Lim CC. Mechanisms of anthracycline cardiac injury: can we identify strategies for cardioprotection? *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;53:105-113. doi: 10.1016/j.pcad.2010.06.007.
  14. Gulati G, Heck SL, Ree AH, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fagerland MW, et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 × 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J.* 2016;37(21):1671-1680. doi: 10.1093/eurheartj/ehw022
  15. Cardinale D, Iacopo F, Cipolla CM. Cardiotoxicity of anthracyclines. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:26. doi:10.3389/fcvm.2020.00026.
  16. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Bennet AM, Blom-Goldman U, Bronnum D, et al. Risk of ischemic heart disease in



- N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 368. P. 987-998. doi: 10.1056/NEJMoa1209825.
17. Heart Valve Injury Induced by Mediastinum Radiotherapy in Cancer Treatment / P. F. Paiva, A. A. Soares, G. S. Pinheiro, Paiva CV, Fabri GM, Paiva EG, Campos CM, Fabri JJ. *J. Pharm. Pharmacol.* 2018. Vol. 6. P. 578-586 doi: 10.17265/2328-2150/2018.06.004.
18. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) / A. R. Lyon, T. Lopez-Fernandez, L. S. Couch et al. *Eur. Heart J.* 2022. Vol. 43. P. 4229-4361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244.
19. 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: 10.1093/ehjci/jeu192.
20. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society / A. R. Lyon, S. Dent, S. Stanway et al. *Eur. J. Heart Fail.* 2020. Vol. 22, no. 11. P. 1945-1960. doi: 10.1002/ehjhf.1920.
21. Incidence of cardiotoxicity and validation of the Heart Failure Association-International Cardio-Oncology Society risk stratification tool in patients treated with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer / N. M. L. Battisti, M. S. Andres, K. A. Lee et al. *Breast Cancer Res. Treat.* 2021. Vol. 188. P. 149-163. doi: 10.1007/s10549-021-06192-w.
22. 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/ehjhf.1292.
23. Cardiotoxicity in breast cancer patients: relationship of hs/troponin t changes and heart function in cancer treatment / N. V. Dovganych, S. M. Kozhukhov, I. I. Smolanka et al. *Probl. Radiac. Med. Radiobiol.* 2022. Vol. 27. P. 440-454 doi: 10.33145/2304-8336-2022-27440-454.
24. 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.
25. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology / J. Herrmann, A. Lerman, N. P. Sandhu et al. *Mayo Clin. Proc.* 2014. Vol. 89, no. 9. P. 1287-1306. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.05.013.
26. Risk prediction model for heart failure and cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer / G. Ezaz, women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2013;368:987-998. doi: 10.1056/NEJMoa1209825.
17. Paiva PF, Soares AA, Pinheiro GS, Paiva CV, Fabri GM, Paiva EG, et al. Heart valve injury induced by mediastinum radiotherapy in cancer treatment. *J Pharm Pharmacol.* 2018;6:578-586. doi: 10.17265/2328-2150/2018.06.004.
18. Lyon AR, Lopez-Fernandez T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J.* 2022;43:4229-4361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244.
19. 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: 10.1093/ehjci/jeu192.
20. Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(11):1945-1960. doi: 10.1002/ehjhf.1920.
21. Battisti NML, Andres MS, Lee KA, Ramalingam S, Nash T, Mappouridou S, et al. Incidence of cardiotoxicity and validation of the Heart Failure Association-International Cardio-Oncology Society risk stratification tool in patients treated with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2021;188:149-163. doi: 10.1007/s10549-021-06192-w.
22. 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/ehjhf.1292.
23. Dovganych NV, Kozhukhov SM, Smolanka II, Lygyrda OF, Bazyka OYe, et al. Cardiotoxicity in breast cancer patients: relationship of hs/troponin t changes and heart function in cancer treatment. *Probl Radiac Med Radiobiol.* 2022;27:440-454 doi: 10.33145/2304-8336-2022-27440-27454.
24. 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.
25. Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, Villarraga HR, Mulvagh SL, Kohli M. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(9):1287-1306. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.05.013.
26. Ezaz G, Long JB, Gross CP, Chen J. Risk prediction model for heart failure and cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for

- J. B. Long, C. P. Gross, J. Chen. *J. Am. Heart Assoc.* 2014. Vol. 3, no. 1. P. e000472. doi: 10.1161/JAHA.113.000472.
27. Obesity as a risk factor for anthracyclines and trastuzumab cardiotoxicity in breast cancer: a systematic review and meta-analysis / C. Guenancia, A. Lefebvre, D. Cardinale et al. *J. Clin. Oncol.* 2016. Vol. 34, no. 26. P. 3157-3165. doi: 10.1200/JCO.2016.67.4846.
- breast cancer. *J. Am. Heart Assoc.* 2014;3(1):e000472. doi: 10.1161/JAHA.113.000472.
27. Guenancia C, Lefebvre A, Cardinale D, Yu AF, Ladoire S, Ghiringhelli F, et al. Obesity as a risk factor for anthracyclines and trastuzumab cardiotoxicity in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2016;34(26):3157-3165. doi: 10.1200/JCO.2016.67.4846.

## ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

**Довганич Наталія Василівна** – кандидат медичних наук, науковий співробітник відділу клінічної фармакології та кардіоонкології, ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України», м. Київ, ORCID ID: 0000-0003-4674-4294

**Кожухов Сергій Миколайович** – науковий керівник відділу клінічної фармакології та кардіоонкології, ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М.Д. Стражеска НАМН України», м. Київ, ORCID ID: 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, 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

**Бази́ка Ольга Євгенівна** – кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу клінічної фармакології та кардіоонкології, ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М.Д. Стражеска НАМН України», м. Київ

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

**Яринкіна Олена Анатоліївна** – кандидат медичних наук, науковий співробітник відділу клінічної фармакології та кардіоонкології, ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М.Д. Стражеска НАМН України», м. Київ

## INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Nataliia V. Dovganych** – PhD, Researcher of Clinical Pharmacology Department, SI «National Scientific Center «The M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine, ORCID ID: 0000-0003-4674-4294

**Serhii M. Kozhukhov** – PhD, Doctor of Medical Sciences, Head of Clinical Pharmacology & Cardio-Oncology Department, SI «National Scientific Center «The M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine, ORCID ID: 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 Scientific Center «The M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine 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

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

Стаття надійшла до редакції 19.09.2023

Received: 19.09.2023