

УДК: 618.19-006.6-037+612.174

С. М. Кожухов¹✉, Н. В. Довганич¹, І. І. Смоланка², О. Ф. Лигирда², О. Є. Базика¹,
С. А. Лялькін², О. М. Іванкова², О. А. Яринкіна¹, Н. В. Тхор¹

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

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

ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ КАРДІОТОКСИЧНОСТІ У ХВОРИХ НА РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

Хворі на РГЗ отримують комбіноване протипухлинне лікування (хірургічне лікування, хіміотерапію, таргетну та променеву терапію), тому є пацієнтами потенційно високого ризику кардіоваскулярної токсичності (КТ). Стратифікація ризику серцево-судинних ускладнень до початку та в процесі протипухлинного лікування є важливим питанням.

Мета роботи: розроблення шкали ризику розвитку КТ з урахуванням кардіологічного, онкологічного та індивідуального ризиків.

Матеріал і методи. В дослідження включено 52 хворих на рак грудної залози, в яких проведено ретроспективний аналіз анамнезу, факторів ризику, ехокардіографічних показників до початку лікування та через 12 місяців. На основі аналізу даних була розроблена і запропонована шкала ризику КТ. Пацієнти були розподілені на групи за сумою балів: 1-ша група – з низьким ризиком розвитку КТ – сума балів ≤ 4 бали; 2-га група – помірний ризик – 5–7 балів; 3-тя група – високий ризик ≥ 8 балів. Згідно з розробленою шкалою хворі на рак грудної залози, які мають в сумі ≥ 8 балів, є пацієнтами високого ризику КТ ускладнень. Найвагомими факторами ризику КТ були променева терапія та лікування антрациклінами, а також супутні серцево-судинні захворювання.

Результати. На основі вивчення даних ретроспективного аналізу ФР кардіотоксичності, зіставлення їх з даними ЕхоКГ в динамічному спостереженні розроблено шкалу ризику розвитку кардіотоксичності з метою стратифікації хворих на РГЗ. Згідно з розробленою шкалою хворі на РГЗ, які мають в сумі > 8 балів є пацієнтами високого ризику КТ ускладнень.

Висновки. Використання запропонованої шкали ризику з урахуванням і обчисленням факторів ризику КТ як до початку, так і в процесі протипухлинної терапії є важливим, оскільки дозволяє прогнозувати ризик розвитку КТ – виділяти хворих високого ризику, відповідно розробляти індивідуальний план моніторингу функції серця з метою вчасного призначення їм кардіопротективної терапії.

Ключові слова: рак грудної залози, кардіотоксичність, серцева недостатність, шкала ризику, прогнозування.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2021. Вип. 26. С. 498–512. doi: 10.33145/2304-8336-2021-26-498-512

✉ Кожухов Сергій Миколайович, e-mail: s.kozhukhov@i.ua

S. M. Kozhukhov¹✉, N. V. Dovganych¹, I. I. Smolanka², O. F. Lygyrda², O. Ye. Bazyka¹, S. A. Lyalkin², O. M. Ivankova², O. A. Yarinkina¹, N. V. Tkhor¹

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

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

CARDIOTOXICITY RISK PREDICTION IN BREAST CANCER PATIENTS

Breast cancer patients receive combined antitumor treatment (surgery, chemotherapy, targeted drugs and radiation), so they are considered to be the patients with potentially high risk of cardiotoxicity (CT). Risk stratification of cardiovascular complications before the beginning and during the cancer treatment is an important issue.

Objective: to develop a CT risk model score taking into account cardiological, oncological and individual risks.

Material and methods. The study included 52 breast cancer patients with retrospective analysis of their medical history, risk factors, and echocardiographic parameters before the onset and in 12 months follow up. Based on the analysis of the data, a CT risk model score was developed and recommended. The patients were divided into groups according to the score: Group 1 – low risk of CT development – score ≤ 4 points, Group 2 – moderate risk – 5–7 points, Group 3 – high risk ≥ 8 points. According to the scale, BC patients with a total of ≥ 8 points are considered to be at high risk for CT complications. Radiation therapy and anthracyclines, as well as associated cardiovascular diseases were the most important risk factors of CT.

Results. Based on the study of retrospective analysis of risk factors, data of heart function monitoring during follow-up, the risk model score of cardiotoxicity has been developed for the BC patients' stratification. According to the proposed score risk model, BC patients with a total score of > 8 points considered to have high risk of cardiotoxic complications.

Conclusions. Using of the proposed risk model score with calculation of CT risk factors both before the beginning and during cancer therapy is important, because it allows predicting the risk of CT development – to identify high-risk patients, accordingly, to develop an individualized plan for cardiac function monitoring and to start timely cardioprotective therapy.

Key words: breast cancer, cardiotoxicity, heart failure, risk scale, prognosis.

Problems of Radiation Medicine and Radiobiology. 2021;26:498-512. doi: 10.33145/2304-8336-2021-26-498-512

ВСТУП

Рак грудної залози (РГЗ) займає провідне місце серед злоякісних новоутворень у жінок як у світі, так і в Україні, та є другою найпоширенішою причиною смертності від раку. Щорічно в Україні на РГЗ хворіють понад 15 тис. жінок, з тенденцією збільшення кількості пацієнок у віці 30–45 років [1].

Кардіоваскулярна токсичність (КТ) є другою причиною захворюваності та смертності хворих на РГЗ безпосередньо після самого онкологічного захворювання [2, 3].

Дані клінічних досліджень свідчать про пряму кардіотоксичну дію хіміотерапевтичних препаратів, яка підсилюється при їх комбінації з променевою терапією (ПТ); крім того, їх несприятливий вплив здатен прискорювати розвиток серцево-судинних захворювань (ССЗ), особливо у хворих з кардіоваскулярними факторами ризику (ФР) [4, 5].

INTRODUCTION

Breast cancer (BC) is the most common life-threatening cancer among female population both in the world and in Ukraine, and the second most common cause of cancer mortality. Annually in our country more than 15 thousand women get BC, with a tendency to increase the number of patients in the 30–45-year-old group [1].

Cardiovascular toxicity (CT) is the second cause of morbidity and mortality in BC patients after cancer itself [2, 3].

Evidence from clinical studies suggests a direct cardiotoxic effect of chemotherapy drugs, which increases when combined with radiotherapy (RT); in addition, their adverse effects may accelerate the development of cardiovascular diseases (CVD), especially in patients with CV risk factors (RF) [4, 5].

✉ Sergii M. Kozhukhov, e-mail: s.kozhukhov@i.ua

Найчастішими проявами КТ протипухлинної терапії у хворих на РГЗ є систолічна дисфункція міокарда і серцева недостатність (СН), артеріальна гіпертензія (АГ), ішемія міокарда, аритмії та тромбоемболії [4, 5] (табл. 1).

СН та дисфункція міокарда лівого шлуночка (ЛШ) – найбільш часті ускладнення протипухлинної терапії, клінічні прояви яких можуть виникнути як під час лікування, так і через декілька років [2, 3]. Найбільш вивчена побічна КТ дія антрациклінів (Ац). На сьогодні, застосування Ац залишається стандартом у схемах поліхіміотерапії (ПХТ) РГЗ. Залежно від стадії захворювання, імуногістохімічного статусу пухлини, ФР ці схеми можуть доповнюватись застосуванням інших протипухлинних агентів (таксанів, таргетних препаратів), а також ПТ [6, 7].

Механізми КТ дії Ац пов'язують з гіпотезою оксидативного стресу, утворенням вільних радикалів і перекисним окисленням ліпідів, що ушкоджують клітинну мембрану кардіоміоцитів [4, 8, 9]. За даними низки досліджень показано, що КТ, зумовлена Ац, є незворотною, зростає зі збільшенням кумулятивної дози Ац [4, 9].

Більшість пацієток із РГЗ на ранніх стадіях в рамках комплексного лікування за радикальною програмою отримують не більше 300 мг/м² доксорубіцину в кумулятивних дозах 240–450 мг/м² у 1–3 % хворих спостерігаються порушення систолічної функції ЛШ з виникненням СН та інших клінічних проявів КТ; ризик виникнення КТ ускладнень відчутно зрос-

Systolic myocardial dysfunction and heart failure (HF), arterial hypertension (AH), myocardial ischemia, arrhythmias and thrombosis are the most frequent manifestations of cardiotoxicity of BC therapy [4, 5] (Table 1).

HF and left ventricular (LV) myocardial dysfunction are the main complications of antitumor therapy, the clinical manifestations of which can occur both during treatment and several years after it [2, 3]. Cardiotoxic side effect of anthracyclines (AC) have been the most studied. Today, the use of AC remains the standard in chemotherapy regimens for BC. Depending on the disease stage, immunohistochemical status of the tumor, RFs these regimens can be supplemented by the use of other antitumor agents (taxanes, targeted drugs) and RT [6,7].

The mechanisms of CT action of AC are associated with the hypothesis of oxidative stress, the formation of free radicals and lipid peroxidation, which contributes to cell membrane damage of cardiomyocytes [4, 8, 9]. According to research data, AC-induced CT is shown to be irreversible, and its incidence rises with increasing of AC cumulative dose [4, 9].

Most patients with early-stage BC receive no more than 300 mg/m² of doxorubicin as a part of comprehensive treatment according to the recommendations [6]. It has been established that when using doxorubicin in cumulative doses of 240–450 mg/m², LV systolic dysfunction with HF and other clinical manifestations of CT is observed in 1–3 % of cases; the risk of CT complications significantly increases when

Таблиця 1

Серцево-судинні ускладнення, асоційовані з використанням протипухлинних препаратів у хворих на РГЗ

Table 1

Cardiovascular complications associated with the use of antitumor drugs in BC patients

Кардіоваскулярне ускладнення Cardiovascular complication	Протипухлинний засіб Antitumor drug
Серцева недостатність Heart failure	Доксорубіцин, епірубіцин, трастузумаб, пертузумаб, бевацизумаб, циклофосфамід, доцетаксел, паклітаксел Doxorubicin, epirubicin, trastuzumab, pertuzumab, bevacizumab, cyclophosphamide, docetaxel, paclitaxel
Ішемічна хвороба серця Coronary artery disease	5-флуороурацил циклофосфамід, капецитабін, цисплатин, карбоплатин, бевацизумаб, паклітаксел, доцетаксел 5-fluorouracil, cyclophosphamide, capecitabine, cisplatin, carboplatin, bevacizumab, paclitaxel, docetaxel
Артеріальна гіпертензія Arterial hypertension	Бевацизумаб, доксорубіцин, паклітаксел, доцетаксел Bevacizumab, doxorubicin, paclitaxel, docetaxel
Перикардит Pericarditis	Доксорубіцин, циклофосфамід, променева терапія Doxorubicin, cyclophosphamide, radiation therapy
Тромбози Thrombosis	Тамоксифен, бевацизумаб Tamoxifen, bevacizumab
Аритмії Arrhythmias	Паклітаксел, доцетаксел, капецитабін, доксорубіцин, епірубіцин, циклофосфамід, 5-флуороурацил, цисплатин, гемцитабін Paclitaxel, docetaxel, capecitabine, doxorubicin, epirubicin, cyclophosphamide, 5-fluorouracil, cisplatin, gemcitabine

тає при використанні доксорубіцину в кумулятивній дозі $> 450 \text{ mg/m}^2$ [4, 10, 11]. Однак за наявності декількох ФР, таких як стать, вік, ПТ, швидкість введення Ац, супутня патологія – ішемічна хвороба серця (ІХС), цукровий діабет (ЦД), АГ, частота ураження міокарду може суттєво збільшуватись навіть при дозах, менших ніж 300 mg/m^2 [11, 12].

Використання таргетних препаратів – інгібіторів HER2-сигнального шляху (human epidermal growth factor receptor 2): трастузумабу (гуманізованого моноклонального антитіла), трастузумабу емтазину та пертузумабу є ефективним у лікуванні пацієнтів з HER2+ позитивним РГЗ [6, 13].

Частота виникнення трастузумаб-асоційованої КТ варіює в різних дослідженнях: дисфункція ЛШ складає від 7 до 34 %, СН – від 1 до 4 %, проте найбільший відсоток розвитку КТ виявлений при використанні трастузумабу після попереднього лікування Ац [14]. У реальній клінічній практиці ризик розвитку СН набагато більший, оскільки в клінічні дослідження включали переважно жінок молодого віку з низькою кількістю ФР та виключали пацієнок старшого віку або 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 $> 30 \text{ kg/m}^2$, попередні дисфункції ЛШ та ПТ [4, 10].

Доведено, що лікування дисфункції ЛШ, спричиненої протипухлинними препаратами з КТ дією (Ац, трастузумаб), на ранніх етапах має позитивні результати і призводить до відновлення функції ЛШ [9, 15–17]. В той же час, лікування КТ, діагностованої у пізні терміни, є майже неефективним [12, 16].

Розвиток або прогресування ІХС – є ще одним проявом КТ у хворих на РГЗ. Швидке прогресування ІХС у пацієнтів з РГЗ може виникати внаслідок дії Ац та алкілувальних сполук – циклофосфаміду, а також 5-флуороурацилу і капцетабіну [4].

ПТ є важливою складовою комплексного лікування хворих на РГЗ, проте її негативний вплив на серцево-судинну систему може виникати відтерміновано, через місяці або роки після закінчення лікування [18, 19]. Удосконалення обладнання і точність визначення зони опромінення значно знизили частоту побічних ефектів, однак питання віддалених наслідків залишається актуальним, і експерти сходяться на думці, що користь ПТ у зменшенні ймовірності рецидиву РГЗ може перевищувати ризик можливих ускладнень.

Слід зазначити, що ПТ, особливо в комбінації з ПХТ, що містить Ац, суттєво збільшує частоту ускладнень, зокрема СН. Крім того, доведено негатив-

using doxorubicin in cumulative dose $> 450 \text{ mg/m}^2$ [4, 10, 11]. However, in the presence of several RFs, such as gender, age, RT, rate of AC administration, comorbidities – coronary artery disease (CAD), diabetes mellitus (DM), AH, the incidence of myocardial damage can significantly increase even at doses less than 300 mg/m^2 [11, 12].

The use of targeted drugs – inhibitors of HER2-signaling pathway (human epidermal growth factor receptor 2): trastuzumab (humanized monoclonal antibody), trastuzumab emtazine and pertuzumab are effective in treatment of patients with HER2+ positive BC [6, 13].

The incidence of trastuzumab-associated CT varies in different studies, namely incidence of LV dysfunction ranges from 7 to 34%, HF – from 1 to 4 %, but the highest percentage of trastuzumab CT is found after previous AC treatment [14]. In real clinical practice, the risk of HF is much higher, since clinical trials included mostly young women with low number of RFs, and excluded patients of older age or with CV RFs. CT risk predictors during trastuzumab treatment are previous or current AC use, AH, age > 65 years, body mass index $> 30 \text{ kg/m}^2$, LV dysfunction and RT [4, 10].

Treatment of LV dysfunction caused by anti-cancer drugs with CT action (AC, trastuzumab) has been proved to have positive results in early stages and leads to LV function recovery [9, 15–17]. At the same time, treatment of the late-diagnosed CT can be already ineffective [12, 16].

Development or progression of CAD is another manifestation of CT in BC patients. Rapid progression of CAD in patients with BC can occur due to the action of AC and alkylating agents – cyclophosphamide, as well as 5-fluorouracil and capetabine [4].

RT is an important component of complex treatment of BC patients, but its negative effect on CV system can be delayed for months or years after anti-tumor treatment termination [18, 19]. Equipment upgrade and accuracy of irradiation area detection have significantly reduced the frequency of side effects, but the issue of long-term effects remains relevant, and experts agree that the benefit of RT in reducing the likelihood of recurrence of BC can exceed the risk of possible complications.

It should be noted that RT, especially in combination with chemotherapy containing AC, significantly increases the incidence of complications,

ний вплив ПТ на клапанний апарат серця, а також коронарні судини з розвитком ІХС [18, 20]. У дослідженні 4456 жінок з РГЗ, Bouillon зі співавт. [21] виявили значно підвищений віддалений ризик смертності від ССЗ серед пацієнок, які отримували торакальну ПТ при лівобічному ураженні грудної залози порівняно з правобічним. Основними ФР КТ, асоційованої з ПТ, є загальна доза опромінення ≥ 30 Гр або ≥ 2 Гр/день, опромінення середостіння та зони серця, лікування Ац, серцево-судинні ФР [4, 11].

Отже, хворі на РГЗ є пацієнтами потенційно високого ризику серцево-судинних ускладнень, оскільки вони отримують комбіноване протипухлинне лікування зі встановленим кардіотоксичним впливом (ХТ, таргетна терапія, ПТ) [22]. Відповідно, необхідно проводити стратифікацію ризику КТ, з урахуванням складових запланованого чи проведеного раніше лікування, а також серцево-судинних ФР [23].

Рання ідентифікація пацієнтів з ризиком КТ є основою персоніфікованого підходу з метою профілактики майбутніх ускладнень протипухлинного лікування, застосовуючи як медикаментозні (кардіопротективні), так і немедикаментозні (вибір препарату, частоти та тривалості введення) стратегії. Важливо зазначити, що стратифікацію ризику КТ слід проводити як до початку, так і в процесі проведення протипухлинної терапії.

За даними літератури розроблено декілька моделей прогнозування ризиків розвитку дисфункції ЛШ, пов'язаної з протипухлинним лікуванням [24, 25]. Наприклад, оцінка ризику КТ, за даними Hermann зі співавт. [26], враховує наявні у пацієнта ФР та вид протипухлинних препаратів. Lyon та співавт. [27] запропонували оцінку кожного ФР (середній, високий ризик) при лікуванні Ац, анти-HER2 інгібіторами, інгібіторами VEGF та ін. Однак для такої оцінки ФР їх калькуляція та використання в рутинній клінічній практиці потребують від лікаря базових знань як з онкології, так і з кардіології.

Ще одна шкала стратифікації ризику розвитку кардіоміопатії та СН протягом 3 років, розроблена на основі аналізу бази даних SEER-Medicare (США), запропонована для пацієнок з РГЗ, які приймали трастузумаб [28]. Проте дана вибірка хворих не враховувала ризик у хворих на РГЗ з іншим імуностохімічним статусом, оскільки відсоток хворих на РГЗ HER2+ підтипу, в терапії якого використовують трастузумаб, складає близько 20 % випадків.

Існуючі шкали оцінки ризику серцево-судинних ускладнень мають певні обмеження: неоднорідність

particularly HF. In addition, the negative effect of RT on the valve system of the heart, as well as coronary vessels with the development of CAD has been proved [18, 20]. In a study of 4456 women with BC, Bouillon et al. [21] found a significantly increased long-term risk of CVD mortality among patients who received thoracic RT for left-sided versus right-sided BC. The main RFs of CT associated with RT were total radiation dose ≥ 30 Gy or ≥ 2 Gy/day, mediastinal and cardiac area irradiation, treatment with AC, CV RFs [4, 11].

Thus, BC patients have a potentially high-risk of CV complications, because they receive combined antitumor treatment with proven cardiotoxic effects (chemotherapy, targeted therapy, RT) [22]. Accordingly, CT risk stratification is necessary, taking into account the components of the planned therapy and/or history treatment, as well as CV RFs correction [23].

Early identification of patients at risk of CT is the basis of a personalized approach in order to prevent future complications of antitumor treatment, using both pharmacological (cardioprotective) and non-drug (drug choice, frequency and duration of administration) strategies. It is important to note that CT risk stratification should be performed both before and during antitumor therapy.

According to the literature, several model scores have been developed to predict the risks of LV dysfunction associated with antitumor treatment [24, 25]. For example, estimation of CT risk according to Hermann et al. takes into account RFs associated with a patient and a type of antitumor drugs [26]. Lyon et al. proposed an assessment of each RF (moderate, high risk) during treatment with AC, anti-HER2 inhibitors, VEGF inhibitors, etc. [27]. However, for such estimation of RFs, their calculation and use in routine clinical practice requires the physician to have basic knowledge of both oncology and cardiology.

One more stratification risk model score of cardiomyopathy and HF occurrence within 3 years has been developed on the basis of the analysis of SEER-Medicare database (USA) offered in BC patients with trastuzumab use [28]. However, analyses of this group of patients could not evaluate the risk in BC patients with other hormone status, since the percentage of patients of HER2+ subtype is about 20 % of cases.

Existing scores of CV complications risk assessment have certain limitations: heterogeneity of the

вибірки, невелика чисельність хворих. Жодна із запропонованих шкал не була перевірена проспективно, тому в кожному конкретному випадку потрібен індивідуальний підхід до оцінки ризику серцево-судинних ускладнень [9, 25]. Найчастіше, згідно з цими шкалами, наявність у пацієнта ССЗ, наприклад, СН чи ІХС, Ац у схемі лікування, вік старше 80 років вважаються факторами високого ризику КТ [15, 18, 27, 28]. Проте їх використання в реальній практиці не знайшло широкого застосування.

З метою стратифікації пацієнтів необхідна розробка шкали ризику розвитку КТ з урахуванням кардіологічного, онкологічного й індивідуального ризиків, яка була б простою у використанні, доступна та зрозуміла лікарям-онкологам, кардіологам і терапевтам.

Шкала ризику – ефективний інструмент для прогнозування серцево-судинних ускладнень, що дозволить лікарям виявляти пацієнтів, яким необхідний ретельний моніторинг серцево-судинної системи, та визначити підходи щодо запобігання та лікування кардіоваскулярних ускладнень до, під час та після лікування раку.

МЕТА

Мета роботи – розроблення та впровадження шкали ризику КТ, з метою прогнозування та профілактики ССУ в процесі індивідуалізованого ведення хворих на РГЗ.

Персоналізація оцінки ризику серцево-судинних ускладнень протипухлинної терапії може надавати потенційні переваги для хворих на РГЗ. Стратифікація ризику 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.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

В основу дослідження покладено вивчення ФР КТ на основі ретроспективного аналізу клінічних даних, інструментальних методів досліджень, зокрема ехокардіографії (ЕхоКГ), та проведено їх порівняльний аналіз. Відібрано найвагоміші ФР, які включено в запропоновану шкалу ризику розвитку КТ у хворих на РГЗ.

У дослідження включено 52 хворих на РГЗ II–III стадії, різного гістологічного типу, які проходили лікування на базі Національного інституту раку МОЗ України (2017–2020 рр.) і отримували протипухлинні препарати в неoad'ювантному/ад'ювантному режимі у складі комплексного протипухлинного лікування згідно з протоколами лікування. Встановлення

patients, small number of patients. None of the proposed scales has been prospectively tested, that is why an individual approach to an assessment of risk of CV complications is necessary in each specific case [9, 25]. Mostly, according to these scales, the presence of CVD, such as HF or CAD, AC in the treatment regimens, and age over 80 years are considered to be high RFs of CT [15, 18, 27, 28]. However, their use in real practice has not found wide application.

In order to stratify cancer patients, it is necessary to develop a CT risk model score based on cardiovascular, oncological and individual risks, that would be easy to use, accessible and understandable for oncologists, cardiologists and general practitioners.

The risk model score is an effective tool for predicting CV complications, which will allow physicians to identify patients who need careful monitoring of the CV system, and consider approaches to preventing and treating of CV complications before, during and after cancer treatment.

OBJECTIVE

The purpose of this work is to create and implement a CV risk model score, in order to predict and prevent CV complications for the individualized management of BC patients.

Personalization of risk assessment of CV complications of cancer therapy may have potential benefits for BC patients. Risk stratification will facilitate early identification of patients at high risk of CVD to develop an individualized plan to monitor cardiac function and prescribe cardioprotective therapy if necessary.

MATERIALS AND METHODS

The research was based on the study of RFs of CT based on retrospective analysis of clinical data, instrumental methods, in particular transthoracic echocardiography (TTE) at baseline and in 1 year follow-up. The most significant RFs were selected and included into the proposed risk model score of CT.

The study included 52 patients with BC stage II-III of different histological types, treated at the National Cancer Institute (2017–2020), who received antitumor drugs in neoadjuvant/adjuvant regimens as part of cancer therapy. Verification of BC diagnosis and assignment of a treatment plan was performed accord-

діагнозу РГЗ та призначення плану лікування проводилось згідно зі стандартами діагностики і лікування РГЗ. Пацієнтів скеровували на обстеження та моніторинг до центру кардіоонкології ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України».

Критеріями виключення з дослідження були наявність СН та дисфункції ЛШ (фракція викиду (ФВ) < 50 %) будь-якої етіології в анамнезі, інфаркт міокарда, інсульт/транзиторна ішемічна атака, фібриляція/тріпотіння передсердь в анамнезі. У випадку анамнезу РГЗ термін від попереднього лікування складав не менше 2 років.

У пацієнтів оцінювали наявність серцево-судинних ФР (ліпідний профіль, індекс маси тіла, паління), та коморбідної патології (ІХС, гіпертонічна хвороба, ЦД тощо).

Загальноклінічне обстеження складалось із вивчення анамнезу (ССЗ, попереднє лікування з приводу онкологічного захворювання – дози препаратів та схема ПХТ, ПТ), ФР, оцінки клінічного стану пацієнта, ЕКГ, ЕхоКГ.

Всім хворим було проведено трансторакальну ЕхоКГ та доплер-ЕхоКГ на апараті «TOSHIBA APLIO 500» («Toshiba», Японія) у двомірному (В) режимі, режимах постійно-хвильової, імпульсно-хвильової, кольорової та тканинної доплерографії. Вимірювали кінцево-діастолічний та кінцево-систолічний розміри ЛШ, товщину міжшлуночкової перегородки, задньої стінки ЛШ, визначали кінцево-діастолічний, кінцево-систолічний об'єми ЛШ, ФВ ЛШ за допомогою модифікованого методу Сімпсона [29]. Критерієм кардіотоксичної дисфункції серця вважали зниження ФВ ЛШ $\geq 10\%$ або нижче її граничного значення (< 50 %), згідно з рекомендаціями [4, 30].

На основі аналізу даних була розроблена та запропонована шкала ризику КТ у хворих на РГЗ, яка враховує ризик, пов'язаний з протипухлинними препаратами у схемі лікування, а саме Ац, трастузумаб – 2 бали, циклофосфамід, доцетаксел, пертузумаб, бевацизумаб – 1 бал, а також ризик, пов'язаний з пацієнтом – наявність (в анамнезі чи на момент хіміотерапії) кардіоміопатії або СН, ІХС, АГ, ЦД – 1 бал за кожну нозологію; використання Ац в анамнезі чи на момент теперішнього лікування кожен пункт – 2 бали, ПТ в анамнезі або на момент теперішнього лікування кожен пункт – 2 бали. Пацієнти були розподілені на групи за сумою балів: 1-ша група – низький ризик розвитку КТ (сума балів ≤ 4), 2-га група – помірний ризик (5–7 балів), 3-тя група – високий ризик (≥ 8 балів).

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програмного забезпечення Excel XP (Microsoft Office, USA) і статистичної програми Statistica for

ing to current BC diagnosis and treatment protocols. Patients were referred for examination and monitoring to the Cardio-Oncology Center of the M.D. Strazhesko Institute of Cardiology.

The presence of HF and LV dysfunction (EF < 50 %) of any etiology, history of MI, stroke/transient ischemic attack, history of atrial flutter/fibrillation, less than 2 years from the previous BC treatment were the exclusion criteria.

The patients were assessed for the presence of CV FRs (lipid profile, body mass index, smoking), and comorbidity (CAD, DM, etc).

Clinical examination included medical history (CVD, type of BC, previous cancer treatment – doses of drugs and chemotherapy regimen, RT), RF assessment of the patient's clinical status, ECG, TTE.

All patients underwent TTE performed on «TOSHIBA APLIO 500» («Toshiba», Japan) in two-dimensional (B) mode, modes of constant-wave, pulse-wave, color and tissue Doppler. LV end-diastolic and end-systolic dimensions, thickness of interventricular septum, posterior wall of LV, LV end-diastolic, end-systolic volumes, EF using modified Simpson method were measured [29]. LV EF decrease $\geq 10\%$ or below its normal value (< 50 %) was considered to be the criterion of cardiotoxic cardiac dysfunction, according to the recommendations [4, 30].

Based on data analysis, a CT risk model score in BC patients was proposed and calculated; it took into account the risk associated with antitumor drugs in the treatment regimen, namely, AC, trastuzumab – 2 points, cyclophosphamide, docetaxel, pertuzumab, bevacizumab – 1 point, as well as the risk associated with the patient – the presence (in the history or at the time of cancer treatment) of cardiomyopathy or HF, CAD, AH, DM – 1 point for each disease; previous or present use of AC each item – 2 points, previous RT or at the time of current treatment – each item – 2 points. Patients were divided into groups according to the score: Group 1 – low risk of CT (sum of points ≤ 4), Group 2 – moderate risk (5–7 points), Group 3 – high risk (≥ 8 points).

Statistical analysis was performed using the Excel XP (Microsoft Office, USA) and Statistica for Windows 6.0 software (Statsoft,

Windows 6.0 Statsoft, 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

У всіх хворих проведено аналіз демографічних, клініко-анамнестичних, антропометричних даних, показників гемодинаміки, частоти супутніх захворювань, а також проведено аналіз протипухлинного лікування. Результати представлено в табл. 2.

Більшість хворих отримували ПХТ з використанням Ац (епірубіцин, доксорубіцин) у схемах ПХТ – FAC, AC, FEC, EC (доксорубіцин/епірубіцин + циклофосфамід та/або 5-флуорурацил), а також в комбінації з іншими препаратами (таксани, трастузумаб, платиновмісні препарати). ПТ була застосована у 25 хворих, серед них – у 48 % з лівобічною локалізацією РГЗ, середня доза опромінення складала ($47,7 \pm 0,9$) Гр.

Ретроспективний аналіз показників у хворих на РГЗ проводився згідно з розподілом на групи за ризиком розвитку КТ через 1 рік лікування (табл. 3).

USA). All results are presented as ($M \pm m$). Comparison of differences between groups was performed by using the Student's t -Test. Pearson's correlation analysis was performed using parametric and nonparametric methods to determine associative relationships between the indices. Differences were considered significant when p values were < 0.05 .

RESULTS AND DISCUSSION

Analysis of demographic, clinical, anthropometric data, hemodynamic parameters, and comorbidities along with the analysis of antitumor treatment was performed in all patients. The results are presented in Table 2.

Most patients received chemotherapy with AC (epirubicin, doxorubicin) in regimens - FAC, AC, FEC, EC (doxorubicin/epirubicin + cyclophosphamide and/or 5-fluorouracil), as well as in combination with other drugs (taxanes, trastuzumab, platinum-containing drugs). RT was used in 25 patients, among them – 48 % of patients had left-sided BC localization; the mean dose of radiation was (47.7 ± 0.9) Gy.

Retrospective analysis was performed among groups of BC patients according to the risk of CT development after 1 year follow-up (FU) Table 3.

Таблиця 2

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

Table 2

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

Показник / Variables	Величина показника / values (n = 52)
Анамнез та демографічні показники / Demography	
Середній вік, роки / Age, yrs	48,5 \pm 1,5
Частка пацієнтів > 65 років, % / Age > 65 yrs, %	12
Паління, абс. (%) / Smoking, n (%)	1 (2)
ІМТ, кг/м ² // BMI, kg/m ²	26,2 \pm 0,6
Частка осіб з ожирінням, абс. (%) / Obesity, n (%)	4 (8)
Дисліпідемія, абс. (%) / Dyslipidemia, n (%)	12 (23)
Показники гемодинаміки / Baseline measurement	
САТ оф., мм рт. ст. / SBP, mm Hg	129,2 \pm 4,1
ДАТ оф., мм рт. ст. / DBP, mm Hg	83,9 \pm 1,9
ЧСС, уд/хв // HR, bts/min	85,1 \pm 2,7
ФВ ЛШ, % / LV EF, %	62,5 \pm 0,5
Коморбідність / Comorbidities	
ІХС, абс. (%) / CAD, n (%)	5 (10)
ЦД, абс. (%) / DM, n (%)	1 (2)
АГ, абс. (%) / AH, n (%)	14 (27)
Протипухлинне лікування / Cancer treatment	
Ац в схемі, абс. (%) / Anthracyclines, n (%)	44 (85)
Трастузумаб, абс. (%) / Trastuzumab, n (%)	24 (46)
Променева терапія, абс. (%) / Radiation therapy, n (%)	25 (48)

За даними проведеного аналізу було виявлено, що вік у групах хворих достовірно не відрізнявся, проте мав тенденцію до збільшення в 3-й групі.

Аналіз локалізації РГЗ виявив найбільшу кількість пацієнок з лівобічним розташуванням пухлини у 3-й групі (67 %).

Використання Ац у схемах лікування було вищим у 2-й та 3-й групах (у 88 % та 100 % пацієнок відповідно), порівняно з 1-ю групою (60 %).

Переважає більшість пацієнок 2-ї та 3-ї груп отримали ПТ у схемі комплексного лікування (47 % та 86 %, відповідно), з яких 12 % хворих 2-ї групи та 67 % хворих 3-ї групи мали лівобічне розташування пухлини.

Найбільш частими супутніми захворюваннями були АГ, яка реєструвалася у 23 % пацієнок 2-ї групи та 47 % хворих 3-ї групи, а також анамнез ІХС – у 20 % хворих 3-ї групи. ЦД відмічено лише у одній хворій в 1-й групі.

Доведено, що АГ є предиктором розвитку СН у літніх жінок з РГЗ, які отримували терапію Ац [2]. Наявність ІХС є несприятливим ФР розвитку серцево-судинних ускладнень протипухлинного лікування. Швидке прогресування ІХС у пацієнтів з РГЗ може виникати як внаслідок дії Ац, циклофосфаміду та 5-флуороурацилу, а також ПТ.

Аналіз скоротливої функції серця до початку проведення протипухлинної терапії показав, що ФВ ЛШ достовірно не відрізнялась між групами (табл. 3).

The analysis revealed that the patients of all Groups did not differ in age significantly, but it tended to increase in Group 3.

The analysis of BC localization showed the largest number of patients with left-sided tumor location in Group 3 (67 %).

The use of AC in the chemotherapy regimens was higher in Groups 2 and 3 (88 and 100 % of patients, respectively) in compare to Group 1 (60 %).

The vast majority of patients in Groups 2 and 3 received RT as a part of cancer treatment (47 and 86 % respectively), 12 % of those patients in Group 2 and 67 % of patients in Group 3 had left-sided BC.

AH that was registered in 23 % of the patients in Group 2 and 47% of Group 3 patients, as well as history of CAD – in 20 % of Group 3 patients were the most frequent comorbidities. DM was registered only in one patient of Group 1.

AH has been proved to be a predictor of CT in BC elderly women who received AC therapy [2]. The presence of CAD is an unfavorable RF of CV complications occurrence during cancer treatment. Rapid progression of CAD in BC patients can develop both due to the effect of AC, cyclophosphamide and 5-fluorouracil, and RT.

Analysis of cardiac contractile function before cancer treatment showed that LV EF did not differ significantly between the Groups at baseline

Таблиця 3

Характеристика хворих на РГЗ залежно від ступеня ризику КТ

Table 3

BC patients' characteristics according to the cardiotoxicity risk score

Показник / Characteristic	1 група / 1 Group	2 група / 2 Group	3 група / 3 Group
	Ризик / Risk score		
	низький (0–4 балів) low (0–4 points)	помірний (5–7 балів) moderate (5–7 points)	високий (? ≥ балів) high (≥ 8 points)
Кількість хворих / Number of patients, n	20	17	15
Вік, роки / Age, yrs	46,9 ± 2,6	45,3 ± 3,3	52,8 ± 2,4
Лівобічна локалізація РГЗ, абс. (%) / Left-sided BC, n (%)	11 (55)	8 (47)	10 (67)
Ац у схемі, абс. (%) / Anthracyclines, (n/%)	12 (60)	15 (88)	15 (100)
Трастузумаб, абс. (%) / Trastuzumab, n (%)	3 (15)	11 (65)	9 (60)
ПТ, абс. (%) / Radiation therapy, n (%)	4 (20)	8 (47)	13 (86)
АГ, абс. (%) / AH, n (%)	3 (15)	4 (23)	7 (47)
ІХС, абс. (%) / CAD, n (%)	1 (5)	0	3 (20)
ЦД, абс. (%) / DM, n (%)	1 (5)	0	0
ФВ ЛШ до лікування, % / LV EF baseline, %	63,0 ± 0,9	62,9 ± 0,7	61,0 ± 0,9
ФВ ЛШ 1 рік після лікування, % / LV EF in 1 year FU, %	61,3 ± 0,8 *	58,3 ± 0,7 **	47,3 ± 2,0**
Δ ФВ ЛШ, % / Δ LV EF, %	2,0 ± 0,6 *	5,0 ± 0,8 *	14,5 ± 2,0
Частка хворих із ФВ < 50 %, абс. (%) / Patients with EF<50%, n (%)	1 (5)	4 (24)	11 (73)
ІМТ, кг/м ² // BMI, kg/m ²	25,8 ± 0,8	27,1 ± 1,1	26,2 ± 1,2

Примітки. *різниця показника достовірна порівняно з таким у 3-й групі, $p < 0,01$; °різниця показника достовірна порівняно з таким до лікування, $p < 0,05$; **різниця показника достовірна порівняно з таким до лікування, $p < 0,01$.

Notes. *significant in compare with those in Group 3 ($p < 0,01$); °significant in compare with baseline ($p < 0,05$); **significant in compare with those in 1 yr FU ($p < 0,01$).

При динамічному спостереженні в термін 1 рік від початку протипухлинного лікування ФВ ЛШ у хворих 1-ї групи була в межах нормальних величин і достовірно не відрізнялась, у хворих 2-ї групи ФВ складала ($58,3 \pm 0,7$) %, та була достовірно меншою порівняно з такою до проведення протипухлинного лікування ($p < 0,05$). Крім того, у 24 % хворих 2-ї групи було виявлено зниження ФВ < 50 % та ознаки СН.

Через 1 рік у хворих 3-ї групи ФВ ЛШ складала ($47,3 \pm 2,0$) %, та була достовірно меншою порівняно з вихідним її значенням ($p < 0,01$), та порівняно з такою у 1-й та 2-й групах через 1 рік ($p < 0,01$ та $p < 0,01$ відповідно). При цьому у 73 % хворих 3-ї групи виявлено зниження ФВ < 50 % та ознаки СН. Величина зниження ФВ ЛШ (Δ ФВ ЛШ) у 3-й групі складала ($14,5 \pm 2,0$) % та була достовірно більшою порівняно з такою в 1-й та 2-й групах ($p < 0,01$ та $p < 0,01$ відповідно), що свідчить про КТ вплив протипухлинних препаратів, зокрема у групі пацієнтів із РГЗ високого ризику.

Згідно з даними проведеного кореляційного аналізу, величина Δ ФВ ЛШ в процесі протипухлинного лікування, була достовірно пов'язана із сумою балів за шкалою КТ ($r = 0,61$, $p < 0,05$), що свідчить про те, що хворі із сумою балів ≥ 8 є пацієнтами високого розвитку КТ, а саме – дисфункції ЛШ/СН.

За даними нашого дослідження було встановлено, що хворі на РГЗ, за наявності суми препарат-асоційованих та пацієнт-асоційованих ФР \geq балів, згідно із запропонованою шкалою ризику КТ, є пацієнтами високого ризику серцево-судинних ускладнень.

Згідно з результатами, лікування Ац та ПТ були найбільш вагомими ФР, що впливали на загальну суму балів КТ та сприяли дисфункції ЛШ.

Первинна стратифікація ризику КТ у хворих на РГЗ (після встановлення діагнозу) та його повторна оцінка протягом протипухлинного лікування є важливими, з огляду на визначення термінів моніторингу функції серця і вчасного призначення кардіопротективного (бета-блокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального фермента) лікування. Оцінювання структурно-функціональних показників серця та ФВ ЛШ є необхідними до початку та в процесі протипухлинного лікування [4, 5, 30].

Згідно з отриманими даними, за наявності у хворих ≥ 8 балів кардіопротективну терапію доцільно призначати навіть при зниженні ФВ ЛШ < 10 %, не чекаючи настання критерію КТ – зниження ФВ ЛШ ≥ 10 % та симптомів СН (рис. 1).

Пацієнтам високого ризику КТ, навіть за умови незначного зниження ФВ, показаний більш частий

(Table 3). In 1 year FU after the start of antitumor treatment, LV EF in the 1 Group patients was within normal values and did not differ significantly; in the 2 Group patients – LV EF was significantly lower – (58.3 ± 0.7) % compared with baseline values ($p < 0.05$). In addition, 24 % of Group 2 patients had decreased EF < 50 % and signs of HF.

In the Group 3 patients LV EF ($47,3 \pm 2,0\%$) was significantly lower in 1 year FU ($p < 0,01$) comparatively to baseline, and compared with that in Groups 1 and 2 in FU ($p < 0,01$ and $p < 0,01$ respectively). At the same time, 73% patients of Group 3 showed a decrease in EF < 50 % and signs of HF. Additionally, the value of LV EF reduction (Δ LV EF) (14.5 ± 2.0) % was significantly greater in Group 3 compared to that in Groups 1 and 2 ($p < 0.01$ and $p < 0.01$ respectively), indicating CT effect of anticancer drugs, in particular in high-risk BC patients.

Regarding to correlation analysis the Δ LV EF value during cancer treatment was significantly associated with the CT score ($r = 0.61$, $p < 0.05$), indicating that the patient with a score (≥ 8) has a high risk of CT, namely of the LV dysfunction/HF.

The data of our study showed that BC patients with a sum of drug-associated and patient-associated RF ≥ 8 points according to the proposed CT model risk score were the patients at high risk of CV complications.

According to the results, AC and RT were the most significant RFs that impacted the total CT score and LV dysfunction occurrence.

In BC patients primary CT risk stratification (before the BC diagnosis establishing) and its reassessment during cancer treatment is important considering the terms of cardiac function monitoring and prescription of cardioprotective therapy (beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors). Assessment of structural and functional parameters of heart and LV EF is necessary before and during antitumor treatment [4, 5, 30].

According to the obtained data, it is reasonable to administer cardioprotective therapy even if patients have ≥ 8 points with a decrease in LV EF $< 10\%$, without waiting for the onset of CT criterion – a decrease in LV EF ≥ 10 % and HF symptoms (Fig. 1).

In BC patients at high CT risk, even with a slight EF drop, cardiac function should be monitored

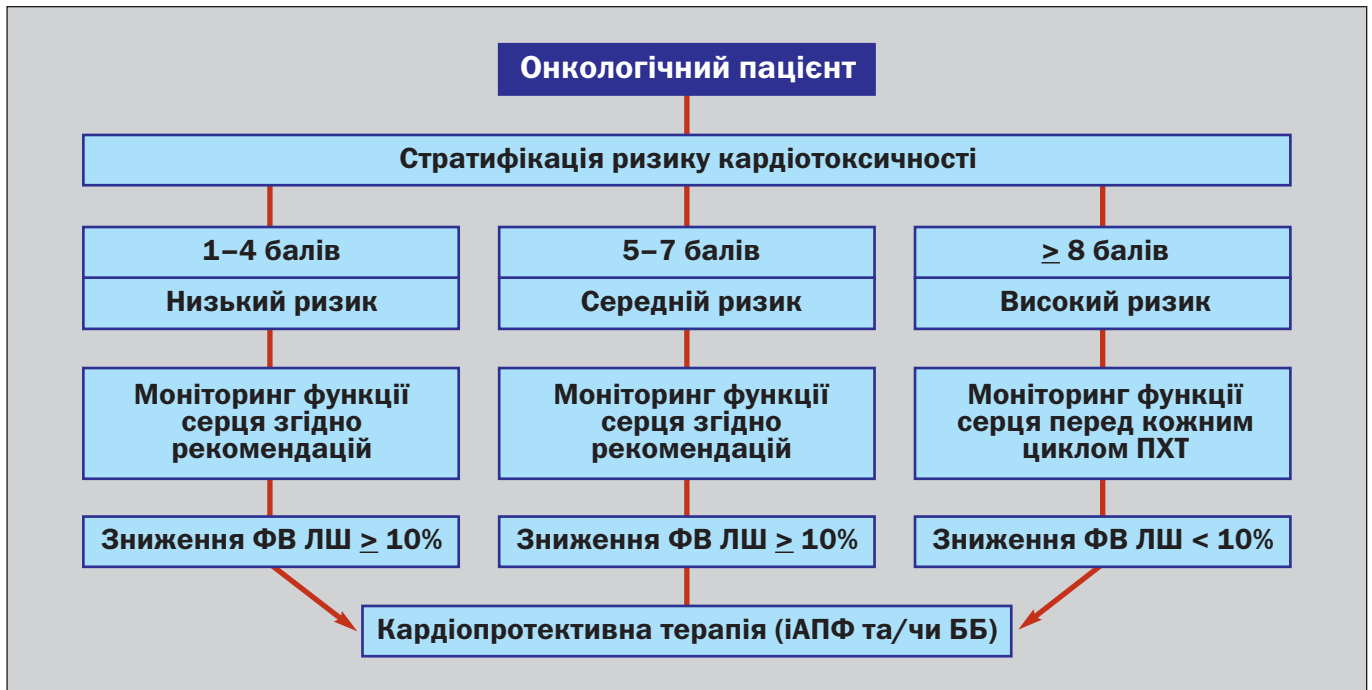


Рисунок 1. Алгоритм ведення хворих РГЗ в процесі протипухлинного лікування відповідно до ризику КТ

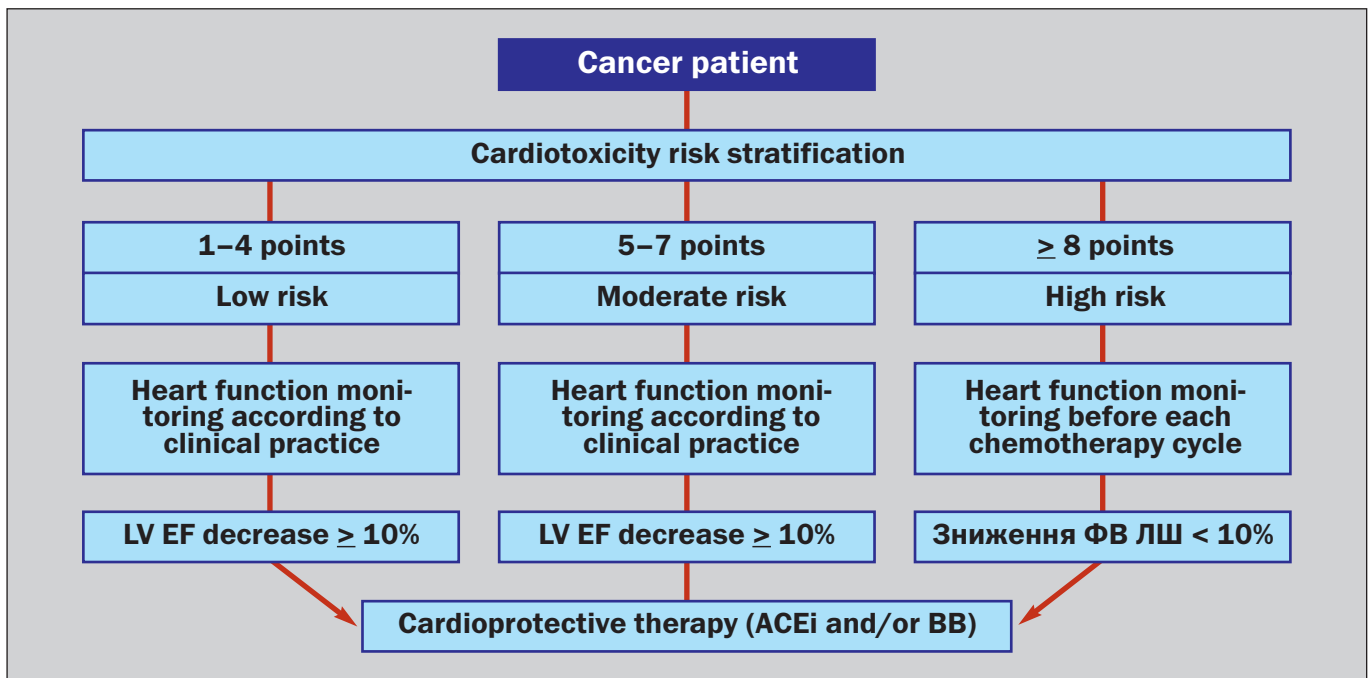


Figure 1. Algorithm of BC patients' management according to CT risk during cancer treatment

моніторинг функції серця (а саме ФВ ЛШ) – перед кожним циклом хіміотерапії, і призначення бета-блокаторів та/або інгібіторів ангіотензинперетворювального фермента з метою запобігання подальшому зниженню ФВ ЛШ та виникненню ознак СН.

ВИСНОВКИ

Прогнозування ризику КТ у хворих на РГЗ є важливою складовою ефективності протипухлинного лікування і виживання. Стратифікація ризику КТ у хворих на РГЗ

more frequently (namely LV EF) – before each cycle of chemotherapy, and prescribed beta-blockers and/or angiotensin-converting enzyme inhibitors, in order to prevent further LV EF decrease and HF onset.

CONCLUSIONS

Prediction of CT risk in BC patients is an important component of cancer therapy efficacy and survival. Stratification of CT risk in BC patients and its assess-

та його оцінка протягом лікування є необхідними з визначенням термінів моніторингу функції серця та розробки превентивних чи лікувальних стратегій.

На основі вивчення даних ретроспективного аналізу ФР кардіотоксичності, зіставлення їх з даними ЕхоКГ в динамічному спостереженні розроблено шкалу ризику розвитку кардіотоксичності з метою стратифікації хворих на РГЗ. Згідно з розробленою шкалою хворі на РГЗ, які мають в сумі ≥ 8 балів є пацієнтами високого ризику КТ ускладнень.

Використання запропонованої шкали ризику із врахуванням та обчисленням ФР КТ, як до початку протипухлинної терапії, так і в процесі протипухлинної терапії, є важливим, оскільки дозволяє прогнозувати ризик розвитку КТ – ідентифікувати хворих високого ризику, відповідно розробляти індивідуальний план моніторингу функції серця з метоючасного призначення їм кардіопротективної терапії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бюлетень Національного Канцер-реєстру України. Київ, 2019. № 20. 130 с.
2. 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.
3. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Cardiol.* 2015. Vol. 12. P. 620–625.
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. *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.
6. 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.
7. 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.
8. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity / S. Zhang, X. Liu, T. Bawa-Khalife et al. *Nat. Med.* 2012. Vol. 18. P. 1639–1642. doi: 10.1038/nm.2919.
9. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials /

ment during treatment is necessary with determination of terms of heart function monitoring and development of preventive or therapeutic strategies.

Based on the study of retrospective analysis of RFs, data of heart function monitoring during FU, the risk model score of cardiotoxicity has been developed for the BC patients' stratification. According to the proposed score risk model, BC patients with a total score of ≥ 8 points considered to have high risk of CT complications.

The use of the proposed risk score, based on the calculation of FRs of CT both before the start and during of antitumor therapy is important, because it is easy to use, allows to predict the risk of CT development – to identify high-risk patients, respectively, to develop an individual plan for heart function monitoring in order to prescribe timely cardioprotective therapy.

REFERENCES

1. Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine. Kyiv; 2019. No. 20. 130 p.
2. 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;66:309-325. doi: 10.3322/caac.21341.
3. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(9):620-625. doi: 10.1038/nrcardio.2015.65.
4. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: 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. 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.
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 cancer trial. *J Clin Oncol.* 2008;26(8):1231-1238. doi: 10.1200/JCO.2007.13.5467.
8. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalife T, Lu LS, Lyu YL, Liu LF, Yeh ET. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med.* 2012;18(11):1639-1642. doi: 10.1038/nm.2919.

- L. A. Smith, V. R. Cornelius, C. J. Plummer et al. *BMC Cancer*. 2010. No. 10. Art. N. 337. doi: 10.1186/1471-2407-10-337.
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. 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. 126, no. 23. P. 2749–2763. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.100560.
 12. Cardinale D., Iacopo F., Cipolla C. M. Cardiotoxicity of anthracyclines. *Front. Cardiovasc. Med.* 2020. Vol. 7. P. 26. doi:10.3389/fcvm.2020.00026
 13. 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. Debiasi, C. A. Polanczyk, P. Ziegelmann et al. *Front. Oncol.* 2018. Vol. 8. P. 156. doi: 10.3389/fonc.2018.00156.
 14. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation / D. Cardinale, A. Colombo, R. Torrisi, et al. *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28, no. 25. P. 3910–3916. doi: 10.1200/JCO.2009.27.3615.
 15. Truong J., Yan A. T., Cramarossa G., Chan K. K. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: detection, prevention, and management. *Can. J. Cardiol.* 2014. Vol. 30, no. 8. P. 869–878. doi: 10.1016/j.cjca.2014.04.029.
 16. 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, no. 2. P. 105–113. doi: 10.1016/j.pcad.2010.06.007.
 17. 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.
 18. 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.
 19. Radiation-associated cardiovascular complications: a review / S. Kozhukhov, O. Bazyka, N. Dovganych et al. *Probl. Radiac. Med. Radiobiol.* 2020. Vol. 25. P. 56–74. doi:10.33145/2304-8336-2020-25-56-74
 20. Heart Valve Injury Induced by Mediastinum Radiotherapy in Cancer Treatment / P. F. Paiva, A. A. Soares, G. S. Pinheiro et al. *J Pharmacy Pharmacol.* 2018. Vol. 6, no. 6. P. 578–586 doi: 10.17265/2328-2150/2018.06.004
 21. Bouillon K, Haddy N, Delalogue S, et al. Long-term cardiovascular mortality after radiotherapy for breast cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2011. Vol. 57, no. 4. P. 445–452. doi: 10.1016/j.jacc.2010.08.638.
 9. 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. doi: 10.1186/1471-2407-10-337.
 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:vii155-66. doi: 10.1093/annonc/mds293.
 11. 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; 126(23):2749-2763. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.100560.
 12. Cardinale D, Iacopo F, Cipolla CM. Cardiotoxicity of anthracyclines. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:26. doi:10.3389/fcvm.2020.00026.
 13. Debiasi 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.
 14. Cardinale D, Colombo A, Torrisi 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(25): 3910-3916. doi: 10.1200/JCO.2009.27.3615.
 15. Truong J, Yan AT, Cramarossa G, Chan KK. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: detection, prevention, and management. *Can J Cardiol.* 2014;30(8):869-878. doi: 10.1016/j.cjca.2014.04.029.
 16. 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(2):105-113. doi: 10.1016/j.pcad.2010.06.007.
 17. 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.
 18. 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.
 19. Kozhukhov S, Bazyka O, Dovganych N, Yarinkina O, Tkhor N. Radiation-associated cardiovascular complications: a review. *Probl Radiac Med Radiobiol.* 2020;25:56-74. doi:10.33145/2304-8336-2020-25-56-74
 20. 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 Pharmacy Pharmacology.* 2018;6(6):578-586. doi: 10.17265/2328-2150/2018.06.004.
 21. Bouillon K, Haddy N, Delalogue S, Garbay JR, Garsi JP, Brindel P, et al. Long-term cardiovascular mortality after radiotherapy for breast cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(4):445-452. doi: 10.1016/j.jacc.2010.08.638.

22. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline / S. H. Armenian, C. Lacchetti, A. Barac et al. *J. Clin. Oncol.* 2017. Vol. 35. P. 893–911. doi: 10.1200/JCO.2016.70.5400
23. Кардіоваскулярна токсичність у хворих на рак грудної залози: діагностика, лікування, профілактика / С. М. Кожухов, Н. В. Довганіч, І. І. Смоланка та ін. *Український кардіологічний журнал.* 2021. Vol. 28, № 1. P. 67–80. doi: 10.31928/1608-635X-2021.1.6780.
24. Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer. GT Armstrong, KC 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. 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 Failure.* 2020. Vol. 22, no. 11. P. 1945–1960. doi:10.1002/ejhf.1920.
27. Ezaz G, Long JB, Gross CP, Chen J. Risk prediction model for heart failure and cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *J. Am. Heart Assoc.* 2014. Vol. 3, no. 1. P. e000472. doi: 10.1161/JAHA.113.000472.
28. 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.
29. 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, no. 1. P. 1–39.e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
30. 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.
22. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constone LS, Denduluri N, et al. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2017;35:893-911. doi: 10.1200/JCO.2016.70.5400.
23. Kozhukhov SM, Dovganich NV, Smolanka II, Ligirda OF, Yarynkina OYa, Ivankova OM. Cardiovascular toxicity in breast cancer patient: diagnosis, treatment, prevention. *Ukrainian Journal of Cardiology.* 2021;28(1):67-80. doi: 10.31928/1608-635X-2021.1.6780.
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. 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/ejhf.1920.
27. Ezaz G, Long JB, Gross CP, Chen J. Risk prediction model for heart failure and cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *J. Am. Heart Assoc.* 2014;3(1): e000472. doi: 10.1161/JAHA.113.000472.
28. 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.
29. 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):1-39.e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
30. 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.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

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

INFORMATION ABOUT AUTHORS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nataliia V. Dovganych, 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, ORCID: 0000-0003-4674-4294

Ivan I. Smolanka, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Breast Cancer and reconstruction surgery Department, PhD, 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 3.08.2021

Received: 3.08.2021