

**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
ОШСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ**

на правах рукописи

УДК 616-006-006.6:616.12-073.756.8

Акбалаева Бегимай Акбалаевна

**ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ, ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И
ПРОФИЛАКТИКИ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ
У БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ,
НАХОДЯЩИМИСЯ НА ХИМИОТЕРАПИИ, ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ,
ИММУНОТЕРАПИИ**

Диссертация

на соискание ученой степени доктора философии (PhD)

по профилю «560100-Общественное здравоохранение и медицина»

Внутренний научный руководитель

д.м.н., профессор

Батыралиев Талантбек Абдуллаевич

Внешний научный руководитель

MD., д.м.н.

Першуков Игорь Викторович

Ош – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

Раздел	стр
ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	16
1.1. Сердечно-сосудистые осложнения при терапии рака	16
1.1.1. Дисфункция миокарда и сердечная недостаточность	18
1.1.2. Антрациклиновая кардиотоксичность	25
1.1.3. Кардиотоксичность при иммунотерапии и таргетной терапии	28
1.1.4. Кардиотоксичность при применении других общепринятых химиотерапевтических средств	33
1.2. Диагностическая тактика для выявления кардиотоксичности	34
1.2.1 Скрининг и стратификация групп риска	34
1.2.2 Скрининг и стратегия раннего выявления	39
1.2.3 Способы диагностики миокардиальной токсичности	41
1.3 Будущие перспективы и направления исследований	51
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	56
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	74

3.1. Анализ частоты и времени развития субклинической сердечной дисфункции, связанной с терапией рака	74
3.2. Анализ частоты и времени развития клинической сердечной дисфункции, связанной с терапией рака	83
3.3. Взаимосвязи субклинической и клинической сердечной дисфункции, связанной с терапией рака	90
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	99
ВЫВОДЫ	106
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	107
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	108

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

2D — двухмерный
3D — трехмерный
5-ФУ — 5-фторурацил
АВК — антагонисты витамина К
АГ — артериальная гипертензия
ББ — бета-блокатор
БКК — блокатор кальциевых каналов
БРА — блокатор ангиотензиновых рецепторов
ВТЭ — венозная тромбоэмболия
ДИ — доверительный интервал
ЗНО — злокачественное новообразование
ЗПА — заболевание периферических артерий
и VEGF — ингибиторы фактора роста сосудистого эндотелия
и АПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС — ишемическая болезнь сердца
КТ — компьютерная томография
КТокс — кардиотоксичность, кардиотоксический
ЛАГ — легочная артериальная гипертензия
ЛГ — легочная гипертензия
ЛЖ — левый желудочек
МКБ — Международная классификация болезней
МРТ — магнитно-резонансная томография сердца
НМГ — низкомолекулярный гепарин
НПОАК — новые пероральные антикоагулянты
НУП — натрийуретический пептид
ПЖ — правый желудочек

ПК — патология клапанов

СДСТР — сердечная дисфункция, связанная с терапией рака

СН — сердечная недостаточность

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

ССО — сердечно-сосудистые осложнения

СТЭ — спекл-трекинг эхокардиография

ТТЭ — трансторакальная эхокардиография

ФВ — фракция выброса

ЭКГ — электрокардиография

ЭхоКГ — эхокардиография

EF LV — фракция выброса левого желудочка

ESC — Европейское общество кардиологов

GLS — глобальная продольная деформация

HER2 — человеческий эпидермальный фактор роста 2

NYHA — Классификация выраженности хронической сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации

NT-proBNP — N-концевой пропептид натриуретического гормона (В-типа)

T-DM1 — трастузумаб-эмтанзин

TKI — ингибиторы тирозинкиназы

VEGF — фактор роста сосудистого эндотелия

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы следующие стандарты:

ГОСТ 7.32–2001 Межгосударственный стандарт. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления.» (введен Постановлением Госстандарта от 04.09.2001 № 367-ст) (ред. от 07.09.2005).

ГОСТ 2.105–95 Единая система конструкторской документации. Общие требования к текстовым документам.

ГОСТ 7.1–2003 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическое описание документа общие требования и правила составления.

ГОСТ 7.32 2001 Отчет о научно – исследовательской работе (структура и правила оформления).

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы докторской диссертации (PhD)

В XXI веке ученые разных стран предполагают, что смертность от онкологических заболеваний будет сохраняться и превышать смертность над практически всеми остальными неинфекционными заболеваниями во всем мире. В мировой статистике отражается больше половины смертей от онкологических болезней в Азии, а на Азиатском континенте проживает примерно 60% населения мира. В целом, в развитых странах мира онкозаболеваемость оказывается в несколько раз выше, чем в развивающихся. Однако заболевшие жители менее развитых государств, например в Азии и Африке, имеют меньше шансов выжить. Национальный статистический комитет Республики Кыргызстан опубликовал, что в КР больше 25 тысяч онкобольных. Ежедневно 15 кыргызстанцев узнают, что у них рак. 4 из 1000 человек болеют злокачественными заболеваниями. Такая печальная картина обусловлена тем, что в Кыргызстане население не уделяет должного внимания профилактике, из-за чего злокачественно новообразование (ЗНО) выявляется уже на последних стадиях, когда радикально бороться с ним практически невозможно.

Лечение онкологических больных представляет собой динамически развивающуюся область знаний. Но, при том, что для части пациентов с ЗНО лечение становится хроническим и продолжается месяцы и годы, терапия ЗНО сопровождается массой побочных эффектов и осложнений. Еще в прошлом веке было показано, что при лечении рака после 6 месяцев терапии частота осложнений и событий от основного заболевания и частота сердечно-сосудистых осложнений, включая фатальные, сравнивается. Поэтому за последние десятилетия вопросам новой области знаний, названной кардиоонкологией, уделяется все больше внимания. Сердечно-сосудистые

осложнения ограничивают возможности терапии ЗНО, приводя к перерывам или даже к полному отказу от лечения из-за выраженной токсичности. Поэтому раннее выявление кардиотоксичности той или иной терапии ЗНО становится для кардиологов и онкологов совместной приоритетной задачей, когда мультидисциплинарная команда врачей, работающих по единым протоколам, способна длительно удерживать больного на терапии ЗНО.

Золотым стандартом оценки структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка является эхокардиография (ЭхоКГ). Однако, показано, что трансоракальная ЭхоКГ (фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ)) не выявляет кардиотоксичность на ранних стадиях. В последние годы предлагаются новые методы визуализации миокарда, позволяющие выявлять ранние его изменения при химиотерапии. Одним из таких методов является технология спекл-трекинг эхокардиография (СТЭ) в двумерном и трехмерном режимах, с помощью которой оцениваются деформационные свойства миокарда ЛЖ .

Для выявления кардиотоксичности при противоопухолевой терапии используются также сердечные биомаркеры: высокочувствительные (в.ч.) тропонины и натрийуретический пептид (BNP). Роль более чувствительного натрийуретического пептида (NT-proBNP) остается мало изученной.

Не достаточно изученным остается возможность метода СТЭ в трех и двумерном режимах в оценке деформационных свойств миокарда ЛЖ в выявлении субклинической кардиотоксичности у больных раком молочной железы.

Тема настоящей докторской диссертации (PhD) является частью НИР кафедры клинических дисциплин Международного медицинского факультета ОшГУ.

Цель исследования: проанализировать острую и хроническую субклиническую и клиническую кардиотоксичность, возникающую на терапии у больных раком молочной железы.

Задачи исследования:

1. Оценить частоту и время появления субклинической (инструментальной) сердечной дисфункции, связанной с терапией рака молочной железы (СК СДСТР) в каждом блоке терапии (Химиотерапия {ХТ}, ХимиоТаргетная терапия {ХТТ}, Таргетная терапия {ТТ})
2. Установить частоту и время появления клинической сердечной дисфункции, связанной с терапией рака молочной железы (К СДСТР) в каждом блоке терапии (Химиотерапия {ХТ}, ХимиоТаргетная терапия {ХТТ}, Таргетная терапия {ТТ})
3. Проанализировать лаг во времени значимого снижения глобальной продольной деформации ЛЖ (GLS LV) и значимого снижения ФВ ЛЖ («эхопетля» кардиотоксичности), а также – выявить момент развития последующей клинической (симптомной) сердечной дисфункции (К СДСТР)
4. Выявить возможные предикторы появления субклинической и клинической сердечной дисфункции, связанной с терапией рака молочной железы

Научная новизна

Настоящая работа является первым в Республике Кыргызстана научным исследованием, посвященным вопросам клинической оценки и анализу кардиотоксичности, развивающейся на фоне химиотерапии, химиотаргетной терапии и таргетной терапии у больных HER2-позитивным местно-распространённым или метастатическим раком молочной железы.

Результаты данного исследования внедрены и используются в практике работы Медицинского центра Ош-Кардио имени Алиева Мамата и в работе кафедры клинических дисциплин Международного медицинского факультета ОшГУ.

Определение показателей деформационных свойств миокарда ЛЖ в двумерном и трехмерном режимах методом спекл-трекинг эхокардиографии позволяет выявить признаки субклинической кардиотоксичности при проведении антрациклинсодержащей химиотерапии у больных раком молочной железы. Трехмерный режим спекл-трекинг эхокардиографии позволяет оценить новый показатель – глобальную площадь деформации, отражающий суммарную региональную и глобальную деформацию миокарда ЛЖ, что может использоваться как дополнительный параметр, отражающий функциональное состояние ЛЖ при проведении антрациклинсодержащей химиотерапии у больных раком молочной железы. Метод спекл-трекинг эхокардиографии является более чувствительным в выявлении субклинической кардиотоксичности, чем определение ФВ ЛЖ по данным 2D-ЭхоКГ (метод Simpson's Biplane).

При проведении химиотерапии больным раком молочной железы целесообразно контролировать уровень биомаркеров для оценки степени выраженности повреждения миокарда. У больных раком молочной железы более чувствительным биомаркером оценки кардиотоксичности является NT-proBNP.

Экономическая значимость полученных результатов заключается в опосредованном влиянии на общую выживаемость больных с HER2-позитивным местно-распространённым или метастатическим раком молочной железы. Снижение рано выявленной развивающейся кардиотоксической нагрузки на организм позволяет не прерывать терапию

онкозаболевания, длительно поддерживать удовлетворительное общее состояние больных.

Основные положения докторской диссертации (PhD), выносимые на защиту:

1. Выполнение спекл-трекинг Эхокардиографии с расчетом глобальной продольной деформации ЛЖ с интервалом 1 раз в 3 недели способно выявлять раннее снижение GLS LV на 15%, зачастую возникающее уже после 1-2 курсов терапии ЗНО. В настоящий момент рекомендации по Эхокардиографии более консервативны в сроке рутинных ЭхоКГ исследований.
2. Раннее субклиническое снижение GLS LV на 15% предсказывает в 96% последующее развитие «петли кардиотоксичности», проявляющейся клиникой прогрессирующей сердечной недостаточности, лимитирующей терапию РМЖ.
3. В зависимости от варианта текущей терапии РМЖ (Химиотерапия {ХТ}, ХимиоТаргетная терапия {ХТТ}, Таргетная терапия {ТТ}) после выявления ранней субклинической кардиотоксичности со снижением GLS LV на 15% имеется определенный запас времени – от 5 до 6 недель, в котором может быть начата терапия ХСН, обрывающая петлю без развития клинически значимой ХСН со снижением ФВ ЛЖ.

Личный вклад соискателя, апробации результатов исследования:

Настоящая работа полностью самостоятельно спланирована по дизайну, методика спекл-трекинг эхокардиографии лично освоена и внедрена в рутинную практику работы Медицинского центра Ош-Кардио имени Алиева Мамата, в одном из 4 клинических центров собраны все данные (более 30% всего клинического материала) о больных, самостоятельно сформирована база данных исследования. Во

взаимодействии с коллегами из Казахстана, Турции и России объединены данные 4 центров, выполнявших исследование, и совместно со статистиком сформулированы гипотезы для статистического анализа и научного поиска. Сам текст диссертационной работы лично написан и отредактирован.

Апробация результатов исследования успешно прошла на следующих научных мероприятиях:

1. 26.04.2023 Научная конференция «Дни науки ОшГУ», на конкурсе молодых ученых с темой: «УЗИ сердца с оценкой деформации миокарда: Спекл-трекинг эхокардиография в ранней диагностике кардиотоксичности после химиотерапии у онкологических пациентов» Диплом I степени, г.Ош
2. 19.06.2023 Международная научно-практическая конференция, посвященной 90-летию академика М.А.Алиева – выступление с темой: «Применение спекл-трекинг эхокардиографии в ранней диагностике субклинической и клинической кардиотоксичности, индуцированной комбинированной химиотерапией у пациентов с раком молочной железы» (опубликован тезис), г.Алматы
3. 27.10.2023 Межвузовский Международный конгресс «Высшая школа: научные исследования» тема доклада: Применение спекл-трекинг эхокардиографии, как маркера субклинической кардиотоксичности у пациентов с онкологическими заболеваниями после химиотерапии (опубликована статья), г.Москва (онлайн)
4. 26.03.2024 Международного конгресса стран ШОС, посвященного инновациям и технологиям в развитии кардиологии и неинфекционных заболеваний в странах Шанхайской Организации Сотрудничества» Международной и научно-практической конференции «Миррахимовские чтения», конкурс молодых ученых

с темой: «Сравнительный анализ спекл-трекинг эхокардиографии и кардиоспецифических маркеров для раннего выявления кардиотоксичности у пациентов с раком молочной железы» г.Бишкек.

Приняты к докладу работы и запланированы на ближайшие до защиты диссертации выступления:

1. 11.04.2024 Международная научная конференция «Дни науки КГМА», на конкурсе молодых ученых с темой: УЗИ сердца с оценкой деформации миокарда: Спекл-трекинг эхокардиография в ранней диагностике кардиотоксичности после комбинированной химиотерапии у пациентов с раком молочной железы, г.Бишкек
2. 6.06.2024 «20-й Международный Конгресс Последних Достижений в Кардиологии и Кардиохирургии (UCCVS)» выступление с темой: Long-term longitudinal changes of left ventricular mechanical function undergoing anthracyclines and trastuzumab treatment in breast cancer patient after Chemotherapy: case report, г.Стамбул

Полнота отражения результатов докторской диссертации (PhD) в публикациях: По теме докторской диссертации (PhD) поданы в печать и приняты к публикации 2 статьи в журналы с ненулевым импакт-фактором, индексируемые в Международной системе научного рейтинга Scopus. Статьям присвоены DOI (имеются справки), по плану публикаций май-июль 2024 г.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из перечня условных обозначений, введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований с изложением материала и методов исследования, полученных результатов, обсуждения

полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Диссертация написана на русском языке с использованием специальных терминов и сокращений на русском и английском языках. В диссертации 107 страниц, 175 источников использованной литературы, 14 рисунков и графиков, 16 таблиц.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Сердечно-сосудистые события и осложнения, возникающие при терапии рака

С 1990-х годов наблюдается устойчивое снижение смертности от рака, что отражается устойчивым ростом количества пациентов с установленным диагнозом злокачественного новообразования (ЗНО) [111]. Достижения и успехи в разработке новых методов лечения привели к улучшению выживаемости больных раком, но в тоже время повысили заболеваемость и смертность вследствие побочных эффектов лечения. [54,139]. Развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) относят к наиболее частым побочным эффектам, и в настоящее время сложилось достаточное четкое понимание [172], что последние могут приводить к преждевременной инвалидизации и смерти среди выживших онкобольных [47]. ССЗ могут быть результатом кардиотоксичности (КТокс), которая включает непосредственно действие противоопухолевого лечения на функцию и строение сердца, или может быть следствием ускоренного развития ССЗ, особенно при наличии традиционных сердечно-сосудистых факторов риска [12].

Хотя в последние годы кардиоонкологии уделяется повышенное внимание, многие аспекты сердечно-сосудистых последствий лучевой или лекарственной терапии остаются до конца не выяснены [172]. Кроме того, невозможность спрогнозировать отдалённые последствия побочных эффектов противоопухолевого лечения ведёт к гипо- или к гипердиагностике ССЗ, порой приводя к неспособности предупредить нежелательные явления, а порой — к напрасному прерыванию жизненно важного лечения рака [172].

Ранее для описания спектра сердечно-сосудистой токсичности, связанной с терапией рака, (ССТ-СТР) было предложено несколько терминологий и определений, что приводило к несоответствиям в

диагностике и лечении [1,728,30]. Необходимость гармонизации этих определений часто заявлялась и признавалась, что привело к появлению недавних международных определений ССТ-СТР [96]. В нем основное внимание уделено консенсусным определениям кардиомиопатии и сердечной недостаточности (СН), миокардита, сосудистой токсичности, гипертонии, сердечных аритмий и скорректированного удлинения интервала QT (QTc). Определения других ССТ-СТР, включая пороки перикарда и клапанов сердца, сохранены такими же, как и те, которые используются для общей кардиологической популяции. Для повреждения сердца, кардиомиопатии и СН рекомендуется использовать описательный термин «сердечная дисфункция, связанная с терапией рака» (СДСТР), поскольку он охватывает широкий спектр возможных проявлений и этиологическую связь с широким спектром различных методов лечения рака, включая химиотерапию, применение таргетных препаратов, иммунную терапию и лучевую терапию.

В целом, сердечно-сосудистые осложнения противораковой терапии могут быть разделены на девять основных категорий, которые обсуждаются в Меморандуме ESC по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности [172]:

- Дисфункция миокарда и сердечная недостаточность (СН);
- Ишемическая болезнь сердца (ИБС);
- Патология клапанов (ПК);
- Нарушения ритма, особенно вызванные лекарствами, удлиняющими интервал QT;
- Артериальная гипертензия (АГ);
- Тромбоэмболические осложнения;
- Заболевание периферических сосудов и инсульт;
- Лёгочная гипертензия (ЛГ);
- Перикардальные осложнения.

Признано, что ведущим фактором увеличения сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний является увеличение продолжительности жизни людей, достигающих старческого возраста.

Также к механизмам кардиотоксичности, индуцированной химиотерапией, относят:

- воздействие на систему коагуляции;
- аритмогенный эффект (чаще - путем удлинения интервала QT);
- гипертензивное действие;
- неспецифическое воспаление миокарда и / или перикарда

1.1.1. Дисфункция миокарда и сердечная недостаточность

Дисфункция миокарда и ХСН, часто описываемые как КТокс, являются наиболее серьезными ССО противоопухолевого лечения, приводящими к росту ССЗ и смертности. Совместные усилия специалистов, участвующих в лечении онкологических больных, чрезвычайно важны в предупреждении и управлении КТокс, без ущерба лечению рака, чтобы максимально улучшить общий результат лечения пациента [148]. Момент времени, когда КТокс проявляется клинически, существенно варьирует; некоторые виды противоопухолевого лечения вызывают побочные эффекты, которые появляются достаточно рано после воздействия, — вследствие чего могут негативно повлиять на противораковую терапию, в то время как другие виды лечения вызывают сердечные поражения, приводящие к клиническим проблемам только годы спустя [172]. К тому же, некоторые противоопухолевые средства, например, антрациклины, способны вызывать прогрессирующее ремоделирование миокарда как отдалённое последствие повреждения кардиомиоцитов, что в дальнейшем приводит к развитию кардиомиопатии [172]. Другие препараты могут вызывать преходящую дисфункцию сердца без долговременных последствий [172].

В Консенсусе экспертов Американского общества эхокардиографии и Европейской ассоциации по сердечнососудистой визуализации по применению визуализации у пациентов во время и после терапии рака приводится классификация механизмов СДСТР (табл. 1.1.).

СДСТР разделяют на клиническую (К) (симптомную) и субклиническую (СК) (асимптомную) [1,96]. Клиническая/симптомная СДСТР в свою очередь подразделяется на очень тяжелую, тяжелую, промежуточную и умеренную. Субклиническая/асимптомная СДСТР делится также на тяжелую, промежуточную и умеренную. Вся симптомная СДСТР имеет клинические проявления ХСН от умеренной до требующей механической поддержки кровообращения. Асимптомная/субклиническая СДСТР определяется отрицательной динамикой показателей трансторакальной эхокардиографии (ТТЭ) с оценкой спеклов (или спекл-трекинг эхокардиографии – СТЭ) и/или биохимических маркеров ХСН и повреждения миокарда.

Таблица 1.1. Характеристики СДСТР I и II типа

	Тип I СДСТР	Тип II СДСТР
Характеристика агента	Доксорубицин	Трастузумаб

Клиническое течение и типичная реакция на антиремоделирующую терапию (β -блокаторы, ингибиторы АПФ)	Может стабилизироваться, но основной ущерб кажется постоянным и необратимым; рецидив через месяцы или годы может быть связан с последовательным сердечным стрессом	Высокая вероятность восстановления (до исходного сердечного статуса или близкого к нему) через 2–4 месяца после прерывания (обратимое)
Эффекты дозы	Кумулятивные, зависят от дозы	Не зависят от дозы
Эффект повторного введения	Высокая вероятность рецидивирующей дисфункции, которая носит прогрессирующий характер; может привести к неизлечимой сердечной недостаточности или смерти	Все больше доказательств относительной безопасности повторного введения (необходимы дополнительные данные)

Ультраструктура	Вакуоли; миофибриллярный беспорядок и выпадение; некроз (изменения разрешаются со временем)	Никаких видимых ультраструктурных аномалий (хотя и не изученных досконально)
-----------------	--	--

Прогнозирование отдалённых сердечно-сосудистых осложнений — дело непростое, потому что онкологические пациенты получают множество противоопухолевых лекарств, а порой и лучевую терапию, когда КТокс действие возможно происходит при взаимодействии различных терапевтических методов [79].

Дисфункция левого желудочка (ЛЖ) и СН являются относительно частыми и серьёзными побочными эффектами лечения рака. Дети, излечившиеся от рака, получавшие антрациклины и/или медиастинальную лучевую терапию, в последующей жизни имеют 15-кратное повышение риска развития СН в сравнении с аналогичной контрольной группой [12,112].

У пациентов более старшей возрастной группы при наличии уже существующих сердечно-сосудистых факторов риска, кратковременный риск развития СН также повышен. Например, у перенесших агрессивную неходжкинскую лимфому СН отмечалась в 17% случаев в течение 5 лет [93]. Также растёт понимание, что ингибиторы тирозинкиназы (ТКИ) увеличивают развитие дисфункции ЛЖ или СН, особенно у онкологических больных с уже имеющимися сердечнососудистыми факторами риска [69]. В табл. 1.2

приводятся сведения о возникновении дисфункции ЛЖ при воздействии различных химиотерапевтических средств.

Таблица 1.2. Частота СДСТР при воздействии химиотерапевтических агентов

Химиотерапевтическое средство [151,168,157,73,158,150,17,37,101,134,116,126]	Частота возникновения (%)
Антрациклины (дозозависимость)	
Доксорубин (Адриамицин) 400 мг/м ²	3-5
550 мг/м ²	7-26
700 мг/м ²	18-48
Идарубин (>90 мг/м ²)	5-18
Эпирубин (>900 мг/м ²)	0,9-11,4
Митоксантон (>120 мг/м ²)	2,6
Липосомальные антрациклины (>900 мг/м ²)	2
Антимикротубулярные средства	
Доцетаксел	2,3-13
Паклитаксел	<1
Моноклональные антитела	
Трастузумаб	1,7-20,1
Бевацизумаб	1,6-4
Пертузумаб	0,7-1,2
Алкилирующие средства	
Циклофосфамид	7-28

Ифосфамид <10 г/м ²	0,5
12,5-16 г/м ²	17
Антиметаболиты	
Клофарабин	27
Ингибиторы тирозинкиназы (низкомолекулярные)	
Сунитиниб	2,7-19
Пазопаниб	7-11
Сорафениб	4-8
Дазатиниб	2-4
Иматиниба мезилат	0,2-2,7
Лапатиниб	0,2-1,5
Нилотиниб	1
Ингибиторы протеазы	
Карфилзомиб	11-25
Бортезомиб	2-5
Смешанные	
Эверолимус	<1
Темсиролимус	<1

Предшествующей развитию хронической СН при проведении химиотерапии кардиотоксическими препаратами может быть период субклинического поражения миокарда ЛЖ, которая не проявляется

симптомами СН и не выявляется с помощью традиционного определения ФВ ЛЖ по методу Simpson's biplane.

Таким образом, кардиотоксичность у больных РМЖ может варьировать от субклинической дисфункции миокарда ЛЖ до необратимой СН с фатальным исходом. В связи с чем при проведении химиотерапии мониторинг структурно-функционального состояния ЛЖ у онкологических больных для выявления субклинической дисфункции миокарда ЛЖ и разработке мер по кардиопротекции является актуальным.

1.1.2. Антрациклиновая кардиотоксичность

Антрациклины показывают высокую эффективность в лечении солидных опухолей и злокачественных заболеваний системы крови, но отказ от их применения вследствие побочного действия на сердце может негативно повлиять на прогноз общей выживаемости [45,74]. С другой стороны, антрациклины способны вызвать необратимое повреждение сердца, что, в свою очередь, также негативно влияет на прогноз [53]. Известно, что доксорубин связан с возникновением застойной СН в 5% случаев при достижении его кумулятивной пожизненной дозы в 400 мг/м², а более высокие дозировки ведут к экспоненциальному повышению риска, до 48% — при 700 мг/м² [151]. Однако восприимчивость к антрациклинам у пациентов весьма различна. В то время как многие переносят стандартную дозу антрациклинов без каких-либо отдалённых осложнений, у некоторых пациентов лекарственная КТокс может возникнуть уже после первой дозы [20]

Наиболее общепринятый патофизиологический механизм антрациклиновой КТокс описывается теорией окислительного стресса, где подразумевается, что генерация реактивных форм кислорода и перекисное

окисление липидов клеточной мембраны повреждает кардиомиоциты. Исследователи считают, что существуют и другие механизмы, играющие роль в процессе [43,92,174,56,44]. Для детального обсуждения клеточного и молекулярного механизмов имеются два обзора [129,161].

КТокс антрациклинов разделяют на острую, раннюю или позднюю [172]. Острая токсичность проявляется, преимущественно, развитием суправентрикулярной аритмии, преходящей дисфункцией ЛЖ и электрокардиографическими изменениями. Она развивается у менее 1% пациентов сразу после инфузии препарата и обычно обратима. Однако острая сердечная дисфункция может также отражать повреждение миоцитов, что в конечном итоге может вылиться в раннюю или позднюю КТокс. Не существует подтвержденной тактики, определяющей обратимость дисфункция сердца или прогрессирующая; однако повышение сердечных биомаркеров может быть указывать на риск развития у пациентов отдалённой КТокс [172].

Ранние проявления КТокс возникают в течение первого года лечения, в то время как поздние — могут проявлять себя через несколько лет (в среднем через 7 лет после лечения) [144,164]. У пациентов старше 65 лет, лечившихся наиболее распространенными дозировками антрациклинов, частота антрациклиновой СН может достигать 10%. Такая классификация (ранняя и поздняя КТокс) основана на ретроспективных исследованиях, в которых снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ выявлялось как после развития СН, так и случайно при обследовании детей, больных раком. Недавнее исследование Cardinale и соавт. [22], включавшее 2625 пациентов (средний период наблюдения 5,2 лет), обнаружило развитие КТокс в 9% случаев после лечения антрациклинами, где 98% случаев возникли в течение первого года и были бессимптомны. Антрациклиновая КТокс чаще всего характеризуется именно постоянно прогрессирующим снижением ФВ ЛЖ. У многих больных

симптомы появляются лишь годы спустя, часто при воздействии других пусковых факторов, которые могут указывать, что антрациклины негативно влияют на компенсаторные механизмы [46]. Кроме того, если антрациклиновая дисфункция сердца выявляется рано и начинается лечение препаратами против СН, функциональное восстановление таких больных часто проходит с хорошими результатами. Напротив, если пациенты выявляются с опозданием после начала дисфункции, такую СН обычно лечить сложно [23]. Факторы риска антрациклиновой КТокс (табл. 1.3) включают суммарную дозу, полученную за все время, схему введения и любые факторы, повышающие восприимчивость сердца, включая уже имеющиеся болезни сердца, АГ, одновременное использование других химиотерапевтических средств или медиастинальной лучевой терапии, пожилой возраст (>65 лет) [13]. Развивающееся сердце также особенно уязвимо, и дети, получающие антрациклины, подвержены чрезвычайно высокому риску развития антрациклиновой КТокс [32]. У пациентов с одним или множественными факторами риска развития антрациклиновой КТокс, кривая зависимости “накопленная доза/КТокс” сдвигается влево, и такие пациенты должны наблюдаться особенно внимательно, или для них должна быть выбрана альтернативная схема химиотерапии.

Таблица 1.3. Факторы риска антрациклиновой КТокс

Факторы риска антрациклиновой КТокс [22,23,32,46,144,164,].
<ul style="list-style-type: none"> • Накопленная доза • Женский пол • Возраст <ul style="list-style-type: none"> — Старше 65 лет — Младше 18 лет • Почечная недостаточность • Одновременная или предшествующая лучевая терапия,

затрагивающая сердце

- **Одновременная химиотерапия**

- Алкилирующие или антимикротубулярные средства

- Иммуно- или таргетная терапия

- **Хронические заболевания (имевшиеся ранее)**

- Болезни сердца, связанные с напряжением стенки (миокарда)

- АГ

- Генетические факторы

1.1.3. Кардиотоксичность при иммунотерапии и таргетной терапии

Относительно недавно иммунотерапия и таргетная терапия привели к существенному улучшению эффективности противоопухолевых средств. Ингибирование сигналов рецепторов человеческого эпидермального фактора роста 2 (HER2) либо антителами (трастузумаб, пертузумаб, трастузумаб-эмтазин (T-DM1)), либо ТКІ (лапатиниб) улучшило результаты лечения больных HER2-положительным раком молочной железы, когда они применялись в сочетании с химиотерапией [100]. Изначально КТокс была высокой, когда трастузумаб назначался одновременно с антрациклинами при метастатическом раке молочной железы [140]. Назначение трастузумаба после антрациклинов или использование схемы химиотерапии без антрациклинов существенно снизило частоту клинических эпизодов СН.

Основываясь на результатах нескольких крупномасштабных исследований адъювантной терапии рака молочной железы, в которых проспективно оценивали побочные кардиальные эффекты, было выяснено, что частота возникновения дисфункции сердца составила 7-34% с развитием СН класса III-IV по NYHA у 0-4% пациентов. Относительные риск развития дисфункции сердца и СН составил 5,1 и 1,8, соответственно [100]. Когда трастузумаб применялся одновременно с антиметаболитами и

алкилирующими агентами у больных раком желудка, частота дисфункции сердца и СН составила 5% и <1%, соответственно [135]. Эти данные указывают, что одновременное или предшествующее использование антрациклинов существенно повышает КТокс трастузумаба. Однако в упомянутых исследованиях пациенты были относительно молоды (средний возраст 50 лет) и имели нормальную или близкую к нормальной функцию сердца (обычно ФВ ЛЖ $\geq 50\%$) без значительной предшествующей кардиальной патологии.

Риск КТокс трастузумаба у больных с болезнями сердца, существующими до его назначения, неизвестен. Это также может объяснить, почему некоторые авторы обнаруживали высокую частоту побочных кардиальных эффектов в регистровых исследованиях. В ретроспективном наблюдательном исследовании, базирующемся на международной классификации болезней (МКБ), без доступа к данным о ФВ ЛЖ, суммарная частота возникновения дисфункции сердца или СН у пациентов, лечившихся антрациклинами или трастузумабом, через год и через 5 лет была 6,2% и 20,1%, соответственно [18]. Подобное повышение КТокс в динамике не наблюдалось в исследованиях трастузумаба в качестве адъювантной терапии рака груди; в действительности, был выявлен низкий риск дебютного проявления КТокс после завершения терапии трастузумабом [5,39,61,124].

Данные длительного наблюдения (до 10 лет) за пациентами, лечившимися трастузумабом, являются обнадеживающими из-за отсутствия позднего возникновения СН у больных с низким исходным сердечно-сосудистым риском [5,39,61,124]. В отличие от антрациклинов, КТокс трастузумаба обычно манифестирует во время лечения. Это привело к появлению различных протоколов наблюдения за развитием КТокс, которые отличны между странами и центрами. В целом считается, что КТокс трастузумаба не соотносится с накопленной дозой, хотя сообщалось об

удвоении частоты возникновения дисфункции ЛЖ, когда пациенты лечились 24 месяца, а не 12 месяцев, как обычно [39]. Трастузумаб-индуцированная дисфункция ЛЖ и СН обычно обратимы при прекращении лечения и/или в сочетании с лечением СН [149].

Механизм СДСТР блокаторов рецепторов HER2 включает структурные и функциональные изменения сократительных белков и митохондрий, но они редко приводят к гибели клетки, что объясняет возможную обратимость поражения [35,49]. Факторы риска КТокс вследствие применения HER2-блокаторов включают предшествующий прием антрациклинов, короткий интервал (3 недели вместо 3 месяцев) между лечением антрациклинами и курсом блокаторов HER2, уже имеющуюся АГ, низкую ФВ ЛЖ и пожилой возраст [38] (табл.1.4). Одним из наиболее существенных клинических осложнений трастузумаб-индуцированной КТокс является прерывание лечения, что связано с повышенным риском рецидива рака [170]. Среди больных HER2-положительным раком молочной железы, получающих адъювантно трастузумаб, СДСТР была наиболее частой причиной прерывания терапии у 13,5% пациентов (30% из-за развития СН и 70% бессимптомного снижения ФВ ЛЖ). В большинстве регистрационных исследований рака молочной железы лечение было прекращено, когда у больных развивалась ХСН или (у бессимптомных пациентов) при снижении ФВ ЛЖ ниже 45% [149].

Таблица 1.4 Факторы, связанные с риском СДСТР после лечения анти-HER2 средствами и иVEGF [58,166,59]

Препарат	Факторы риска СДСТР
Анти-HER2 вещества	
• Антитела — Трастузумаб	• Предшествующее или одновременное лечение антрациклинами (<i>короткий интервал между</i>

<ul style="list-style-type: none"> — Пертузумаб — Т-DM1 • TKI — Лапатиниб 	<p><i>антрациклинами и анти-HER2 терапией)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Возраст (старше 65 лет) • Высокий индекс массы тела больше 30 кг/м² • Предшествующая дисфункция ЛЖ • АГ • Предшествующая лучевая терапия
иVEGF	
<ul style="list-style-type: none"> • Антитела — Бевацизумаб — Рамуцирумаб 	<ul style="list-style-type: none"> • Предшествующая СН, выраженная ИБС или АБС (например, митральная регургитация), хроническая ишемическая кардиомиопатия • Предшествующее применение антрациклинов
<ul style="list-style-type: none"> • TKI — Сунитиниб — Пазопаниб — Акситиниб — Нератиниб — Афатиниб — Сорафениб — Дазатиниб 	<ul style="list-style-type: none"> • АГ • Уже имевшиеся (хронические) болезни сердца

Не существует рандомизированных исследований, доказывающих, что лекарства для лечения ХСН улучшают сердечную функцию у больных с трастузумаб-индуцированной дисфункцией сердца. Однако аналогично опыту пациентов с антрациклиновой КТокс, трастузумаб-индуцированная СДСТР обычно улучшается течение на фоне лечения ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) [22,23].

КТокс риск других таргетных антиHER2 средств (лапатиниб, пертузумаб и Т-DM1) оказался сходен с трастузумабом. В большом исследовании у пациентов с раком молочной железы, сравнивающим

эффективность монотерапии адьювантным трастузумабом с комбинацией трастузумаба и адьювантного лапатиниба у >8000 женщин со средним периодом наблюдения в 4,5 года оказалось, что частота возникновения СДСТР варьировала от 2 до 5% и от 2 до 3% среди женщин, перенесших СН [117]. В данном исследовании, когда функция сердца оценивалась проспективно и сравнивалась с изначальной, применялись современные схемы адьювантной или неоадьювантной химиотерапии, включая антрациклины у более чем 70% пациентов. КТокс риск Т-DM1 и пертузумаба также оказался сходен с трастузумабом, хотя проспективные данные крупных адьювантных испытаний пока недоступны [80,90].

1.1.4. Кардиотоксичность при применении других общепринятых химиотерапевтических средств

Другие стандартные средства химиотерапии, которые способны вызывать дисфункцию миокарда и СН — это циклофосфамид, цисплатин, ифосфамид и таксаны (паклитаксел и доцетаксел). Циклофосфамидная КТокс относительно редка и в первую очередь наблюдается у пациентов, получающих большие дозы (>140 мг/кг) перед пересадкой костного мозга [19]. СН обычно возникает в течение нескольких дней после назначения лекарства, и факторы риска включают общую болюсную дозу, пожилой возраст, комбинированную терапию с другими противоопухолевыми средствами и медиастинальным облучением [63]. Некоторые алкилирующие агенты, схожие с циклофосфамидом, такие как цисплатин и ифосфамид, изредка вызывают СН вследствие нескольких патологических эффектов, включая ишемию миокарда. Дополнительно, химиотерапия препаратами платины требует назначения больших внутривенных объемов во избежание платиновой токсичности. Именно эта объёмная перегрузка при уже существующих поражениях миокарда (нежели прямая токсичность) часто

приводит к дебютному или повторному эпизоду СН. Доцетаксел, лекарство, часто применяемое при раке молочной железы, в комбинации с другими антрациклинами, циклофосфамидом или трастузумабом, как оказалось, также повышает вероятность СН; однако вклад отдельно взятых препаратов в схемах, включающих несколько лекарственных средств, зачастую оценить сложно [97]. Некоторые доклады предполагали, что таксаны могут быть безопасней для пациентов с уже имеющейся дисфункцией ЛЖ, которым следует избегать антрациклинов [62], но абсолютные риски КТокс таксанов неизвестны. Однако идут серьёзные споры относительно больных раком молочной железы, для которых истинное преимущество применения антрациклинов взамен таксанов не столь очевидно, как в случае лечения лимфомы или саркомы. Оценка риск/выгода должна включать как факторы риска отдельно взятых пациентов, так и потенциальную эффективность, основанную на характеристиках опухоли.

1.2. Диагностическая тактика для выявления кардиотоксичности

1.2.1. Скрининг и стратификация групп риска

Первый этап выявления пациентов с повышенным риском КТокс состоит из тщательной исходной оценки сердечно-сосудистых факторов риска (табл. 1.5). В немногочисленных исследованиях были предложены шкалы для оценки риска у различных групп онкологических больных [32,52]. Однако ни одна из этих шкал не была проверена проспективно, и клиническое суждение является определяющим при оценке риска на индивидуальном уровне.

Таблица 1.5. Исходные факторы риска развития СДСТР

<i>Существующие болезни миокарда</i>	<i>Демографические и другие кардиоваскулярные факторы риска</i>
--------------------------------------	---

<ul style="list-style-type: none"> • СН (и с сохранённой, и со сниженной ФВ) • Бессимптомная дисфункция ЛЖ (ФВ <50% или высокий уровень НУП) • Доказанная ИБС (перенесённые инфаркты, стенокардия, аортокоронарное шунтирование или чрескожная коронарная ангиопластика, ишемия миокарда) • Умеренная или тяжёлая ПК с гипертрофией ЛЖ или поражением ЛЖ • АГ с гипертрофией ЛЖ • Гипертрофическая кардиомиопатия • Дилатационная кардиомиопатия • Рестриктивная кардиомиопатия • Саркоидоз сердца с поражением миокарда • Выраженные нарушения ритма (например, фибрилляция предсердий, желудочковые тахиаритмии) 	<ul style="list-style-type: none"> • Возраст (<18 лет; >50 лет для трастузумаба; >65 лет для антрациклинов) • Семейный анамнез раннего ССЗ (<50 лет) • АГ • Сахарный диабет • Гиперхолестеринемия
<p><i>Предшествующее кардиотоксичное противоопухолевое лечение</i></p>	<p><i>Факторы риска, связанные с образом жизни</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> • Предшествующий прием антрациклинов • Предшествующая лучевая терапия грудной клетки или средостения 	<ul style="list-style-type: none"> • Курение • Потребление алкоголя в больших количествах • Ожирение • Сидячий образ жизни

Оценка риска должна включать анамнез заболевания, физикальное исследование и исходные показатели сердечной функции. Сердечные биомаркеры (натрийуретические пептиды (НУП) или тропонины) могут

рассматриваться в качестве дополнения, отдавая предпочтение тому же анализу, который применяется во время последующих измерений, чтобы увеличить сравнимость.

Крайне важно выявить субклинические поражения сердца, которые могут повлиять на клинические решения относительно выбора химиотерапии, назначения кардиопротекторов или увеличения кратности контрольных визитов (например, бессимптомная дисфункция ЛЖ) [172]. Наконец, исходная оценка сердечно-сосудистых рисков способствует правильной интерпретации последующих результатов/изменений во время регулярного мониторинга [172].

Тактика скрининга и выявления КТокс осложнений включает методы диагностической визуализации (эхокардиография, радионуклидная диагностика, магнитно-резонансная томография сердца (МРТ)) и биомаркеры (тропонин, НУП) (табл. 1.6). Выбор методики зависит от местной компетентности и доступности. При выборе следует учитывать несколько важных принципов:

- Для продолжающегося скрининга на всём протяжении лечения следует использовать одинаковые методики и/или биомаркеры. Не рекомендуется смена методик или биомаркеров.
- Предпочтительны методики и тесты с наилучшей воспроизводимостью.
- Предпочтительны визуализирующие методики, которые позволяют получать дополнительную клиническую информацию (например, функция правого желудочка (ПЖ), давление в легочной артерии, функция клапанов, состояние перикарда).
- Если возможно, предпочтительна высококачественная визуализация без использования радиации.

Таблица 1.6. Предлагаемые способы диагностики СДСТР

Методика	Доступные диагностические критерии СДСТР	Преимущества	Основные ограничения
<p>ЭхоКГ: — 3D ФВ ЛЖ — 2D ФВ ЛЖ по Симпсону — GLS</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ФВ ЛЖ: снижение >10% от нижней границы нормы предполагает кардиотоксичность. • GLS: относительное процентное уменьшение >15% от исходного может предполагать риск КТокс. 	<ul style="list-style-type: none"> • Широкая доступность. • Отсутствие радиации. • Оценка гемодинамики и других сердечных показателей. 	<ul style="list-style-type: none"> • Вариабельность результатов у разных исследователей. • Качество изображения. • GLS: вариабельность у разных поставщиков, технические требования.
<p>Радионуклидная диагностика (многопортальная радионуклидная ангиография)</p>	<p>Снижение >10% ФВ ЛЖ, если она была исходно <50% указывает на КТокс.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Воспроизводимость. 	<ul style="list-style-type: none"> • Суммарное облучение. • Ограниченная структурная и функциональная информация по другим сердечным показателям.
<p>МРТ</p>	<p>Обычно применяется, если другие методики не информативны или чтобы подтвердить наличие дисфункции ЛЖ, если ФВ ЛЖ на границе нормы.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Точность, воспроизводимость. • Выявление диффузного миокардиального фиброза с помощью T1/T2 	<ul style="list-style-type: none"> • Ограниченная доступность. • Адаптация пациента (клаустрофобия, задержка дыхания, длительное время захвата).

		картирования и оценки внеклеточной объемной доли.	
<p>Сердечные биомаркеры:</p> <ul style="list-style-type: none"> — Тропонин I — Высокочувствительный тропонин I — НУП — NT-proBNP 	<ul style="list-style-type: none"> • Подъем указывает на пациентов, получающих антрациклины, для которых может быть благоприятно назначение иАПФ. • Значение рутинного измерения НУП и NT-proBNP у пациентов группы высокого риска нуждается в дальнейшем изучении. 	<ul style="list-style-type: none"> • Точность, воспроизводимость. • Широкая доступность. • Высокая чувствительность. 	<ul style="list-style-type: none"> • Недостаточно доказательств, чтобы установить значимость небольших увеличений. • Разные значения в разных наборах. • Не до конца установлена роль для планового наблюдения.

Точные сроки и периодичность выполнения визуализирующих методов и анализов будут зависеть от специфического противоопухолевого лечения, общей накопленной дозы КТокс химиотерапии, схемы и длительности введения и исходного сердечно-сосудистого риска у пациента.

1.2.2. Скрининг и стратегия раннего выявления

Все пациенты, получающие КТокс химиотерапию, должны проходить кардиологическое обследование, включая оценку функции ЛЖ, в процессе наблюдения после окончания лечения. В недавнем исследовании сообщалось о развитии СДСТР у 9% пациентов после антрациклиновой химиотерапии в неселективной группе из 2 625 пациентов, выявляемой в 98% случаев в течение 12 месяцев после последнего цикла химиотерапии [23]. Для определения целесообразности отмены терапии, необходимо проспективное наблюдение за теми пациентами, у кого развились признаки КТокс в процессе лечения, и была начата кардиопротективная терапия. Самые последние данные показывают, что взрослым пациентам, подвергшимся воздействию высокой накопленной дозы антрациклинов и/или лучевой терапии грудной клетки, необходимо пожизненное наблюдение. Именно так сегодня рекомендуется поступать с пациентами, пережившими рак в детском возрасте [94,9]. Кроме того, в настоящее время разрабатываются рекомендации по наблюдению за пациентами, перенесшими рак во взрослом возрасте [13]. Исходная ЭхоКГ-оценка функции ЛЖ рекомендована до начала потенциально КТокс противоопухолевой терапии для всех пациентов независимо от анамнеза, чтобы подтвердить исходный риск. Для пациентов группы низкого риска (нормальная исходная ЭхоКГ, отсутствие клинических факторов риска) следует проводить ЭхоКГ через каждые 4 цикла лечения HER2-блокаторами или после 200 мг/м² доксорубицина (или эквивалента) при лечении антрациклинами. Более частое наблюдение может

рассматриваться для пациентов с исходной измененной ЭхоКГ (например, сниженная ФВ ЛЖ или на нижней границе нормы, структурное заболевание сердца), а также с высоким исходным клиническим риском (например, предшествующая терапия антрациклинами, инфаркт миокарда в анамнезе, лечение по поводу СН). Пациенты, завершившие химиотерапию высокими дозами антрациклинов (≥ 300 мг/м² доксорубицина или эквивалента), или пациенты, у которых развилась КТокс (например, поражение ЛЖ), требующая кардиопротективной терапии, должны повторять ЭхоКГ через 1 год и через 5 лет после завершения лечения рака.

Оптимальная методика, длительность и частота наблюдений у взрослых, подвергшихся КТокс химиотерапии, но не имевших симптомов СДСТР на всём протяжении первоначального лечения, остаются неясными и чаще основаны на согласованном мнении экспертов, нежели на данных исследований [84]. Ретроспективные обсервационные данные у пожилых больных раком молочной железы, лечившихся адьювантными антрациклинами, показывают, что риск развития застойной ХСН продолжает повышаться в течении более 10 лет последующего наблюдения [118]. Однако подобного повышения риска развития застойной ХСН не отмечено при долговременном наблюдении за пациентами, получавшими адьювантные антрациклины после трастузумаба [39,124]. Скорее всего, причина этого кроется в том, что последние (пациенты) были существенно моложе, а поэтому их риск развития СДСТР — ниже. Основываясь на этих наблюдениях, оправданно проведение регулярного и долговременного наблюдения за пожилыми пациентами и за пациентами с факторами риска развития СДСТР, которые получали антрациклины.

1.2.3. Способы диагностики миокардиальной токсичности

Электрокардиография (ЭКГ)

ЭКГ рекомендуется регистрировать у всех пациентов и до, и во время лечения. Она позволяет выявлять любые ЭКГ-признаки кардиальной токсичности, включая тахикардию в покое, изменения ST-T, нарушения проводимости, удлинение интервала QT или нарушения ритма сердца. Однако эти изменения являются неспецифичными и могут быть связаны и с другими факторами. Следует отметить, эти изменения ЭКГ могут быть преходящими и не связаны с развитием хронической кардиомиопатии.

Показано, что из всех химиопрепаратов чаще наблюдается удлинение интервала QT при лечении триоксидом мышьяка, который применяется для лечения некоторых лейкозов и миелом. Удлинение интервала QT может быть вызвано не только противоопухолевыми препаратами, а также электролитными нарушениями, приемом противорвотных лекарственных средств, антибиотиков и др.

Эхокардиография (ЭхоКГ)

ЭхоКГ — методика выбора для выявления дисфункции миокарда до, в процессе и после лечения рака (табл. 1.6) [119,84]. При отсутствии трехмерной (3D) ЭхоКГ, наилучшей для измерения ФВ ЛЖ, если эндокард определяется четко, для измерения объема ЛЖ и ФВ у таких пациентов рекомендуется двухмерный (2D) биплановый метод Симпсона. СДСТР, определяется как снижение ФВ ЛЖ на >10%, до значения ниже минимальной границы нормы [119,86]. Это снижение должно быть подтверждено при проведении повторной визуализации сердца через 2-3 недели после исходного диагностического обследования, показавшего начальное снижение ФВ ЛЖ. Снижение ФВ ЛЖ можно дополнительно классифицировать как симптоматическое, бессимптомное или в отношении обратимости поражения [119]. Хотя точный интервал между исследованиями не установлен, ЭхоКГ следует повторять в ходе наблюдения, чтобы подтвердить восстановление, или чтобы выявить обратимую дисфункцию ЛЖ. ЭхоКГ также способна

выявить другие осложнения лечения рака, включая вовлечение клапанов сердца или перикарда, а также признаки ЛГ [71,76].

Главное ограничение 2D-ЭхоКГ — относительно средняя воспроизводимость, которую можно улучшить с помощью 3D-ЭхоКГ. Последняя характеризуется наилучшей воспроизводимостью [153], но продолжает зависеть от качества изображения, доступности и опыта оператора. Для серийной оценки у больных раком измерения ФВ ЛЖ идеально выполнять одним и тем же специалистом на том же оборудовании, чтобы свести разброс к минимуму [119].

Другие полезные ЭхоКГ-методики включают контрастную ЭхоКГ, которая показана пациентам с субоптимальным качеством ЭхоКГ — для улучшения контрастирования границ эндокарда ЛЖ. Стресс-ЭхоКГ может быть полезна для пациентов с промежуточной или высокой клинической предсказательной ценностью ИБС, но данные о прогнозе ХСН у больных раком отсутствуют.

Доплеровская визуализация миокарда и оценка деформации или спекл-трекинг эхокардиография (СТЭ) – многообещающий метод, который при возможности должен использоваться.

Технология СТЭ в двумерном режиме применяется для оценки параметров деформации ЛЖ. Под деформацией понимают изменение длины мышечного волокна в течение сердечного цикла, измеряемое в процентах (%). Метод основан на анализе движения черных или белых пятен (speckle) на стандартном эхокардиографическом изображении в двумерном режиме (В- режим) в течение сердечного цикла с помощью специального программного обеспечения. Положение каждого пятна определяется и прослеживается на последовательных кадрах. Качество визуализации обеспечивается высокой частотой смены кадров (50-100 кадр/сек). Путем покадрового отслеживания определяется расстояние, на которое

перемещается пятно от кадра к кадру и, учитывая частоту смены кадров – скорость движения пятна. Сегменты с плохим качеством изображения исключаются из анализа программным обеспечением. В программном обеспечении заложено построение кривых деформации для каждого сегмента миокарда. Таким образом, по движению пятнистых структур получают данные о деформации всех участков миокарда, оцениваются продольная, радиальная и циркулярная деформации миокарда.

Несколько недавних исследований подтвердили значимость оценки глобальной продольной деформации для раннего выявления дисфункции ЛЖ на фоне противоопухолевой терапии [9]. Сообщалось, что глобальная продольная деформация миокарда (GLS) точно прогнозирует последующее снижение ФВ ЛЖ [128,109]. Относительное процентное снижение $GLS >15\%$ от исходной считается патологическим и является маркером ранней субклинической дисфункции ЛЖ. Пока не будет достигнута полная стандартизация показателей продольной деформации между различными производителями, рекомендуется использовать одно и то же оборудование для долговременного наблюдения за онкологическими больными, чтобы облегчить интерпретацию результатов.

Ограничением метода является невозможность его проведения у больных с нарушениями ритма сердца. Важно отметить, что для правильного и оптимального определения границ эндокарда необходима хорошая визуализация и высокое качество двумерных изображений.

На сегодняшний день, из всех показателей деформации ЛЖ наиболее изученным является показатель продольной глобальной деформации (GLS), который оценивается из трех верхушечных позиций и представляет топографию 17 анализируемых сегментов ЛЖ в виде так называемого “бычьего глаза”. До настоящего времени не существует общепринятых нормативов для этого показателя, который зависит от возраста, пола

больных, используемого эхокардиографического прибора. Вместе с тем, рядом исследователей в ходе выполненных работ у здоровых лиц были установлены средние значения для показателя GLS, которые составляют $\leq 20,0$.

Ряд авторов полагают, что показатель GLS до химиотерапии и после лечения противоопухолевыми препаратами даст возможность выявлять раннюю кардиотоксичность до выраженного снижения ФВ ЛЖ и развития симптомов. В исследовании Stoodley с соавт. проведена сравнительная оценка ФВ ЛЖ и показателя глобальной продольной деформации ЛЖ у женщин с РМЖ до химиотерапии и через неделю после ее окончания. Было показано статически значимое снижение показателя GLS, в то время как ФВ ЛЖ достоверно не менялась. Похожие результаты были получены в исследовании A. Boyd и соавт., в котором также было показано статистически значимое снижение показателя GLS при проведении химиотерапии, при этом ФВ ЛЖ снижалась, но оставалась в пределах нормальных значений.

Вместе с тем, ограниченное число исследований по вопросу значимости снижения показателя GLS при химиотерапии не дает основания к тому, что лечение рака должно быть остановлено, прервано или уменьшено в дозе, основываясь только на снижении этого показателя.

Метод СТЭ в трехмерном режиме, в отличие от двумерного режима, позволяет провести одновременную оценку всех параметров деформации ЛЖ (глобальная продольная, циркулярная и радиальная), что значительно упрощает процедуру оценки деформации *in vivo*. С помощью данной технологии также определяется новый параметр деформации – Global Area Strain (GAS) . Предполагается, что трехмерный режим СТЭ позволит провести более полный анализ состояния функции ЛЖ у больных РМЖ при проведении химиотерапии. В литературе имеются единичные данные по

применению метода СТЭ в трехмерном режиме у больных РМЖ. В исследовании *Ciro Santoro* с соавт. проведено изучение деформационных свойств миокарда ЛЖ по данным двумерного и трехмерного режимов СТЭ у 100 женщин с РМЖ, получающих антрациклинсодержащую химиотерапию. Авторы отметили снижение всех параметров деформации по данным двумерного и трехмерного режимов, но наиболее значимым было снижение показателей GLS и GAS по данным трехмерного режима. Таким образом, было показано преимущество метода СТЭ в трехмерном режиме в выявлении субклинической кардиотоксичности по сравнению с двумерным режимом.

Если доступны, эти современные ЭхоКГ-методики являются предпочтительными для принятия клинических решений, при том, что они выполняются специалистами с соответствующей квалификацией [163]. Исследование диастолической дисфункции широко распространено у онкобольных как до, так и во время лечения; однако нет никаких данных, что эти проявления могут служить основой для прекращения терапии.

Радиоизотопная визуализация сердца

Оценка функции ЛЖ с помощью радионуклидной ангиографии в течение многих лет использовалась для диагностики СДСТР, вызванной химиотерапией, с хорошей точностью, воспроизводимостью [64] и небольшими техническими ограничениями. Однако все “плюсы” омрачаются воздействием радиации и ограниченностью получаемой дополнительной информации о структуре сердца и его гемодинамике (табл. 1.6). Поскольку ЭхоКГ и радионуклидная ангиография имеют различные контрольные значения (используемые для оценки функции ЛЖ), для исходного и последующего обследований следует использовать одну и ту же методику [14,130].

Магнитно-резонансная томография

Магнитно-резонансная томография (МРТ) важна для оценки структуры и функции сердца. Методика полезна для выявления причин дисфункции ЛЖ, для понимания причины дисфункции ЛЖ и ПЖ в сложных случаях (например, пограничные или противоречивые результаты других методов визуализации) [13,156]. Она также служит для оценки перикарда, особенно у больных с облучением грудной клетки. Отсроченное контрастирование гадолинием может быть полезно для выявления рубцевания или фиброза, которые могут иметь прогностическое значение применительно к нарушениям функций ЛЖ [115,67].

Метод позволяет оценить объемы полостей сердца, сократительную функцию миокарда, толщину стенок и др., в связи с чем данный метод является перспективным в оценке субклинической кардиотоксичности. Имеются единичные исследования, в которых показано, что при химиотерапии в кардиомиоцитах развиваются признаки воспаления, которые, как предполагают авторы, являются признаками субклинической кардиотоксичности. По данным рекомендаций, участки рубцевания и фиброза миокарда, полученные с помощью накопления гадолиния в позднюю фазу, возможно, также имеют прогностическое значение в развитии кардиотоксичности .

Помимо токсического воздействия на сердце, химиотерапия может поражать сосудистую стенку артерий. По данным Paaladinesh Thavendiranathan изменение жесткости стенки артерий является одной из ранних проявлений вазотоксического эффекта химиотерапии, что играет роль в прогрессировании АГ или ее развития на фоне лечения.

На сегодняшний день вопрос роли МРТ в диагностике кардиотоксичности противоопухолевого лечения является малоизученным и требует дальнейших исследований. Кроме того, МРТ является превосходным тестом для комплексной оценки тканей сердца и инфильтративных

состояний. Использование уникальных возможностей МРТ для характеристики тканей (например, воспаление и отёк) будет зависеть от принятия T1 и T2 картирования и подсчета доли внеклеточного объема (табл. 1.6). Диффузный антрациклиновый фиброз нельзя оценить обычными методами позднего контрастирования гадолинием [156].

Сердечные биомаркеры

Использование сердечных биомаркеров может рассматриваться в процессе КТокс химиотерапии для выявления раннего поражения сердца (табл. 1.6). Однако в доступных публикациях не определены сроки лабораторного обследования после химиотерапии; верхняя граница нормы для конкретного теста; возможность использования различных лабораторных наборов, а также дальнейшая тактика при выявлении аномальных результатов [28]. В настоящее время нет четких доказательств для продолжения или прекращения химиотерапии или таргетной терапии, ориентируясь на патологические значения сердечных биомаркеров, особенно при применении высокочувствительных наборов. Однако патологические значения биомаркеров указывают на повышенный риск КТокс. Одноцентровые исследования у пациентов, получающих комбинированную химиотерапию в высоких дозах, показывают, что повышение уровня сердечного тропонина I может быть признаком развития сердечной дисфункции с неблагоприятным прогнозом, особенно при продолжающемся росте уровня тропонина, а также указывать на целесообразность лечения препаратами из группы иАПФ [27,26,24]. У пациентов, получающих трастузумаб, особенно если ему предшествовали антрациклины, повышение уровня тропонина I может указывать на развитие сердечной дисфункции и её необратимость, несмотря на лечение СН [25]. Новый подъем уровня сывороточного тропонина I, выявленный с помощью высокочувствительного набора тропонина I, у пациентов, получающих антрациклины и/или

трастузумаб, является прогностическим признаком последующей дисфункции ЛЖ [82].

У больных раком молочной железы небольшое исследование продемонстрировало, что комбинация высокочувствительного тропонина I и GLS обладает наибольшей чувствительностью (93%) и прогностической ценностью отрицательного результата (91%), в плане прогноза развития КТокс в будущем [128]. Роль сердечных биомаркеров для определения КТокс, вызванной таргетной молекулярной терапией, включая трастузумаб, неясна. Вместе с тем возможности использования тропонина для прогнозирования развития дисфункции ЛЖ при применении другой иммунной и таргетной противоопухолевой терапии остаются ограниченными. Использование НУП для выявления СН является общепризнанным, и даже низкие значения способны выявить пациентов из группы высокого риска и послужить основой для выбора лечения [88]. При проведении химиотерапии может быть полезна оценка НУП и NT-proBNP, но не установлена их роль в стандартном наблюдении для выявления пациентов группы высокого риска [152]. Необходимо дальнейшее изучение, чтобы определить оптимальные сроки измерения уровня биомаркеров для разных видов химиотерапии и определить верхние границы значений для каждого лабораторного набора, чтобы лучше ориентировать клиницистов.

Тактика наблюдения и лечения. Сроки наблюдения за развитием КТокс с помощью ЭхоКГ и биомаркеров должны быть персональными для каждого пациента в зависимости от исходного сердечно-сосудистого риска и конкретной назначенной схемы лечения. Самый важный элемент – стратификация риска, чтобы определить частоту проведения анализов и быть уверенным, что не пропустили ранние признаки токсичности у пациентов группы высокого риска [121]. Это положение основано на мнении экспертов,

т.к. пока недостаточно доказательств для выбора оптимальной тактики наблюдения для улучшения клинических исходов.

Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить оптимальные сроки измерения уровня биомаркеров для разных методов лечения рака и подтвердить верхние границы значений для каждого анализа, чтобы лучше ориентировать клиницистов назначать кардиопротективную терапию для соответствующих онкобольных. Пациентам, у которых развилась бессимптомная дисфункция ЛЖ или СН в ходе лечения рака, наиболее показано назначение иАПФ или блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА) и бета-блокаторов (ББ), также, как в целом пациентам с СН [34]. Конкретнее, прогноз у пациентов с антрациклиновой КТокс улучшается, если начинать терапию иАПФ и/или ББ вскоре после выявления дисфункции сердца, а комбинированная терапия может быть еще более эффективной по сравнению с одиночной [22,23].

1.3. Будущие перспективы и направления исследований

Кардиоонкология — целое направление с неудовлетворенными потребностями и область знаний, которых пока недостаточно, чтобы создавать рекомендованные стандарты [91]. Барьеры, отделяющие онкологию и кардиологию, быстро размываются с обеих сторон, потому что обычного подхода для лечения больных раком уже недостаточно. Растёт количество долгожителей, а приоритетным становится внимание на сердечно-сосудистом здоровье. Тесное сотрудничество онкологов и кардиологов уже происходит в нескольких центрах, где создается команда кардиоонкологов. Некоторые центры, называемые кардиоонкологическими, разработали хорошо продуманную службу, которая включает несколько профессионалов здравоохранения (медсестра, врачи, кардиологи,

специалисты лучевой диагностики, онкологи и т.д.), опытных именно в этом направлении.

У кардиологов особые трудности и ответственность в таком зарождающемся междисциплинарном союзе. Они заключаются в тщательном начальном обследовании до начала потенциально КТокс химиотерапии и в оптимальном контроле сопутствующих сердечно-сосудистых факторов риска, за которыми следует непрерывный мониторинг сердечной безопасности с учетом ранних симптомов сердечно-сосудистой токсичности — для своевременного принятия превентивных и терапевтических мер [113,142]. Все эти согласованные действия крайне важны для снижения и бремени возможных ССО, и количества пациентов, отстраненных от специфического противоопухолевого лечения вследствие возникших ССЗ [103,98]. Онкологи и гематологи сталкиваются с неопределенностью — отстранять ли пациента от лечения из-за сопутствующих ССЗ, хотя противоопухолевая терапия может спасти жизнь, или назначить лечение и ждать симптомов поражения сердца [95]? Последняя стратегия требует надежных и чувствительных методов раннего выявления кардиальной токсичности, которые еще стоит верифицировать, и эффективных методов уменьшения потенциального поражения сердца [119].

Действительно, существует настоятельная необходимость в более проверенных данных, чтобы наилучшим образом вести и поддерживать пациентов с риском ССО и обострения болезни сердца в ходе курса противоопухолевой терапии. Один из наиболее важных нерешенных вопросов — выбор между стратегиями первичной или вторичной профилактики [79]. Остаётся неясным, относится ли первичная профилактика только к пациентам с высоким сердечно-сосудистым риском, или при использовании терапии с высоким КТокс потенциалом. Данные по распространенности и тяжести клинически значимой СДСТР в основном

специфичны и для многих клинических ситуаций недостаточны. Например, молодая больная раком молочной железы без сердечно-сосудистых факторов риска вряд ли получит преимущества от первичной профилактики на фоне большинства видов противоопухолевого лечения, в то время как пожилая пациентка с лимфомой скорее получит ощутимую пользу от кардиопротекции в ходе антрациклиновой терапии. Поэтому остаётся неясным, является ли стратегия первичной протекции обоснованной и экономически эффективной в группах низкого риска. Имеющиеся доказательства в поддержку кардиоваскулярных протективных стратегий в кардиоонкологии только наводят на размышления и требуют дальнейших подтверждений [33,46,108,132]. Вместе с обнадеживающей тенденцией неуклонного улучшения показателей выживаемости среди переживших рак в детском возрасте, возрастает ответственность в выявлении пациентов с нежелательными для здоровья последствиями перенесенной противоопухолевой терапии.

Хотя первичная профилактика СДСТР пока остаётся в области исследований, вторичная профилактика уже вошла в клинические практические руководства, несмотря на сохраняющиеся нерешенные вопросы [127]. Существуют ряд доказательств, что хороший контроль самых распространенных сердечно-сосудистых факторов риска в начале химиотерапии уменьшает сердечно-сосудистые последствия лечения рака у пациентов с АГ, диабетом и СН в анамнезе [11,57]. Для клинической практики требуются проспективно подтвержденные критерии ранней КТокс, которые предсказывали развитие поздней заболеваемости и смертности. Чувствительность действующего подхода, основанная на оценке ФВ, недостаточна [70]. Подход, комбинирующий биомаркеры и методы визуализации, также страдает рядом ограничений [128]. Несколько биомаркеров (тропонин I и НУП/NTproBNP) считаются потенциально

полезными для раннего выявления миокардиальной дисфункции и явной СН, обусловленных лечением рака [25,82,88,169]. Однако нужны убедительные данные, чтобы подтвердить, действительно ли биомаркеры позволяют надежно предсказывать клинически значимые отдаленные последствия лечения рака. Также следует еще оценить эффект прерывания противоопухолевой терапии, но к нему не стоит относиться легкомысленно, поскольку имеются примеры нежелательного влияния полностью прерванных или незаконченных курсов лечения на оптимальный результат лечения рака. Все эти трудности требуют дальнейшего целенаправленного изучения. На данном этапе крупные и грамотно построенные рандомизированные исследования способны дать ответы на несколько упомянутых вопросов. В качестве примера, первичную профилактику СДСТР можно сравнить с тщательным наблюдением, при котором меры вторичной профилактики запускаются при выявлении снижения ФВ или значительного повышения уровня сердечных биомаркеров [48]. Одновременно хранение образцов крови, не только для определения уровня биомаркеров, но и для изучения генетической и эпигенетической характеристики пациентов, может в будущем предоставить способ различать пациентов — кто особенно восприимчив или устойчив к КТокс отдельных противоопухолевых средств. Стратегия, которая могла бы лучше различать риски, должна определять пациентов, у которых первичная или вторичная профилактика может дать наибольшие преимущества. Для успеха в этом необходимы:

- Уточнение факторов, предрасполагающих к развитию ССЗ, обусловленных лечением рака,
- Оценка частоты развития субклинической дисфункции ЛЖ и её перехода в явную СН,

- Определение наиболее значимых подходов к мониторингу сердечных функций и

- Определение клинического эффекта и результатов (на фоне заболеваемости и смертности) после лечения рака.

Все эти действия находятся в согласии с целями анонсированного регистра КТокс в онкологии (COT) Европейской ассоциации специалистов визуализации сердечно-сосудистой системы (EACVI)/Ассоциации по сердечной недостаточности [83].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все исследования проводились в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы медицинских исследований с участием человека» пересмотра 2013 г. Все протоколы исследований были одобрены Этическими комитетами клиник/учреждений.

В четырех центрах 4 стран (Кыргызстан, Казахстан, Турция, Россия) проспективно включались женщины в возрасте от 18 до 75 лет в приблизительно равных пропорциях. До включения в исследование у них онкологами был установлен и верифицирован диагноз HER2-позитивного местно-распространённого или метастатического рака молочной железы. Лечение онкологического заболевания определялось онкологами в соответствии с действующими рекомендациями по терапии РМЖ [3].

В рамках исследования была осуществлена запись электрокардиограммы (ЭКГ) пациентов в 12 стандартных отведениях, предназначенной для комплексной функциональной диагностики сердечной деятельности. ЭКГ регистрировалась как в горизонтальном положении больного, лежащего на спине, так и при задержке дыхания на вдохе. В каждом отведении было зафиксировано не менее 4 сердечных циклов при скорости движения бумаги 50 мм/сек. Особое внимание уделялось выявлению нарушений ритма и проводимости сердца, признаков ишемии миокарда, а также вычислению интервалов QT и QT скорректированного.

Для оценки структурных и функциональных параметров сердца проводилось эхокардиографическое исследование на ультразвуковом аппарате Philip Affiniti 70 с использованием кардиологических датчиков. Изображения записывались в различных позициях, включая парастернальную и апикальную позиции, синхронизированные с ЭКГ.

Измерялись размеры левого предсердия (ЛП), конечно-диастолический и конечно-систолический размеры левого желудочка (ЛЖ), а также проводилась оценка массы миокарда ЛЖ и его индексированной массы. Глобальная систолическая функция ЛЖ оценивалась путем определения фракции выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) по методу Simpson's Biplane. Диастолическая функция ЛЖ анализировалась через трансмитральный поток, измерялись скорости раннего и позднего диастолического наполнения, а также соотношение E/A. Для расчета систолического давления в легочной артерии использовалась соответствующая формула, включающая максимальный систолический градиент на трикуспидальном клапане и давление в правом предсердии, определяемое по диаметру нижней полой вены и ее коллабированию на вдохе.

Проведенное исследование позволило детально оценить как электрическую активность сердца с помощью ЭКГ, так и его структурные и функциональные характеристики с помощью эхокардиографии, что имеет важное значение для диагностики и мониторинга сердечно-сосудистых заболеваний. ЭхоКГ проводилась на ультразвуковом аппарате Philip Affiniti 70 с кардиологическим датчиком S5-для записи изображений в 2D режиме и датчика 4V-D - в 3D режиме. Исследование проводилось в горизонтальном положении больного на левом боку. Изображения записывались в двумерном режиме из парастернальной позиции (по длинной оси и по короткой оси на уровне створок митрального клапана, папиллярных мышц, верхушки ЛЖ) и апикальной позиции (на уровне четырех, трех и двух камер). Запись исследования была синхронизирована с ЭКГ - во время задержки дыхания проводилась запись 3-5 сердечных циклов.

Измерение передне-заднего размера левого предсердия (ЛП) проводилось в М-режиме из парастернальной позиции по длинной оси. Нормальные значения ЛП для женщин составляют 2,7-3,8см.

Измерение конечно-диастолического и конечно-систолического размеров (КДР и КСР) ЛЖ также проводилось в М-режиме из парастернальной позиции по длинной оси на уровне хорд

митрального клапана. Для женщин нормальные значения КДР ЛЖ составляют 3,8-5,3 см, а КСР ЛЖ – 2,2-3,5 см. Масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и индексированная ММЛЖ (ИММЛЖ) рассчитывалась с использованием модифицированной формулы ASE. У женщин верхняя граница нормы ММЛЖ составляет 162 г, а ИММЛЖ – 95г/м².

Для оценки глобальной систолической функции ЛЖ определялась ФВ ЛЖ из апикальной позиции в режиме четырех и двух камер по методу Simpson's Biplane. Снижение ФВ ЛЖ более 10 % от исходного уровня и ниже 53% считались признаками развития кардиотоксичности на фоне проведения химиотерапии.

Для оценки диастолической функции ЛЖ из апикальной четырехкамерной позиции в режиме импульсно-волновой доплерографии оценивался трансмитральный поток. Проводилось измерение максимальной скорости раннего (пик E) и позднего (пик A) диастолического наполнения ЛЖ, также соотношения E/A. В норме соотношение E/A составляет 0,8-2,0. Нарушением диастолической функции ЛЖ считали соотношение E/A <0,8 и

>2,0. Для выявления диастолической дисфункции также определяли отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ (пик E) к средней скорости раннего диастолического смещения латерального и септального сегментов кольца митрального клапана (МК) по данным тканевой миокардиальной доплерографии (E'). Нормальным считали соотношение E/Em <8, а при соотношении E/Em >14 давление наполнения ЛЖ считали повышенным. Для расчета систолического давления в легочной артерии (СДЛА) применяли следующую формулу: СДЛА = мГДсТК + РПП, где мГДсТК – максимальный систолический градиент на трикуспидальном

клапане, РПП – давление в правом предсердии. Следует отметить, что давление в правом предсердии определяли по диаметру нижней полой вены и ее коллабированию на вдохе.

Всем пациенткам перед каждым курсом терапии (химио-, химиотаргетная, таргетная) выполнялась трансторакальная эхокардиография с оценкой спеклов (СТЭ) и обязательным расчетом GLS LV.

Все женщины, включенные в исследование, исходно до начала терапии по поводу рака не имели ни субклинической, ни клинической сердечной дисфункции.

Критериями включения были исходная ФВ ЛЖ не ниже 54%, исходный GLS LV в нормальном диапазоне значений от -18% до -22%.

Критериями исходного невключения были: ИБС, инфаркт миокарда в анамнезе, острая СН или ХСН с ФВ ЛЖ ниже 54%, любые формы фибрилляции предсердий, иные нарушения ритма и проводимости, требующие назначения антиаритмической терапии, любые известные ранее кардиомиопатии, выраженные пороки клапанов сердца, гипертоническая болезнь с недостижением целевых уровней АД, сахарный диабет 2 типа с уровнем гликированного гемоглобина выше 6,5%, хроническая болезнь почек 3б стадии и выше с рСКФ ниже 45/мл/мин/м² (больные с ХБП 3а и расчетной СКФ в диапазоне 45-59 /мл/мин/м² при исходном контроле были включены в исследование).

Нормальными показателями ЛЖ при ЭхоКГ считали (табл.2.1)

Таблица 2.1. Нормальные значения 2D-эхокардиографических параметров размера и функции ЛЖ

Эхо-параметр	Женщины
--------------	---------

	Среднее ± SD	2-SD диапазон
Внутренние размеры ЛЖ		
конечно-диастолический размер (мм)	45.0 ± 3.6	37.8–52.2
конечно-систолический размер (мм)	28.2 ± 3.3	21.6–34.8
Объемы ЛЖ (биплан)		
КДО ЛЖ (мл)	76 ± 15	46–106
КСО ЛЖ (мл)	28 ± 7	14–42
Объемы ЛЖ, нормализованные по площади поверхности тела		
КДО ЛЖ (мл/м²)	45 ± 8	29–61
КСО ЛЖ (мл/м²)	16 ± 4	8–24
ФВ ЛЖ % (биплан)	64 ± 5	54–74

СТЭ выполнялась на аппаратах Philips Affiniti 70 оснащенном взрослым кардиологическим датчиком S5-1 (частота 2,5–5,0 МГц) с функцией автоматической оценки локальной сократимости миокарда, поскольку имеется различие между вендорами, мы старались избежать

разницы в оценке GLS LV у разных вендоров. Для расчета GLS LV выполнялись расчеты продольной деформации ЛЖ в 2-камерной, 3-камерной и 4-камерной проекциях с последующим автоматическим расчетом по этим проекциям программным обеспечением. Также выводилась посегментная модель ЛЖ (рис 2.1).

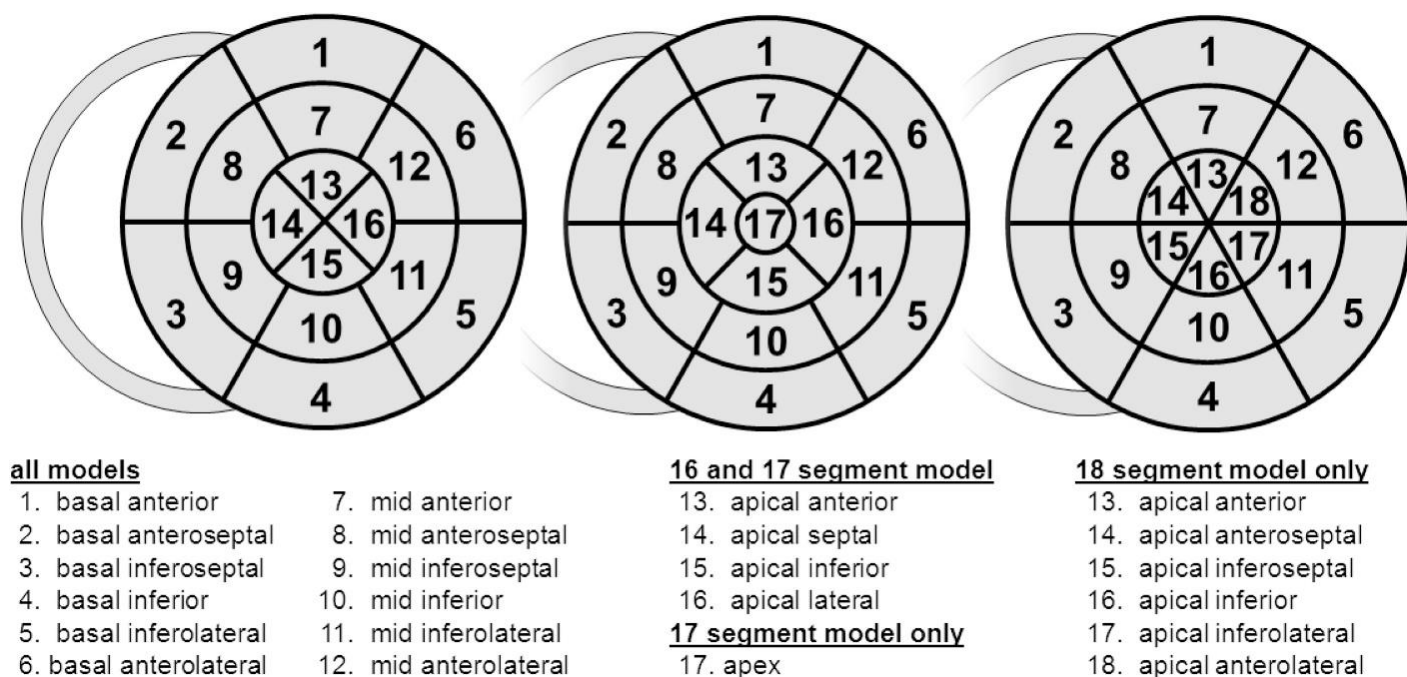


Рисунок 2.1. Схематическая диаграмма различных моделей сегментации ЛЖ: 16-сегментная модель (слева), 17-сегментная модель (в центре), и 18-сегментная модель (справа).

В процессе исследования проводилась запись двумерных изображений сердечных структур из апикального доступа в режимах двух, трех и четырех камер, а также из парастернальной позиции по короткой оси левого желудочка (ЛЖ) на уровне створок митрального клапана, папиллярных мышц и верхушки. Запись эхокардиографических изображений осуществлялась в конце выдоха с зафиксированными тремя сердечными циклами. После этого производился количественный анализ изображений на

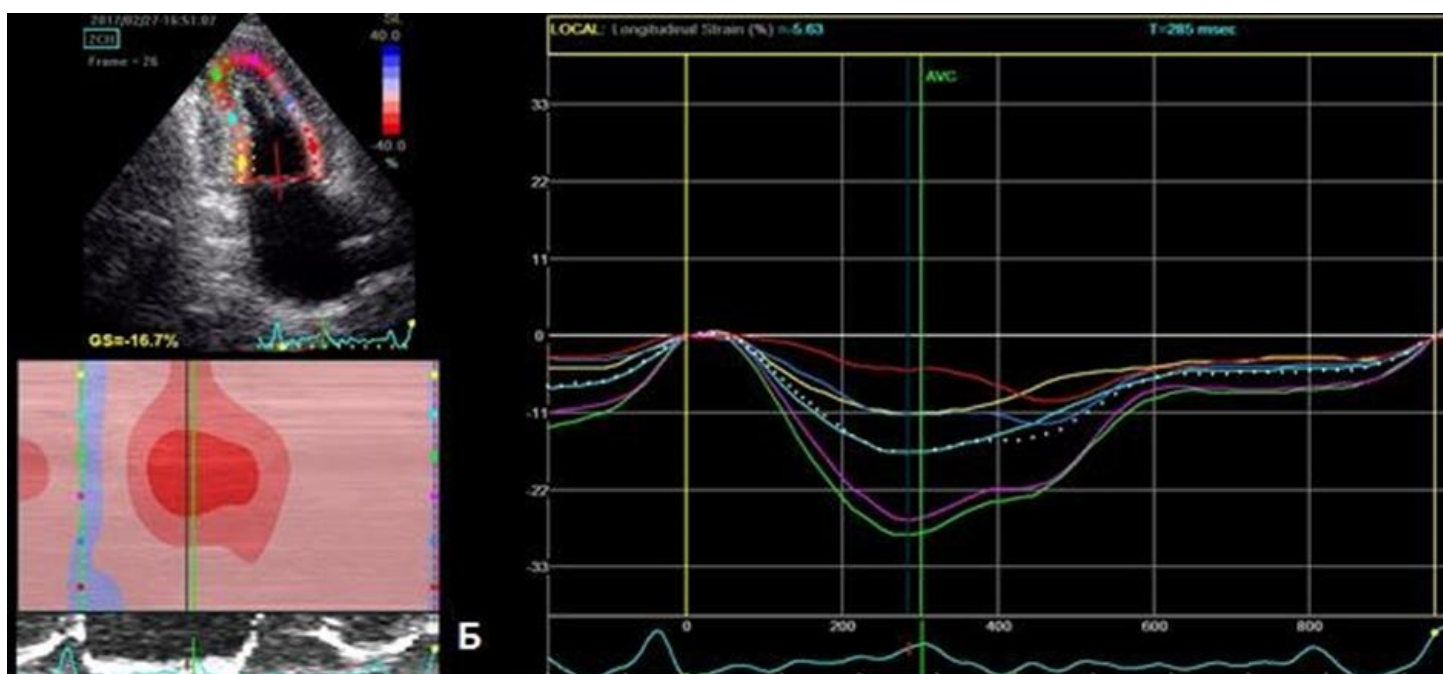
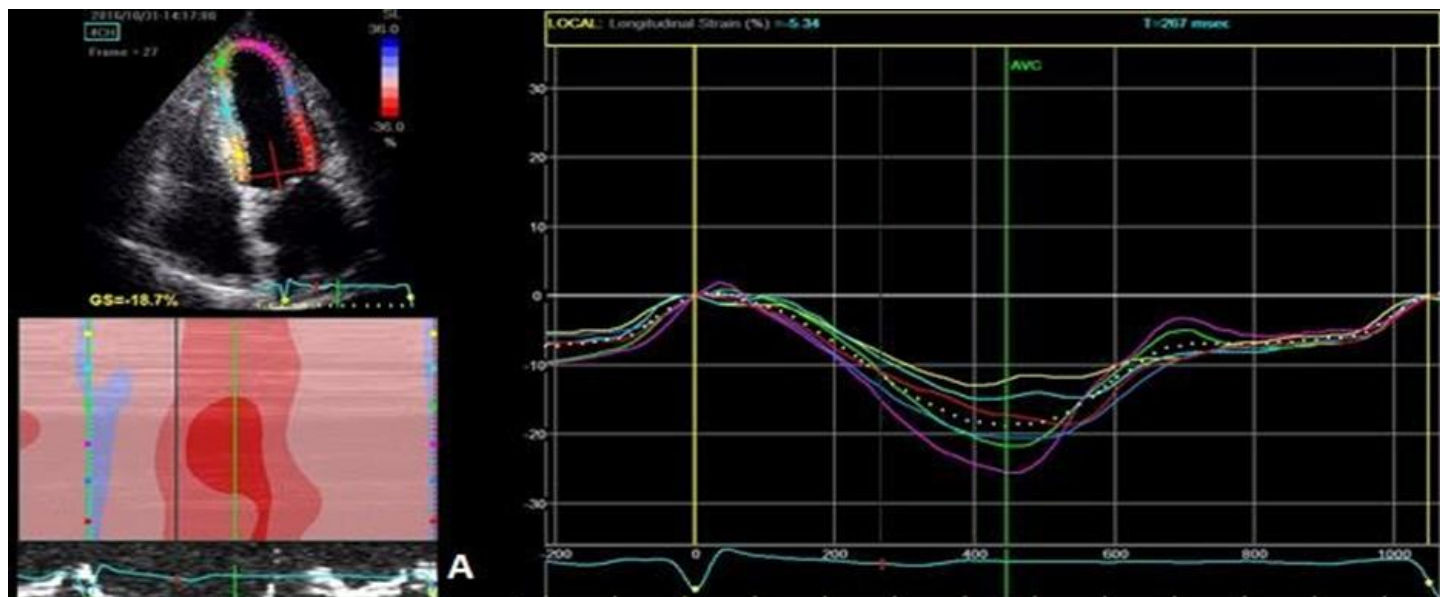
рабочей станции EchoPac PC (GE Healthcare, США) с применением программы 2D Strain.

Программное обеспечение рабочей станции EchoPac PC автоматически определяло границы эндокарда и эпикарда, а также позволяло исследователю корректировать границы на киноплёнке. Основным параметром деформации, изученным у онкологических пациентов, была глобальная продольная деформация (GLS) в двумерном режиме, характеризующаяся отрицательными значениями. Для расчета GLS использовались изображения, полученные из апикальной позиции в режимах четырех, двух и трех камер, которые затем обрабатывались на рабочей станции. После обработки программа автоматически оценивала продольную деформацию в двумерном режиме и представляла топографию всех 17 анализируемых сегментов ЛЖ в виде "бычьего глаза".

На всех диаграммах внешнее кольцо представляет базальные сегменты, среднее кольцо представляет сегменты на уровне средней папиллярной мышцы, а внутреннее кольцо представляет дистальный уровень. Переднее прикрепление стенки правого желудочка к левому желудочку определяет границу между переднеперегородочным и передним сегментами. Начиная с этой точки, миокард подразделяют на шесть равных сегментов по 60° . Вместо этого апикальный миокард в 16- и 17-сегментных моделях разделен на четыре равных сегмента по 90° . В 17-сегментной модели в центре яблочка добавляется дополнительный сегмент (апикальный колпачок).

Согласно вышеуказанным согласованным критериям для постановки диагноза умеренной субклинической СДСТР мы стремились выявить снижение GLS LV на 15% или более [30,102]. Также для выявления промежуточной субклинической СДСТР мы выявляли снижение GLS LV на 15% или более вместе со снижением до 10% ФВ ЛЖ с нахождением ее в диапазоне 40-49% или же снижением ФВ ЛЖ более чем на 10% с нахождением

ее в диапазоне 40-49% [30,102]. На первом этапе исследования старались выявить частоту развития умеренной (У), промежуточной (П) и тяжелой (Т) субклинической (СК) СДСТР перед каждым курсом терапии в каждом блоке сравнения (ХТ, ХТТ, ТТ).



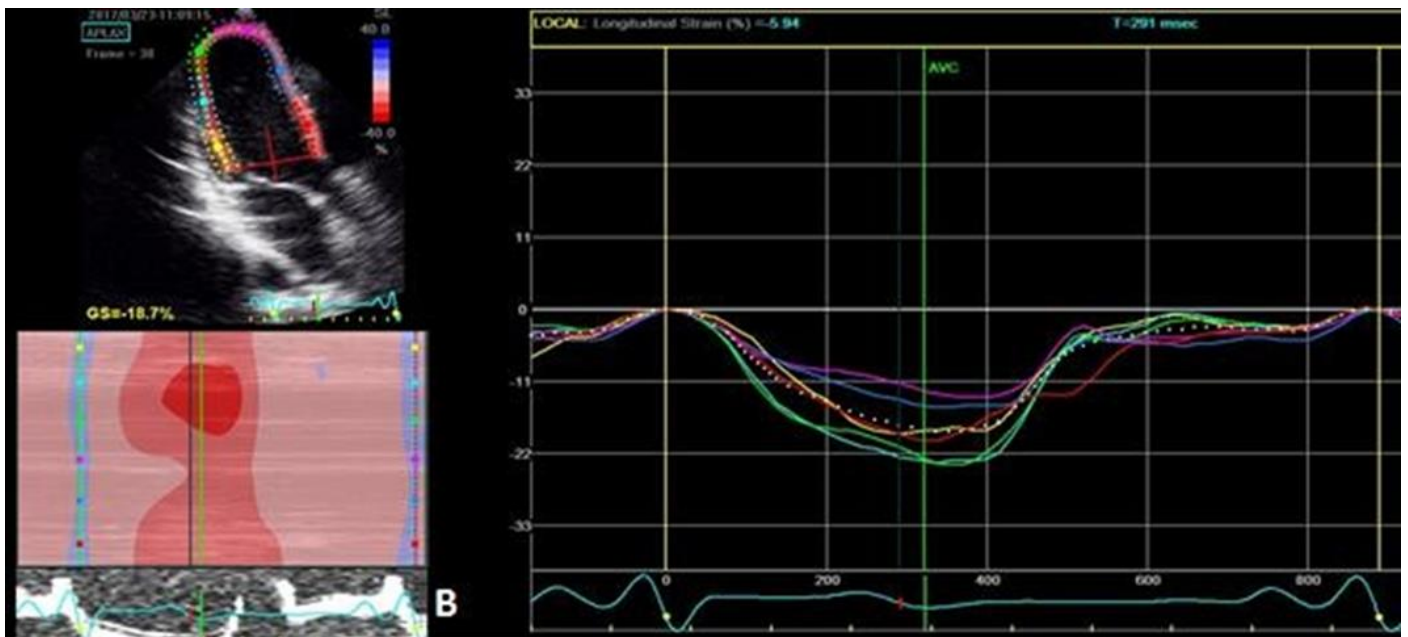


Рисунок 2.2 (А, Б, В). Применение технологии спекл-трекинг эхокардиографии в двумерном режиме у больной РМЖ до химиотерапии.

Для показателя GLS не существует общепринятых нормативов. Значения данного показателя зависят от пола, возраста больного и применяемого ультразвукового прибора. Согласно данным мировой литературы за средние показатели GLS для женщин принимаются значения $\leq -20,0\%$ [59;60]. Согласно рекомендациям, диагностическим критерием развития субклинической кардиотоксичности считается снижение показателя GLS более чем на 15% от исходного уровня.

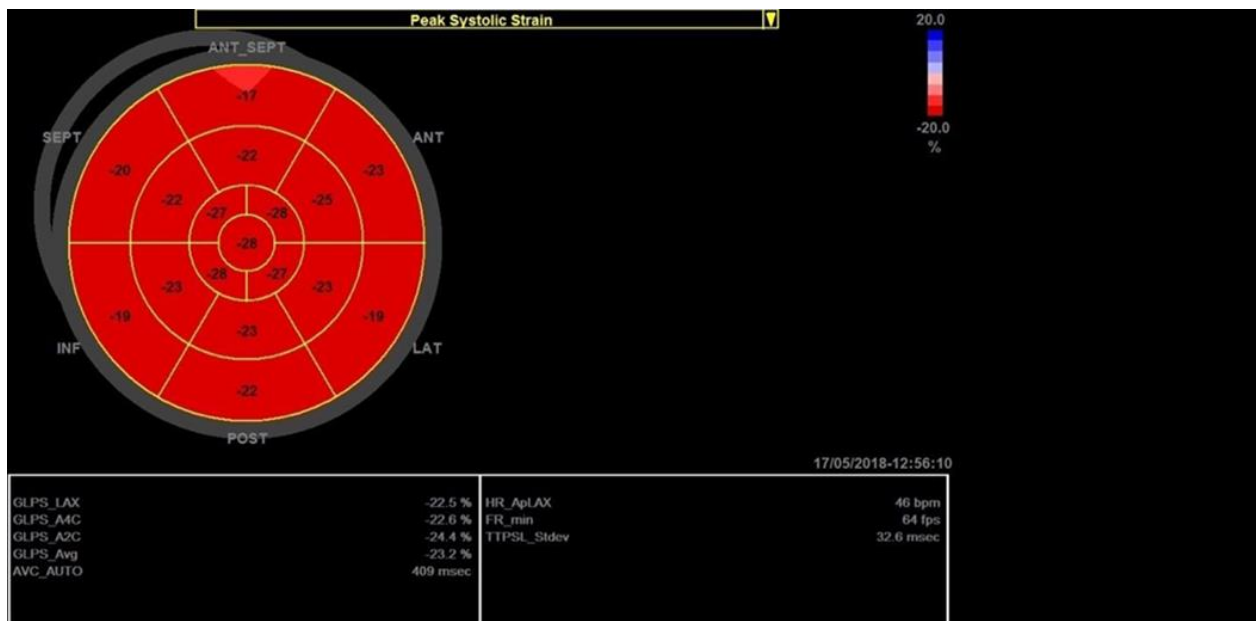
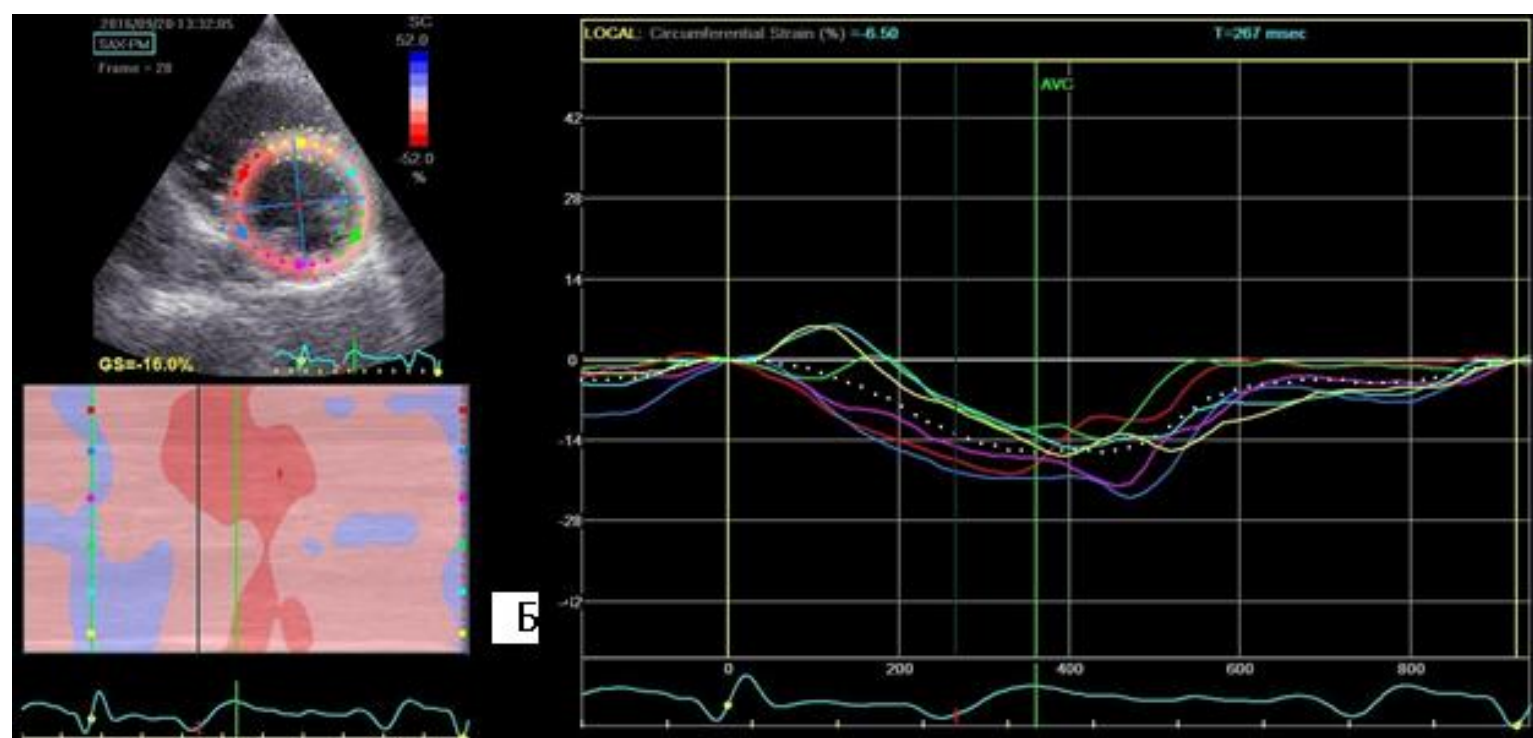
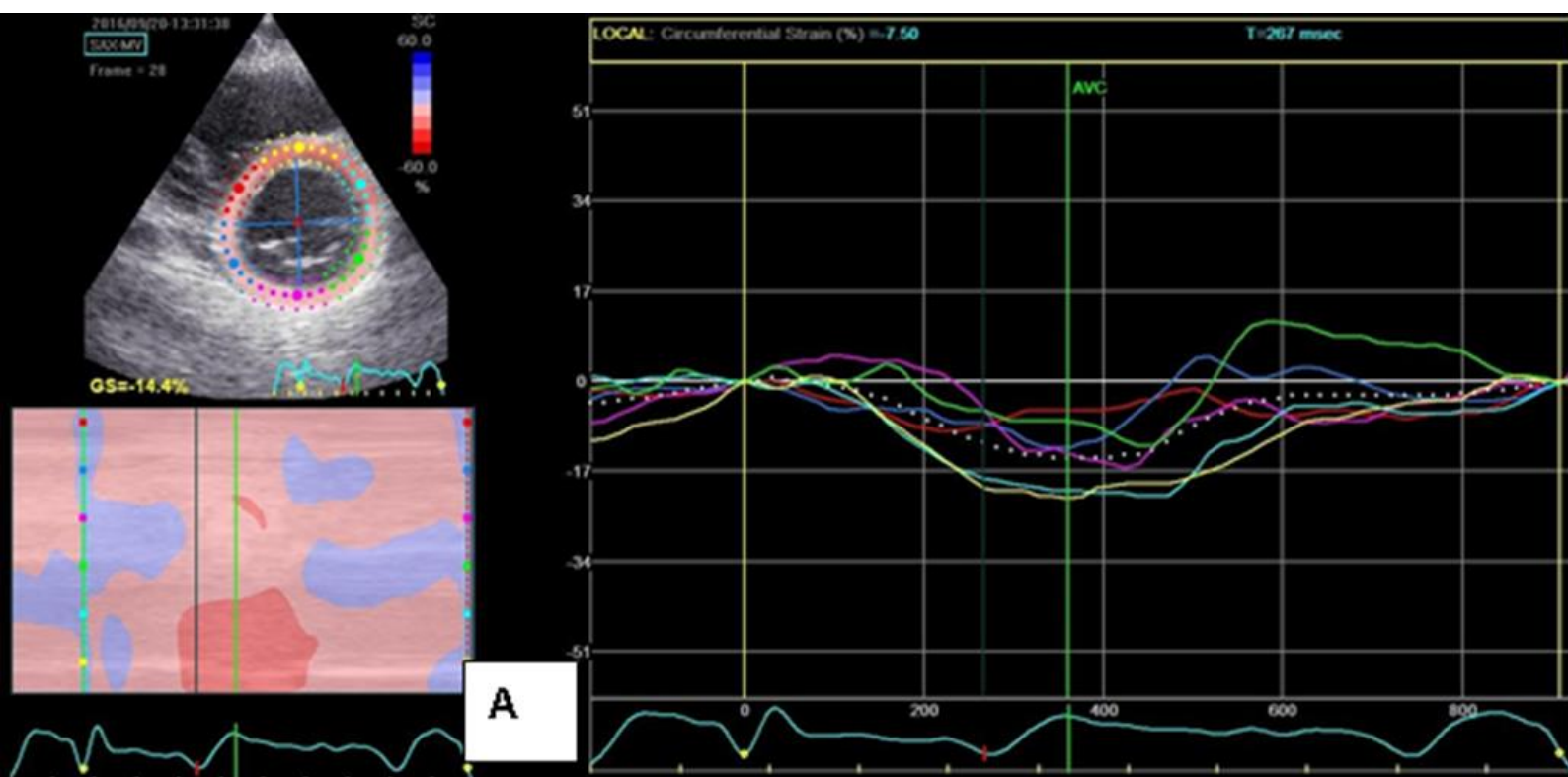


Рисунок 2.3 Применение технологии спекл-трекинг эхокардиографии в двумерном режиме в виде «бычьего глаза» у больной РМЖ до лечения противоопухолевыми препаратами. Автоматический расчет глобальной продольной деформации миокарда ЛЖ.

Показатель циркулярной деформации ЛЖ оценивался по двумерным изображениям из парастеральной позиции на уровне створок МК, папиллярных мышц и верхушки ЛЖ (рисунок 2.4). Обработка данных изображений проводилась на рабочей станции. Циркулярная деформация имеет отрицательные значения и отражает деформацию циркулярных волокон вдоль периметра миокарда ЛЖ.



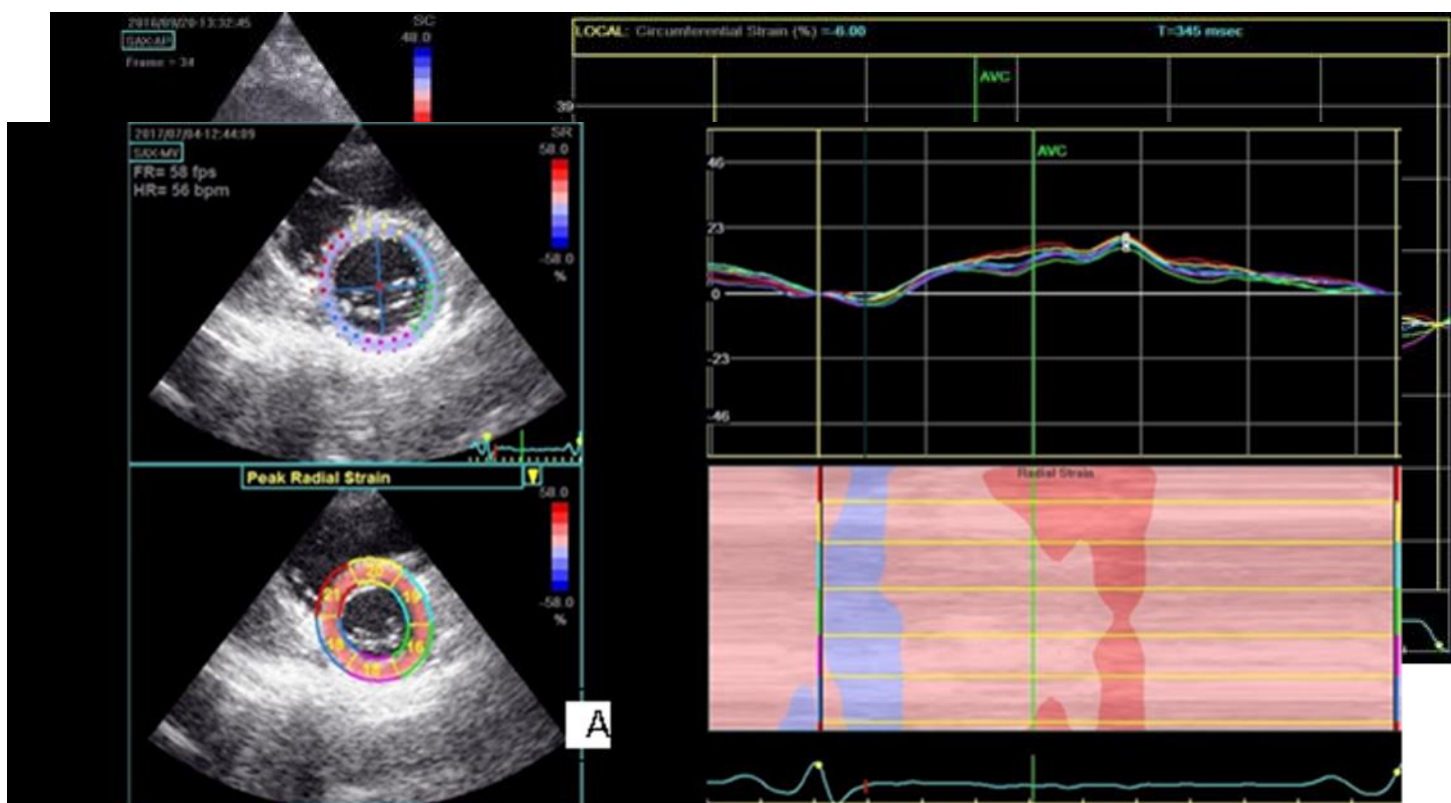


Рисунок 2.4 Применение технологии спекл-трекинг эхокардиография у больной РМЖ до лечения противоопухолевыми препаратами. Оценка циркулярной деформации миокарда ЛЖ по короткой оси на уровне створок митрального клапана (А), папиллярных мышц (Б) и верхушки ЛЖ (В).

Радиальная деформация миокарда ЛЖ имеет положительные значения и отражает деформацию миокарда в радиальном направлении по направлению к центру полости ЛЖ. Для оценки радиальной деформации миокарда ЛЖ, как и для оценки показателя циркулярной деформации, были отобраны изображения, полученные из парастеральной позиции по короткой оси ЛЖ на уровне створок МК, папиллярных мышц и верхушки ЛЖ (рисунке 2.5).

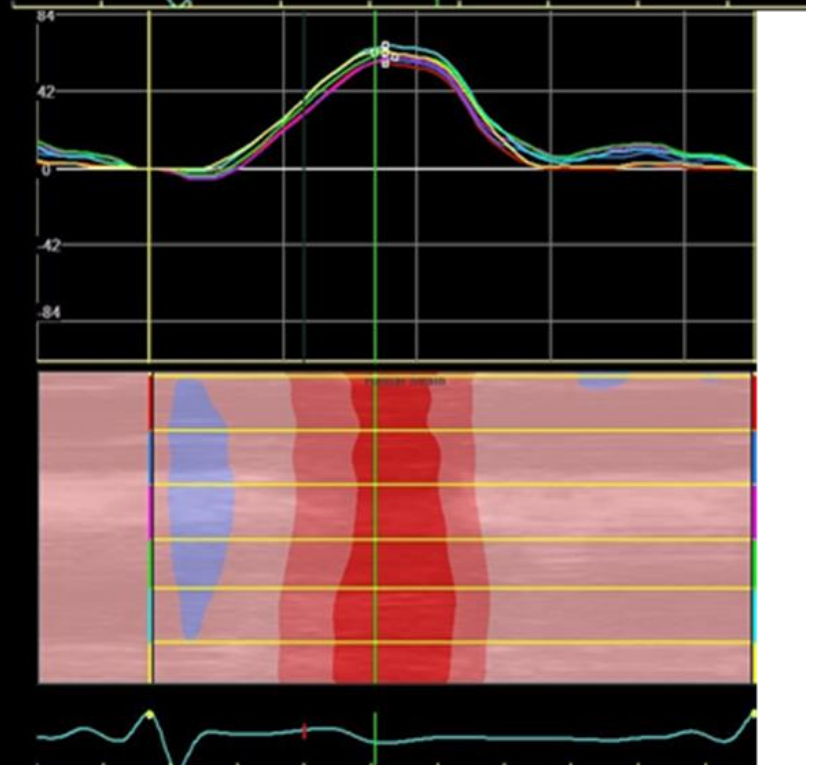
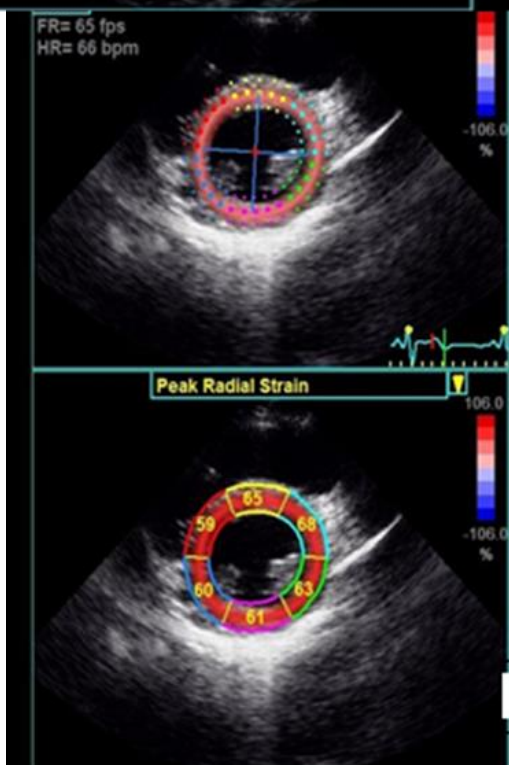
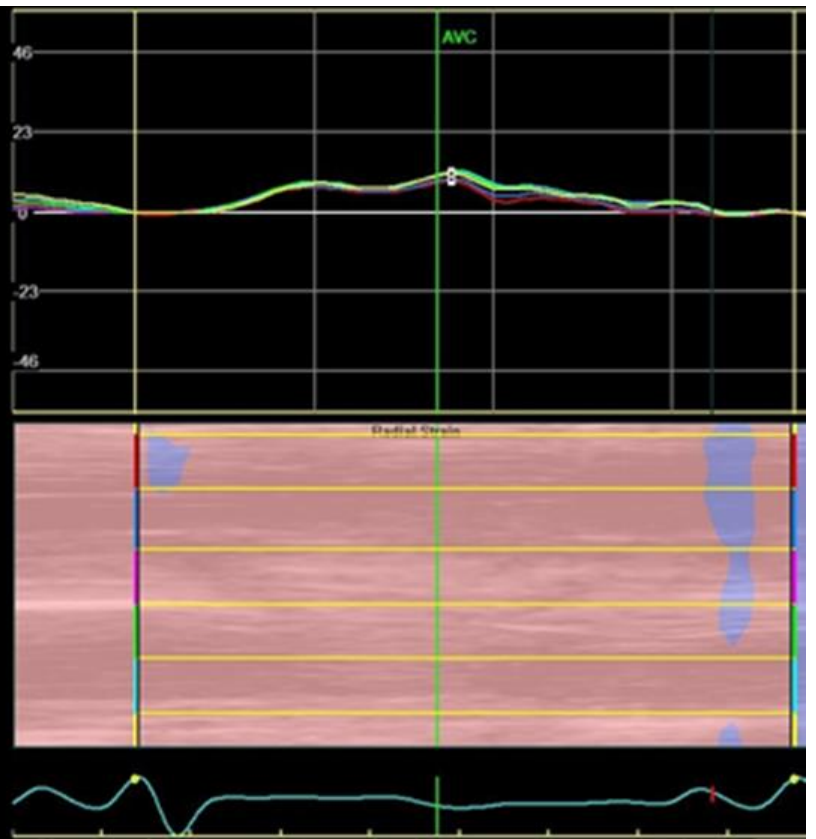
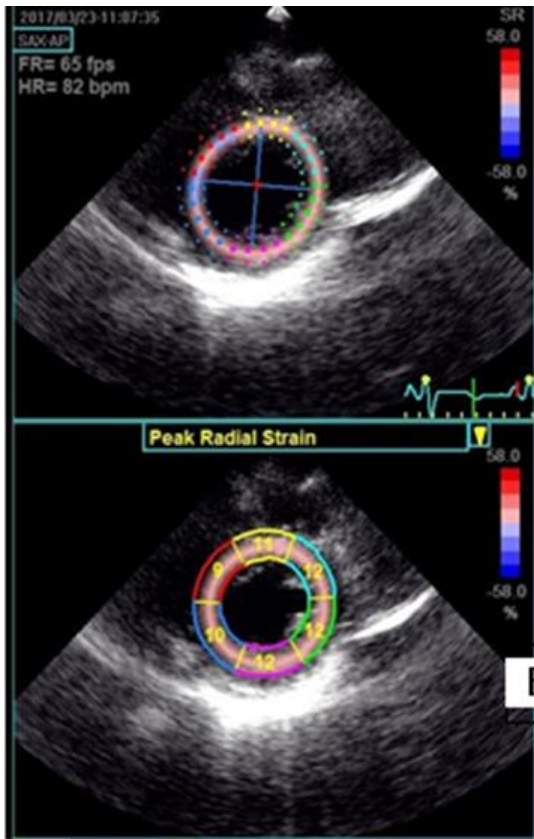


Рисунок 2.5 Применение технологии спекл-трекинг эхокардиографии у больной РМЖ до лечения противоопухолевыми препаратами. Радиальная деформация миокарда ЛЖ из парастернальной позиции по короткой оси ЛЖ на уровне створок митрального клапана (А), папиллярных мышц (Б) и верхушки ЛЖ (В). Эхокардиограмма из апикальной позиции на уровне четырех, двух и трех камер.

Критерии формирования блоков-групп сравнения:

Всем пациенткам была рекомендована последовательно адъювантная лекарственная терапия HER2-положительного РМЖ:

первые 4 цикла – АСх4 (Доксорубин 60 мг/м² в/в в 1й день + Циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1й день) 1 раз в 3 нед.;

с 5 по 8 циклы – Доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1й день 1 раз в 3 нед. + Трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1й день 1 раз в 3 нед.;

с 9 цикла и далее: Трастузумаб 6 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед. до общей длительности 12 мес. Более детально схема лечения ЗНО представлена в табл. 2.2.

Таблица 2.2. Схема лечения HER2-позитивного местно-распространённого или метастатического рака молочной железы

Блок	Циклы	Препараты	Схема лечения ЗНО
1 – ХТ	1 – 4	АСх4 Доксорубин + Циклофосфамид	Доксорубин 60 мг/м ² в/в в 1й день + Циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 1й день

2 – ХТТ	5 – 8	Доцетаксел + Трастузумаб	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1й день 1 раз в 3 нед. + Трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1й день 1 раз в 3 нед
3 – ТТ	9 – 12 и далее	Трастузумаб	Трастузумаб 6 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед. до общей длительности 12 мес

Соответственно этому протоколу химиотерапии, химио-таргетной и таргетной терапии мы сформировали 3 блока сравнения (табл.2.3):

Таблица 2.3. **Критерии формирования блоков-групп сравнения**

Критерии формирования блоков-групп сравнения:
1й – Химиотерапия (ХТ): Доксорубицин+Циклофосфамид
2й – ХимиоТаргетная терапия (ХТТ): Доцетаксел+Трастузумаб
3й – Таргетная терапия (ТТ): Трастузумаб

Пациенты из Кыргызстана получали ХТ в Ошском Межобластном Онкологическом Центре города Ош, обследование сердечно-сосудистой системы проводилось в Медицинской клинике «Ош-Кардио» имени Алиева Мамата.

Дизайн настоящего исследования одобрен локальным этическим комитетом Ошского Государственного университета.

Статистический анализ

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программы Statistica 12.5 («Tulsa», США).

Данные представлены как среднее \pm стандартное отклонение, если распределение нормальное, или как медиана и интерквартильный размах, если распределение отличалось от нормального. Категориальные переменные выражены в виде частот и процентов.

Поскольку сформированные блоки сравнения были представлены единой группой, находящейся в разные периоды времени на разных схемах терапии, то применялся анализ повторных измерений между блоками ХТ ХТТ ТТ с поправками на множественные сравнения. Категориальные переменные сравнивали с помощью критерия Хи-квадрат, Z-критерия, точного критерия Фишера. Двусторонние значения $p < 0,05$ считали статистически значимыми.

Для анализа возможных причин развития клинической СДСТР был проведен многомерный логистический регрессионный анализ с последовательным включением клинических и лабораторных переменных и одномерный логистический регрессионный анализ, выявивший значимые предикторы.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Анализ частоты и времени развития субклинической сердечной дисфункции, связанной с терапией рака

С января 2020 по февраль 2023 года в настоящее исследование были включены и наблюдались до 12 мес 187 пациенток с HER2-положительным РМЖ, которым онкологами была назначена терапия в различной комбинации: ХТ, ХТТ, ТТ. Все исходные данные приведены в таблице 3.1.

Таблица 3.1. Исходные данные больных

Показатель	n=187
Средний возраст (диапазон)	58,0±10,8 (28-74)
Индекс массы тела	31,8±4,7
САД, мм.рт.ст.	128±11
ДАД, мм.рт.ст.	77±8
Гемоглобин, г/л	124±13
Гематокрит, %	43±4
Эр, ×10 ¹² /л	4,8±0,8
Лк, ×10 ⁹ /л	5,8±1,7
СОЭ, мм/час	18±5
NT-proBNP, пг/мл	137±88

Общий ХС, ммоль/л	5,8±1,8
Триглицериды, ммоль/л	1,8±0,6
ЛПВП, ммоль/л	1,1±0,3
ЛПНП, ммоль/л	3,9±1,3
СРБ, мг/л	6,8±1,1
Калий, ммоль/л	4,6±0,6
Креатинин, мкмоль/л	80±17
Мочевина, ммоль/л	6,9±2,9
Глюкоза, ммоль/л	5,4±1,3

Исходная ТТЭ и СТЭ согласно критериям включения в исследование показали нормальные результаты (табл. 3.2).

Таблица 3.2. Исходные данные эхокардиографии

Показатель	
Количество пациентов	187
ЧСС, уд/мин	82±17
КДО ЛЖ, мл	92,5±22,5
КСО ЛЖ, мл	38,9±11,9
ФВ ЛЖ, %	61±4
4С GLS LV, %	-21,5±1,6
3С GLS LV, %	-19,1±1,7

2С GLS LV, %	-20,4±1,4
GLS LV, %	-20,3±1,5

После начала ХТ в 1 блоке оказалось, что субклиническая сердечная дисфункция (табл. 3.3) проявилась уже сразу после 1го и после 2го курсов ХТ, а после 3го курса ХТ появилась и тяжелая субклиническая сердечная дисфункция. Суммарно в блоке ХТ после первого курса СК СДСТР была выявлена у 2,1%, после второго – у 6,4%, после третьего – у 13,9%, после четвертого – у 24,6%.

Таблица 3.3. Частота субклинической сердечной дисфункции в 1 блоке ХТ.

Доля СК СДСТР				
	ХТ1	ХТ2	ХТ3	ХТ4
Умеренная	0,016	0,048	0,091	0,139
Промежуточная	0,005	0,016	0,037	0,080
Тяжелая	0,000	0,000	0,011	0,027

С переводом больных на ХТТ оказалось, что субклиническая сердечная дисфункция (табл. 3.4) проявилась после 1го курса ХТТ сильнее, чем после ХТ (но различия по частоте не значимы), а после 2го курса ХТТ появилась и тяжелая субклиническая сердечная дисфункция. Суммарно в блоке комбинации ХТТ после первого курса СК СДСТР была выявлена у 3,7%, после второго – у 9,1%, после третьего – у 19,3%, после четвертого – у 32,6%.

Таблица 3.4. Частота субклинической сердечной дисфункции во 2 блоке ХТТ.

Доля СК СДСТР				
	ХТТ1	ХТТ2	ХТТ3	ХТТ4
Умеренная	0,027	0,053	0,123	0,198
Промежуточная	0,011	0,032	0,059	0,091
Тяжелая	0,000	0,005	0,011	0,037

После отмены Доцетаксела и перевода больных на монотерапию таргетным Трастузумабом в 3 блок ТТ, картина субклинической сердечной дисфункции поменялась (табл. 3.5). Промежуточная сердечная дисфункция проявлялась после 2, 3 и 4 курсов ТТ относительно чаще, чем после ХТ и ХТТ, (но различия по частоте между блоками оказались не значимы), в то время как тяжелая субклиническая сердечная дисфункция в 3 блоке ТТ была эквивалентна таковой в 1 блоке ХТ после 3го и 4го курсов терапии, а ее частота в конце 2 блока ХТТ была наибольшей (также без значимых различий между блоками ХТ и ХТТ, и блоками ХТТ и ТТ).

Суммарно в блоке ТТ после первого курса СК СДСТР была выявлена у 3,2%, после второго – у 12,3%, после третьего – у 19,8%, после четвертого – у 33,7%, причем, аналогично ситуации после ХТ после третьего и четвертого курсов ТТ можно было заметить тяжелую СК СДСТР, в то время как после первого и второго курсов ТТ ее не было.

Таблица 3.5. Частота субклинической сердечной дисфункции в 3 блоке ТТ.

Доля СК СДСТР				
	ТТ1	ТТ2	ТТ3	ТТ4
Умеренная	0,021	0,070	0,118	0,209
Промежуточная	0,011	0,048	0,070	0,102
Тяжелая	0,000	0,005	0,011	0,027

Все данные по количеству случаев СК СДСТР представлены на рисунках 3.1, 3.2, 3.3.

Частота СК СДСТР значимо нарастала от 1 ко 2, от 2 к 3, от 3 к 4 курсу в каждом блоке терапии ($p < 0,05$). Межблоковые различия оказались значимы только после 4 курса ХТ и 4 курса ТТ (Fisher exact $p = 0,0342$), все остальные различия между блоками терапии по частотам СК СДСТР не были значимы.

Таблица 3.6. Случаи субклинической СДСТР после ХТ, ХТТ и ТТ

СК СДСТР	курсы химио и таргетной терапии			
1 блок сравнения - ХТ	ХТ1	ХТ2	ХТ3	ХТ4
умеренная	3	9	17	26
промежуточная	1	3	7	15
тяжелая	0	0	2	5
2 блок сравнения - ХТТ	ХТТ	ХТТ	ХТТ	ХТТ
	1	2	3	4

умеренная	2	10	23	37
промежуточная	1	6	11	17
тяжелая	0	1	2	7
3 блок сравнения - ТТ	ТТ1	ТТ2	ТТ3	ТТ4
умеренная	2	13	22	39
промежуточная	2	9	13	19
тяжелая	0	0	2	5

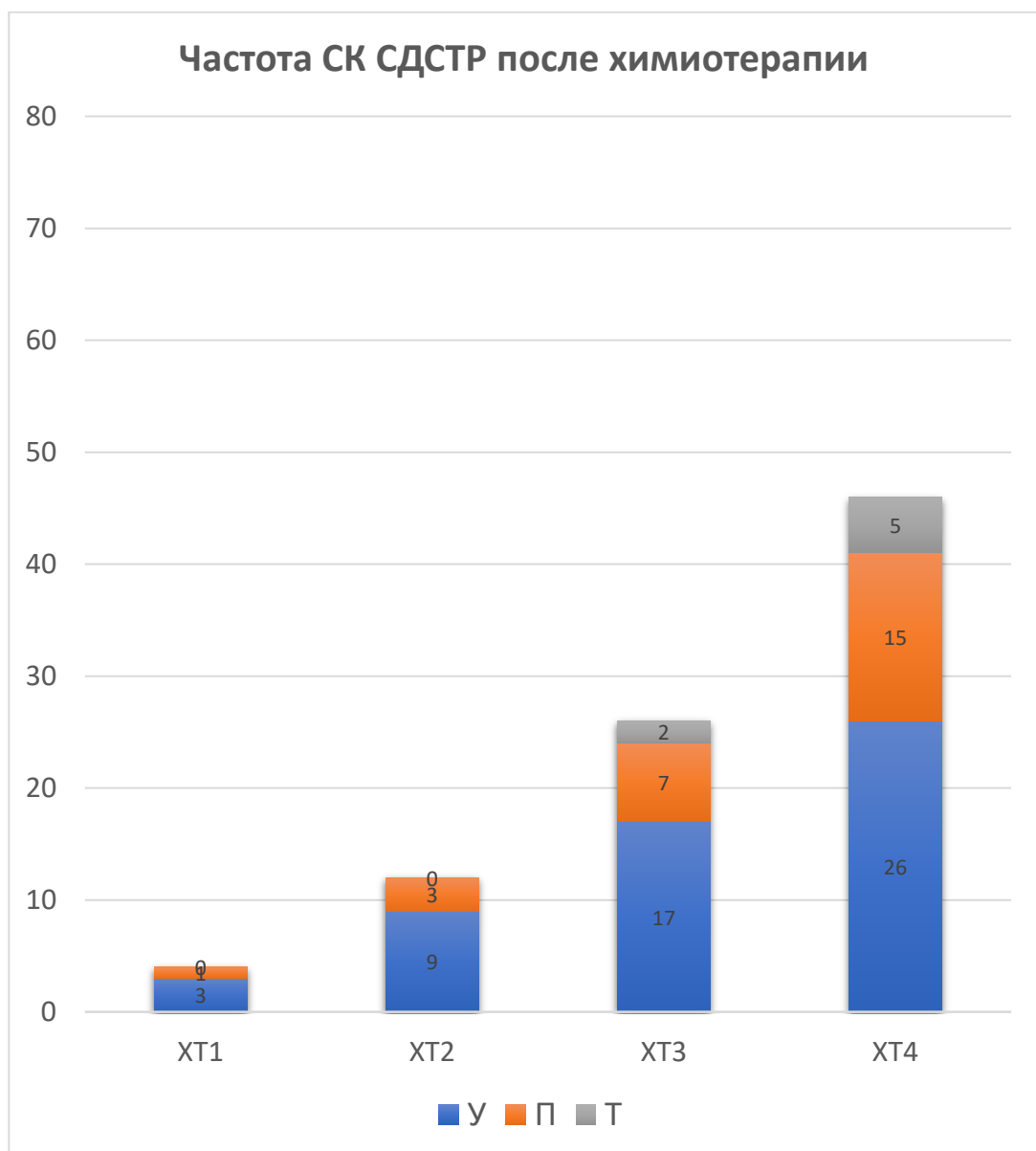


Рисунок 3.1. Частота субклинической сердечной дисфункции, связанной с терапией РМЖ, после 1, 2, 3, и 4 курсов химиотерапии (ХТ). Дисфункция представлена умеренной (У), промежуточной (П) и тяжелой (Т)

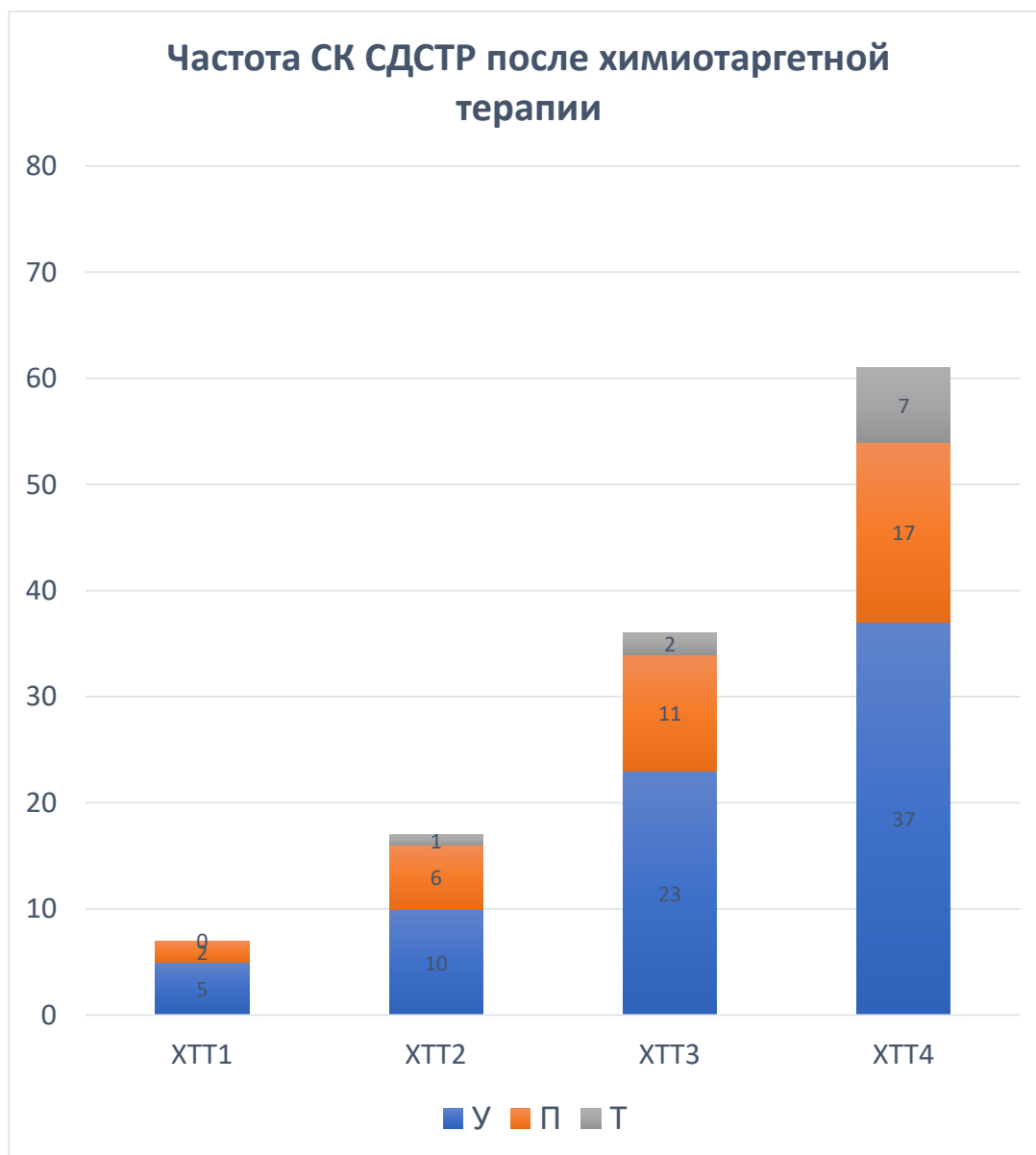


Рисунок 3.2. Частота субклинической сердечной дисфункции, связанной с терапией РМЖ, после 1, 2, 3, и 4 курсов химиотаргетной терапии (ХТТ). Дисфункция представлена умеренной (У), промежуточной (П) и тяжелой (Т)

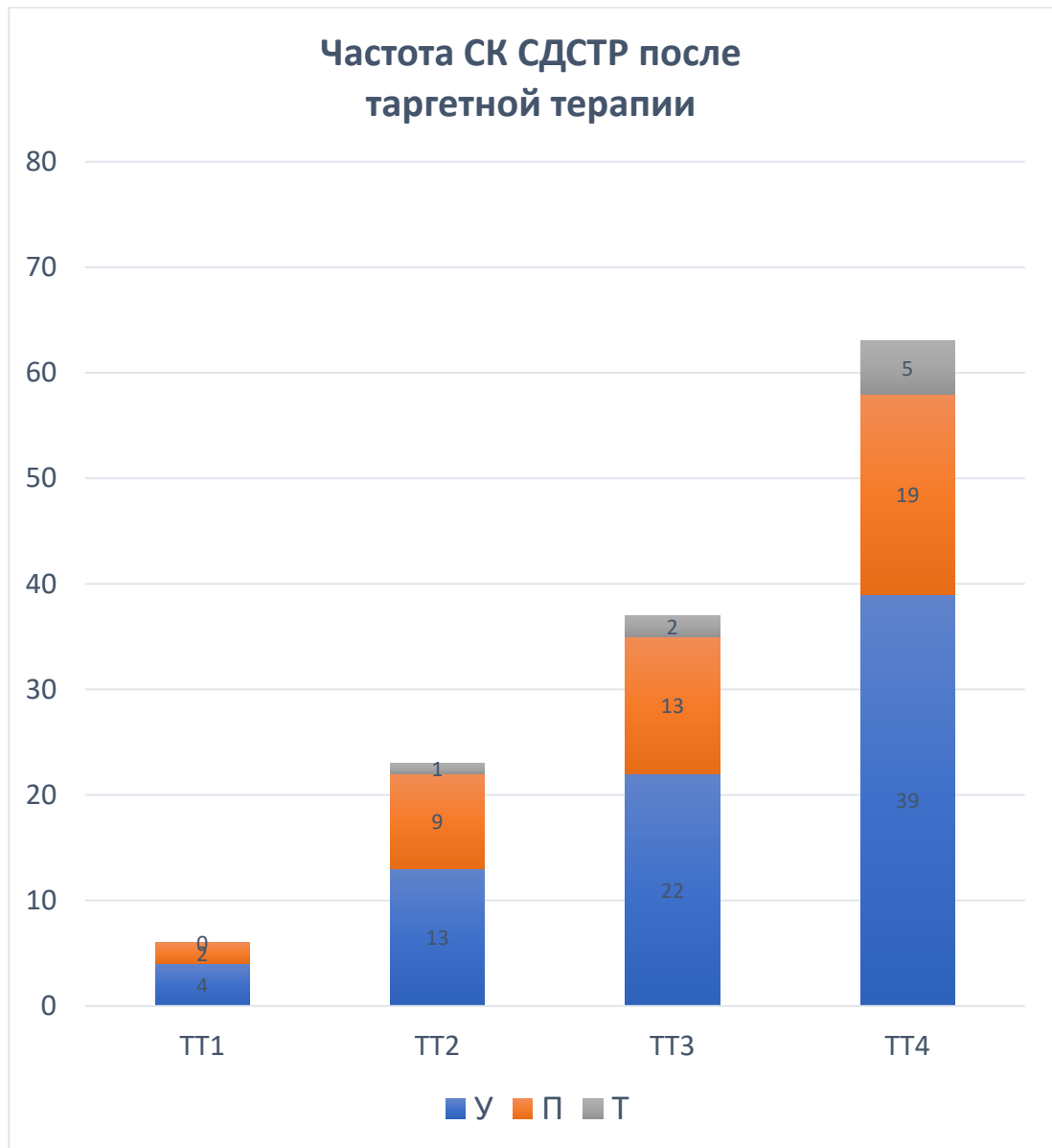


Рисунок 3.3. Частота субклинической сердечной дисфункции, связанной с терапией РМЖ, после 1, 2, 3, и 4 курсов таргетной терапии (ТТ). Дисфункция представлена умеренной (У), промежуточной (П) и тяжелой (Т)

Таким образом, субклиническая (инструментальная) сердечная дисфункция, связанная с терапией рака молочной железы (СК СДСТР), в каждом блоке терапии (ХТ, ХТТ, ТТ) появляется уже после первого курса, и

ее частота значительно нарастает после каждого следующего курса по сравнению с предыдущим. К концу 4 курса в каждом блоке терапии СК СДСТР отмечается от 24,6% (практически у каждой 4й пациентки в блоке ХТ) до 32,6%-33,7% (практически каждая 3я пациентка в блоках ХТТ и ТТ).

3.2. Анализ частоты и времени развития клинической сердечной дисфункции, связанной с терапией рака

Клиническая сердечная дисфункция в каждом блоке терапии оценивалась по вышеназванным критериям.

После 3 курса ХТ умеренная клиническая СДСТР развилась у 2 больных, после 4 курса ХТ симптомы умеренной клинической СДСТР проявились у 5 больных. Все больных в момент развития клинической симптоматики получили рекомендации по терапии ХСН и после компенсации их состояния смогли продолжить лечение РМЖ. Частота развития К СДСТР в блоке ХТ представлена на рис.3.4.

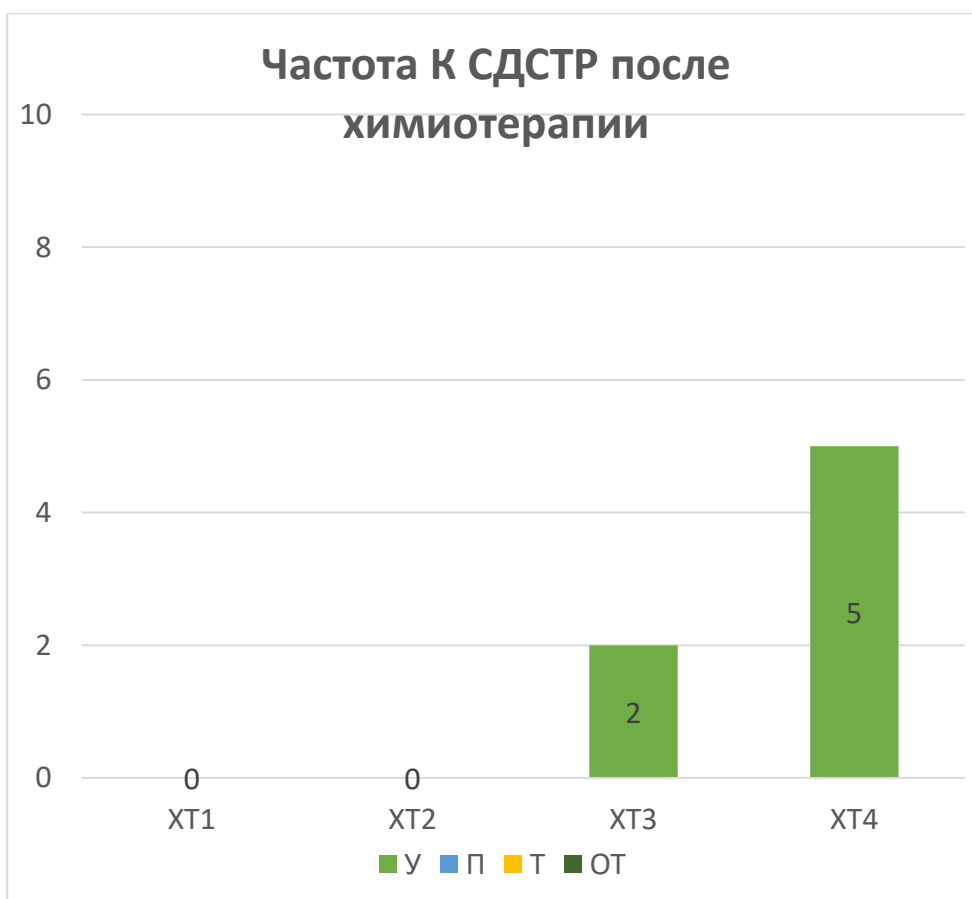


Рисунок 3.4. Частота клинической сердечной дисфункции, связанной с терапией РМЖ, после 1, 2, 3, и 4 курсов химиотерапии (ХТ). Дисфункция представлена умеренной (У), промежуточной (П), тяжелой (Т) и очень тяжелой (ОТ)

В процессе химиотаргетной терапии в блоке ХТТ клиническая СДСТР развилась у 1 больной после 2 курса, у 2 больных после 3 курса, а после 4 курса ХТТ симптомы умеренной клинической СДСТР проявились у 7 больных, а у 1 больной симптоматика СДСТР была промежуточной. Все больные в момент развития клинической симптоматики получили рекомендации по терапии ХСН и в дальнейшем после компенсации их состояния смогли продолжить лечение РМЖ. Частота развития К СДСТР в блоке ХТТ представлена на рис.3.5

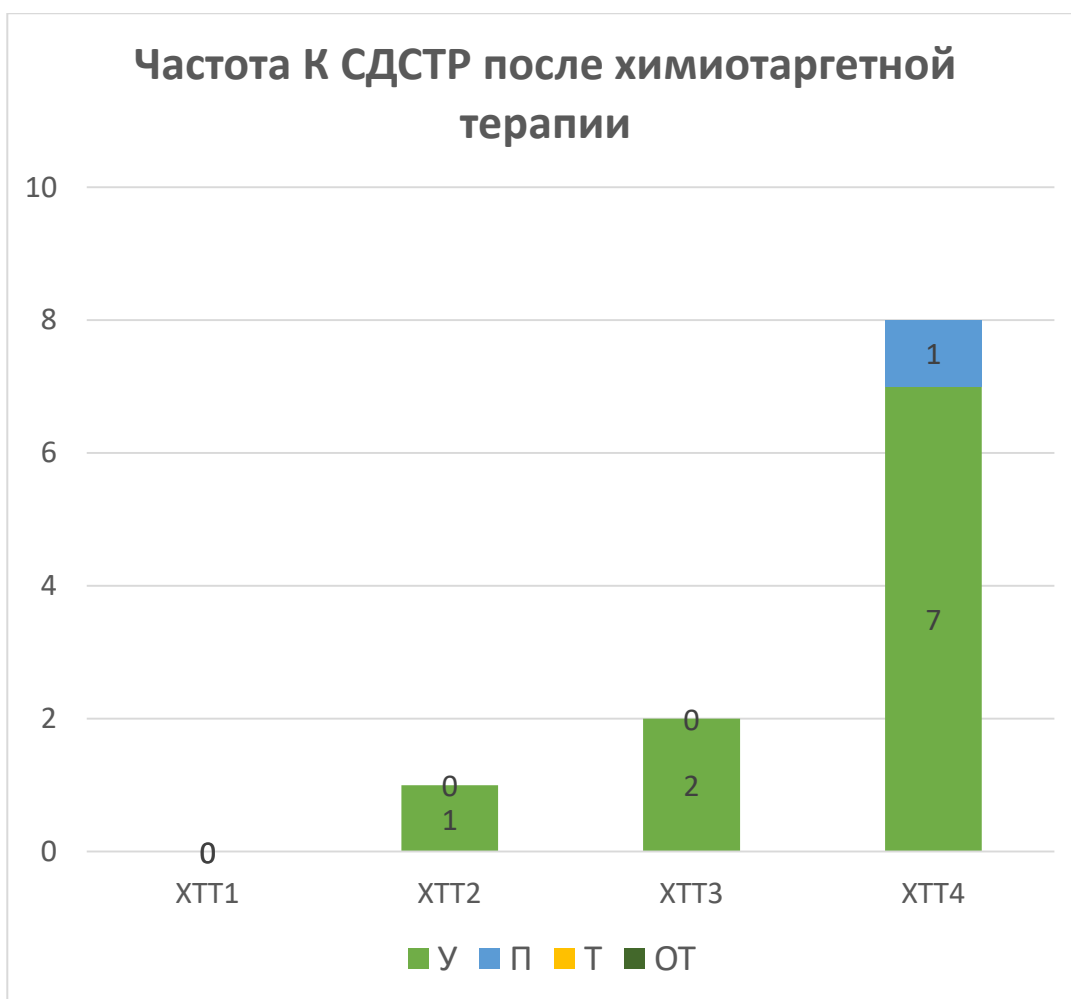


Рисунок 3.5. Частота клинической сердечной дисфункции, связанной с терапией РМЖ, после 1, 2, 3, и 4 курсов химиотаргетной терапии (ХТТ). Дисфункция представлена умеренной (У), промежуточной (П), тяжелой (Т) и очень тяжелой (ОТ)

В процессе таргетной терапии в блоке ТТ клиническая СДСТР развилась у 1 больной после 2 курса, у 2 больных после 3 курса, и после 4 курса ТТ симптомы умеренной клинической СДСТР проявились у 5 больных. Все больные в момент развития клинической симптоматики получили рекомендации по терапии ХСН, и в дальнейшем после компенсации их состояния смогли продолжить лечение РМЖ. Частота развития К СДСТР в блоке ТТ представлена на рис.3.6.

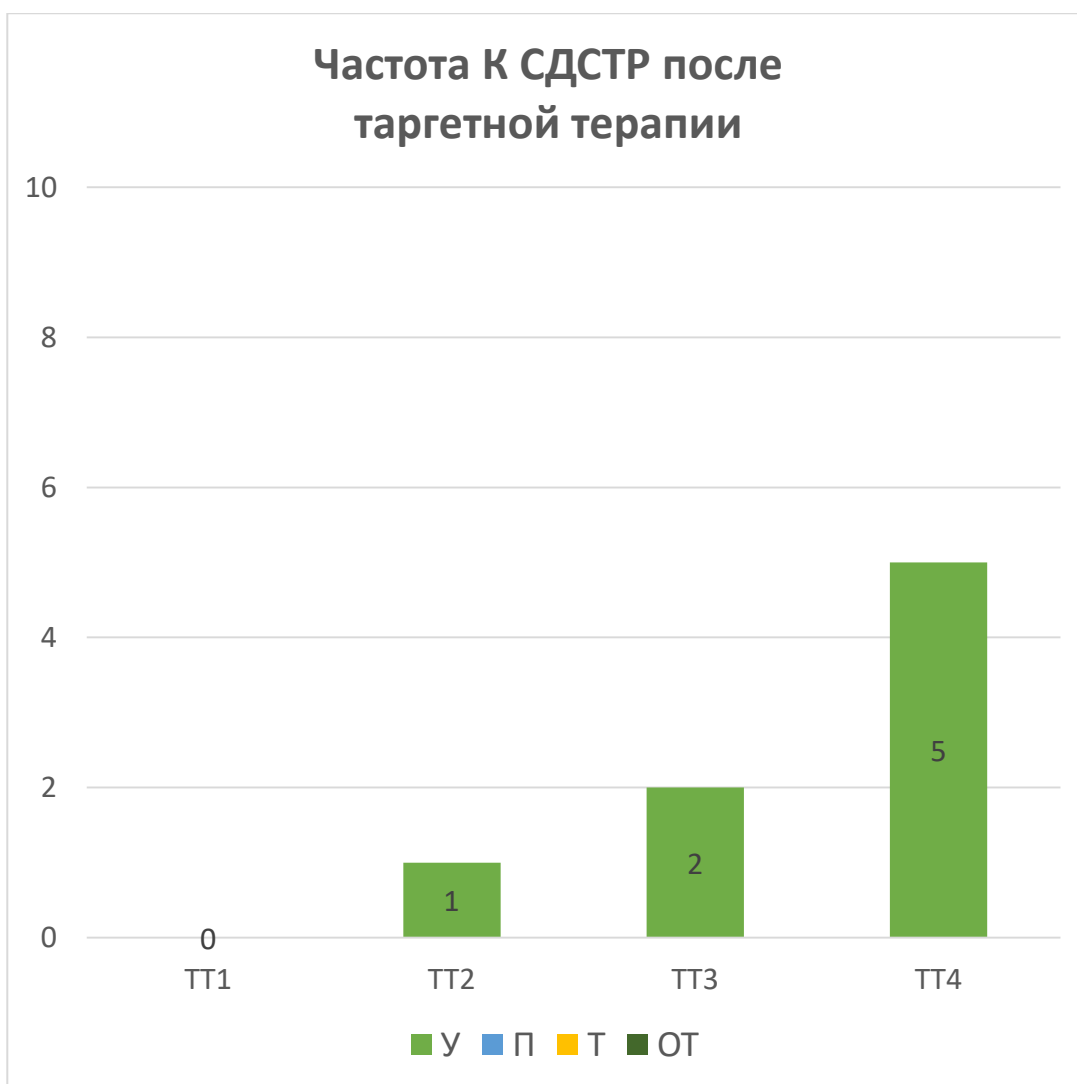


Рисунок 3.6. Частота клинической сердечной дисфункции, связанной с терапией РМЖ, после 1, 2, 3, и 4 курсов таргетной терапии (ТТ). Дисфункция представлена умеренной (У), промежуточной (П), тяжелой (Т) и очень тяжелой (ОТ)

В целом частота клинической СДСТР не превысила 4,3% (максимальное значение после 4 курса ХТТ), а в блоках ХТ и ТТ она составила максимально 2,7%, что позволило большинству пациенток не прерывать лечение ЗНО и лишь небольшая часть больных потребовала коррекции их состояния ввиду симптомов СДСТР для возвращения к терапии ЗНО. Статистический анализ межблочных различий не выявил значимой разницы в частоте клинической сердечной дисфункции, тренд к большей

частоте К СДСТР в блоке ХТТ не оказался значимым (Yates corrected Chi-square $p = 0,5724$). В качестве примера приведем изображения спеклов, полученных при анализе эхокардиограмм пациентки А. 58 лет.

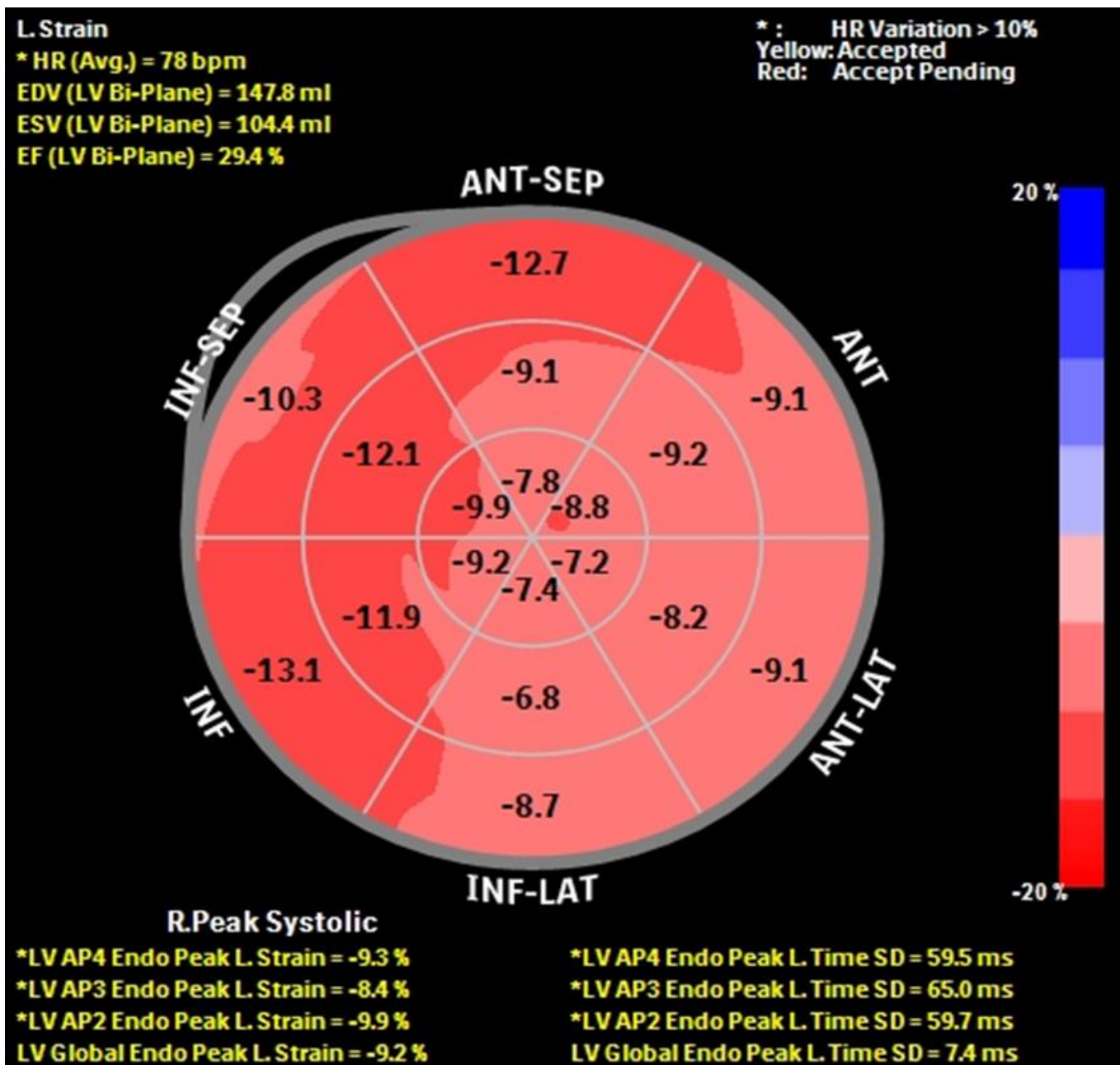


Рисунок 3.7. Расчет локальной деформации по зонам ЛЖ и определение GLS LV после 3 курса ХТТ пациентки А. 58 лет

На рис. 3.7 представлены расчеты локальных спектров и сниженный GLS LV -9,2% после 3 курса ХТТ (ХТТ3). Видны светлые зоны снижения локальной деформации ЛЖ. На рис.3.8 представлены локальные спектры и еще более низкий GLS LV -7,0% после 4 курса ХТТ (ХТТ4). Красные зоны лучшей деформации на рисунке 3.8 представлены меньше, светлых зон снижения локальной деформации ЛЖ больше, к тому же появились еще более светлые зоны еще более выраженного снижения локальной деформации ЛЖ. Это динамическая картина усугубления субклинической токсичности и развития клинической СДСТР от 3го к 4му курсу ХТТ.

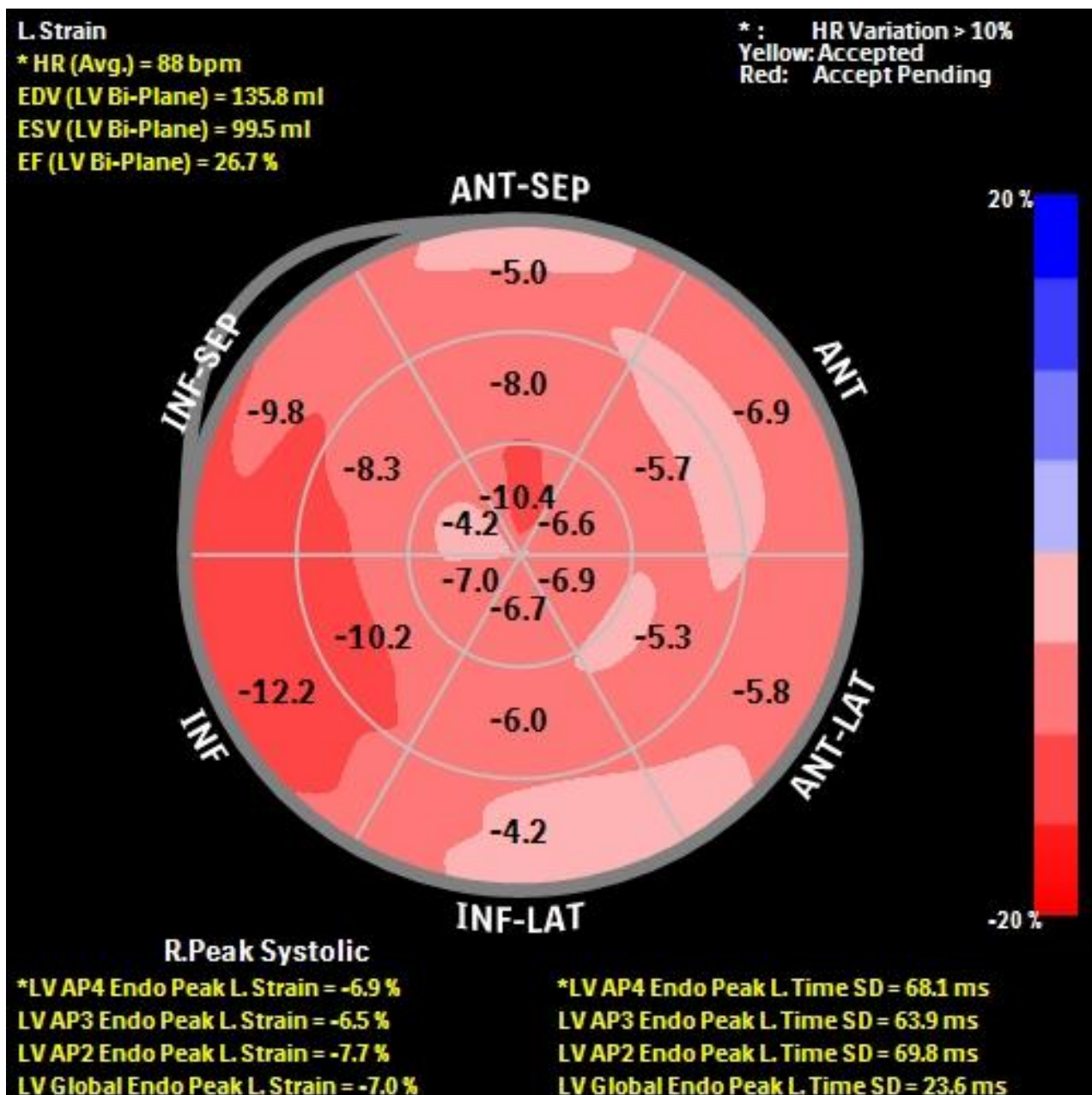


Рисунок 3.8. Расчет локальной деформации по зонам ЛЖ и определение GLS LV после 4 курса ХТТ пациентки А. 58 лет

Таким образом, клиническая (симптомная) сердечная дисфункция, связанная с терапией рака молочной железы (СК СДСТР), в каждом блоке терапии (ХТ, ХТТ, ТТ) проявилась в каждом блоке терапии РМЖ с небольшой частотой (2,7-4,3%), что позволило большинству больных не прерывать лечение РМЖ, а лишь у небольшой доли пациенток терапия ХСН на время отсрочила проведение курсовой терапии РМЖ. Следует отметить,

что в 25 из 26 случаев клинической (симптомной) сердечной дисфункции ей предшествовала субклиническая (инструментальная) СДСТР, и лишь в одном случае молниеносно развивавшейся клинической СДСТР инструментальные показатели менялись параллельно с нарастающей клиникой СН.

3.3. Взаимосвязи субклинической и клинической сердечной дисфункции, связанной с терапией рака

Для проведения анализа взаимосвязей инструментальной и клинической СДСТР была модифицирована шкала глобальной продольной деформации ЛЖ (GLS LV). Известно, что нормальные значения продольной деформации находятся в диапазоне отрицательных значений, поскольку в систолу происходит укорочение кардиомиоцитов, и для УЗИ-аппарата это движение спеклов воспринимается с отрицательным знаком. Нормальные значения GLS LV составляют -18-22%. Уменьшение по модулю (то есть снижение абсолютного числового значения GLS LV) свидетельствует о нарушении глобальной продольной деформации. Положительные значения GLS LV означают, что данный участок миокарда в систолу совершал парадоксальное (обратное нормальному) движение, что характерно для участков аневризм, и к данному исследованию не применимо.

Поэтому было решено наложить отрицательную шкалу GLS LV на положительную шкалу ФВ ЛЖ, при этом с совмещением диапазонов GLS LV от -22% до -8% с диапазоном ФВ ЛЖ от 65% до 25%. Такое эмпирическое совмещение было сделано на основании неопубликованного в настоящий момент анализа спекл-трекинг эхокардиограмм у различных групп больных, где нормальным значениям ФВ ЛЖ (55-65%) часто соответствовали GLS LV от -18% до -22%, а при выраженных нарушениях систолической функции ЛЖ, где ФВ ЛЖ оказывалась в диапазоне 25-35%, зачастую GLS LV находился в то же время в диапазоне -7,5% – -10%. Понимая всю условность

такого построения, и весьма вероятно – нелинейную зависимость между GLS LV и ФВ ЛЖ, в первом допущении эти шкалы были сделаны линейными, но лишь в указанных диапазонах.

Чтобы избежать ошибочного толкования данных преобразований шкала GLS LV была названа «модифицированной» и данные на графиках представлены как mGLS LV, то есть «modified GLS LV».

В данный анализ оказались включены динамические данные ФВ ЛЖ и GLS LV 25 пациенток из трех блоков (ХТ=7, ХТТ=10, ТТ=8), у которых снижение ФВ ЛЖ оказалось ниже 40%, что во всех случаях привело к развитию клинической СДСТР. В этом анализе также предполагалось оценить задержку по времени (лаг) между значимым снижением глобальной продольной деформации ЛЖ (GLS LV) и последующим значимым снижением ФВ ЛЖ. Графики по блокам ХТ, ХТТ и ТТ представлены на рисунках 3.9, 3.10, 3.11.

Поскольку на первом же графике (рис.3.9) в блоке ХТ начальные и конечные точки mGLS LV и ФВ ЛЖ сошлись, то получившаяся петля двух кривых была названа «Эхопетлей кардиотоксичности». На двух других графиках такого смыкания конечных точек не случилось, но смысл этой незамкнутой в блоках ХТТ и ТТ «петли» остался прежним.

Графический анализ позволил наглядно установить, что задержка развития клинической/симптомной СДСТР в блоке ХТ после выявления СК СДСТР составляет в среднем $(26-10)=16$ недель. Это лаг между точкой снижения GLS LV на относительные 15% (то есть GLS LV становится $-18 - (-2,7) = -15,3\%$ приблизительно на 10 неделе ХТ) и между снижением ФВ ЛЖ до абсолютных 40% (что происходит приблизительно на 26 неделе).

Аналогично, графический анализ в блоке ХТТ (рис.3.10) показал, что лаг между снижением GLS LV на относительные 15% (3 неделя) и

снижением ФВ ЛЖ до абсолютных 40% (8 неделя) составляет приблизительно 5 недель.

В блоке ТТ графический анализ (рис.3.11) показал, что лаг между снижением GLS LV на относительные 15% (4 неделя) и снижением ФВ ЛЖ до абсолютных 40% (9 неделя) составляет приблизительно 5 недель.

Таким образом, поскольку 96% случаев развития симптомной СДСТР имеют задержку от 5 до 16 недель между появлением СК СДСТР и формированием К СДСТР, то это время (от 5 до 16 недель в разных блоках терапии) целесообразно использовать для кардиопротекции, которая в настоящее время хорошо обоснована для больных с ХСН с сохранной систолической функцией (т.е. ФВ ЛЖ от 50% и выше).

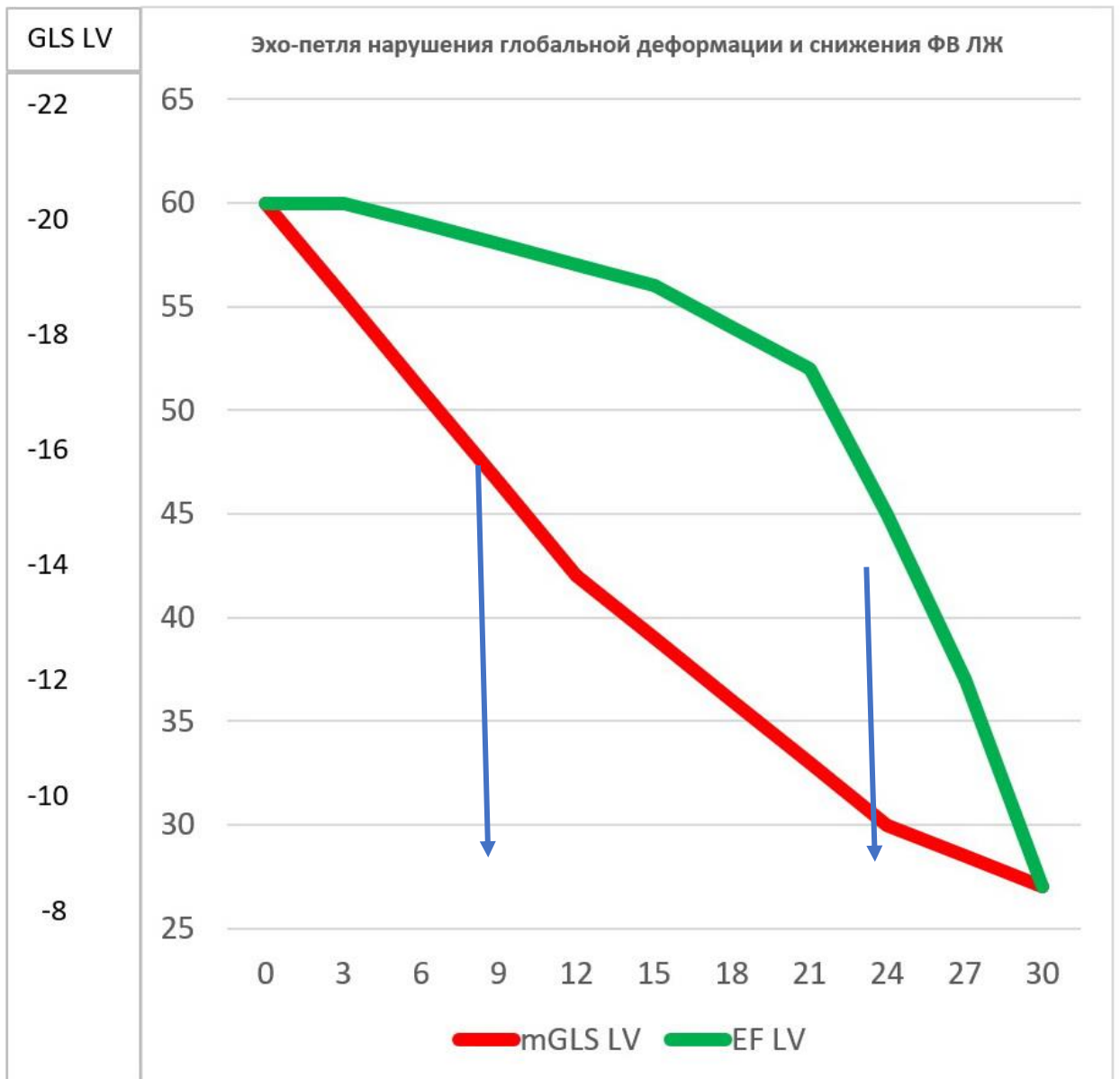


Рисунок 3.9. Динамика изменения модифицированного GLS LV (диапазон от -22% до -8%) и ФВ ЛЖ (диапазон от 65% до 25%) у 7 больных, где химиотерапия (ХТ) привела к клинической СДСТР со снижением ФВ ЛЖ ниже 35%. Горизонтальная шкала времени приведена в неделях (от 0 до 30 нед). Две синие стрелки отсекают на временной шкале 2 точки – СК СДСТР и К СДСТР

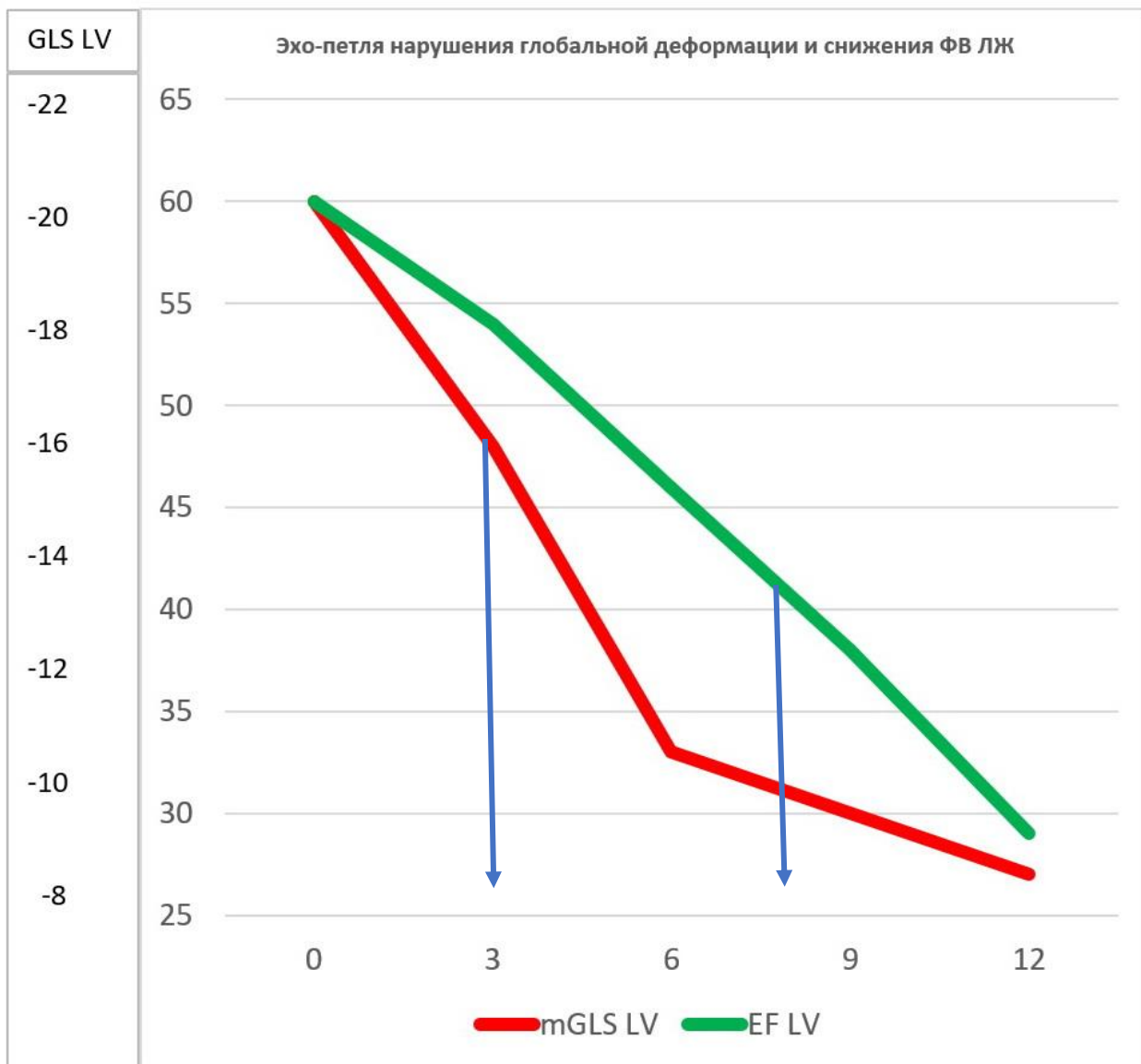


Рисунок 3.10. Динамика изменения модифицированного GLS LV (диапазон от -22% до -8%) и ФВ ЛЖ (диапазон от 65% до 25%) у 10 больных, где химиотаргетная терапия (ХТТ) привела к клинической СДСТР со снижением ФВ ЛЖ ниже 35%. Горизонтальная шкала времени приведена в неделях (от 0 до 12 нед). Две синие стрелки отсекают на временной шкале 2 точки – СК СДСТР и К СДСТР

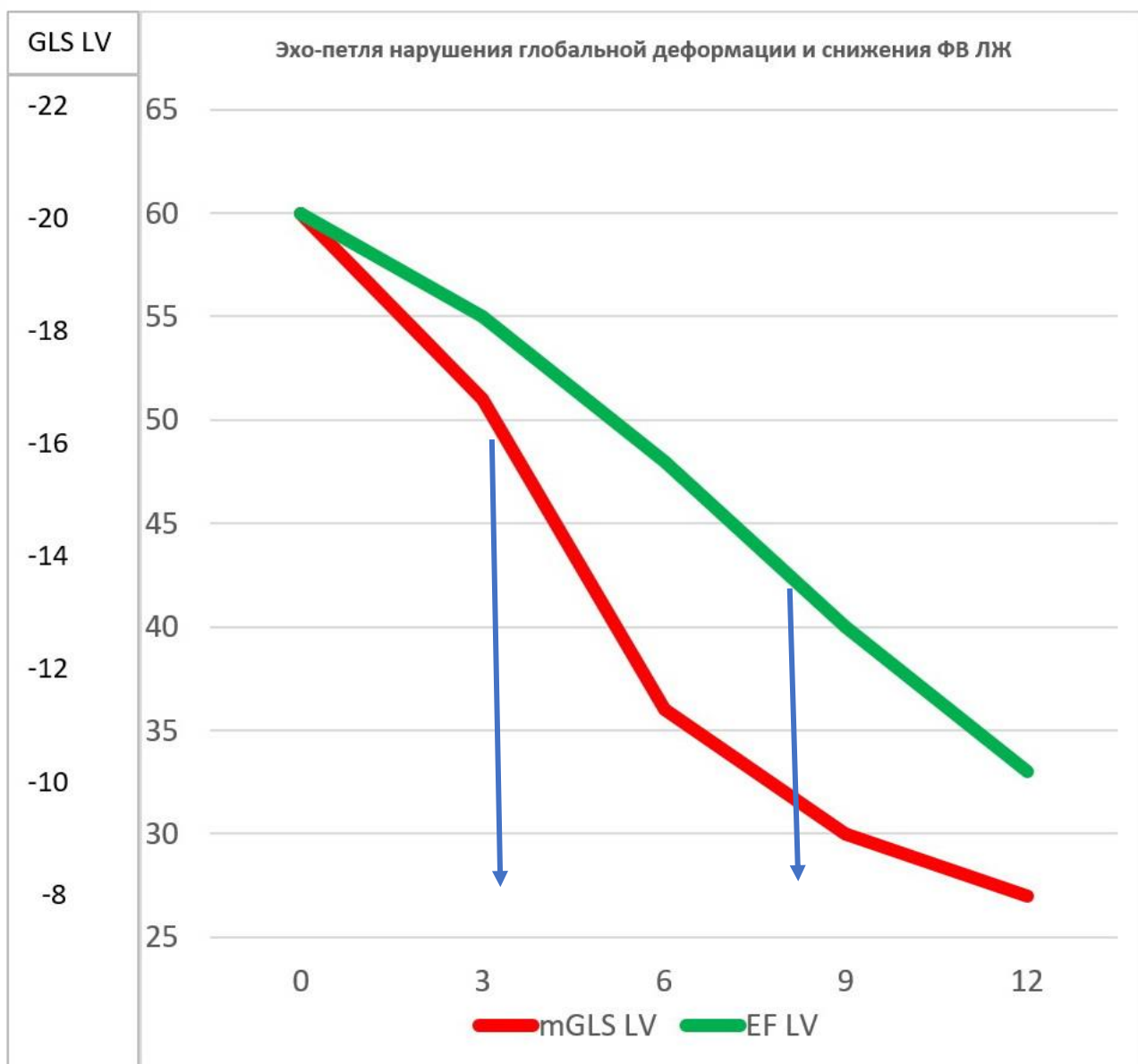


Рисунок 3.11. Динамика изменения модифицированного GLS LV (диапазон от -22% до -8%) и ФВ ЛЖ (диапазон от 65% до 25%) у 8 больных, где таргетная терапия (ТТ) привела к клинической СДСТР со снижением ФВ ЛЖ ниже 35%. Горизонтальная шкала времени приведена в неделях (от 0 до 12 нед). Две синие стрелки отсекают на временной шкале 2 точки – СК СДСТР и К СДСТР

Клиническая СДСТР была выявлена у 26 из 187 больных (13,9%) за время наблюдения.

Таблица 3.6. Переменные для регрессионного анализа предикторов К СДСТР

Возраст 18-64 лет
Возраст от 65 лет
ИМТ от 23 до 27.9
ИМТ 28-29.9
ИМТ от 30
САД выше 130 мм рт ст
ДАД выше 80 мм рт ст
NT-proBNP от 125 пг/мл
NT-proBNP 0-124 пг/мл
Общий ХС от 5.2 ммоль/л
Общий ХС ниже 5.2 ммоль/л
Триглицериды от 1,7 ммоль/л
Триглицериды ниже 1,7 ммоль/л
СРБ от 5 мг/л
СРБ ниже 5 мг/л
Гемоглобин, г/л
Гематокрит, %
Эр, $\times 10^{12}$ /л
Лк, $\times 10^9$ /л
СОЭ, мм/час
Калий, ммоль/л
Креатинин, мкмоль/л
Мочевина, ммоль/л

Глюкоза, ммоль/л
ЧСС, уд/мин
Изменение GLS LV выше -15,3% после 2 курсов терапии РМЖ

Для понимания возможных причин ее развития в дальнейшем был проведен многомерный логистический регрессионный анализ с последовательным включением клинических и лабораторных переменных и одномерный логистический регрессионный анализ, выявивший значимые предикторы К СДСТР.

В анализ вошли следующие показатели (табл.3.6).

При многомерном логистическом регрессионном анализе оказалось, что значимыми предикторами К СДСТР стали:

- ИМТ от 30 $p= 0,0027$ OR = 1,97 (95% CI 1,53 – 2,91)
- Возраст от 65 лет $p= 0,0023$ OR = 1,45 (95% CI 1,12 – 2,29)
- NT-proBNP от 125 пг/мл $p= 0,0012$ OR = 3,11 (95% CI 1,76 – 6,32)
- Изменение GLS LV выше -15,3% после 2 курсов терапии ЗНО $p= 0,0001$ OR = 9,53 (95% CI 4,88 – 18,27)

При одномерном логистическом регрессионном анализе оказалось, что значимыми предикторами К СДСТР стали:

- NT-proBNP от 125 пг/мл $p= 0,0027$ OR = 3,36 (95% CI 1,85 – 7,19)
- Изменение GLS LV выше -15,3% после 2 курсов терапии ЗНО $p= 0,0016$ OR = 9,12 (95% CI 3,95 – 19,39)

Выводы

Таким образом, клиническая СДСТР на 96% может быть предсказана более ранними изменениями GLS LV, при этом уже 15% относительное снижение GLS LV в течение 2 первых курсов терапии РМЖ определяет последующую клиническую СДСТР, развивающуюся через 5-16 недель после сдвигов GLS LV. Этот лаг во времени в настоящее время, к

сожалению, не используется, поскольку до настоящего времени было недостаточно клинических данных, чтобы начать терапию ХСН для профилактики последующей кардиотоксичности. Более продвинутый возраст от 65 лет и ожирение с ИМТ выше 30 также играют роль в развитии симптомной СДСТР. Данные по динамике NT-proBNP подтверждают важность лабораторных маркеров ХСН, но будут проанализированы в отдельной работе.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В современных рекомендациях по оценке сердечной функции у больных, находящихся на курсовой химиотерапии или таргетной терапии, содержатся сведения о необходимости повторных исследований каждые 3 месяца: «У бессимптомных пациентов с исходно нормальной функцией сердца определение ФВ ЛЖ, GLS, тропонина I или T (при доступности) рекомендовано проводить каждые 3 месяца в процессе терапии и по ее завершении» [2].

Однако, как показало настоящее нерандомизированное продольное исследование о воздействии терапии, назначаемой по поводу HER2-позитивного рака молочной железы, на сердечную функцию, при трехнедельном интервале между курсами терапии РМЖ за 3 месяца больные успевают получить 3 или даже 4 курса терапии, и частота субклинических изменений – СК СДСТР – по данным СТЭ составляет к концу 4 курса в каждом блоке терапии от 24,6% (практически у каждой 4й пациентки в блоке ХТ) до 32,6%-33,7% (практически каждая 3я пациентка в блоках ХТТ и ТТ). Такая высокая частота СК СДСТР обусловлена высокой интенсивностью проведения повторных СТЭ каждые 3 недели.

Выявленная частота СК СДСТР представляет собой очень большие значения, полученные в реальной клинической практике нескольких стран. И вслед за субклинической сердечной дисфункцией в 13,9% от общего количества получающих лечение, СДСТР становится клинической, требующей терапии ХСН, чтобы больная могла вернуться на курсовую терапию РМЖ.

В исследовании лечения 86 больных с болезнью Ходжкина, Неходжкинской лимфомой и острой лейкемией за год лечения было предпринято 4 эхо-контроля - исходно, после получения кумулятивной дозы

антрациклинов 150 mg/m², в конце курса лечения, и через 1 год наблюдения [29]. У 6 пациентов через 1 год ФВ ЛЖ снизилась на 10% со значением ниже 53%. У этих пациентов к моменту накопления дозы 150 мг/м² и к концу курса лечения антрациклинами GLS LV был значимо ниже по сравнению с пациентами группы контроля (P = 0.042 и P = 0.01, соответственно). По сравнению с исходным GLS, GLS, полученный после достижения кумулятивной дозы антрациклинов 150 mg/m², предоставил дополнительную прогностическую информацию и оказался самым сильным предиктором кардиотоксичности (площадь под кривой AUC = 0,82). При пороге -17,45% для GLS, измеренном после достижения кумулятивной дозы антрациклинов 150 mg/m², чувствительность специфичность выявления кардиотоксичности составила 67% (95% доверительный интервал = 33–100) и 97% (95% доверительный интервал = 94–100) соответственно. Авторы сделали вывод, что GLS более -17,45%, полученный после терапии антрациклинами в дозе 150 мг/м², является независимым предиктором будущей кардиотоксичности, вызванной антрациклинами [29]. Они посчитали [29], что эти результаты должны побудить врачей проводить эхокардиографию. ранее во время лечения антрациклинами.

Недавнее исследование серийного мониторинга 2D и 3D ТТЭ Vaz Ferreira и соавт [160] у пациенток с раком молочной железы, проходящих противораковую терапию выбрало точки контроля до терапии, через 4–6 мес и 12–14 мес после начала терапии, соответственно. В общей сложности были включены 122 пациентки, средний возраст 54,7 года, получавшие лечение антрациклинами (77,0%) и анти-HER2 (75,4%). В течение среднего периода наблюдения 14,9 ± 9,3 месяцев ФВ ЛЖ и GLS LV значительно уменьшились, а у 29,5% развилась клиническая СДСТР. Через 4-6 мес ФВ ЛЖ и GLS LV были значительно ниже исходных и к 12-14 мес имели тенденцию возврата к исходным значениям. Авторы сделали выводы, что оценка параметров

деформации миокарда позволяет более детально охарактеризовать сердечную недостаточность, ремоделирование сердца и может улучшить скрининг пациентов и выбор кардиопротекторной терапии [160].

В исследовании SUCCOUR, опубликованном в 2021 году, 307 человек наблюдались на терапии антрациклинами [154]. Они имели кроме антрациклинов иной риск развития ХСН. Преобладали факторы риска сердечной недостаточности: у 29% была гипертония, а у 13% - сахарный диабет. Рандомизированно больные были разделены на получение кардиопротективной терапии по относительному снижению GLS LV на 12% или более, или по абсолютному снижению ФВ ЛЖ (симптомное снижение ФВ ЛЖ на 5% или более или бессимптомное снижение ФВ ЛЖ на 10% или более при ФВ ЛЖ ниже 55%). Хотя первичный результат изменения ФВ ЛЖ существенно не отличался между двумя группами, тем не менее в течение 1 года наблюдения, значительно чаще использовалась кардиопротективная терапия, и меньшее количество пациентов соответствовало критериям СДСТР в группе под контролем GLS LV, чем в группе под контролем ФВ ЛЖ. (5,8% СДСТР против 13,7%; $p = 0,02$), а ФВ ЛЖ через год составила 57,6% против 55,7% ($p = 0,05$) [154]. Пациенты, получавшие кардиопротективную терапию в группе под контролем ФВ ЛЖ, имели большее снижение ФВ ЛЖ при последующем наблюдении, чем в группе под контролем GLS LV (9,1 10,9% против 2,9 7,4%; $p = 0,03$) [154]. Авторы заключили, что хотя изменение ФВ ЛЖ в двух группах в целом не различалось, при сравнении пациентов, получавших кардиопротекцию, у пациентов в группе под контролем GLS наблюдалось значительно меньшее снижение ФВ ЛЖ через 1 год наблюдения. Кроме того, кардиопротекция под контролем GLS значительно снизила значимое падение ФВ ЛЖ до аномального диапазона. Результаты подтверждают использование GLS для наблюдения за СДСТР [154].

Интересно, что еще в 2014 году экспертный консенсус American Society of Echocardiography и the European Association of Cardiovascular Imaging показал [120], что появление кардиотоксичности через год терапии антрациклинами было заметно по ФВ ЛЖ только через 12 мес, в то время как GLS LV снижался уже через 71 день (точка контроля V2) и продолжал снижение через 114 дней (точка контроля V3), то есть намного раньше, чем отреагировала ФВ ЛЖ (точка контроля V4) [120]. Наглядно это видно из таблицы 4.1 и рисунков 4.1 и 4.2 [120]. Однако, эксперты воздержались от предложения проводить СТЭ с определением GLS LV раньше и чаще.

Таблица 4.1. Results of echo parameters of systolic and diastolic function.

Variable	No cardiotoxicity (N = 80)				Cardiotoxicity (N = 6)			
	V1	V2	V3	V4	V1	V2	V3	V4
Time from V1 (days)	–	71 [63; 98]	114 [105; 136.5]	362 [350; 372]	–	52.5 [32.5; 68]	132.5 [111; 188]	358.5 [351; 363]
SBP (mmHg)	128 [115; 141]	124 [113; 134]	123 [112; 135]	125 [118; 144]	134.5 [128; 140]	128 [119; 137]	132.5 [125; 147.5]	127.5 [116; 144]
DBP (mmHg)	74.5 [68; 80]	74 [67; 80]	71.5 [66; 79]	75 [68; 82]	80 [78; 86]	83 [73.5; 94]	83.5 [80; 90.5]	84 [69; 95]
LVEF (%)	66 [63; 69] (56; 77)	65 [62; 68] (57; 77)	65.5 [62; 68] (44; 78)	63 [61; 67] (56; 79)	65.5 [63; 66] (62; 67)	61.5 [60; 65] (59; 66)	54.5 [50; 57.5] (48; 68)	49 [48; 50] (46; 50)
GLS (%)	–21.2 [–19.7; –23.1] (–14.5; –27.9)	–21.2 [–19.8; –22.6] (–17.1; –29.1)	–21.6 [–20; –23.1] (–13.6; –29.1)	–20.7 [–19.4; –21.5] (–14.6; –26.1)	–19.1 [–18; –19.8] (–17.7; –22.4)*	–17.3 [–16; –18.9] (–13.6; –24.4)**	–15.9 [–15; –16.1] (–13.9; –16.4)***	–17 [–16.1; –17.2] (–13.8; –17.4)
Average S' (cm/s)	10 [9; 11.5]	10 [9; 11.5]	10 [9; 11]	9 [7.5; 10.5]	9.5 [8.8; 10.6]	9 [8; 10]	8.3 [6.8; 9.8]	8.8 [8.5; 10.9]
Average E' (cm/s)	12 [9; 15]	12 [9; 15]	12.5 [9.5; 14.5]	11 [8; 14]	11.5 [9.8; 12.5]	10.8 [8; 12.6]	8.3 [7.3; 10.8]	8.8 [8.5; 10.9]
LV Tei index	0.34 [0.29; 0.42]	0.36 [0.29; 0.44]	0.41 [0.34; 0.46]	0.4 [0.33; 0.49]	0.4 [0.3; 0.6]	0.5 [0.4; 0.6]	0.6 [0.5; 0.7]	0.5 [0.4; 0.6]
TAPSE (mm)	25 [23; 28]	24.5 [21; 27]	24 [22; 27]	24 [22; 25]	26 [26; 30]	23.5 [21; 26.5]	25 [24; 25]	22 [20; 24]
S tricuspid (cm/s)	14.5 [13; 16]	14 [13; 16]	14 [13; 16]	13 [12; 14]	14 [13; 15]	13.5 [13; 16]	11.5 [11; 13]	12 [11; 12]

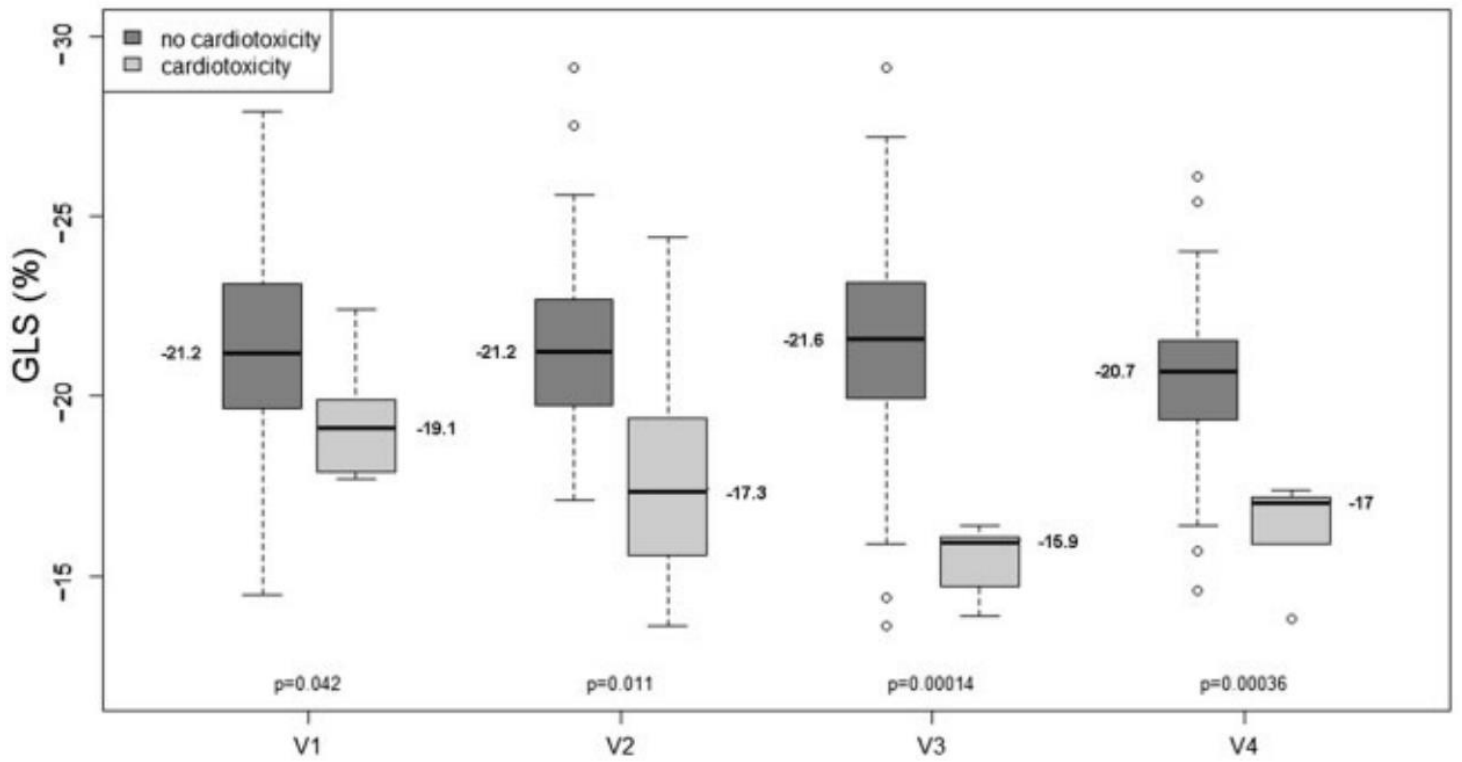


Рисунок 4.1. Box plots representing **GLS** at each visit. V, visit

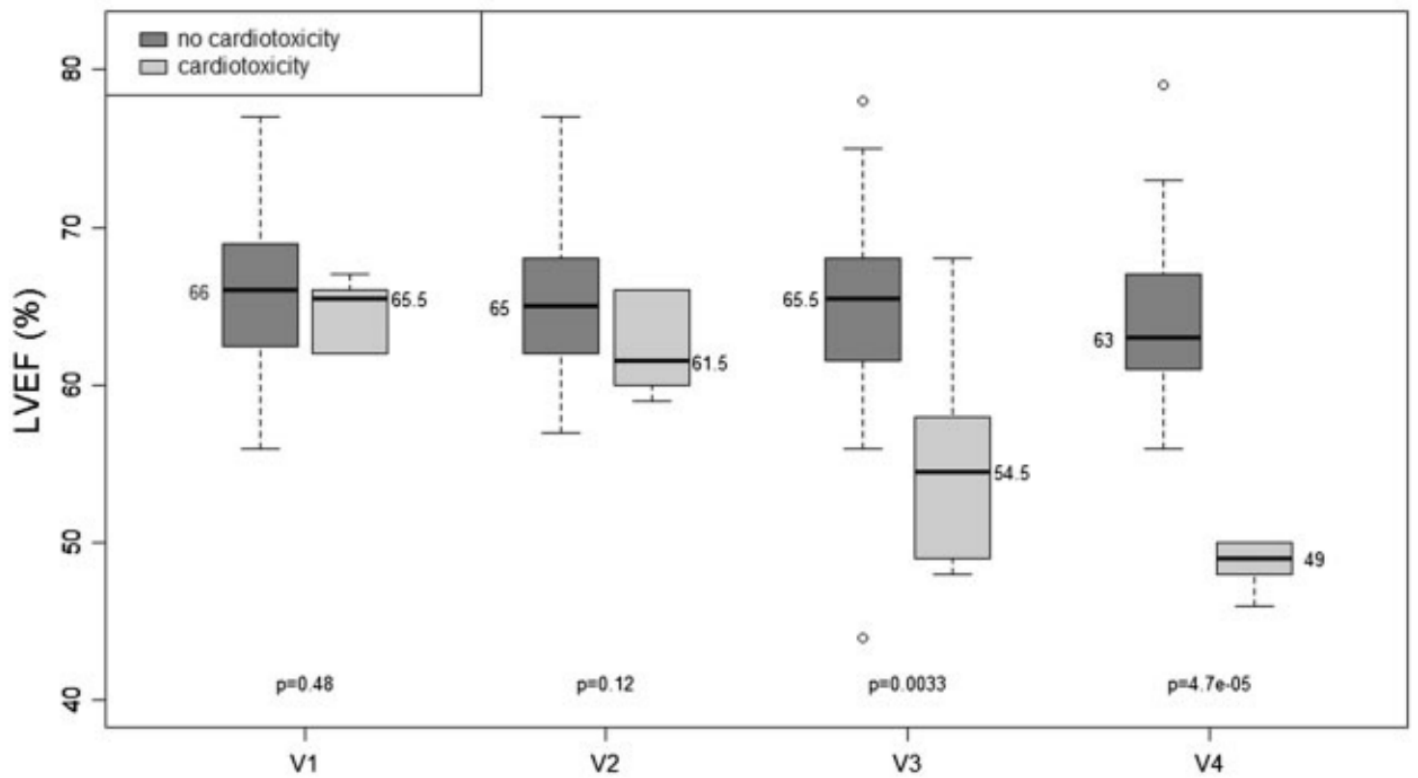


Рисунок 4.2. Box plots representing LVEF at each visit. V, visit

Аналогично недавним исследованиям [29,160] и вопреки консерватизму экспертного консенсуса American Society of Echocardiography и the European Association of Cardiovascular Imaging показал [120] настоящее нерандомизированное продольное исследование о воздействии терапии, назначаемой по поводу HER2-позитивного рака молочной железы, на сердечную функцию, показав высокую частоту субклинической СДСТР при рутинном 3х-недельном контроле СТЭ смогло продемонстрировать невысокую частоту клинической СДСТР. Потенциал, заложенный в таком частом эхо-контроле, позволяет уловить первые изменения ФВ ЛЖ и даже в этом случае максимально удерживать больных на терапии РМЖ, как можно раньше назначив кардиопротекцию.

Учитывая рост количества больных с РМЖ, такой частый контроль сердечной функции с обязательным выполнением ТТЭ в объеме СТЭ, вероятно, позволит улучшить качество лечения, проводимого онкологами и, хочется спекулятивно предположить, повлияет в положительном плане на общую выживаемость при РМЖ.

Заключение

Частота субклинической сердечной дисфункции становится значительной во всех блоках лечения РМЖ (1й – (ХТ): Доксорубин+Циклофосфамид, 2й – (ХТТ): Доцетаксел+Трастузумаб и 3й – (ТТ): Трастузумаб) уже после 3-4 курса терапии. Это требует более частого выполнения спекл-трекинг эхокардиографии для раннего выявления субклинической сердечной дисфункции и возможности более раннего начала терапии ХСН, способствующей удержанию больной РМЖ на терапии ЗНО.

ВЫВОДЫ

1. Расчет глобальной продольной деформации ЛЖ при спекл-трекинг Эхокардиографии с интервалом 1 раз в 3 недели указывает на раннее снижение GLS LV на 15%. Оно возникает уже после 1-2 курсов терапии РМЖ через 3-6 недель. В настоящий момент рекомендации по эхокардиографии более консервативны в сроке рутинных ЭхоКГ исследований, предлагая контроль у асимптомных больных через 3 мес.
2. Раннее субклиническое снижение GLS LV на 15% на 96% предсказывает последующее развитие «петли кардиотоксичности», проявляющейся клиникой прогрессирующей сердечной недостаточности, лимитирующей терапию РМЖ.
3. В зависимости от варианта текущей терапии РМЖ (Химиотерапия, ХимиоТаргетная терапия, Таргетная терапия) после выявления ранней субклинической кардиотоксичности со снижением GLS LV на 15% имеется определенный запас времени – от 5 до 16 недель, в котором может быть начата терапия ХСН, обрывающая петлю кардиотоксичности, без развития клинически значимой ХСН со снижением ФВ ЛЖ.
4. Возраст от 65 лет и ожирение 1ст с ИМТ выше 30 играют роль в развитии клинической СДСТР, однако меньшую, по сравнению с ранней отрицательной динамикой GLS LV.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Требуется пересмотр критериев частоты выполнения эхокардиографического контроля сердечной дисфункции в обязательном объеме СТЭ с определением GLS LV у больных с ЗНО, в частности с HER2-позитивным раком молочной железы, поскольку традиционное определение ФВ ЛЖ запаздывает в прогнозе клинической СДСТР.
2. Начало кардиопротективной терапии ХСН по критерию снижения GLS LV на 15% позволит, насколько возможно, избежать развития клинической СДСТР и обеспечить оптимальное ведение больных на терапии РМЖ

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беленков Ю.Н., Ильгисонис И.С., Кириченко Ю.Ю., Муртузалиев Ш.М. Кардиоонкология сегодня: анализ первых европейских клинических рекомендаций 2022 года. Кардиология. 2023; 63(7): 3–15. DOI:10.18087/cardio.2023.7.n2445 Belenkov Yu. N., Ilgisonis I.S., Kirichenko Yu.Yu., Murtuzaliev Sh.M. Cardio-oncology today: digest of the first European clinical guidelines (2022). Kardiologiya. 2023;63(7):3–15. <https://doi.org/10.18087/cardio.2023.7.n2445>
2. Виценя МВ, Агеев ФТ, Гиляров МЮ, и др. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии. Злокачественные опухоли, (2021). 11(3S2-2), 78-98. Vitsenya MV, Ageev FT, Gilyarov MYu, Ovchinnikov AG, Orlova RV, Poltavskaya MG. Practical recommendations for correction of cardiovascular toxicity of antitumor therapy. Malignant Tumours. 2021;11(3S2-2):78–98. (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-41>
3. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO) / под редакцией: В.М. Моисеенко. – М. Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», 2015. – 456 с. ISBN 978-5-9903154-5-7
4. Addison D, Neilan TG, Barac A, Scherrer-Crosbie M, Okwuosa TM, Plana JC, et al. Cardiovascular Imaging in Contemporary CardioOncology: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2023;148:1271–1286 <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001174>

5. Advani PP, Ballman KV, Dockter TJ, Colon-Otero G, Perez EA. Long-Term Cardiac Safety Analysis of NCCTG N9831 (Alliance) Adjuvant Trastuzumab Trial. *J Clin Oncol* 2016;34:581–587.
6. Albini A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan DM. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:14–25.
7. Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML, van 't Veer MB, Baaijens MH, de Boer JP, Hart AA, Klokman WJ, Kuenen MA, Ouwens GM, Bartelink H, van Leeuwen FE. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood* 2007;109:1878–1886.
8. Arciniegas Calle MC, Sandhu NP, Xia H, et al. Two-dimensional speckle tracking echocardiography predicts early subclinical cardiotoxicity associated with anthracycline-trastuzumab chemotherapy in patients with breast cancer. *BMC cancer*, (2018). 18(1), 1-8.
9. Armenian SH, Hudson MM, Mulder RL, Chen MH, Constine LS, Dwyer M, Nathan PC, Tissing WJ, Shankar S, Sieswerda E, Skinner R, Steinberger J, van Dalen EC, van der Pal H, Wallace WH, Levitt G, Kremer LC, International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol* 2015;16:e123–136.
10. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constine 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* 2016;35:893-911. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.5400>

11. Armstrong GT, Joshi VM, Ness KK, Marwick TH, Zhang N, Srivastava D, Griffin BP, Grimm RA, Thomas J, Phelan D, Collier P, Krull KR, Mulrooney DA, Green DM, Hudson MM, Robison LL, Plana JC. Comprehensive echocardiographic detection of treatment-related cardiac dysfunction in adult survivors of childhood cancer: results from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2511–2522.
12. Armstrong GT, Oeffinger KC, Chen Y, Kawashima T, Yasui Y, Leisenring W, Stovall M, Chow EJ, Sklar CA, Mulrooney DA, Mertens AC, Border W, Durand JB, Robison LL, Meacham LR. Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 2013;31: 3673 –3680. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.49.3205>
13. Armstrong GT, Plana JC, Zhang N, Srivastava D, Green DM, Ness KK, Daniel Donovan F, Metzger ML, Arevalo A, Durand JB, Joshi V, Hudson MM, Robison LL, Flamm SD. Screening adult survivors of childhood cancer for cardiomyopathy: comparison of echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 2012;30:2876–2884.
14. Bellenger NG, Burgess MI, Ray SG, Lahiri A, Coats AJ, Cleland JG, Pennell DJ. Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance; are they interchangeable? *Eur Heart J* 2000;21:1387–1396.
15. Bergamini C, Dolci G, Truong S, et al. Role of speckle tracking echocardiography in the evaluation of breast cancer patients undergoing chemotherapy: review and meta-analysis of the literature. *Cardiovascular toxicology*, (2019). 19, 485-492.

16. Bhagat, A.A.; Kalogeropoulos, A.P.; Baer, L.; Lacey, M.; Kort, S.; Skopicki, H.A.; et al. Biomarkers and Strain Echocardiography for the Detection of Subclinical Cardiotoxicity in Breast Cancer Patients Receiving Anthracyclines. *J. Pers. Med.* 2023; 13: 1710. <https://doi.org/10.3390/jpm13121710>
17. Bhave M, Akhter N, Rosen ST. Cardiovascular toxicity of biologic agents for cancer therapy. *Oncology (Williston Park)* 2014;28:482–490.
18. Bowles EJ, Wellman R, Feigelson HS, Onitilo AA, Freedman AN, Delate T, Allen LA, Nekhlyudov L, Goddard KA, Davis RL, Habel LA, Yood MU, McCarty C, Magid DJ, Wagner EH, Pharmacovigilance Study Team. Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: a retrospective cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:1293 –1305.
19. Braverman AC, Antin JH, Plappert MT, Cook EF, Lee RT. Cyclophosphamide cardiotoxicity in bone marrow transplantation: a prospective evaluation of new dosing regimens. *J Clin Oncol* 1991;9:1215 –1223.
20. Bristow MR, Thompson PD, Martin RP, Mason JW, Billingham ME, Harrison DC. Early anthracycline cardiotoxicity. *Am J Med* 1978;65:823 –832.
21. Cameron D, Brown J, Dent R, Jackisch C, Mackey J, Pivot X, Steger GG, Suter TM, Toi M, Parmar M, Laeufle R, Im YH, Romieu G, Harvey V, Lipatov O, Pienkowski T, Cottu P, Chan A, Im SA, Hall PS, Bubuteishvili-Pacaud L, Henschel V, Deurloo RJ, Pallaud C, Bell R. Adjuvant bevacizumab-containing therapy in triple-negative breast cancer (BEATRICE): primary results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:933 – 942.

22. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation* 2015;131:1981–1988.
23. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomo G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:213–220.
24. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, Martinelli G, Veglia F, Fiorentini C, Cipolla CM. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin converting enzyme inhibition. *Circulation* 2006;114:2474–2481.
25. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, Sandri MT, Civelli M, Salvatici M, Lamantia G, Colombo N, Cortinovis S, Dessanai MA, Nole F, Veglia F, Cipolla CM. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol* 2010;28:3910–3916.
26. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, Civelli M, Peccatori F, Martinelli G, Fiorentini C, Cipolla CM. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004;109:2749–2754.
27. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, Tricca A, Civelli M, Lamantia G, Cinieri S, Martinelli G, Cipolla CM, Fiorentini C. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:517–522.
28. Cardinale D, Sandri MT. Role of biomarkers in chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;53:121–129.

29. Charbonnel C, Convers-Domart R, Rigaudeau S, Taksin AL, Baron N, Lambert J, et al. Assessment of global longitudinal strain at low dose anthracycline-based chemotherapy, for the prediction of subsequent cardiotoxicity. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2017;18: 392–401. <https://doi:10.1093/ehjci/jew223>
30. Chen J, Wang L, Wu FF, & Sun G. Early detection of cardiotoxicity by 3D speckle tracking imaging of area strain in breast cancer patients receiving chemotherapy. *Echocardiography*, (2019). 36(9), 1682-1688.
31. Chen W, Jiao Z, Li W, Han R. Two-dimensional speckle tracking echocardiography, a powerful method for the evaluation of anthracyclines induced left ventricular insufficiency. *Medicine* 2022;101:42(e31084). <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000031084>
32. Chow EJ, Chen Y, Kremer LC, Breslow NE, Hudson MM, Armstrong GT, et al. Individual prediction of heart failure among childhood cancer survivors. *J Clin Oncol* 2015;33:394–402.
33. Clarke E, Lenihan D. Cardio-oncology: a new discipline in medicine to lead us into truly integrative care. *Future Cardiol* 2015;11:359–361.
34. Copur MS, Obermiller A. An algorithm for the management of hypertension in the setting of vascular endothelial growth factor signaling inhibition. *Clin Colorectal Cancer* 2011;10:151–156.
35. Cote GM, Sawyer DB, Chabner BA. ERBB2 inhibition and heart failure. *N Engl J Med* 2012;367:2150–2153.
36. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT, Criscitiello C, Goldhirsch A, Cipolla C, Roila F, ESMO Guidelines Working Group. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012;23(Suppl 7):vii155–vii166.

37. Curigliano G, Mayer EL, Burstein HJ, Winer EP, Goldhirsch A. Cardiac toxicity from systemic cancer therapy: a comprehensive review. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;53:94–104.
38. de Azambuja E, Bedard PL, Suter T, Piccart-Gebhart M. Cardiac toxicity with anti-HER-2 therapies: what have we learned so far? *Target Oncol* 2009;4:77–88.
39. de Azambuja E, Procter MJ, van Veldhuisen DJ, Agbor-Tarh D, Metzger-Filho O, Steinseifer J, Untch M, Smith IE, Gianni L, Baselga J, Jackisch C, Cameron DA, Bell R, Leyland-Jones B, Dowsett M, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, Suter TM. Trastuzumab-associated cardiac events at 8 years of median follow-up in the Herceptin Adjuvant trial (BIG 1-01). *J Clin Oncol* 2014;32:2159–2165.
40. Di Lisi D, Manno G, Novo G. Subclinical Cardiotoxicity: The Emerging Role of Myocardial Work and Other Imaging Techniques. *Curr Probl Cardiol* 2021;46:100818. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2021.100818>
41. Di Lisi, D.; Moreo, A.; Casavecchia, G.; Cadeddu Dessalvi, C.; Bergamini, C.; Zito, C.; et al. Atrial Strain Assessment for the Early Detection of Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction in Breast Cancer Women (The STRANO STUDY: Atrial Strain in Cardio-Oncology). *J. Clin. Med.* 2023, 12, 7127. <https://doi.org/10.3390/jcm12227127>
42. Díaz-Antón B, Madurga R, Zorita B, Wasniewski S, Moreno-Arciniegas A, López-Melgar B, et al. Early detection of anthracycline- and trastuzumab induced cardiotoxicity: value and optimal timing of serum biomarkers and echocardiographic parameters. *ESC Heart Failure* 2022; 9: 1127–1137. DOI:10.1002/ehf2.13782

43. Doroshow JH. Anthracycline antibiotic-stimulated superoxide, hydrogen peroxide, and hydroxyl radical production by NADH dehydrogenase. *Cancer Res* 1983; 43:4543 – 4551.
44. Drafts BC, Twomley KM, D'Agostino R Jr, Lawrence J, Avis N, Ellis LR, et al. Low to moderate dose anthracycline-based chemotherapy is associated with early noninvasive imaging evidence of subclinical cardiovascular disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:877 –885.
45. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687 –1717.
46. Eschenhagen T, Force T, Ewer MS, de Keulenaer GW, Suter TM, Anker SD, et al. Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2011;13:1 –10.
47. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Cardiol* 2015; 12:620. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.65>
48. Ewer MS, Lenihan DJ. Left ventricular ejection fraction and cardiotoxicity: is our ear really to the ground? *J Clin Oncol* 2008;26:1201–1203.
49. Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol* 2005;23:2900 – 2902.
50. Ewer MS, Suter TM, Lenihan DJ, Niculescu L, Breazna A, Demetri GD, Motzer RJ. Cardiovascular events among 1090 cancer patients treated with sunitinib, interferon, or placebo: a comprehensive adjudicated database analysis demonstrating clinically meaningful reversibility of cardiac events. *Eur J Cancer* 2014;50: 2162 –2170.

51. Ewer MS. Anthracycline cardiotoxicity: clinical aspects, recognition, monitoring, treatment, and prevention. In: Ewer MS, Yeh ET, eds. *Cancer and the Heart*. Shelton, CT, USA: People's Medical Publishing House; 2013, 11–41.
52. 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:e000472.
53. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342:1077–1084.
54. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49:1374 – 1403. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.12.027>
55. Force T, Krause DS, Van Etten RA. Molecular mechanisms of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibition. *Nat Rev Cancer* 2007;7:332 – 344.
56. Franco VI, Lipshultz SE. Cardiac complications in childhood cancer survivors treated with anthracyclines. *Cardiol Young* 2015;25(Suppl 2):107–116.
57. Frickhofen N, Beck FJ, Jung B, Fuhr HG, Andrasch H, Sigmund M. Capecitabine can induce acute coronary syndrome similar to 5-fluorouracil. *Ann Oncol* 2002;13: 797–801.
58. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, Safran H, dos Santos LV, Aprile G, Ferry DR, Melichar B, Tehfe M, Topuzov E, Zalcborg JR, Chau I, Campbell W, Sivanandan C, Pikiel J, Koshiji M, Hsu Y, Liepa AM, Gao L, Schwartz JD, Taberner J,

REGARD Trial Investigators. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014;383:31–39.

59. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, Prabhaskar K, Syrigos KN, Goksel T, Park K, Gorbunova V, Kowalyszyn RD, Pikiel J, Czyzewicz G, Orlov SV, Lewanski CR, Thomas M, Bidoli P, Dakhil S, Gans S, Kim JH, Grigorescu A, Karaseva N, Reck M, Cappuzzo F, Alexandris E, Sashegyi A, Yurasov S, Perol M. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2014;384:665–673.
60. Ghatalia P, Morgan CJ, Je Y, Nguyen PL, Trinh QD, Choueiri TK, Sonpavde G. Congestive heart failure with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;94:228–237.
61. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, de Azambuja E, Procter M, Suter TM, Jackisch C, Cameron D, Weber HA, Heinzmann D, Dal Lago L, McFadden E, Dowsett M, Untch M, Gianni L, Bell R, Kohne CH, Vindevoghel A, Andersson M, Brunt AM, Otero-Reyes D, Song S, Smith I, Leyland-Jones B, Baselga J, Herceptin Adjuvant Trial Study Team. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2013;382:1021–1028.
62. Gollerkeri A, Harrold L, Rose M, Jain D, Burtness BA. Use of paclitaxel in patients with pre-existing cardiomyopathy: a review of our experience. *Int J Cancer* 2001; 93:139–141.

63. Gottdiener JS, Appelbaum FR, Ferrans VJ, Deisseroth A, Ziegler J. Cardiotoxicity associated with high-dose cyclophosphamide therapy. *Arch Intern Med* 1981;141: 758–763.
64. Gottdiener JS, Mathisen DJ, Borer JS, Bonow RO, Myers CE, Barr LH, Schwartz DE, Bacharach SL, Green MV, Rosenberg SA. Doxorubicin cardiotoxicity: assessment of late left ventricular dysfunction by radionuclide cineangiography. *Ann Intern Med* 1981;94:430–435.
65. Gripp EA, Oliveira GE, Feijó LA, et al. Global Longitudinal Strain Accuracy for Cardiotoxicity Prediction in a Cohort of Breast Cancer Patients During Anthracycline and/or Trastuzumab Treatment. *Arq Bras Cardiol*. 2018 Feb;110(2):140-150. doi: 10.5935/abc.20180021. PMID: 29561992; PMCID: PMC5855907.
66. Groarke JD, Cheng S, Moslehi J. Cancer-drug discovery and cardiovascular surveillance. *N Engl J Med* 2013;369:1779 – 1781.
67. Gulati A, Jabbour A, Ismail TF, Guha K, Khwaja J, Raza S, Morarji K, Brown TD, Ismail NA, Dweck MR, Di Pietro E, Roughton M, Wage R, Daryani Y, O’Hanlon R, Sheppard MN, Alpendurada F, Lyon AR, Cook SA, Cowie MR, Assomull RG, Pennell DJ, Prasad SK. Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *JAMA* 2013;309:896–908.
68. Haiyan Xu, Ling Mao, Hailang Liu, et al. Assessment of Subclinical Deterioration of Right Ventricular Function by Three-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography in Breast Cancer Patients Undergoing Anthracycline-Based Chemotherapy, *International Journal of General Medicine*, (2021) 14.:, 885-893, DOI: 10.2147/IJGM.S300257
69. Hall PS, Harshman LC, Srinivas S, Witteles RM. The frequency and severity of cardiovascular toxicity from targeted therapy in advanced

- renal cell carcinoma patients. *JACC Heart Fail* 2013; 1: 72–78.
<https://doi.org/10.1016/j.jchf.2012.09.001>
70. Heidenreich PA, Hancock SL, Lee BK, Mariscal CS, Schnittger I. Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation. *J Am Coll Cardiol* 2003;42: 743–749.
71. Hering D, Faber L, Horstkotte D. Echocardiographic features of radiation-associated valvular disease. *Am J Cardiol* 2003;92:226–230.
72. Herrmann J, Lenihan D, Armenian S, Barac A, Blaes A, Cardinale D, et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *Eur Heart J* 2022;43:280–299.
73. 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;89:1287–1306.
<https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.05.013>
74. Hershman DL, McBride RB, Eisenberger A, Tsai WY, Grann VR, Jacobson JS. Doxorubicin, cardiac risk factors, and cardiac toxicity in elderly patients with diffuse B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26:3159–3165.
75. Hooning MJ, Botma A, Aleman BM, Baaijens MH, Bartelink H, Klijn JG, Taylor CW, van Leeuwen FE. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:365–375.
76. Hull MC, Morris CG, Pepine CJ, Mendenhall NP. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of Hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. *JAMA* 2003;290:2831–2837.

77. Inoue, K.; Iida, N.; Tajiri, K.; Bando, H.; Chiba, S.; Tasaka, N.; Nagashio, K.; Sasamura, R.; Naito, H.; Murata, M.; et al. Rationale, Design, and Feasibility of a Prospective Multicenter Registry Study of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity (AIC Registry). *J. Clin. Med.* 2021, 10, 1370. <https://doi.org/10.3390/jcm10071370>
78. Jaworski C, Mariani JA, Wheeler G, Kaye DM. Cardiac complications of thoracic irradiation. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2319 –2328.
79. 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;126:2749 – 2763
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.100560>
80. Krop IE, Suter TM, Dang CT, Dirix L, Romieu G, Zamagni C, Citron ML, Campone M, Xu N, Smitt M, Gianni L. Feasibility and cardiac safety of trastuzumab emtansine after anthracycline-based chemotherapy as (neo)adjuvant therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:1136 –1142.
81. Ky B, Carver JR. Biomarker approach to the detection and cardioprotective strategies during anthracycline chemotherapy. *Heart Fail Clin* 2011;7:323–331.
82. Ky B, Putt M, Sawaya H, French B, Januzzi JL Jr, Sebag IA, Plana JC, Cohen V, Banchs J, Carver JR, Wiegers SE, Martin RP, Picard MH, Gerszten RE, Halpern EF, Passeri J, Kuter I, Scherrer-Crosbie M. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:809–816.
83. Lancellotti P, Anker SD, Donal E, Edvardsen T, Popescu BA, Farmakis D, Filippatos G, Habib G, Maggioni AP, Jerusalem G, Galderisi M.

- EACVI/HFA Cardiac Oncology Toxicity Registry in breast cancer patients: rationale, study design, and methodology (EACVI/HFA COT Registry)—EURObservational Research Program of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:466–470
84. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, Bergler-Klein J, Bogaert J, Davin L, Cosyns B, Coucke P, Dulgheru R, Edvardsen T, Gaemperli O, Galderisi M, Griffin B, Heidenreich PA, Nieman K, Plana JC, Port SC, Scherrer-Crosbie M, Schwartz RG, Sebag IA, Voigt JU, Wann S, Yang PC, European Society of Cardiology Working Groups on Nuclear Cardiology and Cardiac Computed Tomography and Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, Society of Cardiovascular Computed Tomography. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:721–740.
85. Lancellotti P, Suter TM, López-Fernández T, Galderisi M, Lyon AR, Van Der Meer P, et al. Cardio-oncology services: rationale, organization, and implementation. *Eur Heart J* 2019;40:1756–1763. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy453>
86. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. 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;1:1-39.e14.
<https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>

- 87.Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification. American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography, European Society of Cardiology. Eur J Echocardiogr. 2006 Mar;7(2):79-108.
<https://doi.org/10.1016/j.euje.2005.12.014>
- 88.Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, Tallon E, O'Connell E, Dawkins I, Watson C, O'Hanlon R, Bermingham M, Patle A, Badabhagn MR, Murtagh G, Voon V, Tilson L, Barry M, McDonald L, Maurer B, McDonald K. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. JAMA 2013;310:66–74.
- 89.Lendvai N, Devlin S, Patel M, Knapp KM, Ekman D, Grundberg I, Chung DJ, Hassoun H, Koehne G, Lesokhin AM, Landau H, Giralt SA, Korde NS, Landgren O. Biomarkers of cardiotoxicity among multiple myeloma patients subsequently treated with proteasome inhibitor therapy. Blood 2015;126:abstract 4257.
- 90.Lenihan D, Suter T, Brammer M, Neate C, Ross G, Baselga J. Pooled analysis of cardiac safety in patients with cancer treated with pertuzumab. Ann Oncol 2012; 23:791–800.
- 91.Lenihan DJ, Cardinale D, Cipolla CM. The compelling need for a cardiology and oncology partnership and the birth of the International CardiOncology Society. Prog Cardiovasc Dis 2010;53:88–93.

- 92.Lim CC, Zuppinger C, Guo X, Kuster GM, Helmes M, Eppenberger HM, et al. Anthracyclines induce calpain-dependent titin proteolysis and necrosis in cardiomyocytes. *J Biol Chem* 2004;279:8290 –8299.
- 93.Limat S, Daguindau E, Cahn JY, Nerich V, Brion A, Perrin S, Woronoff-Lemsi MC, Deconinck E. Incidence and risk-factors of CHOP/R-CHOP-related cardiotoxicity in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Pharm Ther* 2014; 39: 168–174.
<https://doi.org/10.1111/jcpt.12124>
- 94.Lipshultz SE, Adams MJ, Colan SD, Constine LS, Herman EH, Hsu DT, Hudson MM, Kremer LC, Landy DC, Miller TL, Oeffinger KC, Rosenthal DN, Sable CA, Sallan SE, Singh GK, Steinberger J, Cochran TR, Wilkinson JD, American Heart Association Congenital Heart Defects Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Basic Cardiovascular Sciences, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Nutrition Physical Activity and Metabolism. Long-term cardiovascular toxicity in children, adolescents, and young adults who receive cancer therapy: pathophysiology, course, monitoring, management, prevention, and research directions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013;128:1927–1995.
- 95.Lu CY, Srasuebku P, Drew AK, Chen K, Ward RL, Pearson SA. Trastuzumab therapy in Australia: which patients with HER2+ metastatic breast cancer are assessed for cardiac function? *Breast* 2013;22:482–487.
- 96.Lyon AR, López-Fernández 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): Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2022; 43: 41: 4229–4361. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>

97. Mackey JR, Martin M, Pienkowski T, Rolski J, Guastalla JP, Sami A, Glaspy J, Juhos E, Wardley A, Fornander T, Hainsworth J, Coleman R, Modiano MR, Vinholes J, Pinter T, Rodriguez-Lescure A, Colwell B, Whitlock P, Provencher L, Laing K, Walde D, Price C, Hugh JC, Childs BH, Bassi K, Lindsay MA, Wilson V, Rupin M, Houe V, Vogel C, TRIO/BCIRG 001 Investigators. Adjuvant docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide in node-positive breast cancer: 10-year follow-up of the phase 3 randomised BCIRG 001 trial. *Lancet Oncol* 2013;14: 72 –80.
98. Martin M, Esteva FJ, Alba E, Khandheria B, Perez-Isla L, Garcia-Saenz JA, Marquez A, Sengupta P, Zamorano J. Minimizing cardiotoxicity while optimizing treatment efficacy with trastuzumab: review and expert recommendations. *Oncologist* 2009;14:1–11.
99. Marwick TH. Global Longitudinal Strain Monitoring to Guide Cardioprotective Medications During Anthracycline Treatment. *Curr Oncol Rep.* 2022 Jun;24(6):687-694. doi: 10.1007/s11912-022-01242-y. PMID: 35239105; PMCID: PMC9054886.
100. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, D'Amico R. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD006243.
101. Monsuez JJ, Charniot JC, Vignat N, Artigou JY. Cardiac side-effects of cancer chemotherapy. *Int J Cardiol* 2010;144:3–15.
102. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac

mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2011;12(3):167-205.

103. Moslehi J, Cheng S. Cardio-oncology: it takes two to translate. *Sci Transl Med* 2013; 5:187fs120.
104. Moslehi JJ, Deining M. Tyrosine kinase inhibitor-associated cardiovascular toxicity in chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2015;33:4210–4218.
105. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, Oudard S, Gore ME, Tarazi J, Hariharan S, Chen C, Rosbrook B, Kim S, Rini BI. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:552–562.
106. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, Nathan P, Staehler M, de Souza P, Merchan JR, Boleti E, Fife K, Jin J, Jones R, Uemura H, De Giorgi U, Harmenberg U, Wang J, Sternberg CN, Deen K, McCann L, Hackshaw MD, Crescenzo R, Pandite LN, Choueiri TK. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013;369:722–731.
107. Nagata Y, Takeuchi M, Mizukoshi K, et al. Intervendor variability of two-dimensional strain using vendor-specific and vendor-independent software. *J Am Soc Echocardiogr* 2015 Jun;28(6):630-41. doi: 10.1016/j.echo.2015.01.021.
108. Nakamae H, Tsumura K, Terada Y, Nakane T, Nakamae M, Ohta K, Yamane T, Hino M. Notable effects of angiotensin II receptor blocker, valsartan, on acute cardiotoxic changes after standard chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone. *Cancer* 2005;104:2492–2498.

109. Negishi K, Negishi T, Hare JL, Haluska BA, Plana JC, Marwick TH. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:493–498.
110. Negishi T, Thavendiranathan P, Penicka M, Lemieux J, Murbraech K, Miyazaki S, et al. Cardioprotection Using Strain-Guided Management of Potentially Cardiotoxic Cancer Therapy. 3-Year Results of the SUCCOUR Trial. *J Am Coll Cardiol Img* 2023;16:269–278. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.10.010>
111. Nonaka M, Hosoda H, Uezono Y. Cancer treatment-related cardiovascular disease: Current status and future research priorities. *Biochem Pharmacol* 2021;190:114599. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114599>
112. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, Friedman DL, Marina N, Hobbie W, Kadan-Lottick NS, Schwartz CL, Leisenring W, Robison LL, Childhood Cancer Survivor Study. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 1572–1582. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa060185>
113. Okwuosa TM, Barac A. Burgeoning cardio-oncology programs: challenges and opportunities for early career cardiologists/faculty directors. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66:1193–1197.
114. Onishi T, Fukuda Y, Miyazaki S, et al. Guideline Committee of the Japanese Society of Echocardiography. Practical guidance for echocardiography for cancer therapeutics-related cardiac dysfunction. *J Echocardiogr*. 2021 Mar;19(1):1-20. doi: 10.1007/s12574-020-00502-9. Epub 2020 Nov 7. PMID: 33159650; PMCID: PMC7932955.

115. Penugonda N. Cardiac MRI in infiltrative disorders: a concise review. *Curr Cardiol Rev* 2010;6:134–136.
116. Perez EA, Koehler M, Byrne J, Preston AJ, Rappold E, Ewer MS. Cardiac safety of lapatinib: pooled analysis of 3689 patients enrolled in clinical trials. *Mayo Clin Proc* 2008;83:679–686.
117. Piccart-Gebhart M, Holmes E, Baselga J, de Azambuja E, Dueck AC, Viale G, Zujewski JA, Goldhirsch A, Armour A, Pritchard KI, McCullough AE, Dolci S, McFadden E, Holmes AP, Tonghua L, Eidtmann H, Dinh P, Di Cosimo S, Harbeck N, Tjulandin S, Im YH, Huang CS, Dieras V, Hillman DW, Wolff AC, Jackisch C, Lang I, Untch M, Smith I, Boyle F, Xu B, Gomez H, Suter T, Gelber RD, Perez EA. Adjuvant lapatinib and trastuzumab for early human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: results from the randomized phase III Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimization trial. *J Clin Oncol* 2016;34:1034–1042.
118. Pinder MC, Duan Z, Goodwin JS, Hortobagyi GN, Giordano SH. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3808–3815.
119. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, Ganame J, Sebag IA, Agler DA, Badano LP, Banchs J, Cardinale D, Carver J, Cerqueira M, DeCara JM, Edvardsen T, Flamm SD, Force T, Griffin BP, Jerusalem G, Liu JE, Magalhaes A, Marwick T, Sanchez LY, Sicari R, Villarraga HR, Lancellotti P. 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.

120. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert Consensus for Multimodality Imaging Evaluation of Adult Patients during and after Cancer Therapy: A Report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2014; 27: 911-39. <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2014.07.012>
121. Polk A, Vistisen K, Vaage-Nilsen M, Nielsen DL. A systematic review of the pathophysiology of 5-fluorouracil-induced cardiotoxicity. *BMC Pharmacol Toxicol* 2014;15:47.
122. Qi WX, Shen Z, Tang LN, Yao Y. Congestive heart failure risk in cancer patients treated with vascular endothelial growth factor tyrosine kinase inhibitors: a systematic review and meta-analysis of 36 clinical trials. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 78:748 –762.
123. Qiu S, Zhou T, Qiu B, Zhang Y, Zhou Y, Yu H, et al. Risk Factors for Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021;8:736854. <https://doi:10.3389/fcvm.2021.736854>
124. Romond EH, Jeong JH, Rastogi P, Swain SM, Geyer CE Jr, Ewer MS, Rathi V, Fehrenbacher L, Brufsky A, Azar CA, Flynn PJ, Zapas JL, Polikoff J, Gross HM, Biggs DD, Atkins JN, Tan-Chiu E, Zheng P, Yothers G, Mamounas EP, Wolmark N. Seven-year follow-up assessment of cardiac function in NSABP B-31, a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (ACP) with ACP plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:3792 – 3799.
125. Russell SD, Lyon A, Lenihan DJ, Moreau P, Joshua D, Chng W-J, Palumbo A, Goldschmidt H, Ha'jek R, Facon T, Ludwig H, Pour L, Niesvizky R, Oriol A, Rosin'ol L, Suvorov A, Gaidano G, Goranova-

- Marinova V, Gillenwater HH, Mohamed N, Feng S, Dimopoulos MA. Serial echocardiographic assessment of patients (pts) with relapsed multiple myeloma (RMM) receiving carfilzomib and dexamethasone (Kd) vs bortezomib and dexamethasone (Vd): a substudy of the phase 3 Endeavor Trial (NCT01568866). *Blood* 2015;126:abstract 4250.
126. Ryberg M, Nielsen D, Cortese G, Nielsen G, Skovsgaard T, Andersen PK. New insight into epirubicin cardiac toxicity: competing risks analysis of 1097 breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1058 – 1067.
127. Saif MW, Shah MM, Shah AR. Fluoropyrimidine-associated cardiotoxicity: revisited. *Expert Opin Drug Saf* 2009;8:191–202.
128. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Tan TC, Cohen V, Banchs J, Carver JR, Wiegers SE, Martin RP, Picard MH, Gerszten RE, Halpern EF, Passeri J, Kuter I, Scherrer-Crosbie M. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5:596–603.
129. 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.
130. Schwartz RG, Jain D, Storozynsky E. Traditional and novel methods to assess and prevent chemotherapy-related cardiac dysfunction noninvasively. *J Nucl Cardiol* 2013;20:443–464.
131. Scott JM, Lee J, Herndon JE, Michalski MG, Lee CP, O'Brien KA, et al. Timing of exercise therapy when initiating adjuvant chemotherapy for breast cancer: a randomized trial. *European Heart Journal*, 2023, Volume 44, Issue 46, Pages 4878-4889, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad085><https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad085>

132. Seicean S, Seicean A, Plana JC, Budd GT, Marwick TH. Effect of statin therapy on the risk for incident heart failure in patients with breast cancer receiving anthracycline chemotherapy: an observational clinical cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:2384–2390.
133. Senechal I, Sol Andres M, Tong J, Perone Y, Ramalingam S, Sohaib Nazir M, et al. Late cardiotoxicity related to HER2-targeted cancer therapy. *Cardio-Oncology*, 2024; 10: 14 <https://doi.org/10.1186/s40959-024-00215-3>
134. Senkus E, Jassem J. Cardiovascular effects of systemic cancer treatment. *Cancer Treat Rev* 2011;37:300–311.
135. Shah MA. Update on metastatic gastric and esophageal cancers. *J Clin Oncol* 2015; 33:1760 –1769.
136. Shamai S, Rozenbaum Z, Merimsky O, Derakhshesh M, Moshkovits Y, Arnold J, et al. Cardio-toxicity among patients with sarcoma: a cardio-oncology registry. *BMC Cancer* (2020) 20:609. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07104-9>
137. Shan K, Lincoff AM, Young JB. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann Intern Med* 1996;125:47 –58.
138. Shelburne N, Adhikari B, Brell J, Davis M, Desvigne-Nickens P, Freedman A, Minasian L, Force T, Remick SC. Cancer treatment-related cardiotoxicity: current state of knowledge and future research priorities. *J Natl Cancer Inst* 2014;106.
139. Siegel R, DeSantis C, Virgo K, Stein K, Mariotto A, Smith T, Cooper D, Gansler T, Lerro C, Fedewa S, Lin C, Leach C, Cannady RS, Cho H, Scoppa S, Hachey M, Kirch R, Jemal A, Ward E. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62:220–241 <https://doi.org/10.3322/caac.21149>

140. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783–792.
141. Sławiński G, Hawryszko M, Liżewska-Springer A, et al. Global Longitudinal Strain in Cardio-Oncology: A Review. *Cancers (Basel)*. 2023 Feb 3;15(3):986. doi: 10.3390/cancers15030986. PMID: 36765941; PMCID: PMC9913863.
142. Speyer JL, Green MD, Zeleniuch-Jacquotte A, Wernz JC, Rey M, Sanger J, Kramer E, Ferrans V, Hochster H, Meyers M. ICRF-187 permits longer treatment with doxorubicin in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 1992;10:117–127.
143. Steingart RM, Bakris GL, Chen HX, Chen MH, Force T, Ivy SP, Leier CV, Liu G, Lenihan D, Lindenfeld J, Maitland ML, Remick SC, Tang WH. Management of cardiac toxicity in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *Am Heart J* 2012;163:156–163.
144. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CT, Heller G, Murphy ML. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA* 1991;266:1672–1677.
145. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Spicka I, Oriol A, Hajek R, Rosinol L, Siegel DS, Mihaylov GG, Goranova-Marinova V, Rajnics P, Suvorov A, Niesvizky R, Jakubowiak AJ, San-Miguel JF, Ludwig H, Wang M, Maisnar V, Minarik J, Bensinger WI, Mateos MV, Ben-Yehuda D, Kukreti V, Zojwalla N, Tonda ME, Yang X, Xing B, Moreau P, Palumbo A, ASPIRE Investigators. Carfilzomib,

- lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;372:142–152.
146. Sulaiman L, Hesham D, Abdel Hamid M, Youssef G. The combined role of NT-proBNP and LV-GLS in the detection of early subtle chemotherapy-induced cardiotoxicity in breast cancer female patients. *The Egyptian Heart Journal*. 2021;73:20. <https://doi.org/10.1186/s43044-021-00142-z>
147. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71:209–249. doi:10.3322/caac.21660.
148. Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J* 2013;34:1102–1111 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs181>
149. Suter TM, Procter M, van Veldhuisen DJ, Muscholl M, Bergh J, Carlomagno C, Perren T, Passalacqua R, Bighin C, Klijn JG, Ageev FT, Hitre E, Groetz J, Iwata H, Knap M, Gnant M, Muehlbauer S, Spence A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol* 2007;25:3859–3865.
150. Svoboda M, Poprach A, Dobes S, Kiss I, Vyzula R. Cardiac toxicity of targeted therapies used in the treatment for solid tumours: a review. *Cardiovasc Toxicol* 2012;12: 191–207.
151. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003; 97: 2869–2879. <https://doi.org/10.1002/cncr.11407>
152. Thakur A, Witteles RM. Cancer therapy-induced left ventricular dysfunction: interventions and prognosis. *J Card Fail* 2014;20:155–158.

153. Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, Plana JC, Popovic ZB, Marwick TH. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:77–84.
154. Thavendiranathan P, Negishi T, Somerset E, Negishi K, Penicka M, Lemieux J, et al. Strain-Guided Management of Potentially Cardiotoxic Cancer Therapy. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:392–401. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.020>
155. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2751–2768.
156. Thavendiranathan P, Wintersperger BJ, Flamm SD, Marwick TH. Cardiac MRI in the assessment of cardiac injury and toxicity from cancer chemotherapy: a systematic review. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:1080–1091.
157. Todaro MC, Oreto L, Qamar R, Paterick TE, Carerj S, Khandheria BK. Cardioncology: state of the heart. *Int J Cardiol* 2013;168:680–687. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.03.133>
158. Truong J, Yan AT, Cramarossa G, Chan KK. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: detection, prevention, and management. *Can J Cardiol* 2014;30:869–878. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.04.029>
159. Valent P, Hadzijusufovic E, Scherthaner GH, Wolf D, Rea D, le Coutre P. Vascular safety issues in CML patients treated with BCR/ABL1 kinase inhibitors. *Blood* 2015;125:901 – 906.

160. Vaz Ferreira, V.; Mano, T.B.; Cardoso, I.; Coutinho Cruz, M.; Moura Branco, L.; Almeida-Morais, L.; Timóteo, A.; Galrinho, A.; Castelo, A.; Garcia Brás, P.; et al. Myocardial Work Brings New Insights into Left Ventricular Remodelling in Cardio-Oncology Patients. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2022, 19, 2826. <https://doi.org/10.3390/ijerph19052826>
161. Vejpongsa P, Yeh ET. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:938 – 945.
162. Verweij J, Casali PG, Kotasek D, Le Cesne A, Reichard P, Judson IR, Issels R, van Oosterom AT, Van Glabbeke M, Blay JY. Imatinib does not induce cardiac left ventricular failure in gastrointestinal stromal tumours patients: analysis of EORTC-ISG-AGITG study 62005. *Eur J Cancer* 2007;43:974–978.
163. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, Pedri S, Ito Y, Abe Y, Metz S, Song JH, Hamilton J, Sengupta PP, Koliass TJ, d’Hooge J, Aurigemma GP, Thomas JD, Badano LP. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:1–11.
164. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL Jr, Von Hoff AL, Rozenzweig M, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979;91:710 – 717.
165. Wang B, Yu Y, Zhang Y, et al. Speckle tracking echocardiography in the early detection and prediction of anthracycline cardiotoxicity in diffuse large B-cell lymphoma treated with (R)-CHOP regimen. *Echocardiography*, (2020). 37(3), 421-428.

166. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, Hironaka S, Sugimoto N, Lipatov O, Kim TY, Cunningham D, Rougier P, Komatsu Y, Ajani J, Emig M, Carlesi R, Ferry D, Chandrawansa K, Schwartz JD, Ohtsu A, RAINBOW Study Group. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1224–1235.
167. Willis MS, Patterson C. Proteotoxicity and cardiac dysfunction—Alzheimer’s disease of the heart? *N Engl J Med* 2013;368:455–464.
168. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2231–2247. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.02.050>
169. Yoon GJ, Telli ML, Kao DP, Matsuda KY, Carlson RW, Witteles RM. Left ventricular dysfunction in patients receiving cardiotoxic cancer therapies are clinicians responding optimally? *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1644–1650.
170. Yu AF, Yadav NU, Lung BY, Eaton AA, Thaler HT, Hudis CA, Dang CT, Steingart RM. Trastuzumab interruption and treatment-induced cardiotoxicity in early HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2015;149:489–495.
171. Yuda S, Sato Y, Abe K, et al. Inter-vendor variability of left ventricular volumes and strains determined by three-dimensional speckle tracking echocardiography. *Echocardiography*. 2014 May;31(5):597-604. doi: 10.1111/echo.12432. Epub 2013 Nov 6.
172. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of

the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J* 2016;37:2768–2801. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw211>

173. Zhang L, Zhang R, Shuai P, Chen J and Yin L. A global case meta-analysis of three-dimensional speckle tracking for evaluating the cardiotoxicity of anthracycline chemotherapy in breast cancer. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022; 9: 942620. <https://doi:10.3389/fcvm.2022.942620>
174. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, Lu LS, Lyu YL, Liu LF, Yeh ET. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med* 2012;18: 1639 –1642.
175. Zhou S, Cirne F, Chow J, Zereshkian A, Bordeleau L, Dhesy-Thind S, et al. Three-Year Outcomes Following Permissive Cardiotoxicity in Patients on Trastuzumab. *The Oncologist*, 2023, 28, e712–e722. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyad086>