УДК: 616.1-08:616-006.6

Ризаева Сибель Баходировна - соискатель
Полатова Джамиля Шогайратовна - д.м.н., профессор
Научно-практический медицинский центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (Ташкент, Узбекистан)
Алиева Рано Бурхановна - д.м.н., снс
Республиканский Специализированный научно-практический Медицинский Центр Кардиологии (Ташкент, Узбекистан)

КАРДИООНКОЛОГИЯ ВЗГЛЯД ЗА ПРЕДЕЛЫ АНТРАЦИКЛИНОВ И ФРАКЦИИ ВЫБРОСА

Аннотация. *Рак остаётся одной из ведущих причин смертности в мире, однако улучшение ранней диагностики и противоопухолевой терапии привело к существенному росту числа пациентов, переживших онкологическое заболевание. На фоне увеличения выживаемости возрастает значение сердечно-сосудистых осложнений, обусловленных как общими факторами риска, так и кардиотоксичностью противоопухолевого лечения; у пациенток с раком молочной железы сердечно-сосудистая смертность в долгосрочном наблюдении может превосходить риск рецидива опухоли. Это подчёркивает необходимость системной оценки сердечно-сосудистого риска и его активного модифицирования на всех этапах онкопроцесса.*

Материал и методы*. В работе обобщены современные представления о кардиоонкологии как междисциплинарной области, интегрирующей кардиологию, онкологию, гематологию и первичную медико-санитарную помощь. Рассматриваются ключевые компоненты базовой стратификации сердечно-сосудистого риска у пациентов с впервые диагностированным раком с учётом традиционных факторов риска, предшествующего сердечно-сосудистого заболевания, антрациклиновой и лучевой терапии, типа опухоли и планируемого лечения. Особое внимание уделяется возможностям индивидуализации противоопухолевой терапии и профилактики кардиотоксичности, включая использование интегральных индексов риска.*

Заключение. *Кардиоонкология играет центральную роль в оптимизации онкологического лечения, позволяя сочетать максимальную противоопухолевую эффективность с минимизацией сердечно-сосудистых осложнений и ненужных перерывов терапии. Внедрение стандартизированной оценки сердечно-сосудистого риска и расширение применения доказанных кардиопротективных стратегий является ключевым условием снижения долгосрочной заболеваемости и смертности в растущей когорте выживших после рака*

Ключевые слова*: кардиология, онкология, сердечно-сосудистые заболевания, кардиотоксичность, управление рисками, кардиоонкология.*

Sibel Baxodirovna Rizaeva – mustaqil izlanuvchi
Djamilya Shogayratovna Polatova – t.f.d., professor
Bolalar onkologiyasi, gematologiyasi va immunologiyasi ilmiy-amaliy tibbiyot markazi (Toshkent, O'zbekiston)
Rano Burxanovna Aliyeva – t.f.d.
Respublika ixtisoslashtirilgan kardiologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi katta ilmiy xodimi (Toshkent, O'zbekiston)

YURAK ONKOLOGIYASI: ANTRATSIKLINLAR VA YURAKNING CHIQARISH FRAKSIYASIDAN BOSHQA NAZAR

Annotatsiya. *Rak dunyo bo‘yicha o‘limning yetakchi sabablaridan biri bo‘lib qolmoqda, biroq erta tashxis va o‘smalarga qarshi davolash usullarining rivojlanishi tufayli saratonni boshdan kechirgan bemorlar soni sezilarli darajada ortmoqda. Ularning omon qolishi yaxshilangan sari umumiy xavf omillari hamda davolash bilan bog‘liq kardiotoksiklik natijasida yuzaga keladigan yurak-qon tomir asoratlarining ahamiyati oshib bormoqda. Ayniqsa, uzoq muddatli kuzatuvda yurak-qon tomir o‘limi o‘smaga qaytalanish xavfidan yuqori bo‘lishi mumkin bo‘lgan sut bezi raki bo‘lgan bemorlarda bu muammo yaqqol ko‘zga tashlanadi. Bu butun onkologik jarayon davomida yurak-qon tomir xavfini tizimli baholash va faol boshqarish zarurligini ko‘rsatadi.*

Materiallar va usullar*. Ushbu maqolada kardioonkologiya kardiologiya, onkologiya, gematologiya va birlamchi tibbiy yordamni birlashtiruvchi fanlararo yo‘nalish sifatida zamonaviy talqin etiladi. Yangi tashxis qo‘yilgan saraton bemorlarida yurak-qon tomir xavfini dastlabki stratifikatsiya qilishning asosiy komponentlari ko‘rib chiqiladi: an’anaviy xavf omillari, avvaldan mavjud yurak-qon tomir kasalligi, o‘tkazilgan antrasiklin qo‘llanilishi va ko‘krak qafasi sohasiga radioterapiya, o‘smaga xos xususiyatlar hamda rejalashtirilgan davolash rejimi. Xavf darajasiga asoslangan holda saratonga qarshi davolashni individuallashtirish va kardiotoksiklik profilaktikasini, shu jumladan sut bezi raki bo‘lgan bemorlarda integrallashgan yurak-qon tomir xavf indekslaridan foydalanish imkoniyatlariga alohida e’tibor qaratiladi.*

Xulosa*. Kardioonkologiya saraton bilan og‘rigan bemorlarni yurak-qon tomir asoratlarini kamaytirgan holda maksimal onkologik samaradorlikka erishish maqsadida davolashni optimallashtirishda markaziy o‘rin tutadi. Yurak-qon tomir xavfini standartlashtirilgan baholashni amaliyotga joriy etish va dalillarga asoslangan kardioprotektiv strategiyalarni onkologik yo‘lning barcha bosqichlarida keng qo‘llash saratonni boshdan kechirgan bemorlarning uzoq muddatli kasallanishi va o‘limini kamaytirishning asosiy shartidir.*

Kalit so'zlar*: kardiologiya, onkologiya, yurak-qon tomir kasalliklari, kardiotoksiklik, xavfni boshqarish, kardio-onkologiya*

Sibel Bakhodirovna Rizaeva - applicant
Polatova Djamilya Shogayratovna - MD, professor
Scientific and Practical Medical Center for Pediatric Oncology, Hematology, and Immunology (Tashkent, Uzbekistan)
Alieva Rano Burkhanovna - MD, senior researcher
Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology (Tashkent, Uzbekistan)

CARDIOONCOLOGY: A LOOK BEYOND ANTHRACYCLINES AND EJECTION FRACTION

Abstract. *Cancer remains one of the leading causes of death worldwide, but advances in early diagnosis and anticancer therapies have led to a substantial increase in the number of cancer survivors. As survival improves, cardiovascular complications related both to shared risk factors and to treatment-related cardiotoxicity gain major importance, particularly in patients with breast cancer, in whom long-term cardiovascular mortality may exceed the risk of tumour recurrence. This highlights the need for systematic cardiovascular risk assessment and active risk factor management at all stages of the cancer trajectory.*

Methods*. This article summarises current concepts in cardio-oncology as an interdisciplinary field integrating cardiology, oncology, haematology and primary care. Key components of baseline cardiovascular risk stratification in patients with newly diagnosed cancer are discussed, including conventional risk factors, pre-existing cardiovascular disease, prior anthracycline exposure and chest radiotherapy, tumour type and planned anticancer regimen.*

Particular attention is given to the potential for individualising cancer treatment and preventing cardiotoxicity based on risk stratification, including the use of composite cardiovascular risk indices in patients with breast cancer.

Conclusions. *Cardio-oncology plays a central role in optimising cancer care by balancing maximal anticancer efficacy with minimisation of cardiovascular complications and unnecessary treatment interruptions. The implementation of standardised cardiovascular risk assessment and wider use of evidence-based cardioprotective strategies at each step of the oncological pathway is essential to reduce long-term cardiovascular morbidity and mortality in the growing population of cancer survivors.*

Key words*: cardiology, oncology, cardiovascular diseases, cardiotoxicity, risk management, cardio-oncology*

Введение: Рак является второй по значимости причиной смерти в мире [1], однако выживаемость неуклонно улучшается благодаря ранней диагностике и разработке новым методам лечения. В результате всё большее число пациентов, перенесших рак, подвергаются долгосрочным хроническим последствиям как рака, так и противораковой терапии. В частности, значительная доля традиционных и новых методов лечения рака обладает сердечно-сосудистой токсичностью, которая становится всё более значимой по мере улучшения долгосрочной выживаемости. Кроме того, всё чаще признаётся, что у пациентов, перенесших рак, значительно повышен риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в будущем.

Важно отметить, что оба заболевания - рак и сердечно-сосудистое заболевание - имеют много общих факторов риска, включая курение, ожирение, низкую физическую активность и возраст. В исследовании долгосрочных результатов (5–10 лет) у выживших после рака молочной железы показали, что сердечно-сосудистые заболевания были не только основной причиной смерти (большей, чем из-за рецидива злокачественной опухоли) — сердечно-сосудистые заболевания также способствовали росту смертности [2]. Следовательно, у пациентов с впервые диагностированным раком базовая оценка сердечно-сосудистого риска и установленного сердечно-сосудистого заболевания, а также оптимизация управления факторами сердечно-сосудистого риска стали решающими и основополагающими. Существуют убедительные данные, свидетельствующие о том, что эффективные методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний недостаточно используются у людей, живущих с раком и после него [3,4].

Что такое кардиоонкология?

Кардиоонкология, как следует из названия, основана на ключевом принципе междисциплинарного сотрудничества между специалистами в области онкологии, гематологии и кардиологии, а также врачами первичной медико-санитарной помощи. Роль дополнительного медицинского персонала также важна и часто недооценивается. Одна из основных целей кардиоонкологии является оптимизация наиболее эффективных методов лечения рака, минимизируя при этом сердечно-сосудистую токсичность и, что особенно важно, сводя к минимуму любые перерывы в лечении рака [5]. Однако в настоящее время понятие кардиоонкология расширяется и теперь включает в себя весь путь лечения рака, от оценки риска до лечения и оптимизации сердечно-сосудистого риска до долгосрочного наблюдения как за кардиотоксичностью, так и за развитием сердечно-сосудистых заболеваний.

Решающее значение для кардиоонкологии имеет базовая оценка пациента [5], которая стратифицирует риск сердечно-сосудистых осложнений от лечения, принимая во внимание характеристики пациента (сердечно-сосудистые факторы риска, уже имеющееся сердечно-сосуди-

стое заболевание и предыдущую химиотерапию антрациклинами или лучевую терапию), а также тип рака и запланированную терапию (Рис 1, [6]). Факторы, связанные с пациентом и лечением, могут указывать на повышенный риск сердечно-сосудистых поражений и давать возможность превентивно индивидуализировать режим лечения рака пациента для снижения риска (Таб 1). В оригинальной статье Мерфи и соавторы в ретроспективном когортном исследовании примерно 1200 женщин, проходящих лечение рака молочной железы вывели индекс сердечно-сосудистого риска рака молочной железы — индекс сердечно-сосудистого риска при раке молочной железы (РМЖ), который, как они обнаружили, оценивал риск серьезного неблагоприятного сердечно-сосудистого события (MACE) [7].

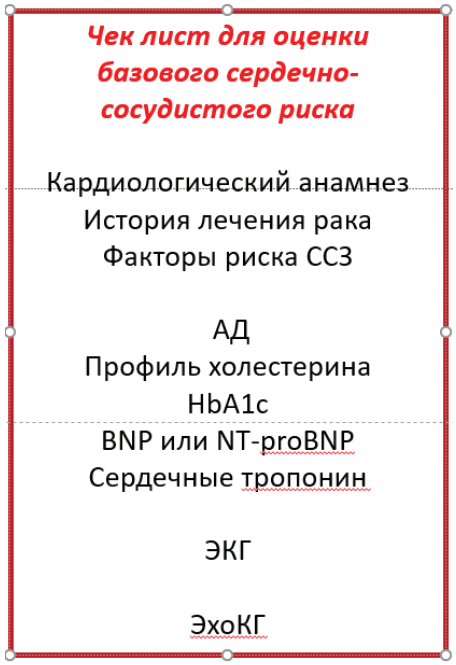


Рис. 1. **Факторы, влияющие на риск развития сердечно-сосудистой токсичности при лечении рака**

Таблица 1.

Клинические факторы, указывающие на пациентов с повышенным риском сердечно-сосудистой токсичности, которым может потребоваться направление в кардиоонкологическую службу.

•Высокие дозы антрациклина (например, доксорубицин ≥ 250 мг/м^2)
•Высокодозная лучевая терапия, при которой сердце находится в зоне лечения
•Антрациклин в более низкой дозе или таргетная терапия (HER2, VEGF, PI, TKI) и любой из следующих факторов:
○Курение, гипертония, сахарный диабет, дислипидемия, ожирение и хроническая болезнь почек
•Ранее существовавшие заболевания сердца
•Повышенные сердечные биомаркеры на исходном уровне

Сокращения: HER2 — рецептор 2 человеческого эпидермального фактора роста; VEGF — фактор роста эндотелия сосудов; PI— ингибиторы протеасом; TKI — ингибиторы тирозинкиназы.

Обследование пациента включает в себя тщательную клиническую оценку, в том числе измерение артериального давления, сердечно-сосудистое обследование, 12-канальную электрокардиографию (ЭКГ) и все чаще сывороточные биомаркеры и трансторакальную эхокардиографию. Кроме того, у отдельных пациентов компьютерная томография сердца, магнитно-резонансная томография или лучевые методы исследования могут помочь в определении тактики лечения кардиоонкологических заболеваний. Помимо оптимизации факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (например, гипертонии, гиперхолестеринемии, отказа от курения), кардиоонкологическая оценка также помогает в планировании протоколов лечения, необходимого частоты наблюдения и необходимости направления в специализированную кардиоонкологическую службу [8]. Нельзя недооценивать возможность выявления и воздействия на факторы образа жизни, при этом такие меры, как назначение физических упражнений, обеспечивают защиту от побочных эффектов противораковой терапии [9], а также улучшают выживаемость у пациентов, переживших рак [10,11].

Кардиотоксичность — больше, чем просто снижение фракции выброса

Исторически считалось, что кардиотоксичность вследствие лечения рака ограничивается развитием сердечной недостаточности из-за использования антрациклиновой химиотерапии. Однако кардиотоксичность больше не ограничивается развитием систолической недостаточности и сердечной недостаточности и включает диастолическую недостаточность и миокардит, сосудистую токсичность, включая атеросклероз, гипертонию, аритмии, включая мерцательную аритмию, удлинение интервала QTc, легочную гипертонию и метаболическую дисфункцию [12] (таб 2, рис 2[13]). Понимание широкого спектра потенциальных кардиотоксических эффектов имеет решающее значение для врачей и не ограничивается специализированными кардиоонкологическими службами; например, коронарный вазоспазм, вызванный 5-фторурацилом, приводящий к коронарной ишемии, и молниеносный миокардит из-за ингибиторов иммунных контрольных точек являются менее известными кардиотоксическими эффектами и могут остро проявляться в общих кардиологических службах. В оригинальном отчете по сердечно-сосудистой науке, Балачандран и др. сообщают, что 15 из 35 исследованных противораковых препаратов оказали прямое кардиотоксическое действие на первичные кардиомиоциты человека, не все из которых были связаны с клинической кардиотоксичностью [14].

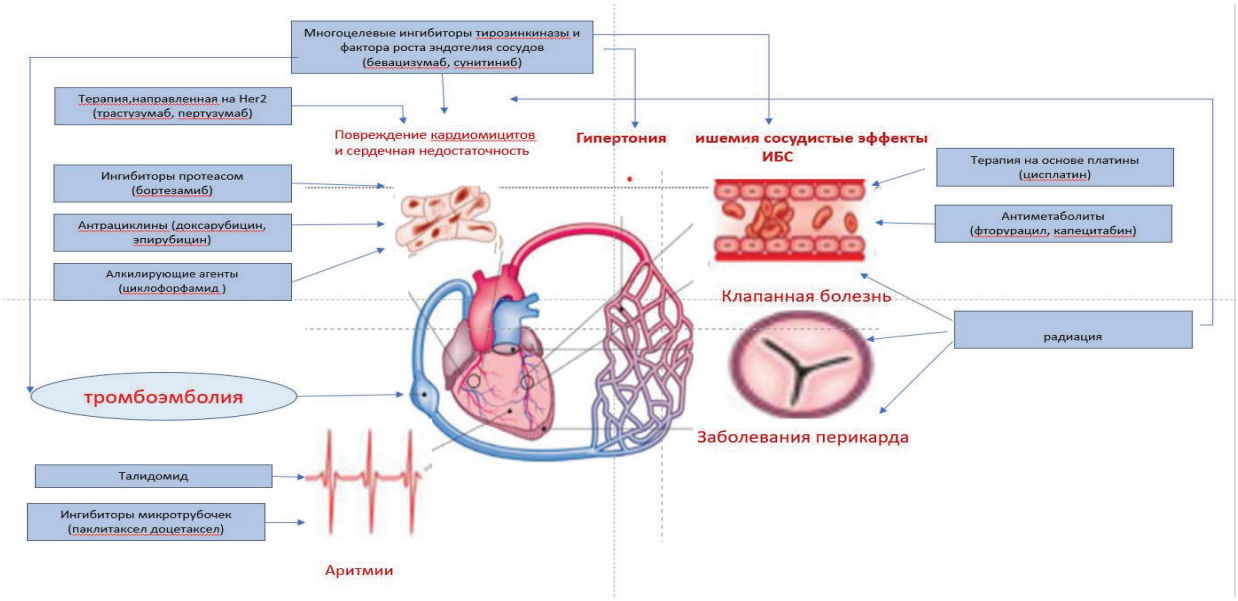


Рис. 2. **Механизм кардиотоксичности при использовании широко используемых методов лечения рака**

Таблица 2.

Классы противораковой терапии, показания и сопутствующая токсичность

Класс терапии рака	Общие показания	Сердечно-сосудистая токсичность
Антрациклиновая химиотерапия (например, доксорубицин, эпирубицин, идарубицин)	Рак молочной железы, саркома, лимфома, острый лейкоз	Сердечная дисфункция/сердечная недостаточность, предсердные и желудочковые аритмии
Терапия, направленная на HER2 (например, трастузумаб, пертузумаб, лапатиниб)	HER2+ рак молочной железы, HER2+ рак желудка	Сердечная дисфункция/сердечная недостаточность, гипертония
5-фторурацил (5-ФУ)	Колоректальный рак, рак молочной железы, рак пищевода	Коронарный вазоспазм, ишемия миокарда/ИМ
Ингибиторы VEGF (например, сунитиниб, сорафениб, бевацизумаб)	Рак почки, гепатоцеллюлярная карцинома, рак щитовидной железы, колоректальный рак, рак молочной железы, рак яичников	Гипертония, сердечная дисфункция/сердечная недостаточность, ишемия миокарда/ИМ, удлинение интервала QTc
ИТК BCR-ABL второго поколения (например, понатиниб, нилотиниб, дазатиниб)	Хронический миелоидный лейкоз	Артериальный тромбоз (ИМ, инсульт, заболевание периферических артерий), венозная тромбоэмболия, гипертония, сердечная дисфункция/сердечная недостаточность, атеросклероз, удлинение интервала QTc, легочная гипертензия

Ингибиторы протеасом (например, карфилзомиб, бортезомиб, иксазомиб)	Множественная миелома	Сердечная дисфункция/сердечная недостаточность
Иммуномодулирующие препараты (например, леналиномид, помалидомид)	Множественная миелома	Ишемия миокарда/ИМ, предсердные и желудочковые аритмии, венозная тромбоэмболия, артериальный тромбоз, гипертония
Комбинированные ингибиторы RAF и MEK (например, дабрафениб и траметиниб; вемурафениб и кобиметиниб)	Меланома с мутацией RAF	Сердечная дисфункция/сердечная недостаточность, гипертония, удлинение интервала QT
Терапия андрогенной депривации (например, гозерелин, лейпрорелин, абиратерон)	Рак простаты, рак молочной железы ER+	Атеросклероз, сахарный диабет, гипертония, ишемия миокарда/ИМ
Ингибиторы иммунных контрольных точек (например, ниволумаб, пембролизумаб, ипилимумаб)	Меланома, метастатический рак почки, рак легких, метастатический рак молочной железы	Миокардит, перикардит, сердечная дисфункция/сердечная недостаточность, желудочковые аритмии, атриовентрикулярная блокада, ОКС

Сокращения: ОКС — острый коронарный синдром; АВ — атриовентрикулярный; BCR-ABL — белок слияния белков BCR и ABL; ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома; МЕК — митоген-активируемая внеклеточная сигнал-регулируемая киназа; RAF — быстро активируемая протеинкиназа фибросаркомы; HER2+ — положительный по рецептору 2 человеческого эпидермального фактора роста; ИМ — инфаркт миокарда; VEGF — фактор роста эндотелия сосудов; ИТК — ингибиторы тирозинкиназы; ВТЭ — венозная тромбоэмболия; ER+ — положительный по рецептору эстрогена.

Сердечная дисфункция, связанная с терапией рака (CRTCD), теперь является опасным побочным эффектом не только антрациклинов, но и многих новых методов лечения, включая препараты, нацеленные на рецептор человеческого эпидермального фактора роста 2 (HER2) при лечении рака молочной железы, а также некоторые ингибиторы малых молекул киназ и ингибиторы протеасом [11].

Хотя развитие явной сердечной дисфункции вследствие химиотерапии часто обратимо, прогноз у него хуже по сравнению с другими кардиомиопатиями, и ключевой целью современной кардиоонкологии является выявление раннего или даже субклинического повреждения миокарда, связанного с химиотерапией, посредством надлежащего наблюдения. Раннее выявление позволяет вводить кардиопротекторные методы лечения, включая нейрогормональные препараты и бета-блокаторы, которые потенциально позволяют избежать перерывов в лечении рака и улучшают выживаемость пациентов [15, 16]. Кардиопротективное преимущество ингибиторов АПФ и бета-блокаторов хорошо известно при химиотерапии антрациклинами, причем ответ на эти кардиопротекторные препараты позволяет с большой долей вероятности прогнозировать будущие серьезные неблагоприятные сердечные события (MACE). Важно отметить, что время от воздействия антрациклина до

начала кардиопротекторной терапии было основным фактором, определяющим ответ, при этом ни один пациент не достиг полного восстановления фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) после задержки более 6 месяцев для начала лечения сердечной недостаточности [17]. Кроме того Ю и др. опубликовали протокол пилотного исследования — «Прекращение кардиотоксичности, вызванной фармакотерапией» (COP-RCT), — которое стало одним из первых исследований по оценке безопасности прекращения кардиопротекторной терапии у пациентов с выздоровевшим CTRCD [12].

Раннее и точное выявление субклинической сердечной дисфункции во время лечения рака остается ключевым направлением исследований в кардиоонкологии и было расширено за пределы использования ФВЛЖ. Эхокардиография остается ключевым методом, как для исходной оценки, так и для наблюдения. Глобальная продольная деформация левого желудочка (ГПДЛЖ) с использованием спекл-трекинга, новый эхокардиографический способ измерения деформации миокарда, который является менее зависимым от нагрузки параметром, чем ФВ ЛЖ, с большей воспроизводимостью между наблюдателями, в настоящее время хорошо зарекомендовал себя как точный маркер ранней сердечной дисфункции, до любого снижения ФВЛЖ. ГПДЛЖ выявляет раннюю токсичность у пациентов, получающих антрациклины и HER2-таргетную терапию, и реагирует на кардиопротекторные эффекты бета-блокаторов [18]. В оригинальной статье Emerson et al. обнаружили, что деформация левого предсердия является многообещающим маркером ранней диастолической дисфункции, что демонстрирует ее потенциальную полезность при наблюдении за пациентами с раком груди, получающими терапию антрациклинами [19].

Недавние руководства и консенсусные заявления теперь включают ГПД ЛЖ для обнаружения КТ, однако они советуют, чтобы решения о приостановке или продолжении противораковой терапии не принимались на основе изолированного повышения биомаркеров или эхокардиографических параметров, за исключением значительного снижения фракции выброса левого желудочка [11]. Магнитно-резонансная томография сердца (МРТ) является золотым стандартом для измерения фракции выброса левого желудочка и, в отличие от эхокардиографии, способна выявить отек миокарда, рубец и фиброз и является альтернативой для обнаружения КТ. Однако использование МРТ ограничено стоимостью и доступностью. Сканирование сердечного пула с синхронизацией (GHPS) не предоставляет дополнительной информации, предоставляемой эхокардиографией, и считается третьей линией после эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии сердца (МРТ), и этот подход одобрен современными международными руководствами [17]. Нолан и др. наблюдали за «реальной» когортой пациентов с КТ и пришли к выводу, что различные методы визуализации не следует считать эквивалентными при визуализации пациентов с раком, и рекомендовали использовать один метод визуализации для каждого пациента, чтобы предотвратить ошибочную диагностику, связанную с межмодальными вариациями в показателе фракции выброса левого желудочка [20].

Помимо параметров визуализации, сердечные биомаркеры, а именно высокочувствительный тропонин (вчТ) и N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), играют дополнительную роль как в количественной оценке исходного риска, так и в наблюдении за КТ; однако в настоящее время отсутствуют доказательства в поддержку корректировки лечения на основе одних только биомаркеров [12].

Растущая значимость области кардиоонкологии отражена в недавней публикации всесторонних руководств [8] и консенсусных заявлений [12]. В этих документах рассматривается важность четкого определения различных клинических проявлений кардиотоксичности со стандартизированными алгоритмами для их диагностики и лечения. Онлайн-калькуляторы,

такие как калькулятор HFA-ICOS, одобренный Европейским обществом кардиологов, для оценки сердечно-сосудистого риска у онкологических пациентов, также могут упростить и стандартизировать кардиоонкологическую помощь. Руководства также описывают ключевые принципы кардиоонкологии как службы, включая междисциплинарное сотрудничество, оценку и принятие решений о приостановке или прекращении лечения рака. Кроме того, кардиоонкологическим службам рекомендуется разрабатывать локальные протоколы для стандартизации наблюдения и лечения осложнений, связанных с лечением. Исследования Тан и др. показали, как небольшое несоответствие в доступных ресурсах может привести к разным практикам лечения пациентов с кардиоонкологией в Австралии, что влияет на диагностику сердечно-сосудистой токсичности, связанной с противораковой терапией, что может привести либо к задержкам в начале приема кардиопротекторных препаратов, либо к ненужной отмене противораковой терапии [21]. Обучение пациентов и совместное принятие решений также имеют решающее значение, особенно при взвешивании потенциальных рисков продолжения и приостановки противораковой терапии.

Заключение

Кардиоонкология — быстро развивающаяся дисциплина, достигшая значительного прогресса за последние десятилетия, особенно в разработке протоколов, руководств и концепции специализированной кардиоонкологической службы. Ключевые области, требующие решения, включают постоянное совершенствование раннего выявления кардиотоксичности, разработку эффективных протоколов и методов лечения для кардиопротекции, а также разработку моделей лекарственной токсичности. Многопрофильная команда кардиоонкологов, ориентированная на пациента, обеспечит адекватную комплексную помощь и улучшение результатов лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // Lancet. -2018.-392: 1736-1788

2. Patnaik, J.L., Byers, T., Di Guiseppi, C....\\Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study \\Breast Cancer Res.- 2011; 13, R64

3. Henry, M.L., Niu, J., Zhang, N....Cardiotoxicity and cardiac monitoring among chemotherapy-treated breast cancer patients. // JACC Cardiovasc Imaging. 2018; 11:1084-1093

4. Untaru, R. Chen, D. Kelly, C....Suboptimal use of cardioprotective medications in patients with a history of cancer. //JACC Cardio Oncol.- 2020.- 2:312-315

5. Lancellotti, P. Suter, T.M. López-Fernández, T....Cardio-Oncology Services: rationale, organization, and implementation. //Eur Heart J. -2019; 40:1756-1763

6. Lyon, A.R.,Dent, S., Stanway, S....Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. //Eur J Heart Fail. -2020; 22:1945-1960

7. Murphy, A.C. Koshy, A.N. Farouque, O....Cardiovascular disease in patients with breast cancer treated in the modern era. //Heart Lung Circ. 2024; 33:648-656

8. Lyon, A.R., López-Fernández, T. Couch, L.S...., Scientific Document Group 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS)// Eur Heart J. 2022; 43:4229-4361

9. Campia, U., Barac, A. Exercise and aerobic fitness to reduce cancer-related cardiovascular toxicity//Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2016; 18:44

10. Jones L.W., Liu, Q., Armstrong, G.T....Exercise and risk of major cardiovascular events in adult survivors of childhood Hodgkin Lymphoma: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study//J Clin Oncol. 2014; 32:3643-3650

11. Scott, J.M.,Li, N. Liu, Q....Association of exercise with mortality in adult survivors of childhood cancer // JAMA Oncol. 2018; 4:13 52-1358

12. Herrmann, J., Lenihan, D. · Armenian, S....Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. //Eur Heart J. 2021; 43:280-299

13. 13.Lenneman, C.G., Sawyer, D.B.Cardio-Oncology: An update on cardiotoxicity of cancer-related treatment //Circ Res. 2016; 118:1008-1020

14. Balachandran, L., Haw, T.J. · Leong, A.J.W....Cancer therapies and cardiomyocyte viability: Which drugs are directly cardiotoxic? //Heart Lung Circ. 2024; 33:747-752

15. Plana, J.C., Thavendiranathan, P. · Bucciarelli-Ducci, C.... Multi-modality imaging in the assessment of cardiovascular toxicity in the cancer patient//JACC Cardiovasc Imaging. 2018; 11:1173-1186

16. Zamorano, J.L., Gottfridsson, C. · Asteggiano, R....The cancer patient and cardiology.// Eur J Heart Fail. 2020; 22:2290-2309

17. Cardinale, D., Colombo, A. · Lamantia, G....Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacological therapy // J Am Coll Cardiol. 20 10; 55:213-220

18. Negishi, K., Negishi, T. · Haluska, B.A....Use of speckle strain to assess left ventricular responses to cardiotoxic chemotherapy and cardioprotection.//Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2013; 15:324-331

19. Emerson, P. Stefani, L. · Boyd, A.... Alterations in left atrial strain in breast cancer patients immediately post anthracycline exposure Heart Lung Circ. 2023; 33:684-692

20. Nolan, M.T., Pathan, F. · Nott, L... .Comparison of echocardiography and multiplanar gated acquisition scans for predicting cancer-treatment-related cardiovascular dysfunction //Heart Lung Circ. 2024; 33:693-703

21. Tan, S., Kader, Z. · Day, D.... Cardiotoxicity in oncology guidelines: discrepancies do matter//Heart Lung Circ. 2024; 33:553-557