

Кардіотоксичні прояви хіміотерапії злоякісних пухлин: патогенез і діагностика

У статті наведено огляд сучасних міжнародних настанов щодо хіміотерапевтичного лікування онкопацієнтів із серцево-судинною патологією. Проведено аналіз кардіотоксичних проявів цитостатиків, які використовують для хіміотерапії злоякісних пухлин. Визначено напрямки запобігання побічним ускладненням хіміотерапевтичного лікування на серцево-судинну систему.

Ключові слова: злоякісні пухлини; цитостатики; серцево-судинна недостатність; хіміотерапія; кардіотоксичні впливи.

Рак належить до основних причин смерті у країнах з високим рівнем доходу і є другою провідною причиною смерті в країнах із низьким та середнім рівнем доходів. Підраховано, що приблизно від 1 до 4 смертей у Сполучених Штатах пов'язують з раком [1]. Рак молочної залози (РМЗ) є найпоширенішою злоякісною пухлиною і головною причиною смерті жінок у всьому світі [2]. У чоловіків рак передміхурової залози (РПЗ) є однією з найпоширеніших злоякісних пухлин, а колоректальний рак (КРР) займає третю позицію у світі із захворюваності з приблизно 1,23 мільйона нових випадків щороку [3].

Природний розвиток злоякісних пухлин у нелікованих пацієнтів супроводжується метастазуванням у печінку, нирки, серце, легені, кістки з фатальними наслідками [4]. Автори стверджують, що таке ураження органів може спричинити більше смертей, ніж сам рак [5]. Крім того, ризик серцевих захворювань розглядається як важливий бар'єр для терапії раку, оскільки смертність від них вища, ніж від раку [5].

Показано, що серцево-судинні захворювання (в тому числі й серцева недостатність, СН) і рак мають багато спільних рис, зокрема, спільні пускові механізми такі, як запалення, ожиріння, оксидативний стрес, цукровий діабет, гіпертонія, тютюнокуріння, неправильне харчування та недостатня фізична активність [6]. Зважаючи на це епідеміологічні та дослідження "випадок-контроль" показали, що пацієнти з вираженою СН були більш схильні до розвитку раку [7–9]. Інші автори показали, що пацієнти із СН мали підвищений ризик розвитку раку, який не залежав від віку та статі [10]. Існують епідеміологічні дані про те, що пацієнти із СН мають вищий ризик діагностування раку або померти від раку порівня-

но з відповідними за віком особами без СН [11]. У дослідженні за участю 2843 пацієнтів із СН зі збереженою фракцією викиду і 6599 пацієнтів із СН зі зниженою фракцією викиду, яких спостерігали протягом 2-х років, рак був другим (після інсульту) найбільш важливим предиктором смертності [12].

В інших дослідженнях було доведено, що й сама злоякісна пухлина може безпосередньо впливати на функцію серця. В умовах поширеного раку описані розвиток атрофії та апоптозу серцевого м'яза [13]. Доведено, що циркулюючі рівні N-кінцевого пропептиду натрійуретичного гормону (NT-proBNP) і високочутливого тропоніну-T, маркерів розтягування та ушкодження серця, були підвищені в онкопацієнтів ще до початку індукції будь-якої кардіотоксичної протипухлинної терапії. Ці маркери були пов'язані зі смертністю від усіх причин, що свідчить про те, що субклінічне ушкодження міокарда вже може бути присутнім у онкохворих [14]. З іншого боку, рівень NT-proBNP прогнозує майбутній розвиток раку у пацієнтів з ішемічною хворобою серця [15].

У дослідженнях автори на експериментальному та клінічному матеріалі довели, що розвиток СН асоціюється з посиленням ростом пухлини і що це не залежить від гемодинамічних порушень і може бути спричинено гуморальними факторами, що виділяються тканинами серця [16]. Саме через це діагноз СН може розглядатися як фактор ризику виникнення раку. Автори встановили, що серед білків-кандидатів, SerpinA3 послідовно виявлявся як фактор, що підвищувався при СН з проліферативним ефектом *in vitro*. Було доведено, що SerpinA3 підвищується в плазмі крові пацієнтів із СН і стимулює проліферацію пухлинних клітин товстої кишки через Akt-залежний шлях.

Крім цього, в роботах інших авторів встановлено, що SerpinA3 безпосередньо пов'язаний з ремоделюванням серця. У дослідженні, що включало 20 здорових осіб та 224 хворих на хронічну СН, рівень SerpinA3 був значно підвищеними у пацієнтів із СН порівняно з контрольною групою і зумовлював більший ризик смертності у довгостроковому прогнозі [17]. Одночасно SerpinA3 ідентифікують як маркер колоректального метастазування [18]. Крім цього, підвищений рівень SerpinA3 асоціюється з гіршим прогнозом і підвищеним ризиком метастазування при меланомі [19]. Нарешті, SerpinA3 належить до маркерів пухлинної прогресії аденоми в карциному і пов'язані з раком молочної залози, простати та печінки [20]. Висловлено припущення, що SerpinA3 може безпосередньо пов'язувати СН і рак через свої плейотропні ефекти, оскільки він діє як білок гострої фази і зумовлений системним запаленням [21, 22].

За даними інших авторів, інформативним маркером серцевого ремоделювання є фібрoneктин. Останній розглядається як проангіогенний фактор. Одночасно фібрoneктин діє на пухлиноасоційовані фібробласти і посилює ріст пухлини і судин, стимулюючи експресію проангіогенних факторів [23]. Концентрація фібрoneктину значно підвищена у хворих на колоректальний рак порівняно з контрольною групою, а рівень фібрoneктину в сироватці крові ще більше зростає при прогресуванні раку [24].

Таким чином, дані літератури свідчать про існування патогенетичного зв'язку між розвитком раку та серцевої патології, зокрема, СН: наявність СН супроводжується зростанням рівнів міокардіальних маркерів з доведеним впливом на ріст пухлин. І навпаки, за умов раку виникають передумови вторинного ураження міокарда. Все це створює несприятливе тло при застосуванні хіміопрепаратів з вираженою кардіотоксичністю і спонукає до тісної співпраці онколога та онкокардіолога.

Мета роботи: провести аналіз кардіотоксичних проявів цитостатиків, які використовують для хіміотерапії злоякісних пухлин, та визначити напрямки запобігання цим побічними ускладненнями.

Капeцитабін – це пролікарський засіб, який каталізується тимідинфосфорилазою до фторурацилу. Тимідинфосфорилаза має високу експресію в ракових клітинах, що забезпечує більш селективне накопичення антиметаболіту в пухлині. Хоча капeцитабін має певну селективність до пухлинних клітин, повідомляють про випадки кардіотоксичності при застосуванні капeцитабіну, яка подібна до 5-фторурацилу і спостерігається у 1–18 % пацієнтів [25].

Найбільш поширеним механізмом кардіотоксичності при застосуванні капeцитабіну є вазоспазм коронарних артерій. Однак кардіотоксичність також може проявлятися у вигляді гострого коронарного синдрому, аритмії, артеріальної гіпертензії та/або раптової серцевої смерті [26, 27]. Існують доклінічні та клінічні дані, які свідчать про те, що 5-фторурацил викликає вазоспазм у дозозалежний спосіб і може викликати ішемію, розвиток оксидативного стресу та руйнування кардіомиоцитів [28].

У роботі [29] описано два випадки кардіотоксичного впливу капeцитабіну, внаслідок чого пацієнти перенесли кардіогенний шок протягом декількох днів після початку хіміотерапії з першим проявом кардіотоксичності протягом 3–6 днів після її початку.

Існують дані про випадки гострої СН, що призвела до кардіогенного шоку у пацієнтів незабаром після приймання капeцитабіну [30]. У них не відмічали характерної транзиторної елевaції сегмента ST на електроардіограмі, що спостерігають у пацієнтів зі спазмами коронарних артерій. Пацієнти потребували госпіталізації у відділення невідкладної кардіологічної допомоги з призначенням вазопресорної та інотропної терапії. Ретельні діагностичні дослідження, включно ехокардіографію, магнітно-резонансну томографію серця та комп'ютерну томографію серця, не виявили інфаркту, міокардиту або інфільтративного процесу, які могли б пояснити їхні симптоми, що розглядають як потенційний кардіотоксичний побічний ефект.

У проспективному дослідженні хворих із раком товстої кишки, які отримували 5-фторурацил та оксаліплатин, у 8,5 % пацієнтів виникли клінічні симптоми кардіотоксичності, що проявлялася біохімічними змінами, включно підвищений рівень N-кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP) та молочної кислоти без зміни фракції викиду лівого шлуночка. Підвищений рівень NT-proBNP у крові позитивно корелює зі ступенем серцевої недостатності і може бути виявлений при мінімальних клінічних симптомах і асимптоматичною лівошлуночковою дисфункцією [31].

В окремих пацієнтів існує дефіцит дигідропіридиндегідрогенази – фермента, який бере участь у швидкісному катаболізмі 5-фторурацилу. За таких умов початок токсичності 5-фторурацилу може бути швидким, іноді навіть протягом декількох годин після приймання першої дози, включно глибоку нейтропенію, мукозит, діарею

та блювання [32]. У таких випадках застосовують антидот уридину триацетат.

Деякі фактори ризику розвитку кардіотоксичності фторпіримідинів пов'язують з попередньо перенесеними серцево-судинними захворюваннями, тривалою інфузійною терапією та супутнім лікуванням цисплатином [33]. Разом із тим, систематичний огляд за цією проблемою виявив суперечливі результати [26]. Незважаючи на це, для пацієнтів високого ризику, які потребують додаткового хіміотерапевтичного лікування, розглядають можливість заміни фторпіримідинів на лікарські засоби з безпечнішим кардіологічним профілем. Зокрема, рекомендують ралтітрексед, який є безпечнішим при лікуванні пацієнтів з високим ризиком кардіотоксичності, порівняно із застосуванням 5-фторурацилу [34].

Основні схеми ад'ювантної та неоад'ювантної хіміотерапії РМЗ включають використання антрациклінів і трастузумабу, які є одними з найефективніших протипухлинних препаратів, але вони обтяжені вираженою кардіотоксичністю [35], особливо доксорубіцин [36]. Основне ураження серця виражається у прогресуючому збільшенні фіброзу міокарда [37], що клінічно варіює від зниження фракції викиду лівого шлуночка до симптоматичної СН.

Тому оцінка серцевої функції до, під час і після лікування є медичною необхідністю для таких пацієнтів для запобігання виникненню кардіотоксичних ефектів, обмеження їх частоти та регулювання протипухлинної терапії. Функцію шлуночків можна дослідити за допомогою ехокардіографії з вимірюванням фракції викиду. Остання, яка спочатку вважалася золотим стандартом, має неоптимальну відтворюваність, залежить від оператора і не здатна відобразити регіональну функцію серця, а лише загальну. Окремі автори вважають, що зниження фракції викиду лівого шлуночка є відстроченим процесом в еволюції захворювання [38, 39, 40].

Позаклітинний об'єм міокарда (ПОМ), який класично визначають за допомогою магнітно-резонансної і комп'ютерної томографії, вважають одним із ранніх маркерів ушкодження міокарда, що відображає втрату міокардіоцитів і розвиток фіброзу [41, 42, 43] та тісно корелює з гістологічними змінами [44]. За даними окремих авторів цей показник добре зарекомендував себе при дослідженні кардіотоксичних ефектів при хіміотерапії РМЗ [45, 46, 47, 48]. Так, за даними [49] визначення ПОМ за допомогою комп'ютерної томографії у хворих на РМЗ, які проходять неад'ювантну хіміотерапію адриаміцином та комбінацією епірубіцину і трастузумабу, довело валідність цього показника як раннього візуалізаційного маркера ушкодження

міокарда, навіть за відсутності клінічних, ехокардіографічних або електрокардіографічних ознак ураження серця через рік і через п'ять років після закінчення лікування. Автори пояснюють отриманий результат субклінічним ушкодженням міокарда антибластичними токсикантами, що спричиняють набряк тканин, який з часом еволюціонує у фіброз. Аналогічний результат було отримано й іншими авторами [50, 51, 52].

Одним із чутливих маркерів ішемічних ушкоджень міокарда, у тому числі мінімальних (мінорних), є рівень у сироватці крові високочутливого тропоніну Т (hs-TnT). Підвищення плазматичного пулу тропонінів у пацієнтів з гострою або хронічною СН без інфаркту міокарда або гострого коронарного синдрому зазвичай належить до індикаторів збільшення ризику серцево-судинної і загальної смерті, смерті від СН та інших кардіоваскулярних подій.

За даними серійних аналізів, глобальна поздовжня деформація стінки лівого шлуночка та зростання вмісту у крові hs-TnT забезпечили надійний і неінвазивний метод прогнозування серцевої дисфункції у пацієнтів, які отримували хіміотерапію на основі антрациклінів. Аналогічні результати наведені і в роботах інших авторів.

У кількох дослідженнях було проаналізовано різні серцево-судинні біомаркери на початковому етапі перед початком протипухлинної терапії. Одне з досліджень ураження серця з використанням міокардальних тропонінів продемонструвало часте субклінічне ураження у пацієток із гінекологічним раком. Значний відсоток нелікованих хворих на рак яєчників мали вищі значення тропоніну I, порівняно з іншими хірургічними пацієнтками з незлоякісними утвореннями або ендометріозом. У пошуках кращих інструментів для прогнозування серцевих ускладнень хіміотерапії антрациклінами вивчали корисність hs-TnT у пацієнтів з різними типами солідного і гематологічного раку до і під час терапії. Підвищені вихідні рівні hs-TnT визначили підгрупу пацієнтів із високим ризиком розвитку серцевих ускладнень після хіміотерапії.

В іншому дослідженні, опублікованому в 2015 році, було проаналізовано кілька циркулюючих серцево-судинних гормонів, а також рівні hs-TnT, включно NT-proBNP, перед початком лікування раку. Автори виявили підвищений рівень серцево-судинних біомаркерів у пацієнтів з нелікованим раком. Крім того, рівні серцевих біомаркерів зростали паралельно зі стадією пухлини і були тісно пов'язані зі смертністю від усіх причин під час спостереження. Механізм, що лежить в основі цього явища, залишився незрозумілим, оскільки

не було підтверджено жодних клінічних проявів серцевих захворювань.

Використовуючи запропоновану базову оцінку для стратифікації серцево-судинного ризику в пацієнтів з онкологічними захворюваннями до початку лікування, в дослідженні були виділені групи пацієнтів з низьким і помірним серцево-судинним ризиком. У цих групах відмічали значні відмінності між групами при порівнянні рівнів серцево-судинних біомаркерів. Серед хворих з вперше діагностованою неоплазією товстої кишки до початку будь-якої протиракової терапії були виявлені пацієнти з підвищеними рівнями hs-TnT і NT-proBNP порівняно зі здоровою групою. Показники залишалися вищими й тоді, коли група була розділена за віком. Цікаво, що хоча рівні hs-TnT і NT-proBNP були вищими у хворих на рак товстої

кишки, вони були нижчими порівняно з традиційними рівнями за умов гострого коронарного синдрому і серцевої недостатності, що дало змогу висунути гіпотезу про те, що базові значення hs-TnT і NT-proBNP при раку відрізняються від загальноприйнятих величин при ішемічній хворобі та СН, з різними пороговими значеннями залежно від віку. Отже, у хворих на РТК, які не отримували лікування, виникає певний ступінь ураження серцево-судинної системи не залежно від віку чи супутніх захворювань. Про це свідчили збільшені ліві камери серця на ехокардіографії та підвищені рівні серцево-судинних біомаркерів, порівняно зі здоровими людьми. Через незначні відмінності на початковому рівні були запропоновані відповідні граничні значення серцево-судинних біомаркерів, адаптовані для онкопацієнтів (табл.).

Таблиця. Порівняння рівнів серцевих біомаркерів у пацієнтів з низьким або середнім ризиком розвитку серцевих захворювань після лікування раку

Показник	Низький ризик, n=32	Середній ризик, n=21	p
hs-TnT, нг/л	5,70 (5,83–8,09)	18,10 (11,21–30,98)	<
NT-proBNP, пг/мл	82,13 (80,61–242,09)	358,30 (334,43–1322,90)	<

Наведена базова проформа оцінки, що включає серцево-судинні біомаркери hs-TnT і NT-proBNP, є простим у використанні інструментом для онкологів при визначенні серцево-судинного ризику в пацієнтів з онкологічними захворюваннями до початку лікування.

Визначення вмісту в сироватці крові hs-TnT і NT-proBNP відповідає рекомендаціям Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology) у співпраці з Європейською асоціацією гематологів, Європейським товариством терапевтичних радіологів та онкологів і Міжнародним кардіоонкологічним товариством, у яких міститься новітня інформація щодо діагностики, лікування та профілактики серцево-судинної токсичності, зумовленої терапією раку. У рекомендаціях зазначено, що перед призначенням протипухлинної хіміотерапії з метою оцінювання ризику її токсичного

впливу на серцево-судинну систему доцільно встановити базову стратифікацію ризику серцево-судинної токсичності. При високому ризику серцево-судинної токсичності протипухлинної терапії пацієнта повинен проконсультувати кардіоонколог, при помірному – пацієнту слід забезпечити ретельний моніторинг серцево-судинної системи. При низькому ризику пацієнта скеровують до кардіоонколога тільки у разі розвитку нових або неконтрольованих побічних явищ із боку серцево-судинної системи, викликані протипухлинною хіміотерапією. Зазначена стратегія повинна стати “золотим” стандартом призначення цитостатичної хіміотерапії, а у випадку появи ознак кардіотоксичності тісна співпраця онколога та кардіоонколога є запорукою вибору персоналізованої хіміотерапії раку, що в кінцевому підсумку дозволить покращити результати лікування онкохворих.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Cancer, physical activity, and exercise / J. C. Brown, K. Winters-Stone, A. Lee, K. H. Schmitz // *Comprehensive Physiology*. – 2012. – Vol. 2, No. 4. – P. 2775–2809. – DOI: <https://doi.org/10.1002/cphy.c120005>.

2. Incidence and mortality of female breast cancer in the Asia-Pacific region / D. R. Youlden, S. M. Cramb, C. H. Yip, P. D. Baade // *Cancer biology & medicine*. - 2014. – Vol. 11, No. 2. – P. 101–115. – DOI: <https://doi.org/10.7497/j.issn.2095-3941.2014.02.005>.

3. Clinical significance and diagnostic capacity of serum TK1, CEA, CA 19-9 and CA 72-4 levels in gastric and colorectal cancer patients / S. Ning, W. Wei, J. Li [et al.] // *Journal of Cancer*. – 2018. – Vol. 9, No. 3. – P. 494–501. – DOI: <https://doi.org/10.7150/jca.21562>.
4. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients / J. Arends, P. Bachmann, V. Baracos [et al.] // *Clinical Nutrition*. – 2017. – Vol. 36, No. 1. – P. 11–48. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.07.015>.
5. Variations of circulating cardiac biomarkers during and after anthracycline-containing chemotherapy in breast cancer patients / P. Frères, N. Bouznad, L. Servais [et al.] // *BMC Cancer*. – 2018. – Vol. 18, No. 1. – P. 102. – DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4015-4>.
6. Shared risk factors in cardiovascular disease and cancer / R. J. Koene, A. E. Prizment, A. Blaes, S. H. Konety // *Circulation*. – 2016. – Vol. 133, No. 11. – P. 1104–1114. – DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020406>.
7. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction / S. Ather, W. Chan, B. Bozkurt [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2012. – Vol. 59, No. 11. – P. 998–1005. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.11.040>.
8. Patients with heart failure have an increased risk of incident cancer / T. Hasin, Y. Gerber, S. M. McNallan [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2013. – Vol. 62, No. 10. – P. 881–886. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.04.088>.
9. Incidence of cancer in patients with chronic heart failure: a long-term follow-up study // A. Banke, M. Schou, L. Videbaek [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2016. – Vol. 18, No. 3. – P. 260–266. – DOI: <https://doi.org/10.1002/ehfj.472>.
10. Heart failure after myocardial infarction is associated with increased risk of cancer / T. Hasin, Y. Gerber, S. A. Weston [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2016. – Vol. 68, No. 3. – P. 265–271. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.04.053>.
11. Murphy K. T. The pathogenesis and treatment of cardiac atrophy in cancer cachexia // *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. – 2016. – Vol. 310, No. 4. – P. H466–H477. – DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00720.2015>.
12. Cardiovascular biomarkers in patients with cancer and their association with all-cause mortality / N. Pavo, M. Raderer, M. Hülsmann [et al.] // *Heart*. – 2015. – Vol. 101, No. 23. – P. 1874–1880. – DOI: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-307848>.
13. N-terminal probrain natriuretic peptide is associated with a future diagnosis of cancer in patients with coronary artery disease / J. Tuñón, J. Higuera, N. Tarín [et al.] // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, No. 6. – P. e0126741. – DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126741>.
14. Heart Failure Stimulates Tumor Growth by Circulating Factors / C. W. Meijers, M. Maglione, S. J. L. Bakker [et al.] // *Circulation*. – 2018. – Vol. 138, No. 7. – P. 678–691. – DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030816>.
15. Plasma levels of alpha-1-antichymotrypsin are elevated in patients with chronic heart failure, but are of limited prognostic value / S. I. Lok, D. J. Lok, P. van der Weide [et al.] // *Netherlands heart journal*. – 2014. – Vol. 22, No. 9. – P. 391–395. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s12471-014-0584-2>.
16. Novel biomarker candidates for colorectal cancer metastasis: a meta-analysis of in vitro studies / N. P. Long, W. J. Lee, N. T. Huy // *Cancer Informatics*. – 2016. – No. 15 (Suppl. 4). – P. 11–17. – DOI: <https://doi.org/10.4137/CIN.S40301>.
17. Up-regulation of SERPINA3 correlates with high mortality of melanoma patients and increased migration and invasion of cancer cells // J. Zhou, Y. Cheng, L. Tang // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8, No. 12. – P. 18712–18725. – DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9409>.
18. Quantitative proteomic analysis exploring progression of colorectal cancer: modulation of the serpin family / J. Peltier, J. P. Roperch, S. Audebert [et al.] // *Journal of proteomics*. – 2016. – Vol. 148. – P. 139–148. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2016.07.031>.
19. Hepatic acute phase proteins-regulation by IL-6- and IL-1-type cytokines involving STAT3 and its crosstalk with NF- κ B-dependent signaling // J. G. Bode, U. Albrecht, D. Häussinger [et al.] // *European Journal of Cell Biology*. – 2012. – Vol. 91, No. 6–7. – P. 496–505. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2011.09.008>.
20. Prediction of colorectal cancer diagnosis based on circulating plasma proteins / S. Surinova, M. Choi, S. Tao [et al.] // *EMBO molecular medicine*. – 2015. – Vol. 7, No. 9. – P. 1166–1178. – DOI: <https://doi.org/10.15252/emmm.201404873>.
21. Tumor p38MAPK signaling enhances breast carcinoma vascularization and growth by promoting expression and deposition of pro-tumorigenic factors / M. Limoge, A. Safina, A. M. Truskinovsky // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8, No. 37. – P. 61969–61981. – DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18755>.
22. Saito N. Clinical significance of fibronectin expression in colorectal cancer / N. Saito, H. Nishimura, S. Kameoka // *Molecular medicine reports*. – 2008. – Vol. 1, No. 1. – P. 77–81.
23. Incidence of cardiotoxicity with the oral fluoropyrimidine capecitabine is typical of that reported with 5-fluorouracil / E. Van Cutsem, P. M. Hoff, J. L. Blum // *Annals of oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*. – 2002. – Vol. 13, No. 3. – P. 484–485. – DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdf108>.
24. Cardiotoxicity in cancer patients treated with 5-fluorouracil or capecitabine: a systematic review of incidence, manifestations and predisposing factors / A. Polk, M. Vaage-Nilsen, K. Vistisen, D. L. Nielsen // *Cancer Treatment Reviews*. – 2013. – Vol. 39, No. 8. – P. 974–984. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2013.03.005>.
25. Fluoropyrimidine-induced cardiotoxicity: manifestations, mechanisms, and management / M. E. Layoun, C. D. Wickramasinghe, M. V. Peralta, E. H. Yang // *Current Oncology Reports*. – 2016. – Vol. 18, No. 6. – P. 35. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s11912-016-0521-1>.
26. Fluorouracil induces myocardial ischemia with increases of plasma brain natriuretic peptide and lactic acid but without dysfunction of left ventricle / S. A. Jensen, P. Hasbak, J. Mortensen, J. B. Sørensen // *Journal of clinical oncology*. – 2010. – Vol. 28, No. 36. – P. 5280–5286. – DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.3953>.
27. Fluoropyrimidine-associated cardiotoxicity: a retrospective case-control study // I. Raber, S. Warack, J. Kanduri [et al.] // *Oncologist*. – 2020. – Vol. 25, No. 3. – P. 606–609. – DOI: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0762>.
28. Capecitabine-mediated heart failure in colorectal cancer: a case series / E. N. McAndrew, D. S. Jassal, B. A. Goldenberg, C. A. Kim // *European heart journal. Case reports*. – 2021. – Vol. 5, No. 3. – P. ytab079. – DOI: <https://doi.org/10.1093/ehjcr/ytab079>.
29. Uridine triacetate for severe fluoropyrimidine cardiotoxicity in a patient with thymidylate synthase gene variants / I. Raber, M. B. Frazer, J. A. Zerillo, A. Asnani // *JACC CardioOncology*. – 2020. – Vol. 2, No. 2. – P. 329–332. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.005>.
30. Use of raltitrexed as an alternative to 5-fluorouracil and capecitabine in cancer patients with cardiac history // C. Kelly,

- N. Bhuva, M. Harrison [et al.] // *European journal of cancer*. – 2013. – Vol. 49, No. 10. – P. 2303–2310. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.03.004>.
31. Comparison of survival, palliation, and quality of life with three chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: a multi-centre randomised trial // T. S. Maughan, R. D. James, D. J. Kerr [et al.] // *Lancet*. – 2002. – Vol. 359, No. 9317. – P. 1555–1563. – DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)08514-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)08514-8).
32. Pareek N. Activity and outcomes of a cardio-oncology service in the United Kingdom—a five-year experience / N. Pareek, J. Cevallos, P. Moliner [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2018. – Vol. 20, No. 12. – P. 1721–1731. – DOI: <https://doi.org/10.1002/ejhf.1292>.
33. Clinical experience of patients referred to a multidisciplinary cardio-oncology clinic: an observational cohort study / C. Kappel, M. Rushon, C. Johnson [et al.] // *Current oncology*. – 2019. – Vol. 26, No.3. – P. e322– e327. – DOI: <https://doi.org/10.3747/co.26.4509>.
34. Cardiac T1 mapping and extracellular volume (ECV) in clinical practice: A Comprehensive Review / P. Haaf, P. Garg, D. R. Messroghli [et al.] // *Journal of cardiovascular magnetic resonance*. – 2016. – Vol. 18, No. 1. – P. 89. – DOI: <https://doi.org/10.1186/s12968-016-0308-4>.
35. Novel Cardiac Magnetic Resonance Biomarkers: Native T1 and Extracellular Volume Myocardial Mapping / P. M. Cannò, L. Altabella, M. Petrini, [et al.] // *European heart journal supplements : journal of the European Society of Cardiology*. – 2016. – Vol. 18 (Suppl. E). – P. E64–E71. – DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suw022>.
36. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / T. A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo [et al.] // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42, No. 36. – P. 3599–3726. – DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
37. Measurement of Myocardial Extracellular Volume Fraction by Using Equilibrium Contrast-Enhanced CT: Validation against Histologic Findings / S. Bandula, S. K. White, A. S. Flett // *Radiology*. – 2013. – Vol. 269, No. 2. – P. 396–403. DOI: <https://doi.org/10.1148/radiology.13130130>.
38. Schindler T. H. Cardiac Computed Tomography-Derived Extracellular Volume Fraction in the Identification of Cardiotoxicity: Another Emerging Imaging Option / T. H. Schindler, V. Sharma, A. Bhandiwad // *International journal of cardiology. Heart & Vasculature*. – 2021. – Vol. 34. – P. 100806. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2021.100806>.
39. Cardiac computed Tomography-Derived Extracellular Volume Fraction in Late Anthracycline-Induced Cardiotoxicity / K. Egashira, D. Sueta, M. Tomiguchi, [et al.] // *International Journal of Cardiology. Heart & Vasculature*. – 2021. – Vol. 34. – P. 100797. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2021.100797>.
40. Additional Nodal Disease Prediction in Breast Cancer with Sentinel Lymph Node Metastasis Based on Clinicopathological Features / P. Orsaria, E. Caredda, F. Genova [et al.] // *Anticancer research*. – 2018. – Vol. 38, No. 4. – P. 2109–2117. – DOI: <https://doi.org/10.21873/anticancer.12451>.
41. Assessment of Myocardial Extracellular Volume on Body Computed Tomography in Breast Cancer Patients Treated with Anthracyclines / C. B. Monti, M. Zanardo, T. Bosetti, [et al.] // *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*. – 2020. – Vol. 10, No. 5. – P. 934–944. – DOI: <https://doi.org/10.21037/qims.2020.04.05>.
42. Quantification of Extracellular Volume in CT in Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: New Frontiers in Assessing the Cardiotoxicity of Anthracyclines and Trastuzumab / M. Chiocchi, M. Cerocchi, F. Di Tosto [et al.] // *Journal of personalized medicine*. – 2023. – Vol. 13, No. 2. — P. 199. – DOI: <https://doi.org/10.3390/jpm13020199>.
43. Anthracycline-Associated T1 Mapping Characteristics Are Elevated Independent of the Presence of Cardiovascular Comorbidities in Cancer Survivors / J. H. Jordan, S. Vasu, T. M. Morgan, [et al.] // *Circulation. Cardiovascular imaging*. – 2016. – Vol. 9, No. 8. – P. e004325. – DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.115.004325>.
44. Anthracycline Therapy is Associated With Cardiomyocyte Atrophy and Preclinical Manifestations of Heart Disease / T. Ferreira de Souza, T. Quinaglia A. C. Silva, F. Osorio Costa, [et al.] // *JACC. Cardiovascular Imaging*. – 2018. – Vol. 11, No. 8. – P. 1045–1055. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.05.012>.
45. Cardiac MRI Myocardial Functional and Tissue Characterization Detects Early Cardiac Dysfunction in a Mouse Model of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity / N. K. Naresh, S. Misener, Z. Zhang, [et al.] // *NMR in biomedicine*. – 2020. – Vol. 33, No. 9. – P. e4327. – DOI: <https://doi.org/10.1002/nbm.4327>.
46. Біологічні маркери та їх застосування при серцевій недостатності. Консенсус Всеукраїнської асоціації кардіологів України, Всеукраїнської асоціації фахівців із серцевої недостатності та Української асоціації фахівців з невідкладної кардіології / Л. Г. Воронков, О. Є. Березін, В. Ю. Жарінова [та ін.] // *Український кардіологічний журнал*. – 2019. – Т. 26, № 2. – С. 11–22. URL: <https://ucardioj.com.ua/index.php/UJC/article/view/168>
47. Changes in cardiovascular biomarkers with breast cancer therapy and associations with cardiac dysfunction / B. G. Demissei, R. A. Hubbard, L. Zhang [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2020. – Vol. 9, No. 2. – P. e014708. – DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014708>.
48. Two-dimensional speckle tracking echocardiography combined with high-sensitive cardiac troponin T in early detection and prediction of cardiotoxicity during epirubicin-based chemotherapy / Y. Kang, X. Xu, L. Cheng [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2014. – Vol. 16. – P. 300–308. – DOI: <https://doi.org/10.1002/ejhf.8>.
49. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy / D. Cardinale, M. T. Sandri, A. Colombo [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109, No. 22. – P. 2749–2754. – DOI: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000130926.51766.CC>.
50. What is causing extremely elevated amino terminal brain natriuretic peptide in cancer patients? / J. Popat, A. Rivero, P. Pratap, M. Guglin // *Congestive heart failure*. – 2013. – Vol. 19, No. 3. – P. 143–148. – DOI: <https://doi.org/10.1111/chf.12018>.
51. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: A position statement and new risk assessment tools from the cardio-oncology study group of the heart failure association of the European society of cardiology in collaboration with the international cardio-oncology society / A. R. Lyon, S. Dent, S. Stanway [et al.] // *European journal of heart failure*. – 2020. – Vol. 22, No. 11. – P. 1945–1960. – DOI: <https://doi.org/10.1002/ejhf.1920>.
52. Basic cardiovascular risk assessment in naïve patients with colon cancer / L. Radulescu, L. Avram, E. Buzdugan [et al.] // *Experimental and therapeutic medicine*. – 2022. – Vol. 23, No. 5. – P. 318. DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2022.11247>.

REFERENCES

- Brown, J. C., Winters-Stone, K., Lee, A., & Schmitz, K. H. (2012). Cancer, physical activity, and exercise. *Comprehensive Physiology*, 2(4), 2775–2809. <https://doi.org/10.1002/cphy.c120005>.
- Youlten, D.R., Cramb, S.M., Yip, C.H., & Baade, P.D. (2014). Incidence and mortality of female breast cancer in the Asia-Pacific region. *Cancer Biology & Medicine*, 11(2), 101–115. <https://doi.org/10.7497/j.issn.2095-3941.2014.02.005>.
- Ning, S., Wei, W., Li, J., Hou, B., Zhong, J., Xie, Y., Liu, H., Mo, X., Chen, J., & Zhang, L. (2018). Clinical significance and diagnostic capacity of serum TK1, CEA, CA 19-9 and CA 72-4 levels in gastric and colorectal cancer patients. *Journal of Cancer*, 9(3), 494–501. <https://doi.org/10.7150/jca.21562>.
- Arends, J., Bachmann, P., Baracos, V., Barthelemy, N., Bertz, H., Bozzetti, F., Fearon, K., Hütterer, E., Isenring, E., Kaasa, S., Krznaric, Z., Laird, B., Larsson, M., Laviano, A., Mühlebach, S., Muscaritoli, M., Oldervoll, L., Ravasco, P., Solheim, T., Strasser, F., ... Preiser, J. C. (2017). ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 36(1), 11–48. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.07.015>.
- Frères, P., Bouznad, N., Servais, L., Josse, C., Wenric, S., Poncin, A., Thiry, J., Moonen, M., Oury, C., Lancellotti, P., Bours, V., & Jerusalem, G. (2018). Variations of circulating cardiac biomarkers during and after anthracycline-containing chemotherapy in breast cancer patients. *BMC Cancer*, 18(1), 102. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4015-4>.
- Koene, R. J., Prizment, A. E., Blaes, A., & Konety, S. H. (2016). Shared Risk Factors in Cardiovascular Disease and Cancer. *Circulation*, 133(11), 1104–1114. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020406>.
- Ather, S., Chan, W., Bozkurt, B., Aguilar, D., Ramasubbu, K., Zachariah, A. A., Wehrens, X. H., & Deswal, A. (2012). Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *59 (11)*, 998-1005. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.11.040>.
- Hasin, T., Gerber, Y., McNallan, S.M., Weston, S.A., Kushwaha, S.S., Nelson, T.J., Cerhan, J.R., & Roger, V.L. (2013). Patients with heart failure have an increased risk of incident cancer. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(10), 881-886. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.04.088>.
- Banke, A., Schou, M., Videbaek, L., Møller, J. E., Torp-Pedersen, C., Gustafsson, F., Dahl, J. S., Køber, L., Hildebrandt, P. R., & Gislason, G. H. (2016). Incidence of cancer in patients with chronic heart failure: a long-term follow-up study. *European Journal of Heart Failure*, 18 (3), 260-266. <https://doi.org/10.1002/ejhf.472>.
- Hasin, T., Gerber, Y., Weston, S. A., Jiang, R., Killian, J.M., Manemann, S. M., Cerhan, J.R., & Roger, V.L. (2016). Heart Failure After Myocardial Infarction Is Associated With Increased Risk of Cancer. *Journal of the American College of Cardiology*, 68 (3), 265-271. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.04.053>.
- Murphy K.T. (2016). The pathogenesis and treatment of cardiac atrophy in cancer cachexia. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 310(4), H466–H477. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00720.2015>.
- Pavo, N., Raderer, M., Hülsman, M., Neuhold, S., Adlbrecht, C., Strunk, G., Goliash, G., Gisslinger, H., Steger, G. G., Hejna, M., Köstler, W., Zöchbauer-Müller, S., Marosi, C., Kornek, G., Auerbach, L., Schneider, S., Parschalk, B., Scheithauer, W., Pirker, R., Drach, J., ... Pacher, R. (2015). Cardiovascular biomarkers in patients with cancer and their association with all-cause mortality. *Heart (British Cardiac Society)*, 101(23), 1874–1880. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-307848>.
- Tuñón, J., Higuera, J., Tarín, N., Cristóbal, C., Lorenzo, Ó., Blanco-Colio, L., Martín-Ventura, J. L., Huelmos, A., Alonso, J., Aceña, Á., Pello, A., Carda, R., Asensio, D., Mahillo-Fernández, I., López Bescós, L., Egido, J., & Farré, J. (2015). N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Is Associated with a Future Diagnosis of Cancer in Patients with Coronary Artery Disease. *PLoS one*, 10(6), e0126741. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126741>.
- Meijers, W.C., Maglione, M., Bakker, S.J.L., Oberhuber, R., Kieneker, L. M., de Jong, S., Haubner, B. J., Nagengast, W. B., Lyon, A. R., van der Vegt, B., van Veldhuisen, D.J., Westenbrink, B.D., van der Meer, P., Silljé, H.H.W., & de Boer, R. A. (2018). Heart Failure Stimulates Tumor Growth by Circulating Factors. *Circulation*, 138(7), 678–691. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030816>.
- Lok, S.I., Lok, D.J., van der Weide, P., Winkens, B., Bruggink-André de la Porte, P.W., Doevendans, P.A., de Weger, R.A., van der Meer, P., & de Jonge, N. (2014). Plasma levels of alpha-1-antichymotrypsin are elevated in patients with chronic heart failure, but are of limited prognostic value. *Netherlands heart journal : monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation*, 22(9), 391-395. <https://doi.org/10.1007/s12471-014-0584-2>.
- Long, N.P., Lee, W.J., Huy, N.T., Lee, S.J., Park, J.H., & Kwon, S.W. (2016). Novel Biomarker Candidates for Colorectal Cancer Metastasis: A Meta-analysis of In Vitro Studies. *Cancer informatics*, 15(Suppl 4), 11-17. <https://doi.org/10.4137/CIN.S40301>.
- Zhou, J., Cheng, Y., Tang, L., Martinka, M., & Kalia, S. (2017). Up-regulation of SERPINA3 correlates with high mortality of melanoma patients and increased migration and invasion of cancer cells. *Oncotarget*, 8 (12), 18712-18725. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9409>.
- Peltier, J., Roperch, J.P., Audebert, S., Borg, J.P., & Camoin, L. (2016). Quantitative proteomic analysis exploring progression of colorectal cancer: Modulation of the serpin family. *Journal of Proteomics*, 148, 139-148. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2016.07.031>.
- Bode, J. G., Albrecht, U., Häussinger, D., Heinrich, P. C., & Schaper, F. (2012). Hepatic acute phase proteins-regulation by IL-6- and IL-1-type cytokines involving STAT3 and its crosstalk with NF-κB-dependent signaling. *European journal of cell biology*, 91(6-7), 496-505. <https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2011.09.008>.
- Surinova, S., Choi, M., Tao, S., Schüffler, P.J., Chang, C.Y., Clough, T., Vysloužil, K., Khoylou, M., Srovnal, J., Liu, Y., Matondo, M., Hüttenhain, R., Weisser, H., Buhmann, J.M., Hajdúch, M., Brenner, H., Vitek, O., & Aebbersold, R. (2015). Prediction of colorectal cancer diagnosis based on circulating plasma proteins. *EMBO Molecular Medicine*, 7 (9), 1166-1178. <https://doi.org/10.15252/emmm.201404873>.
- Limoge, M., Safina, A., Truskinovsky, A.M., Aljahdali, I., Zonneville, J., Gruevski, A., Arteaga, C.L., & Bakin, A.V. (2017). Tumor p38MAPK signaling enhances breast carcinoma vascularization and growth by promoting expression and deposition of pro-tumorigenic factors. *Oncotarget*, 8 (37), 61969-61981. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18755>.
- Saito, N., Nishimura, H., & Kameoka, S. (2008). Clinical significance of fibronectin expression in colorectal cancer. *Molecular Medicine Reports*, 1 (1), 77-81.
- Van Cutsem, E., Hoff, P. M., Blum, J. L., Abt, M., & Osterwalder, B. (2002). Incidence of cardiotoxicity with the oral fluoropyrimidine capecitabine is typical of that reported with 5-flu

- orouracil. *Annals of oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 13 (3), 484-485. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdf108>.
24. Polk, A., Vaage-Nilsen, M., Vistisen, K., & Nielsen, D.L. (2013). Cardiotoxicity in cancer patients treated with 5-fluorouracil or capecitabine: a systematic review of incidence, manifestations and predisposing factors. *Cancer Treatment Reviews*, 39 (8), 974-984. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2013.03.005>.
25. Layoun, M.E., Wickramasinghe, C.D., Peralta, M.V., & Yang, E.H. (2016). Fluoropyrimidine-Induced Cardiotoxicity: Manifestations, Mechanisms, and Management. *Current Oncology Reports*, 18 (6), 35. <https://doi.org/10.1007/s11912-016-0521-1>.
26. Jensen, S.A., Hasbak, P., Mortensen, J., & Sørensen, J.B. (2010). Fluorouracil induces myocardial ischemia with increases of plasma brain natriuretic peptide and lactic acid but without dysfunction of left ventricle. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 28 (36), 5280-5286. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.3953>.
27. Raber, I., Warack, S., Kanduri, J., Pribish, A., Godishala, A., Abovich, A., Orbite, A., Dommaraju, S., Frazer, M., Peters, M.L., & Asnani, A. (2020). Fluoropyrimidine-Associated Cardiotoxicity: A Retrospective Case-Control Study. *The Oncologist*, 25 (3), e606-e609. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0762>.
28. McAndrew, E.N., Jassal, D.S., Goldenberg, B.A., & Kim, C.A. (2021). Capecitabine-mediated heart failure in colorectal cancer: a case series. *European Heart Journal. Case Reports*, 5 (3), ytab079. <https://doi.org/10.1093/ehjcr/ytab079>
29. Raber, I., Frazer, M.B., Zerillo, J.A., & Asnani, A. (2020). Uridine Triacetate for Severe Fluoropyrimidine Cardiotoxicity in a Patient With Thymidylate Synthase Gene Variants. *JACC. CardioOncology*, 2 (2), 329-332. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.005>.
30. Kelly, C., Bhuvu, N., Harrison, M., Buckley, A., & Saunders, M. (2013). Use of raltitrexed as an alternative to 5-fluorouracil and capecitabine in cancer patients with cardiac history. *European Journal of Cancer*, 49 (10), 2303-2310. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.03.004>.
31. Maughan, T.S., James, R.D., Kerr, D.J., Ledermann, J.A., McArdle, C., Seymour, M.T., Cohen, D., Hopwood, P., Johnston, C., Stephens, R.J., & British MRC Colorectal Cancer Working Party (2002). Comparison of survival, palliation, and quality of life with three chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet*, 359 (9317), 1555-1563. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)08514-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)08514-8).
32. Pareek, N., Cevallos, J., Moliner, P., Shah, M., Tan, L.L., Chambers, V., Baksi, A.J., Khattar, R.S., Sharma, R., Rosen, S.D., & Lyon, A.R. (2018). Activity and outcomes of a cardio-oncology service in the United Kingdom—a five-year experience. *European Journal of Heart Failure*, 20 (12), 1721-1731. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1292>.
33. Kappel, C., Rushton, M., Johnson, C., Aseyev, O., Small, G., Law, A., Ivars, J., & Dent, S. (2019). Clinical experience of patients referred to a multidisciplinary cardio-oncology clinic: an observational cohort study. *Current Oncology*, 26 (3), e322-e327. <https://doi.org/10.3747/co.26.4509>.
34. Haaf, P., Garg, P., Messroghli, D.R., Broadbent, D.A., Greenwood, J.P., & Plein, S. (2016). Cardiac T1 Mapping and Extracellular Volume (ECV) in clinical practice: a comprehensive review. *Journal of cardiovascular magnetic resonance: Official Journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*, 18 (1), 89. <https://doi.org/10.1186/s12968-016-0308-4>.
35. Cannàò, P.M., Altabella, L., Petrini, M., Ali, M., Secchi, F., & Sardanelli, F. (2016). Novel cardiac magnetic resonance biomarkers: native T1 and extracellular volume myocardial mapping. *European heart journal supplements: Journal of the European Society of Cardiology*, 18 (Suppl E), E64-E71. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suw022>.
36. McDonagh, T.A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R.S., Baumgartner, H., Böhm, M., Burri, H., Butler, J., Čelutkienė, J., Chioncel, O., Cleland, J.G.F., Coats, A.J.S., Crespo-Leiro, M.G., Farmakis, D., Gilard, M., Heymans, S., Hoes, A.W., Jaarsma, T., Jankowska, E.A., Lainscak, M., ... ESC Scientific Document Group (2021). *2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure*. *European Heart Journal*, 42 (36), 3599-3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
37. Bandula, S., White, S.K., Flett, A.S., Lawrence, D., Pugliese, F., Ashworth, M.T., Punwani, S., Taylor, S.A., & Moon, J.C. (2013). Measurement of myocardial extracellular volume fraction by using equilibrium contrast-enhanced CT: validation against histologic findings. *Radiology*, 269 (2), 396-403. <https://doi.org/10.1148/radiology.13130130>.
38. Schindler, T.H., Sharma, V., & Bhandiwad, A. (2021). Cardiac computed tomography-derived extracellular volume fraction in the identification of cardiotoxicity: Another emerging imaging option. *International journal of cardiology. Heart & Vasculature*, 34, 100806. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2021.100806>.
39. Egashira, K., Sueta, D., Tomiguchi, M., Kidoh, M., Oda, S., Usuku, H., Hidaka, K., Goto-Yamaguchi, L., Sueta, A., Komorita, T., Takae, M., Oike, F., Fujisue, K., Yamamoto, E., Hanatani, S., Takashio, S., Arima, Y., Araki, S., Kaikita, K., Matsushita, K., ... Tsujita, K. (2021). Cardiac computed tomography-derived extracellular volume fraction in late anthracycline-induced cardiotoxicity. *International journal of cardiology. Heart & Vasculature*, 34, 100797. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2021.100797>.
40. Orsaria, P., Caredda, E., Genova, F., Materazzo, M., Capuano, I., Vanni, G., Granai, A.V., DE Majo, A., Portarena, I., Sileri, P., Petrella, G., Palombi, L., & Buonomo, O.C. (2018). Additional Nodal Disease Prediction in Breast Cancer with Sentinel Lymph Node Metastasis Based on Clinicopathological Features. *Anticancer Research*, 38 (4), 2109-2117. <https://doi.org/10.21873/anticancer.12451>.
41. Monti, C.B., Zanardo, M., Bosetti, T., Ali, M., De Benedictis, E., Luporini, A., Secchi, F., & Sardanelli, F. (2020). Assessment of myocardial extracellular volume on body computed tomography in breast cancer patients treated with anthracyclines. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, 10 (5), 934-944. <https://doi.org/10.21037/qims.2020.04.05>.
42. Chiocchi, M., Cerocchi, M., Di Tosto, F., Rosenfeld, R., Pasqualetto, M., Vanni, G., De Stasio, V., Pugliese, L., Di Donna, C., Idone, G., Muscoli, S., Portarena, I., Roselli, M., Garaci, F., & Floris, R. (2023). Quantification of Extracellular Volume in CT in Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: New Frontiers in Assessing the Cardiotoxicity of Anthracyclines and Trastuzumab. *Journal of Personalized Medicine*, 13 (2), 199. <https://doi.org/10.3390/jpm13020199>.
43. Jordan, J.H., Vasu, S., Morgan, T.M., D'Agostino, R.B., Jr, Meléndez, G.C., Hamilton, C.A., Arai, A.E., Liu, S., Liu, C.Y., Lima, J.A., Bluemke, D.A., Burke, G.L., & Hundley, W.G. (2016). Anthracycline-Associated T1 Mapping Characteristics Are Elevated Independent of the Presence of Cardiovascular Comorbidities in Cancer Survivors. *Circulation. Cardiovascular imaging*, 9(8), e004325. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.115.004325>.
44. Ferreira de Souza, T., Quinaglia A C Silva, T., Osorio Costa, F., Shah, R., Neilan, T.G., Velloso, L., Nadruz, W., Brenelli, F., Sposito, A.C., Matos-Souza, J.R., Cendes, F., Coelho, O.R., Jerosch-Herold, M., & Coelho-Filho, O. R. (2018). Anthracycline Therapy is Associated With Cardiomyocyte Atrophy and

- Preclinical Manifestations of Heart Disease. *JACC. Cardiovascular Imaging*, 11 (8), 1045-1055. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.05.012>.
45. Naresh, N.K., Misener, S., Zhang, Z., Yang, C., Ruh, A., Bertolino, N., Epstein, F.H., Collins, J.D., Markl, M., Procissi, D., Carr, J.C., & Allen, B.A. (2020). Cardiac MRI Myocardial Functional and Tissue Characterization Detects Early Cardiac Dysfunction in a Mouse Model of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity. *NMR in Biomedicine*, 33 (9), e4327. <https://doi.org/10.1002/nbm.4327>.
46. Voronkov, L.G., Berezin, O.E., Zharinova, V.Yu., Zhebel, V.M., Koval, O.A., Rudyk, Yu.S., Parkhomenko, O.M., & Tseluiko V.Y. (2019) Biological markers and their application in heart failure. Consensus of the All-Ukrainian Association of Cardiologists of Ukraine, the All-Ukrainian Association of Heart Failure Specialists and the Ukrainian Association of Emergency Cardiology Specialists. *Ukrainian Journal of Cardiology*, 26 (2), 11-22. URL: <https://ucardioj.com.ua/index.php/UJC/article/view/168> [in Ukrainian].
47. Demissei, B.G., Hubbard, R.A., Zhang, L., Smith, A.M., Shelton, K., McDonald, C., Narayan, V., Domchek, S.M., DeMichele, A., Shah, P., Clark, A. S., Fox, K., Matro, J., Bradbury, A.R., Knollman, H., Getz, K.D., Armenian, S.H., Januzzi, J.L., Tang, W.H. W., Liu, P., ... Ky, B. (2020). Changes in Cardiovascular Biomarkers With Breast Cancer Therapy and Associations With Cardiac Dysfunction. *Journal of the American Heart Association*, 9 (2), e014708. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014708>.
48. Kang, Y., Xu, X., Cheng, L., Li, L., Sun, M., Chen, H., Pan, C., & Shu, X. (2014). Two-dimensional speckle tracking echocardiography combined with high-sensitive cardiac troponin T in early detection and prediction of cardiotoxicity during epirubicin-based chemotherapy. *European Journal of Heart Failure*, 16 (3), 300-308. <https://doi.org/10.1002/ejhf.8>.
49. Cardinale, D., Sandri, M. T., Colombo, A., Colombo, N., Boreri, M., Lamantia, G., Civelli, M., Peccatori, F., Martinelli, G., Fiorentini, C., & Cipolla, C.M. (2004). Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*, 109 (22), 2749-2754. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000130926.51766.CC>.
50. Popat, J., Rivero, A., Pratap, P., & Guglin, M. (2013). What is causing extremely elevated amino terminal brain natriuretic peptide in cancer patients?. *Congestive Heart Failure*, 19 (3), 143-148. <https://doi.org/10.1111/chf.12018>.
51. Lyon, A.R., Dent, S., Stanway, S., Earl, H., Brezden-Masley, C., Cohen-Solal, A., Tocchetti, C.G., Moslehi, J.J., Groarke, J. D., Bergler-Klein, J., Khoo, V., Tan, L. L., Anker, M. S., von Haehling, S., Maack, C., Pudil, R., Barac, A., Thavendiranathan, P., Ky, B., Neilan, T.G., ... Lenihan, D. (2020). 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. *European Journal of Heart Failure*, 22 (11), 1945-1960. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1920>.
52. Radulescu, L., Avram, L., Buzdugan, E., Crisan, D., Grosu, A., Grapa, C., Stoicescu, L., Donca, V., Crisan, S., Militaru, V., Buzoianu, A., & Radulescu, D. (2022). Basic cardiovascular risk assessment in naïve patients with colon cancer. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 23 (5), 318. <https://doi.org/10.3892/etm.2022.11247>.

Отримано 22.05.2023

Електронна адреса для листування: uglyar_t@tdmu.edu.uaT. YU. UGLYAR^{1,2}, O. S. KARASHIVSKA^{1,2}, L. V. NITEFOR¹I. Horbachevsky Ternopil National Medical University¹
Ternopil Regional Clinical Oncology Dispensary²**CARDIOTOXIC MANIFESTATIONS OF CHEMOTHERAPY OF MALIGNANT TUMORS: PATHOGENESIS AND DIAGNOSIS**

The article provides an overview of modern international guidelines for chemotherapeutic treatment of cancer patients with cardiovascular pathology. An analysis of the cardiotoxic manifestations of cytostatics, which are used for chemotherapy of malignant tumors, was carried out. The areas of prevention of side complications of chemotherapeutic treatment on the cardiovascular system have been determined.

Key words: malignant tumors; cytostatics; cardiovascular insufficiency; chemotherapy; cardiotoxic effects.